

Hépatite C : molécules actuelles et futures

Lawrence Serfaty

Service Hépatologie
Hôpital Saint-Antoine
Paris

Depuis Septembre 2011, le traitement standard de l'hépatite C génotype 1 est la trithérapie associant le boceprevir (MSD) ou le telaprevir (Janssen), inhibiteurs de la protéine NS3/NS4 du VHC, à la bithérapie pégylée. La durée du traitement, de 24 à 48 semaines, dépend de l'exposition ou non à un traitement antérieur, de l'existence ou non d'une cirrhose et de la réponse virologique sous traitement (réponse virologique rapide étendue). La trithérapie boceprevir est toujours précédée d'une phase initiale de bithérapie pégylée pendant 4 semaines. Les résultats des essais pivots évaluant la trithérapie indiquent un gain de réponse virologique soutenue d'environ 30% par rapport à la bithérapie pégylée.

Malgré ce gain d'efficacité considérable, la trithérapie est associée à de nouvelles problématiques comme l'émergence de variants résistants chez les patients non répondeurs, des effets secondaires plus fréquents et plus intenses comme l'anémie et les rash cutanés, et les interactions médicamenteuses. Le nombre de prises, trois par 24h, et le nombre de comprimés, jusqu'à 18 par jour, sont une nouvelle contrainte pour les patients. Les données d'un essai récent suggèrent que le telaprevir peut être administré en 2 prises par jour. Enfin, les patients infectés par d'autres génotypes ne sont pas candidat à la trithérapie, en dehors des génotypes 2 et peut être 4, sensibles au telaprevir. Les trithérapies avec des inhibiteurs de protéase de seconde génération comme le simeprevir (Janssen) ou le MK5172 (MSD), administrés sous la forme d'un comprimé par jour, semblent très efficaces avec peu d'effets secondaires.

D'autres schémas thérapeutiques sont en cours de développement, soit en association avec la bithérapie pégylée, soit sans interféron. Chez les patients difficiles à traités comme les répondeurs nuls à la bithérapie, la quadrithérapie (BMS) associant 2 inhibiteurs spécifiques, le daclastavir inhibiteur de NS5A et l'asunaprevir inhibiteur de protéase, à la bithérapie pégylée pendant 24 semaines semble être très prometteuse avec des taux de RVS supérieurs à 90%. Les essais de phase 3 sont en cours dans cette indication. Le sofosbuvir (Gilead), inhibiteur nucléosidique de la polymérase du VHC et pangénomique, est actuellement testé en association avec la ribavirine pour une durée de 12 à 24 semaines. Chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3, naïfs ou déjà exposés à un traitement, les études de phase 2 montrent qu'un traitement de 12 semaines permet d'obtenir des taux de RVS respectivement de 100% et 68%. Les essais de phase 3 sont en cours dans cette indication. Cependant, chez les patients infectés par un génotype 1 et non répondeurs à la bithérapie, les études de phase 2 montrent que ce schéma thérapeutique est associé à un taux élevé de rechute, suggérant la nécessité d'un traitement prolongé.

D'autres schémas sont en cours d'évaluation, comme les associations daclastavir + asunaprevir ou faldaprevir, inhibiteur de protéase, + BI207127, inhibiteur non nucléosidique de polymérase, + ribavirine (Boehringer), uniquement efficaces chez les patients infectés par le génotype 1b. Un essai de phase 2 évaluant l'association ABT-450r, inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, à 2 inhibiteurs de polymérase avec ou sans ribavirine (Abbott) pendant 8 à 12 semaines a montré des taux de RVS > 90% chez 445 patients infectés par le génotype 1, naïfs de traitement ou répondeurs nuls. Enfin d'autres classes thérapeutiques comme l'alisporivir (Novartis), inhibiteur de cyclophylène, et l'interféron lambda (BMS) sont en cours de développement.

Références

1. *Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. Liver Intern 2012 ;32:1477-92.*
2. *Sarrazin C, Hézode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2012;56 Suppl 1:S88-100.*
3. *Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. Liver Int. 2012 Feb;32 Suppl 1:88-102.*