

## Pourquoi l'avenir du traitement de l'hépatite C s'oriente vers une trithérapie



**C. TREPO – D. TAVAN – F. ROZIER**  
Hépatologie Hôtel Dieu  
Unité de Recherches sur les Hépatites  
(Inserm U271) – Lyon

**O**n estime qu'il existe probablement près de 600.000 cas d'infection à VHC en France dont le tiers au moins risque d'évoluer vers la cirrhose. Le problème thérapeutique est donc une priorité de Santé Publique, compte tenu du grand nombre de personnes concernées.

Le virus de l'hépatite C n'étant pas directement cytopathique, les lésions sont à médiation immune et les traitements peuvent donc agir, soit directement sur la réplication, soit via la cascade des effecteurs immunologiques, sur l'inflammation et la fibrose hépatique. Le but du traitement de l'hépatite C est donc, idéalement, d'éradiquer le virus, ou si cela n'est pas possible, de normaliser les transaminases afin d'empêcher la progression de la fibrose.

### La preuve de l'efficacité de l'interféron a précédé l'identification du virus

Historiquement, le traitement de l'hépatite C a été d'abord empirique et la preuve de l'efficacité de l'Interféron dans l'hépatite C (1986) a précédé l'identification du virus (1989). Même l'utilisation de la ribavirine reposait sur l'efficacité de cette dernière contre les flavivirus apparentés au VHC. Le mécanisme réel d'action de cette molécule reste en partie mystérieux, car, bien que l'on soupçonne qu'elle puisse avoir un faible effet antiviral, via l'ARN polymérase, l'essentiel de son activité repose probablement sur ses propriétés de modulation immunologique et de renforcement des réponses cellulaires de type TH1.

En pratique, l'association interféron-ribavirine qui s'est imposée comme le traitement de référence s'est révélée synergique grâce à des essais thérapeutiques pilotes. Il faut néanmoins souligner que l'absence de système de culture cellulaire et de modèle animal disponible, en dehors du chimpanzé, ne permet pas toujours une évaluation facile des mécanismes d'action des molécules antivirales candidates.

Cet empirisme premier est désormais relayé par les progrès rapides de la connaissance de la dynamique de réplication et de clairance virale qu'il a été possible d'étudier grâce à ces premiers antiviraux. En effet, au cours des dernières années, on a pu montrer que la cinétique du VHC est extrêmement rapide avec une demi-vie du virus de 2,5 h, et une production quotidienne massive de virions (de 100 à 1.000 milliards).

### Une capacité d'échappement du virion tant à la réponse immune qu'à la pression thérapeutique

Compte tenu du fort pourcentage d'erreurs de l'ARN polymérase qui favorise les mutations, on comprend qu'il existe, pour le VHC comme pour le VIH, une capacité d'échappement du virion aussi bien à la réponse immune qu'à la pression thérapeutique antivirale.

Enfin, comme pour le VIH, les sites de réplication du VHC sont multiples et ne sont pas limités au seul compartiment hépatique. Le rôle des cellules hématologiques et notamment des lymphocytes B, mais également celui des macrophages et en particulier des cellules microgliales du système nerveux central reste à préciser. Ces différents compartiments expliquent la possibilité de ré-infection à partir de sanctuaires plus difficilement accessibles au traitement. De surcroît le VHC a développé de multiples stratégies d'évasion qui expliquent l'extrême fréquence (plus de 80%) de la persistance virale. Outre l'échappement à la réponse immune, il apparaît que le VHC est susceptible d'inhiber l'activité de l'Interféron et ceci est tout particulièrement vrai pour certains génotypes (1a et 1b), qui seraient susceptibles, via plusieurs régions de la protéine virale NS5A d'inhiber la PKR un des effecteurs de l'Interféron.

### Désormais, 48% de réponses durables pour les génotype 1, 88% pour les génotypes 2 et 3

Il n'est pas surprenant dans ce contexte que l'efficacité des interférons en monothérapie soit limitée. En effet, l'interféron seul ne permet que d'obtenir 12 à 16% de réponse durable, après un traitement d'un an. L'association à la ribavirine toujours pendant un an, a permis d'augmenter le taux de réponse de façon significative, de 41 à 49%, essentiellement en diminuant la fréquence des rechutes à l'arrêt du traitement, puisque chez 90% de ces répondeurs complets cette réponse se prolonge au-delà d'un an. L'étude des cinétiques virales a révélé que l'administration d'interféron, selon le schéma classique de 3MU 3 fois par semaine, s'accompagnait d'un rebond de virémie entre les injections, facilitant l'émergence de résistance et donc les échappements et les rechutes.

L'utilisation d'une forme d'interféron pégylé, permettant le maintien d'une interféronémie efficace étalée sur une semaine, s'est avérée capable de doubler l'efficacité de l'interféron seul dans les essais thérapeutiques.

Enfin, l'étude fine des réponses au traitement en fonction du poids des malades, a permis de mettre en évidence l'importance des adaptations posologiques non seulement de l'interféron, mais aussi de la ribavirine. Les doses optimales d'interféron pégylé et ribavirine déduites des résultats des dernières études sont respectivement 1,5 mcg/kg/semaine et > à 10,6 mg/kg/j.

La prise en compte de tous ces paramètres, permet désormais dans le cadre d'une bithérapie, d'atteindre après un traitement d'un an, 48% de réponse durable pour les génotypes 1 et 88% pour les génotypes 2 et 3, meilleurs répondeurs.

Force est de constater que les 2/3 des patients français qui ont des facteurs de mauvaise réponse, à savoir un génotype 1 et/ou une charge virale élevée supérieure à 2MU, restent confrontés à un risque élevé d'échec thérapeutique, même avec les schémas les plus efficaces de bithérapie. Pour les malades les plus évolués, pour lesquels les échecs thérapeutiques sont les plus nombreux, les risques d'évolution rapide vers la cirrhose et le CHC sont majeurs. Il était donc nécessaire de tenter d'optimiser leur traitement et d'explorer de nouvelles associations.

### Apporter une solution thérapeutique aux patients en échec après bithérapie

Cette nouvelle voie a été ouverte par la mise en évidence, là encore de façon empirique, dans un essai clinique pilote, d'un effet bénéfique de l'amantadine associé à l'Interféron. On sait que l'amantadine est efficace sur le virus de la grippe et qu'en culture cellulaire elle a démontré un effet synergique avec la ribavirine vis-à-vis de ce même virus.

Un premier essai pilote de trithérapie chez 10 malades non répondeurs à l'interféron en monothérapie, a permis d'observer un effet synergique de cette triple association avec un taux de réponse

complète, significativement supérieur à la bithérapie classique. Le mécanisme d'action exact de l'amantadine n'est pas encore identifié car dans des modèles d'études disponibles on n'a pas pu documenter un effet direct de celle-ci sur les enzymes du VHC. Par contre, in-vivo l'amantadine fait preuve chez le tamarin d'un pouvoir inhibiteur sur la réplication du GBV-B virus étroitement apparenté au VHC. Une modulation de la réponse immune est également concevable.

Dans une récente étude contrôlée comparant bithérapie et trithérapie, cette dernière a été capable, à tolérance égale, d'aboutir à une éradication virale prolongée des non-répondeurs dans 50% des cas et d'obtenir une normalisation des transaminases en fin de traitement dans 77% des cas contre 5 à 20 % des cas dans le groupe bithérapie. L'intérêt supplémentaire de la trithérapie est qu'elle doit permettre, d'une part d'augmenter la proportion de cas qui élimineront définitivement le virus, mais également celle des patients pour lesquels il sera possible d'empêcher la progression de l'évolution, malgré la persistance du virus, et ceci avec une tolérance acceptable compatible avec un traitement prolongé. Ce traitement « suspensif » a fait preuve de son immense intérêt contre le VIH.

L'essai BITRI qui inclut tous les acquis thérapeutiques connus à ce jour se propose de répondre chez un nombre suffisant de malades, à ces questions en comparant une bithérapie par interféron pégylé et ribavirine, aux posologies de 1,5 mcg/kg/semaine et 10,6 mg/kg/j au même traitement associé à 200 mg d'amantadine quotidienne, pour une durée de 48 semaines dans chaque groupe.

Les réponses biochimiques, virologiques, en terme de négativation de la PCR du VHC et l'évolution histologique seront évaluées à l'issue des 48 semaines de traitement puis six mois après l'arrêt de celui-ci.

# Abonnez-vous à THS

la revue des Addictions  
Editions du Mûrier  
"les saisons"  
63, av Georges Clémenceau  
83120 Ste Maxime

Tél. 04 94 97 09 56