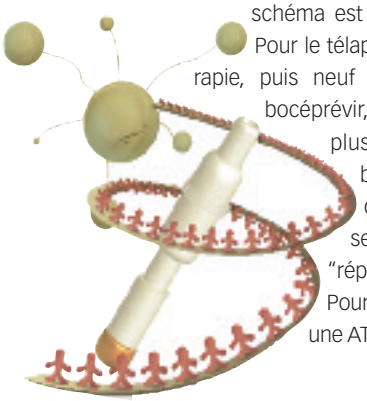
Le congrès américain de l'AASLD (association américaine des maladies du foie) a eu lieu en novembre 2010. C'est le congrès international le plus pointu sur les traitements des hépatites virales. Après de longues années d'étude, c'était la consécration de deux anti-protéases anti-VHC, le télaprévir et le bocéprévir, qui ne sont efficaces que contre le VHC de génotype 1. En France, ces anti-protéases vont pouvoir être utilisées, d'abord dans des ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte puis dans des essais ANRS pour les personnes co-infectées, enfin dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), fin 2011. Au Canada, ces molécules ne sont pas encore disponibles[1]. Par Marianne L'Hénaff.

Ça bouge dans les hépatites

Anti-protéases VHC de génotype 1 : le télaprévir et le bocéprévir

ATU de cohorte

Mise en place en janvier 2011, l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) est à ce jour réservée à plusieurs centaines de personnes mono-infectées (n'ayant que le VHC) de génotype 1. Il faut être en cirrhose non décompensée, c'est-à-dire avec une fibrose sévère au stade F4, mais sans problème grave du fonctionnement du foie (voir Pour y voir plus clair, *Remaides* 72, été 2009) et avoir déjà eu un échec de traitement par la bithérapie (interféron + ribavirine). Ces molécules sont à prendre en association avec la bithérapie interféron-pégylé + ribavirine. Mais le schéma est différent selon les molécules. Pour le télaprévir, c'est trois mois de trithérapie, puis neuf mois de bithérapie. Pour le bocéprévir, c'est un an de trithérapie ou plus exactement, un mois de bithérapie, suivi de onze mois de trithérapie. L'ATU de cohorte sera refusée pour les personnes "répondeurs nuls" (voir page 24). Pour eux, le médecin doit demander une ATU nominative.



Efficacité prouvée

L'ajout du télaprévir ou du bocéprévir augmente le taux de guérison de l'infection (les médecins parlent de réponse virologique soutenue ou RVS, voir page 24), mais ces molécules sont uniquement actives, chez les personnes ayant un VHC de génotype 1. Ceci est valable chez les personnes naïves (n'ayant reçu aucun traitement) ou pré-traitées. Deux essais ont concerné les personnes naïves. Pour le télaprévir, le taux de guérison de l'infection passe de 44 % sans télaprévir à 75 % avec télaprévir. Dans un autre essai, on passait de 38 % de guérison de l'infection dans le groupe contrôle à 66 % dans le groupe avec bocéprévir. Chez les personnes en échec d'un premier traitement, les taux de "guérison" de l'infection sont différents en fonction de la nature de la réponse au traitement précédent (voir page 24). Avec télaprévir, le taux de guérison de l'infection est de 60 % chez les anciens répondeurs partiels (contre 15 % sans télaprévir), de près de 90 % chez les anciens rechuteurs (contre 24 % sans télaprévir) et de 30 % pour les anciens répondeurs nuls (contre 5 % sans télaprévir). Autre essai avec bocéprévir : pour les anciens répondeurs partiels, 52 % de guérison (contre 7 % sans bocéprévir) et 75 % chez les "anciens rechuteurs" (contre 29 % sans).

(1) Selon CATIE, ces deux molécules seront approuvées en 2012. *Remaides Québec* vous en tiendra informé.

Il n'y a pas de données chez les anciens répondeurs nuls car ces personnes ne pouvaient pas entrer dans les essais avec le bocéprévir.

Trois prises par jour

Ces molécules se prennent impérativement en trois prises par jour (3 X 2 comprimés pour le télaprévir, 3 X 4 gélules pour le bocéprévir), aux repas ou avec une collation (telle que pain au chocolat ou pain-fromage), toujours avec la bithérapie (interféron peg + ribavirine). Elles peuvent avoir des effets indésirables importants. Pour le télaprévir, environ 50 % des personnes ont des éruptions cutanées (plaques rouges sur la peau) dont 5 % sont sévères, ainsi que du prurit ou "grattements" et de l'anémie (baisse des globules rouges). Pour le bocéprévir, les effets indésirables sont de fortes anémies (plus de 50 %), de la fatigue, des syndromes digestifs (vomissements, nausées, diarrhées), une possible perte ou altération du goût. Ces symptômes s'ajoutent aux effets indésirables bien connus de la bithérapie. Les arrêts de traitement pour effets indésirables sont d'environ 10 % (de 5 % à 20 % selon les essais) pour les deux molécules. Ces molécules nécessiteront une surveillance du taux de globules rouges (toutes les semaines ou tous les 15 jours) au début du traitement et une surveillance clinique attentive par rapport aux principaux effets indésirables. Il faut un accompagnement et une anticipation avant toute mise sous traitement.

Personnes co-infectées : des résultats à la CROI

Point fort de cette 18ème CROI (voir en page 6), la publication des premiers résultats des nouvelles molécules anti-VHC chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC. Le télaprevir, antiprotéase du VHC génotype 1, a permis d'obtenir de très bons résultats chez les personnes tentant un traitement anti-VHC pour la première fois, avec plus de 70 % de personnes en charge virale VHC indétectable dès quatre semaines. Aucun effet indésirable nouveau n'a été repéré, même chez les personnes prenant déjà des médicaments anti-VIH comme les combinaisons Truvada + Sustiva et Truvada + Reyataz + Norvir. Certains ajustements de doses, avec télaprévir ou bocéprévir seront probablement nécessaires pour les personnes prenant des traitements anti-VIH. La sécurité d'utilisation et la tolérance sont conformes à ce qui était attendu, même si ces résultats sont intermédiaires, et devront être confirmés notamment par les essais français ANRS TELAPREVIH (télaprévir) et BOCEPREVIH (bocéprévir) qui doivent démarrer en avril et qui, cette fois-ci, incluront des personnes ayant déjà tenté des traitements anti-VHC dans le passé. Il faut désormais que l'accès aux nouvelles molécules s'élargisse pour les personnes co-infectées !

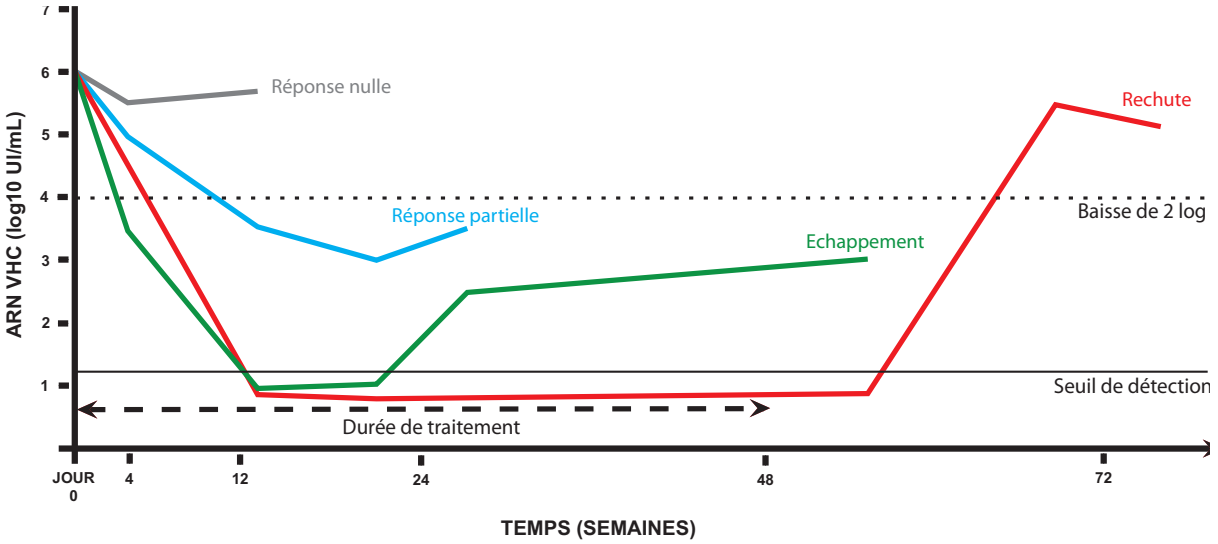
Accès pour les personnes co-infectées : encore un peu de patience

Pour les personnes co-infectées, un accès à ces molécules a enfin démarré, par des essais internationaux des laboratoires (essais en cours), qui livreront les premières données d'efficacité, de tolérance et d'interactions avec les antirétroviraux du VIH (ARV). On sait déjà qu'elles seront nombreuses et que certaines personnes co-infectées devront parfois changer de traitement pour le VIH. Les ARV possibles seront Isentress, Reyataz (boosté ou non par Norvir), Truvada (et Sustiva pour l'essai avec le télaprévir).

Deux essais français de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), un avec le télaprévir, l'autre avec le bocéprévir, démarrent en avril 2011. Mais ils n'incluront chacun que 80 personnes en France, des chiffres rehaussés suite aux demandes des associations. Ces dernières veilleront à ce que des ATU s'ouvrent pour les personnes co-infectées en échec de traitement, sitôt que les résultats des essais le permettront, probablement vers la mi 2011.

Il est important d'arriver à prendre les trois prises par jour. Pour cela, on peut préparer à l'avance, à l'aide d'un pilulier avec cases (matin, midi et soir), une semaine de traitement (VHC et VIH). On peut ainsi transférer dans une petite boîte les médicaments pour les prises qui ont lieu en dehors de chez soi. Ce pilulier pour la semaine devrait être fourni lors de l'étude, les associations l'ont demandé à l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites et aux laboratoires. En plus du traitement VIH, il y a, par jour, cinq à six comprimés ou gélules de ribavirine, six comprimés de télaprévir (neuf si on prend Sustiva) ou douze gélules de bocéprévir. Il faut donc s'organiser car l'observance des trois prises est primordiale pour l'efficacité du traitement. Pour la prise dans l'après-midi, on peut mettre son portable à sonner pour le "goûter" !

Charge virale : les réponses au traitement anti-VHC



Lexique

Chercheurs, médecins, articles scientifiques emploient souvent les termes de "répondeurs lents", "rechuteurs", etc. à propos des personnes touchées par une hépatite virale sous traitement. Cette facilité de langage peut légitimement déranger les personnes concernées par son raccourci. Ainsi, par exemple, le terme de "répondeur nul" ne désigne pas une personne en tant que telle, mais quelqu'un dont le virus de l'hépatite C répond mal ou pas au traitement. *Remaides*, conscient des limites de ce registre, l'utilise cependant parce que ce sont les termes en vigueur aussi bien dans les publications scientifiques que lors des consultations. Pour faciliter la lecture de ces pages, *Remaides* vous propose un petit lexique des termes difficiles et des sigles utilisés.

RVR : réponse virologique rapide, CV indétectable à la fin du premier mois de traitement.

RVP : réponse virologique précoce, CV indétectable à la fin du 3ème mois.

RVS : réponse virologique soutenue, CV qui reste indétectable six mois après la fin du traitement, ce qui signe la guérison de l'infection.

Répondeurs lents : baisse de la CV supérieure à 2 log, mais encore détectable au 3ème mois et qui devient indétectable à 6 mois.

Echappeurs : CV indétectable en cours de traitement, mais qui redevient détectable avant la fin du traitement.

Rechuteurs : Personnes ayant bien répondu pendant le traitement (CV indétectable), mais qui rechute après la fin du traitement. En général pendant les 3 mois suivant la fin du traitement.

Non répondeurs, ils se répartissent en :

Répondeurs partiels : Personnes ayant "un peu" répondu lors de leur traitement : la baisse de la CV est supérieure à 2 log à 3 mois, mais reste détectable et est toujours positive à 6 mois.

Répondeurs nuls (ou vrais non répondeurs) : Personnes dont le virus n'a pas assez voire pas du tout répondu sous traitement : la baisse de la CV est inférieure à 2 log à 3 mois, c'est-à-dire que la CV ne descend pas ou pas assez pour qu'il y ait une chance de guérison de l'infection.

Log : Unité de mesure. Une diminution de 2 log de la charge virale (CV) du VHC correspond à une charge virale qui passe de 1 000 000 UI/ml à 10 000 UI/ml. Plus simplement encore, - 2 log = on perd 2 zéros (= divisé par 100, - 3 log, on perd 3 zéros (= divisé par 1000),etc.