

Spécial congrès de l'AASLD à Boston : espoirs lointains et transitions

Molécules lointaines et progression des savoirs sur les modes de transmission de l'épidémie. Quelques extraits de cette manifestation clef de l'hépatologie.

Très attendues lors de ce type de congrès, les nouvelles molécules font souvent la une. Mais, si elles sont nombreuses, elles atteignent le stade de développement des phases I et II. Tout au plus donc, leur efficacité et leur tolérance sont en cours de validation. Il leur faut encore plusieurs années de maturation. Si, comme l'année dernière, lors du 53e congrès de l'AASLD (*cf. JDs n° 153/HA n° 20*), des communications concernent le BILN 2061 des laboratoires Boehringer Ingelheim, d'autres molécules apparaissent. Les nouvelles études sur le BILN 2061 – qui fait par ailleurs l'objet d'une publication avancée en ligne de nature, prouve que la molécule suscite beaucoup d'intérêt scientifique – confirment les données publiées il y a déjà un an, qui portaient sur un traitement de 48 heures seulement avec une sensible baisse de la charge virale de 2 voire 3 log. Son rôle consiste à inhiber la protéase NS3, une enzyme codée par le virus et indispensable à cette phase de réplication. Plus précises, les données 2003 valident le dosage optimal de 500 mg en deux fois par jour. L'essai inclut huit hommes traités et deux sous placebo. Trois patients sont porteurs d'un virus de génotype 2, et sept de génotype 3, neuf des patients sont naïfs de tout traitement. A l'issue d'un traitement de 12 jours, quatre des huit patients ont vu baisser leur charge virale de 1 log sans distinction particulière entre les deux génotypes qui sont par ailleurs les meilleurs répondeurs au traitement actuel. Trois patients n'ont pas répondu et un seul a présenté une faible réponse. Curieusement, la plus forte baisse de la charge virale a été observée chez le patient qui avait été antérieurement traité pour l'hépatite C. La tolérance de la molécule est qualifiée de bonne chez neuf patients et de satisfaisante chez l'un d'entre eux. La principale critique porterait sur l'absence d'études incluant des génotypes dits « mauvais répondeurs » chez lesquels les besoins de traitement innovants demeurent les plus urgents. Quant à l'utilisation du BILN 2061, les responsables du laboratoire la conçoivent en association au moins avec l'interféron, voire en trithérapie avec la ribavirine. En aucun cas elle n'est donc définie comme une arme absolue utilisable en monothérapie.

Des effets indésirables relativement bien tolérés

L'IDN-6556 du laboratoire Idun Pharmaceutical se présente comme un inhibiteur d'apoptose. L'apoptose n'est autre que la phase de mort de la cellule. Le rôle de l'IDN-6556 consiste donc à réduire le nombre de cellules vouées à disparaître du fait de l'action d'un virus. Chez l'animal, elle protège contre une défaillance fulminante du foie. Déjà utilisée dans les greffes du foie, et bénéficiant à ce titre du statut de médicament orphelin accordé par la Food and Drug Administration (FDA), elle est en cours d'essai contre l'hépatite C. L'étude de phase II inclut quarante patients pour la plupart (90 %) de génotype 1, dont 11 naïfs de tout traitement et 29 en situation d'échec thérapeutique. L'effet sur les transaminases se traduit en une baisse des ALAT de 30 à 40 %, des ASAT de 30 à 50 %, avec une remontée à l'arrêt du traitement de 14 jours. Les effets indésirables sont relativement bien tolérés : sécheresse de la bouche, fatigue, maux de tête, douleurs abdominales. Certains patients voient diminuer leur charge virale de 0,5 log.

Autre classe, les antiprotéases anti-VHC. Dans cette catégorie, le laboratoire Schering-Plough développe depuis plusieurs années le SCH 6. En contrariant la protéase, phase de réplication du virus, elle participe à son élimination par l'organisme. A l'étude chez le même laboratoire, le SCH 7 connaît ses premiers essais de phase I. Actuellement en cours d'évaluation chez la souris, les molécules candidates au traitement BC2125 et BC2329 du laboratoire XTL Pharmaceuticals – qui travaille par ailleurs sur l'hépatite B – appartiennent à la classe des antipolymérase, autre phase de réplication virale. Les deux molécules, solubles dans l'eau, s'administrent par voie orale. Elles n'ont pour l'instant montré in vitro et chez la souris aucune toxicité. En revanche, elles réduisent la charge virale VHC.

La transmission sous les projecteurs

Essentielles à la pertinence des messages de prévention, les connaissances sur les modes de transmission de l'épidémie sont attendues avec intérêt. Deux études s'attachent respectivement à la transmission de l'infection à l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite C aiguë et chez les couples hétérosexuels monogames. La première (1) vise à déterminer le risque de la transmission sexuelle ou autre à partir de cas témoins identifiés comme atteints d'hépatite C en phase aiguë ainsi que les facteurs spécifiques associés.

Sur 347 personnes, l'étude inclut d'une part 55 professionnels de santé chez lesquels l'infection aiguë, suite à une exposition professionnelle, est déterminée ainsi que leur entourage familial. D'autre part, 60 cas témoins et 128 personnes (dont 55 épouses) constituant leur entourage familial sont associés à l'étude. Les personnes auront été suivies pendant 4 ans environ. Aucun facteur externe d'exposition au VHC – autre que la présence de la personne contaminée – n'est mis en évidence.

Le risque de transmission sexuelle du VHC s'avère plus élevé chez les épouses des professionnels de santé en phase aiguë avec un taux de séroconversion au virus C de 14 % versus de seulement 2 % chez celles de personnes en phase chronique. Par ailleurs, toujours dans l'entourage des personnes en phase aiguë, la transmission par un autre mode a été relevée chez 3 enfants. Les génotypes et séquençage du virus montrent une homogénéité d'isolat du virus entre les patients et leur famille supérieure à 95 %. Les femmes présentent un risque de contamination par le virus par voie sexuelle plus élevé que les hommes. Enfin la charge virale VHC est significativement plus élevée en phase aiguë que chronique (3,2 millions de copies/ml contre 1,2 million de copies/ml). Un élément qui conforte, voire explique, l'écart de taux de 12 % entre les entourages de porteurs en phase chronique et aiguë. Si des facteurs sexuels favorisant la transmission du virus C sont assez bien cernés (pluralité de partenaires sexuels, rapports sexuels traumatisants ou pendant les règles, coïnfection avec le VIH ou d'autres infections sexuellement transmissibles à l'image de l'herpès génital), peu d'études se sont penchées sur les facteurs spécifiques de transmission sexuelle chez les couples hétérosexuels monogames, sujet de la seconde étude. D'une durée de trois ans, celle-ci (2) inclut des personnes contaminées par le seul virus de l'hépatite C, à l'exclusion coïnfection VHB et VIH, ainsi que des personnes ayant fait usage même occasionnel de drogue par voie intraveineuse. Sur les 552 couples inclus, 500 mèneront l'étude à terme. La moyenne d'âge est de 49 ans (de 27 à 79 ans). 20 personnes (4 %) présentent des traces d'exposition au virus dont 12 avec un ARN viral détectable. Ni le type, ni la fréquence des rapports sexuels, ni même le partage de matériel de toilette susceptible de provoquer de coupures (rasoir, etc.) ne diffère entre les personnes infectées et celles épargnées par le virus. En revanche, les personnes séropositives au VHC présentent plus fréquemment des risques d'exposition liés à l'usage de drogue par voie intraveineuse (45 % vs 1 %), aux tatouages (45 % vs 15 %), à des rites de frères de sang (37 % vs 12 %), des accidents d'exposition au sang (60 % vs 14 %). La prévalence de l'hépatite C au stade chronique s'élève à 4 %. Mais 40 % des personnes présentent des traces discordantes d'exposition au virus, excluant donc une transmission sexuelle intracouple. Corrélativement, l'absence de risque percutané chez les couples à type concordant de virus suggère bel et bien une transmission sexuelle.

Ces éléments sont à rapprocher d'une publication anglaise (3) qui traite de la contamination par voie sexuelle de 16 homosexuels. Six d'entre eux ont spontanément éliminé le virus, tandis que les dix autres étaient soumis à un traitement de 12 ou 24 semaines au peg-interféron en association avec la ribavirine. Parmi eux, trois (43 %) éliminent le virus. L'intérêt de cette étude est de démontrer l'importance de la connaissance de la date d'exposition au virus. Plus encore, ce taux intéressant d'efficacité du traitement entrepris rapidement après l'exposition permettrait une réduction de la longueur des schémas de traitement de 24 à 48 semaines.

Alexandre Biosse-Duplan

(1) Sanaa M Kamal, Harvard Institutes of Medicine, Boston, Massachusetts (MA) ; Nakano Tatsarouni, CDC, Atlanta, GA ; Jens Rasenack, University of Freiburg, Freiburg, Germany ; Qi He, Cami Graham, Harvard Institutes of Medicine, Boston, MA ; Alaa Ismail, Ahmed Al Tawil, Mahmoud Massoud, Ain Shams University, Cairo, Egypt ; Margaret J Koziel, Harvard Institutes of Medicine, Boston, MA.

(2) Pilcher HR. Drug tackles hepatitis C – Positive pilot study for new anti-viral. Nature Science Update. 2003 Oct 27. Norah A Terrault, University of California San Francisco, San Francisco, CA ; Michael Busch, Edward Murphy, Blood Centers of the Pacific, San Francisco, CA ; Maria Tong, Jenya Dvorkin, University of California San Francisco, San Francisco, CA ; Miriam J Alter, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

(3) Fletcher S., Ian Charleson Centre, Royal Free Hospital, London. J Assoc Nurses AIDS Care. 2003 Sep-Oct ; 14 (5 Suppl) : 87S-94S.