

# Molécules en développement dans les hépatites chroniques B et C

## Espoirs thérapeutiques

**Les traitements actuellement disponibles pour la prise en charge des hépatites chroniques B et C montrent des limites manifestes : efficacité variable selon les patients, effets indésirables importants, longueur et contraintes du traitement, etc. La mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces et bien tolérées est de ce fait indispensable. Dans ce numéro d'Hépatites actualités, nous présentons les molécules en développement dans les hépatites chroniques B et C. Cette revue est inspirée de l'intervention orale réalisée par Marc Bourlière (1) lors de la journée TRT-5/CHV sur les coinfections VIH-hépatites virales (2).**

## Hépatite B

Aujourd'hui, le traitement de l'hépatite chronique B fait appel à deux grandes classes thérapeutiques :

- les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse : lamivudine (LAM), adéfovir ;
- les immunomodulateurs, essentiellement représentés par l'interféron (IFN) et sa forme à libération prolongée, le peg-interféron (PEG).

A l'avenir, les traitements devraient reposer sur de nouvelles molécules appartenant aux classes précédemment citées ou à de nouvelles classes thérapeutiques.

Afin d'éviter la survenue de résistances fréquentes du virus, ces molécules pourraient être utilisées en association (associations d'analogues nucléosidiques et nucléotidiques, d'IFN et de ces analogues).

### Molécules en développement dans l'hépatite B

#### La telbivudine (LdT)

Comme la lamivudine (LAM), la telbivudine est un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse.

Les résultats à un an d'une étude multicentrique incluant 104 patients atteints d'hépatite B chronique (3) ont montré que la LdT entraîne une meilleure suppression virale que la LAM ; la LdT inhibe la réplication du VHB beaucoup plus rapidement que la LAM. En revanche, en termes de séroconversion anti-HBe, la différence entre les bras LAM et LdT n'est pas significative.

Actuellement, la LdT est en dernière phase d'étude clinique. Si sa bonne tolérance se confirme, cette molécule pourrait rapidement intégrer l'arsenal thérapeutique anti-VHB.

#### L'entécavir

L'entécavir est un analogue nucléosidique qui devrait prochainement obtenir une autorisation

de mise sur le marché européenne et être commercialisé en France.

Les résultats d'une étude randomisée, en double aveugle, de 48 semaines, menée chez 181 patients résistants (87 %) ou non répondeurs à la LAM, ont validé l'efficacité de l'entécavir dans ces situations (4). Avec l'adéfovir et le ténofovir, l'entécavir peut donc être considéré comme une alternative thérapeutique supplémentaire pour les patients ayant des virus B résistants à la LAM.

### **Les analogues guanosidiques (LB 80 380)**

Administrés pendant quatorze jours dans le cadre d'une étude de phase I, ces médicaments ont entraîné une chute de la charge virale très impressionnante.

Avec la molécule LB 80 380, au terme de quatre semaines de traitement (étude randomisée, en escalade de doses – 30 à 240 mg/j –, incluant 28 patients) (5), il a été observé une diminution moyenne de la charge virale de 3 à 4 log, ce qui correspond à peu près aux résultats obtenus avec la LAM au bout... d'un an de traitement. Si la tolérance de cette molécule s'avère satisfaisante, les patients disposeront avec le LB 80 380 d'un médicament beaucoup plus puissant que les médicaments actuellement disponibles.

### **Un inhibiteur de caspase : IDN-6556**

Dans le cadre d'une étude préliminaire présentée au meeting de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) (6), l'IDN-6556 a induit chez quatre des sept patients traités pendant quatorze jours un arrêt complet de la réplication virale.

Les inhibiteurs de caspase constituent une voie de recherche intéressante, mais il convient d'être prudent quant à leur futur développement : en effet, la sélectivité de leur action sur les cellules infectées n'est pas avérée. Si ces produits présentaient une action toxique sur d'autres cellules que les cellules infectées par le virus (ce qui est plausible compte tenu de leur mécanisme d'action), leur développement serait fortement compromis.

## **Hépatite C**

Les futurs traitements devront vraisemblablement être utilisés en association avec les médicaments déjà existants. Comme ces derniers, il est probable que leur efficacité soit limitée par l'apparition de résistances virales. Les molécules en développement sont :

- les molécules de la famille des interférons (IFN) ;
- les molécules dites « ribavirine-like », analogues de la ribavirine (RBV) ;
- les immunomodulateurs (hors interférons) ;
- les inhibiteurs spécifiques.

### **Les nouveaux interférons**

#### **L'interféron alpha consensus (alfaçon)**

L'IFN alpha consensus est un mélange de plusieurs types d'IFNs alpha qui possède une activité antivirale plus forte que les IFNs alpha 2a ou 2b utilisés seuls. Ce mélange est administré à doses fortes quotidiennes. Dans le cadre d'une étude présentée en 2003 au meeting de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (7), menée chez des patients naïfs de traitement ou non répondeurs de génotype 1, cet IFN alpha consensus a montré une efficacité anti-VHC impressionnante. Deux schémas posologiques ont été évalués :

- posologie 1 : 18 microg/j d'IFN consensus pendant quatre semaines ; puis 9 microg/j pendant huit semaines ; enfin 9 microg/j pendant 36 semaines en association avec de la RBV à 1-1,2 g/j ;
- posologie 2 : 27 microg/j d'IFN consensus pendant quatre semaines ; puis 18 microg/j pendant huit semaines ; enfin 18 microg/j pendant 36 semaines en association avec de la RBV à 1-1,2 g/j.

A l'issue des 48 semaines de traitement, les patients étaient suivis pendant 24 semaines supplémentaires

(cf. tableau ci-dessous). Une équipe nord-américaine (8) a évalué l'association de l'IFN consensus (15 microg/j) avec l'IFN gamma (Actimune®) (50 microg x 3 par semaine) chez une

dizaine de patients non répondeurs au traitement par bithérapie PEG/RBV.  
A la 8e semaine, 65 % des patients ont présenté une suppression virale complète.

### **L'interféron alpha-2b en fusion avec l'albumine**

L'Albuféron® correspond à une molécule d'IFN alpha-2b fusionnée avec une molécule d'albumine. Cette fusion augmente la durée d'action du produit (demi-vie : 142 heures), ce qui permet d'envisager une administration mensuelle ou tous les quinze jours. Les résultats d'études de phase I/II incluant 91 patients non répondeurs à la bithérapie IFN/RBV (génotype 1 : 97 %), recevant des doses variables d'Albuféron®, ont été présentés au meeting de l'EASL (9). Une diminution de 0,5 log de la charge virale a été observée chez 55 % des patients traités par de faibles doses d'Albuféron® (à partir de 120 microg en une injection ou deux injections à J1 et J14), et une diminution de près d'1 log chez 79 % des patients traités par de plus fortes doses (de 400 à 600 microg en une injection ou deux injections à J1 et J14). Pour l'instant, les données de tolérance semblent satisfaisantes.

### **Les molécules « ribavirine-like »**

L'objectif à l'origine du développement de ces « RBV-like » est de trouver, parmi les molécules structurellement proches de la RBV, des composés d'efficacité similaire à la RBV, mais n'ayant pas ses effets indésirables (anémie).

### **La viramidine**

La viramidine est pour l'instant l'unique molécule « RBV-like » ayant fait l'objet d'études cliniques. Une étude contrôlée, randomisée, présentée au meeting de l'EASL (10) incluait 180 patients stratifiés selon les génotypes, et répartis en quatre bras :

1er groupe de patients (47 patients) : traitement par PEG alpha-2a (180 microg/sem) et viramidine à 400 mg 2/j ;

2e bras (43) : PEG alpha-2a (180 microg/sem) et viramidine à 600 mg 2/j ;

3e bras (45) : PEG alpha-2a (180 microg/sem) et viramidine à 800 mg 2/j ;

4e bras (45) : PEG alpha-2a et RBV à 1000-1200 mg/j.

La durée de traitement était fixée à 24 semaines pour les patients de génotype 2, 3, à 48 semaines pour les génotypes 1, 4, 5 et 6.

A la 24e semaine de traitement, les bras viramidine montraient des taux de réponses virologiques (baisse de l'ARN d'au moins 2 log) identiques (83 %) au bras RBV. A la 12e semaine, la réponse virologique précoce est similaire dans les bras RBV et viramidine 600 mg 2/j. A cette même dose de viramidine, aucune anémie inférieure à 10 g/dL n'a été observée. Des études de phase III devraient être initiées afin de valider la viramidine – à la dose de 600 mg 2/j – comme alternative à la RBV.

### **Le VX497 ou merimepodib**

Le merimepodib est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme essentielle à la prolifération des lymphocytes. Le merimepodib a montré des résultats très impressionnants dans une étude randomisée versus placebo incluant un petit nombre de patients de génotype 1, non répondeurs à la bithérapie PEG/RBV (11). Parmi les sept patients traités par la triple association PEG/RBV/VX497 à doses fortes de 50 mg 2/j par voie orale, six présentaient une éradication complète de la réplication virale à la 24e semaine de traitement.

### **Les immunomodulateurs**

Une seule molécule de cette catégorie semble montrer des résultats corrects en termes d'efficacité et de tolérance : le thymosine alpha-1. Elle a été évaluée dans le cadre d'une étude pilote préliminaire, incluant des patients non répondeurs à la bithérapie standard (12). Ainsi, 23 patients ont reçu pendant au moins douze semaines une trithérapie comprenant du PEG alpha-2a 180 microg/sem, de la RBV 800 à 1000 mg/j et du thymosine alpha-1 à 1,6 mg 2/sem. A la 12e semaine, 60 % (14/23) de ces patients présentaient une réponse virologique précoce (baisse = 2 log de la charge virale) et 47,8 % (11/23) avaient une négativation complète de leur charge virale. Le thymosine alpha-1 paraît bien toléré.

### **Les inhibiteurs spécifiques**

Ils peuvent être classés selon leur cible : les molécules qui vont agir sur le site ribosomal assurant la traduction de l'ARNm du virus en protéines virales ; les inhibiteurs des protéases

(antiprotéases) ; les anti-hélicases (13) ; et les inhibiteurs de polymérase (antipolymérase).

### **ISIS 14803**

ISIS 14803 inhibe la synthèse d'ARN et des protéines du VHC par un mécanisme antisens. Dans une étude de phase II (14) menée chez des patients non répondeurs à l'IFN (génotype 1 : 95 %), une administration de deux heures par intraveineuse a conduit, au terme de douze semaines, à une diminution assez importante de la charge virale. Mais les effets indésirables sont pénibles.

### **BILN 2061**

Le BILN 2061 est la première antiprotéase anti-VHC ; elle est dirigée à la fois contre les régions NS3, NS4 et NS5 de la protéase. Cette molécule a été testée uniquement dans le cadre d'études comportant une administration de produit sur 48 heures. Chez les patients de génotype 1, les résultats sont absolument impressionnants : on observe en 24 heures une chute de 2 log de la charge virale chez tous les patients, de 3 log chez plus de 75 % des patients, que ces derniers aient une fibrose minime, sévère ou une cirrhose. En revanche, chez les patients de génotype 2 et 3, la réponse au traitement est beaucoup moins bonne : moins de la moitié de ces patients voient leur charge virale baisser de 2 log (15). L'obstacle au développement du BILN 2061 pourrait venir de sa toxicité : au cours des études de toxicologie, il a en effet été décelé des lésions cardiaques chez plusieurs singes après quatre semaines de traitement par BILN 2061 à des doses supérieures ou égales à 500 mg/kg/j. Toutefois, aucune anomalie cardiaque n'a été notée chez les patients ayant reçu le traitement pendant deux jours à des doses de 0,7 à 14 mg/kg/j. Des études précliniques sont en cours pour tenter d'évaluer les marges de sécurité d'utilisation du BILN 2061 ; après quelques hésitations, le développement de cette molécule pourrait reprendre.

### **Le NM283, une anti-polymérase**

Le NM283 est une anti-polymérase qui a démontré une bonne activité anti-VHC sur les modèles d'étude in vitro, ainsi que chez les chimpanzés. D'après les résultats des études toxicologiques, le NM283 aurait une tolérance correcte. Cette molécule dispose d'une bonne biodisponibilité par voie orale, elle pourrait donc aisément être administrée par cette voie en une fois par jour. Le produit a été évalué dans le cadre d'une étude de phase I/II multicentrique, contrôlée, en double aveugle, chez 60 patients atteints d'hépatite C chronique ayant une charge virale supérieure à 5 log, présentant des virus de génotype 1, naïfs ou non répondeurs (86 %). Ces patients ont reçu différentes doses de NM283 – 50, 100, 200, 400, 800 mg/j par voie orale – pendant quinze jours (12 patients par groupe randomisé). Les résultats ont été présentés au meeting de l'EASL (16) ; chez tous les patients ayant reçu des doses fortes comprises entre 400 et 800 mg/j, une diminution de 1 log de la charge virale est observée, avec des effets indésirables modérés à type de nausées (18 patients) ou de vomissements (3 patients sur 60), précoces et qui ne durent pas (ces effets s'estompent après deux jours de traitement).

## **Conclusion**

Cette revue n'est pas exhaustive et notamment, n'inclut pas les recherches en cours dans le domaine de la vaccination thérapeutique dans les hépatites chroniques B et C. Les molécules présentées ne seront pour la plupart pas disponibles en pratique clinique avant un délai allant de trois à huit ans... dans le meilleur des cas. Rappelons en effet que seul 1 % des molécules atteignant la phase I des essais cliniques parvient un jour en phase IV.

**Corinne Taéron**

- (1) Marc Bourlière est président de l'Action coordonnée 24 « Essais thérapeutiques dans l'hépatite C » de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) et chef du service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Saint-Joseph à Marseille
- (2) Tous les essais cliniques évoqués ont été menés chez des personnes mono-infectées par le VHB ou le VHC.
- (3) S. H. Han, EASL 2004, A42.
- (4) R. G. Gish, EASL 2004, A428.
- (5) M. F. Yuen, EASL 2004, A450.
- (6) E. R. Schiff, EASL 2004, A66
- (7) S. Kaiser et al., AASLD 2003.
- (8) Leevy C. et al., Digestive Disease Week, May 15-20, 2004, New Orleans.
- (9) V. Balan, EASL 2004, A456.
- (10) R. Gish, EASL 2004, A475.
- (11) Marcellin P et al., HEP DART 2003, December 14-18.
- (12) JL Poo et al., Hepatology 2003 ; 38 : 322A.
- (13) L'hélicase est une enzyme présente dans le noyau de la cellule et qui intervient dans la réplication.
- (14) SC Gordon et al., Hepatology 2003 ; 38 : 306A.
- (15) Hinrichsen H et al., Hepatology 2002 ; 35 : 379A. Benhamou Y et al., Hepatology 2002 ; 36 : 304A. Wedemeyer H et al., Hepatology 2003 ; 39 : 297A. Reiser M et al., Hepatology 2003 ; 38 : 221A.
- (16) E. Godofshy, EASL 2004, A96.
- (17) V. Escuret, EASL 2004, A29.
- (18) S. Dagan, EASL 2004, A63.
- (19) K. Lin, EASL 2004, A30.
- (20) C. Lin, EASL 2004, A59.
- (21) R Prabhu et al., Hepatology 2003 ; 38 : 220A.

### **Hépatite C, *in vitro***

Les molécules qui suivent n'ont jamais fait l'objet d'évaluation chez l'homme ou aucun résultat clinique les concernant n'a pour l'instant été obtenu ; elles ont seulement été testées *in vitro*, le plus souvent dans le système réplicon. Le réplicon est une unité de réplication formée par une molécule d'ADN pouvant se répliquer de façon autonome dans une cellule. Le réplicon est une construction génomique qui mime la réplication du virus VHC dans la cellule. La mise au point de ce modèle permet un screening rapide des molécules *in vitro*.

- Dans le réplicon, une équipe française a identifié des dérivés de RBV paraissant plus actifs que la RBV, ainsi que de nouveaux IFN alpha (IFN alpha GEA 007,1) démontrant une efficacité bien supérieure à l'IFN alpha-2a et 2b (17).

- Le BC2125 et le BC2329 sont des antipolymérase anti-VHC. Dans le réplicon, ils ont montré une excellente efficacité. Disposant d'une bonne biodisponibilité orale, ces molécules sont sur le point d'entrer en phase I (18).

- Le VX950 est une deuxième antiprotéase sur le point d'entrer en phase clinique. Dans le réplicon, le VX950 est aussi efficace que le BILN 2061 et beaucoup plus efficace que l'IFN. Lorsqu'on introduit ce produit dans le réplicon pendant quatorze jours, on parvient à inhiber complètement la réplication virale. En outre, à l'arrêt du traitement, il n'y a pas de reprise de la réplication virale (19).

Le problème de ces antiprotéases, que ce soit le BILN 2061 ou le VX950, est le risque de développement de résistances virales. Dès l'étape du réplicon, des zones de résistances à ces molécules ont été mises en évidence. Même s'il n'a pas été identifié de résistances croisées entre le BILN 2061 et le VX950 dans le réplicon, de rares mutations pourraient être communes aux deux molécules (20).

- Des ARN interférents semblent également efficaces *in vitro* (21). Les ARN interférents sont des fragments d'ARN de quelques paires de bases qui, en se fixant à l'ARNm de manière très

spécifique, empêche leur traduction en protéines virales.

- Enfin, l'antiprotéase (anti-NS3) développée par Schering – la SCH 6 – a démontré son efficacité in vitro dans le réplicon. Elle est actuellement évaluée en phase I à Montpellier chez des patients de génotype 1 non répondeurs (22).

Arcat est membre de [l'Unals](#), de la [FNH-VIH](#), du [TRT-5](#) et de [Sidaction](#).

© 2001-2005 - Tous droits réservés.

[Mentions légales](#)