

Note d'information

Avec l'arrivée des trithérapies contre le VHC, de nouveaux projets de recherche émergent

Le traitement de l'hépatite C entre dans l'ère des trithérapies avec la prochaine mise à disposition des cliniciens et des patients de nouveaux antiviraux inhibiteurs de la protéase du VHC. Dans ce contexte, l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (Anrs) a élaboré plusieurs projets de recherche visant à élargir l'évaluation de ces nouveaux traitements chez des patients qui n'étaient pas jusqu'à présent inclus dans les essais de l'industrie.

Ces projets devraient permettre d'optimiser les modalités d'utilisation de ces nouveaux traitements chez l'ensemble des patients atteints d'hépatite C. Parallèlement, l'Anrs va mettre en place une vaste cohorte de patients atteints d'hépatite (B et C) afin notamment d'évaluer les évolutions épidémiologiques, de suivre les bénéfices et la tolérance à long terme de ces nouveaux traitements.

Les résultats d'essais thérapeutiques de phase III évaluant des trithérapies anti-VHC ont été présentés lors de la 61^e réunion annuelle de l'*American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD), considérée comme l'une des conférences internationales les plus importantes en hépatologie, qui s'est tenue du 29 octobre au 2 novembre 2010 à Boston (Etats-Unis). Ces essais évaluaient le traitement standard de l'hépatite C chronique par Peg-Interféron + ribavirine associé à un inhibiteur de la protéase du VHC, le telaprevir ou le boceprevir (développés respectivement par les laboratoires Janssen-Vertex-Tibotec et Merck-Schering-Plough). Ces deux molécules sont actuellement les plus avancées dans leur développement au sein de la nouvelle classe d'antiviraux ciblant la protéase du VHC. « *Les résultats montrent une très bonne efficacité chez les patients avec un virus de génotype 1¹, avec de l'ordre de 70% à 75% de réponse en traitement de première intention, et de 50% à 60% de réponse après un premier échec, indique le Pr Jean-Michel Pawlotsky, Hôpital Henri Mondor, Créteil, et président de l'Action coordonnée 33 "Résistance des virus VHB et VHC aux antiviraux" de l'Anrs. Ces résultats, qui devraient conduire à l'obtention d'autorisations de mises sur le marché (AMM) dans les prochains mois, constituent une avancée thérapeutique importante.* »

¹ Le génome du VHC présente une grande variabilité. Il existe ainsi six génotypes principaux, numérotés de 1 à 6. En France, le génotype 1 est le plus fréquent (présent dans environ 60% des cas), puis le génotype 3 (environ 20%) et le génotype 2 (environ 15%). Le taux de réponse aux traitements actuels est moindre lorsque l'infection par le VHC est liée à un virus de génotype 1 par rapport aux génotypes 2 et 3.

Compte tenu de l'intérêt de ces nouveaux traitements dirigés contre le VHC, il est désormais indispensable de préciser leur place dans les stratégies thérapeutiques, en particulier chez les patients qui n'étaient pas jusqu'à présent inclus dans les essais de l'industrie pharmaceutique. « *Notre rôle d'institution publique est de promouvoir une recherche clinique visant à répondre aux besoins de prise en charge de l'ensemble des patients et à définir les modalités optimales de celle-ci* », indique ainsi le Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'Anrs.

Afin de répondre à cet objectif, plusieurs projets de recherche sont élaborés au sein de l'agence :

- **Quatre essais sur les nouveaux inhibiteurs de protéase du VHC.** Promus par l'Anrs, ces essais viseront à évaluer les nouvelles trithérapies anti-VHC auprès des patients co-infectés VHC/VIH et ceux en attente de transplantation. Pour les premiers, deux essais évalueront, en association avec le traitement standard, le telaprevir dans l'un, le boceprevir dans l'autre, en terme d'efficacité, de tolérance mais aussi d'interactions pharmacologiques éventuelles avec les autres traitements pris par ces patients. « *Il est important d'avoir des données sur les possibles interactions entre les inhibiteurs de protéase du VHC et les antirétroviraux anti-VIH afin d'éviter tout risque de complication chez les patients co-infectés* », explique le Dr Marc Bourlière, Fondation Saint-Joseph, Marseille, et président de l'Action coordonnée 24 "Essais thérapeutiques dans les hépatites virales" de l'Anrs. Pour les malades en attente de transplantation, deux essais sont en projet : ils tenteront de déterminer s'il est possible d'obtenir avec ces trithérapies une guérison de l'infection chronique à VHC avant la transplantation. Les quatre essais devraient inclure 80 patients chacun et débuter dans les prochains mois.

- **Une vaste cohorte sur les hépatites B et C.** Afin de mieux connaître la population des personnes présentant une infection hépatique chronique dans ce contexte d'évolution thérapeutique, l'Anrs va débiter la constitution d'une vaste cohorte. Celle-ci visera à inclure les patients infectés par le VHB et/ou le VHC pris en charge en France, sur le modèle de la base hospitalière française de l'infection par le VIH. « *Une telle cohorte, qui sera la plus vaste jamais mise en œuvre en France sur les hépatites, permettra d'avoir une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et de son évolution sous traitement à long terme* », indique le Pr Stanislas Pol, Hôpital Cochin, Paris, et co-responsable de ce projet. Différentes sous-études de recherches fondamentale, virologique, pharmacologique et sociale devraient être réalisées dans le cadre de cette cohorte. Il est prévu que celle-ci débute dans le courant de l'année 2011.

Parallèlement, l'Anrs mettra en place prochainement un observatoire visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et les résistances à ces nouvelles molécules chez les patients à un stade évolué de la maladie, dans le cadre des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte. Ce dispositif de l'AFSSaPS permet en France un accès aux nouvelles molécules pour les patients, avant que l'AMM ne soit octroyée.

L'Anrs coordonne et finance la recherche sur les hépatites virales en France ; elle anime et finance également cette recherche dans les pays à ressources limitées. Son budget annuel est d'environ 44 millions d'Euros. L'Agence consacre environ 24,5% de son budget aux travaux sur les hépatites, en recherche fondamentale, physiopathologique, biologique, clinique et en sciences sociales. L'ANRS est la seule institution internationale à se consacrer exclusivement à la recherche sur le VIH/sida et les hépatites virales.