



L'hépatite C au carrefour

Editorial

D. Moradpour

G. Dorta

Vingt ans après sa découverte,¹ le virus de l'hépatite C (VHC) représente la cause la plus fréquente d'hépatite chronique, de cirrhose hépatique et de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans pratiquement tous les pays industrialisés. En effet, 120 à 180 millions de personnes dans le monde et 50 000 à 70 000 personnes en Suisse sont chroniquement infectées par ce virus. Même si l'incidence de nouvelles infections a fortement diminué depuis l'introduction de tests de dépistage des produits sanguins, le nombre de patients qui se présentent avec des complications à long terme de l'hépatite C chronique, notamment la cirrhose décompensée ou le CHC, est toujours en augmentation, avec un pic attendu d'ici 10-15 ans.² Cette perspective motive des efforts majeurs en termes de recherche

«... le gène *IL28B* détermine de façon importante la réponse au traitement ...»

et de développement à travers le monde, en vue de stratégies antivirales nouvelles. Enrichie de découvertes majeures en 2009, la recherche dans le domaine de l'hépatite C arrive aujourd'hui à un carrefour important (figure 1).

Comme évoqué en détail dans l'article de Bihl et coll. figurant dans cette édition de la *Revue Médicale Suisse*, la réponse au traitement standard actuellement disponible, l'association d'interféron α pégylé et de ribavirine, dépend d'un ensemble de facteurs prédictifs qui sont liés soit au virus, soit au patient. Dans ce contexte, une avancée majeure a été la découverte par cinq études indépendantes de polymorphismes dans le gène *IL28B* qui détermine de façon importante la réponse au traitement³⁻⁶ ainsi que les chances d'élimination spontanée lors d'une infection aiguë par le VHC.^{4,7} Le fait que ces cinq études indépendantes aient découvert le même gène comme étant impliqué dans la résolution de l'hépatite C est hautement remarquable et démontre de manière impressionnante le pouvoir des analyses génétiques modernes et notamment des analyses d'association sur l'ensemble du génome (*genome-wide association studies*).

Le gène *IL28B* code pour un interféron de type III nommé interféron $\lambda 3$ qui n'a été découvert que récemment.^{8,9} L'interféron $\lambda 3$ utilise une voie de signalisation similaire mais distincte des interférons de types I (interférons α et β) et II (interféron γ). Il a un effet antiviral contre le VHC *in vitro*¹⁰ ainsi qu'*in vivo* chez

Articles publiés
sous la direction des professeurs



Darius Moradpour
Gian Dorta

Service de gastroentérologie
et d'hépatologie
CHUV, Lausanne

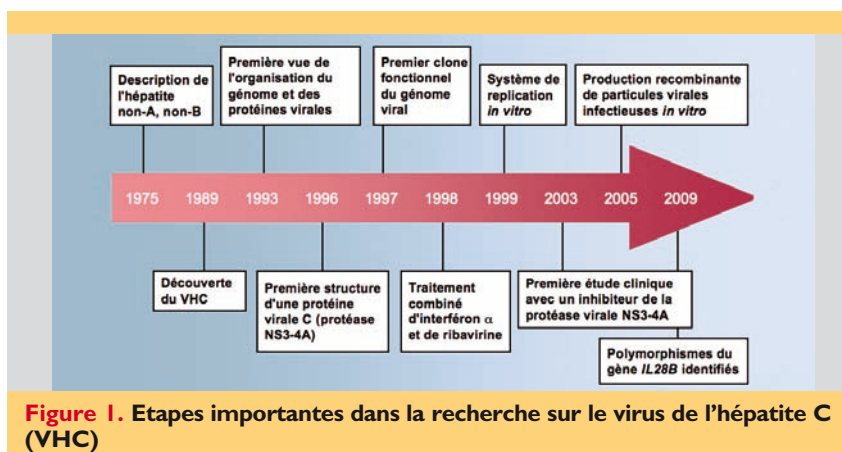


Figure 1. Etapes importantes dans la recherche sur le virus de l'hépatite C (VHC)



Bibliographie

- 1 Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51:939-48.
- 2 Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006;44:521-6.
- 3 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
- 4 Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure – a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; in press.
- 5 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-4.
- 6 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.
- 7 Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
- 8 Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003;4:69-77.
- 9 Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2003;4:63-8.
- 10 Marcello T, Grakoui A, Barba-Spaeth G, et al. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology* 2006;131:1887-98.
- 11 Shiffman ML, Lawitz EJ, Zaman A, et al. PEG-IFN-λ: Antiviral activity and safety profile in a 4-week phase Ib study in relapsed genotype 1 hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2009;50 (Suppl.):S237.
- 12 De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature* 2005;436:953-60.
- 13 Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:453-63.
- 14 Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
- 15 Kwo P, Lawitz EJ, McCone J, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon-alpha2b/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;50 (Suppl. 1):S4.
- 16 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.

des patients avec une hépatite C chronique pour lesquels cette molécule est actuellement développée sous une forme pégylée.¹¹ Par contre, le mode d'action et les interactions avec les interférons de types I et II ne sont pas encore connus. Ces cinq études, dont une étude suisse qui a été menée en collaboration entre la *Swiss Hepatitis C Cohort Study* et la *Swiss HIV Cohort Study*,⁴ ont toutes montré un impact majeur d'un ou plusieurs polymorphismes mononucléotides (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) dans le gène *IL28B* sur la réponse au traitement par interféron α pégylé et ribavirine ainsi que sur l'élimination spontanée d'une infection VHC aiguë. En effet, les taux de réponse virologique soutenue étaient d'environ 25% pour des individus porteurs d'allèles TT et de presque 80% chez les porteurs d'allèles CC au niveau d'un de ces SNP.³ Ainsi, ce polymorphisme était un facteur prédictif plus fort que des facteurs habituellement associés à la réponse au traitement, tels que la charge virale de base, le stade de fibrose et l'origine ethnique. De manière très intéressante, l'allèle C favorable a été retrouvé plus fréquemment chez des individus d'origine asiatique que chez des Caucasiens et rarement chez des Afro-américains et peut donc expliquer de manière directe les différences de taux de réponse observées parmi ces différentes populations. Il est donc possible que la détermination de polymorphismes génétiques d'*IL28B* aidera à distinguer des patients avec de meilleures chances de réponse au traitement dans la pratique clinique à venir.

Parallèlement, grâce à l'acquisition de connaissances approfondies sur le cycle de réplication du VHC, des progrès majeurs ont été faits dans le développement de nouveaux antiviraux.^{12,13} En effet, trois grandes études de phase II avec des inhibiteurs de la protéase virale NS3-4A ont été publiées ou présentées en 2009, avec des résultats très encourageants.¹⁴⁻¹⁶ De manière globale, l'adjonction de ces nouvelles molécules au traitement standard d'interféron α pégylé et de ribavirine a permis d'obtenir des taux de réponse virologique soutenue autour de 70% (versus 40-50% pour le traitement standard seul), avec une durée du traitement qui a pu être diminuée à 24 semaines au lieu des 48 semaines standards. Ces molécules sont à présent en étude de phase III et on s'attend à une mise sur le marché dès 2011. Afin d'éviter la sélection de souches virales résistantes, ces molécules seront combinées avec le traitement standard dans une première étape et avec d'autres nouveaux inhibiteurs spécifiques dans l'avenir. Ces inhibiteurs de première génération ayant des effets secondaires non négligeables, il y a actuellement plusieurs douzaines de molécules de deuxième et troisième générations en développement, avec une efficacité encore meilleure et moins d'effets secondaires. Dans ce contexte, des inhibiteurs de la polymérase virale et de la protéine virale NS5A ainsi que des inhibiteurs de certains facteurs cellulaires apparaissent particulièrement prometteurs et vont élargir le spectre des traitements disponibles et les possibilités de combinaisons thérapeutiques dans un avenir proche. La prise en charge de l'hépatite C chronique va de ce fait connaître un changement en profondeur ces prochaines années. Nous voici donc entrés de plain-pied dans une nouvelle ère très prometteuse pour nos patients atteints d'une hépatite C chronique.

Les six contributions que vous allez découvrir dans cette édition de la *Revue Médicale Suisse* traiteront des nouveautés en gastro-entérologie et hépatologie, incluant les hépatites virales B et C, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la pullulation bactérienne, l'hémorragie digestive aiguë ainsi que le carcinome hépatocellulaire. Comme vous le constaterez, le format a été légèrement modifié par rapport aux Acquisitions thérapeutiques initiées il y a plus de vingt ans par le Pr André Blum et poursuivies avec succès par le Pr Pierre Michetti. En effet, nous y avons intégré non seulement les différentes avancées de l'année 2009 mais aussi une revue de ces sujets importants qui aborde également des aspects plus généraux de la prise en charge. Nous espérons que cette nouvelle formule vous plaira et contribuera à votre formation continue. ■