

CRC INFO

Bulletin d'information trimestriel sur l'actualité du **Centre de Recherche Clinique (CRC)**

Thème

Le traitement de l'hépatite C: une « success story »

Dr Mathieu Rougemont

Avec l'émergence des antiviraux à action directe, le paradigme du traitement de l'hépatite C est actuellement en plein bouleversement. Une meilleure connaissance du cycle de réplication du virus de l'hépatite C (VHC) sur ces dernières années a en effet permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement d'un nombre considérable de nouvelles molécules antivirales.

Rappelons que ce virus pose un problème de santé publique majeur, puisqu'il est estimé que 130 à 170 millions d'individus en sont chroniquement infectés dans le monde, principalement à travers une transmission lors de transfusion sanguine et l'injection intraveineuse de drogues. Les complications à long terme de cette infection chronique sont la fibrose hépatique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Mais revenons brièvement sur les quatre décennies qui ont marqué l'un des progrès médicaux les plus fulgurants dans l'histoire de la médecine.

En 1975 sont décrits les premiers cas d'hépatite non-A et non-B (NANBH) liés aux transfusions sanguines. Avant même l'identification de l'agent causal, la première évidence d'une efficacité thérapeutique de l'interféron alpha (INF α) est apparue en 1986 sur un petit collectif de 10 patients. Il faudra attendre 3 ans plus tard pour que le VHC, un virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *Flaviviridae*, soit formellement identifié.

Durant la décennie qui suivra, la monothérapie par l'INF α demeurera le seul traitement approuvé, ne permettant de guérir que 20% des patients. L'efficacité limitée du traitement par INF α stimulera par la suite d'intenses recherches tant sur le plan académique qu'industriel pour en comprendre les mécanismes. Ces efforts aboutiront à la fin des années 90 à deux progrès

substantiels. Premièrement l'augmentation de la demi-vie de l'INF α par le processus de pegylation, ce qui permettra d'espacer son administration sous-cutanée. Deuxièmement l'adjonction de ribavirine, un analogue nucléosidique aux propriétés antivirales larges. Ainsi le traitement par interféron pegylé associé à la ribavirine restera jusqu'en 2011 le traitement de référence de l'hépatite C, mais ne permettant de guérir que la moitié des patients au prix d'effets indésirables très importants.

La véritable révolution n'opérera qu'en 2011, grâce la mise en place de systèmes in vitro de culture du virus quelques années auparavant. Ces systèmes ont en effet permis de comprendre en détail le cycle de réplication virale et d'initier le développement d'agents antiviraux directs (AAD) d'action spécifique. En association avec l'interféron et la ribavirine, l'utilisation des premiers AAD, les inhibiteurs de la protéase NS3/4A, permettra une guérison d'environ 70% des patients mais au prix d'effets secondaires très importants et d'interactions médicamenteuses limitant leur utilisation.

On assiste à l'heure actuelle à une véritable explosion de l'arsenal thérapeutique contre le virus de l'hépatite C. Plus d'une trentaine de molécules sont actuellement à l'essai dans des études cliniques de phase 2 ou phase 3, toujours en combinaison, avec des taux de succès thérapeutique avoisinant les 100% pour des durées de traitement toujours plus courtes assortis de moins d'effets indésirables.

En 2014, on dispose en Europe de trois nouvelles molécules : le sofosbuvir, le simeprevir et le daclatasvir. Seul le sofosbuvir est actuellement disponible en Suisse, remboursé uniquement pour les patients avec maladie du foie avancée. Si en théorie tous les patients devraient bénéficier de ce traitement, cette restriction imposée par les caisses maladies s'explique par le prix prohibitif du médicament, les trois mois de traitement par ce médicament coûtant plus de 60'000 Frs. Il reste à espérer que l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché et que la concurrence entre firmes pharmaceutiques permettra une baisse des prix et un accès plus large à ces traitements.

CRC INFO

Bulletin 22
Septembre 2014
<http://crc.hug-ge.ch>

Le service de gastroentérologie et d'hépatologie des HUG a participé à cette évolution scientifique en prenant part à une dizaine d'essais cliniques importants de phase 2 et 3.

Certaines de ces études ont notamment permis l'amélioration des connaissances sur l'utilisation de l'interféron chez les patients greffés du foie.

D'autres ont étudié plus particulièrement les barrières d'accès au traitement dans certaines populations vulnérables telles que les usagers de drogues. L'étude pilote de Overbeck a établi l'inutilité de l'utilisation des insulino-sensibilisateurs dans l'amélioration de la réponse à l'interféron.

Les hépatologues des HUG collaborent également à l'Etude Suisse de Cohorte Hépatite C, et comme tel ont contribué à la découverte de la valeur prédictive du gène IL28B du virus dans la réponse au traitement.

La consultation ambulatoire des maladies infectieuses, à travers l'étude Suisse de cohorte des patients atteints du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH), participe à la collecte systématique et l'analyse des données cliniques des patients infectés conjointement par le VIH et le VHC. Elle améliore ainsi la compréhension de l'influence de cette co-infection sur l'évolution de la maladie et la réponse aux différents traitements dans cette population particulière.

Cours « Bonnes pratiques des essais cliniques »

21, 22 et 23 janvier 2015

Cours pour co-investigateurs, investigateurs principaux et investigateurs-promoteurs

[Information](#) et [inscription](#) *Attention places limitées*

e-formation des co-investigateurs

Cours pour co-investigateurs

<http://qcp.hug-ge.ch/>

Contact : Jocelyne.Chabert@hcuge.ch

A vos agendas

Séances de formation secuTrial®

Décembre 2014 (date à définir) de 10h30 à 17h

Cours gratuits - inscription: Khaled.Mostaqir@hcuge.ch

Inscription une semaine avant le cours

[Information](#)

Colloques du CRC

Entrée libre

Ces colloques sont organisés par l'unité d'appui méthodologique et l'unité d'investigation clinique du CRC

6 Octobre 2014 de 13h00 à 14h00

Salle 202, Anesthésiologie, bât. Opéra – niveau 0

Faisabilité d'une étude clinique : « à la recherche du temps perdu »

Dre F. Lascombes, Adjointe scientifique du CRC, Genève

27 Octobre 2014 de 12h30 à 13h30

Salle 7A-8-739, 8^{ème} étage, bât.des lits

« Publish or perish »: le destin sur 10 ans de 996 études acceptées par la commission d'éthique

D. Courvoisier, PhD, S. Cullati, PhD, Service épidémiologie clinique et Unité d'appui méthodologique du CRC, Genève

3 Novembre 2014 de 12h30 à 13h30

Salle 7A-8-739, 8^{ème} étage, bât.des lits

Analyse de la calibration d'un score prédictif. Exemple du SAPSII et du SAPS 3

A. Poncet, C. Combescure, PhD, Service épidémiologie clinique et Unité d'appui méthodologique du CRC, Genève

17 Novembre 2014 de 13h00 à 14h00

Salle 202, Anesthésiologie, bât. Opéra – niveau 0

(Presqu') un an de LRH: La perspective de la Commission cantonale d'Ethique de la Recherche

Pr. B. Hirschel, Président de la Commission Cantonale d'Ethique de la Recherche (CCER)

1^{er} Décembre 2014 de 12h30 à 13h30

Salle 7A-8-739, 8^{ème} étage, bât.des lits

Comment choisir la marge de non-infériorité ou la différence minimale cliniquement pertinente ?

Dre A. Gayet-Ageron, Service épidémiologie clinique et Unité d'appui méthodologique du CRC, Genève

8 Décembre 2014 de 13h00 à 14h00

Salle 202, Anesthésiologie, bât. Opéra – niveau 0

Titre à définir

Dre.M. Barbu, Cheffe des inspections, Swissmedic