

Quand le traitement du VHC échoue

Lors des essais cliniques de phase II et III, on a obtenu des taux de guérison élevés (plus de 90 %) grâce aux nouvelles combinaisons d'antiviraux à action directe (AAD). Cependant, à mesure que l'usage de ces médicaments se répand, les chercheurs commencent à signaler occasionnellement des cas d'échec thérapeutique. Dans certains cas, l'échec thérapeutique se produit à cause d'une rechute. Cela se produit lorsque la charge virale en VHC tombe initialement à un niveau indétectable sous l'effet d'un traitement, puis elle redevient détectable lorsque le traitement prend fin. En général, les cas de rechute sont peu courants lorsque les AAD sont utilisés, surtout parmi les personnes n'ayant jamais suivi de traitement antérieurement.

Des médecins de Madrid, en Espagne, ont passé en revue les données d'essais cliniques, ainsi que des rapports et analyses d'échecs thérapeutiques (attribuables à des rechutes ou à d'autres causes) survenus chez des personnes traitées par AAD. Ils ont souligné que les facteurs suivants étaient associés à l'échec du traitement :

- présence de symptômes liés à la cirrhose
- échec thérapeutique antérieur
- taux de VHC très élevé dans le sang
- infection par le génotype 1a ou 3 du VHC
- sexe masculin

Petites erreurs lors de la production de virus

Au fur et à mesure que les cellules infectées par le VHC fabriquent des millions de copies de ce virus, il se produit au hasard des changements, ou mutations, dans l'information génétique de certaines copies virales. Certaines de ces mutations confèrent accidentellement au VHC la capacité de résister aux effets d'un ou plusieurs AAD. Il est donc possible que de faibles quantités de VHC dotées de la capacité de résister aux AAD circulent dans le corps d'une petite proportion de personnes n'ayant jamais été traitées pour le VHC.

Un domaine en évolution

Les mutations associées à la résistance aux médicaments anti-VHC sont différentes des mutations résistantes associées à un autre virus, soit le VIH. Dans le cas du VIH, les mutations conférant la résistance aux médicaments peuvent demeurer présentes pendant de nombreuses années, et une seule mutation importante peut affaiblir considérablement l'activité d'un médicament anti-VIH et, parfois, celle des autres médicaments apparentés de sa classe.

La situation du VHC est quelque peu différente. En premier lieu, il arrive que certaines des mutations conférant la résistance aux AAD disparaissent de la circulation après quelques jours. C'est notamment le cas des mutations associées à la résistance au sofosbuvir (Sovaldi). Les mutations qui compromettent l'efficacité des inhibiteurs de la NS3 (inhibiteurs de la protéase) peuvent mettre plusieurs mois à disparaître de la circulation. Les mutations affectant les inhibiteurs de la NS5B peuvent, quant à elles, persister dans la circulation pendant plus d'un an. Enfin, les mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de la NS5A persistent dans la circulation pendant deux ans, sinon plus longtemps.

Un autre aspect des mutations conférant la résistance aux médicaments anti-VHC réside dans la fréquence de leur apparition. Par exemple, selon certains chercheurs, si une mutation conférant la résistance à un médicament est présente dans moins de 15 % des copies circulantes du VHC, les chances de guérison de la personne traitée par AAD ne devraient pas baisser dans la majorité des cas.

Il est donc clair que les tests de résistance pourraient devenir un élément important des soins du VHC,

particulièrement dans les cas d'échec thérapeutique et de retraitement.

Cirrhose

Dans les cas de cirrhose grave (score de Child-Turcotte Pugh C), les taux de guérison sont généralement plus faibles que dans les cas de cirrhose moins graves. Ce problème se produit parce que la circulation sanguine dans le foie est réduite lorsqu'une cirrhose avancée est présente. Comme les AAD sont transportés par le sang, il est possible que des concentrations suffisantes de ces médicaments ne réussissent pas à pénétrer dans toutes les régions du foie contenant des cellules infectées par le VHC. La présence de concentrations sous-optimales d'AAD pourrait permettre le développement de résistances médicamenteuses et aboutir finalement à l'échec du traitement.

Lorsque la cirrhose est présente, le foie fonctionne mal et risque de ne pas être en mesure de métaboliser ou dégrader les AAD. Cela pourrait donner lieu à des cas de toxicité subtile.

Après l'échec thérapeutique

Il n'existe aucune piste facile à suivre après l'échec d'un traitement du VHC parce que les raisons d'un tel résultat peuvent différer d'un patient à l'autre. Les chercheurs espagnols suggèrent aux médecins de prendre en considération les enjeux suivants lorsqu'ils envisagent de traiter à nouveau un patient :

Défis virologiques

- Est-ce que des mutations conférant la résistance aux médicaments sont présentes?
- Est-ce qu'on a déterminé correctement le génotype du patient?
- Le patient a-t-il été réinfecté par une souche différente du VHC?

Prise en charge stratégique

- envisager d'ajouter la ribavirine au régime futur
- envisager de prolonger la durée du régime futur (au-delà de 12 semaines)

Maximiser les bienfaits des médicaments

- éviter les interactions médicamenteuses
- prévenir et prendre en charge les effets secondaires
- assurer l'observance du traitement

Des médicaments plus puissants à l'horizon

Plus tard en 2016 et encore en 2017, il est probable que de nouvelles combinaisons d'AAD seront homologuées par les autorités de réglementation d'Amérique du Nord et d'Europe. Les combinaisons en question devraient être efficaces contre de nombreuses souches du VHC qui sont résistantes aux médicaments. Les médicaments figurant dans ces combinaisons incluront les suivants :

- ABT-493 + ABT-530
- sofosbuvir + velpatasvir
- sofosbuvir + velpatasvir + GS-9857
- MK-8408 en combinaison avec d'autres médicaments

—Sean R. Hosein

RÉFÉRENCE :

Benítez-Gutiérrez L, Barreiro P, Labarga P, et al. Prevention and management of treatment failure to new oral hepatitis C drugs. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* . 2016; *in press* .

Produit par:



555, rue Richmond Ouest, Bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation du VIH, de l'hépatite virale et de toute autre infection. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de drogues illégales.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

© CATIE

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Disponible en ligne à

<http://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-215/medicaments-anti-vhc/quand-traitement-vhc-echoue>