

■ Le dossier – Hépatite C

Hépatite C, actualités thérapeutiques

RÉSUMÉ : L'hépatite virale C est une pathologie fréquente et potentiellement grave. 20 % des sujets atteints peuvent développer une cirrhose avec complications.

Le traitement antiviral de l'hépatite C, auparavant basé sur l'interféron, a été largement amélioré par l'utilisation d'antiviraux directs utilisés uniquement par voie orale. Ces molécules permettent une guérison de l'hépatite C dans plus de 90 % des cas avec un traitement d'une durée de 8 à 12 semaines. Alors que les effets secondaires des traitements précédents pouvaient être majeurs et limitaient leur utilisation, ces nouveaux traitements sont particulièrement bien tolérés. La grande majorité des patients peuvent dès à présent bénéficier de ces traitements quel que soit leur stade de fibrose.

Une éradication de l'hépatite C peut donc être envisagée dans les années à venir si l'accent est mis sur le dépistage des patients porteurs du VHC et qui l'ignorent.



J. FOUCHER

Service d'Hépatologie, CHU de Bordeaux, PESSAC.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est responsable d'une infection transmise par le sang contaminé (transmission directe ou par le biais d'un objet contaminé). La prévalence de l'hépatite C en France est faible (0,84 % selon les chiffres de l'InVS de 2004); 360 000 personnes ont été en contact avec le VHC et les 2/3 d'entre elles sont porteuses du virus (ARN VHC positif) [1].

L'hépatite C peut évoluer vers une cirrhose hépatique avec possible carcinome hépatocellulaire (CHC). L'infection par le VHC peut également induire des manifestations extra-hépatiques, avec notamment la présence de cryoglobulinémies mixtes [1].

Pendant de nombreuses années, le traitement de l'hépatite C a consisté en l'association de l'interféron (ou sa forme retard le peginterféron) avec la ribavirine. L'efficacité de ce traitement était faible et les effets secondaires majeurs pendant 1 an. Les premiers antiviraux à action directe (AAD), le télaprévir et le bocéprévir, ont fait leur apparition en

2011 associés à l'interféron retard et à la ribavirine, permettant une augmentation du taux de guérison mais s'accompagnant d'effets secondaires très importants (toxicité cutanée avec éruptions érythémateuses allant jusqu'à des toxi-dermies, DRESS [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse] ou syndrome de Stevens-Johnson) [2].

Depuis 2013, de nouvelles classes d'AAD ont été mises au point, révolutionnant la prise en charge de l'hépatite C. Ces nouveaux traitements permettent d'obtenir une guérison dans plus de 90 % des cas en 8 à 12 semaines d'un traitement par voie orale, sans effet secondaire important et efficace sur tous les génotypes du VHC (fig. 1).

■ Objectifs du traitement

Contrairement à d'autres pathologies virales (VHB, VIH), l'hépatite C est une maladie curable car il n'y a pas d'intégration du virus dans le génome de l'hôte. Il ne s'agit pas d'une simple rémission

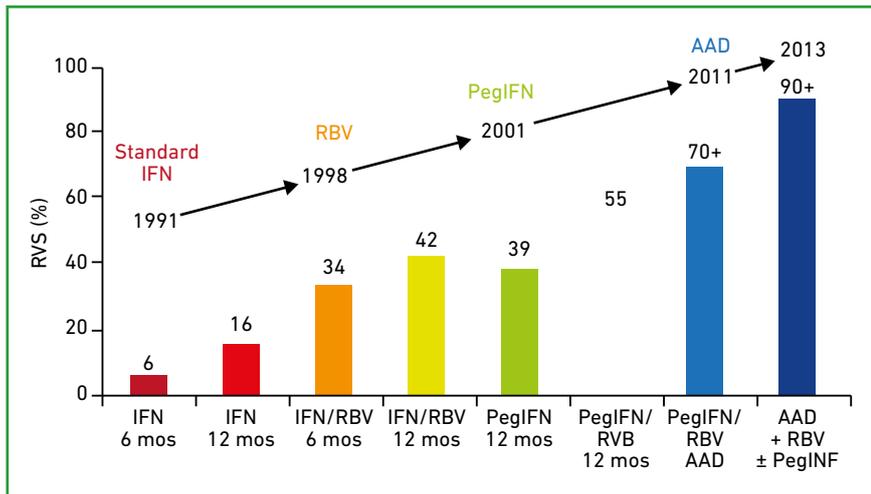


Fig. 1 : Historique des traitements anti-VHC. D'après US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, avril 2011, Silver Spring. IFN : interféron ; RBV : ribavirine, AAD : antiviraux à action directe ; RVS : réponse virologique soutenue.

mais d'une guérison complète. La définition actuelle de la réponse virologique soutenue (RVS) est une indétectabilité de l'ARN VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement [1]. Outre la guérison, le traitement va permettre une amélioration, voire une régression, de la fibrose hépatique. En cas de cirrhose, la régression est plus aléatoire mais il existe dans ce cas une diminution du risque de survenue des complications (cancer hépatocellulaire ou insuffisance hépatocellulaire) même si ce risque reste toujours présent [3].

■ Les antiviraux à action directe

1. Les molécules

Comprendre la structure des différentes protéines virales non structurales impliquées dans le cycle de multiplication du VHC a permis de développer des AAD. Trois grandes classes thérapeutiques sont actuellement utilisées : les inhibiteurs de la polymérase NS5B, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A (fig. 2). La base du traitement de l'hépatite C consiste à associer ces molécules antivirales entre elles de manière à obtenir une efficacité importante combinée à une barrière de

résistance élevée. On peut ainsi limiter la sélection de virus porteurs de mutation de résistance, susceptibles d'entraîner un échec au traitement.

>>> Les inhibiteurs de la protéase

Les nouveaux inhibiteurs de la protéase sont plus puissants que les précédents (télaprévir et bocéprévir). Ils sont également plurigénotypiques, avec un meilleur

leur profil de résistance et surtout une meilleure tolérance. Leurs noms génériques se terminent en -prévir. Les molécules actuellement disponibles sont le paritaprévir et le grazoprévir.

>>> Les inhibiteurs de la polymérase

Ils agissent au niveau de la polymérase NS5B. Les inhibiteurs nucléotidiques de la polymérase NS5B ont une très haute barrière de résistance et, pour cette raison, sont utilisés dans la grande majorité des combinaisons actuelles. Leurs noms génériques se terminent en -buvir. Les molécules disponibles début 2017 sont le sofosbuvir (inhibiteur nucléotidique) et le dasabuvir (inhibiteur non nucléosidique de moindre puissance et présentant une faible barrière génétique).

>>> Les inhibiteurs de la protéine NS5A

Ils ont également une activité antivirale puissante, plurigénotypique. Leur nom générique se termine par -asvir. Le daclatasvir, l'ombitasvir et l'elbasvir sont commercialisés et le velpatasvir vient d'obtenir l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

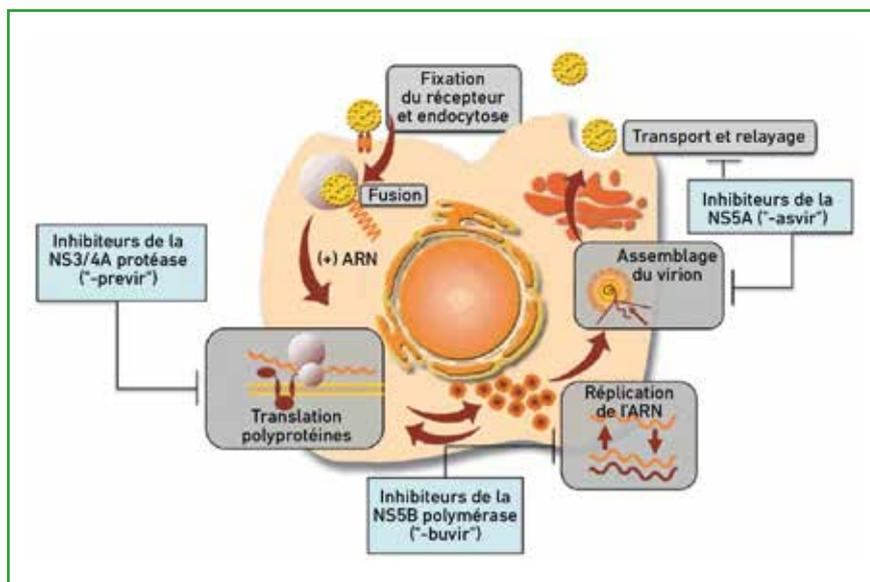


Fig. 2 : Le cycle réplcatif du virus de l'hépatite C et les modes d'action des antiviraux à action directe (d'après Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. Dtsch Arztebl Int, 2017;114:11-21).

I Le dossier – Hépatite C

2. Principe du traitement

Différentes combinaisons d'AAD ont été approuvées en fonction du génotype viral, du stade de fibrose et d'un échec à un traitement précédent. La durée du traitement varie entre 8 et 24 semaines [4]. Les combinaisons utilisées actuellement sont sofosbuvir/ledipasvir, grazoprévir/elbasvir, ombitasvir/paritaprévir boosté par le ritonavir/dasabuvir et enfin sofosbuvir/daclatasvir. Dans certains cas (patient en échec d'un précédent traitement par interféron, cirrhose compensée ou non), la ribavirine peut être ajoutée. Les modalités de traitement (type d'association, durée, indication selon le génotype) évoluent très rapidement en fonction des études publiées (**tableau I**). Des *guidelines* précises d'utilisation de ces traitements sont mises à jour régulièrement par l'AFEF, société savante pour l'étude du foie [5].

3. Résultats des traitements

Toutes les associations utilisées actuellement ont une efficacité supérieure à 90 % [4]. Les patients les plus difficiles à traiter sont actuellement les patients porteurs d'un VHC de génotype 3 présentant une maladie hépatique sévère. Leur traitement associe sofosbuvir/daclatasvir ± ribavirine pendant 24 semaines permettant d'obtenir une RVS de 89 % [6].

4. Effets secondaires et interactions médicamenteuses

Les AAD sont généralement bien tolérés. Les effets secondaires les plus fréquents sont une asthénie, des céphalées et des nausées. Ces effets secondaires sont d'intensité modérée et surviennent chez moins de 10 % des patients traités [4]. Les inhibiteurs de protéases de nouvelle génération (grazoprévir, paritaprévir) ne sont plus responsables de *rash* cutané.

Les interactions médicamenteuses restent nombreuses avec les AAD. Tout traitement pris pour une autre pathologie doit faire l'objet de la recherche de possibles interactions médicamenteuses, notamment les statines ou les molécules anti-VIH. L'attention est également attirée sur la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons qui modifient l'absorption des AAD et peuvent diminuer leur efficacité [7]. Des cas de bradycardie sévère ont été rapportés avec la prise de sofosbuvir associé à l'amiodarone [8].

■ Populations particulières

1. Patients cirrhotiques

L'ensemble des molécules actuellement disponibles sont utilisables chez les patients cirrhotiques compensés. Seule

la combinaison ombitasvir/paritaprévir/dasabuvir ne doit pas être utilisée chez les patients cirrhotiques décompensés [4].

Le taux de réponse chez les patients cirrhotiques naïfs de traitement avoisine celui des patients sans cirrhose. L'obtention de la guérison virale chez ces patients ne doit pas faire oublier la poursuite du dépistage des complications et notamment du carcinome hépatocellulaire par imagerie hépatique semestrielle.

2. Usagers de drogues

La prévalence de l'hépatite C dans la population des usagers de drogues est élevée. Les AAD sont aussi efficaces dans cette population que dans la population générale. Le taux de réinfection reste faible si les usagers sont pris en charge dans les structures spécialisées (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie [CSAPA]) avec action de réduction des risques et traitements de substitution aux opiacés. Cette population particulière est actuellement une des populations à traiter en priorité pour limiter le réservoir de la maladie [9].

3. Patients insuffisants rénaux ou dialysés

Le traitement par AAD des patients insuffisants rénaux pose problème avec

Combinaisons possibles	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4	Génotype 5/ 6
Sofosbuvir/ribavirine	non	sous-optimal	sous-optimal	non	non
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirine	oui	non	non	oui	oui
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirine	oui	oui	oui	oui	oui
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirine	oui	non	non	non	non
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir ± ribavirine	non	non	non	oui	non
Grazoprévir/elbasvir ± ribavirine	oui	non	non	oui	non
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirine	oui	oui	oui	oui	oui
Sofosbuvir + simeprévir ± ribavirine	sous-optimal	non	non	oui	non

Tableau I: Combinaisons d'antiviraux à action directe disponibles en fonction des génotypes VHC (d'après [4]).

les associations contenant du sofosbuvir car la diminution du débit de filtration entraîne une augmentation importante de son métabolite. La posologie doit être réduite de manière assez empirique (1 comprimé 1 jour/2 ou le jour des dialyses). Pour les patients porteurs d'un VHC de génotype 1 ou 4, l'arrivée de l'association grazoprévir/elbasvir a constitué une avancée importante, permettant un traitement plus efficace. Il peut en effet être donné à dose pleine car il n'est pas éliminé par le rein.

4. Patients en échec d'AAD

Les échecs après un traitement par AAD se présentent, dans la très grande majorité des cas, sous la forme d'une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Cela peut être dû à un défaut d'observance. Il existe un risque important de sélection de substitutions associées à la résistance (RAS). Les RAS sur le gène NS5A persistent plus longtemps que les RAS NS3/4A. Chez ces patients, un nouveau traitement peut être proposé avec d'autres combinaisons d'AAD, dans les centres spécialisés et après étude virologique des mutations de résistance. Les futures molécules de génération suivante (pibrentasvir/glecaprèvir) ont une grande efficacité sur ces virus résistants [4].

Modalités du traitement (en février 2017...)

Le traitement de l'hépatite C est en renouvellement constant, avec l'arrivée régulière de nouvelles molécules mais aussi en fonction des décrets ministériels régissant l'obtention et le remboursement de ces nouvelles molécules. À l'heure où cet article est écrit, les traitements du VHC sont en délivrance hos-

pitalière (rétrocession en établissement privé ou public). Certains traitements comme le grazoprévir/elbasvir ou la combinaison ombitasvir/dasubuvir/paritaprévir sont autorisés quel que soit le stade de fibrose. La combinaison sofosbuvir/ledipasvir ainsi que le daclatasvir doivent encore faire l'objet de discussion des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant prescription sous peine de non-remboursement.

Le passage en RCP reste obligatoire quel que soit le traitement prescrit pour les patients greffés ou en attente de greffe, pour les patients en échec d'AAD, pour les patients cirrhotiques décompensés et pour les patients co-infectés par le VIH.

Il est également recommandé de proposer aux patients un programme d'éducation thérapeutique afin de faciliter l'observance et de limiter les échecs [9].

Pour tous les patients guéris, la surveillance de la maladie hépatique doit être poursuivie, notamment en cas de fibrose sévère ou de cirrhose avant le traitement.

Conclusion

Le traitement par AAD sans interféron permet de guérir plus de 90 % des patients atteints d'hépatite C avec 8 à 12 semaines de traitement et sans effets secondaires majeurs. Les prochaines molécules disponibles permettront probablement d'augmenter encore le taux de guérison en raccourcissant la durée. L'observance reste un enjeu important pour limiter les échecs au traitement. L'éradication du VHC devient donc envisageable d'ici quelques années sous réserve d'avoir dépisté tous les sujets atteints d'hépatite C.

BIBLIOGRAPHIE

1. DHUMEAUX D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
2. BIESBROECK CK, SCOTT JD, TARASKA C *et al.* Direct-acting antiviral-associated dermatitis during chronic hepatitis C virus treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2013;14:497-502.
3. NAHON P, BOURCIEV V, LAYESE R *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non liver complications. *Gastroenterol*, 2017;152:142-156.e2.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 2016.
5. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. www.AFEF.asso.fr
6. HÉZODE C, LEBRAY P, DE LEDINGHEN V *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a french early access programme. *Liver Int*, 2017. doi: 10.1111/liv.13383. [Epub ahead of print]
7. TAPPER EB, BACON BR, CURRY MP *et al.* Evaluation of proton pump inhibitor use on treatment outcomes with ledipasvir and sofosbuvir in a real-world cohort study. *Hepatology*, 2016;64:1893-1899.
8. FONTAINE H, LAZARUS A, POL S *et al.* Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. *N Engl J Med*, 2015;373:1886-1888.
9. DHUMEAUX D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les sociétés Abbvie, Gilead, Merck, Indivior, Intercept (participation à des exposés et boards).