

Nouveaux traitements de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C

New treatments for chronic hepatitis C virus infection

M. Corouge · S. Pol

Reçu le 12 décembre 2011 ; accepté le 24 février 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé La bithérapie par interféron pégylé et ribavirine, traitement de référence de l'hépatite C chronique depuis 1998, permet de guérir environ 55 % des patients, porteurs des virus de tous génotypes confondus, et 45 % de ceux infectés par le virus de génotype 1 qui est le plus fréquent. La guérison, définie par une indétectabilité de la virémie 24 semaines après l'arrêt du traitement (qui correspond à la réponse virologique soutenue [RVS]), est associée à une amélioration du pronostic des patients par le biais d'une diminution de la mortalité et de la morbidité. Plus de 50 % des patients porteurs du virus de génotype 1 n'étant pas guéris, de nouvelles molécules ont été développées, et ce, grâce à l'amélioration de la compréhension du cycle de réplication virale et la caractérisation d'enzymes virales, cibles thérapeutiques potentielles : antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 (inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A) ou à plus large spectre (inhibiteurs de la NS5A, inhibiteurs de la polymérase NS5B, inhibiteurs d'entrée) et antiviraux non spécifiques du VHC (nouveaux interférons, inhibiteurs de la cyclophiline). Les inhibiteurs de protéases ont permis une augmentation de la RVS de 20 à 30 % chez les patients naïfs ou non répondeurs (NR) par rapport à la bithérapie pégylée. Ils représentent un véritable tournant dans la prise en charge, mais modifient également la gestion de la tolérance au traitement avec l'apparition de nouveaux effets secondaires. Par ailleurs, les indications de traitement restent les mêmes, sachant qu'il n'y a jamais d'urgence à traiter un patient, les patients cirrhotiques devant être traités « relativement » rapidement. À l'avenir, les prin-

cipales limites de ces trithérapies seront la tolérance (cutanée ou hématologique, contournable), le coût, l'observance thérapeutique, les résistances virales et les interactions médicamenteuses qu'il nous faudra dépasser par une éducation thérapeutique à la fois des patients mais aussi des cliniciens. La prochaine étape thérapeutique sera la combinaison de médicaments en prise orale, permettant ainsi une meilleure efficacité et sécurité des traitements.

Mots clés Virus de l'hépatite C · Interféron pégylé · Ribavirine · Inhibiteurs de protéases

Abstract Treatment of hepatitis C virus (HCV) infection by the combination of pegylated interferon and ribavirin has been the standard of care since 1998 and has helped to achieve a sustained virologic response (SVR) in more than 50% of patients with chronic infection. SVR represents a complete recovery from the infection, but more than 50% of genotype-1-infected patients do not achieve SVR. Progress in the understanding of the viral cycle and the characterization of the viral enzymes which are possible targets have resulted in the development of new molecules including direct-acting antivirals targeted against HCV with specificity for either genotype-1 (protease inhibitors NS3/NS4A) or wider spectrum (NS5A inhibitors, polymerase inhibitors NS5B or entry inhibitors), and nonspecific antivirals (new interferons, cyclophilin inhibitors). We review the results of phase III trials, which have clearly shown a 20% to 30% increase in the SVR rate of genotype-1-infected patients, both naive and who have received previous treatments. These new drugs have been approved at the end of 2011, after an early compassionate access to cirrhotic patients who have experienced a previous relapse or partial response to the combination therapy. In the future, the main limitations of the triple therapy will be safety against adverse effects (including skin rash and anemia, which may be easily controlled), cost, adherence, viral resistances, and drug-drug

M. Corouge (✉)

Unité d'hépatologie, hôpital Cochin, université Paris-Descartes,
AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques,
F-75679 Paris cedex 14, France
e-mail : marion.corouge@cch.aphp.fr

S. Pol

Université Paris Descartes; APHP,
Unité d'hépatologie Hôpital Cochin;
INSERM U-1016, Institut Cochin, Paris, France

interactions that we have to avoid by therapeutic education of patients and physicians.

Keywords Hepatitis C virus · Pegylated interferon · Ribavirin · Protease inhibitors

Introduction

Le traitement par interféron (IFN) pégylé et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines, selon le génotype, permet d'obtenir une virosuppression efficace et durable chez plus de 50 % des patients atteints d'hépatite C chronique. Les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 obtiennent une réponse virologique soutenue (RVS) dans 75 à 85 % des cas, correspondant à une véritable guérison virologique et permettant une inactivation de l'activité nécrotico-inflammatoire autorisant, en l'absence de comorbidité hépatique et une réversibilité de la fibrose, voire de la cirrhose « jeune ». Mais plus de 50 % des patients infectés par le génotype 1 ne sont pas guéris.

L'amélioration de la compréhension du cycle de réplication virale et la caractérisation d'enzymes virales, cibles thérapeutiques potentielles, ont permis le développement de nouvelles molécules, antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C (VHC) et plus spécifiquement du génotype 1 (inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A de première génération) ou à plus large spectre (inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A macrocycliques, inhibiteurs du complexe de réplication NS5A, inhibiteurs de la polymérase NS5B ou inhibiteurs d'entrée) et antiviraux non spécifiques du VHC (nouveaux interférons, inhibiteurs de la cyclophiline). Le télaprévir et le

bocéprévir, antiprotéases à prise orale dirigées contre la région NS3/NS4A du virus, sont dorénavant utilisables en association avec la bithérapie pégylée chez les patients infectés par un génotype 1 après que les études de phases II et III ont clairement montré une augmentation de la RVS de 20 à 30 % chez les patients naïfs ou non répondeurs (NR) à la bithérapie, avec une diminution de la durée du traitement à 24 semaines chez la moitié des patients [1–3].

Bithérapie pégylée : efficacité, cinétique virale, limites

Le traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique est la combinaison IFN pégylé et ribavirine [4] pendant 24 (génotypes 2 et 3) à 48 semaines (génotypes 1 et 4). L'objectif principal du traitement est l'éradication virale, soit la RVS définie par un ARN (acide ribonucléique) du VHC indétectable six mois après la fin du traitement. Dans 55 % des cas (environ 45 % des génotypes 1, 65 % des génotypes 4, 75 % des génotypes 3 et plus de 85 % des génotypes 2), l'association IFN pégylé et ribavirine adaptée selon la réponse virologique sous traitement permet d'obtenir une virosuppression efficace et durable [5–7].

La charge virale, le génotype, le degré de fibrose, le sexe et l'âge sont des facteurs prédictifs de réponse au traitement tout comme la cinétique de décroissance virale. Les différentes cinétiques sont détaillées dans le Tableau 1. Ainsi, l'absence de réponse virologique précoce (*early virological response* [EVR], qui correspond à une diminution de plus de 2 log de la virémie à la 12^e semaine [S12]) est une

Tableau 1 Cinétiques virales et profils de réponses au cours du traitement par bithérapie pégylée (à noter qu'en cas de trithérapie avec le bocéprévir, compte tenu de *lead-in phase*, la RVR correspond à un ARN du VHC indétectable après huit semaines de traitement au total)

RVS : réponse virologique soutenue	ARN du VHC indétectable 24 semaines après arrêt du traitement
RVR : <i>rapid virological response</i>	ARN du VHC indétectable à S4
eRVR : <i>extended rapid virological response</i>	ARN du VHC indétectable à S4 et S12
EVR : <i>early virological response</i>	Diminution de plus de 2 log de l'ARN du VHC à S12
pEVR : <i>partial EVR</i>	Diminution de plus de 2 log de l'ARN du VHC et ARN du VHC détectable à S12
cEVR : <i>complete EVR</i>	Diminution de plus de 2 log de l'ARN du VHC et ARN du VHC indétectable à S12
Répondeur lent	Diminution de plus de 2 log de l'ARN du VHC avec ARN du VHC détectable à S12 et indétectable à S24
Répondeur partiel	Diminution de plus de 2 log de l'ARN du VHC à S12 avec ARN du VHC détectable à S12 et S24
Non-répondeur nul	Diminution de moins de 2 log de l'ARN du VHC à S12
Rechuteur	Réapparition de l'ARN du VHC après avoir été indétectable en fin de traitement
Échappeur	Réapparition de l'ARN du VHC en cours de traitement après négativation

ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C.

règle d'arrêt pour les patients porteurs du virus de génotype 1 traités par bithérapie pégylée, comme la détectabilité de la charge virale à la 24^e semaine (S24). Réciproquement, en cas d'indétectabilité de l'ARN du VHC à S12, la valeur prédictive positive de RVS est de 72 % [5,8] et de 90 % en cas de réponse virologique rapide (RVR) [ARN du VHC indétectable à la quatrième semaine (S4)].

Ainsi, le traitement peut être guidé par la réponse :

- pour les patients porteurs du virus de génotype 1, en cas d'EVR partielle (diminution de plus de 2 log à S12 mais ARN du VHC toujours détectable) et d'ARN du VHC indétectable à S24, le traitement sera prolongé pour une durée totale de 72 semaines ;
- pour les patients infectés par le virus de génotype 2/3, en cas d'EVR partielle, la durée de traitement est de 48 semaines ;
- pour les patients porteurs du virus de génotype 2/3, l'indétectabilité de l'ARN du VHC à S12 justifie 24 semaines de traitement ;
- enfin, pour les patients porteurs du virus de génotype 1 avec une RVR, un traitement de 24 semaines peut se discuter en cas de faible charge virale au départ (< 600,000 UI/ml) et de fibrose non sévère (F0-2).

La RVS correspond à une vraie guérison virologique. Ainsi, les cirrhotiques ayant une RVS ont moins de complications carcinomateuses ou non carcinomateuses de leur cirrhose et une survie significativement supérieure par comparaison aux NR [9,10]. Chez les patients atteints d'hépatite C chronique en échec thérapeutique, la maladie est susceptible de progresser vers la cirrhose, la décompensation hépatique, le carcinome hépatocellulaire et le décès [11].

La plupart des patients atteints d'hépatite C chronique n'ayant pas répondu à un premier traitement sont infectés par des génotypes 1 ou 4 et n'auront de RVS en cas de retraitement par bithérapie pégylée que dans 15 % des cas chez les NR et 25 % chez les rechuteurs [12,13], et ce, au prix de nombreux effets secondaires avec retentissement sur la qualité de vie. Ces chiffres sont encore réduits par une fibrose extensive ou une cirrhose (moins de 10 %) ou de comorbidité (co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], par exemple) et soulignent la nécessité de nouveaux traitements.

Nouvelles molécules

Structure générale du génome

Le génome du VHC est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée de 9 600 nucléotides, comprenant une phase de lecture unique qui code pour une polyprotéine d'environ 3 000 acides aminés. Celle-ci sera

clivée pendant et après sa traduction par des protéases virales et des protéines cellulaires de l'hôte (Fig. 1).

Cibles antivirales et antiviraux directs (*direct acting antivirals* [DAAs]) : inhibiteurs de protéase, de polymérase NS5B et du complexe de réplication NS5A

La maturation de la polyprotéine aboutit à la synthèse d'au moins dix protéines virales aux fonctions multiples et variées : les protéines structurales (protéine de capsid – core –, glycoprotéines E1 et E2, viroporine p7) et les protéines non structurales, potentielles cibles thérapeutiques (protéines NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).

NS3A en clivant la polyprotéine en aval des sites suivants, NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B, participe à la production de protéines virales matures.

NS4A a un domaine transmembranaire dans sa partie N-terminale permettant d'ancrer NS3 et donc la protéine NS3/4A au niveau de la membrane du reticulum endoplasmique [14] et joue ainsi un rôle de cofacteur de la protéine NS3. Elle interagit également avec NS5A, dont elle régule la phosphorylation.

NS5A est connue pour être la protéine de résistance à l'IFN α . Elle interagit avec la PKR (protéine kinase dépendante de l'ARN double brin) et induit la sécrétion d'interleukine 8, cytokine pro-inflammatoire conduisant à une inhibition des effets antiviraux de l'IFN α .

NS5B est l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) au centre de la réplication du VHC. Les protéines NS5B s'organisent au sein d'un complexe multimoléculaire de réplication (du fait d'interactions directes avec les protéines NS3, NS4A et par l'intermédiaire de celles-ci avec NS4B et NS5A) en oligomère fonctionnel au niveau de la membrane du reticulum endoplasmique et synthétisent de l'ARN de façon coopérative.

Résultats des nouvelles molécules

Les progrès les plus récents et les plus avancés concernent les traitements antiviraux spécifiquement dirigés contre le VHC et les agents inhibant la protéase ou la polymérase du VHC. La publication des études de phase II et la communication aux récents congrès des études de phase III pour les inhibiteurs de protéases du VHC, bocéprévir (Victrelis[®]) et téléprévir (Incivo[®]), ont permis, après les ATU (autorisation temporaire d'utilisation) depuis le 3 janvier 2011, une autorisation de mise sur le marché (AMM) en juillet et en septembre 2011, respectivement.

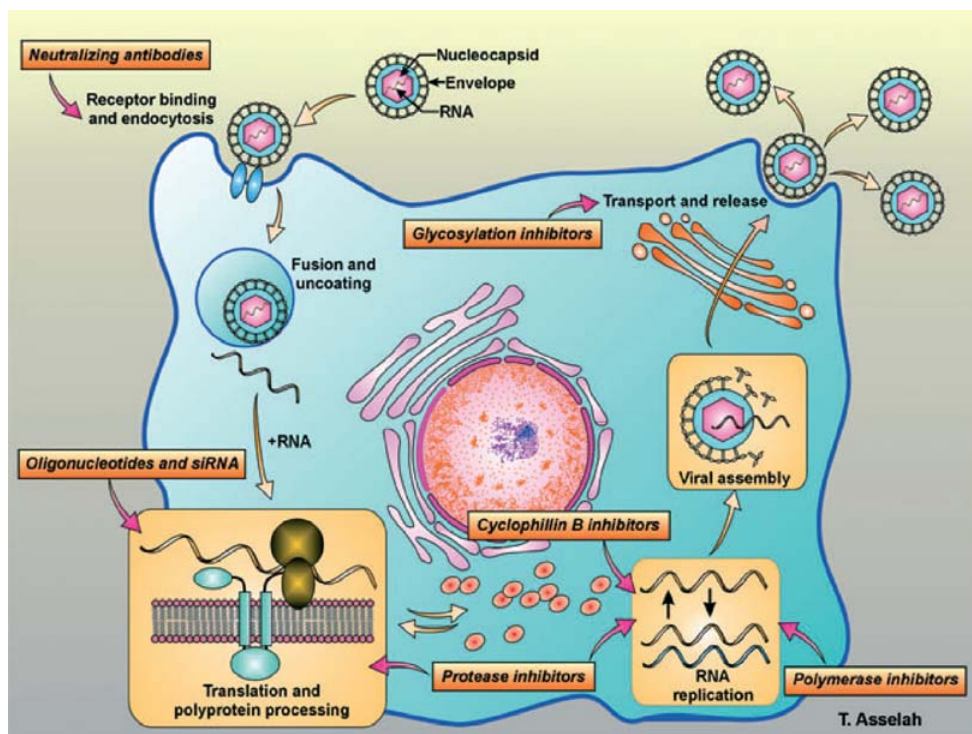


Fig. 1 Cycle viral du virus de l'hépatite C. Le cycle viral commence par l'attachement du virion à des récepteurs spécifiques. Le génome du virus sert de modèle pour la réplication virale et d'ARN messager pour la production virale. Il est traduit en une polyprotéine clivée par les protéases. Enfin, il y a assemblage du virus. Chaque étape du cycle viral peut être une cible potentielle des nouvelles molécules en développement. D'après [15]

Résultats du télaprévir

Les deux études de phase IIb menées chez des non-cirrhotiques, naïfs porteurs du virus de génotype 1, l'une aux États-Unis (PROVE 1) [1] et l'autre en Europe (PROVE 2) [2] ont clairement montré la supériorité de la trithérapie par rapport à la bithérapie. Pour les patients infectés par un virus de génotype 1, rechuteurs ou NR à une bithérapie pégylée antérieure, l'étude de phase II, PROVE 3 [16], a comparé quatre groupes : bithérapie pégylée pendant 48 semaines (PR 48), trithérapie 12 semaines suivies de bithérapie pégylée pendant 12 semaines (T12/PR24), trithérapie 24 semaines suivies de bithérapie pégylée pendant 24 semaines (T24/PR48) et télaprévir et IFN pégylé sans ribavirine pendant 24 semaines (T24/P24). Les taux de RVS étaient significativement plus faibles en l'absence de ribavirine (24 % dans le bras T24/P24) ; chez les NR, les taux de RVS étaient respectivement de 39 et 38 % dans les bras T12/PR24 et T24/PR48 contre 9 % dans le bras traitement standard ($p < 0,05$), et chez les rechuteurs, les taux de RVS étaient respectivement de 69, 76 et 29 %.

L'efficacité du télaprévir en triple combinaison chez des patients infectés par un virus de génotype 1 en échec

thérapeutique après un premier traitement par IFN pégylé et ribavirine a été confirmée par une étude incluant 117 patients infectés par un VHC de génotype 1 issus des groupes témoins NR à la bithérapie pégylée des études de phase II (PROVE-1, 2 et 3) et traités par trithérapie (TPR) pendant 12 semaines puis par bithérapie (PR) pendant au total 24 ou 48 semaines selon les cinétiques virales précoces [17]. En résumé, le retraitement par télaprévir de patients en échec par la bithérapie par IFN pégylé et ribavirine permet un taux de guérison de 59 %, que les patients soient échappeurs (75 %), rechuteurs (97 %), répondeurs partiels (55 %) ou NR (37 %).

Concernant les patients porteurs du virus de génotypes 2 et 3, on sait qu'*in vivo*, le télaprévir a une activité sur les génotypes 2 et une très faible activité vis-à-vis des génotypes 3. Une étude de phase IIa a comparé chez 49 patients naïfs les trois schémas de traitement suivants : télaprévir (T) seul pendant 14 jours, puis par la bithérapie IFN α -2a pégylé et ribavirine pendant 24 semaines (T2PR24) ; télaprévir en triple combinaison (TPR) pendant 14 jours, puis par IFN pégylé et ribavirine (PR) seuls pendant 22 semaines (TPR2PR22) ; traitement standard pendant 24 semaines (PR24) [18]. Dans le bras T2PR24, la charge virale chutait

à deux semaines de 3,66 log en cas de génotypes 2 et de 0,54 log en cas de génotypes 3. En cas de génotypes 4, les résultats, obtenus sur un faible effectif, sont intermédiaires entre ceux observés pour les génotypes 1 et 3, suggérant néanmoins, comme pour le génotype 2, une action synergique.

Trois études de phase III évaluant l'efficacité du télaprévir sont disponibles. Les études ADVANCE et ILLUMINATE concernent des patients naïfs porteurs du virus de génotype 1. L'essai ADVANCE a inclus 1 088 patients randomisés en trois groupes [19]. L'un recevait du télaprévir (750 mg toutes les huit heures) associé à de l'IFN pégylé α -2a 180 μ g par semaine et ribavirine 1 000–1 200 mg/j pendant 12 semaines (T12PR), le second groupe recevant le même traitement, mais huit semaines, suivi de quatre semaines de bithérapie pégylée avec placebo (T8PR). La durée du traitement par IFN pégylé + ribavirine (24 ou 48 semaines) était adaptée à la réponse. C'est le concept de traitement guidé par la réponse (TGR) : à S12, les patients du bras T12PR et T8PR poursuivaient la bithérapie pégylée 12 semaines en cas de RVR étendue (*extended rapid virologic response* [eRVR] : ARN du VHC indétectable à S4 et S12) et 36 semaines en l'absence de eRVR. Le bras témoin était traité par bithérapie pégylée pendant 48 semaines, quelle que soit la réponse. Les deux traitements contenant le télaprévir, respectivement 8 (T8) et 12 (T12) semaines en triple combinaison, testées dans cet essai de phase III, ont donné des résultats comparables (RVS 69 versus 75 %, groupe témoin : 44 %) (Fig. 2). En cas de eRVR dans les groupes télaprévir (57,6 % des patients), le taux de RVS était élevé, atteignant respectivement 89 et 83 % dans les groupes T12PR et T8PR et de 97 % dans le groupe témoin (8 % des patients). En revanche, environ la moitié des patients ayant un ARN détectable à S4 et/ou à S12 avaient une RVS dans les groupes de patients recevant le télaprévir (54 % dans le groupe T12PR et 50 % dans le groupe T8PR contre 39 % dans le groupe témoin). Les taux d'échec virologique après S12, pendant la période de traitement par bithérapie pégylée, étaient plus élevés dans le bras T8/PR (10,2 %) que dans le bras T12/PR (5,0 %) et étaient associés à un virus sauvage et à des variants de faible niveau de résistance, ce qui suggère l'intérêt de quatre semaines supplémentaires de télaprévir pour réduire l'échec virologique. Ces résultats confirment qu'un ARN viral indétectable à S4 est un facteur pronostique majeur de la RVS lors du traitement standard, mais également en triple association avec un inhibiteur de protéase et en cas de eRVR. La perte de chance à une trithérapie de huit semaines versus 12 semble aussi modeste, si des problèmes de tolérance nécessitent une réduction de durée de la trithérapie à moins de 12 semaines.

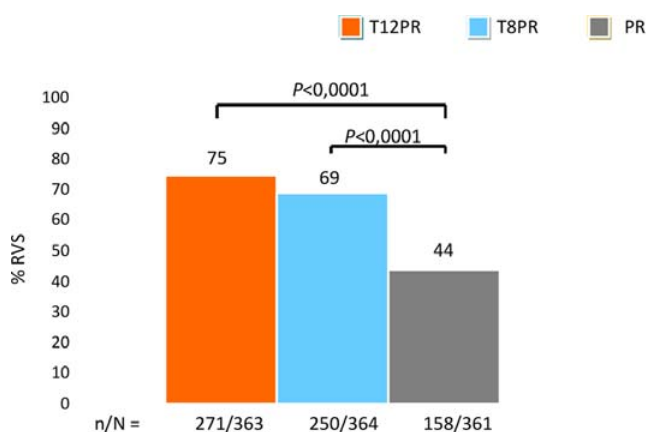


Fig. 2 Résultats de l'essai ADVANCE (phase III [18]) comparant la trithérapie (télaprévir/Pegasys®/ribavirine) de 12 semaines pour des durées totales de traitement de 24 ou 48 semaines selon les cinétiques virales précoces à la bithérapie usuelle chez des patients naïfs de traitement infectés par un virus de génotype 1

eRVR : *extended rapid virological response* ; T12PR : télaprévir + bithérapie pendant 12 semaines puis 12 ou 36 semaines de bithérapie en fonction de l'obtention d'une eRVR ou non ; T8PR : télaprévir + bithérapie pendant huit semaines, puis bithérapie et placebo pendant quatre semaines, puis 12 ou 36 semaines de bithérapie en fonction de l'obtention d'une eRVR ou non ; PR : bithérapie pendant 48 semaines.

L'étude ILLUMINATE évaluait le télaprévir (750 mg/8 h) en association avec la bithérapie standard pendant 12 semaines (IFN α [180 μ g par semaine] et ribavirine [1 000 à 1 200 mg/j en fonction du poids]) suivie de la bithérapie standard pendant une durée fonction de la réponse virologique à S4 et S12 [20]. Les patients ayant une eRVR ont été randomisés (à S20) en deux groupes, traités pendant respectivement 24 (T12PR24) ou 48 semaines (T12PR48) au total. Les patients ayant un ARN détectable à S4 et/ou à S12 ont été traités pendant 48 semaines. Les objectifs étaient de comparer le taux de RVS du traitement de 24 semaines et du traitement de 48 semaines chez les malades ayant une eRVR et d'évaluer la tolérance du télaprévir en association avec la bithérapie standard. Chez les patients ayant une eRVR (65 % des patients), le taux de RVS était comparable entre le groupe des patients traités pendant 24 semaines (T12P/R24) et le groupe des patients traités pendant 48 semaines (T12P/R48). Si l'on analysait le taux de guérison en fonction du degré de fibrose ou de l'origine ethnique, il n'y avait pas de différence, que les patients soient traités pendant 24 ou 48 semaines. Cette étude confirme donc que le traitement de 24 semaines ne paraît pas inférieur à celui de 48 semaines en cas de eRVR.

L'intérêt d'une phase de *lead-in* par bithérapie pégylée n'a été évalué que chez des patients en échec à un traitement

antérieur par bithérapie pégylée dans l'étude REALIZE, et elle n'apporte pas de bénéfice [21].

Résultats du bocéprévir

Le bocéprévir est un inhibiteur de protéase, qui forme un complexe covalent réversible avec la protéase NS3 et qui a une activité antivirale au sein des réplicons, système *in vitro* de réplication du VHC [22].

L'essai de phase III, SPRINT 2 [23], évaluant l'efficacité du bocéprévir en association avec l'IFN α pégylé et la ribavirine pendant 24 ou 44 semaines en fonction de la réponse virologique entre S8 et S24 a inclus 1 097 patients porteurs du virus de génotype 1 naïfs (dont 159 Afro-Américains). Les patients ont été randomisés en trois groupes : PR48 (bithérapie pégylée 48 semaines), BOCPR48 : bithérapie pégylée quatre semaines (phase de *lead-in*), puis bocéprévir (B = 2 400 mg/j en trois prises) en trithérapie pendant 44 semaines, BOC/TGR : bithérapie pégylée quatre semaines (phase de *lead-in*) puis bocéprévir en trithérapie pendant 24 semaines, puis 20 semaines de bithérapie pégylée supplémentaire lorsque l'ARN était détectable entre S8 et S24. L'objectif de la phase de *lead-in* était double :

- que les concentrations d'IFN pégylé et ribavirine aient atteint un état d'équilibre avant l'introduction du bocéprévir ;
- réduire l'émergence de mutations de résistance par la réduction préalable de la charge virale.

Les groupes de patients caucasiens traités par BOC/PR avaient une réponse significativement supérieure à celle du groupe témoin (RVS : PR48 = 40 % ; BOC/TGR = 67 % ; BOCPR48 = 68 %). Pour les patients afro-américains (159 patients), le bocéprévir améliore également les chances de guérison par rapport au traitement standard (RVS : PR48 = 23 % ; BOC/TGR = 42 % ; BOCPR48 = 53 %) (Fig. 3). La probabilité d'avoir une guérison sous traitement était significativement plus importante lorsqu'une réponse virologique à S4 était observée (diminution ≥ 1 log par rapport à la valeur préthérapeutique), et en l'absence de diminution de l'ARN supérieure à 1 log, la probabilité de sélection de variants de résistance augmentait. Ces résultats soulignent l'intérêt de la phase de *lead-in* pour prédire la réponse au traitement. Les résultats observés dans le groupe PR48 confirment le rôle de la réponse à S4 dans la définition précoce de la non-réponse (RVS : 52 versus 5%). Et concernant le TGR, une réduction de la durée de traitement de 48 à 28 semaines chez les patients ayant un ARN indétectable à partir de S8 (environ la moitié de ces patients naïfs) ne semble pas diminuer les chances de guérison.

Pour les NR, le bocéprévir a été évalué dans l'étude de phase III RESPOND 2 [24] : 403 malades en échec thérapeutique après un traitement par IFN pégylé et ribavi-

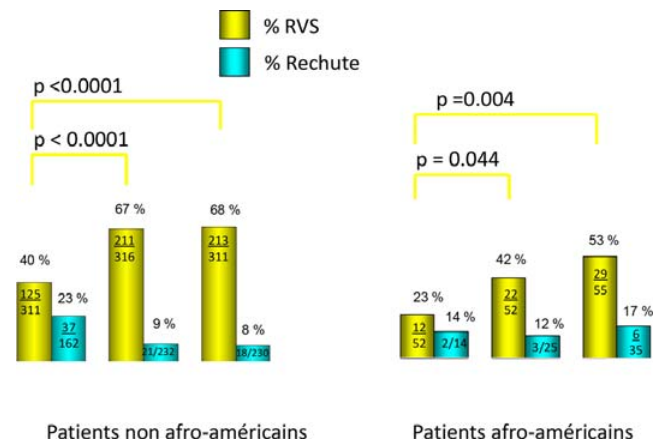


Fig. 3 Résultats de l'essai SPRINT 2 (phase III [22]) comparant la trithérapie (bocéprévir/Pegintron[®]/ribavirine) de 24 ou 44 semaines (selon les cinétiques virales précoces) précédée d'une bithérapie de quatre semaines (*lead-in phase*) à la bithérapie usuelle chez des patients naïfs de traitement infectés par un génotype 1 RVS : réponse virologique soutenue.

rine ont été inclus. Il s'agissait de 259 patients rechuteurs et de 144 patients répondeurs partiels, définis strictement lors du traitement préalable par une décroissance virale à S12 supérieure à 2 log UI/ml, mais avec persistance d'un ARN du VHC détectable à S24. Les malades ont été randomisés en trois bras : bras témoin : IFN pégylé α -2b + ribavirine pendant 48 semaines ; bras TGR : bithérapie de quatre semaines (phase de *lead-in*), suivie d'une trithérapie avec le bocéprévir (BOC) pendant 32 semaines, avec arrêt du traitement à S36 pour les malades répondeurs rapides (ARN indétectable à partir de S8) et poursuite du traitement pour 12 semaines additionnelles (jusqu'à S48) pour les malades qui n'ont pas eu de réponse rapide (ARN du VHC détectable à S8) et enfin le bras trithérapie avec bithérapie de quatre semaines (phase de *lead-in*) suivie d'une trithérapie jusqu'à S48. Les taux de RVS étaient significativement plus élevés dans les deux bras bocéprévir (59 et 67 %, sans différence significative entre ces deux bras) par rapport au groupe témoin (21 %). Dans les deux bras bocéprévir, les taux de réponse étaient supérieurs chez les malades rechuteurs (69 et 75 % selon le bras) en comparaison aux NR (40 et 52 %). Comme pour les patients naïfs, le profil de réponse à S4 était prédictif de la RVS. Pour les malades ayant une diminution de plus de 1 log, les taux de RVS étaient dans les groupes bocéprévir de 73 % (bras guidé par la réponse) et de 80 % (bras fixe). En revanche, chez les malades ayant une chute de la charge virale inférieure à 1 log à S4, cette probabilité était de 33 et 34 % respectivement. En conclusion, cette étude montre qu'une réponse virologique prolongée peut être obtenue chez deux tiers des malades rechuteurs et répondeurs partiels retraités par trithérapie. Il n'existe pas de différence significative entre 36 et 48 semaines de traitement chez les

patients répondeurs à S8, mais chez ces malades difficiles à traiter, la durée de traitement recommandée par l'AMM est de 48 semaines. Cette étude confirme que la phase de *lead-in* aide à prédire la RVS, limitée (un tiers des malades) en cas de diminution de la charge virale inférieure à 1 log à S4, avec un risque élevé de développement de résistances ; la décision de poursuivre ou non le traitement devra se faire alors au cas par cas en tenant compte de la sévérité des lésions hépatiques.

Effets secondaires

Le télaprévir augmente les manifestations cutanées de type prurit et surtout rash cutanés. Quatre-vingt-dix pour cent de ces éruptions sont bénignes, et 5 % d'entre elles sont sévères, entraînant un arrêt de traitement chez environ 5 % des patients traités en trithérapie [19,21]. Le bocéprévir, comme le télaprévir, majorent l'anémie lors de la bithérapie (hémoglobine < 10 g/dl et < 8 g/dl chez environ 50 et 10 %, respectivement). Ainsi, 43 % des patients ont utilisé de l'érythro-poïétine dans les études bocéprévir [22,23]. La dysgueusie est le seul autre effet secondaire du bocéprévir.

Recommandations sur l'utilisation des trithérapies associant le télaprévir ou le bocéprévir

Il s'agit des recommandations de l'Association française pour l'étude du foie (AfeF) [25]. Concernant les patients naïfs porteurs du virus de génotype 1, en cas de génotype CC de l'IL28B et de fibrose non sévère, une bithérapie doit être envisagée et poursuivie en cas de RVR (en l'absence de RVR, une trithérapie peut être envisagée). Chez les autres patients, une trithérapie doit être envisagée en première intention, avec une durée courte (28 semaines pour le bocéprévir — quatre semaines de bithérapie pégylée puis 24 semaines de trithérapie — et 24 semaines pour le télaprévir — 12 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie pégylée) en cas de fibrose faible et d'eRVR et sinon pour une durée de 48 semaines. Avec le bocéprévir, si la baisse de la charge virale à la fin de la phase de *lead-in* est inférieure à 1 log, la trithérapie sera débutée après avoir réévalué le rapport bénéfice/risque. Les règles d'arrêt sont les suivantes : avec le télaprévir, ARN du VHC supérieur à 1 000 UI/ml à S4 (poursuite de la bithérapie), diminution de l'ARN du VHC inférieure à 2 log à S12 (arrêt bithérapie), ARN du VHC détectable de S24 à S40 (arrêt de la bithérapie) ; avec le bocéprévir, arrêt du traitement si ARN du VHC détectable à partir de S24.

Concernant les patients en échec de traitement antérieur et porteurs du virus de génotype 1, la trithérapie pour une durée de 48 semaines (bocéprévir : quatre semaines de bithérapie pégylée et 44 semaines de trithérapie ; télaprévir : 12 semaines de trithérapie suivies de 36 semaines de bithérapie pégylée) devient le traitement de référence. Chez les patients NR

à la bithérapie avec fibrose sévère, les taux de RVS étant faibles (précirrhose : 40 %, cirrhose : 15 %), la trithérapie est indiquée en l'absence d'alternative, en particulier l'inclusion dans des essais thérapeutiques utilisant d'autres nouvelles molécules antivirales C. En cas de eRVR et fibrose non sévère, la trithérapie avec bocéprévir peut être arrêtée à la 36^e semaine. Les règles d'arrêt sont les suivantes : avec le télaprévir : ARN du VHC supérieur à 100 UI/ml à S4 (poursuite de la bithérapie), ARN du VHC supérieur à 100 UI/ml à S12 (arrêt bithérapie), ARN du VHC détectable de S24 à S40 (arrêt de la bithérapie) ; avec le bocéprévir, arrêt du traitement si ARN du VHC détectable à S12 ou au-delà.

Les règles d'arrêt sont peut-être trop restrictives, à toutes les dates de traitement jusqu'à S24, le traitement peut être poursuivi chez les malades ayant une baisse régulière de la virémie. En cas d'ARN du VHC détectable avec un plateau à un mois d'intervalle, d'échappement virologique ou si ARN du VHC détectable à S24, le traitement doit être interrompu.

En pratique en réanimation

Y a-t-il urgence à débiter un traitement antiviral C ?

Il n'y a jamais d'urgence à traiter l'hépatite C, au stade aigu ou chronique. Dans 50 à 90 % des cas, l'hépatite C aiguë est asymptomatique, et si elle peut être sévère et prolongée, elle est rarement fulminante [26]. La résolution spontanée de l'hépatite C aiguë survient dans 30 % des cas selon le mode de transmission, la présence de symptômes, l'âge au moment de l'infection et le statut immunitaire [27]. Un traitement par IFN pégylé pour une durée de 24 semaines est indiqué en cas de persistance de la détectabilité de l'ARN du VHC, trois mois après la contamination. En cas de co-infection par le VIH, le traitement est indiqué d'emblée : par bithérapie pégylée pour 24 semaines si RVR ou 48 semaines sinon [28].

L'hépatite C chronique (anticorps anti-VHC positifs et ARN du VHC positifs depuis plus de six mois) est associée à des degrés variables d'inflammation et d'évolution vers la fibrose. L'impact à long terme de l'infection par le VHC est ainsi très variable, de changements mineurs à la fibrose extensive, voire la cirrhose avec ou sans carcinome hépatocellulaire. La progression vers une fibrose significative se fait sur plusieurs dizaines d'années. Ainsi, le traitement est indiqué (et ce, également avec les trithérapies) en cas d'impact significatif du VHC : asthénie chronique, hépatite chronique avec activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose supérieure ou égale à 2 selon le score METAVIR, ou de maladie extra-hépatique symptomatique principalement liée à la vascularite cryoglobulinémique avec complications rénale (glomérulopathie membranoproliférative), cutanée (purpura), neurologique (neuropathie périphérique) ou

rhumatologique (arthralgie). Mais si le traitement est à débiter prioritairement chez les patients cirrhotiques ou précirrhotiques, il ne s'agit jamais d'une urgence.

Qu'il s'agisse d'une hépatite C aiguë ou chronique, la problématique d'un patient en réanimation infecté par le VHC ne sera pas le début d'un éventuel traitement. Mais en cas d'hépatite C chronique, le retentissement en termes de fibrose hépatique (notamment l'existence ou non d'une cirrhose) aura une conséquence sur la prise en charge et notamment sur le monitoring des substances, et le pronostic.

Peut-on et/ou faut-il arrêter un traitement antiviral C au cours d'une hospitalisation en réanimation ?

Les contre-indications (conséquences de ses effets secondaires possibles) à un traitement par IFN sont notamment l'épilepsie non contrôlée, la cirrhose décompensée, l'hypertension artérielle mal contrôlée, l'insuffisance cardiaque, le diabète mal contrôlé, la bronchopneumopathie chronique obstructive et de façon relative l'insuffisance rénale et la coronaropathie [28]. Le traitement par IFN induit par ailleurs une plus grande sensibilité aux infections. Concernant la ribavirine, elle est contre-indiquée notamment en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatininémie inférieure à 50 ml/min), d'insuffisance respiratoire ou de coronaropathie sévère.

Ainsi, le traitement antiviral C n'est pas une urgence, et la bithérapie présente de nombreuses contre-indications que l'on retrouvera fréquemment chez les patients en réanimation. Chez un patient admis en réanimation dont le pronostic vital est souvent engagé, le traitement antiviral C peut et doit probablement même être arrêté après discussion avec son hépatologue référent. D'une part, parce que le traitement lui-même peut être responsable du séjour en réanimation (comitialité, choc septique favorisé par un dysfonctionnement des neutrophiles sans neutropénie lié à l'IFN, anémie profonde et ses conséquences circulatoires éventuelles liées à la ribavirine et aux inhibiteurs de protéases du VHC, voire à l'IFN par anémie hémolytique auto-immune) ; d'autre part, parce que l'IFN pégylé a une demi-vie longue qui n'empêchera pas le maintien d'une activité antivirale.

Perspectives

D'autres antiprotéases sont en cours d'évaluation au sein d'études de phase II : danoprévir, vaniprévir (MK7009), TMC-435 BI 201335 ou ABT450 ayant une activité pangénotypique comme les inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B, actifs sur tous les génotypes (le RG-7128 [29] et le PSI 7977 [30,31] donnent des résultats très prometteurs) ou le BMS 790052, premier inhibiteur NS5A, hautement sélectif du complexe de réplication virale.

La prochaine étape, déjà validée [32], est celle d'un traitement éradicateur du VHC sans IFN par l'association de plusieurs agents à action antivirale directe. Des associations inhibiteur de protéase/inhibiteur de polymérase plus ou moins associées à la ribavirine chez des patients naïfs [33] ou plus ou moins bithérapie pégylée chez des patients NR [32] sont en cours, avec des résultats prometteurs même si la bithérapie pégylée semble nécessaire chez certains NR afin de prévenir un échappement viral.

D'autres stratégies antivirales que les antiviraux directs sont en cours de développement. Les cyclophilines sont des protéines ubiquitaires, ayant une activité peptidyl-propyl isomérase, catalysant l'isomérisation des liaisons peptidiques, et facilitant le repliement des protéines. Si le complexe ciclosporine-cyclophiline joue un rôle dans l'activité immunosuppressive de la ciclosporine, la cyclophiline B est également un régulateur de la RdRp. Dans une étude concernant 288 patients porteurs du virus de génotype 1 naïfs étaient comparés la bithérapie standard pendant 48 semaines, 24 ou 48 semaines de trithérapie et la trithérapie 24 ou 48 semaines en fonction d'une RVR ou pas. Les taux de RVS étaient respectivement de 55, 76 % ($p = 0,008$), 53 et 69 % [34].

D'autres voies thérapeutiques intéressantes sont en cours d'étude : la nitazoxanide [35], les agonistes des *toll like receptors* [36], l'immunothérapie [37], la taribavirine [38], l'IFN pégylé lambda [39] ou les inhibiteurs de la morphogénèse du VHC avec les sucres iminés [40].

Conclusion

Les inhibiteurs de protéases NS3/NS4, télaprévir et bocéprévir associés à la bithérapie pégylée, augmentent de 20 à 30 % les taux de RVS chez les patients porteurs du virus de génotype 1 naïfs et NR, et jusque 40 à 50 % chez les rechuteurs. Ils permettent d'espérer une diminution de la durée du traitement chez les patients naïfs ayant une RVR (24 au lieu de 48 semaines), ce qui contrebalance leurs effets secondaires (rash cutané pour le télaprévir, dysgueusie pour le bocéprévir et pour les deux majorations de l'anémie induite par la ribavirine). L'impact des insuffisances rénales ou hépatiques sur le métabolisme des différents médicaments ou les interactions médicamenteuses (antirétroviraux) restent à préciser. L'avenir est aux multithérapies orales qui permettront de s'affranchir de l'IFN et de ses effets secondaires. D'autres protéines antivirales directes sont en cours de développement pour le virus de génotype 1 et ceux d'autres génotypes, l'association de plusieurs molécules restant nécessaire afin d'éviter l'émergence précoce de mutations de résistances. À l'avenir, on devine que les principales limites de ces trithérapies seront moins la tolérance (cutanée ou hématologique, contournable par des interventions thérapeutiques précoces incluant corticoïdes locaux ou érythropoïétine)

que le coût (qui justifie de bien définir l'indication thérapeutique, qui reste la même), l'observance thérapeutique (du fait du nombre encore trop élevé de comprimés ou gélules), les résistances virales (croisées pour les inhibiteurs de protéases par exemple) et les interactions médicamenteuses (avec les antirétroviraux, les anticalcineurines mais aussi des traitements courants statines, psychotropes, antihypertenseurs, anti diarrhéiques, antiémétisants...). L'avenir nous permettra au mieux de dépasser ces limites par une éducation thérapeutique à la fois des patients mais aussi des cliniciens.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al (2009) Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360:1827–38
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al (2009) Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360:1839–50
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al (2010) Efficacy of boceprevir, An NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alpha-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT 1): an open-label, randomised, multicentre phase II trial. *Lancet* 376:705–16
- National Institutes of Health (2002) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: June 10–12, 2002. *Hepatology* 36(Suppl 1):S3–S20
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al (2001) Peginterferon- α 2b plus ribavirin compared with interferon- α 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 358:958–65
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al (2002) Peginterferon- α 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347:975–82
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al (2009) Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 361:580–93
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al (2003) Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38:645–52
- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al (2007) Sustained virologic response to interferon- α is associated with outcome in HCV related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 45:579–87
- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al (2007) Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 147:677–84
- Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, et al (2008) Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 49:175–83
- Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al (2009) Peginterferon α 2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon α /ribavirin therapy. *Gastroenterology* 136:1618–28
- Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al (2009) Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon α 2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150:528–40
- Wölk B, Sansonno D, Kräusslich HG, et al (2000) Subcellular localization, stability, and trans-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3-NS4A complex expressed in tetracycline-regulated cell lines. *J Virol* 74:2293–304
- Asselah T, Marcellin P (2012) Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int* 32:88–102
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al (2010) Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 362:1292–303
- Berg T, McHutchison JG, Adda N, et al (2010) SVR with telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin in HCV patients with well-characterized prior null response, partial response, viral breakthrough or relapse after PR. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010). Vienna, Austria, April 14–18
- Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al (2011) Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 141:881–9
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al (2010) Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase III ADVANCE study. *Hepatology* 52(Suppl):427A (AASLD 2010, abstract 211)
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al (2010) Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of phase III ILLUMINATE study. *Hepatology* 52(Suppl):401A (AASLD 2010, abstract LB-2)
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al (2011) Telaprevir for retreatment of HCV infection. *J Hepatol* 54:S3
- Malcolm BA, Liu R, Lahser F, et al (2006) SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemothe* 50:1013–20
- Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al (2011) Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 364:1195–206
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al (2011) Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 364:1207–17
- AFEF (2011) Prise de position de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) sur les trithérapies (pegIFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite C chronique. <http://www.soshepatites.org/actu/pdf/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf>
- Kamal SM (2008) Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 103:1283–97
- Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT (2008) Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 49:625–33
- EASL (2011) Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 55:245–64
- Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al (2010) Efficacy and safety of TMC435 in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve genotype-1 HCV patients: 24-week interim results from the PILLAR study. *Hepatology* 52:LB-5
- Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al (2011) AASLD 2011. Once daily PSI-7977 plus PEG/RBV in treatment-naïve patients with HCV GT1: robust end of treatment response rates are sustained post-treatment. *Hepatology* 54: Abstract 225 (472A)
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al (2011) *Hepatology* 54: Abstract 34 (374A)

32. Lok A, Gardiner DF, Lawitz, et al (2012) Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 366:216–24
33. Zeuzem S, Asselah T, Angus PW, et al (2010) Strong antiviral activity and safety of IFN-sparing treatment with the protease inhibitor BI 201335, the HCV polymerase inhibitor BI 207127 and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 52 (Suppl):223A (AASLD 2010, abstract LB7)
34. Pawlotsky JM, Bronowicki JP, Couzigou P, et al (2011) Alisporivir o.d. + pegIFNalpha2a/ribavirin results in superior SVR24 in naive VHC G1 patients. AFEF (Association française pour l'étude du foie)
35. Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB (2009) Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology* 136:856–62
36. Rodriguez-Torres M, Ghalib RH, Gordon SC, et al (2010) IMO-2125, a TLR9 agonist, induces immune responses which correlate with reductions in viral load in null responders HCV patients. *Hepatology* 52:336A (AASLD 2010)
37. Pockros P, Jacobson I, Boyer TD, et al (2010) GI-5005 therapeutic vaccine plus pegIFN/ribavirin improves sustained virologic response versus pegIFN/ribavirin in prior non-responders with genotype 1 chronic HCV infection. *Hepatology* 52:107A (AASLD 2010, abstract LB6)
38. Marcellin P, Gish RG, Gitlin N, et al (2010) Safety and efficacy of viramidine versus ribavirin in ViSER 2: randomized, double-blind study in therapy-naïve hepatitis C patients. *J Hepatol* 52:32–8
39. Muir AJ, Lawitz E, Ghalib RH, et al (2010) Pegylated interferon lambda (pegIFN-λ) phase II dose-ranging, active-controlled study in combination with ribavirin (RBV) for treatment-naïve HCV patients (genotype 1, 2, 3 or 4): safety, viral response, and impact of IL-28B host genotype through week 12. *Hepatology* 52:715A (AASLD 2010, abstract 821)
40. Kaita K, Yoshida E, Kunimoto D, et al (2007) Proof of conception study of celgosivir in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C genotype-1 non responder patients. *J Hepatol* 46:56–7

Sign up for SpringerAlerts

The best way to keep you up-to-date with new developments in your field!

You can customize your SpringerAlerts to deliver exactly the information you need!

We offer

- ▶ Table of Contents Alerts for Journals
- ▶ Table of Contents Alerts for Book Series
- ▶ New Book Alert

As an alerts subscriber, you will receive

- ▶ Reliable news about journals and upcoming books
- ▶ Special offers – be the first to know about free online access to journals and discounts on books

springer.com/alerts – fast, free and flexible

