

Prise en charge de l'hépatite C chronique en 2012 en Belgique

Management of chronic hepatitis C in 2012 in Belgium

C. Moreno¹ et P. Deltenre^{2,3}

¹Clinique d'Hépatologie, Service de Gastroentérologie, Hépatopancréatologie et Oncologie digestive, Hôpital Erasme, ²Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de Jolimont, Haine-Saint-Paul, ³Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Huriez, CHRU Lille

RESUME

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C est un problème de santé publique. On estime que 15 à 35 % des malades développent une cirrhose après 30 ans d'évolution. La fibrose doit être évaluée chez tout malade porteur d'une hépatite chronique C. Des techniques non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique ont été développées. Il existe des marqueurs sériques et l'élastométrie hépatique ou FibroScan™. Le but du traitement est l'obtention d'une réponse virologique soutenue définie par un ARN du virus C indétectable dans le sérum 6 mois après l'arrêt du traitement antiviral. Elle est synonyme de guérison virologique. Le traitement de l'hépatite C chronique a considérablement évolué. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine reste le traitement de référence pour les patients infectés par un génotype non-1. Les malades infectés par un génotype 1 (ce qui constitue la majorité des cas) seront préférentiellement traités par l'association interféron pégylé, ribavirine et antiprotéase de première génération (télaprévir ou bocéprévir). Si l'apparition de ces trithérapies est un progrès considérable et augmente de manière très significative les chances d'éradication virale, ces traitements représentent également de nouveaux enjeux tels que nécessité d'une compliance stricte, risque d'effets secondaires additionnels, risque de développement de variants résistants, interactions médicamenteuses, etc., qui nécessitent une grande expérience du traitement de l'hépatite chronique C. De nombreuses molécules antivirales C sont en développement et devraient permettre une éradication virale chez la grande majorité des patients atteints d'hépatite C dans les années à venir.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 223-7

ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus infection is a major public health problem. It is estimated that 15 to 35 % of infected patients will develop cirrhosis after a period of 30 years. Fibrosis stage must be evaluated in all hepatitis-C-infected patients. Non-invasive methods for the evaluation of liver fibrosis have been developed, mainly serum markers and transient elastography or Fibroscan™. The goal of therapy is to achieve a sustained virological response, defined by hepatitis C RNA undetectable in serum 6 months after the end of therapy. This indicates viral eradication. Treatment of chronic hepatitis C has considerably improved. The association of pegylated interferon with ribavirin remains the standard of care for non-genotype-1-infected patients. Genotype-1-infected patients (who represent the majority of cases) are preferentially treated by triple therapy pegylated interferon plus ribavirin plus a first generation protease inhibitor (telaprevir or boceprevir). While triple therapy represents a major advance, by increasing the possibility of viral eradication, such therapy also presents new challenges, including the need for strict compliance, risk of additional side effects and development of resistant variants, drug-drug interactions, etc., which call for first-rate expertise in management of chronic hepatitis C therapy. Several new antiviral compounds are currently in clinical development and might lead to viral eradication in the vast majority of infected patients in the near future.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 223-7

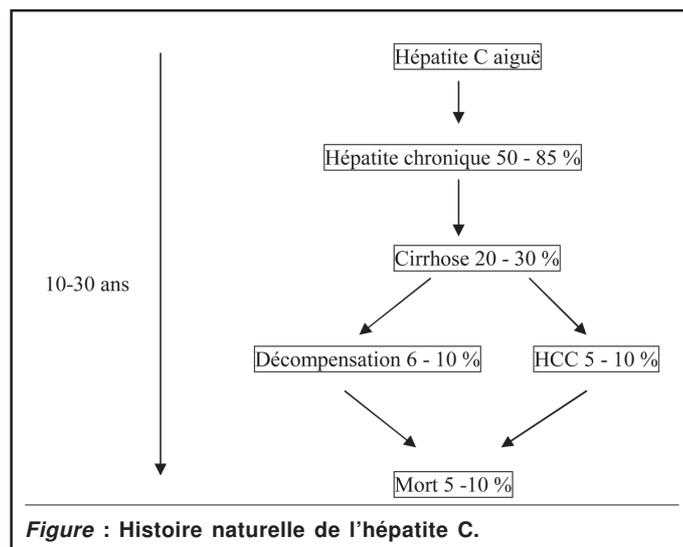
Key words : chronic hepatitis C, liver fibrosis, triple therapy, sustained virological response

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème de santé publique. Elle affecte environ 170 millions de personnes dans le monde. Elle concerne près de 1 % de la population belge¹ et est une des premières causes de cirrhose en Europe². Si le nombre de nouvelles infections a drastiquement diminué depuis la découverte du virus en 1989, on estime que la prévalence de l'infection (le nombre total de personnes infectées) sera maximale entre 2010 et 2015 et que le nombre de malades atteints de complications augmentera jusqu'en 2020^{3,4}.

On estime que l'infection passe à la chronicité chez 75 à 80 % des malades⁵. Les lésions de fibrose ne se développent qu'en cas d'hépatite chronique. La fibrose est le résultat d'une accumulation excessive de protéines de la matrice extracellulaire dont le collagène fait partie⁶. La fibrose doit être évaluée chez tout malade porteur d'une hépatite chronique C, indépendamment de la valeur des transaminases⁷. La biopsie hépatique est l'examen de référence. La biopsie hépatique présente cependant certaines limites, principalement liées au fait qu'il s'agit d'une procédure invasive, pouvant générer anxiété et douleur. C'est pour cette raison que des techniques non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique ont été développées. Il existe des marqueurs sériques et l'élastométrie hépatique ou FibroScanTM. Les marqueurs sériques sont basés sur le dosage biologique de composants de la matrice extracellulaire dont le taux varie au cours de la progression de la fibrose ou sur l'altération de tests de la fonction hépatique. Le plus fréquemment utilisé est le Fibrotest® (BioPredictive, Paris, France) évaluant 5 paramètres (haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine, GGT, alpha 2 macroglobuline). Ce test est bien validé dans l'évaluation de la fibrose en cas d'hépatite C chronique. Le fibroScanTM (Echosens, Paris, France) estime le degré d'élasticité du foie à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée en mesurant la vitesse de propagation d'ondes à travers le parenchyme hépatique. Plus la fibrose hépatique est importante, plus l'élasticité est élevée et plus la vitesse de propagation des ondes est importante. De manière similaire aux marqueurs sériques, le FibroScanTM a montré sa capacité à diagnostiquer une fibrose particulièrement avancée ou une cirrhose dans les principales pathologies hépatiques chroniques, en particulier l'hépatite C chronique.

On estime que 15 à 35 % des malades développent une cirrhose après 30 ans d'évolution⁸. Ce pourcentage peut atteindre 60 % après 40 ans d'évolution⁹. En cas de cirrhose, le taux annuel de décompensation hépatique est de 4 à 5 % par an¹⁰ et celui de carcinome hépato-cellulaire est de 2 à 4 % par an^{11,12}. La survenue d'une décompensation ou d'un carcinome hépato-cellulaire péjore nettement le pronostic des malades. Chez les malades présentant un carcinome hépato-cellulaire, la mortalité est de 70 % la 1^{ère} année qui suit le diagnostic¹³. La mortalité des malades présentant une cirrhose décompensée est de 39 % la 1^{ère} année qui suit la décompensation et de 11 % par année les années suivantes¹⁴. Globalement,

le risque de décès chez les malades porteurs d'une cirrhose C est de l'ordre de 2 à 5 % par an¹⁵. On estime que l'infection par le VHC s'accompagne d'une réduction de l'espérance de vie de 8 à 12 ans⁸ (figure).



TRAITEMENT ANTIVIRAL C

L'association d'interféron pégylé (IFN-Peg) et de ribavirine est le traitement de référence de l'hépatite chronique C. Le but du traitement est l'obtention d'une réponse virologique soutenue définie par un ARN du VHC indétectable (seuil de détection < 50 UI/ml) dans le sérum 6 mois après l'arrêt du traitement antiviral. Elle est synonyme de guérison virologique¹⁶. La décision d'entreprendre un traitement antiviral repose sur une approche individuelle prenant en compte le pronostic du malade, l'existence de comorbidités et de contre-indications, la probabilité d'obtenir une réponse virologique et le risque d'effets secondaires. Compte tenu de l'hétérogénéité de l'histoire naturelle de l'hépatite C, il est recommandé d'envisager de traiter les malades dès que des lésions hépatiques modérées voire minimales sont mises en évidence, indépendamment de la valeur des transaminases^{7,17}. Le traitement sera d'autant plus indiqué que les lésions de fibrose hépatique sont avancées. Chez les malades avec des lésions minimales, la décision doit tenir compte de la balance entre les bénéfices et les risques du traitement⁷. En pratique, il est conseillé de traiter les malades infectés par un autre génotype que le génotype 1, par l'association IFN-Peg - ribavirine⁷. Les malades infectés par un génotype 1 seront préférentiellement traités par l'association IFN-Peg - ribavirine et antiprotéase de première génération (télaprévir ou bocéprévir). En effet, des progrès scientifiques récents ont permis d'étudier l'intégralité du cycle du VHC et de développer des molécules antivirales spécifiques agissant directement contre le VHC. A l'heure actuelle, les principales cibles thérapeutiques sont la NS3/4A, la NS5B, la NS5A, ainsi que certains éléments de l'hôte qui interviennent dans le cycle cellulaire du VHC. En raison du succès rencontré dans le développement des anti-protéases chez le malade infecté par le VIH, la protéase NS3/4A du VHC a été la première cible thérapeutique. Les deux

molécules récemment approuvées et disponibles en Belgique depuis peu sont le bocéprévir et le télaprévir¹⁸⁻²⁰. Ces deux molécules n'ont une efficacité bien démontrée et ne sont indiquées que chez les malades infectés par un génotype 1. Le principal écueil avec l'utilisation de ces molécules est l'apparition de résistance lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie car leur barrière génétique est faible²¹. L'apparition de variants viraux résistants est moins fréquente lorsque ces molécules sont associées à l'IFN-Peg et à la ribavirine. C'est pour cette raison que ces deux molécules doivent impérativement être prescrites en association avec l'IFN-Peg et la ribavirine.

RESULTATS DES TRITHÉRAPIES AVEC LE BOCEPREVIR ET LE TELAPREVIR

Données chez les malades naïfs

Dans l'étude SPRINT-2 évaluant l'efficacité du bocéprévir en association avec l'IFN-Peg α -2b et la ribavirine chez les patients infectés par le génotype 1, une réponse virologique soutenue était observée plus fréquemment dans le bras bocéprévir - IFN-Peg α -2b - ribavirine (63-66 %) que dans le bras IFN-Peg α -2b - ribavirine (38 %)²². Dans l'étude ADVANCE évaluant l'efficacité du télaprévir en association avec l'IFN-Peg α -2a et la ribavirine, une réponse virologique soutenue était observée plus fréquemment dans les bras télaprévir - IFN-Peg α -2a - ribavirine (69-75 %) que dans le bras IFN-Peg α -2a - ribavirine (44 %)²³. En plus de l'augmentation d'efficacité, le traitement peut être raccourci à 24 semaines dans plus de la moitié des cas en cas de réponse virologique rapide (ARN VHC indétectable après 4 semaines de trithérapie et restant indétectable par la suite).

Données chez les malades précédemment traités

Dans l'étude RESPOND-2 évaluant l'efficacité du bocéprévir en association avec l'IFN-Peg α -2b et la ribavirine, une réponse virologique soutenue était observée plus fréquemment dans les bras bocéprévir - IFN-Peg α -2b - ribavirine (59-66 %) que dans le bras IFN-Peg α -2b - ribavirine (21 %)²⁴. Le profil de réponse antérieur était le facteur le plus important pour la prédiction de la réponse virologique soutenue. Les pourcentages de réponse virologique soutenue étaient de 69 à 75 % chez les rechuteurs et de 40 à 52 % chez les répondeurs partiels dans les bras bocéprévir - IFN-Peg α -2b - ribavirine²⁴. Dans l'étude REALIZE évaluant l'efficacité du télaprévir en association avec l'IFN-Peg et la ribavirine, une réponse virologique soutenue était observée plus fréquemment dans les bras télaprévir - IFN-Peg - ribavirine (64-66 %) que dans le bras IFN-Peg - ribavirine (17 %)²⁵. Le profil de réponse antérieur était le facteur le plus important pour la prédiction de la réponse virologique soutenue. Les pourcentages de réponse virologique soutenue dans les bras traités par trithérapie étaient de 83 % à 88 % chez les rechuteurs, de 54 % à 59 % chez les répondeurs partiels, et de 29 à 33 % chez les répondeurs nuls²⁵.

NOUVEAUX ENJEUX INDUITS PAR LES TRITHÉRAPIES

Si l'apparition des trithérapies pour le traitement des patients infectés par le virus de l'hépatite C chronique de génotype 1 est un progrès considérable et augmente de manière très significative les chances d'éradication virale, ces traitements représentent également de nouveaux enjeux.

Le premier changement est lié au risque d'apparition de résistance. Comme mentionné plus haut, ce risque est limité par l'utilisation du bocéprévir et du télaprévir en association avec l'IFN-Peg et la ribavirine. Cependant, ce risque existe principalement chez les patients étant non-répondeurs à un traitement antérieur par IFN-Peg et ribavirine. Pour limiter le risque de développement de résistance, il est essentiel d'interrompre le traitement par trithérapie en cas d'inefficacité en suivant de manière rapprochée l'évolution de l'ARN VHC.

Le traitement par trithérapie avec le télaprévir ou le bocéprévir induit également plus d'effets secondaires comparé au traitement par bithérapie conventionnelle (IFN-Peg et ribavirine). En particulier, la fréquence d'apparition d'anémie et d'anémie sévère est augmentée avec les deux molécules. Le télaprévir peut induire une toxicité cutanée et le bocéprévir de la dysgueusie.

Par ailleurs, ces molécules étant notamment métabolisées par le cytochrome p450 (CYP3A4), il existe de nombreuses interactions médicamenteuses (tableau). Pratiquement, il est fondamental de faire un inventaire détaillé des médicaments concomitantes avant de débiter un traitement par trithérapie, et de toujours vérifier les interactions potentielles avant de prescrire une médication durant le traitement par trithérapie.

Enfin, les traitements par trithérapie nécessitent une compliance importante, puisque le bocéprévir et le télaprévir doivent être ingérés à raison de 3 prises par jour (toutes les 8 heures), et cela représente un nombre élevé de comprimés à avaler par le patient (3 fois 2 comprimés pour le télaprévir et 3 fois 4 comprimés pour le bocéprévir), qui s'additionnent à l'IFN-Peg (1 injection sous-cutanée par semaine) et à la ribavirine (5 ou 6 comprimés par jour, en fonction du poids du patient, en deux prises).

Dès lors, compte tenu des nouveaux enjeux induits par les trithérapies, il apparaît essentiel que ces traitements soient prescrits par des médecins spécialisés en Hépatologie, avec une grande expérience du traitement antiviral C.

De nombreuses molécules antivirales C sont en développement. Le traitement futur devra permettre de traiter également les malades infectés par d'autres génotypes, d'avoir un profil pharmacocinétique permettant une prise par jour, de présenter un minimum d'effets secondaires, et idéalement de permettre un

Tableau : Interactions médicamenteuses (d'après Orlent H *et al.*, Update of the Belgian Association for the Study of the Liver Guidelines for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 with Protease Inhibitors. Acta Gastroenterologica Belgica 2012, in press).

Classe thérapeutique	Interaction avec BOC	Interaction avec TVR
Hypolipémiants		
Atorvastatine	■	⊙
Fibrates	☑	☑
Lovastatine	⊙	⊙
Pravastatine	■	■
Rosuvastatine	■	■
Simvastatine	⊙	⊙
Anti-arrhythmiques		
Amiodarone	■	⊙
Digoxine	■	■
Flecainide	■	■
Lidocaïne	■	■
Quinidine	■	⊙
Contraceptifs		
Ethinylestradiol	■	■
Norethisterone	■	■
Anticoagulants		
Warfarine	■	■
Dabigatran	■	■
Antidépresseurs		
Citalopram	■	■
Escitalopram	☑	■
Mirtazepine	■	■
Sertraline	■	■
Anxiolytiques/Hypnotiques		
Diazepam	■	■
Lorazepam	☑	☑
Midazolam (oral)	⊙	⊙
Midazolam (parenteral)	■	■
Zolpidem	■	■
Antibiotiques		
Azithromycine	☑	☑
Ciprofloxacine	☑	☑
Clarithromycine	■	■
Erythromycine	■	■
Moxifloxacine	☑	☑
Ofloxacine	■	■
Tétracyclines	■	■
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	☑	☑
Anti-épileptiques		
Carbamazépine	⊙	⊙
Levetiracetam	☑	☑
Phénytoïne	⊙	⊙
Valproate	☑	☑
Anti-rétroviraux		
AztaNavir	■	■
Indinavir	■	■
Lopinavir	■	■
Ritonavir	■	■
Saquinavir	■	■
Immunosuppresseurs		
Azathioprine	☑	☑
Ciclosporine	■	■
Tacrolimus	■	■
Budesonide	■	■
Méthylprednisolone	■	■
<p>■ Interaction potentielle – nécessite un suivi rapproché, peut altérer le dosage du médicament ou la cinétique d'administration. ⊙ Ne devrait pas être co-administré. ☑ Pas d'interaction significative attendue.</p>		

traitement sans interféron. Cela devrait pouvoir devenir possible en combinant différents antiviraux agissant sur des cibles virales différentes (les principales cibles thérapeutiques sont la NS3/4A, la NS5B, la NS5A, ainsi que certains éléments de l'hôte qui interviennent dans le cycle cellulaire du VHC).

L'obtention d'une réponse virologique soutenue s'accompagne d'une amélioration de l'activité inflammatoire et des lésions de fibrose²⁶. Les lésions inflammatoires disparaissent quasiment dans tous les cas. Les lésions de fibrose s'améliorent dans 25 à 80 % des cas¹⁷. Une étude a même décrit une réversion de la cirrhose chez 49 % des malades cirrhotiques²⁷.

CONCLUSION

Le traitement antiviral C a considérablement évolué ces dernières années. L'arrivée des trithérapies permettra des chances d'éradication virale significativement plus élevées chez les patients infectés par le génotype 1, mais nécessite également une connaissance approfondie et une expérience de ces thérapies. L'avenir thérapeutique permettra probablement une éradication virale chez la grande majorité des patients atteints d'hépatite C dans les dix années à venir. Cependant, ce progrès thérapeutique devra s'accompagner d'un meilleur *screening* et d'une plus grande accessibilité au traitement pour que l'épidémie de l'hépatite C puisse être éradiquée à l'échelle de la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W *et al.* : Prevalence of hepatitis A, B and C in the Flemish population. Eur J Epidemiol 1997 ; 13 : 275-80
2. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E *et al.* : Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France : evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol 2008 ; 48 : 200-7
3. Deuffic S, Buffat L, Poynard T *et al.* : Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. Hepatology 1999 ; 29 : 1596-601
4. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A *et al.* : Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C : a modeling approach in France. J Hepatol 2008 ; 49 : 175-83
5. Alberti A, Chemello L, Benvegno L : Natural history of hepatitis C. J Hepatol 1999 ; 31 (Suppl 1) : 17-24
6. Friedman SL : Hepatic stellate cells : protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiol Rev 2008 ; 88 : 125-72
7. Craxi A : EASL Clinical Practice Guidelines : Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011 ; 55 : 245-64
8. Ryder SD : Outcome of hepatitis C infection : bleak or benign ? J Hepatol 2007 ; 47 : 4-6
9. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H *et al.* : Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2010 ; 8 : 924-33
10. Fattovich G, Giustina G, Degos F *et al.* : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997 ; 112 : 463-72

11. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N *et al.* : Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000 ; 47 : 131-6
12. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P *et al.* : The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus : A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1303-10
13. El-Serag HB, Mason AC, Key C : Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001 ; 33 : 62-5
14. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L : Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis : a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006 ; 44 : 217-31
15. Trinchet JC : [Natural history of HCV infection]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 (Spec 2) : B144-53
16. Deltenre P : Virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 2009 ; 72 : 421-4
17. Alberti A : Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int* 2011 ; 31 (Suppl 1) : 18-22
18. Hezode 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
19. 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
20. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J *et al.* : Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1) : an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 705-16
21. Pawlotsky JM : Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1742-51
22. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR *et al.* : Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1195-206
23. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G *et al.* : Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2405-16
24. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E *et al.* : Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1207-17
25. Zeuzem S, Andreone P, Pol S *et al.* : Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2417-28
26. George SL, Bacon BR, Brunt EM *et al.* : Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy : a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009 ; 49 : 729-38
27. Poynard T, McHutchison J, Manns M *et al.* : Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 1303-13

Correspondance et tirés à part :

C. MORENO
 Hôpital Erasme
 Service de Gastroentérologie et d'Hépatopancréatologie
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : christophe.moreno@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 21 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 25 mai 2012.