

Informations importantes concernant l'hépatite C chronique

Beat Müllhaupt^a, Darius Moradpour^b

^a Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est l'une des principales causes d'hépatopathie chronique et elle peut, sur plusieurs dizaines d'années, entraîner l'apparition d'une cirrhose hépatique ou d'un carcinome hépatocellulaire. D'après estimation, le nombre de personnes infectées par le VHC dans le monde est compris entre 120 et 200 millions. En Suisse, il a été déterminé qu'environ 1% de la population présente l'infection chronique. Bien que des mesures telles que les tests de screening effectués sur le sang et les produits sanguins ainsi que la mise à disposition de matériel d'injection IV pour les usagers de drogues aient permis de faire reculer le nombre de nouvelles infections de manière significative depuis 1990, le nombre de patients développant une cirrhose hépatique et/ou un carcinome hépatocellulaire continuera d'augmenter jusqu'en 2020 environ.

Nouveaux groupes à risque

L'infection étant généralement asymptomatique ou oligosymptomatique, il est fréquent que l'infection ne soit pas identifiée avant plusieurs années chez un grand nombre de patients. Jusqu'à présent, les activités de dépistage ciblaient plutôt des groupes à risque tels que les transfusés sanguins avant 1990 ou les usagers de drogues par voie IV, etc. De nouvelles recherches menées aux Etats-Unis révèlent un bon rapport coût-efficacité du dépistage complémentaire de toutes les personnes nées entre 1945 et 1965: en effet, il est estimé que cette tranche de la population, constituant près de 27% de la population totale des Etats-Unis, comprend 75% de toutes les personnes infectées par le VHC. Par conséquent, le CDC (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies) américain recommande un test de dépistage du VHC pour toutes les personnes nées à cette période, indépendamment des comportements à risque [1]. A l'heure actuelle, il n'a pas encore été établi si cette recommandation peut également s'appliquer à l'Europe.

Une fois le diagnostic de l'infection chronique par le VHC établi, il est essentiel de déterminer s'il existe, à ce stade, une indication pour un traitement. En principe, un traitement est recommandé lorsque le degré de fibrose est \geq F2 selon l'échelle Metavir [2]. Bien entendu, d'autres facteurs tels que l'âge, les maladies concomitantes, la probabilité de développement d'une cirrhose, les chances de réussite d'un traitement antiviral et les circonstances personnelles doivent également être pris en compte dans le processus décisionnel. Au cours de ces dernières années, différents cofacteurs accélérant l'évolution de l'infection vers une cirrhose ont été identifiés,

parmi lesquels la consommation excessive d'alcool, un syndrome métabolique/insulino-résistance, les co-infections et le tabagisme (cannabis et nicotine). Pour une prise en charge globale des patients, il convient d'intégrer ces facteurs à l'élaboration du schéma thérapeutique et de les influencer de manière positive (réduction de la consommation d'alcool et de nicotine, perte de poids, vaccination contre l'hépatite B).

Prévention et traitement des dépressions induites par le traitement

Depuis plus de 10 ans, l'association de l'interféron pégylé α (PEG-IFN- α) et de la ribavirine (RBV) administrée durant 24 à 48 semaines constituait le traitement standard de l'hépatite C chronique. Ce traitement permet une élimination durable du virus chez 40 à 50% des patients présentant le génotype 1, chez 70 à 80% pour les génotypes 2/3 et chez 40 à 70% pour le génotype 4. Ce traitement est associé à de multiples effets secondaires [2]. De nombreux patients souffrent plus particulièrement de fluctuations d'humeur, d'irritabilité et de dépression. Une récente étude a démontré que chez les patients ne présentant aucune dépression existante aussi, un traitement concomitant par escitalopram permet de réduire le risque de développement d'une dépression induite par l'interféron et améliore parallèlement la qualité de vie [3]. Par conséquent, le traitement par antidépresseur s'avère également judicieux chez les patients sans antécédents de dépression connus.

Nouvelles options thérapeutiques

Bien que des progrès substantiels aient été réalisés dans le traitement de l'hépatite C chronique au cours de ces dernières années, les taux de guérison, plus particulièrement chez les patients du génotype 1, demeurent insatisfaisants, la durée du traitement reste longue et le taux d'effets secondaires est élevé. Par conséquent, la recherche travaille activement au développement d'antiviraux à action directe (direct acting antivirals, DAA), qui peuvent inhiber différentes phases essentielles du cycle de réplication viral.

Les DAA de première génération, les inhibiteurs de la protéase NS3-4A bocoprévir (BOC) (Victrelis®) et télaprévir (TVR) (Incivo®) sont autorisés en Suisse pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 depuis un an à peine. Etant donné qu'une monothérapie par BOC ou TVR entraîne rapidement la sélection de



Beat Müllhaupt



Darius Moradpour

souches virales résistantes, ces deux inhibiteurs de protéase doivent toujours être administrés en association avec le PEG-IFN- α et la RBV. Cette trithérapie avec BOC ou TVR permet, chez les patients naïfs de tout traitement, une amélioration de l'élimination durable du virus de 25% environ à près de 70%. Le taux de réponse des patients ayant précédemment reçu un traitement dépend de la réponse au premier traitement (pour les définitions, reportez-vous à [4]). Il est plus élevé chez les personnes avec rechute (>80%), s'élève à près de 50% chez les répondeurs partiels et à 30% pour les non-répondeurs. Les schémas thérapeutiques sont très complexes et ne peuvent être exposés en détail ici (fig. 1 [6]). Nous renvoyons par conséquent à la récente publication Ex-

pert Opinion Statement de la Société suisse pour l'étude du foie (Swiss Association for the Study of the Liver, SASL), dans laquelle sont commentés les aspects fondamentaux de la nouvelle trithérapie [4]. Les coûts thérapeutiques sont sommairement exposés dans le tableau 1 [6].

Indépendamment du schéma thérapeutique, le TVR est instauré au début du traitement pour une durée de 12 semaines. La durée du traitement est déterminée par la réponse virologique aux semaines 4 et 12 (eRVR: extended rapid virological response), le degré de fibrose (cirrhose oui ou non) et la réponse au traitement initial chez les patients ayant précédemment reçu un traitement. Le traitement par BOC en revanche n'est instauré

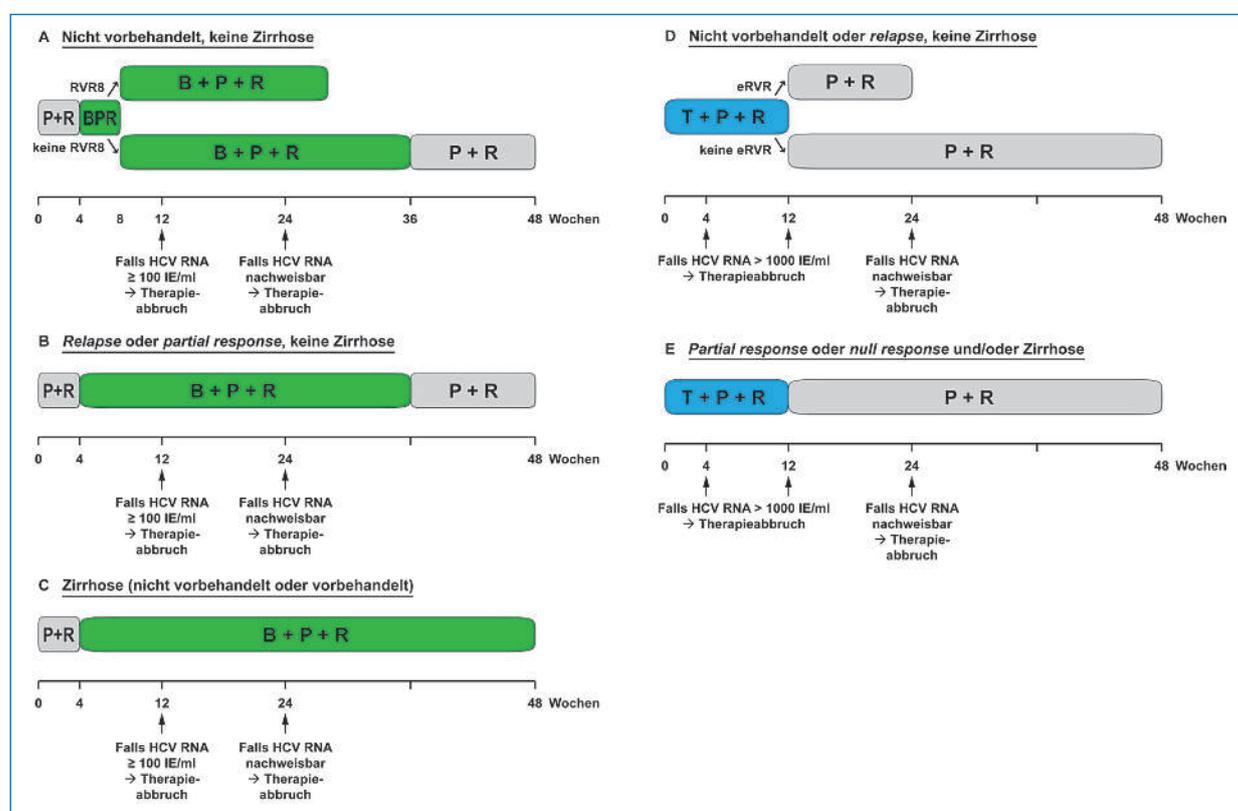


Figure 1
 Trithérapie de l'hépatite C chronique de génotype 1. (A–C) Schémas thérapeutiques pour la trithérapie basée sur bocéprévir (B). (D–E) Schémas thérapeutiques pour la trithérapie basée sur télaprévir (T).
 eRVR = extended rapid virologic response (c.-à-d. ARN du VHC indétectable à S4 et S12 du traitement); VHC = virus de l'hépatite C; P = PEG-IFN- α ; R = Ribavirine; RVR8 = rapid virologic response à la semaine 8 (c.-à-d. ARN du VHC indétectable à S8 du traitement).

Tableau 1

Coûts thérapeutiques pour un traitement non interrompu pour un patient de plus de 75 kg traité durant 48 semaines (moyennes issues du compendium de novembre 2012).

| | Coûts mensuels (sommes arrondies) | Coûts pour 12 mois de traitement (sommes arrondies) |
|-------------------|-----------------------------------|---|
| PEG-INF | CHF 1 260–1 335 | CHF 10 220–16 015 |
| Ribavirine | CHF 1 095–1 180 | CHF 13 141–14 168 |
| Incivo | CHF 11 445 | CHF 34 335 |
| Victrelis | CHF 4 433 | CHF 48 762 |
| Total | | CHF 57 695–78 945 |

Pour les patients de moins de 75 kg ou dans le cas où la durée du traitement est réduite à 24–28 semaines respectivement, les coûts sont moindres. Un raccourcissement de la durée du traitement est possible chez 50 à 60% au moins des patients non traités.

qu'après une phase d'induction de quatre semaines avec PEG-IFN- α et RBV. De la même manière, la durée du traitement est alors déterminée par la réponse virologique (RVR8, rapid virologic response après 8 semaines), le degré de fibrose et la réponse au traitement initial. Bien que la nouvelle trithérapie présente une efficacité supérieure, elle est aussi associée à un taux d'effets secondaires plus élevé, l'indication de mise en place de ce traitement doit donc être d'autant plus soigneusement étudiée.

L'anémie et la dysgueusie sont des effets secondaires bien plus fréquents avec la trithérapie basée sur BOC, tandis que l'anémie, les éruptions cutanées et les effets secondaires gastro-intestinaux sont plus fréquemment observés avec la trithérapie basée sur TVR qu'avec l'association PEG-IFN- α et RBV seule. Ces inhibiteurs de protéase étant tous deux métabolisés par le cytochrome P450, de nombreux risques d'interactions doivent être pris en considération. De nouvelles données relatives aux interactions sont régulièrement publiées, c'est pourquoi il est recommandé de consulter les banques de données en ligne afin d'obtenir les informations les plus récentes à ce sujet, par exemple sur <http://www.hep-druginteractions.org>, Epocrates ou Medscape. Les nouveaux schémas thérapeutiques pour l'hépatite C chronique étant particulièrement complexes, il est dès lors recommandé de travailler en collaboration étroite avec un centre expérimenté.

Bien que l'arrivée des inhibiteurs de protéase de première génération constitue une avancée considérable, le paysage thérapeutique va drastiquement se modifier dans les années à venir en raison de l'autorisation d'utilisation d'autres DAA. L'espoir de développer un

traitement sans interféron qui puisse traiter les patients de tous génotypes de VHC, avec un nombre d'effets secondaires restreint, de plus courte durée (12 à 24 semaines) et plus efficace (taux de guérison au-delà de 90%) ne semble plus uniquement utopique [5].

Correspondance:

Prof. Beat Müllhaupt
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[Beat.Muellhaupt\[at\]Jusz.ch](mailto:Beat.Muellhaupt[at]Jusz.ch)

Prof. Darius Moradpour
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
[Darius.Moradpour\[at\]chuv.ch](mailto:Darius.Moradpour[at]chuv.ch)

Références

- 1 Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *MMWR Recomm Rep.* 2012;61:1–32.
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology.* 2011;55:245–64.
- 3 Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L, et al. Escitalopram for the Prevention of Peginterferon- α 2a-Associated Depression in Hepatitis C Virus-Infected Patients Without Previous Psychiatric Disease. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2012;157:94–103.
- 4 SASL. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13516.
- 5 Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *New Engl J Med.* 2012;366:216–24.