

Télaprévir et bocéprévir, deux inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C

Francesco Negro

Services de Gastroentérologie et hépatologie et de Pathologie clinique, Hôpitaux Universitaires, Genève

Le télaprévir et le bocéprévir sont deux puissants inhibiteurs de la sérine protéase NS3/NS4A du virus de l'hépatite C (VHC). Cette enzyme joue un rôle-clé dans la maturation – par clivage protéolytique – de la polyprotéine virale. Par ce même mécanisme, la sérine protéase virale C est aussi responsable de l'inactivation de plusieurs facteurs intracellulaires de l'hôte impliqués dans la réponse immunitaire innée. De ce fait, l'intérêt de bloquer l'activité de la sérine protéase virale est double, car son inhibition entraîne l'arrêt de la multiplication virale ainsi que des effets délétères du virus au niveau de certaines fonctions de défense de l'hôte contre les infections.

Indication principale

Télaprévir et bocéprévir ont été enregistrés pour le traitement de l'hépatite C chronique en cas d'infection par le génotype 1 du VHC, soit chez les patients n'ayant jamais été traités (dits «naïfs»), soit chez ceux ayant échoué un traitement préalable. Ils ne peuvent pas être prescrits en monothérapie, mais doivent être toujours utilisés en association avec la combinaison d'interféron alpha péguilé et ribavirine, faute de quoi une sélection de souches virales résistantes survient très rapidement [1]. Il convient ici de rappeler que la décision de traiter une hépatite virale C chronique se base sur plusieurs éléments. En principe, un traitement antiviral est indiqué chez les patients ayant un score de fibrose hépatique égal ou supérieur à F2 selon l'échelle de Métavir. D'autres facteurs pouvant influencer la décision de traiter incluent l'âge, les chances de réponse virologique, la présence de comorbidités, l'absence de contre-indications. En outre, au vu des effets secondaires assez importants associés aux traitements actuels et du fait de l'arrivée de nouvelles molécules efficaces et mieux tolérées dans les prochains 2–3 ans, pouvant même remplacer l'interféron alpha, de nombreux spécialistes prônent une attitude attentiste chez les patients à faible risque de progression de leur maladie hépatique.

Résultats et comparaison avec d'autres régimes

Depuis 2001, le traitement de référence d'une hépatite C chronique a été la combinaison d'interféron alpha péguilé et ribavirine, administrée pendant des périodes allant de 16 à 72 semaines en fonction du génotype viral et du type de réponse virologique en cours de traitement. Cette

double combinaison permettait d'obtenir une guérison – définie comme réponse virologique soutenue (*sustained virological response*, SVR), c'est-à-dire ARN viral non décelable dans le sérum 24 semaines après la fin du traitement – chez 40 à 50% des patients avec une infection par le génotype 1 du VHC, chez environ 80% de ceux infectés par les génotypes 2 et 3, et chez une proportion intermédiaire de ceux avec un génotype 4.

L'ajout d'un inhibiteur de la protéase a amené le taux de SVR à ~70% chez les patients naïfs de traitement et infectés par le génotype 1 [2–4]. Chez les patients déjà traités auparavant, le taux de SVR lors d'un retraitement par trithérapie varie en fonction du type de réponse lors du traitement précédent. De ce fait, ceux qui avaient complètement répondu mais avaient présenté une rechute après la fin du traitement, obtiennent les taux les plus élevés lors du retraitement (environ 80%), ceux qui avaient atteint une réponse partielle (baisse de la virémie d'au moins deux ordres de grandeur après 12 semaines de double thérapie, mais avec ARN encore décelable) atteindront des taux de SVR de ~50%, tandis que les anciens non-répondeurs (baisse de la virémie inférieure à deux ordres de grandeur après 12 semaines de bithérapie) ne pourront espérer de guérir que dans ~30–40% des cas [5–7].

Le télaprévir et le bocéprévir sont enregistrés uniquement pour le génotype 1 du VHC. Pour les autres génotypes, le traitement à proposer demeure le même qu'avant, c'est-à-dire la combinaison d'interféron alpha péguilé et ribavirine. Celle-ci peut aussi être utilisée en cas d'infection par le génotype 1 chez les patients ayant plusieurs facteurs de réponse favorables, tels que une faible virémie basale (<400 000 IU/ml) ou l'absence de fibrose hépatique avancée, et qui ont une réponse virologique rapide (ARN viral C non décelable dans le sérum après 4 semaines de double thérapie). Dans ces cas, l'ajout d'un inhibiteur de la protéase n'est pas nécessaire, d'où la possibilité de débiter un traitement d'essai de 4 semaines par bithérapie classique chez les patients avec profil basal particulièrement favorable.

Les schémas thérapeutiques et les règles d'arrêt prématuré en cas de réponse virologique insuffisante sont compliqués et varient en fonction du médicament, de la présence d'une cirrhose et du type de réponse lors du traitement précédent (si applicable). La Société Suisse pour l'étude du foie a publié un article de revue afin de faciliter l'utilisation des inhibiteurs de la protéase selon les règles établies par les autorités d'enregistrement [8].

Conflits d'intérêts:
Le Prof. Negro est
Advisor pour
Roche, MSD,
Gilead, Janssen, et
a reçu des
soutiens pour ses
recherches de la
part de Roche et
Novartis.

Modalité d'usage et précautions

Le télaprévir est administré à la dose de 2 comprimés à 375 mg toutes les 8 heures, après des en-cas contenant au moins 20 g de graisses, ceci afin de faciliter son absorption. Le bocéprévir doit être pris à raison de 4 capsules de 200 mg toutes les 8 heures avec de la nourriture. Le respect des horaires est fondamental au vu de la courte demi-vie des molécules, et permet ainsi d'éviter la sélection de souches résistantes en gardant des concentrations plasmatiques suffisantes le long de toute la journée. La ribavirine devant être administrée par voie orale en deux prises quotidiennes, on peut proposer aux patients de l'associer à la première dose d'anti-protéase du matin et à la dernière du soir. Les doses du télaprévir et du bocéprévir ne peuvent jamais être réduites.

Télaprévir et bocéprévir peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). De ce fait, une attention particulière doit être consacrée aux potentielles interactions médicamenteuses. Parmi les médicaments contre-indiqués lors du traitement par anti-protéase, car leur concentration en résulterait augmentée, on peut citer les statines, le midazolam par voie orale et le sil-dénafil. Par contre, les concentrations de citalopram peuvent être réduites. Finalement, certains inducteurs du CYP3A4, tels que la rifampicine ou le millepertuis, doivent être proscrits, car ils pourraient réduire les concentrations plasmatiques et donc l'efficacité des médicaments anti-protéase. Avant de commencer un traitement, il est conseillé de consulter les nombreuses bases de données disponibles, telle que celle constamment mise à jour par l'Université de Liverpool [9]. Parmi les médicaments souvent utilisés pour traiter les effets secondaires des antiviraux, le paracétamol, la metoclopramide (mais non pas le domperidone) et le dextrométorphane peuvent être prescrits sans risque.

Les traitements contenant du télaprévir ou du bocéprévir sont caractérisés non seulement par une efficacité antivirale accrue, mais aussi par une augmentation des effets secondaires.

Les patients recevant du télaprévir sont exposés à un risque accru (55%) de développer des éruptions cutanées eczémateuses et prurigineuses par rapport à celui rapporté lors de la bithérapie. Ces éruptions sont sévères (>50% de la surface corporelle) chez 5% environ des patients. Un syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) a été rapporté chez 0,4% des patients, tandis qu'un syndrome de Stevens-Johnson est rare (<0,1%). Toutes ces réactions cutanées sont réversibles après l'arrêt du traitement [10]. Des troubles ano-rectaux (surtout du prurit anal, parfois avec de la douleur) ont aussi été rapportés chez environ un quart des patients. L'effet indésirable le plus important causé par le télaprévir est cependant l'anémie. Des valeurs d'hémoglobine <100 g/l ont été observées chez un tiers des patients traités avec du télaprévir par rapport à 14% de deux traités par bithérapie. Une prompt réduction de la dose de ribavirine est normalement suffisante pour contrôler l'anémie, mais parfois celle-ci s'installe tellement rapidement que seules des transfusions permettent aux patients de la tolérer sans devoir arrêter tout

traitement. Même si ce n'est pas une indication classique, un traitement par érythropoïétine peut être administré.

Dans le cas du traitement par bocéprévir, l'anémie est aussi l'effet secondaire le plus significatif, avec un risque augmenté d'environ 20% par rapport à la bithérapie. Elle est traitée, comme dans le cas du télaprévir, par des réductions de doses de ribavirine d'abord; si nécessaires, des transfusions peuvent être réalisées, et un traitement de soutien avec de l'érythropoïétine installé. Le bocéprévir peut aussi aggraver la neutropénie typiquement observée lors du traitement avec l'interféron alpha. Le traitement prévoit la réduction de dose de l'interféron alpha d'abord, avec l'éventuel ajout du filgrastim.

La toxicité observée lors des études d'enregistrement du télaprévir et du bocéprévir a été confirmée par les études observationnelles post-marketing. Elle est d'autant plus grave en cas de maladie hépatique avancée, où des infections sévères et des cas de sepsis mortels ont été rapportés [11]. Pour l'ensemble de ces raisons, il est fortement recommandé de débiter et suivre un traitement à base de télaprévir ou de bocéprévir en collaboration étroite avec un centre de référence.

Autres indications

Les données d'efficacité et de sécurité chez les patients coinfectés par VHC et virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont encore limitées et découlent de deux petites études de phase 2. Les résultats préliminaires présentés aux congrès internationaux sont encourageants, avec des taux de SVR de 74% (télaprévir) [12] et de 61% (bocéprévir) [13]. Certaines précautions sont à prendre par rapport aux risques d'interaction avec les médicaments antirétroviraux. L'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale C nécessite l'accord préalable de l'assurance-maladie.

Coûts

Le prix des deux anti-protéases est élevé. Douze semaines de traitement par télaprévir reviennent à 34 334.85 francs, tandis que le coût pour 4 semaines de bocéprévir est de 4432.95 francs, ce qui conduit à un coût total de 48 762.45 francs dans le cas du traitement d'une cirrhose. Ces coûts doivent être additionnés aux coûts de l'interféron alpha péguilé, de la ribavirine, et des éventuels facteurs de croissance érythrocytaires et/ou leucocytaires à utiliser, avec l'accord des assurances, en cas d'anémie ou de neutropénie sévères.

Correspondance:

Prof. Francesco Negro
Services de Gastroentérologie
et hépatologie et de Pathologie clinique
Hôpitaux Universitaires
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
[Francesco.Negro\[at\]hcuge.ch](mailto:Francesco.Negro[at]hcuge.ch)

La liste complète des références est disponible au format numérique à l'adresse suivante: www.medicalforum.ch.