Nouveaux antiviraux actifs contre le virus de l'hépatite C

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

Mode d'action

Deux nouveaux antiviraux à action virale directe contre le virus de l'hépatite C (VHC) sont attendus en 2014: le sofosbuvir et le siméprévir. Le sofosbuvir est un analogue nucléotidique qui agit en tant que faux substrat de l'ARN polymérase ARN-dépendante codifiée par la région NS5B du génome du VHC. Le sofosbuvir provoque l'arrêt de la synthèse de l'ARN viral après son incorporation dans la chaîne naissante d'ARN. Son activité antivirale est très puissante contre tous les génotypes du VHC. Le siméprévir est un puissant inhibiteur de la sérine protéase NS3/NS4A des génotypes 1 et 4 du VHC. Cette enzyme joue un rôle-clé dans la maturation – par clivage protéolytique – de la polyprotéine virale. Par ce même mécanisme, la sérine protéase du VHC est aussi responsable de l'inactivation de plusieurs facteurs intracellulaires impliqués dans la réponse immune innée. L'intérêt de bloquer l'activité de cette protéase est donc double, car son inhibition entraîne l'arrêt de la multiplication virale ainsi que des effets délétères du VHC au niveau de certaines fonctions de l'immunité innée.

Indication principale

Le sofosbuvir est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique en association avec d'autres médicaments. Pour les patients infectés par les génotypes de 1 à 4 du VHC, les données disponibles justifient l'utilisation du sofosbuvir chez les patients naïfs de tout traitement. Par contre, le sofosbuvir n'a pas été étudié dans le cadre d'une étude de phase 3 chez les patients prétraités ayant les génotypes 1 et 4, ce qui ne permet pas d'établir le schéma thérapeutique optimal d'un éventuel retraitement chez ces patients. Le siméprévir – n'ayant pas encore reçu l'autorisation officielle – sera probablement utilisable en association avec interféron alpha pégylé et ribavirine chez les patients infectés par les génotypes 1 et 4 du VHC.
En principe, un traitement est indiqué chez les patients ayant un score de fibrose hépatique égal ou supérieur à F3 selon Métavir (fibrose avancée, comprenant la cirrhose compensée). Le traitement est aussi justifié si le score de fibrose est égal à F2, indiquant la présence d'une fibrose étendue au lobule hépatique avec peu de septa fibreux. Cependant, la majorité des patients avec un score F2 pourraient attendre l'arrivée – en 2015 – des combinaisons antivirales sans interféron encore plus puissantes et mieux tolérées, et à condition que les éventuels cofacteurs de fibrose hépatique aient été maîtrisés. Cette même attitude attentiste est évidemment acceptable aussi pour les patients qui présentent une fibrose limitée aux espaces portes (F1) ou qui n'ont pas du tout de fibrose hépatique (F0), et qui sont à faible risque de progression de la maladie hépatique.

Résultats et comparaison avec d'autres régimes

Chez les patients jamais traités auparavant, un traitement de 12 semaines à base de sofosbuvir associé à l'interféron alpha pégylé et à la ribavirine a abouti à une guérison chez 89% des patients infectés par le génotype 1, chez 96% chez ceux avec le génotype 4 et chez 100% des patients avec les génotypes 5 ou 6 [1]. Les taux de guérison historiques chez les patients avec génotype 1 et traités par la combinaison classique d'interféron alpha pégylé et ribavirine pendant 48 semaines aurait été d'environ 50%. Le traitement avec siméprévir, interféron alpha pégylé et ribavirine aboutit à une éradication virale chez 80% des patients avec génotype 1 et 83% de ceux avec génotype 4 [2, 3].
Les patients avec échecs thérapeutiques préalables n'ont pas été enrôlés dans les études de phase 3 avec sofosbuvir. Cependant, il est possible que le taux d'éradication soit élevé même après un retraitement avec la triple combinaison administrée pendant 12 semaines, au moins chez les patients qui avaient répondu et ensuite rechuté après un premier traitement par interféron alpha pégylé et ribavirine. Les données sont par contre disponibles pour le retraitement avec la combinaison de siméprévir, interféron alpha pégylé et ribavirine: le taux de réussite, dans ces cas, sera d'environ 79% en cas d'ancienne réponse suivie par rechute, de 70% chez ceux qui avaient montré une réponse partielle et de 44% chez ceux qui n'avaient abouti à aucune réponse [4, 5]. Résultats comparables ont été rapportés en cas de retraitement des patients infectés par le génotype 4 [3].
Globalement, l'efficacité et le profil de sécurité rapportés avec les régimes contenant le sofosbuvir ou le siméprévir sont significativement meilleurs par rapport à ceux obtenus la bithérapie classique seule ou avec l'ajout d'un inhibiteur de la protéase tel que le télaprévir ou le bocéprévir, dont l'utilisation n'est donc plus justifiée (tab. 1).
Les patients avec génotypes 2 et 3 ont pu bénéficier, dans les études de phase 3, d'un traitement sans interféron, c'est-à-dire de la seule combinaison de sofosbuvir et ribavirine, beaucoup mieux tolérée que la bithérapie historique d'interféron alpha pégylé et ribavirine. Un

Le Prof. Negro est Advisor pour Roche, MSD, Gilead, Janssen, Novartis, Boehringer Ingelheim et Bristol-Myers Squibb, et a reçu des soutiens de recherche sans contrepartie de la part de Gilead, Novartis et Roche.

traitement de 12–24 semaines par sofosbuvir et ribavirine s'est avérée très efficace contre les deux génotypes, soit chez les patients jamais traités soit chez ceux qui avaient essuyé un échec thérapeutique. Les taux de guérison varient entre 68% (patients avec génotype 3, cirrhose et ancien échec à la combinaison d'interféron alpha pégylé et ribavirine, retraités par sofosbuvir et ribavirine pendant 24 semaines) et 100% (patients avec génotype 2, sans cirrhose et ancien échec à la combinaison d'interféron alpha pégylé et ribavirine, retraités par sofosbuvir et ribavirine pendant 16 semaines) [1, 6, 7].

Modalité d'usage et précautions

Le sofosbuvir et le siméprévir sont administrés à raison d'un comprimé de 400 ou de 150 mg, resp., une fois par jour, pendant un repas. Ils ne peuvent jamais être administrés en monothérapie, et leur dose ne peut pas être réduite. La ribavirine doit toujours être administrée par voie orale en deux prises quotidiennes, tandis que pour l'interféron alpha pégylé il faut toujours l'administrer en dose hebdomadaire par voie sous-cutanée.
Les inducteurs puissants de la glycoprotéine P de l'intestin (par ex. rifampicine et millepertuis) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir et sont donc contre-indiqués en cas de son utilisation.
Le siméprévir peut interférer avec le métabolisme des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Parmi les médicaments à utiliser avec prudence lors du traitement par siméprévir, car leur concentration en résulterait augmentée, on cite les statines ou le midazolam par voie orale. Autres médicaments à ne pas utiliser en concomitance avec le siméprévir incluent l'efavirenz, la nevirapine, le ritonavir et le darunavir. Certains inducteurs du CYP3A4, tels que la rifampicine, le millepertuis ou certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne), doivent être proscrits, car ils pourraient réduire les concentrations plasmatiques et donc l'efficacité du siméprévir. De ce fait, une attention particulière doit être consacrée aux potentielles interactions médicamenteuses. 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 [8].
La présence d'une mutation en position 80 de la séquence de la protéase NS3 (aboutissant à la substitution d'une glutamine par un résidu de lysine) peut faciliter la sélection d'une souche résistante au traitement par siméprévir chez les patients infectés par le sous-type 1a. La recherche de cette mutation est donc recommandée avant de traiter un patient par un régime contenant du siméprévir.

Effets secondaires

Dans les études où le sofosbuvir a été associé à l'interféron alpha et à la ribavirine, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés correspondaient à ceux normalement attendus lors d'un traitement par ces deux médicaments, sans que le sofosbuvir n'augmente leur fréquence ou leur sévérité. En outre, lors des essais associant le sofosbuvir à la ribavirine seule, aucun effet indésirable propre au sofosbuvir n'a été rapporté. Le siméprévir a été associé à des réactions de photosensibilité ou un rash cutané, surtout pendant les premières 4 semaines de traitement. Ces effets sont rapportés

Tableau 1
Schéma récapitulatif des régimes thérapeutiques actifs contre les différentes catégories de patients atteints d'une hépatite C chronique.

VHC	Régime	Catégorie de patients	Taux de guérison	Réf.
1	SOF + PEG + RBV (12 semaines)	Naïfs	89%	1
	SMV + PEG + RBV (24–48 semaines)	Naïfs Répondeurs/Rechuteurs à PEG + RBV	80% 79%	2 4
	SMV + PEG + RBV (48 semaines)	Répondeurs partiels à PEG + RBV Non-répondeurs à PEG + RBV	70% 44%	5
2	SOF + RBV (12 semaines)	Naïfs Anciens échecs thérapeutiques	97% 86%	1 6
	SOF + RBV (16 semaines)	Anciens échecs thérapeutiques	94%	6
3	SOF + RBV (12 semaines)	Naïfs Anciens échecs thérapeutiques	56% 30%	1 6
	SOF + RBV (16 semaines)	Anciens échecs thérapeutiques	62%	6
	SOF + RBV (24 semaines)	Naïfs Anciens échecs thérapeutiques	94% 79%	7
4	SOF + PEG + RBV (12 semaines)	Naïfs	96%	1
	SMV + PEG + RBV (24–48 semaines)	Naïfs Répondeurs/Rechuteurs à PEG + RBV	83% 86%	3
	SMV + PEG + RBV (48 semaines)	Répondeurs partiels à PEG + RBV Non-répondeurs à PEG + RBV	60% 40%	

PEG = interféron alpha pégylé; RBV = ribavirine; SOF = sofosbuvir; SMV = siméprévir.

aussi lors du traitement standard par interféron alpha pégylé et ribavirine, mais leur fréquence est augmentée en cas de triple thérapie avec siméprévir (28 vs 20%, respectivement). Le siméprévir peut aussi induire une légère et temporaire hyperbilirubinémie indirecte.

Coûts

Le prix des nouveaux antiviraux s'annonce conséquent. Le prix au publique du sofosbuvir aux Etats-Unis est d'environ 28 000 USD par mois, tandis que le prix en Suisse devrait se chiffrer autour de 20 000 CHF par mois. Le prix le plus bon marché du siméprévir aux Etats-Unis est de 23 368 USD par mois, donc une réduction d'environ 20% par rapport au sofosbuvir. Ces coûts doivent être additionnés, le cas échéant, aux coûts de l'interféron alpha pégylé et de la ribavirine.

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

Références

1 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;368:1878–87.
2 Foster GR, Jacobson IM, Dore GJ, Fried M, Manns M, Marcellin P, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve European patients in the QUEST-1 and QUEST-2 phase III trials. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, London, 9–13 April 2014, poster #1127.
3 Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Once daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients: final results of a phase III trial. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, London, 9–13 April 2014, poster #1319.
4 Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study. 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Brisbane, Australia, 12–15 March 2014. Oral presentation.
5 Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in European patients who relapsed after previous interferon-based therapy: the PROMISE trial. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, London, 9–13 April 2014. Oral presentation #13.
6 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368:1867–77.
7 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in patients with HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med. 2014;370:1993–2001.
8 http://www.hep-druginteractions.org, accessed on April 30, 2014.