

Comment utiliser les nouveaux agents antiviraux directs dans l'hépatite C

Professeur Jean-Pierre ZARSKI

Clinique Universitaire d'Hépato-Gastroentérologie – Pôle DIGIDUNE

**CRI INSERM/UJF U823
CHU de GRENOBLE**

I – Les résultats des études et l'intérêt de la lead in phase

Les nouveaux agents antiviraux directs utilisables dans l'hépatite virale chronique C sont le Télaprévir et le Bocéprévir qui sont deux inhibiteurs puissants de la sérine protéase NS3-4A du VHC de génotype 1. Les essais de phase II (1, 2) puis de phase III (3, 4) ont prouvé l'efficacité de ces molécules en association à la bithérapie Interféron pégylé + Ribavirine chez les malades naïfs de génotype 1 avec des taux de réponse virologique soutenue entre 60 et 70 %. Les résultats des études de phase III sont maintenant disponibles. L'étude SPRINT 2 (3) évaluant l'efficacité de la trithérapie Bocéprévir + PEG Interféron alpha2b + Ribavirine a ainsi montré une réponse virologique soutenue comprise entre 63 et 66 % chez les malades recevant le Bocéprévir selon la durée du traitement. L'étude ADVANCE (4), évaluant l'efficacité de la trithérapie Télaprévir + PEG Interféron alpha-2a + Ribavirine a elle, montré un pourcentage de réponse virologique soutenue compris entre 69 et 75 % chez les malades recevant la trithérapie selon la durée du traitement. Au total, le gain chez les malades naïfs est proche de 30 % par rapport à la bithérapie. Les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie sont, en analyse multivariée, essentiellement l'âge < 40 ans, le sexe féminin, l'absence de fibrose sévère, un IMC < 25, une infection par le génotype 1b, et le polymorphisme de l'IL28B (5). Au total, chez les malades naïfs de génotype 1 ayant de mauvais facteurs prédictifs de réponse, en particulier génotype non CC de l'IL28B ou fibrose F3-F4, une trithérapie doit être envisagée en première intention et probablement chez les malades ayant une réponse virologique rapide, il est possible en trithérapie de réduire la durée du traitement à 28 semaines avec le Bocéprévir et 24 semaines avec le Télaprévir. Par contre,

en cas de fibrose sévère $F \geq 3$, même s'il existe une réponse virologique rapide, il paraît légitime de proposer une durée de traitement de 48 semaines. La lead in phase a été essentiellement testée chez les malades traités par Bocéprévir et elle est nécessaire pour augmenter le taux de réponse virologique rapide sous trithérapie et ainsi réduire la durée du traitement à 28 semaines (3). Chez les malades ayant une baisse de charge virale $< 1 \log$ à l'issue de la lead in phase, les chances de succès sont plus limitées mais néanmoins suffisantes pour débuter la trithérapie. Par contre, il n'y a aucun argument pour faire systématiquement une lead in phase chez les malades naïfs devant être traités par une trithérapie avec le Télaprévir.

Chez les malades en échec de traitement par bithérapie, la trithérapie PEG Interféron alpha-Ribavirine et Bocéprévir ou Télaprévir devient le traitement de référence. L'étude PROVE 3 utilisant le Télaprévir a ainsi montré un taux de réponse virologique soutenue de 66 % comparé à 17 % dans le bras de bithérapie (4). Dans l'étude RESPOND 2 (6), utilisant le Bocéprévir, la trithérapie était significativement plus efficace que la bithérapie avec un taux de réponse virologique soutenue entre 59 et 66 % contre 21 % dans le groupe contrôle. Ainsi, chez les malades rechuteurs à la bithérapie, la trithérapie doit être rapidement débutée chez les malades ayant une fibrose avancée ($F \geq 3$) et doit être envisagée chez ceux ayant une fibrose modérée F2. Elle doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant des lésions minimales F0 ou F1. Chez les malades répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une réponse virologique soutenue ne peut être espérée que chez environ 15 % des malades F4 et 40 % des malades F3 avec une trithérapie incluant le Télaprévir (7) ; ce traitement est indiqué en l'absence d'alternative (8). Pour les malades F0-F2, le rapport bénéfice – risque est le plus souvent défavorable. Comme chez les malades naïfs, la lead in phase est indispensable avec le Bocéprévir et permet de prédire la réponse au traitement chez les rechuteurs et répondeurs partiels. La lead in phase peut aussi aider à prédire l'efficacité de la trithérapie avec le Télaprévir lorsque le profil de réponse au traitement antérieur n'est pas connu. Chez les répondeurs nuls traités par trithérapie avec le Télaprévir, elle est nécessaire pour évaluer les chances de succès à la thérapeutique ; si la chute de la charge virale est $< 1 \log$, les chances de succès sont très faibles et le rapport bénéfice – risque doit être réévalué.

La surveillance virologique du traitement par trithérapie est indispensable et doit être rigoureuse avec un test de détection sensible ; un contrôle de l'ARN du VHC doit être effectué deux semaines après le début de la trithérapie pour identifier les échappements

virologiques précoces et ensuite l'ARN du VHC doit être contrôlé mensuellement tant que la charge virale est détectable.

I – Les conditions pratiques d'utilisation

Le Télaprévir ou INCIVO® se prescrit selon une dose totale de 6 cps (2200 mg)/jour, répartis en 3 prises. Il est donc important de prendre 2 cps toutes les 8 H avec de la nourriture afin d'assurer une bonne efficacité du médicament. Le comprimé doit être avalé en entier. La durée totale de traitement par INCIVO® est de 12 semaines. Si l'on oublie de prendre une prise et que l'oubli date de moins de 4 heures, il est possible de prendre immédiatement les deux comprimés oubliés avec un peu de nourriture mais si l'oubli date de plus de 4 heures, il faut sauter la prise et prendre la dose suivante, c'est-à-dire 2 comprimés à l'heure habituelle. Le Bocéprévir se présente sous la forme de gélules de 200 mg et la posologie est de 800 mg ou 4 cps 3 fois/jour, à prendre toutes les 8 H avec une marge de 2 H (c'est-à-dire entre 7 H et 9 H d'écart). En cas d'oubli, il faut prendre la dose oubliée au plus tard dans les 2 H avant la prochaine dose, sinon il faut sauter la prise.

Les précautions pour éviter une grossesse sont les mêmes que pour la bithérapie Interféron + Ribavirine.

La liste des médicaments avec lesquels peuvent interagir les anti-protéases figure dans le tableau 1. On retiendra bien sûr essentiellement les anti-arythmiques, certains antibiotiques, les anti-épileptiques et les anti-dépresseurs, les anti-fongiques, la Colchicine, les Benzodiazépines, et les sédatifs, les inhibiteurs calciques, les corticostéroïdes, les inhibiteurs de la protéase du VIH et de la transcriptase inverse du VIH, certains inhibiteurs de l'HMG co-A réductase, les contraceptifs hormonaux, le traitement hormonal de substitution, les immunosupresseurs, les analgésiques opioïdes comme la Méthadone et les traitements de la dysfonction érectile.

Les principaux effets indésirables notés avec les deux médicaments sont différents. Il s'agit essentiellement de l'anémie et de la neutropénie avec le Bocéprévir, particulièrement constatées chez les patients inclus dans l'ATU et ayant une cirrhose. Il s'agit d'une éruption cutanée ou toxidermie cotée en 4 grades. En cas de grade 2, le Télaprévir peut être maintenu à l'aide d'un suivi dermatologique mais doit être arrêté en cas d'extension de l'éruption puis la Ribavirine doit être arrêtée en cas d'absence d'amélioration une semaine plus tard. En cas de grade 3, le Télaprévir doit être arrêté puis la Ribavirine si absence d'amélioration au bout

d'une semaine. En cas de toxidermie érythématoise grave, c'est-à-dire un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS, comprenant en particulier un exanthème maculo-papuleux associé à fièvre et polyadénopathie, le médicament doit être évidemment arrêté, une hospitalisation est nécessaire associée à une corticothérapie générale. Il en est de même pour le syndrome de Stevens Johnson. En ce qui concerne l'anémie, si elle est encore détectable, la dose de Ribavirine doit être maintenue et l'EPO peut être prescrite selon les recommandations du PTT jusqu'à négativation de la virémie. Si la virémie est indétectable, la dose de Ribavirine peut être diminuée et l'EPO introduit au cas par cas.

Les règles d'arrêt figurent sur le tableau 2, elles sont liées aux résultats des principaux essais thérapeutiques et ne répondent pas à des critères réellement objectifs. La grande ligne de conduite est qu'il est possible de poursuivre le traitement si l'ARN viral continue de chuter mais qu'il est indispensable d'arrêter le traitement, et en particulier l'antiprotéase, si la charge virale se maintient en plateau en raison du risque de survenue de mutation de résistance. Pour cela, le monitoring virologique doit être extrêmement rigoureux et il est préconisé d'effectuer une recherche de l'ARN du VHC par PCR à la semaine 2, 4, 8 et 12 après introduction de la trithérapie puis de poursuivre une surveillance toutes les 4 semaines au moins jusqu'à la semaine 24 puis tous les trois mois.

CONCLUSION

La trithérapie utilisant le Bocéprévir ou le Télaprévir va devenir le traitement de référence chez les malades de génotype 1, surtout s'ils ont une fibrose modérée à sévère et un polymorphisme non CC de l'IL28B. Chez les malades rechuteurs et répondeurs partiels, elle est maintenant le traitement de référence. Chez les malades répondeurs nuls à la bithérapie, les chances de succès à la trithérapie doivent être évaluées en utilisant éventuellement une lead in phase même avec le Télaprévir. Compte tenu du nombre de prises médicamenteuses, la surveillance doit être rigoureuse et la compliance parfaite au traitement. L'éducation thérapeutique du malade est donc nécessaire. Il doit être prévenu des effets indésirables en particulier cutanés avec le Télaprévir qui nécessite d'avoir à sa disposition un dermatologue de référence. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques est souvent justifiée chez les malades traités par Bocéprévir, ayant en particulier une fibrose sévère.

Tableau 1 : Interactions entre les antiprotéases et les autres médicaments

■ Effets des autres médicaments sur les deux antiprotéases :

■ Induction des CYP3A:

- Perte d'efficacité et mutation de résistance
- Rifampicine, Rifabutine, Millepertuis : contre-indication absolue
- Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital, Dexaméthasone : contre-indication relative

■ Inhibiteurs des CYP3A:

- Surdosage et effets secondaires
- Antifongiques (Kétoconazole, Itraconazole, Posaconazole)
- Cimétidine et Méthoxslalène
- Pamplemousse : évité
- Macrolides : effet limité avec le Télaprévir uniquement

■ Effets des anti-protéases sur le métabolisme d'autres médicaments

■ Effet inhibiteur:

- Anti-arythmiques++ (Amiodarone, Flécainide, Propafenone, Quinidine, Bépridil)
- Allongement du QT et torsades de pointe
- Dérivés de l'ergot de seigle ++
- Benzodiazépines (Midazolam, Sildinafil, Cisapride)
- Statines (simvastatine et lovastatine) : contre-indication relative
- Anti-calciques
- Digoxine, Lidocaine, Warfarine
- Anti-calcineurines

■ Augmentation de l'élimination de certains médicaments :

- Ethinyloestradiol
- Escitalopram

→ Desipramine

→ Zolpidem

Tableau 2 : règles d'arrêt

Molécule	Naif	En échec
Télaprévir	S4: ARNVHC>1000UI/ml Stop Télaprévir seul	S4: ARNVHC>100UI/ml Stop Télaprévir et PR
	S12: Chute<2log Stop Télaprévir et PR	S12: ARN VHC(+) Stop PR
	S24-S40:ARN VHC(+) Stop PR	
Bocéprévir	S24:ARN VHC(+) Stop Bocéprévir+PR	S12:ARN VHC(+) Stop Bocéprévir+PR

REFERENCES

1. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourliere M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
2. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2011;376:705-16.
3. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
4. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
5. Reddy KR, Bruno S, Rossaro L, Ravendhran N, Pauly M, Boparai N, Sniukiene V. Predictors of SVR among treatment naive patients with hepatitis C virus genotype 1 when treated with boceprevir plus peg-IFN alfa 2b + ribavirin. *J Hepatol* 2011;54:S190.
6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R. Realize trial final results : telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to pegylated IFN and ribavirin. *J Hepatol* 2011;54:S3.
8. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Albrecht JK, Brass CA. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis : subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. *J Hepatol* 2011;54:S4.