

## **Place des antiviraux directs**

### **chez les transplantés hépatiques avec hépatite C**

**Docteur Audrey COILLY** <sup>1,2,3</sup>

1. AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif, France

2. Univ Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif, F-94800, France

3. Inserm, Unité 785, Villejuif, F-94800, France

Les premiers antiviraux directs disponibles dans l'hépatite virale chronique C, le télaprévir et le bocéprévir, sont deux inhibiteurs puissants de la protéase NS3-4A du VHC de génotype 1. Les essais de phase III ont permis de montrer leur efficacité en association à la bithérapie standard par interféron pégylé (peg-IFN) et ribavirine (RBV) tout d'abord chez les patients naïfs puis en échec de traitement. Chez les patients naïfs, l'étude SPRINT-2 évaluant l'efficacité de la trithérapie incluant le bocéprévir a révélé une réponse virologique soutenue (RVS) comprise entre 63 et 66 % selon la durée du traitement (1). L'étude ADVANCE évaluant l'efficacité de la trithérapie incluant le télaprévir a montré une RVS comprise entre 69 et 75 % selon la durée du traitement également chez les patients naïfs (2). Chez les malades en échec de traitement par bithérapie, l'étude PROVE 3 a montré un taux de RVS de 66 % avec une trithérapie incluant le télaprévir comparé à 17 % dans le bras de bithérapie (3). Dans l'étude RESPOND 2, la trithérapie utilisant le bocéprévir a montré un taux de RVS compris entre 59 et 66 % contre 21 % dans le groupe bithérapie (4).

L'avènement de ces molécules constitue un espoir pour les patients transplantés hépatique avec une hépatite chronique C active de génotype 1 au moment de la transplantation. En effet, la récurrence de l'hépatite C sur le greffon est quasi constante et l'histoire naturelle de cette récurrence est considérablement accélérée chez le patient transplanté sous immunosuppresseurs. Ainsi, on estime que le risque de développer une cirrhose est de 5 à 30% à 5 ans (5). Sans traitement, cette récurrence peut conduire à la perte du greffon voire au décès du patient en l'absence de retransplantation. Souvent, le traitement antiviral n'est initié que lorsque la récurrence C est effective et à pour objectifs l'éradication virale et/ou la réduction de la progression de la maladie. Jusqu'en 2011, les seules données disponibles concernent la bithérapie peg-IFN et RBV, entraînant une réponse virologique soutenue chez 30-45% des patients (6). Le génotype 1 constitue de plus un facteur prédictif négatif de RVS (7).

Si le rationnel de l'utilisation du télaprévir et du bocéprévir après une transplantation hépatique est réel, plusieurs limites doivent être soulignées. En plus des effets secondaires habituels de la bithérapie, le télaprévir comme le bocéprévir ajoute leur propre toxicité. Le taux d'anémie est significativement plus important sous tri- que sous bithérapie (8). Avec le télaprévir, des complications dermatologiques graves ont également été décrites (9). Mais finalement la principale limite d'utilisation est basée sur l'interaction importante entre ces molécules et les immunosuppresseurs, en particulier les anticalcineurine (ACN), tacrolimus ou cyclosporine. En effet, le bocéprévir et le télaprévir sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, impliqués dans le métabolisme des ACN (10,11). Deux études de

pharmacocinétiques chez le volontaire sain ont confirmé le risque de surdosage en ACN. La première a montré que la prise de télaprévir augmentait l'exposition à la cyclosporine de 4,6 fois et l'exposition au tacrolimus de 70 fois (12). La seconde étude a montré des résultats similaires avec le bocéprévir bien que les interactions semblent moins importantes: le bocéprévir augmente de 2,7 fois l'exposition à la cyclosporine et de 9,9 fois l'exposition au tacrolimus (13).

Malgré ces données, plusieurs équipes ont estimé que le bénéfice attendu était supérieur aux risques. Ainsi, 3 équipes américaines ont présenté des résultats très préliminaires à l'EASL et à l'ILTS cette année. Egalement, grâce au groupe prospectif de Transplantation Hépatique de l'AFEF, nous avons colligé les données concernant des patients ayant une récurrence virale C de génotype 1, traités en trithérapie après la greffe dans 5 centres de transplantation hépatique français (Paul Brousse, Lyon, Marseille, Grenoble, Montpellier). La cohorte comprend actuellement plus de 30 patients, souvent difficiles à traiter (fibroses sévères, non-répondeurs, co-infectés par le virus du VIH, récurrences sévères sous forme d'hépatite fibrosante cholestatique, HFC). Bien qu'intermédiaires et si l'on exclut les patients co-infectés par le VIH, les résultats révèlent un taux de réponse virologique rapide et complète à 4 semaines de trithérapie de 43% avec le bocéprévir et de 45% avec le télaprévir. A 12 semaines de trithérapie, une réponse virologique précoce et complète est obtenue chez 71% des patients traités avec le bocéprévir et 73% des patients traités avec le télaprévir. Ces résultats encourageants sont à mettre en balance avec les effets secondaires dont le plus fréquent est l'anémie. Elle conduit à une utilisation quasi constante d'érythropoïétine, à une réduction des doses de RBV dans presque 75% des cas mais aussi au recours à des transfusions sanguines. Nous avons recensé 5 infections graves dont 2 décès chez un patient ayant une HFC et un patient ayant une récurrence de cirrhose sur le greffon. Enfin, nous avons confirmé l'existence chez tous les patients d'interactions entre ACN et antiprotéase. Ainsi les doses de cyclosporine doivent être divisées par 1,3 avec le bocéprévir et par 4 avec le télaprévir. De la même façon, les doses de tacrolimus doivent être divisées par 5 avec le bocéprévir et surtout par 35 avec le télaprévir. Bien qu'importantes, ces interactions peuvent être gérées aisément si les concentrations résiduelles d'ACN sont réalisées tous les jours qui suivent l'introduction de l'antiprotéase et jusqu'à ce que l'état d'équilibre soit atteint.

Bien que ces résultats doivent être confirmés, les antiviraux directs offrent de nouvelles perspectives pour les patients transplantés pour hépatite C. Les nouvelles générations d'antiviraux directs, dont la tolérance semble meilleure, sont également attendues et devront être évaluées en transplantation hépatique pour que les patients transplantés ne soient pas les oubliés de cette nouvelle ère (14).

Références essentielles :

1. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
3. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-1303.

4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
5. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, Carrasco D, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-858.
6. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274-287.
7. Roche B, Sebagh M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso AM, Delvart V, Saliba F, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl* 2008;14:1766-1777.
8. Hezode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver Int* 2012;32 Suppl 1:32-38.
9. Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, Hezode C, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012;56:455-463.
10. Leise MD, Kim WR, Canterbury KM, Poterucha JJ. Drug therapy: telaprevir. *Hepatology* 2011;54:1463-1469.
11. Maddur H, Kwo PY. Boceprevir. *Hepatology* 2011;54:2254-2258.
12. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20-27.
13. Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP, Wagner J, et al. Pharmacokinetic interaction between the hcv protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology* 2012.
14. Charlton M. Telaprevir, boceprevir, cytochrome P450 and immunosuppressive agents--a potentially lethal cocktail. *Hepatology* 2011;54:3-5.