

Le traitement de l'hépatite C en 2014

Patients cirrhotiques et transplantés

Docteur Audrey COILLY

AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif, France

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

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

Les patients ayant une cirrhose virale C ou une récurrence virale C post-transplantation hépatique sont ceux pour qui la révolution thérapeutique en marche était la plus attendue. Il s'agit, en effet, des patients les plus graves, dont le pronostic vital est engagé à court ou moyen terme lorsque l'infection reste active. Une réponse virologique soutenue (RVS) n'est obtenue que chez un tiers des patients recevant une bithérapie par peginterferon et ribavirine. La tolérance de cette association est médiocre conduisant à une interruption thérapeutique prématurée chez la moitié d'entre eux.

La commercialisation des inhibiteurs de protéase de première génération a permis d'augmenter l'efficacité du traitement pour les patients de génotype 1. Dans la cohorte française CUPIC, ayant inclus 511 patients cirrhotiques, en échec d'un traitement antérieur, 53% et 43% des patients ont obtenu une RVS à 12 semaines de l'arrêt sous télaprévir et bocéprévir respectivement¹.

Chez les patients transplantés hépatiques aussi, une RVS supérieure à celle de la bithérapie standard est obtenue dans les cohortes multicentriques française et américaine, de 46% et 63% respectivement^{2,3}.

Le problème de l'utilisation des inhibiteurs de protéase de première génération dans ces populations de patients difficiles à traiter est la tolérance. En effet, les effets indésirables

hématologiques, en particulier l'anémie, sont très fréquents et plus sévères qu'en bithérapie standard. La survenue d'infections graves voire de décès dans ces cohortes constitue un frein à l'utilisation de ces traitements. De plus, pour les patients transplantés, la présence d'interaction médicamenteuse entre ces molécules et les traitements immunosuppresseurs nécessitent une surveillance étroite, par une équipe experte⁴. Cependant, chez les patients cirrhotiques, l'expérience de CUPIC a permis de définir un groupe de patients à risque de survenue d'effets indésirables graves : une albuminémie <35g/L et un taux de plaquettes <100 G/L constituent une contre-indication au traitement.

De nouveaux agents antiviraux directs de seconde génération sont actuellement disponibles en France. Leur indication concerne les patients les plus sévères avec maladie hépatique sévère (F3-F4) et/ou manifestations extra-hépatiques sévères et/ou en situation de pré- (incluant la dialyse) ou post-transplantation, en l'absence d'alternative thérapeutique.

Pour les patients cirrhotiques, plusieurs associations, sans interféron, sont désormais publiées montrant une augmentation du taux de RVS, un profil de tolérance excellent avec une durée de traitement plus courte de 12 à 24 semaines. Le choix des molécules et la durée du traitement reposent sur le génotype mais aussi sur la réponse à un traitement antérieur⁵⁻¹⁰.

Pour les patients transplantés hépatiques, une étude communiquée à l'EASL cette année, associant sofosbuvir et ribavirine durant 24 semaines, a montré un taux de RVS 12 de 73% parmi 40 patients traités (Samuel D, ILC London 2014). La tolérance et l'absence d'interaction médicamenteuse plébiscite l'utilisation de cette association. Pour autant, ce schéma est peu appliqué en pratique et les associations sofosbuvir-daclatasvir ou sofosbuvir-siméprévir, avec ou sans ribavirine, sont largement prescrites. Malgré tout, plusieurs questions subsistent comme la durée optimale du traitement ou la poursuite de l'utilisation de la ribavirine. La cohorte française ANRS CUPILT, incluant les patients transplantés hépatiques traités avec une molécule de seconde génération, devrait nous donner rapidement des réponses.

Références

1. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology* 2014.
2. Burton JR, Jr., O'Leary JG, Verna EC, et al. A US Multicenter Study of Hepatitis C Treatment of Liver Transplant Recipients with Protease-Inhibitor Triple Therapy. *J Hepatol* 2014.
3. Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60:78-86.
4. Coilly A, Furlan V, Roche B, et al. Practical management of boceprevir and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5728-34.
5. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77.
6. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-82.
7. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
8. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
9. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
10. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski MS, et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/treatmentnaive patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with Metavir F3-4 (Cohort 2). *J Hepatol* 2014; vol 60 ; Abstract O165.