

# Tri-thérapie anti VHC en pratique

**Vincent Leroy**  
CHU de Grenoble

Deux anti-protéases inhibant spécifiquement la réplication du VHC, le Télaprévir® et le Bocéprévir®, ont très récemment obtenu une AMM dans le traitement de l'hépatite C avec infection par le génotype 1. Chez ces malades, le traitement de référence est donc une tri-thérapie en combinaison avec l'IFN-PEG et la ribavirine, avec des schémas thérapeutiques qui se sont modifiés par rapport à la bi-thérapie conventionnelle.

## 1) Qui traiter

Le traitement par tri-thérapie s'adresse exclusivement aux malades de génotype 1, mono-infectés ou co-infectés par le VIH, qu'ils soient naïfs ou en échec thérapeutique d'un précédent traitement. L'indication de traitement est la même qu'en bi-thérapie et repose sur la sévérité de l'atteinte hépatique, les facteurs de progressions de la fibrose et les symptômes. Chez les malades ayant une fibrose minimale il faut garder à l'esprit que de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées devraient être disponibles à moyen terme.

## 2) Quelles sont les chances de succès ?

Les études de phase III du Télaprévir® (1,2) et du Bocéprévir® (3,4) ont été récemment publiées. Chez les malades naïfs, les pourcentages de réponse virologique prolongée (RVS) sont avec les deux molécules de l'ordre de 70%, soit un gain de 30% avec la bithérapie. Le polymorphisme IL28B reste le principal facteur prédictif de réponse (90% chez les CC vs 60% chez les nonCC). La fibrose est le deuxième facteur de réponse (50% à 60% chez les F3F4).

Chez les malades en échec de bithérapie, les chances de RVS sont de 70 à 80% chez les rechuteurs, de 50% chez les non répondeurs partiels et de 30% chez les répondeurs « nuls ».

### **3) Quel est le bilan pré-thérapeutique ?**

Il est globalement le même qu'en bi-thérapie. La fibrose doit être évaluée car elle change les schémas thérapeutiques. Il ne faut pas hésiter à redemander un génotypage du VHC s'il est ancien, car des erreurs existaient lors des tests de première génération. L'IL28B est utile car elle permet de prédire les chances de succès et les chances de pouvoir bénéficier d'un traitement court (80% si CC). Chez les malades IL28B CC ayant une RVR (réponse à S4), une bithérapie entraîne par ailleurs les mêmes résultats qu'en tri-thérapie (avec un traitement court de 24 semaines si la charge virale initiale est basse) et peut-être envisagée. Il est très important de rechercher l'ensemble des co-médications en raison des interactions médicamenteuses qui existent avec de nombreux médicaments (anti-arythmiques, statines : toxicité ; oestro-progestatifs : inactivation. Des bases de données informatiques sont disponibles et très utiles.

### **4) Quelles sont les modalités de traitement ?**

Pour le Télaprévir<sup>®</sup>, le traitement repose sur une trithérapie (bithérapie IFN-PEG + Ribavirine conventionnelle + INCIVO 750 mg : 2 comprimés toutes les 8 heures avec une collation riche en graisse) de 12 semaines suivie d'une bithérapie de 36 semaines. Chez les malades naïfs et rechuteurs sans cirrhose le traitement peut-être raccourci à 24 semaines en cas d'ARN du VHC indétectable à S4.

Pour le Bocéprévir<sup>®</sup>, le traitement repose sur une bithérapie IFN-PEG + Ribavirine initiale de 4 semaines suivie d'une tri-thérapie (+ VICTRELIS 200 mg : 4 comprimés toutes les 8 heures

avec une collation) de 32 semaines, suivie d'une bithérapie de 12 semaines. Chez les malades naïfs sans cirrhose ayant une ARN du VHC indétectable à S8 (après 4 semaines de tri-thérapie), la durée du traitement peut-être raccourcie à 28 semaines. En cas de cirrhose, la trithérapie doit être poursuivie jusqu'à 48 semaines.

### **5) Quel doit être le monitoring virologique ?**

La charge virale doit être contrôlée à S0, S4, S8, S12, S24, S36 et S48. Il est également utile de la contrôler 2 semaines après le début de la tri-thérapie (S2 avec le Télaprévir<sup>®</sup>, S6 avec le Bocéprévir<sup>®</sup>) pour dépister des échappements précoces, ainsi que 4 semaines après l'arrêt de l'antiprotéase. Les règles d'arrêt de l'AMM sont un ARN du VHC > 100 UI/ml à S12 pour le Bocéprévir<sup>®</sup>, et un ARN du VHC > 1 000 UI/ml à S4 ou S12 avec le Télaprévir<sup>®</sup> car les chances de succès sont très faibles. La poursuite du traitement doit toutefois être discutée au cas par cas lorsque la charge virale décroît et est proche de ces seuils. En cas d'échappement virologique le traitement doit être interrompu. Il est inutile de rechercher des mutations de résistance (en dehors de la recherche).

### **6) Comment prendre en charge les effets secondaires ?**

Les effets secondaires de la tri-thérapie sont globalement les mêmes qu'en bithérapie, mais souvent plus marqués. Il faut noter la fréquence accrue d'anémie < 10 g/dl (40%) avec les deux molécules. L'anémie doit être gérée comme en bithérapie (utilisation de l'EPO selon le PTT). Il est probable que la baisse de la ribavirine ait moins d'impact en trithérapie qu'en bithérapie. Aucune donnée n'est disponible concernant les dosages de ribavirine en tri-thérapie. Un problème spécifique est le rash observé avec le Télaprévir<sup>®</sup>. Il est le plus souvent bénin et doit être traité par des topiques locaux comprenant des corticoïdes. Dans environ 10% des cas il peut-être plus sévère de grade II (lésions < 50% de la surface

corporelle) ou III (> 50%). Le Télaprévir® doit être interrompu définitivement en cas de grade II persistant ou de grade III en raison du risque d'aggravation potentiellement très sévère (DRESS syndrome, Lyell). L'aide d'un dermatologue est dans ce cas indispensable.

## Références

1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364:2405-16.
2. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364:2417-28
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. 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.