

# HEPATITE C : À l'ère des trithérapies

Dr. Anne GOFFARD

MCU-PH Laboratoire de Virologie  
Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

## A l'heure du bilan

Globalement, 170 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) dans le Monde. En France, en 2004, l'institut de veille sanitaire estimait que 367 055 personnes portaient des anticorps anti-VHC et 65% d'entre eux vivaient avec le VHC (1).

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae*. C'est un virus à ARN enveloppé. Le génome est constitué d'un cadre de lecture unique avec une région codant les protéines de structure (protéines de capsid et glycoprotéines d'enveloppe) et une région codant des protéines non-structurales. Dans cette région, le gène NS3 code une protéase qui assure la maturation des protéines au cours de la réplication virale (figure 1). La variabilité du génome viral a permis de définir 6 génotypes qui sont notamment des marqueurs prédictifs de la sensibilité à l'Interféron.

Le VHC est responsable principalement d'hépatites chroniques. Après une période d'incubation de 7 à 21 jours, une hépatite aiguë qui sera asymptomatique dans plus de 90% des cas peut être. Dans 55 à 85% des cas, l'infection par le VHC évolue sur un mode chronique avec le risque de survenue d'une cirrhose hépatique au bout de 20 à 30 ans d'évolution de l'infection (1).

La stratégie du diagnostic biologique repose sur un dépistage sérologique, une confirmation qui peut être soit sérologique ou moléculaire. Le bilan préthérapeutique doit comporter un génotypage viral et une quantification de l'ARN viral. Le génotypage IL28B peut être indiqué comme marqueur prédictif de la réponse au traitement par l'interféron  $\alpha$ -pégylé (IFN $\alpha$ -PEG) (2).

## Avant 2011, le traitement par bithérapie

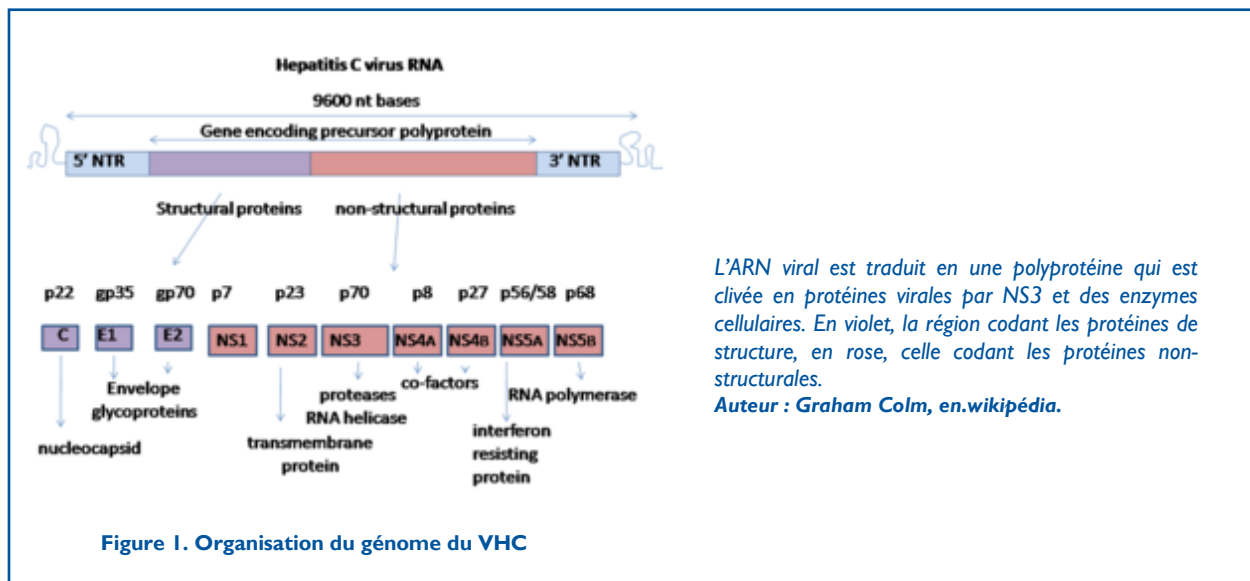
Jusqu'en 2011, le traitement de l'hépatite C chronique reposait sur une bithérapie associant IFN $\alpha$ -PEG et ribavirine. La durée de la bithérapie était variable en fonction du génotype viral : 24 semaines pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 et 48 semaines pour ceux infectés par un VHC de génotype 1 ou 4. L'efficacité du traitement est évaluée par la quantification de l'ARN viral en fin de traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement. La **réponse virale prolongée** (RVP) est définie par un ARN viral indétectable en fin de traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement, un **patient rechuteur** a une quantification de l'ARN viral indétectable à l'arrêt du traitement et détectable 6 mois après l'arrêt du traitement et un **non-répondeur** présente une quantification de l'ARN viral détectable pendant toute la durée du traitement. Avec la bithérapie [IFN $\alpha$ -PEG+ribavirine], le taux de RVP était de 40 à 80% pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 alors qu'il est de 80% pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 (3). Le traitement associant [IFN $\alpha$ -PEG+ribavirine] présente des effets secondaires nombreux et très invalidants pour les patients avec entre autres : syndrome pseudo-grippal, fatigue, anémie pouvant justifier un traitement par érythropoïétine. Enfin, cette bithérapie est sans effet chez les patients dont le foie est en stade de fibrose avancée ou à l'état de cirrhose.

## En 2011, l'ère des trithérapies commence

En 2011, deux inhibiteurs de la protéase NS3 du VHC ont obtenu l'AMM en France pour la prise en charge des patients infectés par un VHC de génotype 1 : le bocéprévir et le télaprévir. Ces inhibiteurs de protéase sont indiqués en association avec la bithérapie [IFN $\alpha$ -PEG+ribavirine] aussi bien chez des patients naïfs que chez des patients ayant déjà été traités par bithérapie seule. Les essais cliniques ont montré que pour les patients de génotype 1, cette trithérapie permet d'atteindre des taux de RVP de l'ordre de 80% et de diminuer la durée totale des traitements de 48 à 24 semaines (4). Les schémas thérapeutiques varient en fonction de l'antiprotéase choisi et du statut du patient (naïf/en échec de bithérapie). Les schémas utilisant le bocéprévir démarrent par une période de bithérapie [IFN $\alpha$ -PEG+ribavirine] avant la mise en place d'une trithérapie puis un retour ou non à la bithérapie, ceux utilisant le télaprévir commencent par la trithérapie avant de passer à une bithérapie. L'efficacité des protocoles thérapeutiques est évaluée par la quantification de l'ARN viral entre 8 et 12 ou 24 semaines de traitement.

L'observance aux traitements est indispensable pour empêcher la survenue de mutations de résistances. Le télaprévir et le bocéprévir doivent être pris 3 fois par jour, au cours de repas contenant des graisses (4). Le bocéprévir et le télaprévir sont métabolisés dans la voie du cytochrome P450 si bien qu'un traitement associé par des molécules empruntant cette voie doit être réévalué afin d'éviter les sur/sous-dosages. Les principaux effets secondaires du bocéprévir sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, hémorroïdes et dysgueusie) qui répondent aux traitements habituels et disparaissent à l'arrêt du traitement. Pour le télaprévir, les effets secondaires les plus importants sont l'anémie potentialisée par l'association à la ribavirine et des rashes cutanés répondant aux antihistaminiques ou aux corticoïdes locaux. L'anémie peut justifier une adaptation des posologies de ribavirine et un traitement par l'érythropoïétine.

Lors du traitement par antiprotéase, des mutations de résistance peuvent apparaître sur le gène NS3 qui rendent les antiprotéases inefficaces. Les mutations de résistance sont recherchées par séquençage du gène NS3 du VHC, uniquement chez les patients traités par antiprotéase. Lorsque des mutations sont présentes, elles entraînent des résistances croisées pour les deux inhibiteurs de protéases.



### Bibliographie

1. <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-C/Aide-memoire>
2. F. Broly Intérêt du génotypage de l'IL28B dans la prise en charge des hépatites C chronique., Flash Info avril 2012.
3. [http://biologiepathologie.chru-lille.fr/Flash\\_infos/FlashInfo20120424.pdf](http://biologiepathologie.chru-lille.fr/Flash_infos/FlashInfo20120424.pdf)
4. Poordad et al. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. J. Viral hepatitis, 2012;19:449-464.
5. AS Barritt, MW Fried. Maximizing opportunities and avoiding mistakes in triple therapy for hepatitis C virus. Gastroenterology 2012; 142:1314-1323.

### Pour aller plus loin :

1. La revue Prescrire Bocéprévir. Avancée virologique dans l'hépatite C en trithérapie. Janvier 2012 Tome 32, numéro 339 pages 6-10.
2. La revue Prescrire Téléprévir. Hépatite C, après le bocéprévir si besoin. Janvier 2012 Tome 32, numéro 339 pages 11-14.
3. La revue Prescrire Hépatite C : téléprévir ou bocéprévir ? Mai 2012 Tome 32, numéro 343 pages 395.

Le Centre de Biologie-Pathologie Génétique du CHRU de Lille assure l'ensemble des tests nécessaires à la prise en charge des patients porteurs d'une hépatite chronique à VHC : tests de dépistage et de confirmation, quantification de l'ARN viral, génotypage IL28B, génotypage viral, recherche de mutations du gène NS3.

### Pour tout renseignement :

**Biologiste référent :** Dr Anne Goffard, MCU-PH Laboratoire de virologie du CHRU de Lille (poste 39813)

<b>Quantification ARN VHC</b>	2 ml de plasma sur EDTA	3 fois /semaine	B220
<b>Génotypage du VHC</b>	>500 µl de plasma sur EDTA	1 fois/semaine	B350
<b>Mutations gène NS3, B690</b>	>500 µl de plasma sur EDTA	2 fois/mois	186.3 euros

*réalisé uniquement si VHC génotype 1 et traitement par anti-NS3 en cours*

### Génotypage du gène IL28B

**Biologiste référent :** Pr F. Broly (poste 44801)

2 ml de plasma sur EDTA

délaï rendu de résultats : 5 jours

+ Fiche de renseignements à compléter (voir sur le site du CBP)