



Le point sur le traitement de l'hépatite C chronique

Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 174-9

**F. Bihl
I. Pache
J. Hess
D. Moradpour**

Drs Florian Bihl, Isabelle Pache
et Jürg Hess
Pr Darius Moradpour
Service de gastro-entérologie
et d'hépatologie
CHUV, 1011 Lausanne
Florian.Bihl@chuv.ch
Isabelle.Pache@chuv.ch
jurg.hess@bluewin.ch
Darius.Moradpour@chuv.ch

An update on the management of chronic hepatitis C

Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon- α and ribavirin is now adapted individually based on the virological response on treatment. This approach should improve the tolerability while maintaining or even improving in some patients the efficacy of antiviral therapy. Several new antiviral drugs are currently being evaluated in advanced clinical trials, with very promising results. These new drugs should greatly broaden treatment options for chronic hepatitis C in the near future.

Au cours des dernières années, la prise en charge de l'hépatite C chronique a été marquée par une optimisation progressive des traitements disponibles. La durée du traitement combiné par interféron α pégylé et ribavirine est maintenant individualisée en fonction de la réponse virologique sous traitement. Cette approche permet d'améliorer la tolérance tout en augmentant le taux de réponse virologique soutenue chez certains patients. Plusieurs nouvelles molécules ayant une activité antivirale spécifique sont actuellement évaluées dans des études cliniques avancées. L'arrivée de ces nouveaux agents améliorera encore les taux de réponse et changera la prise en charge de l'hépatite C chronique de manière significative.

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) touche 120-180 millions de personnes dans le monde et représente une des causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité d'origine hépatique. La majorité des patients infectés développe une atteinte chronique dont la sévérité est très variable. Le risque de progresser vers une cirrhose est de 2 à 20% sur une période de vingt ans. Certains des cofacteurs qui influencent cette progression sont bien connus aujourd'hui et doivent être pris en considération pour une prise en charge optimale de l'hépatite C chronique (figure 1).¹ Des projections suggèrent que la mortalité liée au VHC va continuer à augmenter au cours des deux prochaines décennies.²

DIAGNOSTIC – RÔLE DE LA BIOPSIE HÉPATIQUE ET DES TESTS NON INVASIFS

Le test diagnostique de choix lors d'une suspicion d'infection virale C chronique est le dosage des anticorps anti-VHC. Le dosage de l'ARN VHC ne doit être effectué que chez les patients anti-VHC positifs chez lesquels on envisage d'introduire un traitement antiviral, chez les patients ayant une maladie hépatique inexpliquée avec des anti-VHC négatifs, chez les patients immunosupprimés ou lors d'une suspicion d'hépatite C aiguë. La détermination du génotype est nécessaire lorsqu'un traitement est prévu.

Les raisons de réaliser une biopsie hépatique sont : 1) d'obtenir des informations sur le degré des lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires (grade), 2) d'objectiver le stade de fibrose et 3) d'identifier des cofacteurs ou d'autres causes d'hépatopathie chronique (par exemple alcool, stéatose, surcharge en fer). Il existe plusieurs classifications, dont la plus utilisée en Europe est le score de METAVIR qui évalue le degré d'activité nécrotico-inflammatoire (A0-3) et le stade de la fibrose (F0-4). D'autres méthodes d'évaluation de la fibrose ont été développées et validées ces dernières années.³ L'une d'entre elles est l'élastographie impulsionnelle (FibroScan), un outil non invasif grâce auquel l'élasticité hépatique est mesurée au moyen d'ondes ultrasonographiques. Si ce test est

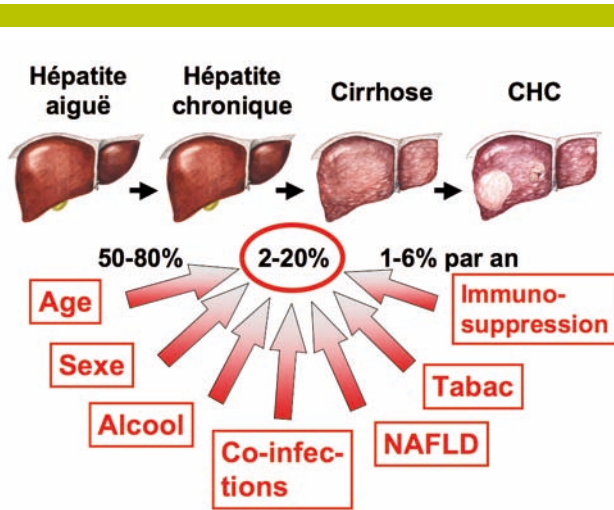


Figure 1. Histoire naturelle et cofacteurs de progression de l'hépatite C

NAFLD: non alcoholic fatty liver disease (stéatohépatite non alcoolique dans le cadre de syndrome métabolique); CHC: carcinome hépatocellulaire.

utile pour déterminer l'absence de fibrose ou la présence de cirrhose, il est moins efficace pour déterminer les stades intermédiaires de fibrose. Dès lors, la biopsie hépatique reste l'examen de choix pour déterminer précisément le stade de fibrose dans un but pronostique ou pour décider de l'introduction d'un traitement. Avec l'examen histologique, le profil d'expression de certains gènes ou de micro-ARN deviendra probablement dans l'avenir un important facteur prédictif de réponse au traitement⁴⁻⁶ (cf. ci-dessous et **tableau 1** pour d'autres facteurs prédictifs).

BIEN-FONDÉ D'UN TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE

Le but principal d'un traitement est l'éradication du VHC, la diminution de l'inflammation et la prévention d'une évolution de la fibrose jusqu'au stade de cirrhose pour éviter les complications inhérentes (décompensation cirrhotique, carcinome hépatocellulaire). Plusieurs types

Tableau 1. Facteurs prédictifs de réponse au traitement

Facteurs liés au virus	
•	Génotype
•	Virémie de base
•	Séquence du génome viral (covariance networks)
Facteurs liés au patient	
•	Age
•	Stade de fibrose
•	Ethnicité
•	IMC/résistance à l'insuline
•	Polymorphismes du gène <i>IL28B</i>
•	Préactivation de gènes induite par l'interféron dans la biopsie hépatique

de réponses virologiques peuvent être observés au cours du traitement (**tableau 2** et **figure 2**) et serviront d'outils décisionnels pour la durée totale de la thérapie. Un ARN VHC non détectable 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral, soit la réponse virale soutenue (*sustained virological response*, SVR), témoigne du succès du traitement.

UNE RÉPONSE VIRALE SOUTENUE SIGNIFIE-T-ELLE UNE ÉRADICATION VIRALE?

Plusieurs anciennes études ayant cherché à déterminer si la SVR était l'équivalent d'une éradication ont montré des résultats divergents et ont ainsi laissé un doute dans ce domaine. Bien que des disparités existent, elles peu-

Tableau 2. Réponses virologiques sous traitement avec le PEG-IFN- α et la ribavirine (Adapté de réf. ¹⁵).

RVR (Rapid virological response)	ARN VHC négatif à 4 semaines
EVR (Early virological response)	Baisse de l'ARN VHC ≥ 2 log à 12 semaines
cEVR (Complete EVR)	ARN VHC négatif à 12 semaines
Réponse lente (slow response)	Baisse de l'ARN VHC ≥ 2 log à 12 semaines et ARN VHC négatif à 24 semaines
ETR (End-of-treatment response)	ARN VHC négatif à la fin du traitement
SVR (Sustained virological response)	ARN VHC négatif 24 semaines après la fin du traitement
Echappement (breakthrough)	Réapparition de l'ARN VHC pendant le traitement
Récidive (relapse)	Réapparition de l'ARN VHC après la fin du traitement
NR (Nonresponse)	Baisse de l'ARN VHC < 2 log à 12 semaines

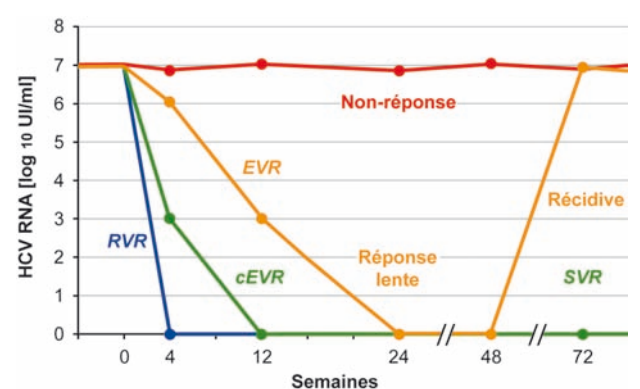


Figure 2. Types de réponses virologiques sous traitement avec le PEG-IFN- α et la ribavirine

ETR: end-of-treatment response; (c)EVR: (complete) early virological response; RVR: rapid virological response; SVR: sustained virological response.



vent être partiellement expliquées par des détails techniques concernant la sensibilité des tests de détection de l'ARN VHC, par la nature des prélèvements utilisés (sérum, tissu hépatique ou cellules sanguines périphériques) et par le moment où le prélèvement avait été effectué. Cette question a été récemment évaluée dans une étude incluant 344 patients ayant eu une SVR.⁷ La présence de l'ARN VHC dans le sérum, les PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) et le tissu hépatique ont été recherchés par un test ayant une sensibilité très élevée (*transcription-mediated amplification*, TMA). Pendant un suivi de plus de trois années en médiane, l'ARN VHC est resté indétectable dans le sérum et les PBMC chez tous les patients. Seuls deux patients avaient un ARN VHC détectable dans le tissu hépatique. Ces résultats démontrent qu'une SVR signifie l'éradication du VHC.

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE

Pendant longtemps, le traitement par interféron α pégylé (PEG-IFN- α) et ribavirine était basé seulement sur le génotype du VHC. Les patients ayant un génotype 1 étaient traités durant 48 semaines par PEG-IFN- α avec dosage de ribavirine dépendant du poids (1000-1200 mg avec le PEG-IFN- α 2a et 800-1400 mg avec le PEG-IFN- α 2b) et les patients ayant un génotype 2 ou 3 recevaient du PEG-IFN- α avec une dose fixe de ribavirine de 800 mg durant 24 semaines. Récemment, des études ont montré que cette durée fixe de 48 semaines n'était pas optimale pour tous les patients avec un génotype 1. Si l'on sélectionne des patients ayant une charge virale basse avant le traitement (ARN VHC $< 6 \times 10^5$ UI/ml) et une virémie négative à quatre semaines (réponse virologique rapide, *rapid virological response*, RVR), on peut obtenir un taux de SVR $> 75\%$ avec une durée de traitement de 24 semaines.⁸⁻¹² Actuellement, le traitement de l'hépatite C chronique génotype 1 dépend de la réponse virologique à quatre et douze semaines de traitement. Ainsi, la RVR et la réponse virologique précoce (early virological response, EVR) sont des caractéristiques cruciales qui déterminent la durée du traitement (figure 3). Les patients avec une charge virale basse avant traitement et RVR peuvent donc bénéficier d'un traitement raccourci de 24 semaines. Ceci est intéressant car la tolérance du traitement sera probablement meilleure tout en entraînant moins d'effets secondaires et en diminuant les coûts. D'un autre côté, les répondeurs lents, soit ceux dont l'ARN VHC ne devient indétectable qu'après 24 semaines de traitement, profiteront d'une prolongation du traitement pour une durée totale de 72 semaines (figure 3).^{13,14}

Les options thérapeutiques pour les non-répondeurs au PEG-IFN- α et la ribavirine sont limitées. Un deuxième traitement avec les mêmes substances aux mêmes doses ne permet d'obtenir une SVR que chez environ 10% des patients et n'est donc pas recommandé.¹⁵ Cependant, une étude récente a montré que les non-répondeurs recevant un retraitement prolongé (72 semaines au lieu de 48 semaines) ont plus de chance d'avoir une SVR (14% versus 7%).¹⁶ Une deuxième étude, comprenant des non-répondeurs et des patients avec une récurrence (*relapse*), a montré que les facteurs associés à la réussite d'un retraitement

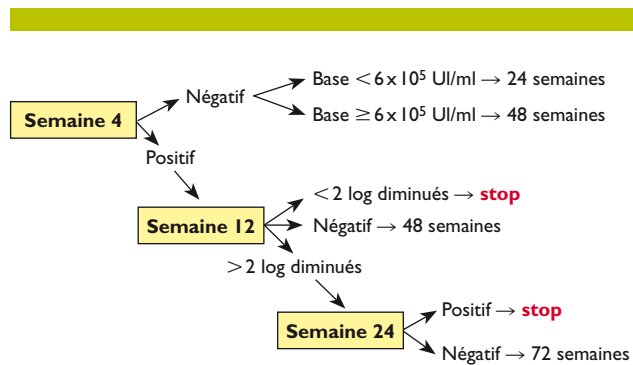


Figure 3. Vers un traitement individualisé de l'hépatite C chronique génotype 1

Algorithme de traitement avec le PEG-IFN- α et la ribavirine pour les patients avec une hépatite C chronique génotype 1. Les algorithmes de traitement étant en constante évolution, il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste avant de débiter un traitement.

sont une infection par les génotypes 2 ou 3, une EVR complète (VHC ARN négatif à douze semaines), l'absence de cirrhose, une virémie de base $< 6 \times 10^5$ UI/ml et une récurrence plutôt qu'une non-réponse au traitement antérieur.¹⁷ L'utilisation d'un traitement de maintien par PEG-IFN- α et ribavirine afin de retarder ou d'empêcher la progression de la fibrose a été étudiée dans des études randomisées et les résultats de l'une d'entre elles, HALT-C, ont été publiés récemment.¹⁸ Bien que les transaminases, le taux d'ARN VHC et l'activité nécrocyto-inflammatoire diminuent significativement, les taux d'évolution vers la cirrhose et de décompensation hépatique étaient comparables chez les patients traités et ceux qui ne l'étaient pas (34% vs 38%). En se basant sur ces résultats, un traitement de maintien n'est donc pas recommandé chez les patients ayant une fibrose avancée ou une cirrhose.

FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE AU TRAITEMENT

La réponse au traitement avec PEG-IFN- α et ribavirine dépend d'un ensemble des facteurs prédictifs qui sont liés soit au virus, soit au patient.¹⁹ A part les facteurs bien connus (tableau 1), des travaux récents ont montré que la séquence du génome viral²⁰ ainsi que des facteurs génétiques de l'hôte jouent un rôle important. Cinq études récentes ont notamment démontré que des polymorphismes du gène *IL28B*, codant pour l'interféron $\lambda 3$, étaient hautement prédictifs pas seulement de la réponse au traitement mais aussi de l'élimination spontanée du virus dans la phase aiguë de l'infection.²¹⁻²⁵ Par conséquent, il est probable que dans le futur on adaptera le traitement non seulement selon la réponse virologique mais aussi selon des facteurs génétiques du patient.

NOUVEAUX ANTIVIRAUX

Ces dernières années, l'acquisition de connaissances approfondies sur le cycle de réplication du VHC a ouvert de nouveaux horizons pour le développement d'agents



antiviraux prometteurs. Plusieurs substances antivirales dirigées contre différentes protéines virales (protéase NS3-4A, protéine NS5A, polymérase NS5B) sont évaluées dans des études cliniques avancées. Après des résultats très encourageants obtenus en phase 2,²⁶⁻²⁸ deux inhibiteurs de la protéase NS3-4A, le télaprevir et le bocéprevir, font actuellement l'objet d'études cliniques de phase 3. Utilisées en monothérapie, ces molécules entraînent une diminution initiale rapide du taux d'ARN VHC allant jusqu'à 4 log en un à deux jours. Cependant, on observe rapidement l'apparition d'une résistance antivirale. Afin d'éviter ce problème de résistance et d'améliorer les chances de SVR, l'approche actuelle est de combiner un inhibiteur spécifique au PEG-IFN- α et à la ribavirine, et de donner ainsi une trithérapie. Une trithérapie de douze semaines par PEG-IFN- α , ribavirine et télaprevir suivie d'une bithérapie de douze semaines par PEG-IFN- α et ribavirine permet d'obtenir une SVR chez 61-69% des patients ayant un génotype 1 et qui n'ont pas été traités préalablement (vs une SVR de 46% chez les patients traités avec le standard PEG-IFN- α et ribavirine) (études PROVE 1 et 2).^{26,28} Cette trithérapie permet donc de diminuer la durée du traitement de 48 à 24 semaines et d'obtenir une amélioration du taux de SVR d'environ 20%.

D'autres substances, dirigées contre des protéines de l'hôte, entraînent une inhibition de la réplication VHC et font l'objet d'études cliniques (inhibiteurs de cyclophilines, nitazoxanide, silibinine). Les résultats publiés concernant le Debio-025, un inhibiteur sélectif de cyclophilines utilisé en combinaison avec le PEG-IFN- α et la ribavirine, ont montré une diminution de l'ARN VHC après quatre semaines allant jusqu'à 4,7 log chez les génotypes 1 et 4, et jusqu'à 5,9 log chez les génotypes 2 et 3.²⁹ Le nitazoxanide, un agent oral antiparasitaire n'ayant pas d'effet secondaire majeur, ajouté au PEG-IFN- α et à la ribavirine, a permis

d'obtenir une augmentation significative de la RVR et de la SVR chez les génotypes 4 (64 et 79% vs 38% et 50% lors d'une bithérapie conventionnelle).³⁰ Finalement, la silibinine, isolée d'extrait du chardon-Marie, a montré une activité antivirale inattendue lorsqu'elle est donnée en association avec le PEG-IFN- α .^{31,32}

CONCLUSION

Au cours des dernières années, les connaissances ont permis d'optimiser le traitement antiviral des patients difficiles à traiter. Dans le futur, il sera peut-être possible de déterminer plus précisément les chances de SVR avant de débiter un traitement et d'utiliser de nouveaux agents antiviraux très prometteurs. ■

Implications pratiques

- La biopsie hépatique est recommandée pour déterminer le degré d'activité nécrotico-inflammatoire et le stade de fibrose dans un but pronostique et pour décider de l'introduction d'un traitement
- L'obtention d'une réponse virale soutenue, soit un ARN VHC indétectable six mois après la fin du traitement, correspond à l'éradication du virus
- La durée du traitement par interféron α pégylé et ribavirine dépend du génotype, de l'ARN VHC de départ, des virémies à 4, 12 et éventuellement 24 semaines, du stade de fibrose
- Dans un proche avenir, l'adjonction d'un traitement antiviral spécifique (inhibiteurs de la protéase NS3-4A, inhibiteurs de la polymérase, autres) devrait permettre d'obtenir plus de réponse virale soutenue avec des traitements plus courts

Bibliographie

- 1 Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: Modifiable and non-modifiable factors. *Gastroenterology* 2008;134:1699-714.
- 2 Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006;44:521-6.
- 3 Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, et al. Technology insight: Noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:95-106.
- 4 Bellecave P, Moradpour D. A fresh look at interferon-alpha signaling and treatment outcomes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;48:1330-3.
- 5 Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7034-9.
- 6 Sarasin-Filipowicz M, Krol J, Markiewicz I, et al. Decreased levels of microRNA miR-122 in individuals with hepatitis C responding poorly to interferon therapy. *Nat Med* 2009;15:31-3.
- 7 Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135:821-9.
- 8 Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
- 9 Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-60.
- 10 ** Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451-8.
- 11 Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43-50.
- 12 ** Berg T, Weich V, Teuber G, et al. Individualized treatment strategy according to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. *Hepatology* 2009;50:369-77.
- 13 Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
- 14 Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-60.
- 15 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
- 16 Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:528-40.
- 17 Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: Effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-28.
- 18 Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-41.
- 19 Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-51.
- 20 Aurora R, Donlin MJ, Cannon NA, et al. Genome-wide hepatitis C virus amino acid covariance networks can predict response to antiviral therapy in humans. *J Clin Invest* 2009;119:225-36.
- 21 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
- 22 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C inter-



feron-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-4.

23 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.

24 Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.

25 * Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure – a genome-wide association study. *Gastroenterology*, in press.

26 * Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for

chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.

27 Kwo P, Lawitz EJ, McCone J, et al. HCV SPRINT-I final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon-alpha2b/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;50(Suppl. 1):S4.

28 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.

29 Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFN-alpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. *Hepatology* 2009;49:1460-8.

30 Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, et al. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology* 2009;136:856-62.

31 Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008;135:1561-7.

32 Biermer M, Berg T. Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin. *Gastroenterology* 2009;137:390-1.

* à lire

** à lire absolument