



Traitement de l'hépatite C et usage de drogues

T. Asselah*, F. Meroueh **

L'hépatite C chronique concernerait environ 100 000 personnes en France. Environ deux tiers des patients ont été diagnostiqués. L'hépatite C chronique peut évoluer vers une cirrhose, avec un risque de carcinome hépatocellulaire. Aujourd'hui, l'enjeu est de parvenir à dépister pour traiter ("Test and Treat") les personnes infectées avant un stade avancé, afin d'améliorer la survie. Des médicaments permettant de guérir plus de 95% des personnes traitées sont actuellement disponibles avec une très bonne tolérance (1). Ce document rapporte les résultats obtenus avec les traitements pan-génotypiques qui viennent d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché, aux États-Unis et en Europe. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux usagers de drogues et nous évoquerons les étapes à franchir pour arriver à l'élimination de l'hépatite C.

UNE PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE C ÉLEVÉE CHEZ LES USAGERS DE DROGUES

Nous retrouvons une prévalence élevée, quel que soit le pays ou le continent. De plus, l'accès au traitement est particulièrement limité dans cette population. De nombreuses barrières existent pour expliquer ce faible accès au traitement : réticence du corps médical, doute sur l'observance et surestimation du risque de réinfection. De nombreuses études récentes montrent que l'observance chez les usagers de drogues intraveineuses est satisfaisante avec des taux de RVS excellent (> 90%), une tolérance favorable et un taux de réinfection rare (< 5% à 2 ans) [2].

LA STRATÉGIE "TEST AND CURE" (DÉPISTER POUR GUÉRIR)

Une vraie mobilisation est nécessaire dans les centres prenant en charge les usagers de drogues

* MD PhD, INSERM UMR 1149, hôpital Beaujon, Clichy.
** PH chef de service, unité sanitaire, pôle urgences, centre pénitentiaire de Villeneuve-lès-Maguelone.

et les personnes souffrant d'addiction. De nombreuses actions devront être menées :

> Dépistage à promouvoir, à inciter, à refaire une fois par an en cas de pratique à risque ; ne pas hésiter à utiliser le dépistage par buvard, alternative au prélèvement sanguin (permettant vraiment un triple dépistage avec les sérologies VIH, de l'hépatite B, ainsi qu'une confirmation de la présence de l'ARN de l'hépatite C).

> Établir un partenariat entre les hépatologues, les centres de soins et les médecins prenant en charge ces patients.

> L'ouverture de droits sociaux et/ou permettre un hébergement afin d'éliminer un frein majeur à l'accès au traitement de l'hépatite C.

> Tout patient atteint d'une hépatite C a droit au traitement, depuis l'ouverture universelle au traitement. Il est actuellement réaliste d'envisager l'élimination de l'hépatite C en 2030, ou du moins une nette diminution de la prévalence. Et grâce aux récents progrès thérapeutiques, nous pouvons imaginer une "élimination de l'hépatite C" dans les années à venir. Mais cela n'est possible que si nous traitons tous les patients, y compris ceux qui vivent dans les pays du Sud, les personnes "vulnérables", celles en prison et les usagers de drogues.

Il demeure important de prendre en charge les patients dans leur globalité, avec un double suivi hépatologique et addictologique :

> évaluation et prise en charge des polyconsommations (alcool, drogues, etc.),

> maintien des traitements des addictions aux opiacés (TAO) ; toutes les études montrent la compatibilité des médicaments des addictions aux opiacés avec les nouveaux traitements de l'hépatite C,

> dépistage et traitement des comorbidités psychiatriques,

> en cas de cirrhose, dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale tous les 6 mois.

La réduction des risques est importante à l'aide notamment des programmes d'échanges de seringues. Une certitude : il y aura des cas de réinfection par le VHC. Il faudra donc améliorer l'accès à la réduction des risques et des dommages, notamment par les programmes d'échanges de seringues, l'aide des pairs, une prise en charge individualisée.

LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS QUI VIENNENT D'OBTENIR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AUX ÉTATS-UNIS ET EN EUROPE

Qu'est-ce que l'association sofosbuvir/velpatasvir ?

Le sofosbuvir (SOF) est un nucléotide inhibiteur de la polymérase du VHC, possédant une activité antivirale de l'ordre du nanomolaire vis-à-vis de l'ensemble des génotypes. Il ne semble pas exister de résistance. Le profil de tolérance est favorable (3). Le velpatasvir (VEL) est un inhibiteur de seconde génération de NS5A ayant une activité antivirale dans le modèle réplicon pour les construits de génotype 1 à 6 (4).

Quelles sont les résultats obtenus avec l'association sofosbuvir/velpatasvir dans le traitement de l'hépatite C ?

L'association SOF/VEL, en dose unique combinée (fixed dose combination), pour traiter l'hépatite chronique C, a été évaluée dans plusieurs études de phase 3 (5-7). Les études ASTRAL-1, -2 et -3 ont chacune étudié la prise unique d'un comprimé de SOF/VEL pour une durée de 12 semaines. L'ensemble de ces études a considéré un large nombre de patients, avec l'ensemble des génotypes 1-6.

Le taux de réponse virologique prolongée (RVP) global, évalué chez plus de 1 000 patients, était très élevé, avec 98% de patients ayant une RVP. Le traitement était associé à un profil de tolérance favorable, 2% des patients ont eu un ou plusieurs effets secondaires sérieux ; aucun n'était considéré comme dû au traitement. Deux patients ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires sérieux.

Quelles sont les résultats obtenus avec l'association SOF/VEL pour les patients avec fibrose avancée et cirrhose ?

Dans une analyse rétrospective portant sur plus de 500 patients, l'association SOF/VEL était très efficace chez les patients avec fibrose



avancée (F3) et cirrhose compensée, une population historiquement décrite comme “difficile” à traiter (8). Le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines entraînait une RVP de 98 % pour les patients de génotypes 1-6.

Qu'est-ce que l'association glécaprévir/pibrentasvir ?

Glecaprevir/pibrentasvir est une association à dose fixe de deux antiviraux à action directe pangénotypique, le glecaprevir (inhibiteur de la protéase NS3/4A) et le pibrentasvir (inhibiteur de la NS5A), qui ciblent plusieurs étapes du cycle de vie du VHC. Le glecaprevir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, et NS5B) et qui est essentielle à la réplication virale. Le pibrentasvir est un inhibiteur pangénotypique de la NS5A du VHC qui est essentielle à la réplication de l'ARN viral et à l'assemblage des virions. L'association glecaprevir/pibrentasvir est indiquée dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte.

Quelles sont les résultats obtenus avec l'association glecaprevir/pibrentasvir dans le traitement de l'hépatite C ?

Le taux de réponse virologique prolongée (RVP) global, évalué dans de nombreuses études avec un large nombre de patients, était très élevé, avec une tolérance favorable (9-10).

OBJECTIFS OBTENUS PAR LA RÉALISATION D'UNE RÉPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE (RVS) ≈ GUÉRISON

- ⇒ Éradiquer le virus (élimination du VHC)
- ⇒ Réduire la nécroinflammation
- ⇒ Stopper la progression de la fibrose
- ⇒ Prévenir la cirrhose et les complications
- ⇒ Prévenir le carcinome hépatocellulaire
- ⇒ Réduire les manifestations extra-hépatiques
- ⇒ Augmenter la survie

La dose recommandée de glécaprévir/pibrentasvir est de trois comprimés (100 mg/40 mg), pris oralement, une fois par jour, avec de la nourriture. Les durées du traitement recommandées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 naïfs de traitement sont de 8 semaines en l'absence de cirrhose, et de 12 semaines en cas de cirrhose compensée. L'association glecaprevir/pibrentasvir n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) et est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Aucun ajustement posologique de glécaprévir/pibrentasvir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit son stade, y compris les patients dialysés (11).

Ces traitements entraînent-ils d'autres bénéfices pour les patients ?

Les manifestations extrahépatiques (vasculairite, etc.) s'améliorent en général. De manière très intéressante, on observe une amélioration de la qualité de vie associée à la RVP (12).

Qu'en est-il du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pour les patients naïfs de traitement ?

Le voxilaprevir (VOX) est un inhibiteur de deuxième génération de la protéase NS3/4A. Dans l'étude POLARIS-2 l'ensemble des génotypes était étudié (13). Les patients recevaient soit une dose unique et fixe de la combinaison SOF/VEL/VOX pendant 8 semaines, soit une dose unique de 400 mg de SOF/VEL pendant 12 semaines. La RVP globale était de 95 % pour

EN RÉSUMÉ :

- ⇒ Perspectives (futurs traitements)
- ⇒ Dépistage : “Dépister pour guérir” (“Test to cure”)
- ⇒ VHC : facile à guérir
- ⇒ Taux de guérison (RVS) élevé
- ⇒ Élargissement des indications de traitement

8 semaines de SOF/VEL/VOX et de 98 % pour 12 semaines de SOF/VEL. Ce traitement est utile pour les patients en échec après un traitement par antiviraux d'action directe (14).

Références bibliographiques

1. Schinazi RF, Asselah T. From HCV to HBV cure. *Liver Int* 2017; 37 Suppl 1:73-80.
2. Dore et al. Elbasvir-grazoprevir to treat Hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:625-34.
3. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:121-30.
4. Cheng G, Yu M, Peng B et al. GS-5816, a second-generation HCV NS5A inhibitor with potent antiviral activity, broad genotypic coverage and a high resistance barrier. *J Hepatol*. 2013;58:S484.
5. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-607.
6. Foster GR, Afjal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373: 2608-17.
7. Curry MP, O'Leary JG, N Bzowej et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373:2618-28.
8. Asselah et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int*. 2017 Jul 30. doi: 10.1111/liv.13534.
9. Asselah et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with HCV genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;13:417-26.
10. Zeuzem S, Foster GR, Wang S et al. 8 or 12 weeks glecaprevir/pibrentasvir in non-cirrhotic HCV genotype 1 or 3. *NEJM* 2018;378:354-69.
11. Gane E, Lawitz E, Pugatch D et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017; 377:1448-55.
12. Younossi ZM, Stepanova M, Asselah T et al. Hepatitis C in Patients with minimal or no hepatic fibrosis: the impact of treatment and sustained virologic response on patient-reported outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2017;doi:10.1093
13. Jacobson et al. Efficacy of 8 weeks of Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-22.
14. Bourlière M et al. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134-46.

F. Meroueh déclare des liens d'intérêts avec Abbvie et MSD.
T. Asselah n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.