

## TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C

Le développement de nouvelles molécules antivirales pour le traitement de l'hépatite C chronique avec lesquelles des résultats prometteurs ont été rapportés récemment suscite beaucoup d'intérêt. Le présent article discute brièvement des différentes options thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite C. L'efficacité et l'innocuité de ces nouveaux antiviraux sont intéressantes mais leur coût est tellement élevé qu'on peut se demander quelle pourrait être leur place en pratique. La plupart de ces médicaments sont encore en cours de développement; en Belgique, le sofosbuvir (Sovaldi®) et le siméprévir (Olysio®) sont commercialisés mais ne sont pas encore remboursés par l'INAMI.

Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet principalement par le sang (par ex. usage de drogue par voie intraveineuse, antécédents de transfusions avant 1990), et de façon plus limitée par voie sexuelle. On distingue 7 génotypes différents du VHC; le génotype 1 est le plus fréquent en Europe et le plus étudié. En Belgique, des experts estiment qu'environ 70.000 personnes – dont la moitié l'ignore – sont infectées par le VHC. La plupart des infections par le VHC sont asymptomatiques, même dans la phase aiguë. A terme, l'infection évolue cependant dans 80% des cas vers une chronicité (c.-à-d. persistance des anomalies sérologiques, avec ou sans atteinte hépatique), avec souvent apparition de lésions de fibrose, de cirrhose hépatique et d'un risque d'hépatocarcinome (avec nécessité éventuelle de transplantation hépatique).

- L'association d'*interféron  $\alpha$ -2a ou  $\alpha$ -2b* (pegylé ou non) et de *ribavirine* représente depuis de nombreuses années le traitement standard de l'hépatite C chronique. Ce traitement est associé à un taux d'éradication virale de 45 à 50%; il est mal toléré en raison d'effets indésirables parfois graves et présente d'importantes contre-indications.

- Le *bocéprévir* et le *télaprévir* étaient les premiers inhibiteurs spécifiques directs de protéines du VHC; ils sont proposés dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron et la ribavirine [voir Folia de décembre 2011 et juin 2012]. Dans les études, l'ajout de ces médicaments au traitement standard a permis d'atteindre un taux plus élevé d'éradication virale (65 à 75%), mais toujours au prix d'un risque élevé d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Il convient également de tenir compte du coût élevé de ces antiviraux.

- Plus récemment, un certain nombre de nouveaux inhibiteurs de protéines du VHC (entre autres *asunaprévir*, *daclatasvir*, *dasabuvir*, *lédipasvir*, *ombitasvir*, *siméprévir*, *sofosbuvir* ...) ont fait l'objet d'études randomisées chez des patients infectés par le VHC. Ces études diffèrent entre elles quant aux combinaisons d'antiviraux utilisées (entre autres avec ou sans interféron), la durée du traitement, les génotypes étudiés (principalement de génotype 1), la population de patients sélectionnés (déjà traités ou non, avec ou sans cirrhose). Les résultats montrent globalement un taux très élevé d'éradication virale (> 90%) et

ce, avec un faible risque d'effets indésirables (surtout de la fatigue, de l'insomnie, des céphalées et des troubles digestifs) et d'interactions médicamenteuses. Les études parues récemment ont cependant des durées de suivi trop courtes pour permettre l'évaluation du risque de rechute et de l'innocuité à long terme. Leur efficacité, la courte durée de traitement de 3 à 6 mois, la facilité d'administration par voie orale, et le fait dans certains cas de ne pas devoir associer d'interféron à ces médicaments sont des avantages réels. Toutefois, leur coût très élevé (environ 30.000 à 50.000 euros par traitement) reste un obstacle important. La plupart de ces médicaments sont encore en cours de développement. En Belgique, le sofosbuvir (Sovaldi®) et le siméprévir (Olysio®) sont commercialisés depuis peu. Selon les Résumés des Caractéristiques du produit (RCP), ces médicaments sont « ... indiqués, en association à d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte »; ils ne sont pas encore remboursés par l'INAMI (situation au 01/09/14). Vu la prévalence de l'hépatite C et le coût de ces traitements, il faudra déterminer en premier

lieu quels sont les patients qui devraient pouvoir bénéficier prioritairement d'un tel traitement. Selon l'OMS, les patients les plus à risque de complications fatales du VHC sont ceux qui présentent une fibrose avancée ou une cirrhose: à titre indicatif, certains experts estiment qu'en Belgique, environ 9.000 patients seraient concernés.

### Conclusion

Bien que ces nouveaux antiviraux représentent une avancée majeure dans la prise en charge de l'hépatite C et apportent l'espoir d'une guérison de celle-ci dans beaucoup de cas, leur coût très élevé pose un problème et impose des décisions difficiles concernant la définition des catégories de patients qui devraient être traités en priorité.

### Principales références

- BMJ* 2014;349:g3308 (doi:10.1136/bmj.g3308)  
*New Engl J Med* 2014; 370:1552-3 (doi:10.1056/NEJMe1401508)  
*New Engl J Med* 2014; 370:1869-71 (doi:10.1056/NEJMp1400160)

## Informations récentes juillet – août 2014

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- L'**afatinib** (**Giotrif**▼; chapitre 13.7.), tout comme l'erlotinib et le géfitinib, est un inhibiteur de protéines kinases au niveau des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui est proposé

dans le traitement de certains cas de carcinome pulmonaire non à petites cellules. Les principaux effets indésirables de l'afatinib consistent en diarrhée, éruptions cutanées, paronychie, stomatite, troubles oculaires,