

Folia Pharmacotherapeutica avril 2023

## Dix ans plus tard, le point sur les antiviraux à action directe dans l'hépatite C

Les antiviraux à action directe (AAD) sur le virus de l'hépatite C (VHC) sont sur le marché belge depuis un peu plus de 10 ans.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est fixé pour objectif de réduire de 90% le nombre de nouvelles infections chroniques par le VHC et de 65% le nombre de décès d'ici 2030, par rapport au niveau de référence de 2015. Pour atteindre cet objectif, l'OMS propose notamment de renforcer le dépistage, et recommande un traitement par AAD comme traitement standard dans l'hépatite C.

Dans les études cliniques randomisées, les associations d'AAD ont une très grande efficacité (jusqu'à > 90%) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS), définie comme une charge virale indétectable à 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral.

On ne dispose pas d'études randomisées ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques tels que la mortalité et la morbidité. Les inhibiteurs du VHC ont été associés à des réductions de morbidité et de mortalité, mais seulement dans des études observationnelles : réduction notamment de la cirrhose et du cancer du foie, et même réduction de la mortalité globale.

Idéalement, il faudrait pouvoir mener des études randomisées à long terme pour déterminer précisément l'effet des AAD sur des critères d'évaluation forts dans le traitement de l'hépatite C, mais pour des raisons éthiques, de telles études ne sont pas souhaitables. Davantage d'études observationnelles de bonne qualité restent nécessaires, notamment pour documenter le risque de rechute à long terme après la prise d'AAD.

Le coût élevé de ce traitement doit également être pris en compte pour évaluer correctement son rapport coût-bénéfice.

### Objectif de l'OMS : éliminer l'hépatite C en tant que « problème de santé publique » d'ici 2030

#### Prévalence mondiale de l'hépatite C

L'OMS estime qu'en 2019, 58 millions d'individus étaient porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, et estime à 400 000 le nombre de personnes qui meurent chaque année des suites d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C. Sur les 58 millions d'individus porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, seuls 21% sont diagnostiqués et 13% sont traités<sup>1</sup>.

#### Que souhaite réaliser l'OMS ?

L'OMS s'est fixé l'objectif de réduire de 90% le nombre de nouvelles infections chroniques et de 65% le nombre de décès d'ici 2030, par rapport au niveau de référence de 2015. Pour atteindre cet objectif, l'OMS accorde une place importante aux traitements par AAD<sup>2</sup>.

#### Antiviraux à action directe

##### Mécanisme d'action

Les antiviraux à action directe (AAD) sur le virus de l'hépatite C (VHC) inhibent les protéines et les enzymes essentielles à la répllication du VHC. Les AAD disponibles ont 3 cibles virales (voir le tableau 1 en Plus d'infos)<sup>3</sup>.

On connaît 7 génotypes du VHC. En Belgique, le génotype 1 du VHC était le plus répandu (54%), suivi du génotype 3 (22%) et du génotype 4 (16%)<sup>4</sup>.

Le traitement se fait toujours par des associations d'AAD. Les associations dites "pangénotypiques" sont efficaces contre l'ensemble des génotypes<sup>2</sup>.

La durée de ces traitements varie de 8 à 24 semaines. Ces médicaments sont très onéreux et leur remboursement est strictement réglementé.

## 10 ans après leur commercialisation, que savons-nous du profil d'efficacité et d'innocuité des AAD ?

### Efficacité des AAD

Une synthèse méthodique et méta-analyse d'études randomisées et observationnelles a été publiée en 2020<sup>6</sup>.

Après 12 semaines de traitement avec des associations d'AAD pangénotypiques, une **réponse virologique soutenue** (RVS) a été obtenue chez 94% des participants porteurs des génotypes 1, 2 et 4. Chez les porteurs du génotype 3, une réponse virologique soutenue a été observée chez un peu moins de 90%. Ceci indépendamment du statut hépatique et de la présence de comorbidités. Dans toutes les études, les effets indésirables étaient peu nombreux et les taux d'abandon et de mortalité (inférieur à 1%) étaient globalement faibles<sup>6</sup>.

Les auteurs d'une *Cochrane Review* (2017) (voir Folia de novembre 2017) sur le traitement de l'hépatite C par AAD, notent que les principales preuves d'efficacité et de sécurité proviennent d'études randomisées à court terme et d'études observationnelles. Des études cliniques à long terme sont nécessaires pour estimer correctement l'éradication virale obtenue avec le traitement par AAD<sup>7</sup>. Idéalement, il faudrait pouvoir mener des études randomisées à long terme pour déterminer précisément l'effet des AAD sur des critères d'évaluation forts dans le traitement de l'hépatite C. Pour mener de telles études, il faudrait que le groupe placebo reste non traité pendant une longue période, ce qui poserait un réel problème éthique. De telles études sont donc très non souhaitables. Des études observationnelles de qualité et à long terme constituent l'alternative. Nous abordons ici les études postérieures à 2017.

Plusieurs études observationnelles montrent une association entre le traitement par AAD et une forte réduction de la mortalité globale et de l'incidence du **cancer du foie**<sup>8,9,12</sup>. Chez les personnes déjà atteintes de fibrose hépatique à un stade avancé ou de cirrhose, l'incidence du cancer du foie n'avait pas diminué malgré l'éradication virale<sup>10</sup>. Certaines études ont montré une réduction de la probabilité d'un deuxième cancer du foie, après guérison du premier<sup>11</sup>.

Une étude observationnelle récente a également montré une association entre le traitement par AAD et une réduction des **complications hépatiques**, comme la cirrhose décompensée, et de **complications non hépatiques**, comme le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les maladies cardiovasculaires et le cancer. **La mortalité globale** avait également diminué de moitié<sup>12</sup>.

Des données limitées indiquent que les **rechutes** 6 mois après l'obtention d'une RVS sont très rares (<0,2 %). Lorsqu'une RVS est obtenue, à 8 ou 12 semaines de traitement, on peut donc s'attendre à un faible risque de rechute tardive. Davantage d'études à long terme sont nécessaires pour le confirmer<sup>3</sup>.

### Sécurité des AAD

L'utilisation à court terme des AAD est associée à des effets indésirables légers tels que fatigue, insomnie, céphalées et troubles gastro-intestinaux. Les effets indésirables graves sont rares (voir 11.4.5 Médicaments de l'hépatite C chronique > rubrique Effets indésirables)<sup>3</sup>.

Il n'existe pas suffisamment d'études observationnelles de longue durée et de grande taille sur la sécurité à long terme des AAD pour pouvoir se prononcer à ce sujet. La sécurité doit être plus fréquemment incluse comme critère d'évaluation dans les études observationnelles futures.

Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des AAD pendant la grossesse ou la période d'allaitement (absence de données ou données insuffisantes)<sup>13,14</sup>.

### Conclusion sur l'utilisation des AAD

- L'OMS accorde une place importante au traitement par AAD dans la stratégie d'élimination de l'hépatite C en tant que « problème de santé publique » d'ici 2030.
- Dans les études cliniques randomisées à court terme, les associations d'AAD ont une très grande efficacité virologique (jusqu'à plus de 90%) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS), définie comme une charge virale indétectable.

- Il reste cependant à confirmer si les patients ayant obtenu une RVS ont également un risque plus faible de morbidité liée à l'hépatite C (cirrhose, décompensation hépatique, carcinome hépatocellulaire), de mortalité globale et de rechute.
- Dans les études observationnelles, le traitement par AAD est associé à une réduction importante de la mortalité globale, de l'incidence du carcinome hépatocellulaire et d'autres morbidités. D'autres études observationnelles de bonne qualité et portant sur tous les sous-groupes de patients restent nécessaires pour confirmer ces observations.
- Les effets indésirables d'un traitement par AAD à court terme sont légers. Les effets à long terme doivent être évalués de manière plus approfondie dans le cadre d'études observationnelles à grande échelle. La sécurité d'emploi pendant la grossesse ou la période d'allaitement n'est pas établie.

## Références

- 1 WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection – with new recommendations on treatment of adolescents and children, simplified service delivery and diagnostics. *News* 24/06/22
- 2 *Aust Prescr* 2021;44:36–7 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.003>
- 3 Direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C. *Ge-Bu* 2022. 2 (56) : 9-12.
- 4 WIV-ISP – Rapport annuel 2016: virus de l'hépatite C. *Rapport* 09/2017
- 5 Rockey DC et al. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: from bench to bedside. *Gastroenterology* 2021;160:1502-1520.
- 6 Zoratti et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Jan 5;18:100237; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007>  
[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(19\)30242-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30242-1/fulltext)
- 7 Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuricic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3. Accessed 21 December 2022.
- 8 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Apr 6;393(10179):1453-1464. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.
- 9 Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology*. 2018 Sep;68(3):827-838. doi: 10.1002/hep.29811.
- 10 Ioannou GN et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after hepatitis C virus eradication in patients with baseline cirrhosis of high FIB-4 scores. *Gastroenterology* 2019;157:1264-1278.
- 11 Imai K et al. Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Molecular and Clinical Oncology* 2020;12:111-116.
- 12 Ogawa E, Chien N, Kam L, et al. Association of Direct-Acting Antiviral Therapy With Liver and Nonliver Complications and Long-term Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. *JAMA Intern Med*. Published online December 12, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.5699
- 13 Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de zwangerschap. Accessed January 04, 2023 site Web du Lareb
- 14 Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de borstvoedingsperiode. Accessed February 21, 2023 site Web du Lareb

## **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.