

Les dernières recommandations de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) ont été publiées, après une journée de réflexion et de concertation, en juin dernier. Voici, comme promis, après une première partie publiée cet été, les recommandations de traitements pour les différents génotypes du VHC, celles sur les résistances et les échecs d'un premier traitement par agents antiviraux directs. Par Jean-François Laforgerie.

# Traitements, résistances, échecs : les recommandations de l'AFEF pour le VHC

**Q**ui traiter ? Quelles nouveautés sur les traitements ? L'enjeu des coûts... Voici quelques uns des points abordés dans le premier article consacré aux dernières recommandations de l'AFEF concernant le VHC (*Remaides* N° 92, été 2015). Dans ce second dossier, nous vous présentons les recommandations concernant les stratégies thérapeutiques, génotype par génotype, et celles relatives aux résistances et aux échecs virologiques à un premier traitement avec les nouvelles molécules, en attendant les recommandations réactualisées prévues en 2016 qui prendront en compte les derniers résultats d'études de cohorte ou d'essais thérapeutiques.

## La fin de l'interféron pégylé ?

L'inconvénient majeur des traitements comprenant de l'interféron est le risque d'effets indésirables. Les experts de l'AFEF estiment qu'il n'y a pas lieu de courir un tel risque alors qu'il est possible aujourd'hui de traiter avec des molécules mieux tolérées et nettement plus efficaces. Le souci d'une meilleure tolérance et d'une plus grande efficacité a donc conduit à abandonner l'interféron en première ligne dans les combinaisons anti-VHC. L'AFEF estime qu'un "traitement contenant de l'interféron pégylé n'est plus recommandé chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5, 6". En revanche, chez "les patients de génotype 3, dans certaines situations particulières, l'interféron pégylé peut être [encore, ndlr] recommandé", par certains médecins.

## Quel traitement selon le génotype du VHC ?

Le choix du schéma thérapeutique (la combinaison de traitements qui est prise) dépend du fait d'avoir déjà eu ou pas un premier traitement. Lorsqu'on n'a jamais pris de traitement anti-VHC, on est considéré comme "patient naïf". Lorsqu'on a déjà pris un traitement, on est considéré comme "patient

prétraité". Le choix du traitement dépend aussi du fait d'avoir ou pas une cirrhose (stade 4 de la fibrose ou F4).

Les nouveaux traitements se prennent généralement sur douze semaines, plus rarement sur 24 semaines dans certains cas particuliers. Ils sont parfois associés à la ribavirine. Les schémas thérapeutiques recommandés par l'AFEF sont ceux qui sont disponibles aujourd'hui, dont les résultats ont été validés scientifiquement lors d'essais cliniques et ceux qui sont en cours ou en fin de développement (essais cliniques en cours ou récemment achevés).

Nous n'avons retenu ici que les options thérapeutiques disponibles. Celles qui ne le sont pas encore et qui sont néanmoins présentées dans les recommandations de l'AFEF sont consultables sur Seronet.info et sur le site de l'AFEF ([www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr)).

L'ordre de présentation des traitements n'est pas un ordre préférentiel. Autrement dit, les schémas thérapeutiques sont indiqués par ordre chronologique d'arrivée des médicaments en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) ou AMM (autorisation de mise sur le marché) et non par ordre de préférence.

## VHC de génotype 1

**Pour les personnes ayant le VHC de génotype 1, n'ayant jamais pris de traitement et sans cirrhose, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + simeprevir pendant douze semaines chez les personnes de génotype 1b ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir pendant douze semaines ;
- Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine pendant douze semaines chez les personnes de génotype 1a ;
- Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir pendant douze semaines chez les personnes de génotype 1b ;

## Molécules et noms commerciaux

Dans ses recommandations sur "la prise en charge des hépatites virales C", l'AFEF présente les traitements avec le nom des molécules ou leurs noms de code (GS-5816), ce que *Remaides* a maintenu. Voici à quels noms commerciaux de médicaments (lorsqu'ils existent) correspondent les différentes molécules citées :

Sofosbuvir : Sovaldi

Simeprevir : Olysio

Daclatasvir : Daklinza

Sofosbuvir + ledipasvir : Harvoni

Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir : Viekirax

Dasabuvir : Exviera

### **Pour les personnes de génotype 1, n'ayant jamais pris de traitement et ayant une cirrhose compensée, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant 24 semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir pendant 24 semaines ;
- Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine pendant douze semaines.

### **Pour les personnes de génotype 1, ayant déjà eu un traitement et n'ayant pas de cirrhose, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + simeprevir pendant douze semaines chez les personnes avec un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir pendant douze semaines ;
- Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine pendant douze semaines chez les personnes avec un génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ;
- Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir pendant douze semaines chez les personnes avec un génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine.

### **Pour les personnes de génotype 1, déjà traitées et ayant une cirrhose compensée, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant 24 semaines ;

- Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir pendant 24 semaines ;
- Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine pendant 24 semaines chez les personnes de génotype 1a en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine ;
- Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine pendant douze semaines chez les personnes de génotype 1b en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine.

De plus les experts de l'AFEF indiquent que chez les personnes de génotype 1, en échec d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine + télaprévir ou bocéprévir (les premières anti-protéases), une combinaison à base de simeprevir ou de paritaprevir n'est pas recommandée.

## VHC de génotype 2

Des options de traitement sans interféron, le choix va dépendre de la présence ou non d'une cirrhose et d'avoir eu des traitements ou pas.

### **Chez les personnes de génotype 2 n'ayant pas pris de traitement :**

- Le traitement par sofosbuvir + ribavirine pendant douze semaines est recommandé.

### **Chez les personnes de génotype 2, en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine et n'ayant pas de cirrhose, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines.

### **Chez les personnes de génotype 2, en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, ayant une cirrhose compensée, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines.

## VHC de génotype 3

Des arguments concordants montrent que le génotype 3 est associé à un risque plus élevé de cirrhose et de cancers du foie en comparaison des autres génotypes. Par ailleurs, notent les experts, l'efficacité du traitement est moindre chez les personnes de génotype 3 qui ont une cirrhose. Parmi les schémas thérapeutiques proposés, un comprend de l'interféron. Le choix du traitement va dépendre de la présence ou non d'une cirrhose et d'avoir eu déjà des traitements ou pas.

### **Chez les personnes de génotype 3, n'ayant pas de cirrhose, l'option suivante est recommandée :**

- Sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines.

### **Québec : accès aux nouveaux antiviraux à action directe**

Il existe deux traitements en médicaments d'exception autorisés au Québec contre le VHC. La demande doit être faite par le médecin auprès du gouvernement afin d'avoir l'autorisation de délivrer le médicament. Le Québec a été la dernière province du Canada à autoriser les médicaments suivants (juin dernier) avec beaucoup de restrictions.

**Lédipasvir/sofosbuvir** : en monothérapie pour le traitement des personnes de génotype 1 qui présentent une fibrose du foie grave ou une cirrhose compensée et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC. Cette autorisation est accordée pour une durée de huit semaines à douze semaines.

**Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir sodique** : en monothérapie, pour le traitement des personnes de génotype 1b, qui présentent une fibrose du foie grave et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa pégylé. Cette autorisation est accordée pour une durée de douze semaines.

### **Chez les personnes de génotype 3, ayant une cirrhose compensée, d'autres options thérapeutiques sont recommandées :**

- Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Les experts de l'AFEF indiquent que le traitement par sofosbuvir + ledipasvir n'est pas recommandé chez les personnes de génotype 3.

### **VHC de génotype 4**

Les experts indiquent que les études thérapeutiques chez les personnes ayant le génotype 4 sont peu nombreuses et le plus souvent réalisées sur un nombre réduit de participants. Plusieurs options de traitements sans interféron existent. Le choix va dépendre de la présence ou non d'une cirrhose et d'avoir eu des traitements ou pas.

### **Chez les personnes de génotype 4 sans cirrhose, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + simeprevir pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir pendant douze semaines ;
- Paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + ribavirine pendant douze semaines.

### **Chez les personnes de génotype 4 ayant une cirrhose compensée, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + simeprevir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + simeprevir pendant 24 semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant 24 semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine pendant douze semaines.

### **VHC de génotypes 5 et 6**

Deux options de traitements sans interféron existent. Une troisième est en développement. Le choix va dépendre de la présence ou non d'une cirrhose et d'avoir déjà eu des traitements ou pas.

### **Chez les personnes de génotype 5 ou 6, n'ayant pas de cirrhose, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + daclatasvir pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir pendant douze semaines.

### **Chez les personnes génotype 5 ou 6, avec cirrhose compensée, les options suivantes sont recommandées :**

- Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + daclatasvir pendant 24 semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirine pendant douze semaines ;
- Sofosbuvir + ledipasvir pendant 24 semaines.

### **Résistances et échec d'un premier traitement par AAD : que faire ?**

Il devient de plus en plus évident que le traitement avec les nouvelles molécules (les agents antiviraux directs ou AAD) est de plus en plus individualisé, prenant en compte différents paramètres : avoir eu ou pas un traitement contre le VHC, avoir ou pas une cirrhose, risques d'interactions avec d'autres traitements en cours, etc. Le traitement est choisi dans l'objectif d'être le plus efficace et d'être le mieux toléré. A la clef, le succès pour le plus grand nombre de personnes possible. Reste que de plus en plus de personnes vont être en échec d'un traitement par les nouveaux agents antiviraux directs. Aujourd'hui, les experts de l'AFEF avancent que les échecs virologiques sont "très peu fréquents avec les agents antiviraux directs", mais que cette question se pose d'ores et déjà et qu'il s'agit d'une problématique sérieuse", notamment chez les personnes ayant une fibrose sévère ou une cirrhose et "nécessitant un traitement de "sauvetage".

Plusieurs difficultés sont rencontrées. La première réside dans le fait que les études disponibles ont des effectifs de participants trop petits pour que soient évaluées correctement l'efficacité et la tolérance d'un traitement de deuxième ligne voire de troisième ligne, autrement dit le nouveau traitement qui prendrait le relais du premier traitement avec les nouvelles molécules et qui a échoué. Une autre sont les mutations de résistance aux

# GUÉRISON



agents antiviraux directs et notamment l'apparition de variants résistants NS5A <sup>(1)</sup>. Il est donc possible — même si c'est rare — que des mutations de résistance (variants résistants) — apparaissent y compris lorsque les traitements sont bien pris. Certains variants résistants disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement, mais d'autres peuvent rester dans l'organisme jusqu'à 48 semaines après l'échec du premier traitement par AAD. La situation serait plus délicate encore pour les résistances liées aux anti-NS5A puisque ces variants résistants pourraient persister pendant plusieurs années !

Les experts de l'AFEF indiquent qu'un observatoire des résistances aux agents antiviraux directs a été mis en place en France pour faire "progresser la connaissance et la prise en charge des patients dont le virus a des mutations de résistance". Il existe bien entendu des schémas thérapeutiques de relais après un échec, mais leur efficacité a été démontrée chez un nombre réduit de personnes. Du coup, les experts estiment que les dossiers des personnes dont le virus est résistant à un traitement par agents antiviraux directs "doivent être présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours en présence d'un virologue expert".

Concernant les résistances aux agents antiviraux directs, les experts de l'AFEF recommandent :

En cas d'échec à un traitement par agents antiviraux directs, il est recommandé de reprendre précisément l'historique du traitement (baisses et variations des charges virales sous

les traitements, observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, effets indésirables, arrêt prématuré, etc.) ; En cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé de faire une évaluation des mutations de résistance avant de décider de la nouvelle ligne thérapeutique ; Il est recommandé de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire, avec l'avis d'un virologue expert, les dossiers des personnes en échec d'un traitement par agent antiviral direct ;

Si possible, il est recommandé d'inclure les personnes en échec d'un traitement par agent antiviral direct dans des études de cohorte, un observatoire des résistances, ou des essais thérapeutiques.

En cas d'échec à un traitement par combinaison d'agents antiviraux directs, le schéma thérapeutique recommandé combine pendant 24 semaines :

du sofosbuvir et au moins un autre agent d'une classe thérapeutique différente de la ligne précédente ;  
et de la ribavirine ;

Dans le cas particulier des personnes de génotype 3, en échec d'un traitement contenant du daclatasvir ou du ledipasvir, un traitement par sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine pendant douze semaines peut être utilisé ;

Chez les personnes en échec d'un traitement par une combinaison d'agents antiviraux directs, le traitement par paritaprevir/ritonavir + ombitasvir avec ou sans dasabuvir n'est pas recommandé.

(1) : La NS5A est une protéine indispensable à la multiplication du VHC (voir Pour y voir plus clair, Remaides N°89, automne 2014). Les anti-NS5A sont une des classes d'agents antiviraux directs contre le VHC. On y trouve des molécules comme le daclatasvir, le ledipasvir, l'ombitasvir, l'elbasvir, le GS-5816, etc.