

DÉFIS POUR RÉDUIRE LA MORTALITÉ LIÉE À L'HÉPATITE C : améliorer l'accessibilité au traitement et l'observance thérapeutique

J. DELWAIDE (1), A. LAMPROYE (2), J. BELAÏCHE (3)

RÉSUMÉ : Les traitements actuels du virus de l'hépatite C par interféron pégylé et ribavirine sont efficaces et permettent d'éradiquer définitivement le virus C chez un nombre important de patients. Des améliorations thérapeutiques associant les traitements actuels avec des antiprotéases ou des antipolymérase seront disponibles prochainement. L'obtention d'une éradication virale grâce au traitement a un impact favorable sur la survie et la qualité de vie des patients traités. Néanmoins, à l'échelle d'une population, il a été calculé que l'impact des traitements était faible pour réduire la mortalité liée au virus C, et ceci en raison d'une faible accessibilité aux traitements. Pour obtenir une réduction significative de la mortalité liée au virus C, il est crucial qu'un plus grand nombre de patients soit dépisté (avec une attention particulière sur les patients transfusés avant 1990), qu'un plus grand nombre de patients soit traité (avec une attention particulière à l'accessibilité au traitement des patients toxicomanes) et qu'une bonne observance thérapeutique soit obtenue.

MOTS-CLÉS : Traitement antiviral - Éradication HCV - Dépistage - Soins de santé - Épidémiologie - Toxicomanie - Observance

CHALLENGES TO REDUCE MORTALITY DUE TO HEPATITIS C :

IMPROVE ACCESSIBILITY TO THERAPY AND COMPLIANCE

SUMMARY : Current therapies with pegylated interferon and ribavirin are effective to eradicate the virus C. Improvements in the treatment are foreseen in the near future with combination of the current treatment with antiviral therapies (antiproteases, antipolymerases). Eradication of the virus, when obtained, has a favorable impact on an individual basis. However, to reduce the mortality related to the virus C at a population level, an important point is the accessibility to the therapy. It has been calculated that the impact of better management of hepatitis C to reduce mortality is minimal, due to a poor accessibility to the therapy. To obtain a significant additional reduction of mortality, a better screening, a better access to therapy and a better compliance are crucial.

KEYWORDS : Antiviral therapy - HCV eradication - Liver disease - Screening - Health care - Epidemiology - Drug users - Compliance

TRAITEMENT ACTUEL DE L'HÉPATITE C

Le traitement actuel de l'hépatite C associe de l'interféron pégylé alpha (alpha-2a : Pegasys®, ou alpha-2b : PegIntron®) à de la ribavirine (Copegus® ou Rébétol®) (1). Il est bien démontré que ce traitement entraîne, en cas de réussite, une éradication virale définitive. Le facteur prédictif principal de réussite est le génotype viral. Le génotype le plus fréquemment rencontré en Belgique est le génotype 1 (62% des patients) (2). Il est également le plus difficile à éradiquer. Grâce au traitement, une guérison virologique peut être obtenue chez 40% des patients infectés par le virus appartenant au génotype 1. Il est démontré que les résultats sont similaires quel que soit le type d'interféron ou de ribavirine utilisés. Les patients infectés par les virus du génotype 2 ou 3 (12% et 14% des patients, respectivement) présentent une probabilité de guérison grâce au traitement nettement supérieure (80% de probabilité de guérison virologique). Dans de nombreux domaines en médecine, on

constate une discordance entre les résultats obtenus en pratique courante et ceux obtenus dans les études cliniques. Dans le domaine du traitement de l'hépatite C néanmoins, les résultats obtenus en Belgique dans les études observationnelles réalisées dans la pratique courante sont strictement superposables à ceux obtenus dans les études cliniques (3). Les traitements entraînent un certain nombre de manifestations indésirables fréquentes. Environ 75% des patients décrivent un ou plusieurs des effets secondaires suivants lors du traitement par l'interféron : un syndrome grippal, fréquent et généralement bien contrôlé par le paracétamol; une dépression, ce qui justifie souvent la prescription d'antidépresseurs; une hypoplaquettose ou une neutropénie, réversibles à la réduction des doses; des troubles thyroïdiens, rarement non réversibles à l'arrêt de la thérapeutique. Sont fréquemment rencontrés également une irritabilité, des troubles de la mémoire, une asthénie, des myalgies, des céphalées, une perte de poids, une perte - modérée le plus souvent - de cheveux. La ribavirine quant à elle induit fréquemment une anémie hémolytique dose-dépendante. Par ailleurs, elle est tératogène ce qui empêche toute grossesse pendant la durée du traitement et les sept mois suivant l'arrêt de la thérapeutique. Bien que les manifestations indésirables soient fréquentes et diminuent significativement la qualité de vie des patients en cours de traitement, seul un relati-

(1) Professeur de Clinique, (2) Chef de Clinique (3) Professeur Ordinaire, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Liège.

vement faible pourcentage des patients arrêtent le traitement prématurément en raison de ces dernières. Le pourcentage d'arrêt de la thérapie en raison d'effets secondaires (18%) est similaire dans les études observationnelles réalisées en pratique courante et dans les études d'enregistrement (3).

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C DANS UN FUTUR PROCHE

La connaissance du cycle de réplication du virus C au sein de l'hépatocyte a permis la mise au point récente de nouvelles molécules. Les molécules les plus avancées dans la recherche sont les antiprotéases. Les antiprotéases qui ont été développées jusqu'à présent ne sont efficaces que sur le virus du génotype 1, le plus difficile à éradiquer par le traitement conventionnel. Pour être efficaces et entraîner une éradication virale définitive, ces antiprotéases doivent être associées à l'interféron pégylé et à la ribavirine (tri-thérapie). Les tri-thérapies avec l'antiprotéase la plus avancée sur le plan de la recherche, le télaprévir, ont une efficacité nettement supérieure au traitement conventionnel en cas de génotype 1. Le pourcentage d'éradication virale atteint 69% pour un traitement raccourci à 24 semaines (contre 46% avec le traitement conventionnel, d'une durée de 48 semaines) (4). Cette efficacité supérieure est similaire quel que soit le type d'interféron ou de ribavirine utilisés en association avec le télaprévir (5). D'autres antiprotéases, telle le bocéprévir, fournissent des résultats thérapeutiques similaires. Le profil d'effets secondaires est globalement assez comparable à celui observé avec le traitement conventionnel par interféron pégylé et ribavirine, avec néanmoins un peu plus de prurit, de rash et d'anémie. Il est, par conséquent, vraisemblable que, dans un avenir très proche, ces tri-thérapies seront le traitement de base de l'hépatite C.

IMPACT PRÉVISIBLE DES TRAITEMENTS SUR LA MORBIDITÉ ET LA MORTALITÉ LIÉES AU VIRUS C

Le traitement se révèle ainsi efficace pour éradiquer de façon définitive le virus C chez un nombre important de patients traités. Il présente, par ailleurs, sur le plan économique un rapport coût/efficacité favorable (6). Les patients qui ont réussi, grâce au traitement, à éradiquer le virus ont une affection hépatique qui s'arrête de progresser et qui peut même régresser. Cet arrêt dans la progression entraîne une nette amélioration pronostique. Il faut néanmoins remarquer que le risque d'hépatocarcinome reste présent si

une cirrhose existait au moment de l'obtention d'une guérison virologique, ce qui nécessite un suivi à vie.

Lorsque le traitement s'est avéré efficace, il a ainsi entraîné une nette amélioration pronostique au niveau individuel. Sur le plan d'une population, l'impact des thérapeutiques pour réduire la mortalité liée au virus C est néanmoins moins élevé qu'escompté. Ceci est lié au fait que seule une partie assez restreinte des patients a accès au traitement. Dans une population représentative de la population des patients porteurs chroniques du virus C en Europe occidentale, seul 40% des patients évalués pour un traitement de l'hépatite sont en fin de compte traités (7). Les raisons de ne pas avoir traité 60% des patients dans cette enquête avaient été la présence d'une contre-indication médicale dans 34% des cas, une non-adhésion au processus de mise au point dans 25% des cas, une non-accessibilité au remboursement, par exemple en raison de transaminases normales dans 25% des cas. Dans 16% des cas, les patients présentaient tous les critères requis pour être traités, mais ils avaient refusé de l'être par peur des effets secondaires. Parmi les patients traités, 40% avaient éradiqué le virus C (résultats conformes à ceux obtenus dans la littérature à cette époque). Ainsi, dans cette étude rétrospective datant de 2005, seuls 16% des patients qui s'étaient présentés à la consultation pour une prise en charge de l'hépatite C avaient finalement été guéris de celle-ci (40% de guérison chez les 40% de patients ayant eu accès au traitement). Des conclusions allant dans le même sens ont été apportées par une modélisation mathématique réalisée en France. Cette étude a montré qu'effectivement, le traitement de l'hépatite C permettait de réduire la mortalité liée au virus au sein d'une population. Cette réduction de mortalité ne s'élevait néanmoins qu'à 14% pour les génotypes 1 et 32% pour les génotypes 2 et 3 dans les conditions actuelles de dépistage et de traitement du virus C (8). La même analyse mathématique a été appliquée à la situation belge : les stratégies actuelles de prise en charge permettent de réduire la mortalité liée au virus C de 11% (9% pour les génotypes 1 et 16% pour les génotypes 2 et 3) (9).

On peut grossièrement calculer qu'accroître le pourcentage de guérison à 70% pour les génotypes 1 avec les tri-thérapies n'augmentera le pourcentage de guérison au niveau de l'ensemble des patients souffrant du virus C que de façon modérée (environ 28% de guérison parmi les patients porteurs d'un virus du génotype 1 se présentant en consultation pour une hépatite C au lieu de 16% pour le traitement conventionnel). Ainsi,

clairement, l'obtention d'une guérison virologique chez un grand nombre de patients requiert non seulement une amélioration de l'efficacité des traitements, mais également une amélioration de l'accessibilité au traitement.

COMMENT AMÉLIORER L'ACCESSIBILITÉ AU TRAITEMENT

L'amélioration de l'accessibilité au traitement va dépendre d'une amélioration des profils de risque des traitements, d'une amélioration des conditions de remboursement, d'un meilleur dépistage, et d'une prise en charge plus performante des patients permettant d'en traiter un plus grand nombre. Il convient, dans le cas particulier, de combattre l'inertie médicale négligeant parfois l'importance du dépistage des sujets potentiellement à risque (voir ci-dessous) et/ou sous-estimant l'impact remarquable d'un traitement bien conduit.

Une réduction du risque d'effets secondaires liés à la thérapeutique permettrait bien entendu d'améliorer l'observance thérapeutique et donc l'accessibilité à un traitement complet. Ce paramètre néanmoins dépend de l'évolution des connaissances médicales et n'est pas prévisible. Actuellement, les nouvelles thérapeutiques en vue ne réduiront pas les manifestations indésirables puisqu'il s'agit de tri-thérapies associant les traitements classiques à un autre médicament, présentant lui-même un profil d'effets secondaires spécifique.

Un certain nombre de patients sont, en théorie, éligibles pour bénéficier d'un traitement, mais n'ont pas accès au remboursement en raison de la présence de transaminases normales au long cours. Un assouplissement de ces conditions de remboursement permettrait de traiter un plus grand nombre de patients et ce, tout en maintenant l'effort budgétaire à un niveau raisonnable (10).

Un meilleur dépistage est important. On constate qu'actuellement 1 patient sur 4 qui se présente pour la première fois en consultation en raison de la découverte récente d'un anti-corps HCV relate comme facteur de risque de transmission une transfusion réalisée avant 1990 (2). Ces patients sont restés inconscients de leur portage du virus C depuis 20 ans et n'ont donc pas bénéficié d'un traitement, ce qui a pu avoir des répercussions péjoratives sur l'évolution de la fibrose et réduire la probabilité de guérison grâce au traitement. Ces patients n'ont pas été dépistés car la plupart du temps, ils étaient asymptomatiques et l'événement transfusionnel a été perdu de vue. Ceci veut dire que le mes-

sage simple «tout patient transfusé avant 1990 mérite d'être dépisté pour la présence des anti-corps anti-HCV» doit être diffusé à plus large échelle.

Enfin, le groupe des patients toxicomanes ayant acquis le virus C à l'occasion d'un échange de seringue mérite d'être pris en charge de façon plus agressive. La persistance de prise de drogues illicites ou d'un traitement de maintenance de type méthadone était auparavant considérée comme une contre-indication au traitement. Il est maintenant bien démontré que ces patients peuvent, sous certaines conditions (désir d'être traité et capacité de pouvoir suivre le traitement avec une bonne observance; suivi psychiatrique), bénéficier du traitement et obtenir les mêmes pourcentages d'éradication du virus que les patients sans antécédents de toxicomanie (1). Une étude réalisée au Benelux a confirmé une observance thérapeutique et une efficacité du traitement similaires chez les patients toxicomanes et non-toxicomanes (11).

Une modélisation mathématique permet d'évaluer l'impact potentiel de ces différentes améliorations pour réduire la mortalité liée au virus C en Belgique (9). Par rapport à la stratégie actuelle, une réduction supplémentaire de 8% de la mortalité sera observée vers 2025 si le nombre de patients connaissant leur séropositivité pour le virus C passe de 58% (situation actuelle estimée) à 75%; une réduction de mortalité de 15% si le nombre de patients traités s'accroît de 50%; une réduction de mortalité de 25% si à la fois le nombre de patients dépistés et traités s'accroît; une réduction de mortalité de 6% seulement si des nouvelles molécules permettent d'accroître de 40% l'éradication virale chez les patients porteurs d'un génotype 1; une réduction de mortalité de 15% si le dépistage accru s'associe à de nouvelles molécules plus efficaces.

Ainsi, la stratégie la plus efficace pour réduire la mortalité liée au virus C passe par des mesures aisées, «à portée de main», ne nécessitant pas de progrès thérapeutiques particuliers, à savoir un meilleur dépistage des patients, et une prise en charge plus performante des patients avec une bonne observance permettant d'en traiter un plus grand nombre correctement.

CONCLUSIONS

La réduction de mortalité liée au virus C au sein d'une population ne dépend pas uniquement des progrès thérapeutiques permettant d'augmenter le pourcentage escompté d'éradication virale. L'accessibilité au traitement est un

point essentiel dont l'impact est plus élevé en termes de réduction de mortalité que celui des progrès pharmacothérapeutiques. L'accessibilité au traitement peut être aisément augmentée en dépistant un plus grand nombre de patients (avec comme message principal : «tout patient transfusé avant 1990 doit bénéficier d'un dépistage de l'anticorps HCV») et en traitant un plus grand nombre de patients (en particulier, meilleur accès au traitement des patients toxicomanes).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ghany M, Strader D, Thomas D, Seef L.— Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. AASLD Practice guidelines. *Hepatology*, 2009, **49**, 1335-1374.
2. Gerard C, Delwaide J, Vaira D, et al, the GLEVHE.— Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1,726 newly diagnosed patients in Belgium. *J Med Virol*, 2005, **76**, 503-510.
3. Van Vlierberghe H, Adler M, Bastens B, et al.— Effectiveness and tolerability of pegylated interferon alpha-2b in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: the PegIntrust Study. *Acta Gastroenterol Belg*, 2010, **73**, 5-11.
4. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al, for the PROVE2 team.— Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 1839-1850.
5. Nevens F, Horsmans Y, Van Vlierberghe H, et al.— Telaprevir Q8h or Q12h combined with either peginterferon alpha-2a or alpha-2b and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis: final results of the randomized, open-label, multicenter phase 2 study C208. *Acta Gastroenterol Belg*, 2010, **73**, D36.
6. Delwaide J.— Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg*, 2002, **65**, 233-236.
7. Delwaide J, El Saouda R, Gerard C, Belaïche J, and the GLEVHE.— Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, **17**, 1185-1189.
8. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, et al.— Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C : a modeling approach in France. *J Hepatol*, 2008, **49**, 175-183.
9. Deltenre P, Moreno C, Mathurin P, et al.— Impact of current treatment practice and different scenarios improving screening, access to treatment and treatment efficacy on HCV-related mortality in Belgium : a mathematical modeling approach. TITRE A DEMANDER A L'AUTEUR. *Acta Gastroenterol Belg*, 2010, **73**, A12.
10. Gerkens S, Neckelput M, Annemans L, et al.— A health economic model to assess the cost-effectiveness of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with moderate chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Acta Gastroenterol Belg*, 2007, **70**, 177-187.
11. Robaey G, Van Vlierberghe H, Matheï C, et al.— Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infectious causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, **18**, 159-166.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J Delwaide, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : jean.delwaide@chu.ulg.ac.be