

# La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse  
et le soutien du Laboratoire 

## Les nouveaux traitements de l'Hépatite C

Le traitement de l'hépatite C visant à éradiquer la réplication du virus, associait jusqu'ici la Ribavirine (RBV) et le peginterféron (pegIFN) alfa, quel que soit le génotype du virus en cause. Ces deux médicaments nécessitent une adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal (IR) (Tableau 1). Aujourd'hui, les trithérapies associant le bocéprévir ou le télaprévir, deux inhibiteurs de protéases, à la RBV et au pegIFN alfa ont montré une meilleure efficacité (1). Ces nouvelles thérapies ont été étudiées chez les patients IR. D'autres molécules telles que le sofosbuvir, le foldaprévir, le siméprévir et le daclatasvir sont en cours de développement et non encore disponibles en France. Leur maniement chez le patient IR n'est pas encore établi.

Tableau 1 :

DFG (mL/min)	RIBAVIRINE (pour 14mmol/L)	PEGINTERFERON ALFA
≥ 100	1200 mg par jour	180 µg/semaine
99-80	1000 mg par jour	
79-60	800 mg par jour	
59-40	600 mg par jour	
39-20	400 mg par jour	
<20 et HD*	200 mg 3 fois par semaine	135 µg/semaine

\*Non dialysable : administration indifférente avant ou après la séance de dialyse

### Les Inhibiteurs de Protéases (IP) de première génération : Efficaces sur le génotype 1

Le bocéprévir (Victrelis<sup>R</sup>) est utilisé exclusivement en association avec la RBV et le pegIFN alfa. Le bocéprévir est débuté 4 semaines après l'initiation de la RBV et du pegIFN alfa et est poursuivi sur 28 ou 48 semaines en fonction de la réponse virologique. La posologie usuelle chez le sujet ayant une fonction rénale normale est de 800 mg, 3 x par jour. Le métabolisme est principalement hépatique, en composés inactifs (2). Environ 9% de la dose administrée est retrouvée dans les urines (2). Dans une étude pharmacocinétique (PK), les paramètres étaient comparables entre des patients à fonction rénale normale et des patients hémodialysés (HD), après une dose unique de 800 mg. Aucune adaptation posologique ne semble donc nécessaire chez les patients HD. Même si les RCP Américain et Français proposent de ne pas adapter la posologie du bocéprévir chez le patient IR, en l'absence de données chez le patient IR non dialysé, la prudence est recommandée (tableau 2). En effet, des modifications PK liées à des interactions avec les toxines urémiques (épurées chez le patient HD) ne peuvent être exclues. Enfin, le bocéprévir ne semble pas dialysable (3,4). Les effets indésirables les plus communs sont une anémie, une neutropénie, et une dysgueusie.

Le télaprévir (Incivo<sup>R</sup>) est également utilisé en association avec la RBV et le pegIFN alfa. Il est administré sur les 12 premières semaines de traitement par pegIFN alfa et RBV. Ces deux derniers seront poursuivis encore 12 ou 36 semaines selon la réponse virologique. La posologie usuelle du télaprévir chez le sujet ayant une fonction rénale normale est

de 750 mg, 3 x par jour. Le métabolisme est hépatique, majoritairement, en acide pyrazoïque et en d'autres composés inactifs (5). L'excrétion urinaire est minoritaire (<1%) (3,5).

Dans une étude PK, il a été rapporté une augmentation de l'exposition systémique (AUC) de 21% après administration d'une dose unique de 750 mg, chez 12 patients ayant un DFG < 30 ml/min par rapport à des volontaires sains (6,7). Ainsi, l'IR sévère n'a qu'un impact limité sur la PK du télaprévir (8) (tableau 2). Par ailleurs, dans une série de cas, 3 patients HD sur 4 recevant le télaprévir en 2<sup>ème</sup> ligne à la posologie usuelle ont vu leur charge virale indétectable (9). De plus, une étude d'efficacité/tolérance du télaprévir a été menée chez des patients HD. Ces derniers ont été répartis en 2 bras et un bras contrôle. Le groupe 1 recevait une trithérapie avec télaprévir pendant 24 semaines. Le groupe 2 recevait d'abord une bithérapie sans RBV pendant 12 semaines puis une trithérapie avec le télaprévir pendant 36 semaines. Le groupe 3, contrôle, recevait une bithérapie RBV et pegIFN alfa pendant 48 semaines. Dans chaque groupe, les doses étaient de 200 à 400 mg par jour de RBV et de 135 µg/semaine de pegIFN alfa. Le télaprévir était administré à la dose de 2 comprimés 3 fois par jour les jours sans dialyse et 3 comprimés 2 fois par jour, les jours de dialyse. Outre une bonne tolérance, les auteurs rapportent une réponse virale de respectivement 63%, 50% et 25% pour les groupes 1, 2 et 3 (10). Ainsi, chez le patient HD, il est préférable de mettre en place une trithérapie d'emblée du fait d'une meilleure efficacité sur une durée de traitement plus courte. Les effets indésirables les plus communs du télaprévir sont des troubles hématologiques, cutanés et ano-rectaux.

La trithérapie avec un IP de 1<sup>ère</sup> génération est plus efficace qu'une bithérapie et permet de raccourcir la durée de traitement (10). Toutefois, les effets indésirables des IP et leur barrière génétique peu élevée en limiteront l'utilisation, en particulier à l'arrivée de la 2<sup>ème</sup> génération (1).

Un inhibiteur de polymérase, le sofosbuvir a été étudié en association avec la RBV avec et sans pegIFN alfa (1). Les premières données d'efficacité semblent satisfaisantes en particulier pour le génotype 2 (1). Quelques données de PK sont disponibles chez le patient IR : 30 patients non infectés, répartis en 6 groupes, définis selon le stade de la maladie rénale (fonction rénale normale, stade 1, 2, 3, 4 et 5) ont reçu une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Chez les patients présentant un DFG compris entre 15 et 30 ml/min, une augmentation de la C<sub>max</sub> et de l'AUC (de respectivement 174% et 244% pour la molécule mère et le métabolite intermédiaire) a été rapportée, du fait d'une diminution de l'effet de premier passage et donc du métabolisme chez ces patients. S'il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie de sofosbuvir chez les patients dont le DFG est > 30 ml/min, il n'existe à ce jour aucune recommandation d'adaptation posologique pour un DFG < 30 ml/min (11).

Le 24 Juin 2013, Sarah Zimmer-Rapuch

Références : (1) Liang T.J. NEJM 2013 ; (2) Charlton M. Hepatology 2011 ; (3) Treitel M Clin Pharmacokinet 2012 ; (4) [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/v/victrelis/victrelis\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/victrelis/victrelis_pi.pdf) ; (5) Product Information: INCIVEK(TM) (6) Van Heeswijk R EASL 2012. Abstract 1123 ; (7) Van Heeswijk R. J Hepatol 2011 . (8) Garg V. Antivir Ther 2012 ; (9) Dumortier J. J Clin Virol 2013. (10) Basu P.P. EASL 2013 abstract A67 ; (11) Herbst DA Jr. Expert Opin Investig Drugs 2013

Tableau 2 :

DFG (mL/min)	BOCEPREVIR	TELAPREVIR	SOFOSBUVIR
90-60	800 mg 3 fois par jour Surveiller la tolérance	750 mg (2 comprimés) toutes les 8 heures	Posologie usuelle (à définir)
59-30	800 mg 3 fois par jour Surveiller la tolérance	750 mg (2 comprimés) toutes les 8 heures	Posologie usuelle (à définir)
29-15	800 mg 3 fois par jour Surveiller la tolérance	750 mg (2 comprimés) toutes les 8 heures	ND
<15 et HD	800 mg 3 fois par jour*	750 mg (2 comprimés) 3 fois/j (jours sans HD) ou 1125mg (3 comprimés) 2 fois /j (jours d'HD)**	ND

\*Non dialysable : administration indifférente avant ou après la séance de dialyse ; \*\* : Pas de donnée : administrer de préférence après la séance



L'équipe du Service ICAR  
S. Amet  
N. Janus  
E. Bruce  
L. Rouillon  
S. Zimmer-Rapuch

Responsable du Service ICAR  
V. Launay-Vacher, Paris

Comité Scientifique  
G. Deray, Paris  
Y. Berland & P. Brunet, Marseille  
M. Laville & J-P. Fauvel, Lyon



[www.sitegpr.com](http://www.sitegpr.com)

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail [icar.nephro@psl.aphp.fr](mailto:icar.nephro@psl.aphp.fr).

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.