

Traitement de l'hépatite C: données récentes

J.-P. BRONOWICKI (Vandœuvre-lès-Nancy)

Tirés à part : Jean-Pierre Bronowicki - Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Nancy, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy.

Le traitement de l'hépatite chronique C a fait des progrès significatifs ces 10 dernières années. En 2002, une réunion de consensus a été organisée pour redéfinir les indications et les modalités du traitement anti-viral.

La pégylation ou comment augmenter la durée de vie de l'interféron

Ces dernières années ont été mises au point les formes pégylées de l'interféron α . Cette pégylation consiste à coupler les molécules d'interféron à une substance inerte, le polyéthylène glycol (PEG) afin d'augmenter et de prolonger l'activité biologique, d'améliorer la pharmacocinétique et de réduire l'antigénicité. Les deux variétés moléculaires $\alpha 2b$ et $\alpha 2a$ de l'interféron sont présentées sous une forme pégylée différente. L'une est conjuguée à une chaîne linéaire de 12 KD de PEG (Viraferon Peg[®]), l'autre à une chaîne branchée de 40 KD de PEG (Pegasys[®]). Dans les deux cas, il y a une concentration plasmatique d'interféron plus stable et plus prolongée, susceptible de maintenir une activité pharmacologique pendant toute une semaine avec un taux plasmatique détectable pendant 144 heures avec le PEG-interféron $\alpha 2b$ et 168 heures avec le PEG-interféron $\alpha 2a$, permettant de se contenter d'une injection par semaine. Il a été montré que les PEG-interféron α utilisés en monothérapie sont significativement plus efficaces que les interférons α standards [1, 2]. La supériorité du PEG interféron $\alpha 2a$ par rapport à l'interféron α classique a même été confirmée chez les patients cirrhotiques dans un essai multicentrique [3].

Résultats de la bithérapie associant PEG-interféron α plus ribavirine chez les patients naïfs

Le tableau I résume les résultats des 2 premières études internationales comparant la bithérapie PEG à la bithérapie classique. La première étude contrôlée internationale a comparé interféron $\alpha 2b$ 3MU ∞ 3/semaine plus ribavirine 1000–1200 mg/j pendant 48 semaines (bras IFN/R), PEG-interféron $\alpha 2b$ à la dose de 1,5 μ g/kg/semaine pendant 4 semaines puis 0,5 μ g/kg/s pendant 44 semaines plus ribavirine 1000–1200 mg/j (bras PEG $\alpha 2b$ 0,5/R) et PEG-interféron $\alpha 2b$ à la dose de 1,5 μ g/kg/semaine pendant 48 semaines plus ribavirine 800 mg/j (bras PEG $\alpha 2b$ 1,5/R) [4]. Les taux de réponse virologique prolongée étaient de 47% pour l'association IFN/R, de 47% pour l'association PEG $\alpha 2b$ 0,5/R et de 54% pour l'association PEG $\alpha 2b$ 1,5/R (PEG $\alpha 2b$ 1,5/R versus IFN/R, $p = 0,01$). Chez les patients infectés par un génotype 1, le taux de réponse virologique prolongée était amélioré par l'association PEG $\alpha 2b$ 1,5/R (42%) par rapport à PEG $\alpha 2b$ 0,5/R (34%) et IFN/R (33%) (PEG $\alpha 2b$ 1,5/R vs IFN/R, $p = 0,02$). Par contre, la réponse virologique prolongée était identique pour les génotypes 2 et 3 quel que soit le traitement, avec respectivement 82% dans le bras PEG $\alpha 2b$ 1,5/R, 80% dans le bras PEG $\alpha 2b$ 0,5/R et 79% dans le bras IFN/R. Chez les patients avec une charge virale élevée (> 2 millions copies/ml, 68% des patients), le taux de réponse virologique était de 42% quel que soit le traitement. De même, chez les patients ayant une fibrose extensive (F3 ou F4, 29% des patients analysables), les réponses virologiques étaient similaires dans les 3 bras thérapeutiques avec respectivement 44% dans le bras PEG $\alpha 2b$ 1,5/R, 43% dans le bras PEG $\alpha 2b$ 0,5/R et 41% dans le bras IFN/R. Dans cette étude, la tolérance du traitement était équivalente entre les 3 bras thérapeutiques. Le pourcentage d'arrêt de traitement était de 13–14% et les pourcentages de diminution de dose variaient de 42% dans le bras PEG $\alpha 2b$ 1,5/R à 34% dans le bras IFN/R.

Une autre étude contrôlée [5] a comparé interféron $\alpha 2b$ 3 \times 3MU/semaine (bras IFN/R) à PEG-interféron $\alpha 2a$ 180 μ g/s plus placebo (bras PEG $\alpha 2a$ 180) et à PEG-interféron $\alpha 2a$ 180 μ g/s plus ribavirine 1000–1200 mg/j (bras PEG $\alpha 2a$ 180/R) pendant 48 semaines. Les taux de réponse virologique prolongée étaient respectivement de 56% dans le bras PEG $\alpha 2a$ 180/R, de 45% dans le bras IFN/R et de 30% dans le bras PEG $\alpha 2a$ 180 (PEG $\alpha 2a$ 180/R vs IFN/R, $p = 0,001$). Chez les patients infectés par un génotype 1, l'association PEG-interféron $\alpha 2a$ 180 μ g et de ribavirine était significativement plus efficace que les deux autres traitements avec 46% de réponse virologique prolongée contre 37% dans le bras IFN/R ($p = 0,016$) et 21% dans le bras PEG $\alpha 2a$ 180 en monothérapie ($p = 0,001$). Le bénéfice thérapeutique était également significatif chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec respectivement 76% de réponse virologique prolongée dans le bras PEG $\alpha 2a$ 180/R, 61% dans le bras IFN/R et 45% dans le bras PEG $\alpha 2a$ (PEG $\alpha 2a$ 180/R vs IFN/R, $p = 0,008$). La ribavirine, associée au PEG-interféron $\alpha 2a$, augmentait les chances de réponse virologique en fin de traitement et diminuait significativement le pourcentage de rechute après l'arrêt du traitement anti-viral. Par ailleurs, cette étude a démontré que l'absence d'une diminution significative de la charge virale (≤ 2 log) après 12 semaines de traitement était prédictive de non réponse virologique en fin de suivi (Fig. 1). Ceci a également été confirmé avec l'association PEG-interféron $\alpha 2b$ et ribavirine. En revanche, l'absence de réponse virologique à S12 n'a apparemment pas de grande valeur prédictive chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3. Les pourcentages d'arrêt de traitement étaient similaires dans les 3 bras thérapeutiques et respectivement de 6,6% dans le bras PEG $\alpha 2a$ 180, de 10,3% dans le bras IFN/R et de 9,5% dans le bras PEG $\alpha 2a$ 180/R. En revanche, il y avait significativement moins de syndromes grippaux et surtout moins de dépression avec la bithérapie PEG-interféron $\alpha 2a$ plus ribavirine par rapport à la bithérapie classique.

Quelle dose de ribavirine? Quelle durée de traitement?

Dans l'étude de Manns et al. [4], une analyse faite a posteriori a montré que les meilleurs résultats étaient obtenus chez les patients de plus faible poids quelle que soit l'association thérapeutique. Si on considère les patients ayant reçu plus de 10,6 mg/kg/j de ribavirine, la réponse virologique prolongée chez les patients traités par PEG $\alpha 2b$ 1,5/R passe à 61% pour l'ensemble des malades, à 48% pour le génotype 1 et à 88% pour les génotypes 2 et 3. Ceci a conduit à une modification des doses conseillées de ribavirine avec une posologie de 800 mg pour les patients de moins de 65 kg, de 1000 mg pour les patients entre 65 à 85 kg et de 1200 mg pour les patients de plus de 85 kg.

Plus récemment, une étude contrôlée prospective a comparé deux durées de traitement (24 et 48 semaines) et deux posologies de ribavirine (800 mg ou 1000–1200 mg/j) [6]. Les malades ont reçu soit PEG-interféron $\alpha 2a$ 180 μ g/semaine plus 800 mg/j de ribavirine pendant 24 semaines (PEG $\alpha 2a$ /R800/24s), soit PEG-interféron $\alpha 2a$ 180 μ g/semaine plus 1000–1200 mg/j de ribavirine pendant 24 semaines (PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/24s), soit PEG-interféron $\alpha 2a$ 180 μ g/semaine plus 800 mg/j de ribavirine pendant 48 semaines (PEG $\alpha 2a$ /R800/48s), soit PEG-interféron $\alpha 2a$ 180 μ g/semaine plus 1000–1200 mg/j de ribavirine pendant 48 semaines (PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/48s). Au moment de la randomisation, il y avait une stratification sur le génotype (1 vs non-1), sur la charge virale (\leq ou $>$ 2 millions copies par ml) et sur la zone géographique. La répartition dans les 4 bras thérapeutiques était prédéfinie en fonction des génotypes; elle était de 1: 1: 1: 1 pour les génotypes non-1 et les génotypes 1 avec une charge virale faible et 1: 1: 4: 4 pour les génotypes 1 avec une charge virale élevée. La durée du traitement était non divulguée jusqu'à S24 et les doses de ribavirine étaient données en aveugle pendant toute la durée du traitement. Chez les patients infectés par un génotype 1, le taux de réponse virologique prolongé était respectivement de 29% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R800/24s, 41% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/24s, 40% dans le bras (PEG $\alpha 2a$ /R800/48s) et de 51% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/48s. L'intérêt du traitement de 48 semaines et de doses fortes de ribavirine était confirmé chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale élevée mais également chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale faible. En revanche, chez les patients infectés par un génotype non-1, les taux de réponse virologique prolongée étaient similaires dans les 4 bras thérapeutiques avec respectivement 78% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R800/24s, 78% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/24s, 73% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R800/48s et 77% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/48s. Le pourcentage d'arrêt de traitement augmentait avec la durée de traitement et était respectivement de 4,6% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R800/24s, de 4,5% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/24s, de 16,1% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R800/48s et de 15,1% dans le bras PEG $\alpha 2a$ /R1000-1200/48s.

Au vu de cette étude, on peut conclure qu'avec le PEG-interféron α 2a, les patients infectés par un génotype 1 doivent être traités 48 semaines avec une posologie de ribavirine de 1000 mg/j si le poids est inférieur à 75 kg et de 1200 mg/j si le poids est supérieur ou égal à 75 kg et ceci quelle que soit la charge virale. En revanche, les patients infectés par un génotype 2 ou 3 ne peuvent être traités que pendant 24 semaines avec une posologie de ribavirine de 800 mg/j et ceci quel que soit le poids du malade.

Qui traiter? [7]

L'indication de choix du traitement reste le patient naïf avec un score de fibrose \geq F2. Les patients avec une cirrhose compensée doivent être traités car les chances de réponses au traitement sont de l'ordre de 43%, soit légèrement inférieures aux patients non cirrhotiques. De plus, en cas de réponse virologique prolongée et peut-être même uniquement biochimique, il pourrait y avoir un bénéfice à long terme avec une diminution du risque de survenue de complications (CHC, décompensation). Chez les patients ayant une fibrose minime (\leq F1), le risque d'aggravation des lésions est faible et le bénéfice du traitement n'est pas prouvé. Ce dernier pourrait éventuellement être discuté en cas de manifestations extra-hépatiques invalidantes ou en cas de forte motivation notamment en cas d'infection par un génotype 2 ou 3. La primo-infection est une indication de choix du traitement car elle diminue de façon significative le risque d'infection chronique. Cependant, les modalités du traitement restent à définir. Une étude allemande a montré qu'un traitement par interféron α 2b à dose d'induction permettait une guérison dans 98% des cas [8].

Le retraitement des rechuteurs et des non répondeurs à un premier traitement est loin d'être résolu. Il semble raisonnable de proposer un nouveau traitement par PEG interféron plus ribavirine aux patients ayant rechuté après un traitement par interféron α en monothérapie. En cas de rechute après une bithérapie, des études américaines présentées à AASLD en 2002 ont montré que le taux de réponse virologique à une nouvelle bithérapie PEGinterféron plus ribavirine variait de 35 à 54% en fonction du schéma thérapeutique. Pour les non répondeurs, le bénéfice d'une bithérapie pégylée est moins net. Les résultats préliminaires des études rapportent des taux de réponse variant de 14 à 24% chez les non répondeurs à une monothérapie et de seulement 10% chez les non répondeurs à une bithérapie classique. La trithérapie associant PEG interféron plus ribavirine plus amantadine est actuellement en cours d'évaluation chez les non répondeurs.

La biopsie hépatique est-elle indispensable?

Même s'il existe une forte pression médiatique en faveur de certains marqueurs indirects de fibrose, ces marqueurs doivent être validés par différentes équipes (cf article de J.P. Zarski). La biopsie hépatique reste donc l'examen de choix pour évaluer le degré d'atteinte histologique et est donc nécessaire dans la très grande majorité des cas pour établir un pronostic et pour poser l'indication du traitement anti-viral. Chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 motivés, le traitement peut éventuellement être envisagé sans biopsie préalable.

RÉFÉRENCES

1. LINDSAY KL, TREPO C, HEINTGES T, et al. – A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
2. ZEUZEM S, FEINMAN V, RASENACK J, et al. – Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
3. HEATHCOTE EJ, SHIFFMAN ML, COOKSLEY GE, et al. – Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-80.
4. MANNS MP, McHUTCHISON JG, GORDON SC, et al. – Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.

5. FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY RK, et al. – Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
6. HADZIYANNIS SJ, CHEINQUER H, MORGAN T, et al. – Peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomised, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002; 36 (suppl 1): 3.
7. TEXTE DU CONSENSUS. – *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: B303-B311.
8. JAECKEL E, CORNBERG M, WEDEMEYER H, et al. – Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.

Tableau 1

ÉTUDES CONTRÔLÉES COMPARANT DIFFÉRENTS TRAITEMENTS CHEZ LES MALADES NAÏFS.
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET TAUX DE RÉPONSE VIROLOGIQUE PROLONGÉE.

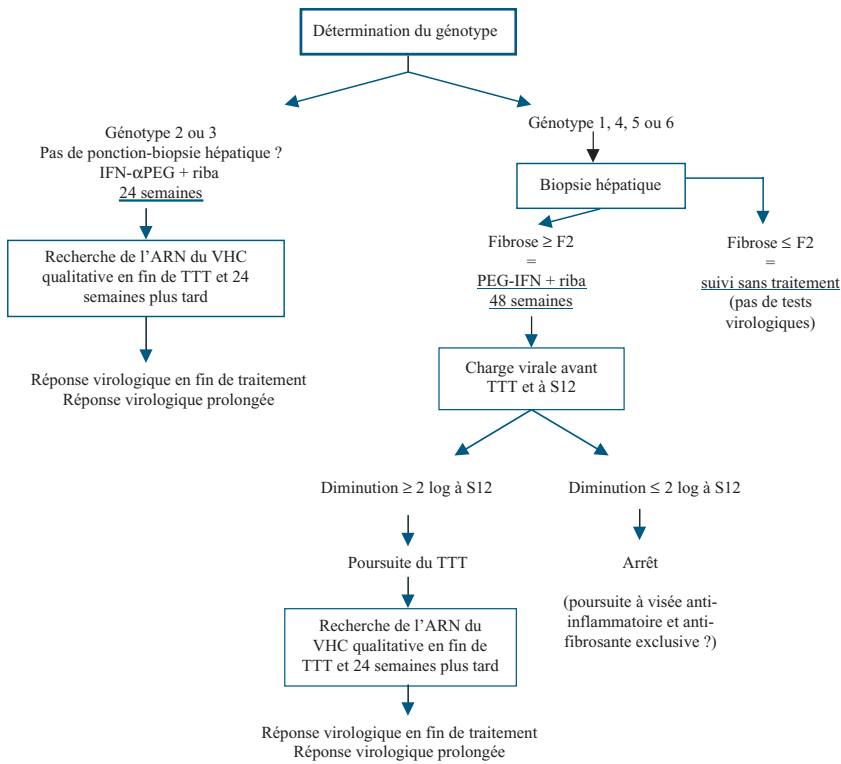
Réponse virologique prolongée												
Age	Males	Poids	Génotype		Fibrose	Globale	Génotype		Génotype			
			1	F3-F4			non-1					
Manns [4]												
IFNa2b 3Mux3/s + Riba 1 000–1 200 mg/j, 48 sem (n = 505)												
					43	66 %	82	68 %	28 %	47 %	33 %	
												79 %
PEG-IFNa2b 0,5 mg/kg + Riba 1 000–1 200 mg/j 48 sem (n = 514)												
					44	67 %	83	68 %	30 %	47 %	47 %	
												34 %
												80 %
PEG-IFN a2b 1,5 mg/kg + Riba 800 mg/j 48 sem (n = 511)												
					43	63 %	82	68 %	29 %	54 %	42 %	
												82 %
Fried [5]												
IFNa2b 3Mux3/s + Riba 1 000–1 200 mg/j, 48 sem (n = 444)												
					42	73 %	78,1	64 %	12 %	45 %	37 %	
												61 %
PEG-IFNa2 180 mg/s, 48 sem (n = 224)												
					42	68 %	78,9	64 %	15 %	30 %	21 %	45 %
PEG-IFNa2b 180 mg/s + Riba 1 000–1 200 mg/j, 48 sem (n = 453)												
					43	71 %	79,6	66 %	12 %	56 %	56 %	
												46 %
												76 %

Figure 1. – Valeur prédictive de la diminution de la charge virale après 12 semaines de traitement par PEG-interféron a2a 180 mg/semaine plus ribavirine 1 000-1 200 mg/j.

D'après Fried et al. [5].

Figure 2. – Proposition d'algorithme décisionnel

HEPATITE CHRONIQUE C



de prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique C.

