

# Le traitement de l'hépatite C : quels ont été les apports du congrès américain d'hépatologie (AASLD)

• J.P. Zarski Département d'hépatogastroentérologie et Unité INSERM U 548, CHU de Grenoble.

Le traitement de l'hépatite virale chronique C repose toujours actuellement sur l'association interféron pégylé + ribavirine. La durée du traitement est de 6 mois chez les patients atteints de génotype 2 et 3 alors qu'elle est de 12 mois chez les patients atteints de génotype 1, 4, 5 et 6. La posologie de ribavirine est de 800 mg/j chez les patients ayant un génotype 2 ou 3 et de 1 000 à 1 200, voire 1 400 mg/j selon l'interféron pégylé chez les patients ayant un génotype 1. Malgré ces recommandations, si le pourcentage de réponse virologique soutenue est proche de 80 % chez les patients ayant un génotype 2 ou 3, il n'est que de 42 %, voire 48 % si la dose de ribavirine est suffisante avec l'interféron pégylé alpha-2b chez les patients ayant un génotype 1. De nombreuses études ont donc actuellement pour but d'améliorer ces résultats en optimisant le traitement antiviral.

## L'OPTIMISATION DU TRAITEMENT ANTIVIRAL

### L'interféron pégylé

Une question essentielle est de savoir s'il existe une différence entre l'interféron pégylé alpha-2a et l'interféron pégylé alpha-2b. Une étude randomisée, étude COMPARE, en double aveugle (A 68) concernant le génotype 1 a été réalisée chez 36 patients (18/groupe) ayant reçu 4 semaines de traitement par l'un ou l'autre des interférons en monothérapie suivi de 4 semaines avec addition de ribavirine. L'évaluation a été pharmacocinétique et pharmacodynamique. Les patients étaient, bien sûr, comparables en termes de caractéristiques cliniques et virologiques. A la semaine 1, il existait une différence significative en termes de réduction de l'ARN-VHC, en faveur du groupe recevant l'interféron pégylé alpha-2b ; ces résultats étaient confirmés à la semaine 4 et à la semaine 8, le pourcentage de répondeurs était de 72 % dans le groupe PEG – interféron alpha-2b contre 44 % dans le groupe PEG – interféron alpha-2a. Une grande étude américaine, IDEAL, a débuté chez les patients ayant un génotype 1, comparant les deux interférons pégylés avec, pour l'interféron pégylé alpha-2b, la posologie de 1,5 et celle de 1 ug/kg. Les résultats sont attendus pour 2006-2007.

### La ribavirine ajustée au poids

Une étude américaine, WIN-R, coordonnée par Jacobson et al. (A 125) a comparé la ribavirine ajustée au poids, c'est-à-dire 13 mg/kg à une dose de 800 mg/j, chez les américains noirs de génotype 1 ayant un IMC proche de 30 kg/m<sup>2</sup>. L'analyse a porté sur 387 patients. La réponse virologique soutenue était globalement supérieure chez les patients ayant une dose de ribavirine ajustée au poids (21 % versus 10 %) et également supérieure lorsque l'on regardait les différentes tranches de poids entre 65 et 125 kg : on constatait surtout à partir de 85 kg une différence importante selon que la dose était fixe ou ajustée (9 versus 23 % pour un poids compris entre 85 et 105 kg, et 7 versus 31 % lorsque le poids était compris entre 105 et 125 kg).

### Les traitements courts

Chez les patients ayant un génotype 2 ou 3, il est possible qu'une durée plus brève de traitement soit suffisante. Une étude dirigée par Dalgard et al. (A 197) a regardé chez des patients naïfs, l'intérêt d'une durée réduite de traitement en effectuant une PCR aux semaines 4 et 8. La réponse virologique soutenue était de 90 % après 14 semaines de traitement par interféron pégylé alpha-2b 1,5 µg/kg + ribavirine 800-1 200 mg/j si la PCR était négative à S4 et S8. Les facteurs indépendants de réponse virologique soutenue étaient l'absence de fibrose sévère F3-F4, et la nécessité d'avoir reçu 80 % de la dose d'interféron et de ribavirine pendant 80 % du temps. Dans une autre étude randomisée (Von Wagner et al. [LB 02]), une PCR a été effectuée à 4 semaines et lorsqu'elle était négative, il a été comparé une durée de 16 ou de 24 semaines de traitement. Le taux de réponse virologique soutenue n'était pas statistiquement différent entre une durée de 16 semaines (82 %) et 24 semaines (81 %). Les résultats étaient toutefois moins bons chez les patients ayant une forte charge virale. Au total, chez les patients ayant un génotype 2 ou 3, il est probablement possible de réduire la durée du traitement à 16, voire à 12 semaines lorsque la PCR est négative à 4 semaines, et que la charge virale de départ, chez les génotypes 3, n'est pas trop forte. En revanche, lorsque la PCR reste positive à 4 semaines et qu'il existe des facteurs a priori prédictifs de mauvaise réponse telles une stéatose hépatique et une forte charge virale, la durée du traitement devra probablement être portée à 48 semaines.

### Les traitements prolongés

Une grande étude espagnole coordonnée par Sanchez-Tapias et al. (A 126) a regardé l'intérêt d'un traitement de 72 semaines lorsque la PCR restait positive après 4 semaines de traitement ; 517 patients ont été inclus. Les patients étaient traités par l'interféron pégylé alpha-2a et la ribavirine à 800 mg/j. La réponse virologique soutenue était de 45 % dans le groupe traité 72

semaines contre 32 % dans le groupe traité 48 semaines ( $p = 0,014$ ). Une autre étude multicentrique coordonnée par Berg et al. (A 169) chez des patients allemands de génotype 1 a étudié l'interféron pégylé alpha-2a et la ribavirine à la même posologie de 800 mg/j. Des résultats identiques en fin de suivi ont été retrouvés avec un taux de réponse virologique soutenue de 53 % en intention de traiter contre 52 % chez les patients traités uniquement 48 semaines. Toutefois, une durée de traitement prolongée pourrait être utile chez les patients répondeurs lents ayant une PCR positive à la semaine 12 mais négative à la semaine 24. Le taux de rechute est alors de 34 % chez les patients traités 72 semaines, contre 60 % chez les patients traités 48 semaines. Au total, ces deux études semblent montrer qu'il existe un groupe de répondeurs virologiques lents ayant encore une PCR positive à la semaine 12, qui pourraient bénéficier d'un traitement prolongé de 72 semaines. Ils vont dans le même sens qu'une étude préliminaire réalisée par Buti et al. sur 8 patients espagnols. Une grande étude internationale multicentrique en cours, étude SUCCESS, évaluant le traitement prolongé à 72 semaines par interféron pégylé alpha-2b + ribavirine, pourra peut-être permettre de confirmer ces résultats.

### **Le traitement des non répondeurs**

Chez les patients en échec thérapeutique par la bithérapie interféron pégylé + ribavirine, une possibilité est de les traiter par l'interféron pégylé au long cours afin de réduire la progression de la fibrose et de prévenir la survenue des complications en particulier le carcinome hépatocellulaire et la décompensation cedématoascitique. L'étude COPILOT (A 171) a comparé la colchicine 0,6 mg x 2/j à l'interféron pégylé alpha-2b 0,5 pg/semaine. Les résultats présentés intermédiaires à 2 ans montrent une diminution du risque de survenue d'une complication en particulier un carcinome hépatocellulaire, une rupture de varices oesophagiennes ou la nécessité d'une transplantation hépatique. De plus, l'étude dirigée par Rincon et al. (A 189) semble montrer que le traitement antiviral diminue l'hypertension portale dans le groupe traité ; cette diminution est corrélée à la réduction de l'activité inflammatoire et de la fibrose et cette amélioration du gradient est également constatée aussi chez les non répondeurs virologiques. Une autre étude qui vient de débiter appelée EPIC-3, dirigée par Poynard et al. (A 170) chez des malades en échec thérapeutique, compare l'interféron pégylé alpha-2b 0,5 pg/kg ou un suivi simple pendant 3 à 5 ans selon le niveau de fibrose. Après 12 semaines de traitement, une réponse virologique est observée dans 40 % des cas avec un taux de réponse virologique supérieur chez les patients ayant une fibrose modérée (F2-F3) par rapport à ceux ayant une fibrose F4. Les facteurs indépendants en analyse multivariée de négativation de l'ARN viral à la semaine 12, étaient dans cette étude le génotype non 1, les malades rechuteurs, ceux ayant une charge virale basse, et la présence d'une stéatose. Enfin, une étude appelée TARGET-trial a testé l'intérêt de fortes doses d'interféron pégylé alpha-2b (3 pg/kg) en comparaison à la dose habituelle de 1,5 pg/kg chez des patients naïfs et dans un groupe de non répondeurs – rechuteurs (A 542). A la fin du traitement, le taux de réponse était légèrement supérieur chez les malades naïfs ayant une cirrhose (50 versus 40 %) alors que cette différence n'était pas retrouvée dans la population globale. Chez les non répondeurs et dans une étude ouverte, le taux de réponse virologique était de 25 % en fin de traitement alors qu'il était de 37 % chez les rechuteurs. L'intérêt de cette augmentation de dose reste encore à démontrer.

L'interféron consensus, mélange d'interféron alpha pourrait être une alternative aux interférons alpha-2a et alpha-2b. Malheureusement on ne dispose pas pour l'instant d'une forme pégylé. Toutefois, en utilisant de l'interféron consensus quotidien à forte posologie, Kaiser et al. (A 173) ont montré chez des patients non répondeurs à une bithérapie conventionnelle et ayant un génotype 1, un taux de réponse virologique soutenue de 44 % chez les patients ayant reçu les plus fortes doses et de 39 % chez ceux ayant une dose intermédiaire pendant, une durée de traitement de 48 semaines. Si ces résultats se confirment, il serait particulièrement intéressant de disposer rapidement d'une forme pégylée.

## **LES NOUVELLES MOLÉCULES ANTIVIRALES**

### **La viramidine**

La viramidine, prodrogue de la ribavirine, a été testée dans un essai de phase II en comparaison à la ribavirine (A 519). Les doses utilisées de viramidine variaient de 400 à 800 mg 2 fois/j. Une réponse virologique immédiate était observée dans 63 % des cas avec une posologie de 600 mg, 2 fois/j contre 62 % dans le groupe qui a reçu la ribavirine à la posologie de 1 000-1 200 mg/j. A cette posologie, la viramidine entraînait 2 % d'anémie contre 27 % dans le groupe traité par la ribavirine. La viramidine pourrait donc être une excellente alternative à la ribavirine si ces résultats se confirment lors des essais de phase III.

### **L'albuféron**

L'interféron alpha couplée à l'albumine a l'avantage d'avoir une demi-vie augmentée, ce qui pourrait permettre une administration toutes les 2 à 4 semaines. Dans un essai de phase I-II en ouvert de recherche de dose (A 265), 199 patients ont reçu une posologie de 700 à 900 µg en 1 à 2 injections espacées de 14 jours. Les patients étaient non répondeurs à une mono- ou bithérapie initiale et dans la majorité des cas de génotype 1, 47 % des 78 patients ayant reçu une dose variant entre 120 à 900 pg ont eu une baisse de leur charge virale supérieure à 1 log, et ce avec des effets secondaires minimes et transitoires (*Balan et al.*). Des essais de phase III vont prochainement commencer.

### **Le NM283**

Dans un essai de phase I-II coordonné par Afdhal et al. (LB 03), chez les malades ayant reçu une dose variant entre 50 et 800 mg/j, on observe une chute de la charge virale supérieure à 1,2 log, alors que la majorité des patients (87 %) étaient non répondeurs à des traitements antérieurs par interféron et avaient un génotype 1. De plus, chez 30 malades naïfs de génotype 1, Afdhal et al. ont montré, en escalade de doses entre 400 et 800 mg, un effet synergique de l'association NM283 et interféron pégylé alpha-2b. En effet, 9 malades sur 12 ayant reçu l'association ont eu une réduction de plus de 2 log à 4 semaines.

## LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE AIGÛE C

Plusieurs essais, non contrôlés et non randomisés, ont montré que l'interféron alpha recombinant était efficace dans le traitement de l'hépatite aiguë C surtout si la dose d'interféron était forte et administrée précocement. Kamal et al. (A 37) ont comparé l'interféron pégylé alpha-2b à la posologie de 1,5 µg/kg pendant 12 ou 24 semaines à l'association interféron alpha-2b standard + ribavirine. Le traitement était débuté à la 8<sup>e</sup> ou à la 12<sup>e</sup> ou à la 20<sup>e</sup> semaine après l'apparition des symptômes. Cette étude a montré que l'interféron pégylé alpha-2b était plus efficace que la bithérapie standard. Le taux de réponse était de 100 % lorsque le traitement commençait 8 semaines après le début des symptômes. Une étude coordonnée par Calleri et al. (A 38) a montré des résultats relativement identiques : l'interféron pégylé alpha-2b à la posologie de 1,5 µg/kg était débuté au maximum 3 mois après le pic d'apparition des transaminases, et prolongé pendant 12 semaines. Le taux de réponse virologique soutenue était de 69,8 % et 20,9 % de rechute était constaté. La persistance d'une virémie positive après 4 semaines de traitement permettait de prédire la non réponse et il était constaté que lorsqu'il existait un pic de virémie élevé, on observait une réduction de la réponse virologique prolongée. Il semblerait que pour les génotypes 1 et 4, un traitement plus long, d'au moins 24 semaines soit nécessaire.

Au total, ces deux études semblent confirmer des études antérieures montrant que dans l'hépatite aiguë C, il vaut mieux utiliser l'interféron seul plutôt que la bithérapie et que le traitement soit débuté précocement.

## QUELQUES AUTRES INFORMATIONS

De nombreuses études souvent non contrôlées et non randomisées, ont suggéré que l'interféron ayant un effet antifibrosant et antiprolifératif pourrait ralentir la progression de la fibrose et diminuer l'incidence du carcinome hépatocellulaire. L'étude coordonnée par Sakagouchi et al. (A 510) a comparé, après traitement par radio-fréquence d'un carcinome hépatocellulaire, l'utilisation de l'interféron alpha-2b standard à la posologie de 3 MUI 3 fois/semaine pendant 2,3 ans, à une simple surveillance. Les groupes étaient parfaitement appariés sur la taille de la tumeur. Dans le groupe traité par interféron, la durée médiane sans récurrence était de 3,4 ans, contre 1,4 ans dans le groupe contrôle ( $p = 0,02$ ). Le principal facteur prédictif de l'absence de récurrence était l'utilisation de l'interféron (risque relatif = 4,4 ;  $p < 0,02$ ). Cette étude semble confirmer les résultats intermédiaires de l'étude COPILOT et suggère que dans l'avenir, il pourrait être utile d'utiliser l'interféron, non seulement pour ralentir la progression de la fibrose mais aussi pour prévenir l'apparition ou la récurrence d'un carcinome hépatocellulaire.

## CONCLUSION

Ce nouveau congrès américain a permis de montrer qu'il était possible d'optimiser le traitement antiviral actuel couplant l'interféron pégylé et la ribavirine, avec probablement des traitements de plus courte durée chez les patients ayant un génotype 2 et 3 et une charge virale négative après 4 semaines de traitement et la nécessité de traiter pendant 72 semaines, les patients ayant un génotype 1 et une réponse virologique lente. De nouvelles molécules sont actuellement testées dans de grands essais thérapeutiques. La virmidine a l'avantage sur la ribavirine de ne pas entraîner d'anémie hémolytique. L' albuféron pourrait permettre de réduire le nombre d'injections.

La lettre de l'hépatogastroentérologue

*Les abstracts référencés sont consultables dans le numéro d'Hepatology 2004(40);suppl. 1.*