

EPU Paris VII



*Journée
d'Hépatologie de
l'Hôpital Beaujon*

Samedi 7 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateur scientifique

Professeur Dominique VALLA

Renseignements et inscriptions

BCA

6, boulevard du Général Leclerc
92115 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

Hépatite C. Comment traiter un non répondeur ?

Patrick MARCELLIN

Service d'Hépatologie
Hôpital Beaujon
100, Bld du Général Leclerc
92118 CLICHY CEDEX

patrick.marcellin@bjn.ap-hop-paris.fr

Le traitement actuel permet d'obtenir une réponse virologique prolongée (RVP) (éradication virale) chez environ 50% des malades atteints d'hépatite chronique C. Le problème du retraitement se pose donc chez environ la moitié des malades. Il faut tout d'abord distinguer deux stratégies de retraitement : le retraitement dans le but d'obtenir une RVP et le retraitement d'entretien dans le but de ralentir l'évolution de la maladie du foie et de diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications, en particulier le carcinome hépatocellulaire (CHC). Le choix de la stratégie de retraitement dépend des chances de RVP. La probabilité d'obtenir une RVP avec le retraitement dépend de trois critères : le type de non réponse, le type de traitement préalablement reçu, et les causes de non réponse.

I. Retraitement pour réponse virologique prolongée

I.a. Type de non réponse.

Il faut clairement distinguer le non répondeur du rechuteur: la non réponse est définie par un ARN VHC détectable à la fin du traitement; la rechute est définie par un ARN VHC non détectable à la fin du traitement avec un ARN VHC détectable 6 mois après le traitement. Il est évident que la définition de la rechute dépend de la sensibilité du test utilisé pour la détection de l'ARN VHC. Avec les méthodes les plus sensibles (TMA et PCR en temps réel), les "vrais rechuteurs" sont exceptionnels. La proportion de rechuteurs décrite dans le passé était surestimée du fait de la faible sensibilité des tests utilisés qui conduisait à conclure à tort à une réponse RV en fin de traitement.

Par ailleurs, il faut distinguer parmi les non répondeurs les "vrais" non répondeurs chez qui la charge virale n'a jamais diminué de plus d'un log et les répondeurs "partiels" chez qui la charge virale a diminué d'au moins un log après 12 semaines de traitement. Il convient aussi de distinguer le groupe particulier des répondeurs "lents" qui ont diminué leur charge virale entre 12 semaines et à la fin du traitement. Parmi eux, les "presque" répondeurs avec une charge virale faible à la fin du traitement sont bien sûr de bons candidats au retraitement. C'est dire l'importance de faire une quantification de la charge virale juste avant le traitement puis après 12 semaines et à la fin du traitement.

I.b. Type de traitement préalablement reçu.

La probabilité de RVP dépend essentiellement du type de traitement reçu. Cette probabilité peut être estimée simplement; elle est égale à la probabilité de RVP du nouveau traitement (chez des malades naïfs) moins la probabilité de RVP du traitement déjà reçu (chez des malades naïfs). Ainsi, chez un malade de génotype 1, la probabilité de RVP avec une bithérapie pégylée chez un malade ayant reçu une monothérapie par interféron standard (IFN) est égale à $50\% - 15\% = 35\%$. Elle est de $50\% - 40\% = 10\%$ chez un malade déjà

traité par une bithérapie standard. Elle est théoriquement de 0% chez un malade déjà traité par une bithérapie pégylée, sauf si le deuxième traitement peut être optimisé en traitant des causes de non réponse. En outre, des études récentes suggèrent qu'un retraitement avec une dose plus forte et/ou une durée plus prolongée pourrait augmenter les chances de réponse.

I.c. Causes de non réponse

Certaines causes de non réponse sont bien connues et il faut les rechercher et si possible les traiter avant d'envisager le retraitement afin d'améliorer son efficacité.

Ce sont la consommation excessive d'alcool, la surcharge pondérale et l'insulinorésistance. Il est souvent utile de se donner 6 à 12 mois pour améliorer ces cofacteurs liés à la mauvaise réponse avant d'entreprendre un retraitement. Une surcharge en fer doit également être traitée par des saignées.

D'autres causes de non réponse sont les effets secondaires qui ont conduit à une diminution de la dose ou de la durée d'administration de l'IFN pégylé et/ou de la ribavirine. Les principales causes de diminution ou d'arrêt prématuré du traitement sont l'anémie, la neutropénie et la dépression. Il a été démontré que des doses optimales d'IFN pégylé et de ribavirine amélioreraient nettement la probabilité de réponse. En particulier, la dose de ribavirine administrée au cours des 12 premières semaines de traitement a un impact important sur la RVP.

Il est donc important d'analyser les modifications de posologie au cours du précédent traitement et ses causes. On devra en tenir compte pour le retraitement: traitement par EPO précoce pour prévenir l'anémie, utilisation de facteurs de croissance pour traiter la neutropénie, traitement anti-dépresseur pour contrôler la dépression.

Ainsi, il n'est pas rare qu'en conjuguant une bonne préparation (arrêt de l'alcool, perte de poids...) et des traitements adjuvants (EPO, anti-dépresseurs...) et une préparation psychologique, on puisse obtenir une RVP avec le retraitement.

II. Retraitement d'entretien

Il doit surtout être envisagé chez les "vrais" non répondeurs qui ont déjà reçu un traitement optimal (bithérapie pégylée à doses adéquates) et s'il n'existe pas de facteur évident de non réponse susceptible d'être corrigé. Si c'est le cas, il est surtout justifié chez les malades ayant une hépatite chronique sévère (stade de fibrose F3 ou F4).

Même si l'efficacité à long terme du traitement d'entretien n'a pas été clairement démontré dans des études contrôlées prospectives, il existe un faisceau d'arguments provenant des

études rétrospectives qui suggèrent fortement le bénéfice du traitement d'entretien chez les non répondeurs, en terme de diminution de la progression de la fibrose et de l'incidence des complications et en particulier du CHC. Des méta-analyses l'ont confirmé. Cependant, si le bénéfice est à peu près clair chez les malades ayant une réponse biochimique (transaminases normales ou subnormales), le bénéfice est très controversé chez les malades n'ayant pas de diminution nette des transaminases.

Le schéma thérapeutique optimal du traitement d'entretien n'a pas été défini. Habituellement, l'IFN pégylé est utilisé en monothérapie, essentiellement parce que l'IFN a des propriétés anti-fibrosantes et anti-prolifératives et parce que la tolérance de la ribavirine à long terme n'est pas connue. La dose d'IFN pégylé optimale n'a pas non plus été déterminée et on utilise habituellement une dose modérée (90 microg d'IFN PEG alpha 2a ou 0,5 microg/kg d'IFN PEG alpha 2b) qui concilie une efficacité suffisante avec une tolérance acceptable à long terme.

Les nombreuses études contrôlées randomisées en cours devraient dans un proche avenir préciser les malades qui bénéficient du traitement d'entretien et ses modalités optimales.

Conclusion

La décision du retraitement d'un non répondeur dépend de l'analyse précise de la cinétique de réponse virologique pendant le traitement précédent, du déroulement de ce traitement (effets secondaires et modifications de posologie) et de la sévérité de la maladie.

Il est donc essentiel qu'au cours du traitement initial, chez un malade "naïf", surtout ayant un génotype 1, ces informations soient soigneusement recueillies afin de permettre de prendre la meilleure décision qui sera prise également en fonction de la motivation du malade après une information complète au sujet des chances de réponse et de la tolérance attendue lors du retraitement. Chez un malade ayant une faible probabilité de réponse et un risque élevé de mauvaise tolérance au retraitement, l'espoir lié aux nouvelles molécules (inhibiteurs enzymatiques ou nouveaux IFNs ou molécules pouvant remplacer la ribavirine) existe mais il convient d'être prudent car, à ce stade, aucune de ces molécules n'a démontré son efficacité et sa tolérance à moyen ou long terme.

Bibliographie

1. Younossi ZM, Mullen KD, Zakko W, Hodnick S, Brand E, Barnes DS, Carey WD, McCullough AC, Easley K, Boparai N, Gramlich T. A randomized, double-blind controlled trial of interferon alpha-2b and ribavirin vs. interferon alpha-2b and amantadine for treatment of chronic hepatitis C non-responder to interferon monotherapy. *J Hepatol.* 2001;34(1):128-33.
2. Asselah T. Hépatite Chronique C: Que faire en cas d'échec de traitement ? *Gastroenterol Clin Biol.* 2002; 26: B50-9.
3. Teuber G, Pascu M, Berg T, Lafrenz M, Pausch J, Kullmann F, Ramadori G, Arnold R, Weidenbach H, Musch E, Junge U, Wiedmann KH, Herrmann E, Zankel M, Zeuzem S. Randomized, controlled trial with IFN-alpha combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2003; 39(4):606-13.
4. Poynard T, Marcellin P, Bissery A, Myers RP, Moussalli J, Degos F, Dhumeaux D, Riachi G, Bronowicki JP, Brissot P, Buffet C, Serfaty L, Naveau S, Sogni P, Beaugrand M, Gayno S, Larrey D, Samuel D, Eugene C, Pol S, Bedossa P, Daurat V, Chaumet-Riffaud P; GER-CYT-RIBANON group. Reinforced interferon alpha-2b and ribavirin is more effective than standard combination therapy in the retreatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a randomized trial. *J Viral Hepat.* 2003:197-204.
5. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004; 126:1015-23; discussion 947.
6. Jensen DM, Marcellin P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in non-responders to peginterferon alfa-2b (12 kDa) plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17 (9):899-904.

7. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, Esposito SP, Brown RS Jr, Brau N, Klion FM, Tobias H, Bini EJ, Brodsky N, Cerulli MA, Aytaman A, Gardner PW, Geders JM, Spivack JE, Rahmin MG, Berman DH, Ehrlich J, Russo MW, Chait M, Rovner D, Edlin BR. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005;100 (11):2453-62.