

Traitement sur mesure de l'hépatite chronique C

Tarik Asselah

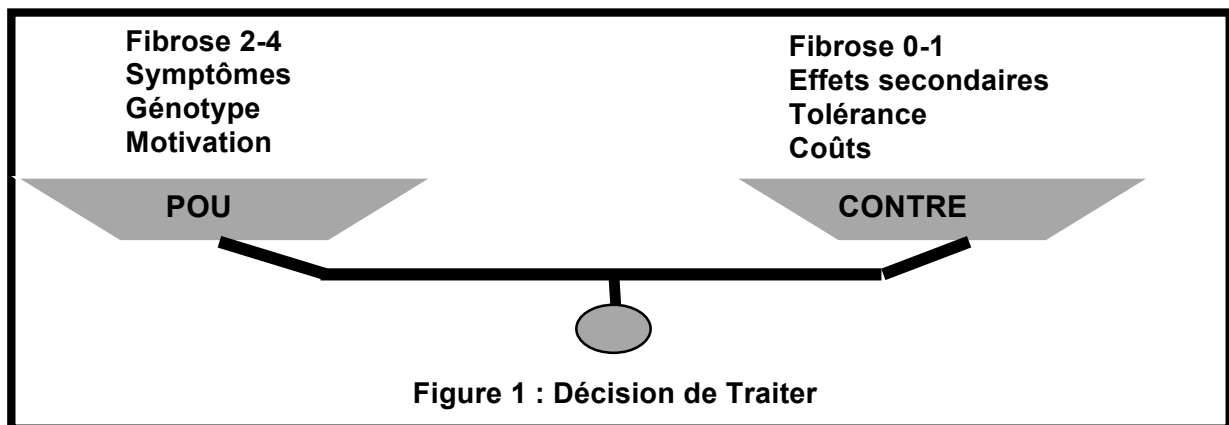
Service d'Hépatologie et Unité INSERM U773 ; CRB3, Université Denis Diderot, Hôpital Beaujon.

Introduction

Actuellement, dans l'hépatite chronique C, l'utilisation d'une bithérapie associant interféron alpha pégylé (IFN-PEG) et ribavirine (RBV) permet d'obtenir une réponse virologique prolongée (RVP) dans environ 55 % des cas (1-4). Avec le recul, il apparaît que la RVP est durable et qu'elle est associée à une diminution du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (5). De nombreux travaux actuels portent sur l'optimisation des stratégies thérapeutiques, pour améliorer la probabilité de succès du traitement. Le traitement «sur mesure» est adapté à chaque patient en fonction des critères prédictifs de réponse au traitement. Un suivi biologique rapproché est également nécessaire afin d'adapter les posologies, et la prescription d'erythropoïétine peut être utile.

Objectifs du traitement

L'objectif premier du traitement est l'éradication du virus, permettant la guérison de l'infection (6-7). L'autre objectif est de prévenir, stabiliser voire faire régresser les lésions de fibrose hépatique. Les indications du traitement reposent principalement sur l'évaluation du risque d'évolution vers la cirrhose (**Figure 1**). Les indications thérapeutiques doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels tels que l'âge du malade, son état général, les chances de réponse, les comorbidités. Par ailleurs, les effets secondaires et la diminution de la qualité de vie pendant le traitement doivent être pris en compte. Le bénéfice du traitement n'est pas prouvé pour les malades atteints d'hépatite chronique minime.



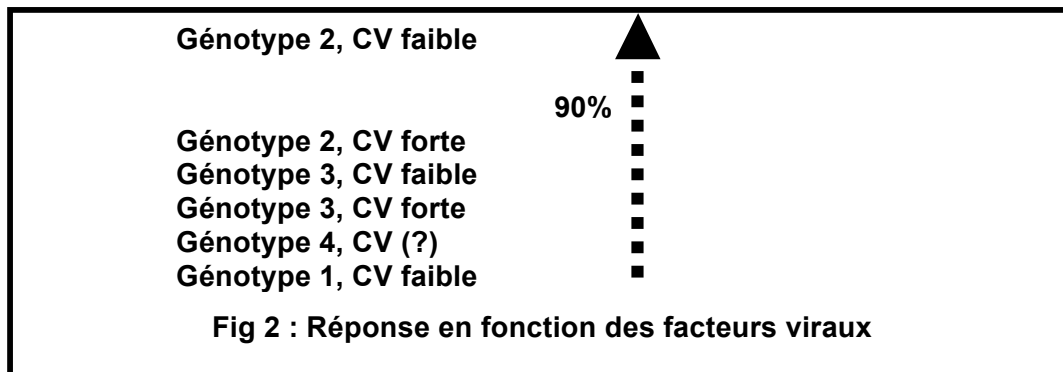
Résultats du traitement : Association interféron pégylé et ribavirine

Des études ont montré la supériorité de l'association IFN-PEG et RBV par rapport à l'association IFN standard et RBV (1-3). Deux essais randomisés incluaient au total 2 651 malades avec une RVP globale d'environ 55 % (1-2). Pour ces deux études, le taux de RVP était de l'ordre de 80 % en cas de génotype 2 ou 3, et de l'ordre de 50 % en cas de génotype 1. En cas de génotype 2 ou 3, une durée de 24 semaines avec une posologie de RBV de 800 mg/jour, entraîne une RVP de l'ordre de 80 % (sans différence par rapport à une durée de 48 semaines)(3). En cas de génotype 1, un traitement de 48 semaines avec des doses de RBV adaptées au poids est recommandé. Si la charge virale à la 12ème semaine de traitement n'a pas diminué de plus de 2 log, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec.

Facteurs prédictifs de réponse au traitement

La connaissance des facteurs prédictifs de réponse au traitement est d'une importance majeure. En effet, si la probabilité d'obtenir une RVP est très élevée, le traitement optimal pourrait être prescrit en s'assurant d'une bonne observance. Si à l'inverse, la probabilité d'obtenir une RVP est très faible, le traitement (avec ses effets secondaires) pourrait être évité. Les facteurs pré-thérapeutiques prédictifs de l'efficacité du traitement sont principalement liés au virus (génotype non-1 et charge virale faible) (**Figure 2**) et à moindre degré au malade (sexe féminin, âge jeune et fibrose minime)(8). L'insulino-résistance (et également l'obésité et la stéatose) a récemment été associée à une moins bonne réponse au traitement (9-11). Il faut insister sur l'importance de l'observance. Plus la dose et la durée du traitement sont respectées par rapport au schéma thérapeutique initial, plus les taux de RVP sont élevés. L'observance a été schématisée par la règle des 80 %.(au moins 80% des doses

prescrites d'IFN PEG et de RBV, pendant une durée d'au moins 80% du temps prévu du traitement) (12).



Traitement sur mesure: Prise en charge des facteurs associés à la non réponse

Avant traitement (Tableau 1)

Alcool : dans une étude prospective multicentrique menée chez des malades traités par bithérapie IFN et RBV, les effets de la consommation d'alcool sur la réponse au traitement ont été évalués (13). Bien qu'un antécédent de consommation régulière d'alcool diminuait l'éligibilité au traitement, les taux de RVP et d'arrêt du traitement n'étaient pas significativement modifiés chez les anciens consommateurs par rapport aux non consommateurs. En revanche, chez les consommateurs récents, les traitements étaient plus souvent interrompus et les taux de RVP étaient diminués. Ces résultats suggèrent qu'un antécédent de consommation d'alcool ne doit pas être un frein à l'instauration du traitement. L'arrêt de l'alcool est recommandé afin d'améliorer l'adhérence et la réponse au traitement antiviral.

Stéatose, obésité et insulino-résistance : récemment, l'association entre la stéatose, l'insulino-résistance, et la gravité de la maladie a été soulignée (9). Dans une étude menée aux USA, une obésité était un facteur indépendant de non réponse à la bithérapie INF-PEG et RBV (10). Une posologie insuffisante d' INF-PEG et/ou de RBV chez les malades ayant un surpoids pourrait être une des explications à cette mauvaise réponse. Cependant d'autres mécanismes pourraient être en cause comme l'insulinorésistance associées à l'obésité. En effet, le taux de RVP pourrait être fortement influencé par le degré d'insulino-résistance. Chez des malades avec génotype 1 et traités par bithérapie IFN-PEG et RBV, il a été montré que l'insulino-résistance initiale était un facteur prédictif indépendant de RVP (11). Pour un HOMA < 2, compris entre 2 et 4, ou > 4, les taux de RVP passaient de 60 à 40 et 20% respectivement. De surcroît, après éradication virale, l'index de HOMA diminuait

significativement chez les RVP, alors qu'il n'était pas modifié chez les non répondeurs. Ces résultats suggèrent que l'insulino-résistance pourrait être un des mécanismes de résistance au traitement antiviral.

Prise en charge des facteurs associés à l'absence de réponse

Pendant le traitement. Effets secondaires des interférons

Les effets secondaires sont fréquents, nombreux, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement (7). Le plus fréquent est le syndrome pseudo-grippal (fièvre, arthralgies, céphalées, frissons). Il est habituellement modéré et bien contrôlé par le paracétamol. Les autres effets secondaires possibles sont : une asthénie, un amaigrissement, une perte modérée de cheveux, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur avec une irritabilité qui peut avoir des répercussions dans la vie quotidienne, des difficultés de concentration et une sécheresse cutanée.

Certains effets secondaires rares peuvent être graves et doivent être anticipés comme les troubles psychiatriques. Une dépression peut survenir dans environ 10 % des cas. Celle-ci doit être dépistée et traitée car elle peut avoir des conséquences graves (tentative de suicide). Une dysthyroïdie peut se déclarer. Le traitement par IFN est contre-indiqué pendant la grossesse.

La tolérance de l'IFN-PEG en monothérapie est globalement comparable à celle de l'IFN standard. Les effets secondaires sévères, en particulier psychiatriques, ne sont pas plus fréquents. Le syndrome grippal et les signes cutanés inflammatoires au point d'injection ainsi que la neutropénie sont un peu plus fréquents.

Neutropénie

Une neutropénie est observée chez environ 20% des malades recevant l'association IFN-PEG/RBV et représente la cause majeure de réduction de la dose d'IFN-PEG. Tout comme l'anémie, la chute rapide des polynucléaires neutrophiles (PNN) est observée surtout au cours des deux premières semaines de traitement, puis elle se stabilise ensuite. Les recommandations en cas de neutropénie sont de réduire la dose d'IFN-PEG de moitié quand les PNN sont inférieurs à $750/\text{mm}^3$ et de stopper le traitement si les PNN sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$. Cependant ces réductions de dose ou ces arrêts d'IFN-PEG ne sont que rarement prolongés et les taux de neutrophiles remontent à leur taux initial 2 à 4 semaines après l'arrêt de l'IFN-PEG. Dans certaines populations avec des neutropénies sévères, le GM-CSF a parfois (en fait, rarement) été prescrit.

Thrombopénie : Chez les malades ayant une hépatite C, une thrombopénie est relativement fréquente et, lorsqu'elle est sévère, représente une contre-indication au traitement par IFN-PEG qui, en lui-même, peut induire une thrombopénie. Chez 74 malades ayant une hépatite C évoluée et une thrombopénie (plaquettes : 20 000 à 70 000/mm³), des résultats préliminaires ont été rapportés concernant l'administration de différentes doses (30, 50 ou 75 mg/j) d'un analogue de la thrombopoïétine (eltrombopag) (14). Les résultats montrent qu'après 2 semaines de traitement, le taux moyen de plaquettes augmente à 74 000 (30 mg), 129 000 (50 mg) et 146 000 (75 mg)/mm³. La tolérance était bonne et, après 4 semaines, les malades ont pu débuter une bithérapie. L'eltrombopag pourrait permettre de traiter des malades ayant une hépatite C évoluée associée à une thrombopénie sévère.

Effets secondaires de la ribavirine

Le principal effet secondaire de la RBV est l'anémie hémolytique. Une anémie conduit à un arrêt du traitement dans environ 5 % des cas. Une décompensation d'une coronaropathie ou d'une cardiopathie sous-jacente, liée à l'anémie, peut survenir. Une consultation de cardiologie est recommandée avant l'instauration du traitement en cas d'antécédent de cardiopathie, voire systématiquement si l'âge est supérieur à 50 ans. Le traitement par RBV est contre-indiqué pendant la grossesse. Un moyen de contraception efficace est nécessaire avant la mise en route et pendant le traitement.

Prendre en charge l'anémie induite par la ribavirine

Le maintien de la dose adéquate de RBV au cours du traitement est essentiel pour l'obtention d'une RVP (15-16). Chez les malades avec génotype 1, l'arrêt de la RBV à 24 semaines de traitement était associé à un taux de rechute plus élevé comparativement à l'administration pendant 48 semaines (15). Dans une étude effectuée chez 185 malades, l'administration d'érythropoïétine lorsque l'hémoglobine devenait inférieure à 12 g/100ml, permettait d'une part le maintien de la dose de RBV (88 vs 60% pour le placebo) et d'autre part améliorait la qualité de vie (17). Cependant, la prescription d'EPO systématique chez tout patient avec génotype 1 initiant une bithérapie IFN-PEG et RBV n'a pas montré de bénéfice en terme de RVP (18).

Effets secondaires de Association Interféron-pégylé et ribavirine

Les effets indésirables survenant lors de l'association IFN-RBV apparaissent modérés et semblent correspondre à l'addition des effets indésirables connus pour chacune des 2 molécules. Toutes causes confondues l'arrêt du traitement est nécessaire dans moins de 10 % des cas. La tolérance de la bithérapie avec l'IFN-PEG semble peu différente de celle de la bithérapie standard. La diminution de dose est un peu plus souvent observée sans que l'arrêt du traitement ne soit plus fréquent.

Tableau

Cause(s) de non réponse liées au malade (à traiter avant).

- **Alcool :** Arrêter/diminuer (\pm suivi par alcoologue)
- **Excès pondéral :** Régime hypocalorique,
- activité physique**
- **Insulino-résistance :** Traiter
- **Surcharge en fer :** Phlébotomies

Cause(s) de non réponse liées à une diminution de posologie (à traiter pendant).

- **Anémie :** Erythropoïétine
- **Neutropénie :** GCSF
- **Thrombopénie :** Thrombopoïétine
- **Dépression :**

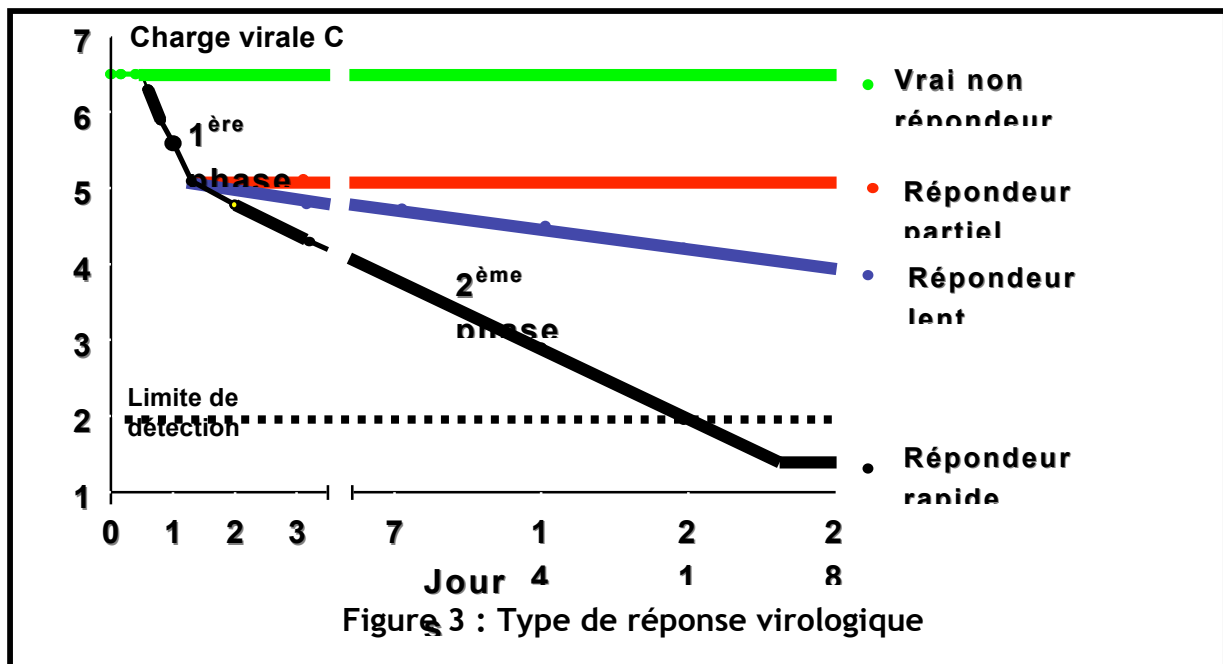
Traitement sur mesure en fonction des facteurs prédictifs de réponse

La tendance actuelle est d'identifier les malades ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse (malades «faciles à traiter») pour lesquels le traitement pourrait être «allégé» (durée plus courte et/ou posologie plus faible) et à l'inverse les malades ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (malades «difficiles à traiter») pour lesquels le traitement devrait être intensifié (durée prolongée et/ou forte dose).

Définir le type de réponse : La non réponse est définie par un ARN VHC détectable à la fin du traitement (avec une technique sensible). La rechute est définie par un ARN VHC non détectable à la fin du traitement puis 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), 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 en fin de traitement.

Par ailleurs, il faut distinguer parmi les non répondeurs, les “vrais” non répondeurs pour lesquels la charge virale n'a jamais diminué de plus d'un log, et les répondeurs “partiels”

dont la charge virale a diminué d'au moins un log au terme de 12 semaines de traitement. Il convient aussi de distinguer le groupe particulier de répondeurs "lents" dont la charge virale a diminué entre 12 semaines et la fin du traitement. La cinétique virale pourrait permettre d'adapter le traitement (durée et dose) (**Figure 3**). On distingue la réponse virologique rapide (S4) et la réponse virologique précoce (S12). En cas de génotype 1, si la charge virale à S12 n'a pas diminué de plus de 2 log, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec virologique. La durée de négativité de l'ARN du VHC pourrait avoir un rôle important pour prédire la RVP.



Les nouveaux schémas thérapeutiques : traitement court et traitement long

Malades avec génotype 2 & 3 «faciles à traiter»: Traitement court

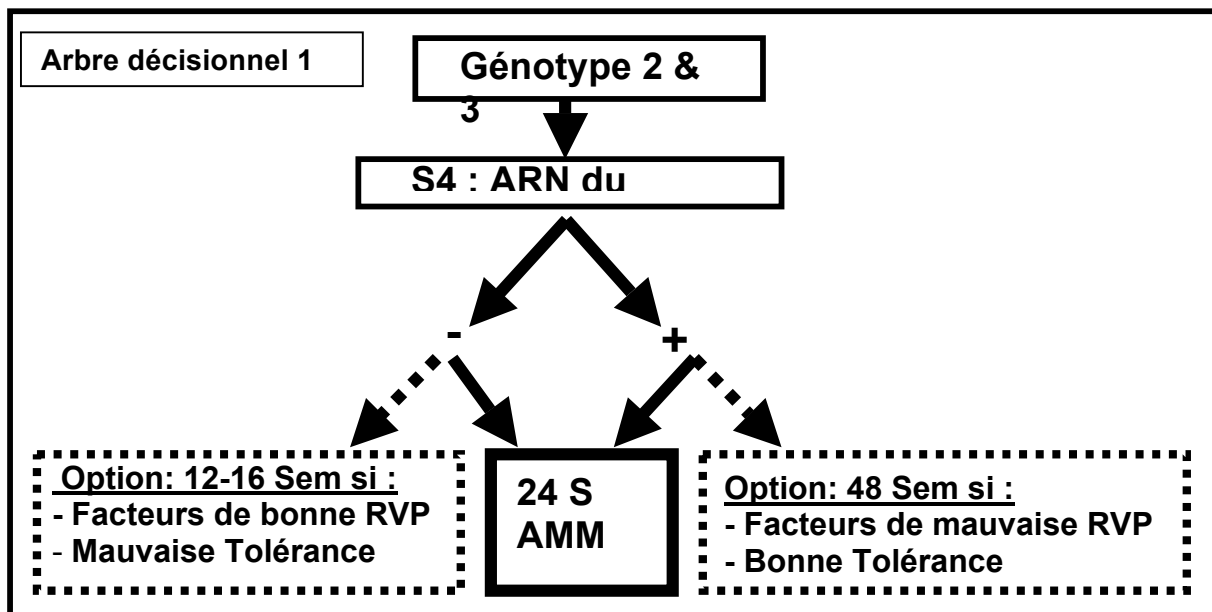
Une étude a randomisé 283 malades avec génotype 2 et 3 (19). Soixante dix malades recevaient le traitement par l'association IFN-PEG alpha 2b et RBV (800 à 1400 mg/j), pour une durée classique de 24 semaines. Les 213 autres malades étaient randomisés en fonction de l'ARN VHC à la 4^{ème} semaine de traitement. Cette étude a montré que pour les répondeurs rapides (ARN du VHC indétectable à S4), il n'existait pas de différence statistiquement significative en terme de RVP chez les malades traités en tout 12 semaines (85%) ou 24 semaines (91%).

Une seconde étude a porté sur 153 malades avec génotype 2 ou 3 traités par l'association IFN-PEG alpha 2a et RBV (20). Les malades avec réponse virologique rapide (ARN du VHC < 600 UI/mL) étaient randomisés pour une durée totale de traitement de 16 ou

24 semaines. Les malades avec génotype 3 et charge virale élevée (> 800 000 UI/mL) avaient une RVP significativement inférieure à ceux avec génotype 3 et charge virale basse (59% vs 85% ; p = 0.003). Cette étude concluait qu'un traitement de durée inférieure à 24 semaines, pourrait être suffisant, pour les malades avec génotype 2 ou 3, et pour lesquels l'ARN du VHC est indétectable à S4. Par ailleurs, pour les malades avec génotype 3 et charge virale élevée, un traitement de 48 semaines pourrait être proposé.

Une troisième étude a inclus 1469 malades naïfs de génotype 2 ou 3, traités par IFN-PEG et RBV, randomisés en 16 ou 24 semaines de traitement, en cas de réponse virale rapide (ARN indétectable à S4; celle-ci était obtenue dans 66 % des cas). Cette étude a montré qu'une RVP pouvait être attendue dans 79 % des cas avec 16 semaines, contre 85 % avec 24 semaines. En revanche, chez les malades sans réponse virale rapide, la RVP était de 28 % avec 16 semaines et 45 % après 24 semaines de traitement, malgré un génotype dit « favorable ». Les malades avec une charge virale basse (< 400 000 UI/ml) avaient des taux de RVP identiques, qu'ils soient traités 16 ou 24 semaines. Cependant, les malades sans réponse virale rapide, avaient un taux de RVP significativement supérieur quand ils étaient traités 24 plutôt que 16 semaines (44,7 % versus 26,4 %). Chez les malades avec génotype 2 (contre 3), jeunes et sans cirrhose, traités 24 semaines, un gain de 10 % de RVP, était noté comparativement aux malades de génotype 3. La réponse virale rapide reste donc le facteur prédictif le plus important pour obtenir une RVP.

En résumé (*schéma décisionnel 1*), un traitement de 24 semaines est recommandé en cas de génotype 2 et 3. Pour les malades « faciles à traiter » ayant tous les facteurs de bonne réponse (âge jeune, fibrose modérée) avec un ARN du VHC indétectable à S4, et une mauvaise tolérance au traitement, ce dernier pourrait être courté. Pour les malades avec génotype 3 et charge virale élevée, avec un ARN du VHC détectable à S4 et une bonne tolérance au traitement, ce dernier pourrait être prolongé à 48 semaines. Des études sont à réaliser pour évaluer l'impact d'un traitement de 48 semaines chez des malades génotype 2 ou 3, sans RVR.



Malades avec génotype 1 & charge virale basse : Traitement de 24 semaines

L'hypothèse de cette étude était qu'un traitement de 24 semaines était aussi efficace qu'un traitement de 48 semaines, pour les malades ayant un génotype 1 et une charge virale basse ($\leq 600,000$ IU/mL) (23). Deux cent trente cinq malades avec génotype 1 et charge virale basse étaient traités pendant 24 semaines. L'analyse comparait les résultats à un groupe contrôle historique traité pendant 48 semaines (1). Pour les malades avec génotype 1 et charge virale basse, lorsque l'ARN du VHC était indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement (répondeurs rapides), le taux de RVP d'un traitement de 24 semaines est de 89%.

Malades avec génotype 1 : Traitement de 72 semaines

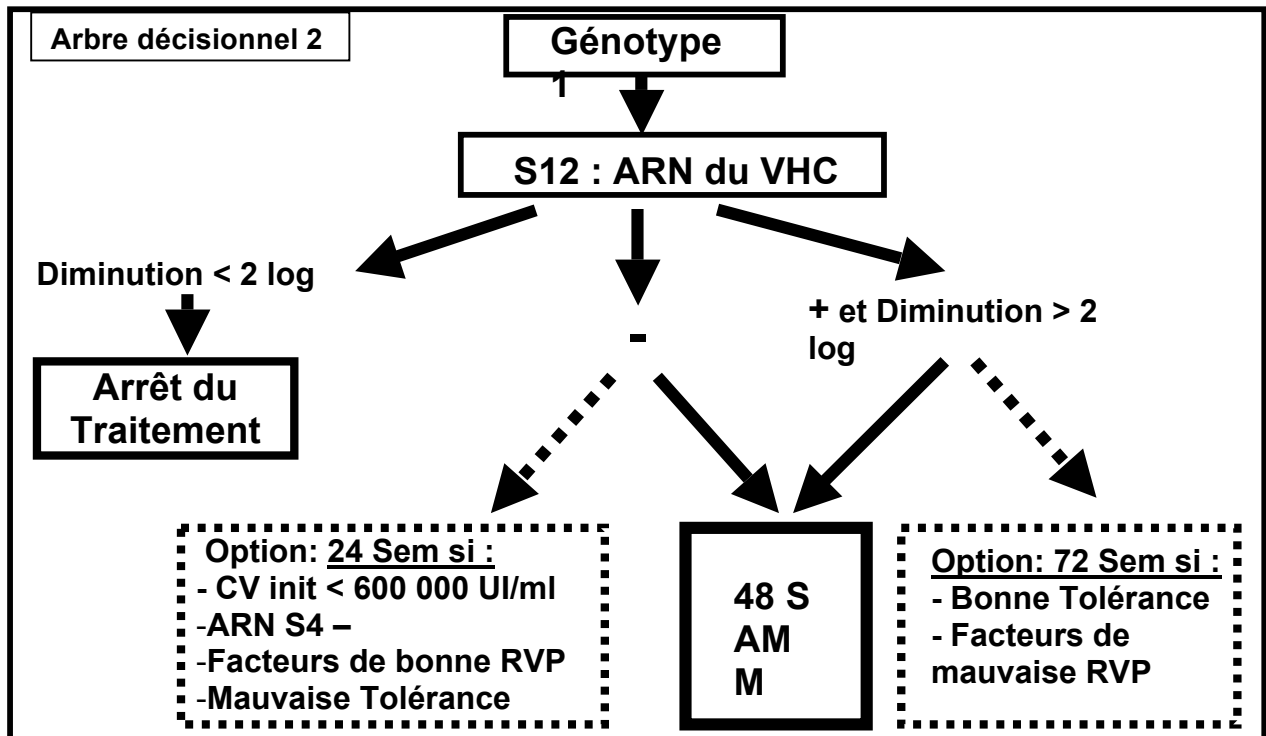
Une étude rétrospective a porté sur des malades naïfs avec génotype 1 et traités pendant 48 semaines (n = 230) ou 72 semaines (n = 225) (24). Le traitement consistait en l'association IFN-PEG alpha 2a et RBV. En terme de RVP, globalement, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes (53 et 54%). Les malades ayant un ARN du VHC indétectable aux semaines 4 et 12 avaient un taux de RVP élevé (76 à 84%). Cependant, les malades qui avaient un ARN du VHC détectable à la semaine 12, avaient une RVP supérieure dans le groupe 72 semaines comparativement au groupe 48 semaines (29% vs 17%, P = 0.04).

Une étude prospective a comparé un traitement par IFN-PEG alpha 2a et RBV (800 mg/j) pendant une durée de 48 semaines versus une durée de 72 semaines, chez des malades sans RVR (ARN du VHC détectable à S4)(25). La RVP était supérieure dans le groupe de malades traités pendant 72 semaines par rapport à 48 s (45% vs 32% ; p < 0.03), en raison d'une réduction des rechutes avec le traitement prolongé. En revanche, il y avait plus d'arrêts

de traitement dans le bras traité 72 semaines (36% vs 18%). Il faut aussi noter que la posologie de RBV était basse.

Une dernière étude prospective a comparé un traitement par IFN-PEG alpha 2b et RBV (dose adaptée au poids : 800-1400 mg/j) pendant une durée de 48 semaines versus une durée de 72 semaines, chez des malades avec une RVR partielle et un ARN indétectable à S24 (26). La RVP était supérieure dans le groupe de malades traités pendant 72 semaines par rapport à 48 s (38% vs 18%), en raison d'une réduction des rechutes avec le traitement prolongé. Le taux d'arrêt de traitement était similaire dans les 2 groupes (environ 15%). En conclusion, une durée de traitement de 72 semaines pourrait être proposée aux malades avec réponse virologique lente (voir arbre décisionnel 2).

Génotype 1: la dose de ribavirine est importante: Le maintien de la dose adéquate de RBV au cours du traitement est essentiel pour l'obtention d'une bonne RVP (14-15). Chez les malades avec génotype 1, l'arrêt de la RBV à 24 semaines de traitement, est associé à un taux de rechute plus élevé comparativement à une administration de 48 semaines (14). Une étude récente a montré, pour les malades avec génotype 1, que l'association IFN-PEG alpha 2b et RBV, lorsque la posologie de RBV était adaptée au poids (800 à 1400 mg/j), la RVP est supérieure comparativement à une dose fixe de 800 mg par jour (27). En résumé (***schéma décisionnel 2***), en cas de génotype 1, un traitement de 48 semaines avec des doses de RBV adapte au poids est recommandé. Si la charge virale à la 12e semaine de traitement n'a pas diminuée de plus de 2 log, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec. Si la charge virale initiale est basse, que l'ARN du VHC est indétectable à S4, que la fibrose est modérée, et que le traitement est mal toléré, celui-ci peut être interrompu à 24 semaines. Une durée de traitement de 72 semaines pourrait être proposée aux malades avec réponse virologique lente



Malades avec génotype 4

La durée de traitement en cas de génotype 4 n'est pas déterminée. L'objectif d'une étude récente était de déterminer la durée de traitement, en cas de génotype 4 (24s; 36s; 48s)(28). Deux cents quatre-vingt et un malades avec génotype 4 avaient été randomisés en 3 groupes de durée de traitement différents : 24s; 36s; 48s. La RVP était de 66% et de 69% lorsque la durée de traitement était de 36s et de 48 s, respectivement. Un traitement de 24 s n'entraînait un taux de RVP que de 29%. Cette étude suggère qu'il faut traiter les malades avec génotype 4 pendant une durée d'au moins 36 semaines.

Chez les malades avec génotype 4, là aussi, le rôle du profil de cinétique virale sur la durée du traitement a été montré (29). Dans cette étude, 358 malades avec génotype 4, ont été randomisés pour recevoir de l'IFN-PEG alpha 2b et RBV pour une durée de 48 semaines (D), ou une durée variable : 24 semaines pour les malades avec réponse virologique rapide (ARN indétectable à S4, A), 36 semaines pour les malades avec réponse virologique précoce (ARN indétectable à S12, B), et 48 semaines pour les autres (C). Les taux de RVP étaient : A = 86% ; B = 76%, C = 56%, D = 58%. Ces résultats suggèrent que les malades avec génotype 4 et réponse virologique rapide pourraient être traités 24 semaines et ceux avec réponse virologique précoce 36 semaines.

Groupes particuliers

Malades avec cirrhose

Chez les malades avec cirrhose compensée l'efficacité du traitement est moindre comparativement aux malades sans cirrhose. Les deux études récentes sur l'association IFN-PEG et RBV incluait au total 2 651 malades, dont 568 (20 %) étaient atteints de fibrose extensive (fibrose en pont ou cirrhose). Chez ces derniers, le taux de réponse virologique prolongée était de 44 % versus 55 % pour l'ensemble des malades (différence non statistiquement significative) (1-2).

Sur 80 malades non sélectionnés de notre centre avec fibrose en pont ou cirrhose, et traités par l'association IFN-PEG et RBV, le taux de RVP était de 36.3% (30). Aucun effet secondaire sévère n'a été observé. Le traitement a été interrompu dans 18.7% des cas.

Malades «non répondeurs»

Chez les malades non répondeurs à un précédent traitement, il faut d'abord rechercher la cause initiale de l'échec de ce traitement (**Tableau 1**) afin de tenter d'y remédier. Si une cause est identifiée, telle une consommation excessive d'alcool, une obésité, une insulino-résistance, une difficulté psychologique, il est nécessaire de la traiter avant d'instaurer un nouveau traitement. Si la cause de l'échec du premier traitement a été une posologie insuffisante, il faudra l'anticiper pendant le nouveau traitement, par un suivi rapproché permettant une adaptation de posologie rapide, et l'utilisation plus fréquente d'érythropoïétine.

Une étude récente a porté sur 1 200 malades non répondeurs à un précédent traitement qui ont été retraités par IFN-PEG associé à de la RBV, pendant une durée de 48 semaines (si l'ARN était indétectable à 24 semaines) (31). La RVP était de 18 %. La réponse virologique prolongée était différente selon le traitement antérieur reçu : les malades non répondeurs à l'IFN standard en monothérapie (n = 219) avaient une RVP de 28 %; alors que ceux qui avaient reçu un traitement par l'association IFN standard et RBV (n = 385) avaient une RVP de 12 %. Les malades infectés par un génotype 2 et 3 (n = 57) avaient un taux de RVP au deuxième traitement supérieure comparativement aux malades infectés par un génotype 1 (n = 539), 52 % versus 14 %. En conclusion, les meilleurs candidats à un second traitement sont les malades n'ayant reçu que de l'IFN standard et ceux infectés par les génotypes 2 et 3.

Dans une étude réalisée hors d'essai thérapeutique et ayant porté sur des malades non répondeurs ou rechuteurs à une bithérapie interféron et RBV, les malades infectés par un génotype 2 ou 3 avaient une RVP au deuxième traitement supérieure comparativement aux malades infectés par un génotype 1 ; les malades rechuteurs avaient une RVP au deuxième traitement supérieur comparativement aux malades non répondeurs (32).

L'étude Repeat a testé l'efficacité de l'association PEG interféron alpha 2a + RBV chez des malades non répondeurs à une association PEG interféron alpha 2b + RBV (33). L'objectif était d'évaluer les traitements d'induction, et de durée prolongée. Deux posologies d'IFN-PEG alpha 2a étaient testées : 180 vs 360 µg avec respectivement 426 et 430 malades dans chaque groupe. Les résultats préliminaires de cette étude à la semaine 12 font apparaître une diminution significative de la charge virale ≥ 2 log dans le groupe 360 µg (62 %) vs 180 µg (45 %). Ces résultats étaient retrouvés lorsque l'on s'intéressait aux malades ayant un ARN du VHC négatif soit < 50 UI/ml (20 % vs 13 %) et chez les malades ayant une cirrhose. Il s'agit toutefois de résultats très préliminaires qui devront être confirmés en terme de réponse immédiate en fin de traitement et surtout en terme de RVP car jusqu'à présent, toutes les études d'induction ont été décevantes.

L'étude HALT-C : Halte au traitement d'entretien de l'hépatite C ?

Les bénéfices clinique et histologique à long terme, du traitement antiviral, sont mal connus chez les malades qui n'ont pas obtenu une RVP. Une étude contrôlée randomisée, menée sur 3,5 ans, a comparé un traitement par IFN-PEG alpha-2a (90 µg/sem.) à l'absence de traitement, chez 1 050 malades (517 traités et 533 témoins), porteurs d'une fibrose sévère (cirrhose : 40 % ; Child ≤ 6), n'ayant jamais présenté de décompensation. Une biopsie hépatique était réalisée au départ, et 1,5 puis 3,5 ans après le début de l'étude. Les critères de jugement étaient la survenue d'une complication en cas de cirrhose (décès, carcinome hépatocellulaire, ascite, encéphalopathie, hémorragie, infection du liquide d'ascite, Child ≥ 7) ou d'une aggravation de la fibrose ≥ 2 points (selon Ishak) entre deux biopsies en cas de fibrose sans cirrhose à l'inclusion. Les transaminases, la charge virale et l'activité nécrotico-inflammatoire étaient significativement améliorées dans le groupe traité. Cependant, 34,1 % des malades traités et 33,8 % des contrôles ont présenté un événement ($p = 0,91$). Le taux d'événements sévères était le même dans les 2 groupes (284 des 175 malades traités contre 283 des 155 malades non traités). Le délai d'apparition des événements était le même dans les deux groupes : 17 % ont arrêté le traitement à 1,5 ans et 30 % à 3,5 ans.

En conclusion, le traitement prolongé, dit « d'entretien », améliore l'inflammation mais ne modifie pas l'évolution et l'apparition des complications de la maladie hépatique liée au VHC, chez des malades avec fibrose sévère, non répondeurs à une bithérapie IFN-PEG et RBV. Des critères restent à déterminer pour sélectionner les sous-groupes de malades qui pourraient bénéficier de ce type de traitement. L'étude NRFi, d'une part, (Peg-IFN alpha-2b à

0,5 µg/kg/sem. +/- RBV, ANRS) et l'étude CoPilot d'autre part, (Peg-IFN alpha-2b versus colchicine) pourraient relancer le débat sur traitement d'entretien.

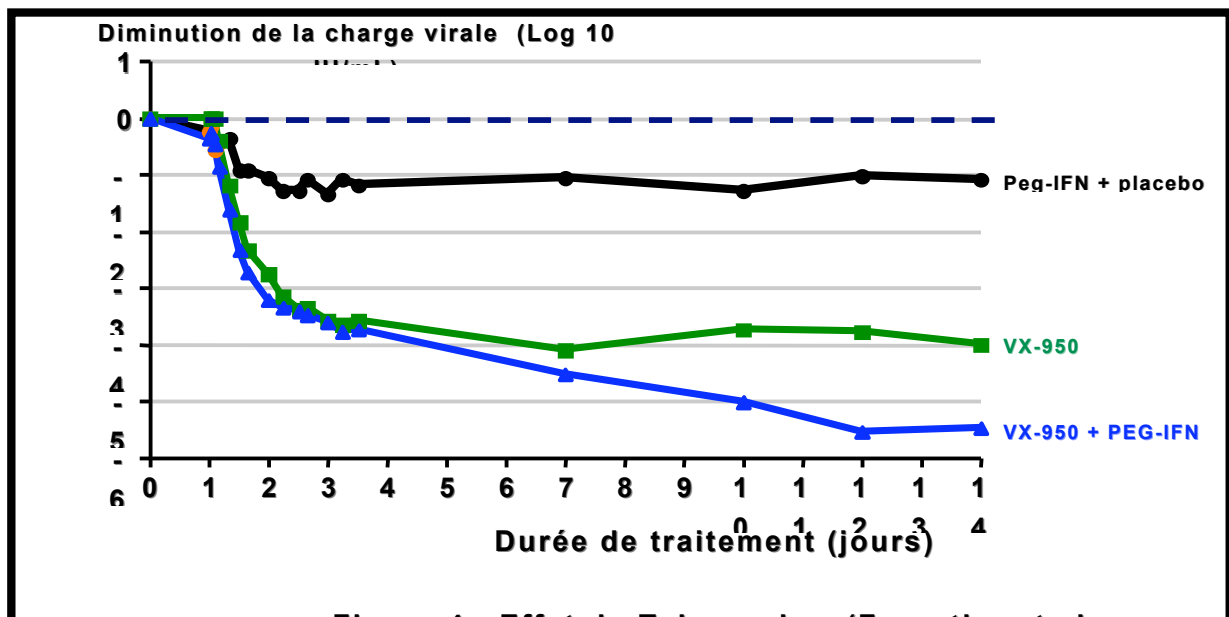
Les nouvelles molécules

Les anti-protéases

Le développement de nouvelles molécules s'avère nécessaire, comme les inhibiteurs des enzymes virales (protéases et polymérasés). Les résolutions des structures tridimensionnelles des enzymes virales ont représenté une avancée importante car elles permettent de développer des inhibiteurs spécifiques de ces enzymes (35). Il y a quelques années, il a été prouvé qu'une anti-protéase (anti – NS3) qui bloque la réplication virale C dans le modèle réplicon était aussi efficace chez l'homme (36-38).

Des résultats prometteurs ont été rapportés avec deux anti-protéases. L'anti-protéase développée par le Laboratoire Schering Plough (SCH 50-3034) est une petite molécule qui est un inhibiteur spécifique de la protéase virale NS3-NS4A (39). En monothérapie, après 14 jours de traitement chez des malades non répondeurs à l'IFN-PEG, une diminution de la charge virale d'environ 1,5 log était observée. Chez des malades non répondeurs à une bithérapie IFN-PEG et RBV, l'association IFN-PEG alpha 2b + SCH 50-3034 permettait une diminution de la charge virale de 2,5 log après 13 jours de traitement. Ces résultats préliminaires devront, bien sûr, être confirmés sur un plus grand nombre de malades avec peut-être des durées plus longues de traitement. Le développement de mutations de résistances devra aussi être analysé. Des essais de phase III devraient débiter prochainement.

Une autre anti-protéase NS3-NS4A appelée Telaprevir (du laboratoire Vertex) est actuellement en cours de développement. Dans un essai de phase I-II, chez 34 malades avec génotype 1, à la posologie de 700 mg 3 fois/jour, on observe une diminution très importante de la charge virale de l'ordre de 4 à 5 log (40). Lorsque cette anti-protéase est utilisée en association avec l'IFN-PEG, on observe une diminution de la charge virale à 14 jours supérieure à 4 log (**Figure 4**) (41). Là encore ces résultats devront être confirmés sur de grands effectifs lors des essais de phase III qui devraient débiter prochainement.



Les anti-polymérase.

Le R1626 est un inhibiteur sélectif de l'ARN polymérase ayant démontré une activité antivirale dose-dépendante en monothérapie. L'objectif de cette étude de phase II randomisée en double aveugle était d'évaluer après 4 semaines de traitement l'efficacité d'une association R1626 + IFN-PEG alpha 2a avec ou sans RBV chez des malades naïfs avec génotype 1 (41). Cent quatre malades ont été randomisés en quatre bras de traitement : (A) faible dose de R1626 + IFN-PEG alpha 2a; (B) forte dose de R1626 + IFN-PEG alpha 2a; (C) faible dose de R1626 + IFN-PEG alpha 2a + RBV; (D) IFN-PEG alpha 2a + RBV. Au terme du traitement la charge virale C était indétectable dans respectivement : 33%, 69%, 81%; et 5% des cas. Une activité antivirale synergique était constatée entre le R1626, l'IFN-PEG alpha 2a et la RBV. Aucune résistance virale n'a été identifiée au cours de cette étude. Le principal effet indésirable était la survenue d'une neutropénie de grade 4.

L'albuferon

Des résultats intermédiaires d'essais de phase II, au cours desquels des malades naïfs ont reçu l'albuferon (interféron alpha-2b lié à l'albumine)(une injection toutes les deux semaines) en association avec la RBV, ont montré que ce médicament semblait avoir une efficacité similaire à la bithérapie IFN-PEG plus RBV, et un profil de tolérance proche, avec une réduction du nombre d'injections (43). L'Albuferon va commencer prochainement des études de phase III.

Perspectives dans les modèles de cultures du VHC permettant l'étude des anti-viraux

Une étape majeure vient d'être franchie. En effet, plusieurs équipes ont rapporté, qu'un virus de l'hépatite C isolé chez un malade atteint d'une hépatite fulminante et appelé JFH-1, avait la capacité de se répliquer dans des cellules du foie en culture (44). Le JFH-1 appartient au génotype 2a du VHC. Les essais réalisés montrent que ce virus peut se répliquer dans les cellules en culture mais surtout que les virions produits sont capables d'infecter de nouvelles cellules aussi bien en culture que chez l'animal. Ce modèle va également permettre une étude approfondie de toutes les étapes du cycle de réplication virale ; et donc va permettre un développement plus rapide de nouveaux traitements.

Dans le futur, vers un traitement sur mesure fonction des caractéristiques de l'hôte : la pharmacogénomique

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments. On la distingue aujourd'hui de la pharmacogénomique qui, d'un point de vue plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la susceptibilité aux maladies, et la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population (45-46).

L'utilisation de puces (*microarrays* «génomique entier» produites par l'industrie) se généralise, et un effort soutenu de qualité et de standardisation aboutit à des résultats nettement plus fiables que par le passé, et raisonnablement cohérents d'une plateforme à l'autre. Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années et les « outils » de biologie moléculaire disponibles tels que les puces à ADN (*micro-array* ou *chips*), le génotypage à « haut débit », permettent des tests pharmacogénétiques sur un très grand nombre de gènes mais surtout des rendus de résultats extrêmement rapides. Un nouveau type d'application, l'analyse à très grande échelle des polymorphismes génétiques humains, intéresse beaucoup les entreprises pharmaceutiques qui cherchent à localiser les gènes impliqués dans diverses maladies plurifactorielles. Le profil d'expression d'une tumeur pourrait en indiquer le potentiel métastatique, prédire l'évolution de la maladie ou même l'efficacité à attendre de telle ou telle thérapie (47). L'introduction des tests pharmacogénétiques dans l'arsenal thérapeutique pourrait permettre de prescrire « à chaque patient le bon médicament et la bonne dose ».

En ce qui concerne l'hépatite chronique C, le transcriptome et/ou le protéome permettraient d'identifier un ou un ensemble de marqueurs ("signature") spécifiques de la progression de la fibrose ou prédictifs de la réponse au traitement (48). Il a été montré que les non répondeurs et les répondeurs virologiques prolongés avaient des profils d'expression des gènes intra-hépatiques différents avant traitement (49). Les principales différences surviennent dans la voie de signalisation de l'interféron. La prédiction de la réponse au traitement a pu être réalisée à l'aide d'une signature à 2 gènes (*IFI27* et *CXCL9*).

Par ailleurs, la comparaison de profils protéiques de sérums provenant de groupes de malades de phénotypes différents permet ainsi d'identifier des biomarqueurs potentiels, caractéristiques du phénotype étudié. Une étude récente a rapporté la comparaison des sérums de malades obtenus avant la mise sous traitement et en fin de traitement, et a montré deux cinétiques clairement différentes en fonction de la réponse au traitement (50). Il serait également possible que l'analyse globale du protéome sérique avant tout traitement puisse prédire la réponse au traitement.

Conclusion

L'hépatite chronique C est un problème majeur de santé publique et de nombreuses questions sont encore à élucider. La prise en charge d'un malade atteint d'hépatite chronique C doit être globale. Il faut rechercher tous les facteurs associés à une moins bonne réponse au traitement (telles la consommation excessive d'alcool, l'obésité, l'insulino-résistance) afin de les traiter. Il semble que la probabilité d'efficacité d'un traitement augmente lorsqu'il est débuté à dose optimale avec une surveillance rapprochée permettant une adaptation rapide des doses, et ce afin d'éviter l'arrêt du traitement. Une bonne observance du traitement est fondamentale. Il faut savoir anticiper de potentielles difficultés psychologiques (état dépressif). Il faut diagnostiquer rapidement les effets indésirables amenant trop souvent à une baisse des doses. L'érythropoïétine peut être une solution pour l'anémie.

En cas de génotype 2 ou 3, une durée de 24 semaines avec une posologie de RBV de 800 mg/jour est recommandé, et permet une RVP de l'ordre de 80 %. En cas de génotype 1, un traitement de 48 semaines avec des doses de RBV adapté au poids est recommandé. De plus, si la charge virale à la 12e semaine de traitement n'a pas diminué de plus de 2 log, ce traitement peut être arrêté en raison de la très forte probabilité d'échec virologique.

Les caractéristiques exactes, qui permettraient d'identifier d'une part des malades «faciles à traiter» pour lesquels le traitement pourrait être «allégé» (durée plus courte et/ou posologie plus faible), et d'autre part des malades «difficiles à traiter» pour lesquels le

traitement devrait être intensifié (durée prolongée et/ou forte dose), ne sont pas clairement identifiés.

Il convient également d'améliorer l'efficacité des traitements. Bien que l'association de la RBV à l'IFN-PEG soit, sans aucun doute, un progrès important, les résultats restent insatisfaisants avec une tolérance mauvaise. Il est probable qu'une meilleure utilisation des traitements disponibles pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats. Le développement de nouvelles molécules s'avère nécessaire, comme les inhibiteurs des enzymes virales (protéases et polymérase).

De nombreuses questions demeurent ouvertes : Comment identifier les malades ayant une progression rapide de leur maladie (fibrose) ? Comment prédire la réponse au traitement anti-viral ? Des études prospectives avec de grands nombres de malades, avec de nouvelles technologies (transcriptome, protéome) pourraient permettre de définir des « signatures » associées au pronostic de la maladie ou à la réponse au traitement.

Bibliographie :

- 1 - 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.
- 2 - Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 26 ; 347 : 975-82.
- 3 - Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 346-55.
- 4 - Asselah T, Boyer N, Ripault MP, Martinot M, Marcellin P. Management of chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2007;53(1):9-23.
- 5 - Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127 : 875-81.
- 6 - Sherman KE, Fleischer R, Laessig K, et al. Development of novel agents for the treatment of chronic hepatitis C infection: Summary of the FDA Antiviral Products Advisory Committee recommendations. *Hepatology* 2007; 46(6):2014-2020.
- 7 - Asselah T, Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. *EMC, Hépatologie* 2003,7-015-B-51.
- 8 - Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22 : 1050-6.
- 9 - Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter ? *Gut*, 2006 ; 55 : 122-30.
- 10 - Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 639-44.

- 11 - Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.
- 12 - McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.
- 13 - Anand BS, Currie S, Dieperink E, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006, 130: 1607-16.
- 14 - McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007;357:2227-36.
- 15 - Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006;131:1040-8.
- 16 - Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR et al. Impact of ribavirin dose reductions in HCV genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastro Hepatol*. 2007; 5:124-9.
- 17 - Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2004; 126:1302-11.
- 18 - Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007; 46:371-9.
- 19 - Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
- 20 - Von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterolog*. 2005; 129:522-7.
- 21 - Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon IFNalpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2007;357:124-34.
- 22 - Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* à paraître.
- 23 - Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*. 2006;44:97-103.
- 24 - Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006;130:1086-97.
- 25 - Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006;131:451-60.
- 26 - Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46:1688-1694.
- 27-Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2007;46:971-81.
- 28 - Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, et al. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005;54:858-66.

- 29 - Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 2007; 46:1732-1740
- 30 - Marrache F, Consigny Y, Ripault MP, et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis or cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2005;12:421-8.
- 31 - Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1015-23.
- 32 – Moucari R, Ripault MP, Oulès V, et al. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirine of chronic hepatitis C patients non responders to standard combination therapy. *J Hepatol.* 2007;46:596-604.
- 33 – Marcellin P, Teuber G, Canva V, et al. Efficacy of standard dose and fixed dose induction peginterferon alfa 2a plus ribavirin among peginterferon alfa 2b plus ribavirin non responders: interim analysis of the repeat study. Abstract 11. 41st EASL. April 26-29, 2006.
- 34 - Di Bisceglie AM et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C : results of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. Late-Breaker 1. *Hepatology, AASLD, 2007*
- 35 - Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell* 1996 ; 87 : 343-55.
- 36 - Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003 ; 426 : 186-9.
- 37 - Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a HCV serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1347-55.
- 38 - Asselah T, Marcellin P. BILN 2061: a major step toward new therapeutic strategies in hepatitis C. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 178-81.
- 39 - Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1270-8.
- 40 - Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology.* 2006t;131:997-1002.
- 41 – Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and PEG-IFN alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology.* 2007;46:640-8.
- 42 – Pockros PJ et al. Robust synergistic antiviral effect of R1626 in combination with peginterferon alfa-2a (40 KD), with or without ribavirin – interim analysis results of phase 2a study. *AASLD 2007 Hepatology Abstract 167.*
- 43 - Bain VG, Kaita KD, Yoshida EM, et al. A phase 2 study to evaluate the antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of recombinant human albumin-interferon alfa fusion protein in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2006;44:671-8.
- 44 - Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005; 11 : 791-6.
- 45- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003;348: 538-49.
- 46 - Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, et al. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med.* 2006;145:749-57.

- 47 - Jordan B. DNA microarrays in the clinic? *Med Sci.* 2007;23:210-4.
- 48 - Asselah T, Bièche I, Paradis V, et al. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2007b;27:13-27.
- 49 - Asselah T, Bieche I, Narguet S, et al. Liver Gene Expression Signature to Predict Response to Pegylated interferon plus Ribavirin combination therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Gut.* 2007 à paraître.
- 50 - Paradis V, Asselah T, Dargere D, et al. Serum proteome to predict virologic response in patients with hepatitis C treated by pegylated interferon plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2006;130:2189-97.