

Que peut-on proposer aux patients VHC non répondeurs ?

Docteur Marc Bourlière
Service d'Hépatogastroentérologie
Hôpital Saint Joseph, Marseille
Email : mbourliere@hopital-saint-joseph.fr

La combinaison de l'Interféron pégylé et de la Ribavirine, permet d'obtenir environ 50 % d'éradication virale durable définie par un ARN du VHC indétectable par PCR 6 mois après la fin du traitement. La non réponse virologique doit être distinguée de la rechute qui est caractérisée par un ARN viral indétectable pendant le traitement mais réapparaissant à distance de l'arrêt du traitement. La non réponse proprement dite correspond à l'absence de diminution significative de la charge virale en cours de traitement avec un ARN du VHC détectable dans le sérum tout au long du traitement ou réapparaissant en cours de traitement après une disparition transitoire correspondant à un échappement sous traitement.

La non réponse virologique définie par un ARN du VHC détectable en fin de traitement correspond à deux situations opposées : 1) une "insuffisance thérapeutique" liée à des doses d'Interféron et/ou de Ribavirine ou des durées de traitement insuffisantes, ne permettant pas d'obtenir la pression thérapeutique suffisante pour une éradication virale (1) (2); 2) une "résistance virologique" liée à une non réponse virologique malgré un traitement suffisant en terme de doses et de durée. Ces situations d'insuffisance thérapeutique ou de résistance virologique sont différentes dans leur prise en charge.

1. Non réponse par insuffisance thérapeutique.

Dans cette situation, il est nécessaire d'identifier les causes de cette insuffisance thérapeutique. Elles sont liées soit au type de traitement, soit aux caractéristiques du patient, soit à une mauvaise observance.

L'insuffisance liée au traitement correspond aux patients traités par Interféron standard ou pégylé, par bithérapie classique ou pégylée avec des posologies ou des durées insuffisantes.. Dans cette situation, il est légitime de proposer une bithérapie combinant l'Interféron pégylé et la Ribavirine, voire une trithérapie avec introduction de l'Amantadine dont l'intérêt additif n'a été suggéré que chez les non répondeurs (3, 4). Ce type de stratégie développée dans l'étude EPIC incluant 1 843 patients, permet d'obtenir par la simple reprise

thérapeutique 58 % de réponse virologique précoce à 12 semaines et 21 % de réponse virologique prolongée (5). La réponse virologique prolongée est supérieure chez les patients de génotype 2/3 (56%) par rapport aux patients de génotype 1 (14%), chez les patients rechuteurs (41%) par rapport aux patients non répondeurs (14%) et chez les patients ayant une fibrose modérée à sévère (F2F3) (26%) par rapport aux patients cirrhotiques (15%). Les résultats sont comparables dans l'étude HALT-C portant sur 1 350 non répondeurs retraités. Sur les premiers 604 patients, une réponse virologique en fin de traitement est obtenue chez 53% des patients et une réponse virologique prolongée est obtenue chez 18% des patients, 28% chez des non répondeurs à l'interféron standard et 12% chez les non répondeurs à la bithérapie standard (6).

L'insuffisance liée aux caractéristiques des patients est le plus souvent en rapport avec le surpoids ou la consommation chronique d'alcool qui réduisent l'efficacité des traitements et justifient une prise en charge thérapeutique d'amont par un amaigrissement efficace et une prise en charge alcoolique. L'efficacité de saignées pour réduire la surcharge en fer n'est pas établie (7, 8). L'insuffisance liée à l'observance est le plus souvent en rapport avec les effets secondaires de la bithérapie à l'origine des réductions ou des arrêts de traitement. Il faut essayer dans ces circonstances de reprendre la bithérapie pegylée en ayant, au préalable, pris en charge la tolérance psychiatrique (par l'utilisation entre autres des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques et par une meilleure prise en charge psychologique), prévenue ou contrôlée l'anémie ou la neutropénie par les facteurs de croissance, de façon à maintenir au moins dans les 12 premières semaines de traitement, une pression thérapeutique efficace et de permettre de définir des répondeurs ou des non répondeurs.

Au delà de l'optimisation de l'observance, les réponses virologiques précoces pourront au mieux définir ces deux situations de réponse à un nouveau traitement chez un non répondeur. En effet, en l'absence d'une réduction de plus de 2 logs₁₀ de la charge virale, il n'y a pas d'espoir de réponse virologique prolongée : la valeur prédictive négative est de 100 % (avec une valeur prédictive positive de réponse virologique prolongée de 5 % pour une diminution de plus de 2 logs₁₀ à S12 et de 61 % pour une PCR négative à S12 (5). En l'absence de réponse virologique, se posera donc la question d'un traitement de maintenance ou d'un arrêt thérapeutique selon la situation hépatique ; au contraire, en cas de réponse virologique, il est légitime de poursuivre le traitement et la question, en fonction de la cinétique virale précoce, sera celle de la durée de traitement prolongée ou non (72 vs 48 semaines) (9).

2) Non réponse par "résistance virologique"

C'est une situation difficile dont la prise en charge sera fonction de l'évaluation ou de la réévaluation de l'indication thérapeutique. Les situations sont opposées

selon qu'il existe une fibrose non significative (F1,F2) qui autorise d'attendre, sous couvert d'une surveillance attentive, les progrès thérapeutiques pour prendre une décision de traitement ou une fibrose significative (F3,F4) où il faut maintenir une combativité thérapeutique. Dans cette situation de résistance virologique se pose la question soit d'un nouvel essai de traitements dans un but d'éradication virale, soit d'un traitement de maintenance.

La reprise d'une bithérapie pégylée aux doses usuelles peut être proposée, comme cela a été réalisé dans les essais HALT-C ou Epic. Les chances d'une réponse virologique en cours de traitement sont modestes, ne dépassant pas 20 % chez les non répondeurs à une bithérapie standard (5, 6). Elles sont probablement très inférieures encore chez des non répondeurs à la bithérapie pégylée et il n'est pas sûr que l'adjonction d'Amantadine (ou d'un autre traitement MMF, par exemple) ne change significativement les chances de succès (3, 10).

Les nouveaux traitements à visée éradicatives reposent sur l'utilisation de nouvelles molécules comme la thymosine- α (11, 12) par ses propriétés immunomodulatrices ou de nouveaux interférons comme l'interféron consensus qui semblent améliorer les résultats. L'association interféron pégylé alpha-2a, ribavirine et thymosine alpha (1,6 mg x 2/sem) chez des patients non répondeurs à la bithérapie standard permet d'obtenir une réponse virologique en fin de traitement chez 48% des patients dans une étude pilote (12). L'association de l'Interféron consensus à forte dose (15 μ g/j pendant 12 semaines puis 15 μ g x 3 /sem pendant 36 semaines) à la Ribavirine chez les non répondeurs à la bithérapie pégylée permet d'obtenir une réponse virologique en fin de traitement chez 43% des patients et une réponse virologique prolongée chez 37% des patients (13). L'association d'interféron consensus à forte dose (15 μ g/j) et d'interféron gamma-1b (50 μ g x 3 /sem) chez des patients non répondeurs à la bithérapie pégylée permet d'obtenir une réponse virologique en fin de traitement chez 44% des patients et 48% des patients de génotype 1 (14). Cette dernière étude suggère que le bénéfice de l'interféron gamma semble limité.

Une bithérapie pégylée "renforcée" peut être proposée soit avec des doses d'induction (15, 16), soit avec des modulations de la durée de traitement du fait de la réponse virologique lente chez ces patients (17). Ainsi, une étude de phase II randomisée ouverte multicentrique portant sur 72 patients (16), a montré qu'en cas de non réponse à une bithérapie interféron ribavirine chez des patients infectés par un génotype 1, des doses d'induction d'interféron pégylé α 2a (360 ou 270 μ g/semaine pendant 12 semaines, suivies de 36 semaines aux doses usuelles) par comparaison à 180 μ g/semaine pendant 48 semaines permettaient d'obtenir un taux de réponse virologique précoce (S 12) de 45 % et 35 % par comparaison à 21 % et un taux de réponse virologique prolongée de 38 % (31 % pour ceux ayant une charge virale faible et de 46 % pour ceux ayant une

charge virale élevée traités à 360 µg s/c par semaine pour 12 semaines) et 30 % respectivement par comparaison à 18 %. Une étude, en cours, montre que chez les non répondeurs à une bithérapie pégylée alpha-2b, un retraitement par une bithérapie pégylée alpha-2a à forte dose (360µg /semaine pendant 12 semaines) permet d'obtenir une réponse virologique précoce à S12 chez 62% des patients contre 45% chez les patients retraités par une bithérapie pégylée alpha-2a à dose standard ($p < 0,001$) (18). Une autre étude montre qu'un traitement de 48 semaines par de forte dose d'interféron pégylé alpha 2b à la dose de 3 µg/kg/semaine associée à la ribavirine à forte dose (13 ± 2 mg/kg/j) chez 235 patients non répondeurs à la bithérapie standard permet d'obtenir une réponse virologique en fin de traitement chez 25% des patients et une réponse virologique prolongée chez 14% des patients (19, 20). Enfin une dernière étude portant sur 963 patients non répondeurs à la bithérapie standard, montre l'intérêt d'une augmentation de dose de l'interféron pégylé alpha-2b avec une réponse virologique prolongée observée chez 17% des patients traités par 3µg/kg/semaine pendant 48 semaines en association avec la ribavirine contre 12% chez les patients traités par bithérapie pégylée à dose standard ($P=0,03$) et ce sans augmentation des arrêts de traitement (21). Deux injections hebdomadaires d'interféron pégylé alpha 2b, permettent d'obtenir une diminution plus rapide de la charge virale (22) et un taux plus élevé de réponse virologique prolongée chez les patients de génotype 1 (46 vs 13 %) (23). Chez les patients non répondeurs de génotype 1 la différence n'est pas significative mais l'effectif est limité.

Il n'y a pas encore de donnée concernant les modulations de la durée de traitement chez les patients non répondeurs. Les études de prolongation de durée de traitement de 48 à 72 semaines suggèrent une meilleure réponse virologique prolongée notamment chez les patients de génotype 1 (24) et chez les patients n'ayant pas de négativation de l'ARN du VHC à S4 (9). Ces études peuvent justifier de prolonger le traitement chez les patients non répondeurs à un traitement antérieur et ayant une réponse au nouveau traitement proposé.

Enfin, les molécules en développement, telles que l'albuféron (25), le mérimépodib (26), les inhibiteurs de polymérase comme la valopicitabine (27) (28) et surtout les inhibiteurs de protéase VX 950 et SCH 503034 constituent peut être les futures drogues de choix à combiner ou non avec la bithérapie pégylée mais l'accès à ces molécules bien que très prometteur est encore aujourd'hui incertain (29) (30) (31).

Le traitement de maintenance a pour objectif, chez les patients en échec virologique, de prévenir l'aggravation de la fibrose et la survenue des complications de la cirrhose. Dans l'état actuel de nos connaissances il doit être réservé aux patients ayant une fibrose significative. Le concept de ces traitements antifibrosants est de combiner des drogues pouvant agir aux

différents niveaux de la fibrogénèse ou de la fibrolyse: Ces drogues vont agir par des mécanismes de cytoprotection, par la réduction de l'activation myofibroblastique des cellules étoilées du foie, par la neutralisation des cytokines impliquées dans cette transformation, par l'inhibition de la synthèse de la matrice extra-cellulaire, et par l'augmentation de la dégradation de la matrice extra-cellulaire. Plusieurs molécules ont démontré in vivo une action sur ces différentes étapes de la fibrogénèse ou de la fibrolyse. Cependant peu de molécules ont pour l'instant démontré leur efficacité lors des études cliniques. La colchicine en association avec l'interféron n'a pas montré de bénéfice en terme de réponse virologique et son intérêt sur la prévention de la fibrose est controversé (32). L'interleukine 10 administré de façon quotidienne en sous cutanée pendant 3 mois a montré dans une étude pilote chez 24 patients non répondeurs un intérêt potentiel avec une normalisation des transaminases et une amélioration de l'activité nécrotico-inflammatoire chez 86% des patients et une diminution de la fibrose chez 64 % des patients. Cependant son intérêt est limité par la difficulté à poursuivre ces traitements de façon prolongée (33). Enfin plusieurs essais sont en cours avec la vitamine E seul ou en association avec la pentoxyphilline, et avec les sartans.

Actuellement l'interféron est la molécule antifibrosante qui semble la plus intéressante.

La preuve de la potentielle efficacité antifibrosante de l'interféron et son rôle dans le traitement de maintenance a été suggéré par une étude pilote qui a montré la réduction significative de l'activité nécrotico-inflammatoire (sans impact significatif sur la fibrose) en cas de prolongation de 6 à 30 mois du traitement par Interféron standard (n = 27) par comparaison à l'absence de traitement (n = 26) chez 53 patients non répondeurs virologiques à 6 mois mais ayant une réponse histologique (34).

Trois protocoles de maintenance avec de l'interféron pégylé à faible dose sont actuellement en cours (HALT C, Copilot et EPIC) (Figure 5). Les premiers résultats sont encourageants. Ils suggèrent d'une part qu'une reprise thérapeutique peut permettre chez environ 20 % des patients d'obtenir une réponse virologique et que d'autre part, la comparaison de l'Interféron pégylé α 2b à faible dose (0,5 μ g/kg/sem) à la Colchicine permet de réduire de façon significative la survenue d'hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes et ralentit la détérioration de la fonction hépatique (35).

3) Conclusion

Chez un patient non répondeurs à une bithérapie pégylée ou non, on peut proposer l'algorithme suivant : en cas d'insuffisance thérapeutique, retraiter par une bithérapie pégylée à dose optimale, en prévenant et en traitant les effets secondaires, semble la meilleure solution avec des cinétiques virales

précoces. En cas d'efficacité virologique, le traitement sera poursuivi 48 à 72 semaines en fonction de la cinétique virale ; en l'absence d'efficacité virologique se posera la question de la résistance virologique et du traitement de maintenance.

Au contraire, dans les situations de non réponse par résistance virologique, c'est la situation histologique hépatique qui décidera de la combativité thérapeutique. Chez les patients sans fibrose significative, il est légitime de maintenir une simple surveillance en attendant la disponibilité des nouvelles drogues et de façon beaucoup plus rare en cas de symptômes ou d'une demande importante de la part du patient on pourra proposer une inclusion dans des protocoles antiviraux renforcés. Chez les patients ayant une fibrose significative, ils doivent être traités et le plus souvent inclus dans des protocoles. Ceux-ci peuvent être soit des protocoles antiviraux avec des modulations de doses (induction), de durées (prolongation) ou de combinaisons multiples (trithérapie avec l'Amantadine en plus de l'Interféron pégylé et de la Ribavirine, immunothérapie...), soit des protocoles de maintenance à visée antifibrosante.

Références :

1. 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(4):1061-9.
2. Reddy KR, Hadziyannis SJ, Diago M, Marcellin P, Lopez-Talavera JC, Wright TL. The influence of cumulative Peginterferon alfa 2a and ribavirin exposure on sustained virological response rates in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42 suppl 2:217 (abstract).
3. Deltenre P, Henrion J, Canva V, et al. Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *J Hepatol* 2004;41:462-73.
4. Herrine SK, Brown RS, Jr., Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha 2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha 2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005;50:719-26.
5. Poynard T, Schiff E, Terg R, et al. Sustained virological response in the EPIC 3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon / ribavirin failure receiving Peg-Intron and rebetol weight based dosing. *J Hepatol* 2005;42 suppl 2:40-1 (abstract).
6. 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(4):1015-23; discussion 947.
7. Herrera JL. Iron depletion is not effective in inducing a virologic response in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 1999;94(12):3571-5.
8. Fargion S, Fracanzani AL, Rossini A, et al. Iron reduction and sustained response to interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: results of an Italian multicenter randomized study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(5):1204-10.
9. Sanchez Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Sustained virological response after prolonged treatment with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA after week 4 of therapy: TERAVID study. *J Hepatol* 2004;40 (suppl 1):150 (abstract).
10. Maynard M, Si Ahmed SN, Bailly F, et al. Retreatment of IFN / ribavirin non responder hepatitis C patients: benefit of Peg-interferon / ribavirin / amantadine. *Hepatology* 2004;40 (suppl 1):398A (abstract).
11. Poo JL, Sanchez-Avila F, Kershenovich D, Garcia-Samper X, Gongora J, Uribe M. Triple combination of thymalfasin, peginterferon alfa-2a and ribavirin

in patients with chronic hepatitis C who have failed prior interferon and ribavirin treatment: 24 week interim results of a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S79-S81.

12. Poo JL, Sanchez-Avila F, Kershenovich D, et al. A pilot trial of thymalfasin (thymosin alpha-1) in combination with peginterferon alfa-2A and ribavirin in HCV non responders: 48 week results. *Hepatology* 2004;40 (suppl 1):336A (abstract).

13. Leevy CB, Chalmers C, Blatt L. Comparison of African-American and non African-American patients end of treatment response for PEG-IFN alpha 2a plus weight-based ribavirin non responders retreated with IFN Alfacon -1 plus weight-based ribavirin. *Hepatology* 2004;40 (suppl 1):240A (abstract).

14. Leevy CB, Blatt L, Chalmers C. Interim results of a pilot study of the combination of type 1 (IFN alfacon) and type 2 (IFN gamma 1B) interferons in chronic hepatitis C patients who have failed to respond to PEG-interferon alfa2a plus ribavirin. *Hepatology* 2004;40 (suppl1):394A (abstract).

15. Chousterman M, Auray-Cartier V, Hagege H, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C non responders to a previous treatment. *J Hepatol* 2003;38 (suppl 2):133 (abstract).

16. Diago M, Romero-Gomez M, Crespo J, et al. Peginterferon alfa-2a (pegasys) and ribavirin (copegus) in patients infected with HCV genotype 1 who failed to respond to interferon and ribavirin: final results of the spanish high dose induction pilot trial. *Hepatology* 2004;40 (suppl 1):389A (abstract).

17. Buti M. Current and future applications of viral clearance kinetics in the treatment of hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27 (suppl 1):24-9.

18. Marcellin P, Jensen DM. Retreatment with pegasys in patients not responding to prior peginterferon alfa-2b/ribavirin combination therapy: efficacy analysis of the 12 week induction period of the REPEAT study. *Hepatology* 2005;42 suppl 1:749A-50A (abstract).

19. White CL, Malet PF, Wentworth CL, Cantu V, Lee W, Herring R. The target trial: 48 weeks HCV RNA results of a randomized trial of 1,5 µg/kg vs 3,0 µg/kg pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin for naive chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2004;40 (suppl 1):400 A (abstract).

20. White C, Wentworth C, Malet PF, et al. The TARGET trial: final results using 3.0 µg/kg pegylated interferon alfa2-b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who were non responders and relapsers to previous therapy. *Hepatology* 2005;42 suppl 1:651 A (abstract).

21. Gross JB, Johnson SJ, Kwo P, et al. Double dose peginterferon alfa-2b with weight-based ribavirin improves response for interferon/ribavirin non-responders with hepatitis C: Final results of "RENEW". *Hepatology* 2005;42 suppl 1:219A-20A (abstract).

22. Formann E, Jessner W, Bennett GL, Ferenci P. Twice weekly administration of peginterferon alfa-2b improves viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat* 2003;10:271-6.
23. Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, et al. Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study. *J Viral Hepat* 2005;12:536-42.
24. Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H, et al. Comparison of 48 or 72 weeks of treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1. *Hepatology* 2003;38 (suppl 1):317A (abstract).
25. Bain V, Kaita K, Yoshida EM, et al. A phase 2 study to assess antiviral response safety and pharmacokinetics of albuferon in IFN alpha naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42 (suppl 2):9 (abstract).
26. Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, et al. A phase II placebo-controlled study of merimepodib (VX 497) in combination with pegylated interferon alfa and ribavirin in patients with chronic hepatitis C non responsive to previous therapy with interferon alfa and ribavirin. *J Hepatol* 2004;40 (suppl 1):145 (abstract).
27. Afdhal N, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, et al. Enhanced antiviral efficacy for valopicitabine plus Peg-interferon in hepatitis C patients with HCV genotype 1 infection: results of a phase IIa multicenter trial. *J Hepatol* 2005;42 (suppl 2):39-40 (abstract).
28. O'Brien C, Godofsky E, Rodriguez-Torres M, et al. Randomized trial of valopicitabine alone or with peginterferon vs retreatment with peginterferon plus ribavirin in hepatitis C patients with previous non response to PEGIFN/ribavirin: First interim results. *Hepatology* 2005;42 suppl 1:234A (abstract).
29. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Final results of a phase 1b multiple dose study of VX 950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology* 2005;42 suppl 1:234A-5A (abstract).
30. Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R, et al. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype 1 patients refractory to pegylated interferon. *Hepatology* 2005;42 suppl 1:233A-4A (abstract).
31. Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R, et al. Combination therapy with the HCV protease inhibitor SCH 503034 plus pegintron in hepatitis C genotype 1 pegintron non responders: phase 1b results. *Hepatology* 2005;42 suppl 1:276A-7A (abstract).

32. Angelico M, Cepparulo M, Barlattani A, et al. Unfavourable effects of colchicine in combination with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(11):1459-67.
33. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000;118(4):655-60.
34. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117(5):1164-72.
35. Curry M, Cardenas A, Afdhal NH. Effect of maintenance peg-intron therapy on portal hypertension and its complications: results from the copilot study. *J Hepatol* 2005;42 (suppl 2):40 (abstract).