

VIH-TRITHÉRAPIE

# Une triple association comprenant l'amantadine dans le traitement de l'hépatite C

**Dominique Capron**  
CHU (Amiens)

**Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non responsive chronic hepatitis C**  
Brillanti S.,  
Levantesi F.,  
Masi L., Foli M., Bolondi L.  
Hepatology, 2000, 32, 630-634

**Une bithérapie associant interféron et ribavirine s'avère moins efficace qu'une trithérapie ajoutant à ces deux molécules de l'amantadine chez des patients atteints d'hépatite chronique C n'ayant pas répondu à un premier traitement. Un résultat tempéré par le faible effectif de patients inclus.**

Les tentatives thérapeutiques chez les patients atteints d'hépatite chronique C n'ayant pas répondu à un premier traitement sont jusqu'à présent restées décevantes. Les recherches visant à mettre au point des schémas thérapeutiques plus efficaces dans cette situation constituent donc à l'heure actuelle un objectif prioritaire. Les études du bénéfice potentiel de l'amantadine, un antiviral déjà utilisé dans la prévention de la grippe, utilisée selon des schémas divers dans le traitement de l'hépatite C, ont abouti ces dernières années à des résultats discordants.

Dans une étude contrôlée prospective randomisée récente, Brillanti et coll. ont comparé l'efficacité d'une bithérapie (BT) associant interféron et ribavirine à celle d'une trithérapie (TT) par interféron, ribavirine et amantadine chez 60 patients atteints d'hépatite chronique C n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par l'interféron. L'absence de réponse était définie par la persistance d'une augmentation de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT), et d'un ARN viral détectable, pendant toute la durée du traitement. Tous les patients inclus dans l'étude avaient une hépatite chronique active prouvée histologiquement. Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne l'âge, la répartition selon le sexe, la dose cumulative d'interféron reçue lors du traitement antérieur, le génotype, l'activité initiale de l'ALAT et la charge virale. Vingt patients ont été traités pendant 12 mois par une BT associant l'interféron alpha 2b (5 MU un jour sur deux par voie sous-cutanée) et ribavirine *per os* (800 mg/jour pour les patients pesant moins de 75 kg, 1 000 mg par jour pour ceux pesant 75 kg ou plus). Les 40 patients traités par TT ont reçu en outre quotidiennement 200 mg d'hydrochloride d'amantadine. La durée du suivi était de 18 mois, le bilan d'évaluation final étant effectué 6 mois après la fin du traitement.

Pendant le traitement, la normalisation de l'activité de l'ALAT a été obtenue plus souvent dans le groupe TT (80 % au 3<sup>e</sup> mois de traitement et 77 % en fin de traitement contre respectivement 15 et 20 % dans le groupe BT). Six mois après l'arrêt du traitement, 57 % des patients du groupe TT gardaient des transaminases normales, contre 10 % dans le groupe BT.

Dans le groupe TT, l'ARN viral était indétectable en fin de traitement chez 67 % des patients, et 48 % en fin de suivi, contre 10 % et 5 % respectivement dans le groupe BT. Toujours dans le groupe TT, il existait une relation entre le génotype viral et la réponse au traitement, le pourcentage de réponse complète au traitement étant de 32 % chez les patients de génotype 1 contre 73 % en cas de génotype différent de 1 ( $p < 0,05$ ). L'obtention d'une réponse complète prolongée semblait également plus fréquente en cas d'hépatite chronique (56 %) que de cirrhose (20 %), mais cette différence n'atteignait pas le seuil de significativité.

En résumé, l'efficacité de la trithérapie, en termes de réponse virologique complète prolongée, semble nettement supérieure dans cette étude à celle de la bithérapie. L'optimisme suscité par ces résultats doit cependant être tempéré, leur extrapolation à l'ensemble des patients non répondeurs étant difficile pour plusieurs raisons, dont l'une, essentielle, est représentée par le faible effectif des groupes étudiés. Le pourcentage de réponses complètes prolongées dans le groupe BT est proche de celui obtenu chez les non répondeurs dans d'autres études<sup>1</sup>. Par contre,

les résultats spectaculaires obtenus par la TT méritent d'être confirmés.

De plus, dans cette étude, l'analyse des résultats en fonction des facteurs prédictifs de réponse au traitement n'est faite que dans le groupe TT et ne prend pas en compte la charge virale initiale. Même si les deux groupes étaient avant traitement comparables, il aurait été souhaitable de connaître, dans chaque groupe de traitement, le nombre de patients dont la charge virale était initialement faible, et d'étudier en analyse multivariée le rôle de cette variable, combinée au génotype et à l'existence ou non d'une cirrhose.

Comme le soulignent les auteurs, environ 45 % des patients étudiés étaient infectés par un VHC de génotype autre que 1, ce qui, bien qu'en accord avec les chiffres observés dans le sud de l'Europe, est très supérieur au pourcentage de génotype non 1 constaté chez les patients non répondeurs en Europe du nord et aux Etats-Unis. De ce fait, et compte tenu du rôle défavorable connu et confirmé dans cette étude du génotype 1 vis-à-vis de la réponse au traitement, on peut supposer un résultat global moins favorable chez les patients français.

L'utilisation de l'amantadine est une des voies de recherche actuelles dans le domaine du traitement de l'hépatite C. Plusieurs études ont montré qu'en monothérapie, ou en association avec l'interféron, elle n'y avait pas sa place<sup>2</sup>, en particulier chez les patients non répondeurs. Les résultats de l'étude de Brillanti et coll., même s'ils doivent être interprétés avec prudence, nous conduisent cependant à reconsidérer le rôle de cette molécule utilisée en trithérapie.

Parmi les acquisitions récentes dans le traitement de l'hépatite C, l'apparition de l'interféron pégylé, dont l'activité antivirale semble supérieure à celle de l'interféron standard, offre de nouvelles perspectives thérapeutiques<sup>3</sup>. Actuellement en cours, des études qui comparent sur de grands nombres de patients l'efficacité d'une bithérapie associant interféron pégylé et ribavirine à une trithérapie y adjoignant l'amantadine devraient permettre de préciser la place de l'amantadine dans le traitement de l'hépatite C, en particulier chez les patients non répondeurs.

---

1 - Davis GL.

" Current therapy for chronic hepatitis C "  
Gastroenterol, 2000, 118, S104-S114

2 - Pianko S, Mc Hutchinson J

" Retreatment of hepatitis C patients who do not respond to interferon : the search continues "

Am J Gastroenterol, 2000, 95, 1122-1124

3 - Hézode C, Dhumeaux D

" Traitement de l'hépatite chronique virale C : présent et futur proche "  
Gastroenterol Clin Biol, 2000, 24, 533-535