Hépatites Actualité n°15

37e EASL à Madrid : promesses tenues

Le 37e Congrès annuel de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) a eu lieu du 17 au 21 avril à Madrid (Espagne). Peu de surprises : dans les traitements de l'hépatite C, le peg-interféron affirme sa prépondérance, le génotype confirme son rôle clé et les schémas thérapeutiques s'adaptent. Pourtant, quelques questions demeurent...

L'efficacité améliorée de l'interféron pégylé (PEG-IFN) alpha-2a 1 association avec la ribavirine par rapport à l'ancienne bithérapie fondée sur l'interféron standard n'est plus à démontrer.

Scientifiquement, rien de surprenant : sa pégylation lui permet de se diffuser plus lentement dans l'organisme et d'éviter ainsi les pics de réplication virale. Cependant, l'utilisation optimale du PEG-IFN et de la ribavirine, adaptée au génotype du virus et à la charge virale des patients, n'était pas encore connue. C'était l'objectif de l'étude de phase III du Pr Stephanos J. Hadziyannis (Service de médecine et d'hépatologie, hôpital Henry-Dunant, Athènes, Grèce) qui confirme des " intuitions logiques ". Cette étude repose sur une comparaison claire entre les schémas de traitement de 24 versus 48 semaines, croisé avec le génotype (bon répondeur : génotypes 2 et 3 vs mauvais répondeur : génotype 1), la posologie optimale de ribavirine associée et un dernier paramètre dont on connaît déjà l'incidence directe en termes de réponse au traitement : la charge virale. En effet, une charge virale élevée, supérieure à 2 millions de copies/ml ou 800 000 unités internationales/ml (UI), avant traitement, constitue un facteur pronostic de moindre réponse qu'une charge virale faible (inférieure à 2 millions de copies/ml ou 800 000 UI). Prendre en compte la charge virale et le génotype revient d'une part à connaître précisément le pronostic de bonne réponse au traitement et d'autre part permet d'adapter au mieux sa durée et sa posologie. Mieux même : au fil des études, la posologie optimale de ribavirine s'affine là encore selon le génotype.

Au total, 1 284 patients ont été traités et répartis entre les quatre bras :
- bras A : PEG-IFN alpha-2a 180 mg une fois par semaine et ribavirine 800 mg pendant 24 semaines.
- bras B : PEG-IFN alpha-2a 180 mg une fois par semaine et ribavirine 1000/1200 mg selon le poids pendant 24 semaines.
- bras C : PEG-IFN alpha-2a 180 mg une fois par semaine et ribavirine 800 mg pendant 48 semaines.
- bras D : PEG-IFN alpha-2a 180 mg une fois par semaine et ribavirine 1000/1200 mg selon le poids pendant 48 semaines.

Réponse virologique soutenue	Résultats globaux		Charge virale élevée (> 2 millions copies)		Charge virale basse (< 2 millions copies)	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
PEG-IFN alpha-2a + 800 RBV - 24 semaines	101	29 %	50	16 %	51	41 %
PEG-IFN alpha-2a + 1000/1200 RBV -24 semaines	118	41 %	47	26 %	71	51 %
PEG-IFN alpha-2a + 800 RBV - 48 semaines	250	40 %	190	35 %	60	53 %
PEG-IFN alpha-2a + 1000/1200 RBV - 48 semaines	271	51 %	186	46 %	85	61 %

Tableau 1 : Taux de réponse virologique prolongée chez les patients de génotype 1

Des taux de réponse symboliques

Le traitement de 48 semaines, associé à une posologie élevée de ribavirine, se révèle le schéma thérapeutique le plus efficace pour les patients infectés par un génotype 1. L'écart significatif de réponse virologique prolongée (RVP) de 10 % (61 % vs 51 %) entre les deux durées de traitement à posologie égale de ribavirine (1000-1200 mg) valide définitivement la durée de 48 semaines comme facteur positif de réponse au traitement chez les génotypes 1. Première conséquence : il est vain d'espérer une durée de traitement plus courte, y compris chez les patients ayant une charge virale faible au début du traitement (cf. tableau 1). Deuxième conséquence : la plus faible posologie (800 mg) de ribavirine ne fait pas le poids face à la posologie lourde (1000-1200 mg/jour). Troisième conséquence : l'importance de la charge virale dans la probabilité de réponse au traitement est ainsi confirmée. Lorsqu'elle est élevée au début du traitement, (supérieure à 2 millions de copies/ml), elle constitue un facteur de moindre réponse. Enfin, et cela fait partie des signes forts, le seuil symbolique des 51 % de RVP, qui constituait jusqu'alors un des défis des nouvelles molécules anti-VHC, est franchi pour la première fois chez les patients infectés par le génotype 1. De justesse et dans un seul essai : il reste à démontrer qu'il en sera de même " dans la vraie vie ".

Comme l'analyse le Dr Christophe Hézode (Service d'hépatologie, CHU Henri - Mondor, Créteil), " *ces résultats valident les conclusions de la conférence française de consensus de 2002 qui a proposé un traitement d'un an avec cette posologie de ribavirine chez les patients de génotype 1* ". " *Il faut aussi noter,* poursuit ce spécialiste, *que le traitement doit être poursuivi un an uniquement si la charge virale décroît*

d'un facteur 100 (soit 2 log) au troisième mois. Si cette diminution n'est pas observée, les chances d'élimination du virus sont quasi nulles et le traitement peut être suspendu. "

A l'opposé, les résultats chez les génotypes non-1, c'est-à-dire ici exclusivement 2 et 3, confirment - comme cela était le cas avec l'interféron standard et la ribavirine - que le schéma actuel repose sur une prise de traitement de 24 semaines, indépendamment de la posologie de ribavirine (cf. tableau 2). Le faible écart de réponse (entre 1 et 5 points) selon les durées de traitement et le dosage de ribavirine ne justifient pas d'autre schéma de traitement que celui de six mois. " *Encore un point commun avec les positions prises par le jury de la conférence de consensus qui recommande un traitement de 6 mois chez ces patients avec la possibilité de ne pas réaliser de biopsie hépatique (absence de signe en faveur d'une cirrhose) eu égard à la forte probabilité de RVP (de l'ordre de 80 %)* ", ponctue le Dr Christophe Hézode.

Ces données accentuent les différences de durée, de dosage et de réponse virologique entre les deux catégories de génotypes. Le génotype s'affirme ainsi plus que jamais comme un élément déterminant du traitement.

Réponse virologique soutenue	Résultats globaux
PEG-IFN alpha 2a + 800 RBV 24 semaines (n=106)	78 %
PEG-IFN alpha 2a + 1000/1200 RBV 24 semaines (n=162)	78 %
PEG-IFN alpha 2a + 800 RBV 48 semaines (n=111)	73 %
PEG-IFN alpha 2a + 1000/1200 RBV 48 semaines (n=165)	77 %

Tableau 2 : Taux de réponse virologique soutenue chez les patients de génotypes 2 et 3

Une efficacité exceptionnelle

Une étude d'une telle qualité appelle d'autres commentaires. On constate tout d'abord que le PEG-IFN a-2a parvient à prouver son efficacité, notamment par rapport au PEG-IFN alpha-2b 2, qui a, quant à lui, le mérite d'être disponible actuellement. Mieux encore, cette efficacité est même démontrée dans les situations les plus complexes, notamment en cas de cirrhose, avec des résultats symboliquement forts (50 % de RVP).

On observe aussi que la comparaison des posologies permet d'individualiser au mieux les traitements. La précision des résultats des études menées accentue encore la distinction entre génotypes favorables et défavorables : non seulement la durée du traitement n'est pas la même (24 vs 48 semaines), mais la dose de ribavirine à prendre en considération est différente (800 mg contre 1000 à 1200 mg). Aussi le Dr

Christophe Hézode peut-il résumer ainsi la portée de l'étude : " *Elle confirme que l'association PEG-IFN et ribavirine interféron est le traitement de référence de l'hépatite chronique C avec un taux global de RVP de l'ordre de 60 %. Elle permet de définir clairement le schéma thérapeutique optimal de chaque patient en ermes d'efficacité, de durée et de posologie de ribavirine même dans les situations les plus difficiles, notamment la cirrhose.* "

Les décisions d'arrêt et de diminution de dose de ribavirine sont modérées pour les patients des bras soumis au traitement de 24 semaines (7 % et 6 %). Elles atteignent 18 % et 19 % pour les patients qui doivent être traités pendant 48 semaines. Parallèlement, les taux d'effets indésirables lourds, qui sont, respectivement, de 3 % et 7 %, passent à 9 % et 10 %. C'est bien là la confirmation que au-delà du poids quotidien du traitement, la durée constitue en elle-même un facteur de difficulté. Sur le terrain, la bithérapie PEG-IFN est d'ailleurs souvent vécue comme plus lourde que celle qui repose sur l'IFN standard. Les schémas thérapeutiques qui reposent sur une durée de traitement selon le génotype n'ont rien d'innovant : ils ne sont rien d'autres que ceux que l'on appliquait du temps de la bithérapie interféron standard/ribavirine. L'association des deux molécules PEG-INF/ribavirine les plus efficaces à ce jour ne constitue donc pas une révolution. La prochaine question est autre : jusqu'à présent, le " dogme implicite " est l'équivalence des interférons mis sur le marché par les différents laboratoires. Il s'est révélé exact avec l'interféron standard, mais il reste à démontrer pour les PEG-IFN. C'est l'objectif d'un essai multicentrique en cours auquel plusieurs équipes françaises sont associées.

S'intéresser maintenant aux " laissés-pour-compte "

Les patients cirrhotiques pris en charge 48 semaines et recevant une dose élevée de ribavirine bénéficient sans conteste du nouveau traitement PEG-INF. Leur taux de réponse virologique atteint 50 % contre 65 % chez les non-cirrhotiques, et ce sont là des résultats porteurs de quelques espoirs. Leur inclusion dans de plus grandes proportions que d'ordinaire (aux alentours de 25 %) dans l'essai mené par le Pr Stephanos J. Hadziyannis mérite d'être souligné. Il n'en reste pas moins qu'il y a encore beaucoup de " laissés-pour-compte ". Comme toujours, les coinfections VHC-VIH et VHB-VIH ne sont pas concernées par les études qui viennent d'être réalisées et devront donc faire l'objet d'essais ultérieurs.

L'intérêt de démontrer l'efficacité d'une molécule - ou d'un schéma thérapeutique - sur la seule monoinfection VHC s'explique (peut-être) scientifiquement, mais il n'est pas sûr qu'elle se justifie statistiquement. Les 25 % à 30 % de coinfections VHC-VIH devraient inciter les promoteurs à mener, en parallèle, des essais dédiés à ces coinfections. " *Il est également important d'évaluer la*

bithérapie pégylée chez les patients non répondeurs à la bithérapie classique, qui représentaient la moitié des patients qui se soumettent à ce traitement ", ajoute le Dr Christophe Hézode, qui s'intéresse plus particulièrement aux non-répondeurs et aux patients qui rechutent.

De notre envoyé spécial, Alexandre Biosse Duplan

1.PEG-IFN alpha-2a : nom commercial Pegasys® des laboratoires Roche

2. PEG-IFN alpha-2b : nom commercial ViraféronPeg® des laboratoires Schering-Plough.

le Journal de la Démocratie sanitaire n°145©juin/juillet 2002