

Hépatite C

L'actualité des traitements

Lors du congrès « VIH et foie » qui s'est tenu à Marseille en novembre 2003, Marc Bourlière (1) a passé en revue l'essentiel de l'actualité thérapeutique de l'hépatite C au lendemain du congrès de l'AASLD 2003. Tour d'horizon des études cliniques en cours.

Aujourd'hui, le traitement de référence de l'hépatite C chronique est la bithérapie interféron pégylé (PEG-IFN) + ribavirine. Il est indiqué chez les personnes atteintes d'une hépatite C histologiquement prouvée (score Métavir = A2 ou = F2) et ayant un taux de transaminases élevé. L'efficacité de cette bithérapie varie considérablement en fonction du génotype du virus : alors que pour les génotypes 2, 3 ou 4, le traitement par PEG-IFN + ribavirine pendant 24 semaines (génotype 2 ou 3) ou 48 semaines (génotype 4) permet d'obtenir une réponse virologique prolongée (RVP) chez environ 80 % des patients, pour le génotype 1, l'association PEG-IFN pendant 48 semaines n'est efficace de façon prolongée que chez environ 50 % des patients. Globalement, tous génotypes confondus, le nombre de non-répondeurs est égal à 35 % et celui des répondeurs rechuteurs est de 10 % (2). Dans ce contexte, de nombreuses questions restent posées et font l'objet d'études cliniques en cours. Etat des connaissances selon le Dr Marc Bourlière, d'après une sélection d'études récentes.

Doit-on traiter les patients dont le taux de transaminases est normal ?

Dr Marc Bourlière : Une étude randomisée multicentrique (3) effectuée sur 491 patients montre que ce traitement est possible et que la bithérapie PEG-IFN+ribavirine a une efficacité virologique comparable chez les personnes à transaminases normales ou élevées. La durée du traitement doit rester la même (en fonction des génotypes). Les effets secondaires, quant à eux, sont habituels mais ils s'avèrent être moins fréquents chez les patients à transaminases normales.

Comment améliorer la réponse des patients porteurs du génotype 1 ?

Dr M. B. : Plusieurs études ont cherché à évaluer le traitement optimal, son dosage et sa durée chez ce type de patients. Une large étude randomisée française (4) confirme la supériorité (en termes de RVP, de taux de rechute et de taux d'échappement) de la bithérapie pégylée pendant 48 semaines sur la monothérapie Pegasys® malgré une moins bonne tolérance. Selon deux autres études randomisées (5 et 6), la dose optimale de PEG-IFN a-2b associée à la ribavirine serait celle utilisée actuellement de façon standard, soit 1,5 µg/kg/semaine : une dose plus faible (0,5 µg/kg/semaine) induit une diminution significative de la RVP chez les patients ayant un score Métavir = 3, tandis qu'une dose plus forte (3 µg/kg/semaine) ne conduit pas à une meilleure réponse virologique (résultats intermédiaires à 12 semaines) et est responsable d'une réduction de posologie du PEG-IFN a-2b plus fréquente. L'intérêt d'augmenter le nombre d'injections à 1,5 µg/kg/semaine n'a cependant pas été évalué dans ces deux études et reste à déterminer. Enfin, une étude allemande (7) visant à évaluer l'efficacité de la bithérapie sur une durée prolongée (72 semaines) met en évidence une adhérence médiocre des patients (42 % d'arrêts de traitement) qui affecte considérablement le taux de RVP. L'analyse des personnes n'ayant pas arrêté prématurément leur traitement tend à montrer que la prolongation du

traitement pourrait constituer un gain pour ce groupe de patients.

Quelle durée de traitement pour les génotypes 2 et 3 ?

Dr M. B. : La comparaison historique entre des résultats présentés à l'AASLD (8) et une étude plus ancienne confirme que la durée optimale de traitement par bithérapie des patients porteurs des génotypes 2 ou 3 est de 24 semaines : la prolongation du traitement combiné jusqu'à 48 semaines ne permet pas d'améliorer la RVP mais est associée à des réductions de doses et des arrêts de traitement plus fréquents. De façon intéressante, cette étude a pu mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse. Ainsi, la RVP est liée à une faible virémie, à une faible stéatose et à une durée de traitement supérieure à 16 semaines.

Quel traitement pour le génotype 4 ?

Dr M. B. : D'après plusieurs études, le traitement induisant la meilleure RVP est le PEG-IFN associé à des doses fortes de ribavirine (1000-1200 mg/j) pendant 48 semaines.

Que faire chez les rechuteurs et les non-répondeurs à l'association IFN/ribavirine ?

Dr M. B. : La moitié des patients ayant rechuté après un traitement par IFN a standard/ribavirine répondent à une bithérapie PEG-IFN a-2b/ribavirine (9). De plus, chez 30 % des malades, une régression de la fibrose hépatique est observée, quelle que soit leur réponse virologique. Par ailleurs, l'intérêt d'une trithérapie associant l'amantadine à IFN/ribavirine et à PEG-IFN/ribavirine a été évalué dans deux études indépendantes qui livrent des résultats contradictoires. Si, dans une des études (10), 42 % des patients (tous génotypes confondus) ont une RVP en fin de traitement par PEG-IFN + ribavirine+amantadine, dans l'autre étude, les auteurs ne rapportent aucune différence de RVP entre les personnes traitées par la bithérapie et celles recevant la trithérapie (11). L'existence d'un groupe particulier de patients répondant préférentiellement à la trithérapie pourrait expliquer ces résultats discordants. Enfin, une étude randomisée effectuée sur 963 malades non-répondeurs (12) a comparé trois posologies de PEG-IFN a-2b (0,5 µg/kg/semaine, 1,5 µg/kg/semaine et 3 µg/kg/semaine) associées à une dose fixe de ribavirine. D'après des résultats préliminaires obtenus après 24 semaines de traitement, 30 à 39 % des patients présentent une RVP. En fin de traitement, l'élimination virale, qui atteint 20 %, est identique dans les deux groupes 1,5 µg/kg/semaine et 3 µg/kg/semaine. Seules les diminutions de dose sont plus fréquentes dans le bras 3 µg/kg/semaine.

Y a-t-il une place pour les autres interférons ?

Dr M. B. : Une étude mal documentée (13) tend à montrer que l'interféron consensus (IFNc) pourrait, à fortes doses quotidiennes, être supérieur à la bithérapie pégylée, avec une RVP voisine de 60 % chez les porteurs du génotype 1. La tolérance de l'IFNc serait similaire à celles des interférons pégylés. L'albuféron® (protéine de fusion entre l'IFN a et l'albumine humaine), qui possède une durée de demi-vie de 145 heures, semble davantage porteur d'espoir. Dans une étude de phase I/II de recherche de doses (14), chez 2 patients sur 6 ayant reçu une injection d'une dose unique de 500 µg, la charge virale a baissé de plus d'1 log et cette réponse a persisté pendant plus de 14 jours. Les effets indésirables ont été minimes à modérés et la pharmacocinétique de l'albuféron® rendrait envisageable une injection toutes les 2 à 4 semaines.

Quelles seront les molécules de demain ?

Dr M. B. : Suite à la suspension du développement de l'antiprotéase BILN 2061 (cf. encadré ci-dessus), les molécules actuellement testées chez l'homme sont ISIS 14803, IDN-6556 et VX 497. Nous ne reviendrons pas ici sur les deux dernières (cf. *JDs n°159-160 et 161*) pour ne développer que l'antisens ISIS 14803, dont les premiers résultats de phase II sont maintenant disponibles (15). Chez 43 patients difficiles à traiter (95 % de porteurs du génotype 1 et non-répondeurs à l'IFN), ISIS 14803 a montré son efficacité : une réduction de la charge virale supérieure à 1 log a été obtenue chez 7 personnes et une réduction supérieure à 3 log chez 3 patients. Néanmoins, la tolérance du traitement est médiocre : syndrome grippal fréquent, deux cas d'effets secondaires sévères (cryoglobulinémie avec glomérulonéphrite et poussée cytotolytique sévère). L'association d'ISIS 14803 avec le PEG-IFN et la ribavirine est actuellement en cours d'évaluation chez des patients non-répondeurs après 12 semaines de traitement.

Propos recueillis par Sandrine Nouet

- (1) Marc Bourlière est chef du service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Saint-Joseph à Marseille.
- (2) Hépatite C. Du dépistage au traitement. Questions et réponses. Document à l'usage des patients, édité et diffusé par le CFES, 2001.
- (3) Zeuzen S et al. Hepatology 2003, 38: 208A.
- (4) Bronowicki JP et al. Hepatology 2003, 38: 244A.
- (5) Abergel A et al. Hepatology 2003, 38: 324A.
- (6) White CL et al. Hepatology 2003, 38: 321A.
- (7) Berg T et al. Hepatology 2003, 38 : 317A.
- (8) Zeuzem S et al. Hepatology 2003, 38: AASLD 2003 LB abstract.
- (9) Portal I et al. Hepatology 2003, 38: 311A.
- (10) Fargion S et al. J Hepatol 2003, 38: 139.
- (11) Maynard M et al. GCB 2003, 27 : 755.
- (12) Gross JB et al. Hepatology 2003, 38 : 312A.
- (13) Kaiser S et al. Hepatology 2003, 38 : 302A.
- (14) Balan V et al. Hepatology 2003, 38 : 307A.
- (15) Gordon SC et al. Hepatology 2003, 38 : 306A

BILN 2061 : c'est fini !

La molécule BILN 2061 des laboratoires Boehringer suscitait beaucoup d'espoir depuis la publication en 2002 de résultats d'efficacité impressionnants montrant une baisse de la charge virale de 2-3 log après seulement 48 heures de traitement (cf. JDs n°161). En 2003, l'efficacité virologique de BILN 2061 se confirmait chez les patients cirrhotiques porteurs du génotype 1 et non-répondeurs à l'interféron (1). Mais, quelques mois plus tard, les études d'administration de BILN 2061 sur une période prolongée ont été suspendues dans l'attente de données complémentaires de toxicologie. En effet, après avoir reçu des doses élevées de BILN 2061, des singes ont manifesté des troubles cardiaques.

Arcat est membre de [l'Unals](#), de la [FNH-VIH](#), du [TRT-5](#) et de [Sidaction](#).

© 2001-2005 - Tous droits réservés.

[Mentions légales](#)