

VHC – AMANTADINE

La trithérapie, une solution pour les patients atteints d'hépatite C chronique non répondeurs ?

10

Dominique Capron
service d'hépto-gastroentérologie,
CHU (Amiens)

Une méta-analyse des études ayant évalué l'apport de l'amantadine dans le traitement de l'hépatite C chronique ne permet guère d'apporter de conclusions nettes en la matière, si ce n'est la nécessité d'une large étude testant l'efficacité d'une trithérapie chez des patients non répondeurs à la bithérapie.

Malgré l'amélioration importante des résultats virologiques des traitements de l'hépatite C chronique, une absence de réponse virologique prolongée est encore observée dans un peu moins de 50 % des cas. Parmi les nombreux schémas thérapeutiques essayés dans cette situation, aucun n'a jusqu'à présent donné des résultats permettant de dégager une stratégie thérapeutique adaptée. En 2000, les résultats du travail de Brillanti et coll. ont suscité des espoirs fondés sur la trithérapie associant interféron, ribavirine et amantadine, avec dans cette étude 48 % de réponses virologiques prolongées (RVP) chez des patients traités antérieurement par interféron sans résultat. De nombreuses autres études ont utilisé l'amantadine dans diverses situations, avec différents schémas thérapeutiques, et des résultats discordants.

Parmi les 107 travaux publiés sur le sujet, 31 ont été sélectionnés par Deltenre et coll. pour une

méta-analyse. Il s'agissait d'essais contrôlés randomisés, comparant un traitement antiviral comportant l'administration d'amantadine au même schéma thérapeutique sans amantadine, ayant pour critères de jugement la réponse virologique en fin de traitement, et la réponse virologique prolongée définie par l'absence d'ARN viral détectable 6 mois après la fin du traitement. Dans 17 études (13 chez les patients naïfs, 4 chez les non répondeurs), l'interféron utilisé en monothérapie était comparé à l'association interféron+amantadine ; la bithérapie (interféron+ribavirine) était comparée à la trithérapie (interféron+ribavirine+amantadine) dans 14 études (4 chez les patients naïfs, 2 chez des rechuteurs, 8 chez des non répondeurs). Une analyse globale de l'apport de l'amantadine, tous schémas thérapeutiques confondus, a été faite, ainsi qu'une étude de l'effet spécifique de la bithérapie et de la trithérapie.

Il a été procédé à une analyse globale, puis à une analyse par sous-groupes considérant séparément les patients naïfs, rechuteurs et non-répondeurs.

L'analyse globale met donc en évidence un effet favorable de l'amantadine sur le pourcentage de RVP. Parmi les sous-groupes étudiés, cet effet n'est retrouvé que chez les non



Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C : A meta-analysis
Deltenre P., Henrion J., Canva V., Dharancy S., Texier F., Louvet A., De Maeght S., Paris J.-C., Mathurin P.
Journal of Hepatology, 2004, 41, 462-73

Réponse virologique prolongée (différence moyenne en pourcentage)

	apport de l'amantadine (tous schémas confondus)	apport de la trithérapie
tous patients	3,7 % IC 95 % : [0,3 ; 7] p=0,03	8,4 % IC 95 % : [2,4 ; 13,8] p=0,002
naïfs	1,5 % IC 95 % : [-2,8 ; 5,7] NS	-0,6 % IC 95 % : [-2,8 ; 4] NS
rechuteurs		6,4 % IC 95 % : [-9,3 ; 22,2] NS
non répondeurs	8,3 % IC 95 % : [1,9 ; 14,1] p=0,01	12,7 % IC 95 % : [3,8 ; 21,6] p=0,005

répondeurs pour lesquels on peut espérer 1 RVP pour 8 patients traités par trithérapie, soit 13 %. Cet apport est certes assez minime, mais non négligeable pour cette catégorie de patients pour laquelle il n'existe pas, à l'heure actuelle, de solution thérapeutique satisfaisante. Cependant, comme le soulignent les auteurs, l'insuffisance des données descriptives ne permet pas l'étude des facteurs prédictifs de réponse qui permettrait de sélectionner les patients les plus susceptibles de tirer bénéfice de cette trithérapie.

Le génotype viral, dont l'influence sur la réponse virologique est soulignée par de nombreux auteurs, n'a pas pu être étudié. Or, les meilleurs résultats de la trithérapie sont observés dans une étude comportant un pourcentage important de patients infectés par des virus de génotype non-1¹. De même, l'existence d'une cirrhose est décrite comme un facteur défavorable à la réponse, et dans l'étude offrant les meilleurs résultats de la trithérapie, aucune RVP n'a été observée chez les patients associant génotype 1 et cirrhose¹. Le degré de fibrose n'ayant pas pu être analysé par Deltenre et coll., il est bien entendu impossible de conclure, mais il semble raisonnable de supposer que les patients avec cirrhose et/ou génotype 1 ont une faible probabilité de réponse à un nouveau traitement par trithérapie. Or, ils sont nombreux parmi les non-répondeurs, et c'est chez eux que le problème thérapeutique est le plus aigu.

Une autre difficulté dans l'interprétation et l'utilisation pratique des conclusions de cette étude est représentée par la nature des traitements reçus antérieurement par les patients

non répondeurs. Toutes les études incluses dans l'analyse, sauf deux, concernent des patients non répondeurs à l'interféron en monothérapie, et aucune, pour des raisons chronologiques évidentes, ne s'adresse à des patients n'ayant pas répondu à une bithérapie utilisant l'interféron pégylé. Dans les deux études comportant exclusivement² ou partiellement³ des patients n'ayant pas répondu à une association interféron standard et ribavirine, la trithérapie n'apparaît pas significativement plus efficace que la bithérapie.

En pratique, l'apport de la trithérapie concernerait donc les non-répondeurs à l'interféron en monothérapie, population qui à l'heure actuelle n'existe quasiment plus, et est difficilement extrapolable aux patients n'ayant pas répondu à une bithérapie.

Il est certain, comme le suggèrent les auteurs, qu'une large étude est nécessaire pour tester l'efficacité d'une trithérapie associant interféron pégylé, ribavirine et amantadine chez des patients non répondeurs à la bithérapie par interféron pégylé, qui constituent actuellement le groupe pour lequel les solutions thérapeutiques sont cruellement manquantes. Une prise en compte des facteurs prédictifs de réponse, essentiellement génotype et degré de fibrose, pourrait permettre d'identifier les groupes de patients les plus susceptibles de répondre à la trithérapie, si l'efficacité de celle-ci était confirmée - **Dominique Capron**

1 - Brillianti O, Levantesi F, Masi L et al.
« Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non responsive chronic hepatitis C »
Hepatology, 2000, 32, 630-4

2 - Maynard M, Si Ahmed SN, Tavan D et al.
« BITRI (PEG): comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une trithérapie associant l'interféron pégylé a2b, ribavirine et amantadine, et d'une bithérapie associant interféron pégylé a2b, ribavirine chez les malades VHC non-répondeurs à l'association interféron/ribavirine. Résultats préliminaires »
Gastroenterol Clin Biol, 2003, 27, 755

3 - Teuber G, Pascu M, Berge T et al.
« Randomized, controlled trial with IFN-a combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C »
J Hepatol, 2003, 39, 606-13