



Traitement à la carte des non-répondeurs

Le traitement de l'hépatite virale chronique C

Cet article est paru dans le Journal du sida n°191 (novembre 2006)

La non-réponse virologique doit être distinguée de la rechute. Près de 50 % des patients sont non répondeurs ou rechuteurs à un 1er traitement. Des perspectives de retraitement avec des chances de réussite sont envisageables dans l'un et l'autre des cas.

La rechute est caractérisée par un ARN viral indétectable pendant le traitement mais qui réapparaît quelques temps après l'arrêt de ce même traitement. La non-réponse, définie par un ARN du VHC détectable en fin de traitement est un élément important qu'il convient d'analyser. Lors des échecs au traitement, il est important de bien reconstituer l'histoire de l'échec. Il apparaît que des patients considérés comme non répondeurs sont en fait des patients qui ont interrompu leur traitement ou chez lesquels les doses de traitement ont du être diminuées pour mauvaise tolérance. En cas de traitement non optimal, un nouveau traitement peut être tenté dans de meilleures conditions.

L'analyse de la cinétique virale lors du premier traitement est importante et il faut différencier les vrais non-répondeurs chez lesquels la charge virale ne diminue absolument pas et les patients qui ont eu une réponse partielle, qui peuvent répondre à des doses plus importantes de traitement antiviral et/ou avec des durées prolongées.

Enfin, chez les patients qui ont été non répondeurs à un traitement par interféron pegylé plus ribavirine, on estime que 10 à 15 % de ces patients peuvent recevoir l'autre forme d'interféron pegylé avec succès.

Ces deux situations sont bien distinctes :

- la non-réponse thérapeutique liée à des doses d'interféron et/ou de ribavirine ou des durées de traitement insuffisantes qui n'ont pas permis d'éradiquer le virus ;
- une résistance virologique pure qui pose la question d'essayer d'autres molécules ou de faire un traitement d'entretien selon l'état du foie.

Le mirage des nouvelles molécules

Il devient nécessaire de mettre en garde contre les annonces trop rapides sur les nouvelles molécules, relevant plus du souci de faire remonter la bourse que de fournir une information sûre aux malades.

Beaucoup de malades qui devraient bénéficier d'un traitement avec une vraie chance à la clé d'éradiquer leur virus se réfugient dans l'attente d'hypothétiques molécules qui n'arriveront que dans 4 ou 5 ans dans le meilleur des cas. Sachant que la cirrhose n'a pas une progression linéaire mais exponentielle, on peut facilement passer de F3 à la cirrhose (F4 sur le Métavir) en 4 ans.

Parmi les nouvelles molécules en cours de développement proche ou plus lointain :

- la Viramidine, prodrogue de la ribavirine, donne des résultats nettement inférieurs à la ribavirine. Le taux d'anémie est plus faible que sous ribavirine, ce qui peut être un avantage pour certains malades et sa place reste à déterminer ;
- l'Amantadine, dans des protocoles de trithérapie, permet au maximum d'obtenir un gain de réponse de 10 % par rapport aux bithérapies ;
- les nouveaux interférons retardés, du type interféron lié à l'albumine (Albuféron), laissent entendre la possibilité d'augmenter l'efficacité et la tolérance de ce traitement et de faire des injections tous les 2 voire 4 semaines. Les données actuelles des essais prouvent leur infériorité dans la bithérapie ;
- certaines antiprotéases ont montré une capacité à baisser de façon spectaculaire la charge virale C, cependant le développement de ces antiprotéases se heurte d'une part à des phénomènes de toxicité pour certaines d'entre elles, à des taux de résistance élevés apparaissant assez rapidement et elles ne seront pas disponibles avant plusieurs années ;
- d'autres molécules antihélicases, antipolymérase, antisérine estérases sont également en cours d'évaluation.

Au total dans le traitement de l'hépatite chronique C, les améliorations viennent essentiellement d'une optimisation des traitements par interféron pegylé ribavirine, l'adjonction de facteurs de croissance de type EPO et Neupogen, une meilleure analyse des réponses et des non-réponses virologiques par un monitoring de la charge virale C en cours de traitement et par le maintien d'un traitement antiviral au moins six mois après la première virémie négative.

Insuffisance liée au traitement

Il faut identifier les causes de cette insuffisance thérapeutique. Elles peuvent être liées soit au type de traitement, soit aux caractéristiques du patient ou à une mauvaise observance.

Dans l'insuffisance liée au traitement, on retrouve des posologies ou des durées insuffisantes c'est la règle des 3 x 80 % évoquée dans le Jds n° 190. Dans ce cas, on peut proposer soit une nouvelle bithérapie soit une trithérapie en ajoutant de l'Amantadine, ce qui marche surtout chez les non-répondeurs d'après une méta analyse publiée dans J Hepatology 2004 (1).

Dans l'étude EPIC incluant 1 843 patients, on a obtenu par une nouvelle bithérapie 21 % de RVP (réponse virologique prolongée). Cette RVP obtenue grâce à un nouveau traitement est supérieure chez les patients de génotypes 2 et 3 (56 %) par rapport aux génotypes 1 (14 %), chez les rechuteurs (41 %) par rapport aux non-répondeurs (14 %) et chez les patients ayant une fibrose modérée à sévère (F2-F3) (26 %) par rapport aux patients cirrhotiques (15 %).

On retrouve pratiquement les mêmes résultats dans l'étude HALT-C portant sur 350 non-répondeurs retraités. Sur les 604 premiers patients, une RVP 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 (2).

L'insuffisance thérapeutique liée aux caractéristiques du patient est le plus souvent en rapport avec le surpoids ou la consommation régulière d'alcool. Le surpoids augmente la stéatose, l'inflammation du foie, la fibrose, la survenue de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (3 et 4). Le surpoids diminue la RVP à la bithérapie pégylée de 66 à 62 % chez les moins de 65 kg, de 49 à 45 % chez les plus de 85 kg. Il est donc clairement indispensable d'essayer d'obtenir une perte de poids avant de commencer un nouveau traitement. Le surpoids favorise aussi l'insulinorésistance qui est également un facteur de moindre réponse à la bithérapie pégylée.

Une consommation régulière d'alcool diminue la RVP. Chez le patient alcoolique il est indispensable d'avoir une prise en charge spécifique car le problème lié à l'usage de l'alcool semble surtout concerner l'observance au traitement.

L'EPO dans la course

Shiffman (5) a montré l'intérêt de l'EPO pour améliorer la réponse virologique prolongée (RVP) avec la ribavirine, sur 3 groupes de 50 patients de génotype 1, non répondeurs à l'IFN « standard ». Sans surprise, la RVP était significativement supérieure (45 % versus 24 %) dans le groupe utilisant l'EPO et des doses de ribavirine élevées adaptées au poids (poids moyen 82,4 kg), malgré la nécessité de diminuer la posologie de ribavirine chez 27 % des patients. Il faut noter que l'EPO était prescrite lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur à 12 g/dl, pour pouvoir maintenir ce taux entre 12 et 15 g/dl.

De l'observance

L'insuffisance thérapeutique directement liée à l'observance est en étroite relation avec les effets indésirables du traitement et à l'origine des réductions et des arrêts de traitement. Les causes les plus fréquentes sont d'ordre psychiatrique et nécessitent une prise en charge sérieuse par un psychiatre avant de recommencer à traiter. La prise en charge psychiatrique utilisera de préférence des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques, et il faut une prise en charge psychologique afin de renforcer la prise en charge médicale. Il est important de surveiller le sommeil et les problèmes dermatologiques liés au traitement. Un malade qui cumule de l'insomnie et des démangeaisons accélère sa route vers la dépression.

Ce travail se fera en relation étroite avec l'hépatologue et tout au long du traitement ainsi que dans la période d'après traitement qui peut parfois durer plusieurs mois.

Il faudra corriger l'anémie et la neutropénie par l'utilisation de l'EPO et des facteurs de croissance de façon à obtenir une pression thérapeutique suffisante surtout dans les 3 premiers mois de traitement.

la charge virale comme alliée

Non seulement les réponses virologiques précoces pourront au mieux définir la réponse à un nouveau traitement chez un non-répondeur, mais un bon résultat à 4 semaines encouragera le malade dans sa qualité d'observance et un mauvais résultat permettra de changer de stratégie sans perte de temps et de démarrer un traitement d'entretien.

On considère qu'en l'absence d'une réduction de 2 logs₁₀ de la charge virale (ou une division par 100) à la semaine 12, il n'y a pas d'espoir de RVP. A plus de 2 logs₁₀, la valeur prédictive n'est que de 5 % alors qu'elle est de 61 % pour une PCR négative, c'est-à-dire que seuls 5 % des patients auront une chance d'être répondeurs au traitement contre 61 % chez les patients ayant une PCR négative c'est-à-dire une charge virale indétectable.

On peut alors décider, selon l'état du foie, soit d'arrêter, soit d'envisager le traitement de maintenance, appelé aussi traitement d'entretien ou suspensif car il contribue très souvent à suspendre la progression de la fibrose.

Dans le cas d'une réponse virologique précoce, le traitement sera poursuivi pendant 72 semaines.

La non-réponse par « résistance virologique »

Deux options thérapeutiques s'offrent aux patients et cette décision va dépendre du stade de fibrose :

- 1) continuer le traitement pour stabiliser la fibrose si besoin (pour les stades F3/F4) ;
- 2) arrêter et le reprendre plus tard en changeant les doses ou la durée (F0/F2).

La reprise d'une bithérapie pégylée aux doses usuelles peut être proposée comme cela a été réalisé dans les deux essais HALT-C et EPIC cités plus haut. Les chances d'obtenir une RVP dépendent de la thérapie utilisée la première fois. Elles sont de 20 % chez les non-répondeurs à une bithérapie standard mais sont très inférieures chez les non-répondeurs à la bithérapie pégylée.

Une bithérapie pégylée « renforcée » peut être proposée avec des doses d'induction ou avec des modulations de la durée du traitement du fait de la réponse virologique lente.

Une étude de phase II randomisée ouverte multicentrique portant sur 72 patients a démontré qu'en cas de non-réponse à une bithérapie standard IFN/ribavirine chez des patients de génotype 1, des doses d'induction d'IFN peg -2a (Pegasys®) (360 ou 270 µg/sem pendant 12 semaines suivies de 36 semaines aux doses usuelles) par comparaison à 180 µg/sem pendant 48 semaines permettait d'obtenir une RVP de 38 % pour ceux traités par 360 µg par semaine, 30 % pour ceux traités à 270 µg contre 18 % pour ceux traités par 180 µg (6).

Une autre étude montre qu'un traitement de 48 semaines par de forte doses d'IFN peg -2b (Viraféron-peg®) à la dose de 3 µg/kg/sem associée à la ribavirine à forte dose (1,3 à 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 RVP chez 14 % des 235 malades (7 et 8).

Il n'existe pas de données 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 RVP chez les patients naïfs, de génotype 1, n'ayant pas de négativation de l'ARN du VHC à S4 et ayant une charge virale à S12 comprise entre 50 et 50 000 UI/L (Voir le Jds n°190).

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.

L'adaptation de la posologie de la ribavirine est aussi une alternative. L'équipe de Jacobsen (9) a inclus, de façon prospective, 4 913 patients dans 3 groupes. La RVP était significativement plus importante si la posologie de ribavirine était adaptée au poids (800-1400mg) versus une posologie fixe de 800 mg, uniquement pour les génotypes 1 avec une charge virale > 600 000 UI/ml : 32 % versus 27 %. La dose d'induction revient aussi dans l'étude REPEAT (10), avec des résultats préliminaires sur 856 patients, après 12 sem de période d'induction. Dans le groupe dose d'induction (360 µg/kg/sem pendant 12 semaines puis 180 µg ensuite), la diminution de la charge virale de plus de 2 log était significativement supérieure (62 % versus 45 %).

Les traitements d'entretien

Le traitement d'entretien a pour but de prévenir l'aggravation de la fibrose et la survenue des complications de celle-ci (cirrhose, puis décompensation). Le concept est de combiner des médicaments pouvant agir à différents stades de la fibrogenèse ou de la fibrolyse (voir Jds n°188 sur les anti-fibrosants). Des molécules sont en cours d'évaluation : pentoxyphilline avec ou sans vitamine E, sartans, (essais Pento et Fibrosar de l'ANRS) interleukine 10, etc. Actuellement l'interféron semble la molécule anti-fibrosante la plus intéressante. La preuve de son efficacité anti-fibrosante et son rôle dans le traitement d'entretien ont été suggérés par plusieurs études. Une étude pilote a montré une réduction significative de l'activité nécrotico-inflammatoire en cas de prolongation de 6 à 30 mois du traitement par IFN standard par comparaison à l'absence de traitement chez 53 patients non répondeurs virologiques à six mois, mais ayant une réponse histologique (11). Une autre étude contrôlée a montré chez 57 patients répondeurs biochimiques (baisse des transaminases), après un an de traitement par IFN, à dose modérée en fonction de la réponse biochimique sur la diminution de la fibrose (12).

Trois protocoles de maintenance avec de l'IFN peg à faible dose sont actuellement en cours (HALT-C, COPILOT et EPIC). Les premiers résultats sont encourageants. Ils montrent que l'IFN peg -2b à faible dose (0,5 µg/kg/sem) comparé à la colchicine permet de réduire de façon significative à deux ans, chez les patients ayant une fibrose sévère, la survenue d'hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes et ralentit la détérioration de la fonction hépatique.

Conclusion

Chez les malades non répondeurs à un traitement par interféron pégylé ou non, un algorithme thérapeutique peut être proposé. (voir page précédente).

En cas d'insuffisance thérapeutique, retraiter par une bithérapie pégylée à dose optimale, en traitant les effets indésirables, est la meilleure solution. Il faut mettre en place une éducation thérapeutique maximale afin d'éviter de réduire les doses de médicaments et la durée du traitement. L'anémie et la neutropénie devront être traitées par les facteurs de croissance. Le suivi psychologique devra être assuré avant même le début du traitement et la participation de l'entourage est essentielle pour obtenir une observance maximum.

Les problèmes du surpoids et de l'insulinorésistance doivent être pris en compte. L'insulinorésistance est un état physiopathologique au cours duquel une augmentation du taux d'insuline est nécessaire pour maintenir la glycémie à une valeur normale. Au stade précoce de l'insulinorésistance, les taux d'insuline augmentent pour compenser la résistance, ce qui permet à la glycémie de rester normale. Avec le temps, la sécrétion pancréatique peut diminuer, une hyperglycémie et un diabète peuvent en résulter. L'insulinorésistance fait partie des anomalies métaboliques constatées chez les séropositifs au VIH traités par les antirétroviraux ou chez des malades atteints d'hépatites virales en cirrhose. Elle est sans doute le phénomène central de ces anomalies et c'est un facteur important de non-réponse. La sédentarité, le tabac, l'alcool, la mauvaise alimentation sont des facteurs aggravants de l'insulinorésistance.

L'utilisation des cinétiques virales précoces (J0, S4, S12) permet de fixer les durées de traitement. En cas de réponse virologique, le traitement sera maintenu de 48 à 72 semaines en fonction de la cinétique virale. En cas d'inefficacité virologique, on se posera la question de la résistance virologique et il faudra discuter de la nécessité d'un traitement d'entretien.

A contrario, dans les cas de non-réponse du fait de la résistance virologique, c'est l'état du foie qui décidera de la démarche thérapeutique. Chez les malades sans fibrose importante, il sera possible de continuer une simple surveillance en attendant les nouvelles molécules et en cas de symptômes (cryoglobulinémie, etc.) ou d'une demande forte de la part du patient, on pourra lui proposer de l'inclure dans des protocoles antiviraux renforcés.

Pour les patients ayant une fibrose importante, il est possible de leur proposer une inclusion dans des protocoles adaptés : induction, modulation de doses, durée renforcée ou combinaisons multiples : Amantadine, immunothérapie, interleukine, autres interférons, pioglitazone, etc. ou des protocoles avec des anti-fibrosants : pentoxyphilline, vitamine E, sartans etc. L'important étant de ne pas attendre « les bras ballants » de mythiques nouvelles molécules car la fibrose avancée évolue vite, plus vite que le développement des molécules.

Michel Bonjour