

**PRISE EN CHARGE DES HEPATITES CHRONIQUES VIRALES C
NON-REPONDEURS AU TRAITEMENT**

**MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WHICH FAILED TO
RESPOND TO PREVIOUS TREATMENT**

Jean- Pierre BRONOWICKI, Abdelbasset NANI, Hélène BARRAUD

CHU de Nancy - Hépato-gastroentérologie - INSERM U724 - 54500 Vandoeuvre les Nancy -

Téléphone : 0383153364 – Télécopie : 0383153633

TABLE DES MATIERES

Introduction

Déterminants de la non réponse et de la rechute virologiques

Facteurs liés aux patients

Durée de traitement insuffisante

Le retraitement par bithérapie pegylée a-t-il un intérêt chez les patients en échec thérapeutique ?

Autres stratégies testées

Renforcement du traitement par PEG-interféron et/ou ribavirine ?

Intérêt des autres molécules

Amantadine

Interféron consensus

Inerféron gamma

Albinterféron α -2b

Immunomodulateurs

Anti-viraux spécifiques

Faut-il proposer un traitement suspensif ?

Conclusion

RÉFÉRENCES

CONTENTS

Introduction

Predictive factors of non response and virological relapse

Factors related to patient

Duration of treatment

Is retreatment with peginterferon useful in patients with therapeutic failure ?

Other strategies

High dose peginterferon and for ribavirin

Other drugs

Amantadine

Consensus interferon

Gamma interferon

α -2b albinterferon

immunomodulators

specific antiviral drugs

Very-long term therapy

Conclusion

Introduction

La non-réponse virologique est définie par un ARN du VHC qui reste détectable en fin de traitement. Elle doit être distinguée de la rechute qui est caractérisée par un ARN viral indétectable en fin de traitement mais réapparaissant à distance de l'arrêt de ce dernier. Dans les études d'enregistrement du PEG-interféron α -2a et du PEG-interféron α -2b et de la ribavirine, les taux de non réponse virologique variaient de 31 à 35 % [1,2] et le pourcentage de rechute était de 18 % chez les malades ayant présenté une réponse virologique en fin de traitement [1,2]. Ces échecs thérapeutiques peuvent être dus à 2 situations bien différentes qui peuvent conditionner la stratégie thérapeutique future à adopter chez un malade : 1) soit il existe une véritable résistance virologique qui est retrouvée chez environ 12 % des patients naïfs [3] ; 2) soit il y a eu échec en raison d'un traitement insuffisant (comorbidité, traitement par monothérapie, réductions des doses, arrêt prématuré...). La prévention de l'échec thérapeutique passe par une bonne connaissance des facteurs prédictifs de non réponse ou de rechute avant et pendant le traitement.

Déterminants de la non réponse et de la rechute virologiques

Facteurs liés aux patients

Certaines caractéristiques cliniques des malades comme le surpoids, l'insulinorésistance et la consommation chronique d'alcool peuvent avoir un impact négatif sur la réponse virologique. Le surpoids est un facteur de comorbidité qui augmente le risque de stéatose et de fibrose sévère qui sont 2 facteurs indépendants de résistance au traitement [1,2,4,5]. L'obésité est par ailleurs un facteur de risque indépendant de carcinome hépatocellulaire [6]. Ainsi, le surpoids diminue la réponse virologique soutenue (RVS) à la bithérapie pegylée qui passe de 62-66 % chez les malades de moins de 65 kg, à 45-49 % chez les patients de plus de 85 kg [1,2]. Le surpoids favorise l'insulinorésistance qui est également un facteur indépendant de moindre

réponse à la bithérapie pegylée [7]. La consommation excessive d'alcool est associée à une moins bonne réponse aux traitements par interféron [8]. Une étude récente montre que la consommation excessive d'alcool diminue l'accès au traitement, augmente le nombre d'arrêts du traitement et diminue ainsi la RVS. Cependant, les patients alcooliques qui poursuivent leur traitement ont une RVS similaire aux patients abstinents [9].

Au vu de ces résultats, il paraît impératif, avant de débiter un traitement ou un retraitement, d'essayer d'obtenir une perte de poids efficace qui pourrait corriger l'insulinorésistance et donc améliorer la RVS. L'effet des glitazones, molécules qui améliorent l'insulinorésistance, est actuellement évalué dans le traitement de l'hépatite C en association avec la bithérapie pegylée. Il est également nécessaire d'avoir une prise en charge spécifique de l'alcoolisme qui pourrait améliorer l'observance du traitement.

L'observance au traitement a un impact sur la RVS, essentiellement chez les patients infectés par un génotype 1. Ainsi l'analyse rétrospective des études d'enregistrement du PEG-interféron α -2b a montré que les patients recevant moins de 80 % de la dose de PEG-interféron et/ou de ribavirine ($> 10,6$ mg/kg) avaient un taux de RVS de 34 % contre 63 % ($p = 0,008$) chez les patients ayant reçu plus de 80 % des doses prévues [10]. Une réduction des doses durant les 12 premières semaines de traitement étaient également associée à une diminution du taux de réponse virologique précoce à S12 [10,11]. Plus récemment, il a été montré à partir des études d'enregistrement du PEG-interféron α -2a que 43 % des patients naïfs infectés par un génotype 1 ont diminué ou arrêté la ribavirine et 27 % ont diminué le PEG-interféron. Dans plus de 50 % des cas, la diminution des doses de ribavirine était due à l'existence d'une anémie [12]. Dans cette étude, l'impact de la diminution de la ribavirine sur la RVS semblait plus important que celui de la diminution du PEG-interféron. Cependant, des diminutions modérées de ribavirine (< 40 %) ne modifiaient pas les chances de RVS. Seule une diminution significative de plus de 40 % de la dose de ribavirine semblait avoir un

impact significatif sur la RVS. Ainsi, le taux de RVS était de 33 % chez les malades ayant reçu moins de 60 % de la dose de ribavirine contre 64 % chez les malades ayant reçu plus de 60 % de la dose ($p < 0,0001$). Ceci était dû essentiellement à une augmentation du taux de rechute. L'arrêt de la ribavirine diminue significativement les chances de RVS. Une étude randomisée prospective française réalisée chez des patients naïfs infectés par un génotype 1 a montré que l'arrêt de la ribavirine après la 24^{ème} semaine de traitement chez les patients ayant un ARN indétectable à S24 exposait les malades à un risque accru d'échappement et de rechute [13]. Chez les patients non répondeurs à une bithérapie classique et retraités par PEG-interféron α -2a plus ribavirine, la diminution des doses de PEG-interféron durant les 20 premières semaines de traitement avait un impact significatif sur la réponse virologique à S20 et sur la RVS. Le taux de RVS était de 17 % chez les malades ayant reçu plus de 97 % de la dose de PEG-interféron pendant les 20 premières semaines de traitement contre 7 % chez les malades ayant reçu une dose inférieure ou égale à 60 % [14]. A l'inverse, dans cette étude, la diminution de ribavirine n'avait pas d'impact sur la réponse virologique à S20 et sur la RVS [14]. Les diminutions de doses de ribavirine pourraient être évitées par la prescription d'érythropoïétine [15]. En l'absence d'AMM dans cette indication, l'AFSSAPS a mis en place un protocole thérapeutique temporaire permettant l'utilisation de l'érythropoïétine chez les patients traités par bithérapie et ayant une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égale à 10 g/dl. L'objectif est de maintenir la pleine dose de ribavirine pendant toute la durée du traitement. Les diminutions de doses de PEG-interféron pourraient être évitées en ne respectant pas de façon stricte les règles de diminution de doses telles qu'elles sont définies dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), qui recommande de diminuer de moitié la dose de PEG-interféron à partir de 750 polynucléaires neutrophiles/mm³ et d'arrêter temporairement en cas de neutropénie $< 500/\text{mm}^3$. Il semblerait qu'il n'y ait pas de risque à laisser la pleine dose de PEG-interféron en cas de neutropénie $> 500/\text{mm}^3$ à condition de

renforcer la surveillance hématologique et clinique (recherche d'infection). En cas de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$), un traitement par facteur de croissance doit être discuté pour permettre la poursuite du traitement à pleine dose [16]. En cas de thrombopénie, le RCP recommande de diminuer la dose d'interféron uniquement si les plaquettes sont inférieures à $50000/\text{mm}^3$ et de l'arrêter temporairement en cas de thrombopénie $< 25000/\text{mm}^3$.

Les effets secondaires cliniques peuvent également avoir un impact négatif sur l'observance et donc sur la RVS. Pour améliorer l'observance, il paraît donc impératif de bien informer le malade et sa famille sur les effets secondaires de la bithérapie avant de commencer le traitement et de respecter autant que possible la motivation ou non du malade par rapport au traitement en fonction de ses impératifs personnels, familiaux et/ou professionnels. Il est conseillé de faire une évaluation psychiatrique avant et pendant le traitement. En cas de syndrome dépressif préexistant, un traitement préventif par un antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine (paroxétine, citalopram, fluoxétine, sertraline...) permet le plus souvent d'instaurer et de maintenir un traitement antiviral à pleine dose [17,18]. En cas d'irascibilité un avis psychiatrique doit être demandé mais un traitement par faibles doses d'amisulpride permet souvent d'améliorer les symptômes et donc de maintenir une bonne observance [19].

Durée de traitement insuffisante

La rechute virologique est plus fréquente chez les patients présentant une réponse virologique lente (environ 25 % des malades tous génotypes confondus) [3] et n'ayant pas reçu un traitement suffisamment long. Ainsi, le taux de rechute est beaucoup plus élevé chez les patients génotype 1 traités pendant 48 semaines et ayant présenté une négativation de l'ARN du VHC uniquement entre S12 et S24 par rapport aux patients qui avaient un ARN indétectable ($< 50 \text{ UI/ml}$) à la 12^{ème} de traitement par bithérapie pegylée (60 % de rechute vs

15 %). Il a été suggéré, chez ces patients, qu'un traitement de 72 semaines diminuait de façon significative le risque de rechute et par la même augmentait le taux de RVS [20]. Cette donnée a été confirmée récemment par une étude randomisée prospective qui a comparé 48 semaines versus 72 semaines de traitement par PEG-interféron α -2b plus ribavirine chez des malades ayant une diminution de 2 log₁₀ de la charge virale à S12 mais ayant « négativé » leur ARN uniquement entre S12 et S24. La RVS était de 38 % dans le bras « 72 semaines » contre 18 % dans le bras « 48 semaines » ($p = 0,026$) [21]. Chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3, un ARN détectable (> 50 UI/ml) après 4 semaines de traitement par PEG-interféron α -2a plus 800 mg de ribavirine est fortement prédictif de mauvaise réponse virologique, puisque dans ce groupe (environ 36 % des malades), le taux de RVS n'est que de 45 % après 24 semaines de traitement contre 85 % chez les malades ayant « négativé » leur ARN à S4 [22]. Chez ces patients génotype 2 ou 3 rechuteurs, une nouvelle bithérapie pegylée de 48 semaines permettrait d'obtenir un taux de RVS de 55 % [23]. Ces résultats suggèrent l'intérêt d'un traitement « à la carte » en fonction des profils de réponses virologiques précoces.

Le retraitement par bithérapie pegylée a-t-il un intérêt chez les patients en échec thérapeutique ?

Deux grandes études multicentriques ont testé l'efficacité d'une bithérapie pegylée chez les patients en échec thérapeutique. La première est une étude multicentrique internationale testant l'efficacité du PEG-interféron α -2b 1,5 μ g/kg/semaine plus ribavirine (de 800 à 1400 mg/j) chez plus de 2200 malades ayant une fibrose \geq F2 (METAVIR) et ayant présenté soit une non-réponse, soit une rechute après un traitement associant interféron α (standard ou pegylée) et ribavirine [24]. Les patients ayant un ARN indétectable à S12 poursuivaient la bithérapie pegylée jusqu'à S48 alors que les patients ayant un ARN détectable à S12 devaient

normalement interrompre la bithérapie pour être inclus dans une étude comparant un traitement suspensif par PEG-interféron α -2b à faible dose à l'absence de traitement. Cependant jusqu'en novembre 2003, les patients ayant un ARN détectable mais une diminution de la charge virale d'au moins 2 log ont été autorisés à poursuivre la bithérapie jusqu'à S48 et de novembre 2003 à octobre 2004, seuls les patients ayant une charge virale ≤ 750 UI/ml à S12 étaient autorisés à poursuivre la bithérapie. Les résultats montrent un pourcentage de RVS global de 22 %. Les taux de RVS étaient globalement de 14 % chez les non répondeurs et de 38 % chez les rechuteurs. L'analyse en régression logistique a montré que le génotype, la charge virale, le score de fibrose, le type de traitement antérieur et le type de réponse antérieure étaient des facteurs prédictifs indépendants de RVS. Le tableau 1 résume les taux de RVS en fonction de ces différents facteurs. L'élément le plus original de cette étude est la forte valeur prédictive positive de la négativation de l'ARN du VHC à S12 avec un taux de RVS de 56 % alors que les patients avec un ARN > 750 UI/ml avaient un taux de RVS de 0 %. Pour ces derniers malades, il serait intéressant de connaître le profil de réponse à S24 pour savoir s'il s'agit de non répondeurs vrais ou de répondeurs tardifs. Dans ce dernier cas, un traitement prolongé pourrait être discuté alors qu'un arrêt prématuré de traitement devrait être discuté pour les autres.

L'étude HALT-C est une étude multicentrique américaine testant l'efficacité du PEG-interféron α -2a 180 μ g/semaine plus ribavirine (1000-1200 mg/j) chez plus de 1350 malades ayant une fibrose en pont ou une cirrhose (score de fibrose Ishak 3-6) et ayant présenté une non-réponse à un traitement par interféron α standard avec ou sans ribavirine [25]. La réponse virologique était évaluée chez tous les malades à S20 et la bithérapie était poursuivie jusqu'à S48 chez tous les malades ayant un ARN indétectable. Parmi les 604 premiers malades inclus, 35 % étaient répondeurs à S20. Le taux de RVS était de 28 % chez les malades ayant reçu antérieurement une monothérapie par interféron α et seulement de 12 %

chez ceux ayant reçu antérieurement une bithérapie. L'analyse en régression logistique a montré que le type de traitement antérieur (mono vs bithérapie), le génotype, la charge virale, la gravité de la fibrose étaient des facteurs prédictifs indépendants de RVS. Ainsi le taux de RVS n'était que de 6 % chez les 82 malades cirrhotiques infectés par génotype 1 avec une charge virale élevée ayant été traités préalablement par une bithérapie standard.

Les résultats de ces 2 études suggèrent qu'un nouveau traitement par bithérapie pegylée paraît licite chez les rechuteurs à une monothérapie et à une bithérapie standard et chez les non répondeurs à une monothérapie. Le bénéfice d'une bithérapie pegylée paraît plus faible chez les non répondeurs à une bithérapie standard (17 % de RVS) surtout en cas de fibrose sévère mais reste cliniquement pertinente en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. En revanche, le bénéfice d'un nouveau traitement paraît très incertain chez les non répondeurs à une bithérapie pegylée sauf si le premier traitement a dû être diminué ou arrêté précocement en raison des effets secondaires biologiques et/ou cliniques. Dans ce cas une reprise d'une bithérapie pegylée peut être discutée sous réserve d'une gestion attentive des effets secondaires en cours du retraitement pour éviter au maximum les réductions de posologie.

Autres stratégies testées

Renforcement du traitement par PEG-interféron et/ou ribavirine?

L'étude RENEW a comparé un traitement par PEG-interféron α -2b 3 μ g/kg/semaine en une seule injection plus ribavirine (800-1400 mg/j) versus PEG-interféron α -2b 1,5 μ g/kg/semaine plus ribavirine (800-1400 mg/j) chez des patients n'ayant pas répondu à une bithérapie standard. Parmi les 704 malades traités, 91 % étaient infectés par un génotype 1. Le taux de RVS était de 17 % dans le bras induction contre 12 % dans le bras traitement standard ($p = 0,03$). La tolérance clinique et hématologique était similaire dans les deux

groupes de malades. La proportion de réduction de traitement était respectivement de 37 % et de 45 % dans les groupes PEG-IFN 1,5 µg/kg/semaine et PEG-IFN 3 µg/kg/semaine. Les taux d'arrêts de traitement pour effets indésirables étaient de 11 % dans le groupe bithérapie pegylée standard et de 13 % dans le groupe bithérapie pegylée renforcée [26]. Ce gain de 5 % reste néanmoins modeste et doit être confronté à l'augmentation significative du coût du traitement.

Il y a très peu d'étude qui ont testé des stratégies de retraitement chez les patients non répondeurs à une bithérapie pegylée. L'étude REPEAT a comparé plusieurs stratégies thérapeutiques chez des malades non répondeurs à un traitement par PEG-interféron α -2b > 1 µg/kg/sem + ribavirine > 800 mg/j pendant au moins 12 semaines. 950 malades non répondeurs ont été randomisés dans les 4 bras thérapeutiques suivants : 1) PEG-interféron α -2a 360 µg/semaine en une injection pendant 12 semaines puis PEG-Interféron α -2a 180 µg/semaine pendant 60 semaines (317 malades, 64 % hommes, âge moyen 48,1 ans, 91 % génotype 1, 25 % cirrhose), 2) PEG-interféron α -2a 360 µg/semaine en une injection pendant 12 semaines puis PEG-Interféron α -2a 180 µg/semaine pendant 36 semaines (156 malades, 60 % hommes, âge moyen 48,8 ans, 91 % génotype 1, 29 % cirrhose) 3) PEG-interféron α -2a 180 µg/semaine pendant 72 semaines (156 malades, 69 % hommes, âge moyen 49,4 ans, 91 % génotype 1, 30 % cirrhose), 4) PEG-interféron α -2a 180 µg/semaine pendant 48 semaines (313 malades, 68 % hommes, âge moyen 48,5 ans, 91 % génotype 1, 28 % cirrhose) [27].

Le retraitement par induction n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en termes de RVS. En regroupant les malades traités respectivement 72 semaines et 48 semaines, la RVS était significativement supérieure chez les malades traités 72 semaines par rapport à ceux traités 48 semaines (16 % vs 8 %, $p=0,0006$). En cas d'ARN VHC détectable (> 50 UI/mL) à S12, la RVS était très faible quel que soit le schéma thérapeutique (2 à 6 %). La tolérance des

schémas d'induction semblait similaire à celle des schémas sans induction. Les arrêts de traitement étaient moins nombreux dans les bras 48 semaines (27 % vs 42-43 % dans les bras 72 semaines) [27]. Il a été suggéré que 2 injections hebdomadaires de PEG-interféron α permettraient d'obtenir une RVS chez des patients non répondeurs à une bithérapie classique ou pegylée [28,29]. Un essai multicentrique national s'adressant aux malades infectés par un génotype 1 non répondeurs à une bithérapie pegylée est entrain de tester l'intérêt d'une augmentation des doses de PEG-interféron α -2a en une ou deux injections par semaine associée ou non à une augmentation des doses de ribavirine. L'intérêt d'une augmentation des doses de ribavirine sur la RVS n'a pas été démontré chez les patients non répondeurs. Par contre, chez les patients naïfs de génotype 1, une étude contrôlée a montré le bénéfice d'une augmentation des doses de ribavirine (15,2 mg/kg/j vs 13,3 mg/kg/j) sur la RVS (49 % versus 29 %), sous couvert d'érythropoïétine [30]. Cependant, il faut interpréter ces résultats avec prudence tant qu'ils n'ont pas encore été confirmés par de larges études randomisées.

Intérêt des autres molécules

- Amantadine

L'intérêt de l'amantadine chez les patients non répondeurs est discuté. Une méta-analyse a montré que la trithérapie interféron, ribavirine plus amantadine n'apportait pas de bénéfice supplémentaire par rapport à une bithérapie interféron plus ribavirine chez les patients naïfs et rechuteurs. En revanche, la trithérapie augmenterait d'environ 8 % les chances de RVS chez les patients non répondeurs, ce qui représenterait un gain significatif [31]. Cependant, les 12 études ayant permis cette méta-analyse ont inclus essentiellement des patients non répondeurs à une monothérapie par interféron α . Une étude plus récente, comparant la trithérapie pegylée versus la bithérapie pegylée chez des patients non répondeurs à une bithérapie standard, n'a montré aucun gain en terme de RVS chez les patients recevant de

l'amantadine (29,6% de RVS dans le bras bithérapie versus 21,7 % dans le bras trithérapie) [32]. Par ailleurs, aucune étude n'a évalué l'intérêt d'une trithérapie PEG-interféron α , ribavirine et amantadine chez les malades non répondeurs à une bithérapie pegylée mais vu son manque d'efficacité chez les non répondeurs à une bithérapie standard, il paraît peu probable qu'elle apporte un quelconque bénéfice dans cette population.

- Interféron consensus

Différentes études, essentiellement publiées sous forme de résumé, ont montré qu'un retraitement avec des fortes doses quotidiennes d'interféron consensus plus ribavirine pouvait avoir un intérêt dans le retraitement des patients non répondeurs à une bithérapie standard et même à une bithérapie pegylée [33,34]. L'intérêt pratique de cette stratégie est cependant devenu quasi nul car l'interféron consensus n'est plus disponible en France depuis 2006.

- Interféron gamma

L'interféron gamma potentialise l'effet anti-viral de l'interféron α dans le modèle réplicon. Récemment une étude multicentrique française a évalué l'intérêt de l'adjonction de l'interféron gamma chez des patients qui n'avaient pas répondu à une bithérapie pegylée et qui restaient non répondeurs après 12 semaines de retraitement par une bithérapie PEG-interféron α -2a 180 μ g/semaine plus ribavirine. Parmi ces patients, 41 % (20/49) avaient une réponse virologique précoce à S12 et 47 % (23/49) étaient des non répondeurs stricts et ont été traités dans un deuxième temps par une trithérapie PEG-interféron, ribavirine et interféron gamma. Aucun bénéfice en terme de réponse virologique n'a pu être observé [35].

- Albinterféron α -2b

L'albinterféron α -2b (ex albuféron) est une protéine de fusion d'interféron α et d'albumine ne nécessitant qu'une injection toutes les 2 voire 4 semaines. Les résultats d'une phase 2 chez 115 patients non répondeurs à une bithérapie standard ou pegylée ont été présentés en congrès. Cette étude comportait les 5 bras suivants : bras a) 1200 μ g/4semaines (n=24, 63 %

de non répondeurs à une bithérapie pégylée, 92 % génotype 1), bras b) 900 µg/2semaines (n=23, 65 % de non répondeurs à une bithérapie pégylée, 87 % génotype 1), bras c) 1200 µg/2semaines (n=24, 67 % de non répondeurs à une bithérapie pégylée, 100 % génotype 1), bras d) 1500 µg/2semaines (n=22, 73 % de non répondeurs à une bithérapie pégylée, 95 % génotype 1), bras e) 1800 µg/2semaines (n=22, 91 % de non répondeurs à une bithérapie pégylée, 95 % génotype 1). Chez l'ensemble des patients, les taux de RVS étaient respectivement de 25 %, 30 %, 13 %, 9 % et 9 % du bras a au bras e. Chez les patients infectés par un génotype 1 et non répondeurs à une bithérapie pegylée le taux de RVS était de 11 % tous bras confondus. Les fortes doses d'albinterféron se semblaient pas plus efficaces [36]. Le bénéfice par rapport à une bithérapie pégylée semble être modeste et demande à être contrôlé sur un plus grand nombre de patients.

- Immunomodulateurs

Des immunomodulateurs pouvant potentialiser l'effet de l'interféron comme la thymosine- α , les activateurs des récepteurs TLR 7 et 9 (Isatoribine, Cpg 10101) sont actuellement en cours d'évaluation chez les patients en échec thérapeutique.

- Anti-viraux spécifiques

Différents anti-viraux spécifiques du VHC sont actuellement en cours de développement chez les patients naïfs infectés par un génotype 1. Parmi ces inhibiteurs spécifiques ont retrouvé des **anti-protéases** comme le telaprevir (Vx950, laboratoires Vertex), le boceprevir (Schering Plough) et des **inhibiteurs de la RNA-polymérase** qui sont testés en association avec la bithérapie pegylée. Le telaprevir est actuellement évalué chez les patients non répondeurs et rechuteurs après une bithérapie pegylée. Des résultats préliminaires de cette étude ont été dévoilés récemment. Les taux de réponses virologiques 12 semaines après l'arrêt d'un traitement associant PEGinterféron α -2a + ribavirine + telaprevir pendant 12 semaines suivi de 12 semaines de PEGinterféron α -2a + ribavirine étaient respectivement de 73 % chez les

rechuteurs et de 41 % chez les non répondeurs. Dans ces populations, le risque de sélectionner une souche de VHC multi-résistante doit être pris en compte et évalué de façon rigoureuse surtout chez les vrais non répondeurs à une bithérapie pegylée chez qui le risque paraît maximal. Ainsi parmi les patients non répondeurs à une bithérapie pegylée, 2 malades ont présenté un échappement après 2 semaines de trithérapie. Le séquençage des souches virales chez ces 2 malades ont montré les variants de résistance V36M/R155K (résistance sévère) au moment de l'échappement [37].

Faut-il proposer un traitement suspensif ?

Le traitement suspensif a pour objectif, chez les patients en échec virologique, de prévenir l'aggravation de la fibrose et la survenue des complications chez les patients cirrhotiques. L'interféron semblait être la molécule anti-fibrosante la plus prometteuse car plusieurs études avaient suggéré son efficacité in vitro, in vivo et chez l'homme. Une étude pilote a montré une réduction significative de l'activité nécrotico-inflammatoire (sans impact significatif sur la fibrose) en cas de prolongation de 6 à 30 mois du traitement par interféron standard par comparaison à l'absence de traitement chez 53 patients non répondeurs virologiques à 6 mois, mais ayant une réponse histologique [38]. Une autre étude contrôlée a montré chez 57 patients répondeurs biochimiques, après un an de traitement par interféron, l'intérêt de la prolongation du traitement par interféron à dose modulée en fonction de la réponse biochimique sur la diminution de la fibrose [39]. Par ailleurs, une étude non contrôlée a montré chez 159 patients non répondeurs à une bithérapie standard l'intérêt d'un traitement d'entretien à dose modulée (0,5 à 1 µg/kg/semaine) pendant 36 mois sur la progression de la fibrose six mois après l'arrêt du traitement [40]. Trois grandes études multicentriques ont ou sont en train de tester le traitement d'entretien par interféron pegylée à faible dose [24,25,41,42].

L'étude COPILOT est une étude randomisée prospective américaine devant inclure 600 malades ayant une hépatite chronique C n'ayant pas répondu à un traitement à base d'interféron [41]. Tous les malades avaient un score d'ISHAK de fibrose >3 , 83 % avaient une cirrhose avec un score de CHILD ≤ 7 et 40 % une hypertension portale. Les malades étaient randomisés pour recevoir soit PEG-interféron α -2b 0,5 μ g/kg/semaine, soit colchicine 2 x 0,6 mg/jour. Le critère principal de jugement était la survenue d'une des complications suivantes : décès, transplantation hépatique, CHC, rupture de VO, aggravation de 2 points du score de Child-Pugh. Les résultats finaux à 4 ans sont décevants. Au terme de l'étude, il n'y a pas de différence au global, en ITT, entre les deux groupes en termes de survenue d'événements indésirables (décès, transplantation, aggravation de 2 points du score de Child Pugh, hémorragie digestive ou CHC), y compris dans le groupe avec une hypertension portale ($p = 0,057$). En per protocole, chez les patients ayant initialement une hypertension portale, le traitement par interféron réduit significativement la survenue d'événements ($p = 0,0038$).

Quarante neuf % des patients ont arrêté le traitement avant la quatrième année, ce qui pose le problème de la « durabilité » du traitement de maintenance. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car il est possible qu'ils révèlent plus un effet délétère de la colchicine qu'un effet bénéfique de l'interféron. En effet, une étude comparant interféron versus interféron plus colchicine chez des malades ayant une hépatite chronique C avait montré une moins bonne réponse biochimique et virologique chez les malades ayant reçu de la colchicine [43].

HALT-C est une étude randomisée, multicentrique, contrôlée ouverte [42]. Plus de 1 000 malades non répondeurs après 20 semaines de retraitement par PEG-interféron α -2a 180 μ g/semaine plus ribavirine étaient randomisés en 2 groupes. Ces malades avaient une fibrose significative (Ishak ≥ 3). Cinq cent dix-sept malades (70 % hommes, âge moyen 51,1 ans,

95 % génotype 1, 40 % cirrhose) recevaient un traitement par PEG-IFN α -2a 90 μ g/sem et 533 (72 % hommes, âge moyen 50,1 ans, 92 % génotype 1, 41 % cirrhose) étaient simplement suivis sans traitement. Le traitement était mené sur 3,5 ans. Les malades cirrhotiques avaient un score de Child Pugh \leq 6. Ils n'avaient aucune complication hépatique. L'évènement clinique était défini par la décompensation de la maladie hépatique (ascite, encéphalopathie, hémorragie, infection du liquide d'ascite), un score de Child Pugh \geq 7, la survenue d'un CHC ou une augmentation de 2 points du score de fibrose Ishak. Au terme du suivi, les malades traités avaient une charge virale et une activité des transaminases plus basse, et un score d'inflammation moindre sur la biopsie hépatique par rapport aux malades non traités. En revanche les scores de fibrose étaient similaires entre les 2 groupes de malades. De la même manière, la survenue des événements cliniques étaient similaires entre les 2 groupes de malades (risque cumulé 34,1 % vs 33,8 %) et ceci même chez les malades cirrhotiques. Les résultats de la 3^{ème} étude randomisée (EPIC) sont en attente [24].

L'interféron- γ 1b possède également un effet anti-fibrosant. Une étude randomisée en double aveugle a testé l'effet anti-fibrosant de 2 doses d'interféron- γ 1b (200 μ g/semaine et 100 μ g/semaine) par rapport au placebo chez 502 malades ayant une hépatite chronique C avec un score de fibrose \geq 4 dans la classification d'Ishak. Après un an de traitement, il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme de progression de la fibrose et en terme de complications [44].

Une étude pilote a testé la ribavirine en monothérapie au long cours [45]. Elle a permis de montrer que 40 % des patients présentaient une normalisation des ALAT. Plus récemment, une petite étude randomisée ayant inclus 34 malades n'ayant pas présenté de réponse virologique après 24 semaines de bithérapie standard a testé l'effet histologique d'un traitement par ribavirine monothérapie versus placebo pendant 48 semaines. Les 17 malades ayant reçu la ribavirine ont présenté une diminution significative des ALAT et du score

nécro-inflammatoire à l'histologie par rapport au groupe placebo. Il existait une corrélation étroite entre la réponse biochimique et l'amélioration du score nécrotico-inflammatoire. En revanche aucun bénéfice sur le score de fibrose n'a pu être observé [46]). Ces résultats préliminaires renforcent l'intérêt de 2 études multicentriques menées par l'ANRS chez les patients en échec thérapeutique et testant des traitements d'entretien. L'étude ANRS HC 15 NRfi compare, chez plus de 400 malades non répondeurs à une bithérapie pegylée, une faible dose de PEGinterféron α -2b (0,5 μ g/semaine) plus placebo à une association PEGinterféron α -2b plus ribavirine pendant 3 ans. La ribavirine permettant souvent d'obtenir une réponse biochimique, il n'est pas impossible qu'une bithérapie d'entretien fasse mieux que l'interféron en monothérapie sur la prévention de la progression de la fibrose. L'étude HC 19 Fibrosar teste chez 200 malades les effets de l'ibesartan, donné 2 ans, sur la progression de la fibrose par rapport au placebo.

Sauf si les analyses de sous-groupe permettent de définir un sous groupe de malades pouvant bénéficier d'un traitement d'entretien par PEGinterféron (répondeurs biochimiques complets ?), il ne paraît actuellement plus licite de proposer ces traitements d'entretien à nos malades hors protocole.

Conclusion

Chez les patients en échec thérapeutique, il faut distinguer l'échec lié à un traitement insuffisant, de l'échec lié à une véritable résistance virologique malgré un traitement optimal. En cas d'échec lié à un traitement insuffisant, on peut proposer une bithérapie pegylée à dose optimale, en prévenant et en traitant les effets secondaires et en réalisant une cinétique virale à S4, S12, et S24. En cas d'efficacité virologique, le traitement sera poursuivi et sa durée sera adaptée en fonction de la cinétique virale et surtout de la tolérance du traitement. En l'absence d'efficacité virologique avec une diminution de la charge virale de moins de 2 log à

S12 ou un ARN détectable à S24 se posera la question de la résistance virologique et de l'indication d'une autre stratégie (renforcement ou traitement suspensif...) dans le cadre d'une étude clinique. Ainsi, un nouveau traitement par bithérapie pegylée paraît licite chez les rechuteurs à une monothérapie et à une bithérapie standard et chez les non répondeurs à une monothérapie. En revanche, le bénéfice d'une bithérapie pegylée standard paraît faible chez les non répondeurs à une bithérapie standard surtout en cas de fibrose sévère et paraît incertains chez les non répondeurs à une bithérapie pegylée sauf si le premier traitement a du être diminué ou arrêté précocement en raison des effets secondaires biologiques et/ou cliniques ou si les doses étaient d'emblée insuffisantes. Les résultats des grandes études randomisées testant l'effet anti-fibrosant des faibles doses d'interféron sont décevants. Il ne paraît actuellement plus licite de proposer ces traitements d'entretien à nos malades hors protocole.

Références

- [1] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- [2] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- [3] Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:250-7.
- [4] Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408-14.
- [5] Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.
- [6] Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-24.
- [7] Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.
- [8] Tabone M, Sidoli L, Laudi C, Pellegrino S, Rocca G, Della Monica P, et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002;9:288-94.

- [9] Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607-16.
- [10] McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
- [11] Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
- [12] Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-9.
- [13] Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;131:1040-8.
- [14] Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay K, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132:103-12.
- [15] Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.
- [16] Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard A, Broissand C, Sobesky R, Serpaggi J, et al. The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther* 2005;10:769-76.

- [17] Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005 ;42:793-8.
- [18] Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1091-9.
- [19] Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De Ledinghen V, et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1223-30.
- [20] Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
- [21] Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688-94.
- [22] Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
- [23] Berg C, Goncales FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006;13:435-40.
- [24] Poynard T, Schiff E, Terg R, Moreno Otero R, Flamm S, Schmidt W, et al. Sustained viral response (SVR) is dependent on baseline characteristics in the retreatment of

- previous alfa interferon /ribavirin (I/R) non-responders (NR): final results from EPIC3 program. *J Hepatol* 2008;48:S369.
- [25] Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
- [26] Gross JB, Johnson SJ, Kwo P, Afdhal N, Flamm S, Therneau T. Double dose peginterferon alfa-2b with weight-based ribavirin improves response for interferon/ribavirin non responders with hepatitis C: final results of "RENEW". *Hepatology* 2005;42:219A.
- [27] Jensen DM, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandao-Mello CE, Reddy KR, et al. Pegylated interferon alfa-2A (40KD) plus ribavirin (RBV) in prior non responders to pegylated interferon alfa-2B (12 KD)/RBV: final efficacy and safety outcomes of the repeat study. *Hepatology* 2007;46:291A.
- [28] Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tamé MR, Montagnani M, et al. Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study. *J Viral Hepat* 2005;12:536-42.
- [29] Hezode C, Bouvier-Alias M, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Dhumeaux D, Mallat A, Pawlotsky JM. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a administered every five days in combination with ribavirin in HCV genotype 1-infected patients with severe fibrosis not responding to weekly administration of peginterferon in combination with ribavirin. *Hepatology* 2006;44:322A.
- [30] Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alfa. *Hepatology* 2007;46:371-9.

- [31] Deltenre P, Henrion J, Canva V, Dharancy S, Texier F, Louvet A, et al. Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *J Hepatol* 2004;41:462-73.
- [32] Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Mancas A, et al. A randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1079-86.
- [33] Cornberg M, Hadem J, Herrmann E, Schuppert F, Schmidt HH, Reiser M, et al. Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: a randomized open-label pilot study. *J Hepatol* 2006;44:291-301.
- [34] Leevy CB, Chalmers C, Blatt L. Comparison of African-American and non African-American patients end of treatment response for PEG-IFN alpha-2a plus weight based ribavirin non responders retreated with IFN Alfacon-1 plus weight-based ribavirin. *Hepatology* 2004;40:240A.
- [35] Couzigou P, Pérusat S, Bourlière M, Bronowicki JP, Trimoulet P, Benhamou Y, et al. Ajout d'interferon-gamma 1b (ifn-gamma 1b) 16 semaines après l'initiation d'un traitement par peg-interferon alpha-2a (ifn alpha-2a)/ribavirine (riba) chez des patients porteurs d'une hépatite chronique c et non répondeurs a une 1ère ligne de traitement, essai anrs hc16 gammatri. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1083.
- [36] Rustgi V, Nelson D, Balan V, Sulkowski M, Lambiase L, Davis G, et al. A phase 2 dose escalation study of albuferon combined with ribavirin in non-responders to prior interferon-based therapy for chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2006;44:S50.
- [37] Poordad F, Shiffman M, Sherman K, Smith J, Yao M, George S, et al. A study of telaprevir (TVR) with peginterferon alfa-2a (P) and ribavirin (R) in subjects with well-

- documented prior P/R null response, non-response or relapse: preliminary results. *J Hepatol* 2008;48:S374.
- [38] Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology*. 1999;117:1164-72.
- [39] Alric L, Duffaut M, Selves J, Sandre K, Mularczyk M, Izopet J, et al. Maintenance therapy with gradual reduction of the interferon dose over one year improves histological response in patients with chronic hepatitis C with biochemical response: results of a randomized trial. *J Hepatol* 2001;35:272-8.
- [40] Kaiser S, Hass H, Lutze B, Gregor M. Long term low dose treatment with pegylated interferon alfa-2b leads to a significant reduction in fibrosis in chronic hepatitis C non responders patients. *J Hepatol* 2006;44:S217.
- [41] Afdhal NH, Levine R, Brown Jr R, Freilich B, O'Brien M, Brass C. Colchicine versus peg-interferon alfa 2b long term therapy: results of the 4 year copilot trial. *J Hepatol* 2008;48:S4.
- [42] Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C: results of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (Halt-C) trial. *Hepatology* 2007;46:290A.
- [43] Angelico M, Cepparulo M, Barlattani A, Liuti A, Gentile S, Hurtova M, et al. Unfavourable effects of colchicine in combination with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1459-67.
- [44] Pockros PJ, Jeffers L, Afdhal N, Goodman ZD, Nelson D, Gish RG, et al. Final results of a double-blind, placebo-controlled trial of the antifibrotic efficacy of interferon-

gamma1b in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis or cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:569-578.

[45] Zoulim F, Haem J, Ahmed SS, Chossegras P, Habersetzer F, Chevallier M, et al. Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of 95 patients. *J Viral Hepat* 1998;5:193-8.

[46] Hoofnagle JH, Ghany MG, Kleiner DE, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:66-74.

Tableau 1 Pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS) après retraitement par PEG-interferon α -2b plus ribavirine de malades en échec thérapeutiques.

Rate of sustained virological response (SVR) after retreatment with peginterferon α -2b and ribavirin of patients who failed to respond to a previous treatment.

	Non répondeurs à :			Rechuteurs à :		
	Peg-2b	Peg-2a	IFN α	Peg-2b	Peg-2a	IFN α
	N = 280	N = 196	N = 903	N = 180	N = 164	N = 300
Tous les malades	7 %	6 %	18 %	32 %	34 %	43 %
Géno1, fibrose F2	8 %	4 %	18 %	37 %	27 %	42 %
Géno1, fibrose F3	4 %	2 %	16 %	29 %	10 %	28 %
Géno1, fibrose F4	5 %	2 %	8 %	18 %	20 %	26 %
Géno2/3, fibrose F2	57 %	50 %	68 %	75 %	50 %	76 %
Géno2/3, fibrose F3	50 %	33 %	39 %	63 %	62 %	67 %
Géno2/3, fibrose F4	0 %	33 %	40 %	36 %	58 %	59 %

Les résultats sont donnés en fonction des facteurs prédictifs indépendants de RVS : type du traitement antérieur, type de non réponse, génotype et fibrose.

The results are given according to the independent predictive factors of SVR: type of previous treatment, type of non response, genotype and fibrosis.