

Hépatologie 2001: Interféron- α pégylé et ribavirine – le nouveau standard dans le traitement de l'hépatite C chronique

E. L. Renner

Environ 1% de la population suisse sont porteurs d'une infection chronique au virus de l'hépatite C (HCV). Environ 20% d'entre eux développent une cirrhose hépatique dans les vingt ans qui suivent l'infection et présentent dès lors une morbidité et une mortalité significatives: chaque année, environ 5% de ces individus développent une décompensation avec ascite, hémorragie sur varices œsophagiennes, encéphalopathie ou ictère; 2 à 4% développent un carcinome hépatocellulaire et environ 5% décèdent de leur hépatopathie.

Le traitement de l'hépatite C chronique a pour but d'empêcher son évolution vers la cirrhose (ainsi que la morbidité et mortalité qui lui sont liées). La combinaison maintenant classique de l'interféron- α avec la ribavirine permet d'atteindre cet objectif chez à peine 30% des sujets infectés par le génotype HCV1 et chez plus de 60% des sujets infectés par le génotype HCV2/3. C'est entre autres la pharmacocinétique de l'interféron qui s'oppose à un taux de succès plus élevé: l'interféron- α est rapidement dégradé et éliminé par les protéases ($t_{1/2}$ environ 8 h); à la fréquence habituelle d'administration de 3 fois par semaine, il n'y a donc plus de concentration antivirale efficace aux jours entre les administrations et le HCV peut se répliquer sans obstacle.

Dans l'espoir d'augmenter l'efficacité du traitement, on a couplé la molécule d'interféron- α à une chaîne latérale de polyéthylène-glycol (un hydrogène carburé inerte et sans inconvénient biologique); l'un des fabricants a choisi une chaîne latérale plus courte (12 kD) et non ramifiée, tandis que l'autre en a choisi une plus longue (40 kD) et ramifiée. Chacune de ces alternatives protège la molécule d'interféron- α contre les protéases et permettent le maintien d'un taux efficace relativement constant durant plusieurs jours ($t_{1/2} > 50$ h, resp. > 70 h). Ceci permet non seulement une seule administration par semaine, mais améliore aussi l'efficacité: la monothérapie avec l'interféron pégylé permet, chez les patients atteints d'hépatite C chronique jusqu'ici non traitée, d'atteindre des taux durables d'élimination de l'HCV et donc de

meilleurs taux de guérison, semblables à ceux obtenus par la combinaison de l'interféron- α usuel avec la ribavirine.

On est en train d'essayer d'augmenter encore l'efficacité de l'interféron pégylé en le combinant avec la ribavirine. Deux grandes études contrôlées randomisées ont été pratiquées chez des patients atteints d'hépatite C jusqu'ici non traitée. L'une de ces deux études a été publiée en détails [1], tandis que l'autre sous forme d'abstract seulement [2]. L'efficacité de l'interféron pégylé combiné à la ribavirine s'est avérée semblable dans les deux études: un traitement d'une durée de 48 semaines a permis d'atteindre des taux durables d'élimination HCV de 40 à 50% pour le génotype HCV1 et de 80% pour le génotype HCV2/3 (tabl. 1).

La tolérance à la combinaison d'interféron pégylé avec ribavirine ne se distingue pas significativement de celle à la combinaison d'interféron usuel avec ribavirine: la nature et la fréquence des effets indésirables furent semblables. La survenue d'effets indésirables entraîna l'arrêt du traitement chez 14% des patients et obligea à une réduction de la dose chez 42% des individus [1]. Les risques et bénéfices de ces traitements aux effets indésirables marqués doivent donc être soigneusement évalués de cas en cas et l'application du traitement devrait idéalement se faire en étroite collaboration avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite C chronique, d'autant plus qu'une réduction prématurée de la dose peut hypothéquer le succès du traitement [1]. Diverses questions demeurent ouvertes: selon une analyse posthoc des données d'une grande étude [1], il semble que les patients qui ont reçu des doses de ribavirine supérieures à 10,6 mg/kg de poids corporel répondent mieux que les patients qui ont reçu des doses inférieures; mais cela devrait encore être confirmé par une étude prospective. Dans les deux études, tous les patients ont été traités pendant 48 semaines. On ne sait pas encore de manière définitive si une durée de traitement de 24 semaines serait suffisante pour l'infection au génotype 2/3, mais par analogie avec les obser-

Abteilung Gastroenterologie
und Hepatologie,
Universitätsspital Zürich

Correspondance:
PD Dr Eberhard L. Renner
Abt. Gastroenterologie und
Hepatologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

eberhard.renner@dim.usz.ch

Tableau 1. Taux d'élimination HCV.

Taux d'élimination durables (c'est-à-dire HCV-RNA sérique négatif 6 mois après la fin du traitement) après un traitement de 48 semaines avec de l'interféron- α -2b pégylé (**12 kD**) (PEG-IFN **1,5 μ g/kg s.c.**) et ribavirine (RIBA 1000/1200 mg p.o. par jour) ou avec l'interféron- α -2b usuel (IFN 3 x 3 Mio U/semaine s.c.) et ribavirine (RIBA 1000/1200 mg p.o. par jour) [1].

	PEG-IFN + RIBA	IFN + RIBA	p
Tous les géotypes	54%	47%	<0,001
Géotype 1	42%	34%	0,02
Géotype 2/3	82%	79%	n.s.

Taux d'élimination durables (c'est-à-dire HCV-RNA sérique négatif 6 mois après la fin du traitement) après un traitement de 48 semaines avec de l'interféron- α -2a pégylé (**40 kD**) (PEG-IFN **180 μ g s.c.**) et ribavirine (RIBA 1000/1200 mg p.o. par jour) ou avec l'interféron- α -2b usuel (IFN 3 x 3 Mio U/semaine s.c.) et ribavirine (RIBA 1000/1200 mg p.o. par jour) [2].

	PEG-IFN + RIBA	IFN + RIBA	p
Tous les géotypes	56%	45%	0,001
Géotype 1	46%	37%	0,016
Géotype 2/3	76%	61%	0,008

variations faites avec la combinaison interféron- α usuel-ribavirine, cela semble probable. On n'a pas pu non plus encore déterminer après une plus courte durée de traitement quels individus répondent à long terme au traitement, respectivement ceux qui n'y répondent pas: des données non publiées semblent indiquer que les patients dont la virémie n'a pas décliné de plus de 10² après une durée de traitement de 12 semaines ont moins de 5% de chances de répondre encore de manière durable en poursuivant le traitement. Si cela se vérifiait, le traite-

ment pourrait dans de tels cas être arrêté, évitant ainsi d'exposer ces patients aux risques d'effets indésirables d'un traitement vraisemblablement non efficace. Un autre point d'interrogation est le suivant: les patients n'ayant pas répondu durablement à un traitement d'interféron- α seul ou en combinaison avec la ribavirine vont-ils profiter d'un nouvel essai thérapeutique avec l'interféron- α pégylé combiné à la ribavirine? Par analogie avec les données recueillies sur l'interféron- α conventionnel et la ribavirine, il semble que chez les individus présentant une rechute (HCV-RNA sérique négatif à la fin du traitement mais à nouveau positif 6 mois plus tard) après traitement à l'interféron en monothérapie, un traitement selon les nouvelles modalités se justifie. Par contre, les individus présentant une rechute après traitement par interféron/ribavirine et tous les non-répondants (HCV-RNA sérique non négativé à la fin d'un traitement par interféron- α seul ou en combinaison avec la ribavirine) ne devraient être soumis aux nouvelles modalités de traitement que dans le cadre d'études contrôlées. Jusqu'ici, on ne dispose que d'une relativement petite étude contrôlée sur la sécurité et l'efficacité d'un des deux interférons pégylés (sans ribavirine) chez des patients atteints de fibrose/cirrhose hépatique avancée, associée à l'HCV. Même les cirrhotiques compensés devraient pour le moment n'être traités que dans le cadre d'études contrôlées. Pour tenter de répondre à toutes ces questions encore ouvertes, des études nationales (Swiss Association for the Study of the Liver) et internationales sont en cours en Suisse. Annoncez-vous à votre centre de référence, vos patients vous en seront reconnaissants!

Références

1 Manns MP, McHutchison JG, Grodon SC, Rustgi VR, Shiffman M, Reindollar R, et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon

alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 358: 958-965, 2001.

2 Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marino G, Goncalves F, et al.

Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 120 (suppl 1): A-55, 2001 [Abstract].