

Évaluation thérapeutique :

TRAITEMENT ACTUEL DE L'HÉPATITE C : PLACE DE LA RIBAVIRINE

1. Évaluation clinique

2. Évaluation pharmaco-économique

É d i t o r i a l

Traitement actuel de l'hépatite C : place de la ribavirine

Depuis 10 ans, date à laquelle le virus de l'hépatite C a été mis en évidence par les techniques de biologie moléculaire par la firme américaine Chiron, les progrès thérapeutiques ont été majeurs.

Pour traiter nos malades atteints d'hépatite non A non B, puis d'hépatite C, nous avons eu, dans un premier temps, l'interféron alpha 2b et alpha 2a en monothérapie, mais dont l'efficacité, à long terme, c'est-à-dire au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, était relativement médiocre, c'est-à-dire pas plus de 20 % de guérisons et encore moins si on traitait les malades au stade de cirrhose. Nous avons actuellement à notre disposition l'association interféron-ribavirine, dont les résultats sont beaucoup plus intéressants, 50 % de réponses à long terme en moyenne, pouvant atteindre 70 % en présence de facteurs de réponse favorables au traitement. Nous avons, depuis peu, la possibilité de prescrire de l'interféron pégylé alpha 2b en monothérapie, mais dont les indications ne concernent qu'un tout petit nombre de malades, puisqu'il s'agit de malades intolérants ou ayant des contre-indications à la ribavirine. Cette étape est transitoire et, dans les mois qui viennent, l'association de l'interféron pégylé à la ribavirine aura l'AMM. Dans les années qui viennent, des trithérapies vont être testées.

D'ores et déjà, la bithérapie est efficace et les malades qui peuvent en bénéficier doivent être traités afin d'éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose. La réputation de bénignité de l'hépatite C n'est pas toujours justifiée. Certes, l'évolution cirrhogène après la contamination est longue ; certes, les malades n'évoluent pas tous vers la cirrhose, mais il est admis actuellement que presque 80 % des malades atteints de carcinome hépato-cellulaire, dont l'incidence augmente partout dans le monde, sont contaminés par le virus de l'hépatite C.

Il faut donc proposer aux malades atteints d'hépatite chronique C active avec élévation des transaminases, un traitement de 6 à 12 mois, par l'interféron et la ribavirine.

La dernière conférence de consensus, qui s'est tenue à Paris en 1999, a précisé les indications et les modalités du traitement.

On traite les malades adultes atteints d'hépatite chronique C, avec des signes d'activité et de fibrose à la biopsie, sauf les malades aux deux extrémités, c'est-à-dire les malades trop graves et les malades très peu graves. Les malades trop graves, c'est à-dire ayant une cirrhose au stade de décompensation (ayant une ascite, un ictère, une encéphalopathie hépatique...) ne doivent pas être traités par les anti-viraux et relèvent plutôt de la transplantation hépatique.

Les malades très peu graves, contaminés il y a des dizaines d'années et ayant à la biopsie des anomalies minimales, dont on peut penser qu'elles n'évoluent pas dans l'immédiat vers la cirrhose, ne doivent pas non plus être traités, mais surveillés. Il est vraisemblable que cette attitude attentiste soit modifiée dans les années à venir, lorsque les traitements auront des efficacités supérieures au prix d'effets secondaires modérés.

De même, dans les termes de l'AMM, il est recommandé de ne pas traiter, donc de ne pas biopsier les malades ayant des transaminases répétitivement normales, même si un petit nombre d'entre eux ont des lésions histologiques qui justifieraient en elles-mêmes un traitement.

Lorsqu'on décide de traiter un malade par l'association interféron-ribavirine, on peut prévoir l'efficacité du traitement en fonction d'un certain nombre de critères. Les critères de bonne réponse au traitement sont les suivants : le «bon» génotype, c'est-à-dire 2 ou 3, une faible charge virale, un âge inférieur à 40 ans, le sexe féminin et, à l'histologie, une fibrose non évoluée.

Dans tous les cas, que le malade soit ou non biopsié, soit ou non traité, il importe d'agir sur les cofacteurs qui accélèrent l'évolution cirrhogène et, en particulier, sur l'un d'entre eux : l'alcool.

Dans les mois qui viennent, l'interféron pégylé associé à la ribavirine aura probablement l'AMM dans le traitement de l'hépatite chronique C. L'interféron pégylé permet grâce à la liaison entre interféron et polyéthylène glycol, une libération prolongée de l'interféron, en sorte qu'au lieu des 3 injections hebdomadaires, une injection hebdomadaire est suffisante. Par rapport à l'interféron standard, l'interféron pégylé multiplie par 2 les chances de réponse. Associé à la ribavirine, les essais thérapeutiques sont en cours et paraissent déjà prometteurs.

Pr C. Buffet
Service des maladies du foie
et de l'appareil digestif
Centre hospitalier universitaire
de Bicêtre

TRAITEMENT ACTUEL DE L'HÉPATITE C : PLACE DE LA RIBAVIRINE**1. Évaluation clinique**

Amina Benomar-Haurez*, Nathalie Del Missier* et la participation du comité de rédaction

* Service Pharmacie, Hôpital Tenon, AP-HP

Remerciements : R. Poupon (Paris), T. Poynard (Paris).

Résumé. L'hépatite C est un problème majeur de santé publique. Le virus de hépatite C (VHC) est responsable de la majorité des cas d'hépatite chronique pouvant évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire (CHC), à l'origine de transplantation hépatique. Le VHC présente une très grande variabilité génomique, ce qui rend difficile la réalisation d'un vaccin. La réponse au traitement varie en fonction du génotype. Le VHC est un virus enveloppé à ARN monocaténaire. Il présente 6 génotypes majeurs. Chez un même individu, le virus circule sous forme de quasi-espèces, responsables de l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. La transmission du VHC est essentiellement sanguine. La toxicomanie intraveineuse représente aujourd'hui la principale cause de contamination. La transmission materno-fœtale existe. Il n'y aurait pas de transmission par le lait maternel. La transmission sexuelle est très rare. Dans les pays occidentaux, le VHC est responsable de près de 20 % des cas d'hépatites aiguës, de 70 % des cas d'hépatites chroniques, de 40 % des cas de cirrhoses décompensées, de 60 % des cas de carcinomes hépatocellulaires (CHC) et de 30 % des cas des transplantations hépatiques (première cause en Europe).

Le VHC n'a pas d'effet cytopathogène. La clinique de l'hépatite C est très polymorphe. L'évolution de la maladie est variable. L'hépatite C chronique peut être à ALAT normales ou à ALAT élevées. L'évolution vers la cirrhose se déroule en 10 à 30 ans. Le carcinome hépatocellulaire représente la principale cause de mortalité. Les lésions histologiques permettent d'apprécier le stade d'évolution de la maladie (score METAVIR). Un certain nombre de facteurs prédictifs positifs et négatifs (liés au malade, virémiques, histologiques) concernant l'évolution de la maladie et la réponse au traitement par l'interféron peuvent être dégagés. Du point de vue diagnostique, le symptôme le plus évocateur d'une hépatite aiguë est l'ictère. Il n'existe pas de symptômes spécifiques de l'hépatite C chronique. Le diagnostic biologique repose sur des tests sérologiques (détection des anticorps anti-VHC et détection de l'antigène de capsid du VHC), des tests moléculaires (détection qualitative de l'ARN du VHC et mesure de la charge virale) et sur le dosage des transaminases. La ponction-biopsie hépatique est nécessaire au diagnostic d'une hépatite chronique active.

En cas de monothérapie par interféron alpha, les principaux critères de réponse au traitement sont la diminution et/ou la normalisation des transaminases ainsi que la diminution et/ou la disparition de l'ARN viral sérique. D'après ces critères, plusieurs catégories de patients sont définies : les répondeurs et les non-répondeurs. Après 12 mois de traitement, 25 % des patients répondent, 25 % rechutent et 50 % sont non-répondeurs. Le traitement de l'hépatite C par l'interféron alfa en monothérapie trouve ses limites dans les rechutes et les "non-réponses". Il peut être alors indiqué de retraiter par une association interféron-ribavirine, qui est aujourd'hui le traitement de référence, lorsque la ribavirine n'est pas contre-indiquée. Il existe un consensus pour attendre 6 mois avant de décider qu'un patient est non répondeur à cette association. La durée optimale de traitement par l'association interféron-ribavirine n'est pas établie. Le pronostic de l'hépatite C devrait encore être amélioré avec l'emploi de l'interféron pégylé - sans doute mieux adapté à la cinétique virale - qui vient d'avoir l'AMM (en monothérapie et devrait probablement l'obtenir en bithérapie au cours du premier semestre 2001).

L'interféron alfa est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée, possédant des marqueurs sériques de réplication du virus C. La posologie recommandée est de 3 à 6 millions d'unités internationales, 3 fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 12 mois voire 18 mois. L'arrêt doit être envisagé en l'absence de réponse après 3 à 4 mois de traitement. La ribavirine est indiquée en association avec l'interféron alfa, dans le traitement des hépatites C chroniques des patients répondeurs rechuteurs à un premier traitement par interféron alfa, et chez les patients naïfs présentant une fibrose ou une activité inflammatoire élevée. La posologie est de 1000 ou 1200 mg/j, en deux prises, au moment des repas. L'interféron pégylé est indiqué en monothérapie en cas de contre-indication à la ribavirine.

Une conférence de consensus tenue en février 1999 a émis un certain nombre de recommandations concernant l'emploi de la ribavirine, la bithérapie et sa durée et les critères retenus pour qu'un malade en bénéficie. Th. Poynard et J. McHutchison recommandent la bithérapie sous certaines conditions. Le traitement de l'hépatite C est en constante évolution : de nouveaux schémas thérapeutiques comportant les médicaments déjà utilisés et probablement de nouveaux médicaments, seront proposés dans un avenir proche.

Mots clés : cirrhose, hépatite C, carcinome hépatocellulaire, interféron, peginterféron, transaminase, ribavirine, vaccin,

INTRODUCTION

L'hépatite C est un problème majeur de santé publique. Le virus de hépatite C (VHC) est responsable de la majorité des cas d'hépatite chronique pouvant évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire (CHC), à l'origine de transplantation hépatique (61).

En France seulement 25 à 30 % des personnes porteuses du virus sont identifiées, du fait d'un nombre important de formes asymptomatiques et d'une évolution silencieuse possible sur plusieurs années (23).

Le VHC présente une très grande variabilité génomique, ce qui rend difficile la réalisation d'un vaccin. La réponse au traitement varie en fonction du génotype (1, 38, 88).

De 1991 à 1999, le seul traitement disponible de l'hépatite C chronique active était l'interféron alfa. Ce traitement est efficace chez moins de la moitié des patients à court terme et une réponse durable est obtenue pour 10 à 15 % seulement d'entre eux (39, 75). En août 1999, la ribavirine a obtenu son AMM en France, dans le traitement des hépatites C chroniques, en association à l'interféron alfa 2b, et bientôt probablement avec l'interféron alfa-2a.

D'autre part, plusieurs substances actives sont actuellement à l'étude, tels l'interféron pégylé - qui vient d'obtenir l'AMM en monothérapie - et l'amantadine notamment (43, 52, 83).

L'HÉPATITE C

En bref. Le virus de hépatite C (VHC) est un virus à ARN monocaténaire. La variabilité du génome est importante. Chez un même individu, le virus circule sous forme de quasi-espèces, responsables de l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. La transmission du VHC est essentiellement sanguine (toxicomanie intraveineuse essentiellement). La transmission materno-fœtale existe. Il n'y aurait pas de transmission par le lait maternel. La transmission nosocomiale est possible. La transmission sexuelle est très rare. Dans les pays occidentaux, le VHC est responsable de près de 20 % des cas d'hépatites aiguës, de 70 % des cas d'hépatites chroniques, de 40 % des cas de cirrhoses décompensées, de 60 % des cas de carcinomes hépatocellulaires et de 30 % des cas des transplantations hépatiques. Le VHC n'a pas d'effet cytopathogène. La clinique de l'hépatite C est très polymorphe. L'évolution de la maladie est variable. L'hépatite C chronique peut être à ALAT normales ou à ALAT élevées. L'évolution vers la cirrhose se déroule en 10 à 30 ans. Le carcinome hépatocellulaire représente la principale cause de mortalité. Les lésions histologiques permettent d'apprécier le stade d'évolution de la maladie (score METAVIR). Un certain nombre de facteurs prédictifs positifs et négatifs (liés au malade, virémiques, histologiques) concernant l'évolution de la maladie et la réponse au traitement par l'interféron peuvent être dégagés. Le diagnostic biologique repose sur des tests sérologiques, des tests moléculaires et sur le dosage des transaminases.

■ Virologie

Le VHC a été identifié en 1989 et est tenu pour responsable de la majorité des hépatites appelées, jusque là, non-A non-B. Le VHC est un virus enveloppé, de 60 à 80 nm de diamètre, appartenant à la famille des *Flaviviridae*. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire de 10 000 nucléotides environ, codant pour une polyprotéine à l'origine des protéines structurales et non structurales du virus (figure 1).

Il présente 6 génotypes majeurs et une cinquantaine de sous-types de répartition géographique variable (10, 88, 89). Les génotypes les plus répandus sont 1a, 1b, 2 et 3a. Le génotype 1 b est moins moins sensible au traitement antiviral. Ce dernier prédomine en France (80, 91).

La variabilité du génome du VHC est importante, surtout au niveau de la région codante, en particulier la région hyper-variable HVR1 codant la protéine d'enveloppe E2 qui est une des cibles principales des anticorps neutralisants (76, 88).

Ainsi, chez un même individu, le virus circule sous forme d'un mélange complexe de variants génétiquement différents bien qu'apparentés appelés quasi-espèces, et responsables de l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. (26, 37, 76).

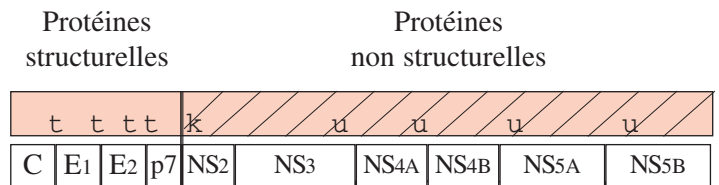


Figure 1. Représentation schématisée de la polyprotéine codée par le génome du VHC (42)

t : site de clivage pour les peptidases de l'hôte

k : site de clivage NS2/NS3 autocatalytique

u : site de clivage pour la NS3 protéinase

Aminoacides	Protéine	Fonction
. 1→191	C	nucléocapside
. 193→383	E1	enveloppe glycoprotéique
. 384→746	E2	enveloppe glycoprotéique
. 747→809	p7	?
. 810→1026	NS2	auto-protéase Zn activé NS2/NS3
. 1027→1657	NS3	Ser-protéase (aa 1-180) RNA hélicase (aa 181-631)
. 1658→1711	NS4A	NS3 Ser-protéase cofacteur (aa 21-34)
. 1712→1972	NS4B	?
. 1973→2420	NS5A	Interféron α résistance
. 2421→3010	NS5B	RNA polymérase RNA-dépendante

■ Modes de transmission

1. Transmission sanguine

La transmission du VHC est essentiellement sanguine (4, 88). La toxicomanie intraveineuse représente aujourd'hui la principale cause de contamination, fréquemment associée au génotype 3a. La toxicomanie intranasale est également responsable de contamination (88). La séroprévalence des anciens toxicomanes est estimée entre 50 et 80 %, selon les études. L'incidence annuelle est d'environ 3 600 nouveaux cas (80, 93).

La contamination par transfusion de médicaments sanguins labiles ou de médicaments dérivés du sang a pratiquement disparu depuis 1991. Elle est associée principalement au génotype 1b. Son incidence est estimée à 1/400 000 en 2000, en France (80).

Le risque de contracter le virus après un accident d'exposition au sang est de 3 à 5 % ; il peut atteindre 10 % en cas de forte virémie du sujet source (14, 80).

2. Transmission materno-fœtale

La transmission materno-fœtale existe, avec un risque variable en fonction du statut virologique de la mère et du stade de la maladie (88, 95). Il est estimé en moyenne à 3 % ; il peut atteindre 10 % si la mère est virémique, voire 30 % si elle est co-infectée par le virus du SIDA (21, 80).

Il n'y aurait pas de transmission du VHC par le lait maternel (80, 95).

3. Transmission nosocomiale

La transmission nosocomiale est possible par l'intermédiaire de dispositifs médicaux, de malade à malade, lors d'une endoscopie digestive ou d'une greffe d'organe, ou encore dans les centres d'hémodialyse. Elle résulte en général d'une désinfection défectueuse des dispositifs médicaux utilisés (34, 53, 80, 81).

4. Transmission sexuelle

D'après la dernière conférence de consensus : " La transmission sexuelle est très rare. La prévalence de l'infection par le VHC chez les partenaires d'un couple homosexuel ou hétérosexuel stable est très basse, mais elle est plus élevée chez les personnes ayant des partenaires multiples. L'usage des préservatifs dans les couples stables n'est pas justifié ; en revanche il est fortement recommandé chez les personnes ayant des partenaires multiples " (33).

Les résultats des études concernant la transmission sexuelle sont souvent contradictoires du fait d'une probable transmission au cours des gestes de la vie quotidienne (partage de certains objets personnels susceptibles d'être en contact avec le sang du malade : brosse à dents, rasoir...) (50, 94).

5. Autres modes de transmission

Comme il a été dit, le risque de contamination au cours des gestes quotidiens de vie commune n'est pas à exclure ; il pourrait atteindre 11 % selon certains auteurs (80, 88, 91).

Un certain nombre de transmissions reste inexplicé ; il représenterait moins de 5 % (37).

■ Épidémiologie

Dans les pays occidentaux, le VHC est responsable de près de 20 % des cas d'hépatites aiguës, de 70 % des cas d'hépatites chroniques, de 40 % des cas de cirrhoses décompensées, de 60 % des cas de carcinomes hépatocellulaires (CHC) et de 30 % des cas des transplantations hépatiques (première cause en Europe) (33).

Le nombre de porteurs chroniques non dépistés est estimé à environ 2/3 de l'ensemble des sujets infectés (23).

1. Dans le monde

- Prévalence de l'hépatite C chronique : 3 % (33).
- Incidence (cas symptomatiques) : 1 à 3 / 100 000/an (33).
- Nombre de porteurs chroniques : 150 à 200 millions (28, 33).

2. En Europe

- Prévalence : 0,1 à 3 % (variable selon le pays et l'âge des sujets testés) (91), avec un gradient nord-sud (de 0,1 % en Finlande à 3 % en Italie) (28) et une prévalence plus élevée en Europe de l'Est (33, 64).
- Nombre de porteurs chroniques : 5 millions (Europe de l'Ouest : France, Italie, Grèce, Espagne, Allemagne, Suède) (33, 91).

3. En France

- Prévalence : 1 % (28).
- Nombre de porteurs : 500 à 600 000 personnes (23, 38).
- Nombre de nouveaux cas par an : 5 000, dont plus de 70 % toxicomanes (80).
- Nombre de décès : estimé à 1800, en 1997 (28).

- Un modèle prédictif de calcul (29) a été développé à partir des données épidémiologiques nationales pour déterminer le taux annuel probable de passage de l'hépatite chronique à la cirrhose.

4. Aux États Unis d'Amérique

- Prévalence : 1,8 % (3).
- Nombre de porteurs chroniques : 4 à 5 millions (33, 37, 38).
- Nombre de nouveaux cas par an : 30 000 (37).
- Mortalité : plus de 12 000 par an (38).

■ Physiopathologie

Le VHC n'a pas d'effet cytopathogène. C'est l'interaction du virus avec le système immunitaire de l'hôte qui est responsable du développement et de l'évolution de la pathologie hépatique. La clinique de l'hépatite C est donc très polymorphe. L'évolution de la maladie est variable.

Pendant l'infection aiguë, la réplication virale intense et la variabilité génomique sont à l'origine de l'apparition de nouveaux variants qui peuvent être à l'origine de l'échappement du virus à la réponse immunitaire et par conséquent, à la persistance de celui-ci ; l'infection est alors chronique (45, 67).

1. Phase primaire

La forme aiguë est constante dans 95 % des cas mais asymptomatique dans 75 % des cas (32, 61). Un ictère est observé une fois sur trois.

Les autres signes sont l'asthénie, des douleurs au niveau de l'hypocondre droit et un prurit en cas d'ictère.

Des signes extra-hépatiques peuvent s'observer, comme des atteintes articulaires, des pathologies auto-immunes et des manifestations cutanées. Ces signes sont toutefois rares. 20 % des hépatites aiguës évolueront vers la guérison, et 80 % vers la chronicité (dont 25 % de façon asymptomatique) (61).

2. Hépatite C chronique

2.2. Généralités

Deux profils d'évolution de l'hépatite C chronique sont décrits : les formes avec ALAT normales et celles avec ALAT élevées (61). Toutefois, le taux d'ALAT a une valeur pronostique imparfaite et seule l'histologie est un marqueur fiable de la sévérité de l'infection (57).

Il semble tout de même que les formes à ALAT normales ont une activité histologique et un score METAVIR plus faibles, évoluent plus lentement vers la fibrose (60) et soient de meilleur pronostic à long terme que les formes à ALAT élevées (92). Les cas de fibrose sévère rencontrés chez ces patients à ALAT normales l'ont été chez des gros consommateurs d'alcool (60).

2.2. Évolution de l'hépatite chronique C (figure 2) :

Il est important de rappeler que la persistance du VHC est associée au développement des quasi-espèces dont l'expansion progressive, l'hétérogénéité et la diversité peuvent expliquer l'évolution clinique, depuis l'absence de maladie jusqu'au carcinome hépatocellulaire (65).

* Cirrhose

L'évolution vers la cirrhose se déroule en 10 à 30 ans (selon les études) après la primo-infection, chez 20 % des malades atteints d'hépatite chronique (57, 83, 92). La vitesse d'évolution est liée à plusieurs facteurs décrits dans le chapitre suivant.

* Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire se développe le plus souvent au stade de cirrhose, avec une incidence annuelle estimée à 3 % à 10 % (57). Il représente la principale cause de mortalité de la pathologie.

La mortalité au stade de cirrhose due au CHC ou aux autres complications est comprise entre 2 et 5 % par an (57).

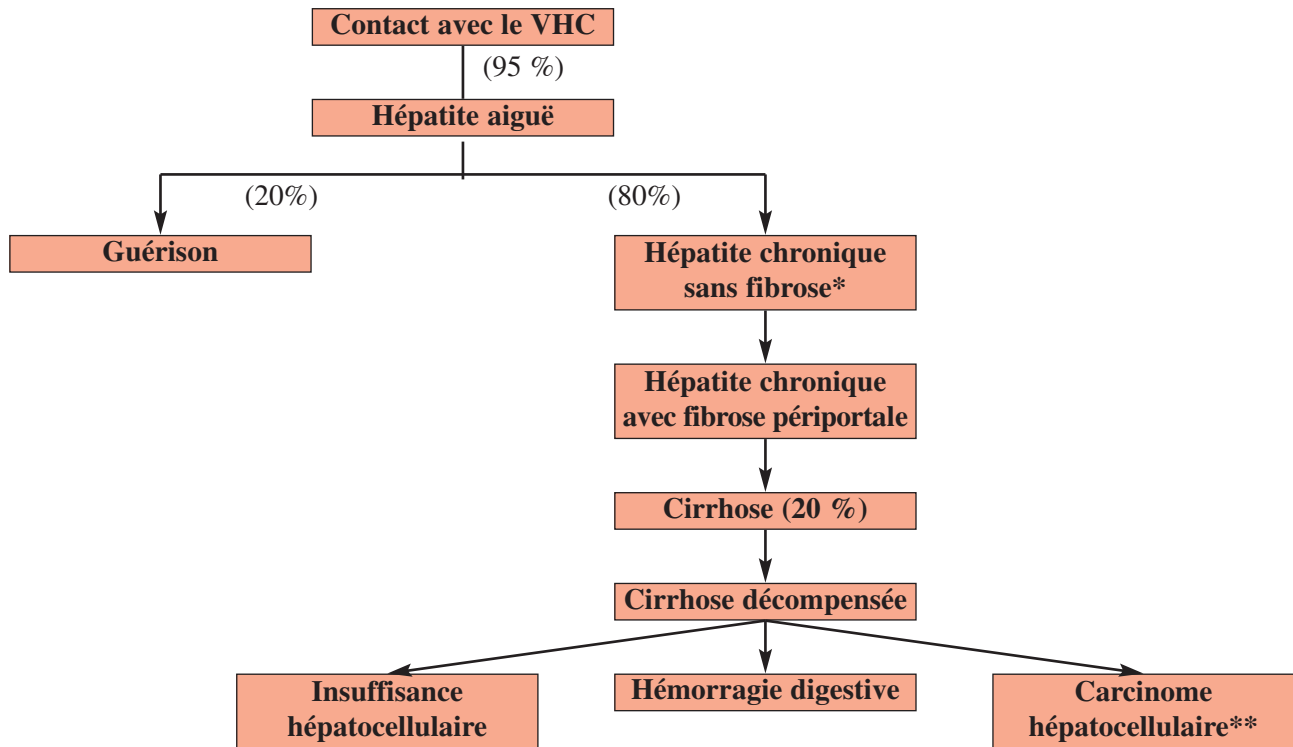
* Physiopathologie des lésions hépatocytaires

Les lésions hépatocytaires sont dues à un mécanisme immunologique, rendant compte du rôle prédominant de la réponse immunitaire spécifique, dans la pathogenèse. Une accumulation de cellules T CD4+ et cytotoxiques provoque la production de plusieurs cytokines (dont le TNFalpha et IFNgamma), au niveau du foie. Ces cytokines sont responsables de la mort des cellules (infectées ou non), par apoptose. Ceci entraîne une diminution de la diffusion virale dans le foie mais aussi une extension des lésions hépatiques. Celles-ci sont caractérisées par une inflammation portale, périportale et lobulaire d'intensité variable et plus ou moins associée à différents degrés de fibrose (45, 67).

* Classification des lésions hépatocytaires

Les lésions histologiques sont évaluées à l'aide de deux classifications permettant d'apprécier le stade d'évolution de la maladie (31). Il s'agit des scores de Knodell et METAVIR.

— *Le score de Knodell* rend compte globalement de la gravité de la lésion grâce à une échelle graduée de 0 à 22 ; il



* dont 25 % asymptomatiques

** 1-5 %

Figure 2 : Évolution de l'hépatite chronique C.

n' est pratiquement plus employé aujourd'hui.

- *Le score METAVIR* (tableau I) propose une double graduation - «d'activité» et «de fibrose» - permettant de définir l'activité de la maladie (A0 à A3) et l'état de la fibrose (F0 à F4).

Les patients présentant une fibrose extensive (F2, F3, F4) ont un risque d'évoluer vers la cirrhose (23, 71, 75).

* Manifestations extra-hépatiques

Les manifestations extra-hépatiques sont dues à des dépôts de complexes immuns de grande taille formés de particules virales recouvertes de lipoprotéines plus ou moins associées à des anticorps anti-VHC, reliées entre elles par des pentamères d'IgM.

Tableau I : Score METAVIR.

Score d'activité		Score de fibrose	
A0	Activité nulle	F0	Foie normal (absence de fibrose)
A1	Activité minimale	F1	Fibrose portale isolée (sans septa)
A2	Activité modérée	F2	Fibrose portale + rares septa
A3	Activité sévère	F3	Fibrose portale + nombreux septa
		F4	Cirrhose

Certaines manifestations extra-hépatiques résultent de façon certaine de l'hépatite C : les cryoglobulinémies mixtes, les néphropathies glomérulaires, les porphyries cutanées tardives, les productions d'auto-anticorps, et le syndrome de Gougerot-Sjögren†.

D'autres manifestations extra-hépatiques sont liées de façon incertaine au VHC : les lymphoproliférations malignes, les vascularites systémiques, les thrombopénies auto-immunes et les manifestations articulaires et musculaires (18, 56, 92).

■ Facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie

1. Les facteurs concernant l'hôte

Trois facteurs indépendants sont associés à la progression de la fibrose :

- l'âge du patient au moment de l'infection ; ainsi, la vitesse d'évolution vers la cirrhose est d'autant plus grande que l'âge au moment de la contamination est supérieur à 40 ans (71, 72),
- le sexe : les hommes sont plus concernés,
- une consommation d'alcool > 50 g/jour (27, 52, 72).

D'autres facteurs, tels que le HLA et le gène HFE pourraient également influencer l'évolution de la maladie. Ainsi, des mutations sur le gène HFE sont liés à la surcharge en fer (69).

2. Les facteurs viraux

Le génotype et la charge virale n'ont probablement aucune influence sur l'évolution de la maladie (6, 71, 72).

3. Les cofacteurs

L'immunodépression et la co-infection par les virus VIH et VHB, augmentent avec certitude la vitesse d'évolution vers la cirrhose. En revanche, le rôle d'une surcharge hépatique en fer n'est pas établi précisément.

† Gougerot-Sjögren (ou kératoconjonctivite sèche, ou syndrome de l'œil sec) : affection caractérisée par le tarissement des sécrétions exocrines, spécialement lacrymale et salivaire s'accompagnant dans la plupart des cas d'un rhumatisme inflammatoire chronique. La sécheresse de l'œil objectivée par le test de Schirmer entraîne un dépoli de

l'épithélium cornéen avec lésions de kératite filamenteuse. Cette surcharge peut être liée à des pathologies extra-hépatiques (hémochromatose, porphyrie cutanée) et est un cofacteur d'hépatotoxicité (61).

■ Diagnostic (figures 3 et 4)

1. Diagnostic clinique

En cas d'hépatite C aiguë, la période d'incubation est de 5 jours à 12 semaines. Le symptôme le plus évocateur d'une hépatite aiguë est l'ictère mais il n'apparaît qu'une fois sur dix. Dans la grande majorité des cas, la phase initiale de l'hépatite C se présente sous forme asymptomatique. Le signe clinique le plus fréquent est l'asthénie. D'autres manifestations peuvent se rencontrer : douleurs articulaires, urticaires, démangeaisons..., signes d'une réaction immunologique. Des manifestations digestives peuvent survenir : nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales...

Il n'existe pas de symptômes spécifiques de l'hépatite C chronique, puisque sa principale manifestation est une asthénie.

Le dépistage est limité aux groupes à risque (transfusés (avant 1991), toxicomanes, enfants de mère positive, hémodialysés,...) et aux donneurs d'organes et de sang (33, 91).

2. Diagnostic biologique

2.1. Tests sérologiques

* Détection des anticorps anti-VHC

La détection des anticorps (Ac) anti-VHC est réalisée, en routine, par des tests "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA), dans le sérum ou le plasma. Les anticorps détectés sont les anticorps antiprotéines virales structurales (capside) et non structurales (NS3, NS4 et NS5) (66, 89).

Dans la population immunocompétente à forte prévalence, la sensibilité du test est de 98,8 à 100 % (66, 67).

Chez les hémodialysés et les immunodéprimés, la sensibilité du test est comprise entre 50 et 95 %, en fonction du degré d'immunodépression (66).

Au cours de l'infection aiguë, les Ac sont détectés chez 50 à 70 % des patients (66).

La spécificité des derniers tests est comprise entre 99,3 à 100 %, dans les populations à faible risque d'infection.

* Détection de l'antigène de capsid du VHC

La détection de l'antigène de capsid peut être utilisé afin de détecter le virus pendant la phase de la fenêtre sérologique (7 à 8 semaines) de l'infection aiguë. Il est réalisé par un test type "ELISA" (66).

2.2. Tests moléculaires

* Détection qualitative de l'ARN du VHC

L'ARN viral est détecté le plus couramment par "polymérase chain reaction" (PCR). Les dernières générations de tests ont une sensibilité de l'ordre de 98 % et un seuil de détection de l'ordre de 100 copies/ml. Ce test qualitatif de détection de l'ARN viral par PCR permet de confirmer un test ELISA positif et d'éviter une mauvaise interprétation d'un test ELISA négatif chez les hémodialysés et les immunodéprimés.

La détection qualitative de l'ARN est indiquée en cas d'hépatite chronique de cause inconnue, particulièrement chez les hémodialysés et les immunodéprimés afin de confirmer le test qualitatif de détection des anticorps. Il est également très utile chez les enfants nés de mère infectée, car ils peuvent être porteurs des anticorps maternels pendant plusieurs mois (66, 67).

* Mesure de la charge virale

La détermination de la charge virale est utile à la décision thérapeutique. La mesure de la charge virale initiale permet de prévoir l'efficacité du traitement antiviral (67).

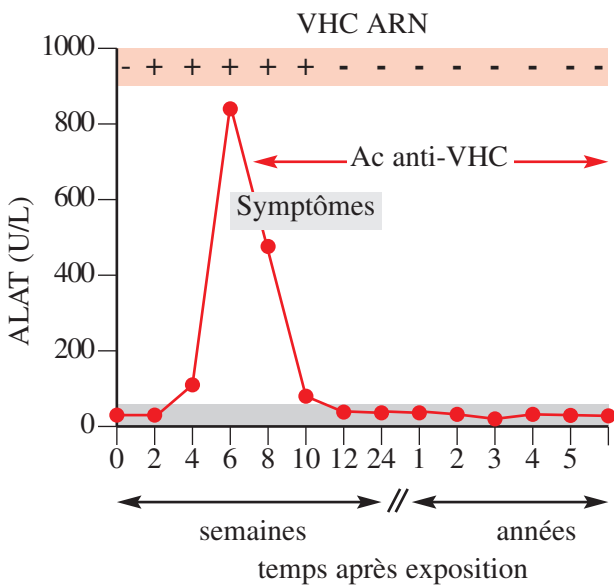
Les tests quantitatifs de l'ARN ainsi que le génotypage doivent être réalisés uniquement avant la mise en œuvre d'un traitement (66).

Actuellement, les deux tests les plus utilisés sont le QUANTIPLEX® (amplification du signal par "ADN branché") et l'AMPLICOR® monitor (transcription inverse-PCR compétitive) (89).

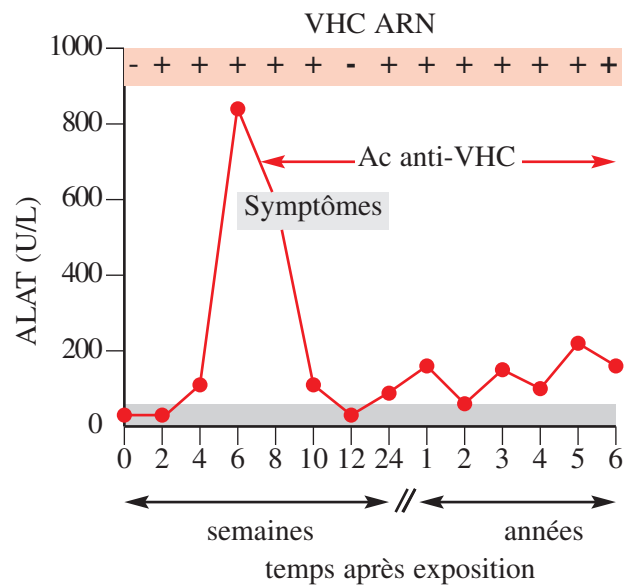
Il est important de noter que les résultats sont exprimés différemment en fonction du test utilisé. Les seuils de détection sont de 1 000 copies/ml pour l'AMPLICOR® et de 200 000 équivalents génome/ml (Eq/ml) pour le QUANTIPLEX®. Il existe une variabilité intrinsèque aux tests de l'ordre de 0,5 log10 unités/ml (copies/ml pour le test AMPLICOR® et équivalents génome/ml pour le test QUANTIPLEX®). Seules les variations supérieures sont donc considérées comme des modifications significatives (62).

Remarque : les études sur lesquelles reposent les recommandations du consensus de février 1999 (33) ont été réalisées avec le test américain NGI Superquant dont les résultats peuvent être comparés au test QUANTIPLEX®, de la façon suivante :

$$2,0 \cdot 10^6 \text{ copies/ml par NGI Superquant} = 2,818 \times 10^6 \text{ génomes équivalents/ml (67).}$$



Hépatite C aiguë : profil sérologique type évoluant vers la guérison



Hépatite C chronique : profil sérologique type

- concentration en ALAT
- ALAT valeurs normales
- + VHC ARN détectable ou non
- ↔ Ac anti-VHC détectable

Figure 3 : Sérologie différentielle entre forme aiguë et chronique de l'hépatite C (42).

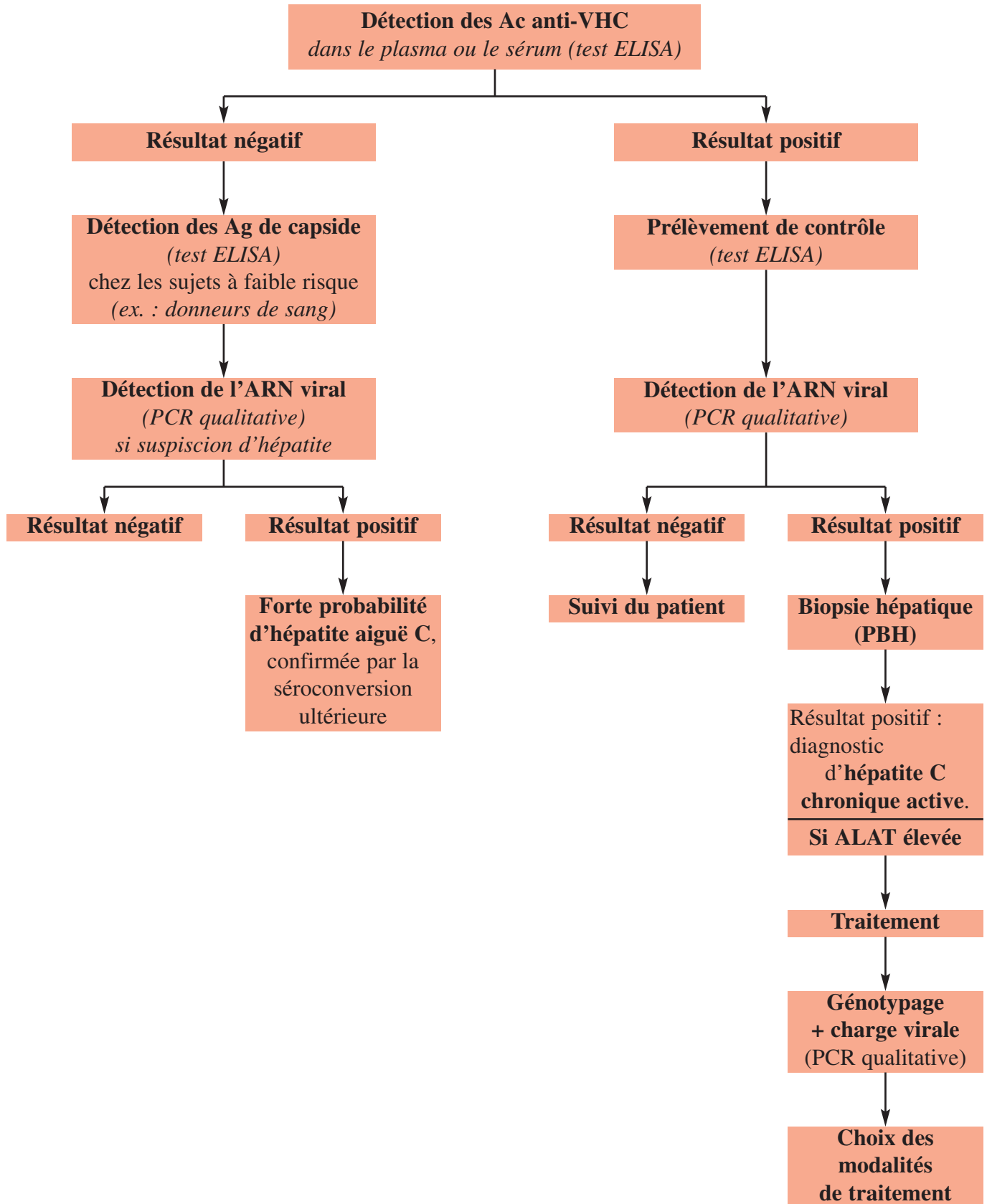


Figure 4 : Diagnostic de l'hépatite C : Arbre décisionnel

* Conclusion

Selon les recommandations du consensus de février 1999, ce n'est pas la charge virale qui permet de suivre l'évolution de la maladie, mais la détection qualitative de l'ARN du VHC.

Il y a réponse sous traitement antiviral lorsque la détection de l'ARN viral par PCR est négative ; il y a échec du traitement lorsque cette détection est positive.

La charge virale sous traitement n'a aucun intérêt.

2.3. Les transaminases

L'élévation des ALAT n'est pas spécifique de l'infection par le VHC. De plus, près de 60 % des patients ayant des anticorps détectables ont un taux d'ALAT normal. Il est important aussi de noter que l'augmentation des taux sériques d'ALAT n'est pas corrélée de façon évidente à la gravité de l'infection.

Toutefois, une élévation des ALAT associée à une hépatite active confirmée par biopsie hépatique pourrait intervenir dans la décision thérapeutique (61).

20 % des patients à ALAT normales ont une fibrose extensive et pourrait bénéficier d'un traitement (60).

Il n'y a pas d'indication à traiter ou à biopsier des malades qui ont des ALAT répétitivement normales.

2.4. Sérologie différentielle entre forme aiguë et chronique : Cf figure 3.

3. Ponction-biopsie hépatique

La ponction-biopsie hépatique (PBH) est nécessaire au diagnostic d'une hépatite chronique active. Elle permet d'établir un pronostic et de prendre une décision thérapeutique (31).

La PBH est prescrite lorsque la détection qualitative de l'ARN viral est positive et pour la majorité des auteurs, lorsque les ALAT sont augmentées.

La PBH consiste à prélever un cylindre de parenchyme hépatique au moyen d'une aiguille spéciale, en général par voie transpariétale, sous anesthésie locale, après localisation du foie et des voies biliaires par échographie. Dans le cas de lésions diffuses, la ponction est réalisée sans l'aide d'une échographie durant l'intervention.

Pour la ponction d'une lésion définie, l'intervention sous échographie est nécessaire. Cette intervention n'est pas anodine ; la complication la plus redoutée est l'hémorragie. D'ailleurs, la voie transjugulaire est préférée lorsque des facteurs de risque d'hémorragie existent (12).

■ Facteurs prédictifs de réponse à l'interféron

1. Facteurs favorables

* Facteurs liés à l'individu :

- âge : jeune (68, 70, 92),
- sexe : féminin (68).

* **Facteur lié à la maladie :** courte durée d'évolution (68, 70, 92).

* Facteurs histologiques :

- activité histologique faible (68),
- absence de cirrhose (32, 68, 92),
- absence de cholestase (63).

* Facteurs virémiques :

- génotypes 2 et 3 (32, 92),
- charge virale faible avant traitement (taux sérique d'ARN inférieur à 1 million copies/ml) (68, 92).

* Facteurs biologiques :

- taux en fer hépatique faible (coloration de Perls et quantification du fer sur la biopsie) (22, 74, 97),
- ferritinémie normale (68, 70, 89).

2. Facteurs défavorables

* Facteurs virémiques :

- génotype 1b (10, 32, 68, 70) : réponse prolongée de 5 à 7 % en monothérapie (92) - et un peu plus en bithérapie -, probablement due à une organisation génomique de la région NS5A, codant pour la polymérase (20, 36, 70),

- fréquence élevée de mutation au cours du temps dans la région hypervariable HVR1 du génome viral ; elle serait associée à une mauvaise réponse (68),

- charge virale élevée avant traitement (taux sérique d'ARN supérieur à 5 millions copies/ml) (68, 70),

- rôle des quasi espèces : variants du VHC, dont le nombre augmente avec le taux de réplication du virus ; cette hétérogénéité du virus aurait un rôle dans la résistance au traitement par l'interféron (10, 32, 70).

* Facteurs biologiques :

- présence avant traitement d'IgM anticapside de VHC (absence de réponse à long terme) (68),

- production d'Ac anti-interféron (68),

- surcharge en fer (hépatosidérose), reflet d'une cytolysé hépatique (68, 71).

TRAITEMENT (68, 71)

■ Généralités

En bref.

En cas de monothérapie par interféron alfa, les principaux critères de réponse au traitement sont la diminution et/ou la normalisation des transaminases ainsi que la diminution et/ou la disparition de l'ARN viral sérique. D'après ces critères, plusieurs catégories de répondeurs sont définies : les répondeurs et les non-répondeurs.

Après 12 mois de traitement, 25 % des patients répondent, 25 % rechutent et 50 % sont non-répondeurs.

Le traitement de l'hépatite C par l'interféron alfa en monothérapie trouve ses limites dans les rechutes et les "non-réponses". Il peut être alors indiqué de retraiter par une association interféron-ribavirine, qui est aujourd'hui le traitement de référence, lorsque la ribavirine n'est pas contre-indiquée. Il existe un consensus pour attendre 6 mois avant de décider qu'un patient est non répondeur à cette association.

La durée optimale de traitement par l'association interféron-ribavirine n'est pas établie.

Le pronostic de l'hépatite C devrait encore être amélioré avec l'emploi de l'interféron pégylé - sans doute mieux adapté à la cinétique virale - qui vient d'avoir l'AMM (en monothérapie et devrait probablement l'obtenir en bithérapie au cours du premier semestre 2001). L'association de la ribavirine à l'interféron pégylé serait plus efficace que l'association ribavirine et interféron alfa «classique».

1. Historique

Les interférons alfa-2a et alfa-2b sont indiqués (AMM en 199, modifiées en 1995) dans le traitement de l'hépatite chronique C, à la posologie de 3 MU 3 fois par semaine par voie sous-cutanée, pendant 12 mois (68).

Depuis 1996 (AMM révisée en 1998), ces 2 médicaments sont disponibles en ville, pour le traitement ambulatoire des patients atteints d'hépatite C chronique en relais du traitement hospitalier.

En 1982, la ribavirine obtient ses premières AMM en Asie, en Amérique du Sud et au Portugal (VIRAZOLE®), dans le traitement des hépatites.

Puis, la ribavirine est testée dans l'hépatite C chronique, dans plusieurs études pilotes (19, 30) dont les résultats positifs ont été confirmés par d'autres études contrôlées (79).

En Juin 1990, la ribavirine obtient son AMM dans le traitement de l'hépatite C chronique en Irlande, sous le nom de VIRAZOLE®

En France, le 1^{er} Février 1999 la ribavirine, sous le nom de REBETOL®, obtient une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, en association avec l'interféron alpha-2b, dans le traitement de l'hépatite C chronique des patients rechuteurs après un traitement à l'interféron seul ou n'ayant pas été traité par l'interféron.

Enfin le REBETOL® obtient une AMM Européenne, en Août 1999, dans cette même indication en association à l'interféron alfa-2b (et à partir d'octobre 2000 avec l'interféron alfa-2a).

Le traitement de l'hépatite C par l'interféron alfa en monothérapie trouve ses limites dans les rechutes et les "non-réponses". Il peut être alors indiqué de retraiter par une association interféron-ribavirine, qui est aujourd'hui le traitement de référence, lorsque la ribavirine n'est pas contre-indiquée (33, 58, 63, 92).

Le pronostic de l'hépatite C devrait encore être amélioré avec l'emploi de l'interféron pégylé - sans doute mieux adapté à la cinétique virale - qui vient d'avoir l'AMM (en monothérapie et devrait probablement l'obtenir en bithérapie au cours du premier semestre 2001). L'association de la ribavirine à l'interféron pégylé serait plus efficace que l'association ribavirine et interféron alfa «classique».

2. Critères de réponse

En cas de monothérapie par interféron alpha, les principaux critères de réponse au traitement sont la diminution et/ou la normalisation des transaminases ainsi que la diminution et/ou la disparition de l'ARN viral sérique (9, 22, 70, 92).

D'après ces critères, plusieurs catégories de répondeurs sont définies (22, 35, 70) : les répondeurs et les non-répondeurs. Après 12 mois de traitement, 25 % des patients répondent, 25 % rechutent et 50 % sont non-répondeurs.

La bithérapie interféron alpha - ribavirine a amélioré ces résultats.

3. Répondeurs

3.1. Répondeurs vrais ou répondeurs prolongés

* Monothérapie

Après 12 mois de traitement par interféron alpha seul, 25 % des patients répondent au traitement de façon prolongée ou soutenue. Ils se caractérisent par une normalisation des ALAT et une négativation de l'ARN viral pendant au moins 6 mois après la fin du traitement (68, 92).

Les 25 % restant rechutent.

* Bithérapie

En cas d'association interféron alfa - ribavirine, le taux de réponse prolongée à 12 mois est de 40 à 60 % (50 % en moyenne) en fonction du génotype.

3.2. Répondeurs-rechuteurs (RR)

Après 12 mois de traitement, 25 % des patients rechutent. Ces patients sont qualifiés de répondeurs-rechuteurs.

Ils se caractérisent par une normalisation des ALAT et une absence de virémie à la fin du traitement puis une réaugmentation dans les 6 mois qui suivent.

4. Non-répondeurs

4.1. Monothérapie

Avec l'interféron alpha utilisé seul, lorsqu'à 3 mois l'ARN du virus de l'hépatite C détecté par PCR était encore positif, le patient était considéré comme non répondeur et le traitement était arrêté.

Remarque : les non-répondeurs sont caractérisés par une non diminution des ALAT, ainsi que la persistance de l'ARN viral. Ces patients ne répondent pas à un second traitement par l'interféron, même à posologie plus forte.

4.2. Bithérapie

Avec l'association interféron alfa - ribavirine, il existe un consensus pour attendre 6 mois avant de décider qu'un patient est non répondeur.

■ Renseignements généraux et galéniques (97)

1. Interféron alfa

Tableau II

Remarque : les spécialités INTRONA® et VIRAFÉRON® seront prochainement remplacés en France respectivement par INTRONA® et VIRAFERON® (orthographe très voisine) qui bénéficient d'une AMM européenne :

- INTRONA® :

solution injectable : EU/1/99/127/012, 016 et 020,
stylo : EU/1/99/127/031, 034 et 037,
poudre : EU/1/99-/127/00,

- VIRAFERON® :

solution injectable : EU/1/99/128/029,
stylo : EU/1/99/128/031, 010 et 012.

2. Interféron pégylé

Tableau III

L'interféron pégylé est un interféron alfa - 2a ou 2b - conjugué avec un polyéthylène glycol modifié, principalement composé d'éléments monopégylés.

3. Ribavirine

Tableau IV

■ Renseignements physicochimiques (48)

1. Interféron alfa

Non renseigné

2. Interféron pégylé

Non renseigné

3. Ribavirine

Tableau V

■ Toxicologie de la ribavirine (39, 48, 77)

1. Embryotoxicité

Les études précliniques ont montré que la ribavirine est tératogène et embryotoxique, à des doses très inférieures à celle recommandées chez l'homme. L'incidence et la sévérité des malformations augmentent avec la dose.

2. Toxicité testiculaire

La toxicité testiculaire a été évaluée par administration de doses ≥ 15 mg/kg chez la souris.

Des anomalies du sperme ont été observées dont l'effet est réversible après 1 ou 2 cycles de spermatogenèse.

3. Anémie

Des anémies faibles à modérées ont été observées après administration de l'association ribavirine-interféron alfa 2b chez le singe.

Tableau II : Interféron alfa - Renseignements généraux et galéniques (97)

DCI	Interféron α -2a	Interféron α -2b
Nom déposé	ROFÉRON-A®, LAROFÉRON®	INTRONA®(A), VIRAFÉRON®(A)
Classe thérapeutique	Immunostimulant	Immunomodulateur, Immunorégulateur
Classe ATC	L03AA04	L03A805
Laboratoire	Roche	Schering Plough
Disponibilité	Roféron-A® : Hôpital et Ville Laroféron® : Ville	Ville et Hôpital
Forme galénique	Solutions injectables monodose et multidose.	- Poudre et solvant ppi - Stylo - Solution injectable
Présentation/dosage	- Seringues préremplies : 3, 4,5, 6, 9 MUI/0,5 ml - Flacons multidoses : 18 MUI/ml, 18 MUI/3ml	- INTRONA® : . solutions : 3 MUI/0,5 ml, 5 MUI/0,5 ml, 10 MUI/1 ml . poudre : 1 MUI/ml . stylo 18, 30, 60 MUI/1,2 ml - VIRAFÉRON® : . solution 3 MUI/0,5 ml . stylo 18 MUI/1,2 ml
Composition :		
Substance active	Interféron α -2a recombinant	Interféron α -2b recombinant
Excipients	- Solution : Acétate d'ammonium, Chlorure de sodium, Alcool benzylique 1%, Polysorbate 80, acide acétique 10 % (m/v), hydroxide de sodium, eau ppi. - Poudre : Chlorure de sodium, albumine humaine.	- Solutions et Stylos : Phosphate disodique, phosphate monosodique, édétate de sodium, NaCl, métacrésol polysorbate 80, eau ppi. - Poudre : phosphate disodique, phosphate monosodique, glycine, solution d'albumine humaine.
Conservation	Au réfrigérateur (+ 2°C - 8°C) et à l'abri de la lumière Ne pas congeler	- Solution, poudre : . au réfrigérateur . ou à température ambiante pendant 7 jours maximum (solution) ou 4 semaines (poudre) - Stylo : au réfrigérateur ou 48 h à temp. amb.
Conservation après reconstitution et/ou ouverture	- 2 heures à température < 25°C - 24 heures entre + 2°C et 8°C	- Poudre : 24 h au réfrig., < 12 à temp. amb. - Stylo : 2 sem. après 1 ^{ère} utilisation au réfrig. et . 48 h au maximum à temp. amb.
Statut	- Liste I - Prescription initiale hospitalière : 1an - Remboursement SS - Agréé collectivité - AMM : 3 MUI : 352 573.7 4,5 MUI : 352 557.1 6 MUI : 352 562-5 9 MUI : 352 5677.7 18 MUI/ml : 349 026.9 18 MUI/3 ml : 349 026.9	- Liste I - Prescription initiale hospitalière : 1an - Remboursement SS ; 65 % (HCV chronique) - Agréé collectivité - AMM . INTRONA® : 3 MUI sol inj : 349 740.3 5 MUI sol inj : 349 560.5 10 MUI sol inj : 349 562.8 18 MUI stylo : 346 648.9 30MUI stylo : 346 649.5 60 MUI stylo : 346 6450.3 1 MUI poudre : 328 994.6 . VIRAFERON® : 18MUI/1,2ml : 346531.4 3MUI, 1 unité : 346521.9 3MUI, 12 unités : 346523.1

(a) Ces spécialités seront prochainement remplacés en France par respectivement INTRONA® et VIRAFERON® (orthographe très voisine) (qui bénéficient d'une AMM européenne : cf page 18)

Tableau III : Interférons pégylés - Renseignements généraux et galéniques (97)**1. Interféron pégylé alfa-2b**

DCI	Peginterféron alfa-2b
Nom déposé	VIRAFÉRONPEG®
Classe thérapeutique	Immunomodulateur, Immunorégulateur
Classe ATC	L03AB10
Laboratoire	Schering Plough
Disponibilité	Ville et Hôpital
Forme galénique	Poudre et solvant pour solution injectable (SC)
Présentation/dosage	Nécessaire contenant 1 flacon de poudre pour solution injectable + 1 ampoule de solvant pour préparation parentérale + 1 seringue + 2 aiguilles + 1 tampon nettoyant. Boîte de 1 ou 4 nécessaires Dosage 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg ou 150 µg/0,5 ml
Composition :	
Substance active	Peginterféron alfa-2b
Excipients	phosphate disodique, phosphate monosodique, saccharose et polysorbate 80
Conservation	À conserver entre + 2°C et + 8°C
Conservation après reconstitution	Stabilité chimique : 24 heures entre + 2°C et + 8°C
Statut	<ul style="list-style-type: none"> - Liste I - Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint - Délivrance assurée par la pharmacie d'un centre hospitalier - Remboursement SS : en cours d'examen - Agrément collectivités : en cours d'examen - AMM : <ul style="list-style-type: none"> . VIRAFÉRONPEG® 50 µg/0,5 ml <ul style="list-style-type: none"> AMM EU/00/132/002 (2000) - CIP 355 189.3 : 1 nécessaire AMM EU/00/132/004 (2000) - CIP 355 191.8 : 4 nécessaires . VIRAFÉRONPEG® 80 µg/0,5 ml <ul style="list-style-type: none"> AMM EU/00/132/007 (2000) - CIP 355 194.7 : 1 nécessaire AMM EU/00/132/009 (2000) - CIP 355 197.6 : 4 nécessaires . VIRAFÉRONPEG® 100 µg/0,5 ml <ul style="list-style-type: none"> AMM EU/00/132/012 (2000) - CIP 355 200.7 : 1 nécessaire AMM EU/00/132/014 (2000) - CIP 355 203.6 : 4 nécessaires . VIRAFÉRONPEG® 120 µg/0,5 ml <ul style="list-style-type: none"> AMM EU/00/132/017 (2000) - CIP 355 206.5 : 1 nécessaire AMM EU/00/132/004 (2000) - CIP 355 208.8 : 4 nécessaires . VIRAFÉRONPEG® 150 µg/0,5 ml <ul style="list-style-type: none"> AMM EU/00/132/022 (2000) - CIP 355 211.9 : 1 nécessaire AMM EU/00/132/024 (2000) - CIP 355 213.1 : 4 nécessaires

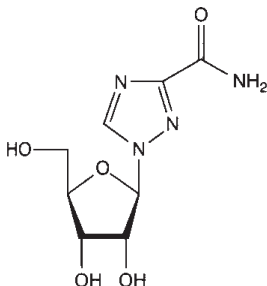
2. Interféron pégylé alfa-2a

L'interféron pégylé alfa-2a - PEGASYS® des laboratoires Roche, actuellement utilisé dans les essais cliniques, se présente sous forme d'un nécessaire constitué d'une seringue pré-remplie.

Tableau IV: Ribavirine - Renseignements généraux et galéniques (97)

DCI	Ribavirine
Nom déposé	REBETOL®
Classe thérapeutique	Antiviral, analogue synthétique - nucléosidique de la guanosine
Classe ATC	J05AB04
Laboratoire	Schering Plough
Disponibilité	Ville et Hôpital
Forme galénique	Gélules à 200 mg
Présentation/dosage	Boîtes de 84, 140 ou 168 gélules
Composition :	
Substance active	Ribavirine
Excipients	Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. Gélule : Gélatine, dioxyde de titane, gomme laque de qualité pharmaceutique, propylène-glycol, hydroxyde d'ammonium, colorant E132
Conservation	À une température inférieure à + 30 ° C
Statut	- Liste I - Prescription initiale hospitalière, de 6 mois - Réservée aux spécialistes de gastro-entérologie, maladie de l'appareil digestif, médecine interne et infectiologie - Surveillance particulière - AMM n°EU/1/99/107/001 (1999), 84 gélules AMM n°EU/1/99/107/002 (1999), 140 gélules AMM n°EU/1/99/107/003 (1999), 168 gélules - Remboursement - Agréé collectivités

Tableau V : Ribavirine - Renseignements physicochimiques

DCI	Ribavirine
Formule brute	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₅
Formule développée (40)	
Formule chimique (40)	1β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide
Masse moléculaire relative	244,2
Caractères organoleptiques	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool

■ Pharmacologie de la ribavirine

1. Mécanisme d'action de la ribavirine

La ribavirine sous forme phosphorylée entraîne une altération du pool nucléotidique cellulaire et une inhibition de la synthèse de l'ARNm viral (24, 40).

Trois hypothèses concernant le mécanisme d'action de la ribavirine en synergie avec l'interféron ont été émises (5, 32, 40, 48) :

- l'inhibition de la synthèse de GTP intracellulaire, qui entraîne indirectement l'inhibition de la réplication virale,
- l'inhibition de façon compétitive de l'amorçage de l'ARNm viral, dépendant de la GTP, qui entraîne l'inhibition de la transcription,
- l'inhibition de la polymérase virale, qui entraîne l'inhibition de la transcription.

2. Pharmacocinétique de la ribavirine

La pharmacocinétique de la ribavirine est encore mal connue.

Elle suit un modèle tricompartimentale. Cependant, la phase alpha n'est pas détectée après administration orale (62).

La biodisponibilité orale de la ribavirine est comprise entre 32 et 45 % (voire 65 % selon certains auteurs) (5, 32, 40, 48, 62).

A la posologie de 600 mg x 2/j, l'état d'équilibre est atteint après 4 semaines avec des concentrations plasmatiques comprises entre 1 300 et 2 500 ng/ml (40).

Le pic sérique est observé 1,5 heures après administration orale (62).

La demi-vie plasmatique est comprise entre 20 et 60 heures (5, 62).

La demi-vie d'élimination de la phase bêta est de 2 heures mais on observe une phase terminale prolongée de 18 à 36 heures (voire 72 heures) (40, 62).

La ribavirine se concentre dans les globules rouges sous forme triphosphatée (40). Sa concentration intra-érythrocytaire est 60 fois supérieure à sa concentration plasmatique ; sa demi-vie est de 40 jours (40, 62).

Elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques (62).

La métabolisation de la ribavirine est hépatique.

Elle est excrétée par voie rénale; ses métabolites également (24-39 %) (40, 62).

Remarque : L'association de la ribavirine à l'interféron ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments (figure 5) (47).

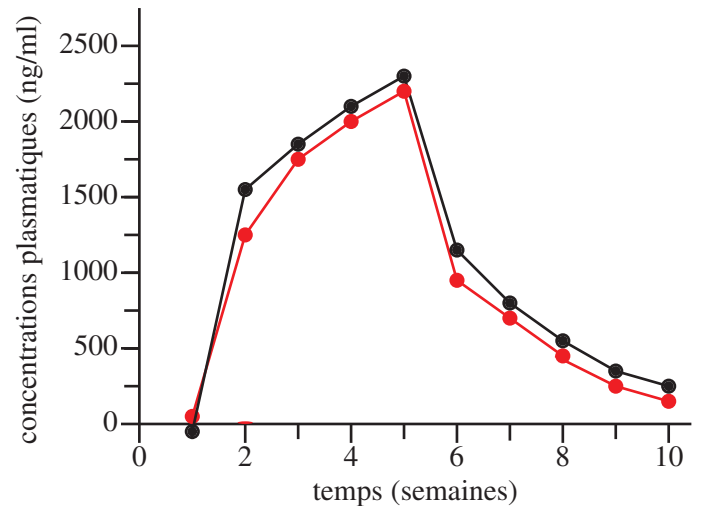


Figure 5 : Concentrations plasmatiques de ribavirine durant le traitement par ribavirine seule ● ou associée à l'interféron alpha ●

■ Essais cliniques

(interféron alpha ± ribavirine, interféron pégylé)

Tableau VI

L'efficacité limitée des interférons alpha dans le traitement des hépatites C chroniques est à l'origine de nombreuses investigations et études concernant de nouvelles substances en monothérapie ou en association.

Ainsi, la ribavirine a été évaluée dans de nombreuses études pilotes, en tant qu'antiviral (77, 84, 87).

1. Ribavirine en monothérapie

Quelques études ont été menées en monothérapie avec des résultats négatifs quant à l'efficacité de la ribavirine sur la diminution de la charge virale (44).

2. Association ribavirine-interféron alpha

2.1. Association ribavirine-interféron alpha 2b

L'efficacité de la ribavirine a été ensuite évaluée en association avec l'interféron alpha 2b dans des études pilotes, concernant des patients naïfs, non-répondeurs ou rechuteurs à un premier traitement par l'interféron alpha (13, 15, 16, 17, 77, 85).

Des résultats encourageants ont été à l'origine de petites études randomisées, contrôlées, contre *placebo*, dont les résultats sont en faveur de l'association ribavirine-interféron alfa 2b (19, 78).

De plus grandes études ont été menées avec des patients non répondeurs ou rechuteurs à un traitement par interféron alfa 2b (8, 25).

Enfin, 2 grandes études ont été menées sur des patients naïfs (54, 74) démontrant l'efficacité supérieure de la bithérapie (ribavirine-interféron alfa 2b) dans le traitement des hépatites C chroniques.

2.2. Association ribavirine-interféron alfa 2a

Quelques études ont également utilisé l'interféron alfa-2a en association à la ribavirine (11, 49, 59). Voici leurs conclusions.

* **La première étude** (49) a montré une différence significative en ce qui concerne la réponse soutenue virologique (négativation de l'ARN viral 24 semaines après la fin du traitement) entre les deux groupes (6 % dans le groupe interféron *versus* 43 % dans le groupe interféron plus ribavirine, $p = 0,017$) ; cependant 60 patients seulement ont été inclus dans cette étude.

* **La seconde étude** (11) met en évidence une efficacité plus grande de l'association chez les patients répondeurs-rechuteurs *versus* les patients non-répondeurs à un premier traitement par l'interféron seul (19 % des non-répondeurs négativent leur ARN en 6 mois *versus* 63 % des répondeurs rechuteurs, ($p < 0,01$)).

* **La troisième étude** (59) regroupe 100 patients rechuteurs à un premier traitement par l'interféron alfa. Les résultats sont en faveur de l'association interféron-ribavirine (45 % *versus* 4 % de réponse soutenue (négativation de l'ARN viral 24 semaines après la fin du traitement), $p < 0,001$).

3. Interféron pégylé

Par rapport à l'interféron alfa classique, l'interféron pégylé est un interféron à libération prolongée, administré par voie sous-cutanée avec une absorption plus prolongée et une demi-vie plus longue. Cette cinétique expliquerait l'efficacité accrue de l'interféron pégylé dans le traitement de l'hépatite chronique C (2). A l'inverse de ce qui se passe avec l'interféron classique, le virus n'aurait pas le temps de se reconstituer entre deux injections.

La sécurité et l'efficacité de l'association de l'interféron pégylé et de la ribavirine semblent prometteurs.

3.1. Peginterféron alfa-2b

L'interféron pégylé alpha- 2b a une demi-vie supérieure à 90 h, et peut donc être administré une seule fois par semaine.

Dans les résumés de deux études randomisées (90, 91) en double aveugle, les résultats non encore publiés montrent qu'une injection par semaine d'interféron pégylé est significativement plus efficace que la posologie standard (3 MUI, 3 fois par semaine) d'interféron alfa-2b ou 2a, et est aussi bien tolérée.

Les résultats de ces deux études ont été présentés au congrès European Association for the Study of the Liver 2000.

3.2. Peginterféron alfa-2a (PEGASYS®)

L'interféron pégylé alfa-2b a un pic de concentration compris entre 72 et 96 heures et une demi-vie plasmatique pouvant aller jusqu'à 130 heures.

Les premiers résultats ont montré chez les patients naïfs en monothérapie, une réponse prolongée de 39 % chez les patients sans cirrhose (41) et de 30 % chez les patients atteints de fibrose avancée (F3) ou de cirrhose (F4).

4. Conclusion

Chez les répondeurs virologiques durables, il y a un bénéfice évident de la bithérapie par rapport à la monothérapie en terme de réduction de la fibrose.

De plus, la réponse virologique est en faveur de la bithérapie. Le bénéfice de la bithérapie à cet égard est donc double.

Chez les non répondeurs virologiques, il n'y a pas de différence entre bithérapie et monothérapie.

Le risque de cirrhose après traitement ne peut pas être évalué d'après ces études.

Un autre problème non résolu est la durée optimale de traitement (86) par l'association interféron-ribavirine.

Bien que les résultats des études cliniques en cours ne soient pas encore publiés, il semble que l'association de la ribavirine à l'interféron pégylé soit plus efficace que l'association ribavirine et interféron alfa «classique» : les chances de réponse à long terme seraient multipliées par deux.

Tableau VI : Interféron alfa-2b ± ribavirine dans le traitement de l'hépatite C - Etudes cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C - 1998 (78).</i>		
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association interféron alfa-2b (IFN α2b) - ribavirine <i>versus</i> IFN α2b seul, chez des patients naïfs.</p> <p>Méthodologie Étude randomisée, en double aveugle, contre <i>placebo</i>. 100 patients.</p> <p>Schéma posologique * Bras A (n = 50) : - IFN α2b, 3 MUI, 3 fois par semaine, - Ribavirine :1200 mg/j, en 2 prises. * Bras B (n = 50) : - IFN α2b 3 MUI, 3 fois par semaine. - <i>Placebo</i>.</p> <p>Durée de l'étude 24 semaines (S) de traitement, + 24 semaines de suivi.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Élévation persistante des transaminases pendant au moins 6 mois. - Anticorps anti VHC –ARN viral détectable (PCR). - Hépatite C chronique confirmée par biopsie de moins de 12 mois. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moins de 18 ans, plus de 70 ans. - Traitement antérieur par IFN α2b et/ou ribavirine. - Alcoolisme - Cirrhose décompensée. - Maladie hémolytique. - Hépatite auto-immune ou médicamenteuse. - VHB chronique. - VIH +. - Toxicomanie. - Grossesse. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biochimique : normalisation des ALAT sériques à S24+S48. - Virologique : négativation de l'ARN viral à S24+S48. - Histologique : amélioration des scores d'inflammation et/ou de la fibrose) à S24. - Analyse rétrospective du taux initial d'ARN viral et du génotype viral. - Effets indésirables et compliance. 	<p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse en intention de traiter. - Arrêt de traitement ou réduction de doses : bras A = 16/50 <i>versus</i> bras B = 6/50, p = 0,03 <p>* Réponse biochimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à S24 : bras A = 66 % <i>vs</i> bras B = 56 %, p = 0,41, - à S24+S48 : bras A = 44 % <i>vs</i> bras B = 24 %, p = 0,057. <p>* Réponse virologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à S24 : bras A = 52% <i>vs</i> bras B = 52%, p = 1,0, - à S48 : bras A = 46 % <i>vs</i> bras B = 21 %, p = 0,02, - à S24+S48 : bras A = 36 % <i>vs</i> bras B = 18 %, p = 0,047, . si charge virale initiale > 3,10⁶ Eq/ml : bras A = 41 % <i>vs</i> bras B = 4 %, p = 0,0409, . si charge virale initiale < 3,10⁶ Eq./ml : bras A = 29 % <i>vs</i> bras B = 33 %, p = 0,67, . si génotype 1: bras A = 23 % <i>vs</i> bras B = 10 %, p > 0,05, . si génotype non-1: bras A = 50 % <i>vs</i> bras B = 24 %, p > 0,05. <p>* Réponse histologique Scores moyens d'inflammation et de fibrose avant traitement et à S24 : bras A = 1,4 <i>vs</i> bras B = 0,9, p < 0,001, bras A = 1,3 <i>vs</i> bras B = 0,8, p < 0,001.</p>
<p>Conclusion <u>Conclusion article</u> Efficacité supérieure de la bithérapie avec une réponse virologique significativement prolongée, après la fin du traitement, chez des patients naïfs atteints d'hépatite C chronique, ayant un taux d'ARN viral initial élevé (> 3.10⁶ Eq/ml). La réponse virologique soutenue en fonction du génotype n'est pas significativement différente entre les deux bras. L'amélioration histologique est significative dans chaque bras, mais ne l'est pas entre les deux bras.</p> <p><u>Conclusion CNHIM</u> : Cette étude met en évidence le rôle important de la charge virale initiale dans la réponse au traitement par l'association interféron-ribavirine. La réponse histologique n'est pas significativement différente entre les deux bras, ce qui pose la question du bénéfice de la bithérapie à très long terme, en particulier pour le risque de cirrhose (corrélé à l'histologie hépatique).</p>		

Tableau VI : Interféron alfa-2b ± ribavirine dans le traitement de l'hépatite C - Etudes cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C - 1998 (54).</i>		
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association interféron alfa 2b (IFN α2b)-ribavirine <i>versus</i> IFN α2b seul, chez des patients naïfs et déterminer la durée optimale de traitement.</p> <p>Méthodologie Étude randomisée, en double aveugle, contre <i>placebo</i> pour la prise de ribavirine et en ouvert pour la durée de traitement. 912 patients.</p> <p>Schéma posologique * Bras A (n = 231) : - IFN α2b , - <i>Placebo</i>. 24 semaines de traitement * Bras B (n = 225) : - IFN α2b, - <i>Placebo</i>. 48 semaines de traitement * Bras C (n = 228) : - IFN α2b, - Ribavirine. 24 semaines de traitement * Bras D (n = 228) : - IFN α2b, - Ribavirine. 48 semaines de traitement.</p> <p>. IFN : 3MU, 3 fois par semaine. . Ribavirine : 1000 mg (< 75 kg) et 1200 mg (> 75 kg).</p> <p>Durée de l'étude - Traitement : . bras A et C : 24 semaines . bras B et D : 48 semaines - Suivi : 24 semaines après la fin du traitement, dans les 4 bras.</p>	<p>Inclusion - Plus de 18 ans. - ARN viral positif. - ALAT > normale depuis plus de 6 mois. - VHC chronique confirmée par biopsie de moins de 1 an.</p> <p>Exclusion - Cirrhose décompensée. - Anémie. - VIH +. - Contraception hormonale contre-indiquée. - Pathologies cardiovasculaires. - Maladies autoimmunes. - Hémophilie. - Transplantés. - Troubles psychiatriques.</p> <p>Évaluation - Critère principal : négativation de l'ARN viral 24 semaines après la fin du traitement. - Critère secondaires : normalisation des ALAT et amélioration histologique.</p>	<p>Résultats Analyse en intention de traiter.</p> <p>* Réponse virologique : - à la fin du traitement : bras A = 29 % vs bras C = 53 %, p < 0,001, bras B : 24 % vs bras D = 50 %, p < 0,001, - à la fin du suivi : bras A = 6 % vs bras C = 31 %, p < 0,001, bras B : 13 % vs bras D = 38 %, p < 0,001, bras C : 31% vs bras D = 38 %, p = 0,05.</p> <p>* Réponse biochimique : - à la fin du traitement : bras A = 24 % vs bras C = 58 %, p < 0,001, bras B : 28 % vs bras D = 65 %, p < 0,001, - à la fin du suivi : bras A = 11 % vs bras C = 32 %, p < 0,001, bras B : 28 % vs bras D = 36 %, p < 0,001.</p> <p>* Réponse virologique + biochimique à la fin du suivi : bras A = 5 % vs bras C = 26 %, p < 0,001, bras B : 12 % vs bras D = 34 %, p < 0,001.</p> <p>* Réponse histologique Biopsies avant traitement et en fin de traitement : 670 patients (73 %) - Amélioration du score "inflammation" : bras A = 44 % vs bras C = 57 %, p = 0,005, bras B : 41 % vs bras D = 61%, p < 0,001. - Amélioration du score "fibrose" : bras A = 11 % vs bras C = 16 %, p = 0,005, bras B : 17 % vs bras D = 14 %, p > 0,05.</p> <p>* Réponse soutenue en fonction du génotype - Génotype 1 : bras A = 2 % vs bras B = 7 %, p = NR, bras B : 7 % vs bras D = 28 %, p < 0,001, bras C : 16 % vs bras D = 28 %, p = 0,01. - Autres génotypes : bras A = 16 % vs bras B = 29 %, p = NR, bras B : 29 % vs bras D = 66 %, p < 0,001, bras C : 69 % vs bras D = 66 %, p > 0,05.</p>

suite page suivante

Tableau VI : Interféron alfa-2b ± ribavirine dans le traitement de l'hépatite C - Etudes cliniques (suite 1)**Résultats** (suite)* Réponse soutenue en fonction du taux d'ARN initial :

- Taux initial > 2.10⁶ copies/ml :
bras A = 4 % vs bras B = 7 %, p = NR,
bras B : 7 % vs bras D = 36 %, p < 0,001,
bras C : 27 % vs bras D = 36 %, p > 0,05.
- Taux initial < 2.10⁶ copies/ml :
bras A = 9 % vs bras B = 29 %, p = NR,
bras B : 29 % vs bras D = 43 %, p = 0,04,
bras C : 42 % vs bras D = 43 %, p > 0,05.

ConclusionConclusion de l'article

L'association interféron alfa 2b et ribavirine est significativement plus efficace sur les réponses virologique et biochimique que la monothérapie par l'interféron alfa 2b, quelle que soit la durée de traitement.

Une durée de traitement de 48 semaines est plus efficace que 24 semaines seulement dans le cas de la bithérapie, pour le génotype 1.

La bithérapie n'est pas plus efficace que la monothérapie sur l'évolution de la fibrose. Elle doit être indiquée en première intention chez tous les patients atteints d'hépatite C chronique.

Conclusion CNHIM

Cette étude met en évidence le rôle important de la charge virale initiale et surtout du génotype dans la réponse au traitement par l'association interféron-ribavirine. La réponse histologique n'est pas significativement différente entre les deux bras, ce qui pose la question du bénéfice de la bithérapie à très long terme, en particulier pour le risque de cirrhose (corrélé à l'histologie hépatique).

Cette étude a eu un rôle essentiel dans l'obtention de l'AMM de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique active en association à l'interféron alpha 2b.

Les données et les résultats de ces études ont été analysés ultérieurement par Hutchinson et Poynard (73).

NR : non renseigné

Tableau VI : Interféron alfa-2b ± ribavirine dans le traitement de l'hépatite C - Etudes cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C - 1998 (25).</i>		
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association interféron alfa 2b (IFN α2b)-ribavirine <i>versus</i> IFN α2b seul, chez des patients répondeurs-rechuteurs.</p> <p>Méthodologie Étude randomisée, double-aveugle, contre <i>placebo</i>. 345 patients.</p> <p>Schéma posologique * Bras A (n = 173) - IFN α2b : 3MU, 3 fois par semaine - Ribavirine : 1000 ou 1200mg, en 2 prises par jour. * Bras B (n = 172) : - IFN α2b : 3MU, 3 fois par semaine. - <i>Placebo</i>.</p>	<p>Inclusion - VHCV chronique (biopsie < 6 mois) - Patients rechuteurs à 1 ou 2 traitements par IFNα2b, IFNα2a ou IFNn1(a), à 3 à 6 MU, 3 fois par semaine, pendant au moins 20 semaines sans dépasser 18 mois, sans diminution de dose ou arrêt prématuré de traitement. - Répondeurs en fin de traitement, puis rechuteurs dans l'année suivant la fin du traitement.</p> <p>Exclusion Cirrhose décompensée, anémie, VIH+, prion, maladie psychiatrique, hémoglobinopathie, hémophilie, diabète mal contrôlé, maladie immunologique, maladie cardiovasculaire et insuffisance rénale.</p> <p>Évaluation À 1, 2, 4, 6 et 8 semaines puis tous les mois, pendant le traitement, puis à 4, 8, 12 et 24 semaines après le traitement. - Réponse biochimique : normalisation des ALAT sériques. - Réponse virologique : négativation de l'ARN viral. - Réponse histologique : amélioration des scores d'inflammation et/ou de la fibrose.</p>	<p>Résultats</p> <p>* Fin de traitement - <i>ARN viral. indétectable</i> : bras A = 82 % vs bras B = 47 %, p < 0,001. - <i>ALAT normales</i> : bras A = 89 % vs bras B = 57 %, p < 0,001. - <i>ALAT normales + ARN indétectable</i> : bras A = 85 % vs bras B = 70 %, p = 0,007. - <i>Réponse histologique</i> (diminution significative de l'inflammation) : bras A = 63 % vs bras B = 41 %, p < 0,001.</p> <p>* Réponse soutenue (24 semaines après fin du traitement) : - <i>ARN viral. indétectable</i> : bras A = 49 % vs bras B = 5 %, p < 0,001, - <i>ALAT normales</i> : bras A = 47 % vs bras B = 5 %, p < 0,001.</p> <p>* Corrélation Réponse/caractéristiques de base - Taux d'ARN viral faible corrélé à une meilleure réponse dans le bras A (p = 0,006). - Génotype non-1, corrélé à une meilleure réponse dans le bras A (p < 0,001). - Combinaison du génotype non-1 et d'un faible taux d'ARN viral corrélée à une meilleure réponse dans le bras A (p < 0,002, vs un taux d'ARN viral élevé et p < 0,001, vs le génotype 1).</p> <p>Tolérance - Bras A : augmentation significative des nausées (35 % vs 20 %, p = 0,002), dyspnées (14 % vs 6 %, p = 0,02) et rashes (13 % vs 5 %, p = 0,02). - Arrêt du traitement ou diminution de posologie : bras A = 22 % (dont 3/4 pour anémie),</p>
<p>Conclusion : <u>Conclusion de l'article</u> Chez les patients rechuteurs après 1 ou 2 traitements par IFNα2b seul, l'IFN utilisé seul à la même posologie que précédemment donne des résultats décevants, alors que son association à la ribavirine pendant 6 mois est efficace chez près de la moitié des patients. La bithérapie est plus efficace que l'interféron seul chez les patients rechuteurs, d'un point de vue virologique, biochimique et histologique.</p> <p><u>Conclusion CNHIM</u> Cette étude met en évidence le rôle important de la charge virale initiale et du génotype viral dans la réponse au traitement par l'association interféron-ribavirine. La réponse histologique n'a été évaluée qu'en fin de traitement.</p>		
<p>(a) interferon n1 (WELLFERON®) : mélange de 9 interférons produits par la lignée lymphoblastique humaine (47, 48).</p>		

Tableau VI : Interféron alfa-2b ± ribavirine dans le traitement de l'hépatite C - Etudes cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus - 1998 (74).		
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association interféron alfa 2b (IFN α2b)-ribavirine <i>versus</i> IFN α2b seul, chez des patients naïfs et déterminer la durée optimale de traitement.</p> <p>Méthodologie Étude randomisée, en double aveugle, contre <i>placebo</i> pour la prise de ribavirine et en ouvert pour la durée de traitement. 832 patients.</p> <p>Schéma posologique * Bras A (n = 278) : IFN α2b + <i>Placebo</i> pdt 48 semaines. * Bras B (n = 277) : IFN α2b + Ribavirine pdt 24 semaines. * Bras C (n = 277) : IFN α2b + Ribavirine pdt 48 semaines. . IFN : 3MU, 3 fois par semaine. . Ribavirine : 1000 mg (< 75 kg) et 1200 mg (> 75 kg), en 2 prises par jour.</p> <p>Durée de l'étude Suivi : 24 semaines après la fin du traitement, dans les 3 bras.</p> <p>Conclusion <i>Conclusion de l'article</i> L'association interféron alfa-2b et ribavirine est significativement plus efficace sur les réponses virologique et biochimique que la monothérapie par l'interféron alfa-2b, quelle que soit la durée de traitement. Une durée de traitement de 48 semaines est plus efficace que 24 semaines seulement dans le cas de la bithérapie, pour les génotypes 1,4,5 avec une charge virale initiale élevée. La bithérapie n'est pas plus efficace que la monothérapie sur l'évolution de la fibrose. La bithérapie doit être indiquée en première intention chez tous les patients atteints d'hépatite C chronique.</p> <p>Conclusion CNHIM Cette étude met en évidence le rôle important de la charge virale initiale et du génotype dans la réponse au traitement par l'association interféron-ribavirine. La réponse histologique n'est pas significativement différente entre la monothérapie et la bithérapie, ce qui pose la question du bénéfice de la bithérapie à très long terme, en particulier pour le risque de cirrhose (corrélé à l'histologie hépatique). Elle apporte " un plus " sur les durées de traitement. Elle a eu un rôle essentiel dans l'obtention de l'AMM de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique active en association à l'interféron alfa-2b.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus de 18 ans - ARN viral positif. - ALAT > normale depuis plus de 6 mois. - VHC chronique confirmée par une biopsie de moins de 1 an. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatopathie décompensée. - Anémie. - VIH+. - VHB. - Pathologies cardiovasculaires. - Maladies autoimmunes. - Hémophilie. - Transplantés. - Troubles psychiatriques. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : négativation de l'ARN viral 24 semaines après la fin du traitement. - Critère secondaires : normalisation des ALAT et amélioration histologique. 	<p>Résultats (Analyse en intention de traiter)</p> <p>* Réponse virologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la fin du traitement : bras A = 33 % vs bras C = 52 %, p < 0,001, bras A = 33 % vs bras B = 57 %, p < 0,001, bras C = 52 % vs bras B = 57 %, p = 0,348, - à la fin du suivi : bras A = 19 % vs bras C = 43 %, p < 0,001, bras A = 19 % vs bras B = 35 %, p < 0,001, bras C = 43 % vs bras B = 35 %, p = 0,055. <p>* Réponse biochimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la fin du traitement : bras A = 44 % vs bras C = 71 %, p < 0,001, bras A = 44 % vs bras B = 71 %, p < 0,001, bras C = 71 % vs bras B = 71 %, p = 1, - à la fin du suivi : bras A = 24 % vs bras C = 50 %, p < 0,001, bras A = 24 % vs bras B = 39 %, p < 0,001, bras C = 50 % vs bras B = 39 %, p = 0,02. <p>* Réponse histologique Biopsies avant et en fin de traitement : 562 patients (68 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration du score "inflammation" : bras A = 39 % vs bras C = 63 %, p < 0,001, bras B = 52 % vs bras C = 63 %, p = 0,05. - Amélioration du score "fibrose" : bras A = 18 % vs bras C = 19 %, p = 0,85, bras B = 22 % vs bras C = 19 %, p = 0,44. <p>* Réponse soutenue en fonction du génotype</p> <ul style="list-style-type: none"> - Génotype 2 ou 3 : bras A : 33 % vs bras bras C : 64 %, p < 0,001 bras A : 33 % vs bras bras B : 64 %, p < 0,001 - Génotype 1,4,5 + ARN initial > 2.10⁶ copies/ml : Bras A : 4 % vs bras bras C : 28 %, p < 0,001, Bras C : 28 % vs bras bras B : 8 %, p < 0,001.

Tableau VI : Interféron alfa-2b ± ribavirine dans le traitement de l'hépatite C - Etudes cliniques (suite 4)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Interferon alpha-2b and Ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapse after, Interferon alpha therapy : A randomized trial - 1999 (7).</i>		
<p>Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association interféron alfa 2b (IFN α2b)-ribavirine <i>versus</i> IFN α2b seul, chez des patients non répondeurs ou répondeurs rechuteurs à un 1^{er} traitement par IFN α2b seul.</p> <p>Méthodologie Étude randomisée, multicentrique, en double aveugle. 400 patients.</p> <p>Schéma posologique * Bras A (n = 200) : - IFN α2b : 3 MU, 3 fois par semaine, - Ribavirine : 1000 ou 1200 mg/j, en 2 prises par jour. * Bras B (n = 200) : IFN α2b : 6 MU, 3 fois par semaine.</p> <p>Durée de l'étude - 24 semaines de traitement. - 24 semaines de suivi.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ac anti-VHC et ARN-VHC détectables. - Hépatite C chronique histologiquement démontrée. - Répondeurs rechuteurs (dans les 12 semaines suivant la fin du 1^{er} traitement), rechute datant de plus de 3 mois et de moins de 6 mois avant l'inclusion. - ou Non répondeurs à un 1^{er} traitement à 3 MU 3 fois par semaine. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moins de 18 ans. - Autre pathologie hépatique. - Alcoolisme chronique - VIH+. - Hépatotoxicité médicamenteuse. - Grossesse. - Anémie. - Mauvais état général. - Pathologie lourde. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse biochimique : normalisation des ALAT sériques. - Réponse virologique : négativation de l'ARN viral. - Réponse histologique : amélioration des scores d'inflammation et/ou de la fibrose. 	<p>Résultats Analyse en intention de traiter.</p> <p>* Réponses virologique et biochimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à S₂₄ : <ul style="list-style-type: none"> . Non répondeurs : bras A = 21 % vs bras B = 5 %, p = 0,001, . Répondeurs rechuteurs : bras A = 39 % vs bras B = 9 %, p < 0,001, - à S₄₈ (en terme de réponse soutenue) : <ul style="list-style-type: none"> . Non répondeurs : bras A = 14 % vs bras B = 1 %, p = 0,001, . Répondeurs rechuteurs : bras A = 30 % vs bras B = 5 %, p < 0,001, . Chez les patients ayant charge virale initiale > 3.10⁶ : <ul style="list-style-type: none"> Non répondeurs : bras A = 17 % vs bras B = 0%, p = 0,03, Répondeurs rechuteurs : bras A = 31 % vs bras B = 2 %, p = 0,006. <p>* Réponse histologique à S₂₄ :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Non répondeurs : bras A = 86 % vs bras B = 40 %, p = NR, . Répondeurs rechuteurs : bras A = 72 % vs bras B = 40 %, p = NR.
Conclusion		
<u>Conclusion de l'article</u>		
<p>Le retraitement par interféron alfa-2b seul à plus forte posologie chez les non répondeurs et et les répondeurs rechuteurs n'apporte pas de résultat satisfaisant. Un second traitement par bithérapie pendant 24 semaines semble donner une chance supplémentaire de réponse soutenue, surtout chez les répondeurs rechuteurs, sans effets indésirables importants.</p>		
<u>Conclusion CNHIM</u>		
<p>Cette étude montre qu'un second traitement par interféron à posologie supérieure n'est pas justifié tandis que l'association interféron-ribavirine apporte un bénéfice aux patients non-répondeurs ou rechuteurs à un premier traitement par l'interféron alfa-2b.</p>		

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES (97)

En bref. L'interféron alfa est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée, possédant des marqueurs sériques de réplication du virus C. La posologie recommandée est de 3 à 6 millions d'unités internationales, 3 fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 12 mois voire 18 mois. L'arrêt doit être envisagé en l'absence de réponse après 3 à 4 mois de traitement.

La ribavirine est indiquée en association avec l'interféron alfa, dans le traitement des hépatites C chroniques des patients répondeurs rechuteurs à un premier traitement par interféron alfa, et chez les patients naïfs présentant une fibrose ou une activité inflammatoire élevée. La posologie est de 1000 ou 1200 mg/j, en deux prises, au moment des repas. L'interféron pégylé est indiqué en monothérapie en cas de contre-indication à la ribavirine.

Pour l'interféron alfa, les renseignements rapportés ne concernent que son utilisation dans le traitement de l'hépatite C.

■ Interférons alfa

1. Indication AMM

1.1. Interféron alfa «classique»

L'interféron alfa est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée, possédant des marqueurs sériques de réplication du virus C, c'est à dire ceux qui ont des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et qui ont un ARN-VHC sérique positif^(a) ou des anticorps anti-VHC positifs.

1.2. Interféron alfa pégylé

VIRAFERONPEG® est indiqué en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée possédant des marqueurs sériques de réplication du virus C, c'est à dire ceux qui ont des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et qui ont un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs.

2. Posologie et mode d'administration

2.1. interféron alfa 2b

Posologie recommandée : 3 millions d'unité internationale (MUI), 3 fois par semaine, par voie sous-cutanée, pendant 12 mois voire 18 mois.

(a) spécifié dans l'AMM pour le seul interféron alfa-2b

L'arrêt doit être envisagé en l'absence de réponse après 3 à 4 mois de traitement.

2.2. Interféron alfa 2a

Posologie recommandée : 3 à 6 MUI, 3 fois par semaine, par voie sous-cutanée pendant 6 mois ; puis 3 millions d'unité, 3 fois par semaine, voie sous-cutanée pendant 6 mois supplémentaires, en cas de réponse.

L'arrêt doit être envisagé en l'absence de réponse après 3 à 4 mois de traitement.

2.3. Interféron pégylé (VIRAFERONPEG®)

Administration par voie sous-cutanée à une dose de 0,5 ou de 1,0 µg/kg une fois par semaine, pendant au moins 6 mois.

Chez les patients présentant une disparition de l'ARN-VHC à 6 mois, le traitement est poursuivi pendant 6 mois supplémentaires (un an de traitement).

3. Contre-indications absolues

- Psychose ou dépressions sévères.
- Neutropénie et/ou thrombopénie.
- Transplantation (sauf hépatique).

■ Ribavirine

1. Indication AMM

En association avec l'interféron alfa-2b, dans le traitement des hépatites C chroniques des patients répondeurs rechuteurs (RR) à un premier traitement par interféron alfa-2b, et chez les patients naïfs présentant une fibrose ou une activité inflammatoire élevée.

À partir d'octobre 2000, l'AMM prévoit l'association de la ribavirine avec l'interféron alfa-2a

2. Posologie et mode d'administration

1000 ou 1200 mg/j, en deux prises, au moment des repas. Les prescripteurs ont tendance, aujourd'hui à réduire ces posologies afin de diminuer les effets indésirables relativement fréquents.

3. Effets indésirables notables

- Anémie par hémolyse extravasculaire, pouvant entraîner une altération de la fonction cardiaque (55).
- Insuffisance médullaire osseuse dose-dépendante (40).
- Augmentation réversible de la bilirubinémie, du fer sérique et de l'uricémie, lors d'administration orale de courte durée (16).

4. Contre-indications absolues

- Insuffisance rénale terminale.
- Anémie.
- Hémoglobinopathies.
- Antécédents de pathologies cardiaques sévères.
- Grossesse.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

En bref. Une conférence de consensus tenue en février 1999 a émis un certain nombre de recommandations concernant l'emploi de la ribavirine, la bithérapie, la durée de traitement, les critères indiquant le traitement (valeur des transaminases, de l'ARN viral, des anticorps anti-VHC...) et le type de malade pouvant en bénéficier. Th. Poynard et J. McHutchison recommandent la bithérapie en première ligne, pendant 48 semaines si la PCR à S24 est négative et si le nombre de facteurs favorables est inférieur à 4 ou 5.

■ Conférence de consensus de février 1999 (33)

- *Aucun traitement par la ribavirine, ne peut être envisagé en l'absence de contraception.*

Le prescripteur doit impérativement mentionner sur la prescription que le (la) patient(e) est informé(e) des risques tératogènes engendrés par la ribavirine.

La ribavirine ne doit pas être employée chez la femme enceinte. Le prescripteur doit s'assurer que les tests de grossesse ont été effectués.

Les patients traités de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent prendre les précautions nécessaires afin d'éviter une grossesse.

- *La bithérapie (interféron alfa-ribavirine) est le traitement de référence de l'hépatite chronique C active, en l'absence de contre-indication.*

- *Il n'est pas recommandé de traiter les malades ayant des transaminases répétitivement normales, n'ayant pas d'activité histologique ou ayant une hépatite chronique minime, c'est à dire METAVIR A1F1.*

- *Durée de traitement*

La durée recommandée de traitement est de 6 à 12 mois en fonction de la charge virale et du génotype.

- *La biopsie hépatique* est indispensable avant d'entreprendre un traitement. La présence de lésions nécro-inflammatoires modérées ou sévères et/ou d'une fibrose est une indication au traitement.

faut noter que la cirrhose compensée n'est pas une contre-indication au traitement par la bithérapie.

La détection d'ARN viral est également une indication, et ce quel que soit le niveau de la charge virale et le génotype.

- *Chez les patients virémiques ayant un taux normal de transaminases, il n'est pas recommandé d'entreprendre un traitement. Ces patients seront suivis et surveillés tous les 4 à 6 mois, ou peuvent être inclus dans des essais cliniques.*

- *Les patients VIH +, dont la maladie est stabilisée sous traitement antirétroviral, peuvent bénéficier d'un traitement anti-VHC (interféron-ribavirine), en tenant compte des interactions éventuelles et des anomalies sanguines fréquentes (6, 12, 33).*

- *Il est possible de traiter les hépatites aiguës, bien que 20 à 30 % guérissent spontanément ou ont une forme asymptomatique. Ces patients peuvent bénéficier d'essais cliniques.*

Chez les répondeurs-rechuteurs, la durée recommandée de traitement par la bithérapie est de 6 mois chez les répondeurs-rechuteurs. En cas de contre-indication à la ribavirine, il est conseillé de traiter ces patients par interféron alfa à une posologie supérieure à 3 MUI, 3 fois par semaine, pendant 12 mois. Une PCR de contrôle est effectuée à 6 mois ; si elle est positive, le traitement devra être interrompu.

- *Chez les patients naïfs, la durée de la bithérapie sera de 6 mois pour les génotypes 2 ou 3, quelque soit la charge virale et pour le génotype 1, si la charge virale est inférieure à 2.10^6 génomes/ml et de 12 mois pour le génotype 1 avec une charge virale supérieure à 2.10^6 .*

- *En cas de contre-indication à la ribavirine, il est recommandé de traiter par interféron alfa en monothérapie à la posologie de 3 MUI, 3 fois par semaine, pendant 12 mois. Une PCR de contrôle est effectuée à 12 semaines ; si elle est négative, le traitement sera poursuivi.*

- En ce qui concerne les non-répondeurs à un premier traitement par l'interféron alfa seul, les données sont actuellement insuffisantes en ce qui concerne l'intérêt d'un nouveau traitement.

■ Recommandations de Th. Poynard et J. McHutchison (73)

Ces auteurs ont mis en évidence, en analysant 1744 patients naïfs appartenant aux deux études résumées pages 25-26 et 28 (54, 74), l'existence de 5 facteurs indépendants associés à une réponse virologique soutenue (ARN < 100 copies/ml) :

- un génotype 2 ou 3,
- une charge virale faible (< 3,5 millions de copies / ml),
- une absence de fibrose,
- le sexe féminin
- et l'âge inférieur à 40 ans

D'après ces constatations, ils ont proposé des durées de traitement optimales parfois différentes de celles recommandées dans le consensus de Février 1999 et présentées dans le logigramme ci-dessous.

Ils recommandent de traiter tous les patients naïfs pendant 24 semaines et de réaliser une PCR de contrôle au terme de ces 24 semaines.

En cas de PCR positive à 24 semaines, il n'est pas nécessaire de déterminer le génotype viral. En revanche, le génotypage et la mesure de la charge virale sont nécessaires pour décider d'une poursuite de traitement, si la PCR est négative à 24 semaines.

Les auteurs recommandent de traiter 48 semaines, les patients à risque élevé (hommes âgés de plus de 40 ans et score \geq F2), quelque soit les caractéristiques virales.

En conclusion, ces auteurs recommandent la bithérapie en première ligne, pendant 48 semaines si la PCR à S24 est négative et si le nombre de facteurs favorables est inférieur à 4 ou 5 (67).

PERSPECTIVES

■ Le vaccin (1)

Des études pour la réalisation d'un vaccin sont en cours.

Les deux objectifs à atteindre sont d'empêcher la transmission du virus ainsi que le passage à la chronicité lorsque le patient est déjà infecté.

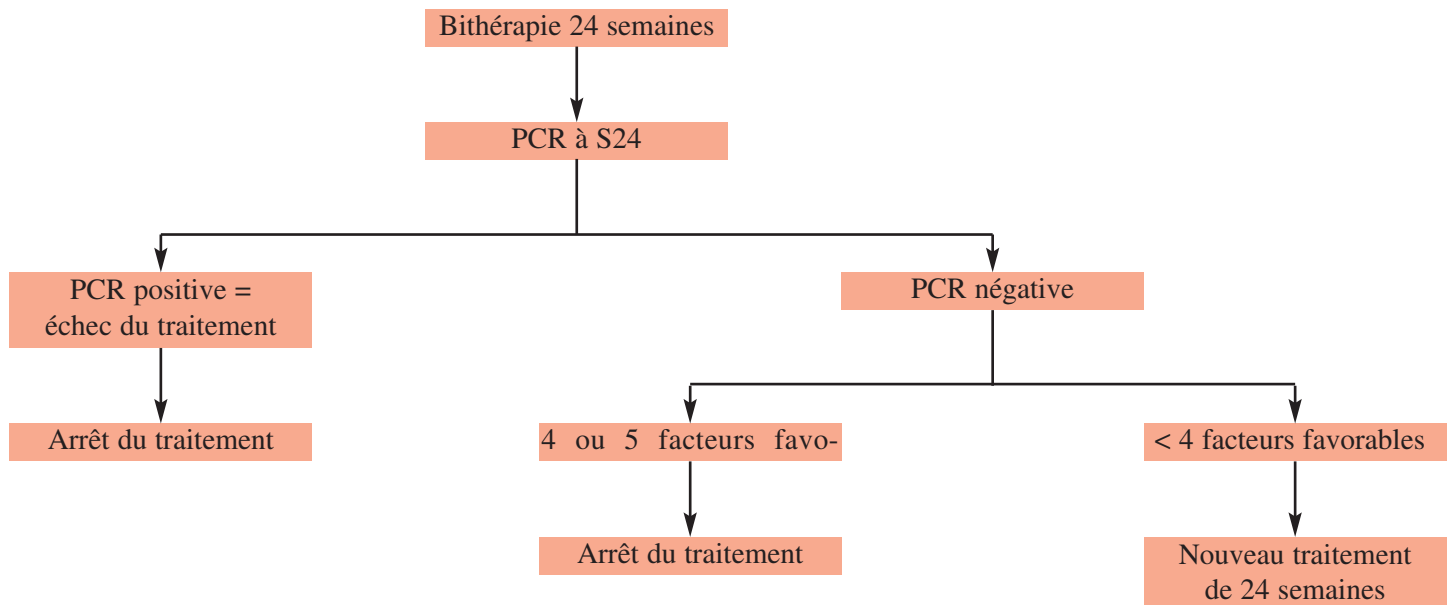


Figure 6 : Stratégie préconisée par Th. Poynard et J. McHutchinson (68)

Un vaccin contre le virus de l'hépatite C doit impérativement protéger contre tous les génotypes existants ce qui rend sa réalisation difficile compte-tenu des nombreux sous-types existants.

■ L'amantadine

La trithérapie interféron-amantadine-ribavirine est en cours d'évaluation.

Un essai multicentrique de phase III est en cours chez des patients atteints d'hépatite C évolutive en échec thérapeutique.

Les résultats espérés sont de l'ordre de 70 % de réponses avec 40 % de réponses soutenues.

■ L'interféron alpha pégylé

Cf infra

CONCLUSION

L'hépatite C pose un problème majeur de santé publique. Depuis 1991, l'interféron alfa a constitué le traitement de base de l'hépatite C. Utilisé en monothérapie, l'interféron alfa ne permet l'obtention d'une réponse à long terme que chez un quart des patients traités.

Depuis 1999, la bithérapie interféron alfa - ribavirine est devenue le traitement de référence de l'hépatite C. Cette association permet d'obtenir des taux de réponse prolongée compris entre 40 et 60 %.

Le pronostic de l'hépatite C devrait encore être amélioré avec l'emploi de l'interféron pégylé - sans doute mieux adapté à la cinétique virale - qui vient d'avoir l'AMM en monothérapie et devrait probablement l'obtenir en bithérapie au cours du premier semestre 2001.

Bien que les résultats des études cliniques en cours ne soient pas encore publiés, il semble que l'association de la ribavirine à l'interféron pégylé soit plus efficace que l'association ribavirine et interféron alfa «classique» : les chances de réponse à long terme seraient multipliées par deux.

D'autres médicaments sont en cours d'évaluation, notamment dans le cadre de trithérapies, les associant à l'interféron et la ribavirine.

Le traitement de l'hépatite C est en constante évolution. Il est certain que de nouveaux schémas thérapeutiques comportant des médicaments déjà utilisés (interféron, ribavirine, voire de nouveaux médicaments (interféron consensus*, amantadine, dihydrochlorhydrate d'histamine) seront proposés dans l'avenir.

* Le terme d'interféron consensus vient du fait qu'il a été obtenu par modifications génétiques, après étude des séquences des différents interférons alfa présents dans l'organisme, pour avoir la séquence la plus consensuelle entre les différentes séquences.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Abrignani S, Houghton M, Hsu H. Perspectives for a vaccine against hepatitis C virus. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 259-63.
- 2 - Algranati NE, Sy S, Moati M. A branched methoxy 40KDa polyethylene glycol optimizes the pharmacokinetics of peginterferon alfa 2-2a (PEG-IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999 ; **30** : 190A.
- 3 - Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the United States. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 88-91.
- 4 - Anonyme. Circulaire DGS/DH/DRT n° 99/680 du 08 Décembre 1999. *BEH* n°2/2000 : 5-9.
- 5 - Balfour H. Antiviral Drugs. *N Engl J Med* 1999 ; **340** (16) : 1255-68.
- 6 - Bani-Sadr F, Perronne C. Co-infection par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine : aspects actuels. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 43-8.
- 7 - Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G et al. Interferon alpha-2b and Ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapse after, Interferon alpha therapy : A randomized trial. *Am J Med* 1999 ; **107** : 112-8.
- 8 - Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M et al. Interferon-alpha 2b and ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alfa alone : an Italian multicenter, randomized, controlled, clinical study. *AJG* 1998 ; **93** (12) : 2445-51.
- 9 - Barnes E, Webster G, Jacobs R, Dusheiko G. Long-term efficacy of treatment of chronic hepatitis C with alpha interferon or alpha interferon and ribavirin. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 244-9.

- 10 - Battaglia AM, Haggmeyer KO. Combination therapy with interferon and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C infection. *Ann Pharmacotherapy* 2000 ; **34** : 487-94.
- 11 - Bell H, Hellum K, Harthug S et al, and the Construct group. Treatment with interferon-alpha-2a alone or interferon-alpha-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C previously treated with interferon-alpha-2a. *Scand J Gastroenterol* 1999 ; **34** : 194-8.
- 12 - Benhamou JP, Sarles H, Barthet M, Gerolami A. Hepatitis C in «Traité de médecine» 3ème édition ; *Medicine-Science, Flammarion*, 1996 : 1146
- 13 - Bizollon T, Palazzo Ugo, Ducerf C et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997 ; **26** (2) : 500-4.
- 14 - Bouvet E. Gestion des accidents d'exposition au virus de l'hépatite C. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 49-52.
- 15 - Braconier JH, Paulsen O, Engman K, Widell A. Combined Alpha-Interferon and Ribavirin treatment in chronic hepatitis C : A pilot Study. *Scand J Infect Dis* 1995 ; **27** : 325-9.
- 16 - Brillanti S, Garson J, Foli M et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon lafa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994 ; **107** : 812-7.
- 17 - Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with Ribavirin and interferon alfa relapsers and non-responders : Italian experience. *J Hepatology* 1995 ; **23** (suppl 2) : 13-6.
- 18 - Cacoub P. Manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 34-42.
- 19 - Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. The effect of interféron alfa and ribavirin combination in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1995 ; **23** suppl 2 : 8-12.
- 20 - Civeira PP, Pietro J. Early predictors of response to treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 237-43.
- 21 - Couzigou P, de Ledingen V, Champenoit P. Transmission sexuelle et materno-infantile du VHC, assistance à la procréation médicale : que dire ? *Hepato-Gastro* 1999 ; **6** (hors série) : 52-4.
- 22 - Craxi A, Cammà C, Giunta M. Definition of response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 160-7.
- 23 - d'Alteroche L, Durand, Feuzen Keou E., Metman EH et le réseau VHC de la région Centre. Evaluation de la prise en charge spécialisée des malades ayant une sérologie du virus de l'hépatite C positive dans la région centre. *BEH* 1999 ; **36** : 149-52.
- 24 - Damen M, Bresters D. Hepatitis C treatment. *Curr Stud Hematol Blood Transf* 1998 ; **62** : 81-207.
- 25 - Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998 ; **339** (21) : 1493-9.
- 26 - De Francesco R. Molecular virology of hepatitis C virus. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 47-53.
- 27 - Degos F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 113-8.
- 28 - Desenclos JC. Epidémiologie de l'hépatite C. *Rev Prat* 2000 ; **50** : 1066-70.
- 29 - Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis virus in France. *Hepatology* 1999 ; **29** (5) : 1596-601.
- 30 - Di bisceglie AM, Shindo M, Fong T. Apilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992 ; **16** : 649.
- 31 - Dienes HP, Drebber U, von Both I. Liver biopsy in hepatitis C. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 43-6.
- 32 - Dusheiko GM. Summary : antiviral treatment of hepatitis C virus. *Antiviral Research* 1996 ; **29** : 77-82.
- 33 - European Association for the Study of the Liver International Consensus Conférence on Hepatitis C, 26-27 Février 1999 - Paris. *J Hepatology* 1999 ; **30** : 956-61.
- 34 - Franck C, Mohamed MK, Strickland GT et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000 ; **11** : **355** (9207) : 887-91.
- 35 - Fried MW. Therapy of chronic viral hepatitis. *Medi Clin North America* 1996 ; **80** (5) : 957-69.
- 36 - Fukuma T, Enomoto N, Marumo F, Sato C. Mutations in the interferon-sensitivity determining region of hepatitis C virus and transcriptional activity of the nonstructural region 5A protein. *Hepatology* 1998 ; **28** (4) : 1147-53.
- 37 - Gross J. Clinician's Guide to Hepatitis C. *Mayo Clin Proc* 1998 ; **73** : 355-61.
- 38 - Guffens JM. Bithérapie et traitement précoce de l'infection à VHC. *Rev Fr Gastro-Entérol* 1998 ; **34** (2) : 27-35.
- 39 - Guyader D. Apports de la Ribavirine dans le traitement de l'hépatite virale C chronique. *Lettre Pharmacol* 2000 ; **14** (4) : 80-4.
- 40 - Hardman J., Limbird .E, Molinoff PB, Ruddon RW. *Les Bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments* ; Goodman and Gilman, 1998, 1207-16.
- 41 - Heathcote J, Shiffman ML, Cookley G et al. Multinational evaluation of the efficacy of once-weekly peginterferon alpha-2a (PEG-IFN) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1990 ; **30** : 316A.

- 42 - Hoofnagle JH. Hepatitis C : The clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997 ; **26** (3, suppl 1) : 15S-20S.
- 43 - Hoofnagle JH. Management of hepatitis C : current and future perspectives. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 264-8.
- 44 - Hoofnagle JH, Lau D, Conjeevaram ., Kleiner D, Di Bisceglie AM. Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J Viral Hepatitis* 1996 ; **3** : 247-52.
- 45 - Inchauspé G. Réponses et mécanismes immunitaires liés aux infections par le virus de l'hépatite C. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 21-6.
- 46 - Innes C, Avenell N. PEGging hepatitis C out to dry. *Inpharma*® 2000 ; **1240** : 9-10.
- 47 - Khakoo S, Glue P, Grellier L et al. Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C : assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Pharmacol* 1998 ; **46** : 563-70.
- 48 - Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF. The Use of Antibiotics - A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs, Fifth Edition ; Butterworth Heinemann, 1997, 1812-33.
- 49 - Lai MY, Kao JH, Yang PM et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996 ; **111** : 1307-12.
- 50 - Lavanchy D. Hepatitis C : public health strategies. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 146-51.
- 51 - Lindsay KL. Therapy of hepatitis C : Overview. *Hepatology* 1997 ; **26** (3, suppl 1) : 71S-76S.
- 52 - Lindsay KL. Treatment of chronic hepatitis C : comparative virologic response rates among the different interferons. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 232-6.
- 53 - Luu Duc D, Chanzy B, Chevrot D, Pineau L, Feroni L, Manquat G. Risque lié au virus de l'hépatite C et matériel de soin. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 53-7.
- 54 - McHutchinson J, Gordon S, Schiff E et al. for the Hepatitis International Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998 ; **339** (21) : 1485-92.
- 55 - Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C - relapsed and treatment-naive patients. *Seminars in Liver Disease* 1999 ; **19** (suppl 1) : 67-75.
- 56 - Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 39-42.
- 57 - Marcellin P. Hepatitis C : the clinical spectrum of disease. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 9-16.
- 58 - Marcellin P. La bithérapie Interféron-Ribavirine comme traitement de référence de l'hépatite chronique C. *Lett Pharmacol* 2000 ; **14** (4) : 79.
- 59 - Marcellin P, Hézode C, Castelnau C et al. Randomized controlled trial of combination therapy with interferon alpha-2a and ribavirin, in patients with chronic hepatitis C who relapsed after interferon therapy. *AASLD, Dallas, Nov 1999*.
- 60 - Mathurin P, Moussalli J, Cadrarel JF et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998 ; **27** (3) : 668-72.
- 61 - Miaillhes P, Trepo C. L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 8-13.
- 62 - Morse GD, Shelton MJ, O'Donnell AM. Comparative Pharmacokinetics of antiviral nucleoside analogues. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; **24** (2) : 101-23.
- 63 - Moussali J, Opolon P, Poynard T. Management of Hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1998 ; **5** : 73-82.
- 64 - Naoumov NV. Hepatitis C virus infection in Eastern Europe. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 84-7.
- 65 - National Institutes of Health Consensus Development conference panel statement : Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997 ; **26** (3) suppl 1 : 2S-9S.
- 66 - Pawlotsky J-M. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999 ; **31** (suppl.1) : 71-9.
- 67 - Pawlotsky JM. Virus de l'hépatite C : Interaction virus-hôte et diagnostic biologique. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 14-20.
- 68 - Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Le traitement de l'hépatite chronique C. *Presse Méd* 1995 ; **24** (3) : 161-3.
- 69 - Piperno A, Vergani A, Malosio I et al. Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis : role of HFE gene mutations. *Hepatology* 1998 ; **28** (4) : 1105-9.
- 70 - Poupon R, Serfaty L. Prophylaxie et traitement de l'hépatite C. *Bull Acad Natle Mé.* 1996 ; **180** (6) : 1279-92.
- 71 - Poynard Th. Hepatite C : de la contamination aux complications. *Hepato-Gastro* 1999 ; **6** (hors série) : 5-7.
- 72 - Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression with chronic hepatitis C, The OBS-VIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet* 1997 ; **349** (9055) : 825-32.
- 73 - Poynard T, Hutchison J, Goodman Z, Ling M, Albrecht J. Is an "A la Carte" Combination Interferon Alfa-2b Plus Ribavirine Regimen Possible for the First Line Treatment in Patients With Chronic Hepatitis C ? *Hepatology* 2000 ; **31** (1) : 211-8.
- 74 - Poynard Th, Marcellin P, Lee S et al, for the Hepatitis International Therapy Group. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998 ; **352** : 1426-32.

- 75 - Poynard T, Ratzu V, Benhamou Y, Regimbeau C. Traitement et prévention de l'hépatite C. *Rev Prat* 2000 ; **50** : 1100-7.
- 76 - Querenghi F, Zoulim F. Le virus de l'hépatite C. *Rev Prat* 2000 ; **50** : 1060-5.
- 77 - Reichard O, Anderson J, Scharcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991 ; **337** : 1058-61.
- 78 - Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sönnernborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998 ; **351** : 83-7.
- 79 - Reichard O, Schvarcz R, Weiland O. Therapy of Hepatitis C : Alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 1997 ; **26** (3, suppl 1) : 1094-115.
- 80 - Roudot-Thoraval P. Epidémiologie de l'hépatite C. *Méd Mal Infect* 2000 ; **30** (suppl 1) : 27-33.
- 81 - Sánchez-Tapias JM. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 107-12.
- 82 - Schalm SW, Brouwer JT. Treatment of chronic hepatitis C : practical aspects. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1997 ; **60** : 204-9.
- 83 - Schalm SW, Brouwer JT, Bekkering FC, van Rossum TGJ. New treatment strategies in non-responder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 184-8.
- 84 - Schalm SW, Hansen BE, Chemello L et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1997 ; **26** : 961-6.
- 85 - Schvarcz R, Ando Y, Sönnernborg A, Weiland O. Combination treatment with interferon alfa-2b and Ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone : Swedish experience. *J Hepatology* 1995 ; **23** (suppl 2) : 17-21.
- 86 - Schvarcz R, Glaumann H, Reichard O, Weiland O. Histological and virological long-term outcome in patients treated with interferon-alfa 2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1999 ; **6** : 237-42.
- 88 - Scotto G, Fazio V, Tantimonaco G. Pilot study of a short course of ribavirin and alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C not responding to alpha-interferon alone. *Ital J Gastroenterol* 1996 ; **28** : 505-11.
- 88 - Sharara AI, Durham. Chronic hepatitis C. *Southern Med J* 1997 ; **90** (9) : 872-7.
- 89 - Tillmann HL, Manns MP. Hepatitis C virus infection : Diagnosis, natural course and therapy. *Kid Blood Press Res* 1996 ; **19** : 215-19.
- 90 - Trepo C, Lindsay K, Niederau C et al for the Hepatitis Interventional Therapy Group. Pegylated interferon alfa-2b (Peg-Intron) monotherapy is superior to interferon alfa-2b (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C. Congrès EASL Rotterdam 2000.
- 91 - Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 80-3.
- 92 - Vakil D, McCaughan G. Update on the management of hepatitis C. *Australian Family Physician* 1998 ; **27** (9) : 780-6.
- 93 - van der Poel CL. Hepatitis C virus and blood transfusion : past and present risks. *J Hepatol* 1999 ; **31** (suppl 1) : 101-6.
- 94 - Wejstål R. Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatology* 1999 ; **31** (suppl 1) : 92-95.
- 95 - Zanetti AR, Tanzi E, Newell M-L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999 ; **31** (suppl 1) : 96-100.
- 96 - Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al for the PEGASYS International Study Group. Evaluation of the safety and efficacy of once weekly Peg-interferon alfa 2-a (Pegasys) for chronic hepatitis C. A multinational randomized study. Congrès EASL Rotterdam 2000.
- 97 - RCP des médicaments étudiés.

Abstract**HEPATITIS C VIRUS INFECTION TREATMENT**

Hepatitis C virus infection is a great public health problem.

The hepatitis C virus (HCV) is responsible of the majority of the chronic hepatitis cases which are able to develop a cirrhosis and an hepatocellular carcinoma.

The HCV has a great genomic variability, so the vaccine is very difficult to realize.

The HCV is an enveloped single stranded virus with 6 main genotypes.

The HCV transmission occurs mainly by blood. Intravenous drug addiction is the main cause of contamination. Mother-to-infant transmission exists. Sexual transmission is very rare. In the occidental countries, the HCV is responsible of nearly 20 % of the acute hepatitis cases, 70 % of the chronic hepatitis cases, 40 % of the decompensated cirrhosis cases, 60 % of the hepatocellular carcinoma cases, and 30 % of the liver transplantations (first cause in Europe).

The HCV has no cytopathic effect. The clinical states are very polymorphic. The disease development is very variable. The histologic lesions allow to evaluate the infection development step (METAVIR score). Several prognostic factors have been identified. For the acute hepatitis diagnosis the most suggestive symptom is the icterus. There are no specific symptoms. The biological diagnosis is based on serologic tests (antibody anti-HCV detection and HCV capsid antigen detection), on molecular tests (virus level dosage) and on the ALAT and ASAT blood levels. A liver biopsy is necessary for the active chronic hepatitis diagnosis.

The hepatitis C virus infection treatment with an interferon alfa monotherapy is limited by the high percentages of non responders and relapsers. In these cases it is actually necessary to treat patients with the interferon-ribavirine association, which is today the reference treatment when the ribavirine is not contra-indicated. Six months is the delay needed to decide if a patient is, or is not, a responder to this association.

The optimal length of this treatment is not defined.

The hepatitis C virus infection pronostic would certainly be better with the peginterferon treatment which has just obtained its agreement in France.

Key words : cirrhosis, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon, peginterferon , transaminase, ribavirine, vaccine, virus.

TRAITEMENT ACTUEL DE L'HÉPATITE C : PLACE DE LA RIBAVIRINE

2. Évaluation pharmaco-économique

Marie-Christine Woronoff-Lemsi*, Samuel Limat* et la participation du comité de rédaction

* Service Pharmacie - CHU Besançon - Bld Fleming, 25 030 Besançon cedex

Remerciements : Alain Joseph (Baxter, Paris), Louis François Omnes (Neuilly sur Seine).

INTRODUCTION

Depuis la découverte du virus C et les premiers traitements par l'interféron alfa, la littérature internationale regorge d'articles sur l'évaluation de l'impact économique de la prise en charge des hépatites chroniques à virus C.

Récemment, la mise à disposition aux patients des traitements combinés associant la ribavirine à l'interféron alfa a relancé le débat sur le poids économique de ces traitements coûteux et pour lesquels les bénéfices cliniques attendus (cirrhose ou hépatocarcinome évités) ne surviennent que dans un laps de temps relativement long au regard de l'histoire naturelle de la maladie. En effet, cette pathologie et sa prise en charge s'inscrivent dans une logique économique où l'investissement réalisé à un temps t ne verra son bénéfice réalisé que dans un temps relativement éloigné $t+x$; ce délai s'accommode mal des impératifs de financement et de planification des systèmes de santé.

CARACTERISTIQUES DES ÉTUDES RELATIVES A L'IMPACT ECONOMIQUE DE L'HEPATITE C

■ Généralités

Dès les premières publications économiques sur le traitement par interféron alfa de l'hépatite chronique à virus C, des modèles ont été développés pour chercher à simuler l'impact à long terme de ces traitements en terme de cirrhose évitée et/ou d'hépatocarcinome évité (2, 3, 9).

En effet, la durée des essais cliniques, rarement supérieurs à deux ans, ne permettait pas de répondre complètement à cette question, d'autant que les critères d'efficacité des études reposaient sur des critères intermédiaires de réponse au traitement, que la réponse soit virologique, histologique ou biochimique (ALAT).

Ces premières études ont montré que le traitement de l'hépatite chronique à virus C par interféron seul était coût-efficace au regard en particulier d'autres interventions de santé largement acceptées dans les pays développés.

■ Modélisation

1. Notions de modèles

Un modèle est une représentation simplifiée, raisonnée et formalisée (le plus souvent sous une forme mathématique) d'un phénomène réel complexe qui est à appréhender.

Les modèles peuvent être concrets, c'est-à-dire construits à partir de données expérimentales ou théoriques (faisant appel pour une plus grande part à des concepts et des hypothèses ou des opinions d'experts).

Ils peuvent être déterministes (une cause entraîne une ou des conséquences) ou stochastiques (probabilistes).

La modélisation peut servir quand la réalité est trop complexe pour être appréciée dans sa globalité, ou que le recueil de l'ensemble de l'information reflétant cette réalité aurait un "coût" trop élevé, ou demanderait trop de temps, ou encore lorsque l'éthique s'oppose au recueil d'information.

Parmi l'ensemble des techniques employées, deux d'entre elles sont retrouvées dans les études relatives au traitement de l'hépatite C : il s'agit tout d'abord des modèles d'analyse de décision et ensuite des modèles de Markov (5).

2. Analyse de décision

L'utilisation de l'analyse de décision passe par une structuration minutieuse du problème posé en s'appuyant sur un arbre de décision. Cet arbre, dans le cas de l'hépatite C, commence par une décision, par exemple "traiter ou ne pas traiter" ; ensuite, toutes les trajectoires possibles dans le temps et leurs conséquences sont étudiées.

L'utilisation d'un arbre de décision permet :

- d'identifier rapidement les types de données nécessaires (les coûts, les probabilités, les utilités, l'efficacité et la tolérance),

- de présenter le problème en distinguant les données factuelles des hypothèses ou des jugements de valeur.

Par exemple, la probabilité de rechute après traitement est une donnée factuelle issue d'essai clinique ; c'est le cas de l'utilisation ou non d'érythropoïétine en transfusion auto-logue différée (18).

Le principal avantage de ce modèle est d'offrir un cadre flexible, car les données manquantes ou incomplètes peuvent être remplacées par des hypothèses ou des avis d'experts. Ces données plus fragiles sont ensuite testées par une analyse de sensibilité.

Son principal inconvénient est de rassembler des informations variées provenant de sources très diverses et donc d'études et de populations différentes.

L'arbre de décision permet de formaliser et de simplifier un processus.

3. Modèles de Markov

Les modèles de Markov portent sur l'évolution dans le temps d'une population à travers un nombre donné d'états de santé. Ils permettent de prédire les conséquences d'un processus dans le temps. Ainsi certains traitements et maladies, comme l'hépatite C, sont caractérisés par des rechutes et par des algorithmes de traitement. Ainsi, pour un patient donné et sur la période définie par l'étude, le modèle de Markov permet de représenter l'évolution de l'état de santé de ce patient au temps t vers un état de santé en $t + 1$. Cette logique se répète à chaque mesure des résultats de l'étude jusqu'au point final de l'étude (end-point) en $t + x$. (figure 1).

Ces modèles dynamiques permettent de retracer l'évolution d'une population évoluant de manière probabiliste entre différents états de santé, états auxquels sont rattachés des coûts. Deux types de modèle sont utilisés, les chaînes de Markov (Markov chains) dans lesquels les probabilités de transition entre les différents états de santé sont constantes au cours du temps et les processus de Markov (Markov processes) dans lesquels les probabilités de transition sont temps dépendants (1).

Dans le cas de l'hépatite C, les états de santé généralement retrouvés dans la littérature sont les suivants : l'hépatite chronique, la cirrhose compensée, la cirrhose décompensée, l'hépatocarcinome, la transplantation hépatique et en bout de chaîne, d'une part, la guérison et de l'autre, le décès (figure 2) (19).

Quelques études d'observation épidémiologiques (7, 10), et en particulier le suivi de cohorte de patients (12, 13), ont permis d'enrichir et de compléter les modèles utilisés pour les études économiques du traitement de l'hépatite à virus C.

■ Horizon temporel

Toutes les études publiées ont pris en compte la dimension temporelle de la maladie et de son évolution. Cependant, la durée d'évaluation varie de 4/5 ans à la vie entière ou depuis la contamination jusqu'au décès.

Compte tenu de cet horizon temporel, tous les résultats sont actualisés à des taux de 5 % en général au milieu des années 90 puis, plus récemment au taux actuellement recommandé aux États-Unis de 3 % (6).

L'actualisation est une technique qui permet de comparer des coûts et des effets cliniques survenant à des moments différents.

L'actualisation reflète la préférence pour le présent. En termes de coûts, par exemple, 1000 FF dans un an avec un taux d'actualisation de 5 % sont équivalents à 950 FF aujourd'hui, et avec un taux de 10 % à 900 francs aujourd'hui.

L'actualisation des effets cliniques, par ailleurs, suit le même principe mais est encore discutée.

Ce taux est différent de celui de l'inflation et il reflète une décision politique qui peut favoriser ou non le développement de stratégies thérapeutiques de médecine préventive.

■ Au total

Au vu des recommandations américaines de 1996 (CES), la plupart des études publiées sont de bonne qualité (6).

Ainsi, elles présentent des analyses de sensibilité démontrant la robustesse des résultats.

L'analyse décisionnelle complétée par un modèle de Markov, et les données disponibles sur l'histoire naturelle, sur les réponses aux traitements et sur le coût des soins ont été utilisées pour projeter les coûts et bénéfices des traitements à long terme.

En général, les études introduisent la qualité de vie en associant à chaque état de santé son utilité et donc l'expression de la préférence pour tel ou tel état de santé (QALY*).

Parmi les études publiées récemment sur l'association de l'interféron avec la ribavirine, les plus récentes et les plus intéressantes au plan méthodologique ont été retenues dans cet article.

* QALY (quality adjusted life-year) ou AVAQ {année de vie (gagnée) ajustée par la qualité (de vie)} en français. Ces AVAQ sont mesurés en ajustant la durée de vie obtenue par la qualité de vie mesurée à l'aide des valeurs d'utilité des états de santé correspondants (sur une échelle allant de 0 à 1). Une année de vie en bonne santé compte pour 1 et une année de vie en moins bonne santé compte pour une fraction d'année (< 1) (18).

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau I

■ Patients non pré-traités (naïfs)

Wong et Poynard (17) ont publié une étude comparant l'impact économique du traitement combiné (ribavirine/interféron alfa) pendant 24 ou 48 semaines, au traitement par interféron seul pendant 48 semaines pour des patients naïfs.

L'analyse coût-efficacité utilise d'une part les données d'un essai randomisé publié en 1998 (11), et d'autre part un modèle de Markov préalablement développé par le premier auteur dans une publication antérieure (15).

L'histoire naturelle de la maladie et les données économiques proviennent de la littérature.

Pour une espérance de vie supplémentaire gagnée de 1,4 ou 2 années de vie respectivement grâce à la stratégie combinée de 24 ou 48 semaines, le ratio coût-efficacité marginal par rapport à l'interféron alfa seul s'élève à 4 400 à 5 400 US\$ par QALY actualisé (taux de 3 %).

Le traitement combiné de 48 semaines prolonge l'espérance de vie de 0,6 année par rapport à la même stratégie appliquée sur 24 semaines et pour un ratio coût-efficacité de 7 700 US\$ par QALY actualisé.

■ Patients rechuteurs

Wong (16) a publié simultanément une autre étude qui s'appuie sur les résultats d'un essai clinique {Davis (4)} sur les patients rechuteurs.

Il s'agit d'une analyse coût-efficacité comparant l'impact économique du retraitement associant ribavirine et interféron alfa chez des patients rechuteurs après interféron alfa par rapport au retraitement par interféron alfa seul.

L'histoire naturelle de la maladie est celle décrite dans la littérature. Les coûts introduits concernent les traitements de l'hépatite C, les consultations, les examens virologiques et biologiques, les tests de grossesse pour les femmes, les préservatifs utilisés, les échecs des méthodes de contraception utilisées - et donc les avortements-, les coûts liés au recours aux soins après le traitement sont issus de la littérature (panel d'experts) (2, 9).

L'analyse décisionnelle est complétée par un modèle de Markov où les états de santé sont définis à la fois par une description clinique et histologique telle qu'elle a été décrite plus haut (2, 15).

Les données sur la qualité de vie et donc sur l'utilité associée à chaque état de santé proviennent d'une étude de Wong (15) qui a été réalisée par un panel d'expert (et non pas sur des patients réellement atteints d'hépatite chronique à virus C).

Le traitement combiné prolonge l'espérance de vie de 2 QALY actualisé, pour un ratio coût-efficacité marginal de 140 US\$ par QALY actualisé. Le surcoût du traitement combiné est compensé par l'amélioration du taux de réponse et donc des coûts évités (diminution des coûts de traitements des cirrhoses décompensées et des hépatocarcinomes).

■ Études globales

L'étude de Younossi et al (19) présente un travail prenant en compte l'ensemble des séquences de traitement possibles. Les auteurs commencent leur analyse depuis le premier traitement des patients, alors naïfs, jusqu'aux traitements successifs selon la réponse des patients (répondeurs à long terme, rechuteurs, non-répondeurs).

Ils incluent les facteurs de bonne réponse au traitement, en particulier, le génotype (19).

À la différence des études se basant sur les résultats d'un essai clinique, cette analyse repose sur une cohorte hypothétique de patients identiques. Le patient de référence est âgé de 45 ans et atteint d'hépatite chronique à virus C, avec VHC ARN positif, transaminases élevées et sérologie VHC positive. Le point de vue est clairement défini, c'est celui du système de santé américain, c'est-à-dire la perspective sociétale sans les coûts indirects.

Six stratégies sont comparées :

- (1) pas de traitement,
- (2) interféron- α seul pendant 48 semaines,
- (3) traitement combiné (interféron alfa/ribavirine) pendant 24 semaines,
- (4) Interféron alfa seul pendant 24 semaines puis en cas de rechutes le traitement combiné pendant 24 semaines,
- (5) Interféron alfa seul pendant 24 semaines puis en cas de rechute ou pour les non-répondeurs, le traitement combiné pendant 24 semaines,
- (6) un génotypage et le traitement combiné pendant 24 ou 48 semaines.

Différents essais cliniques ont permis de disposer du taux de répondeur à l'arrêt du traitement et de répondeur à long terme (24 semaines après l'arrêt du traitement) pour chacune des stratégies.

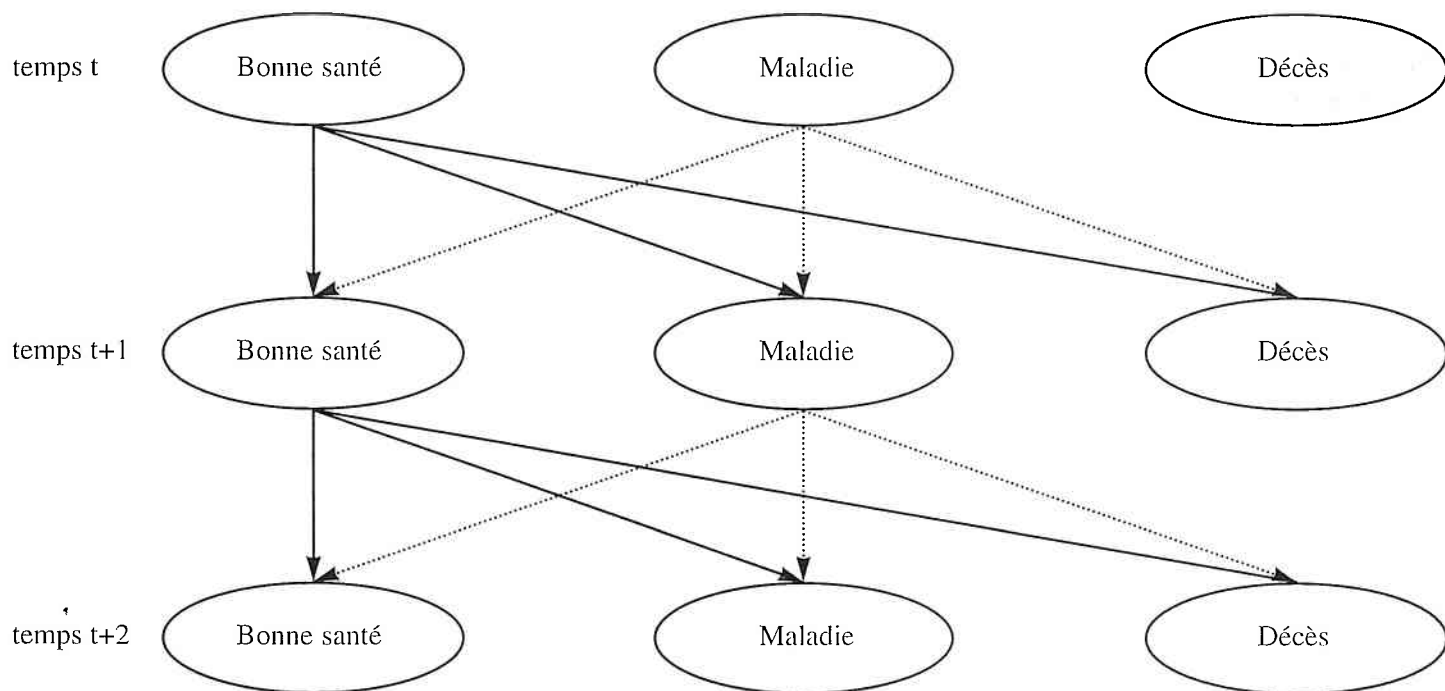
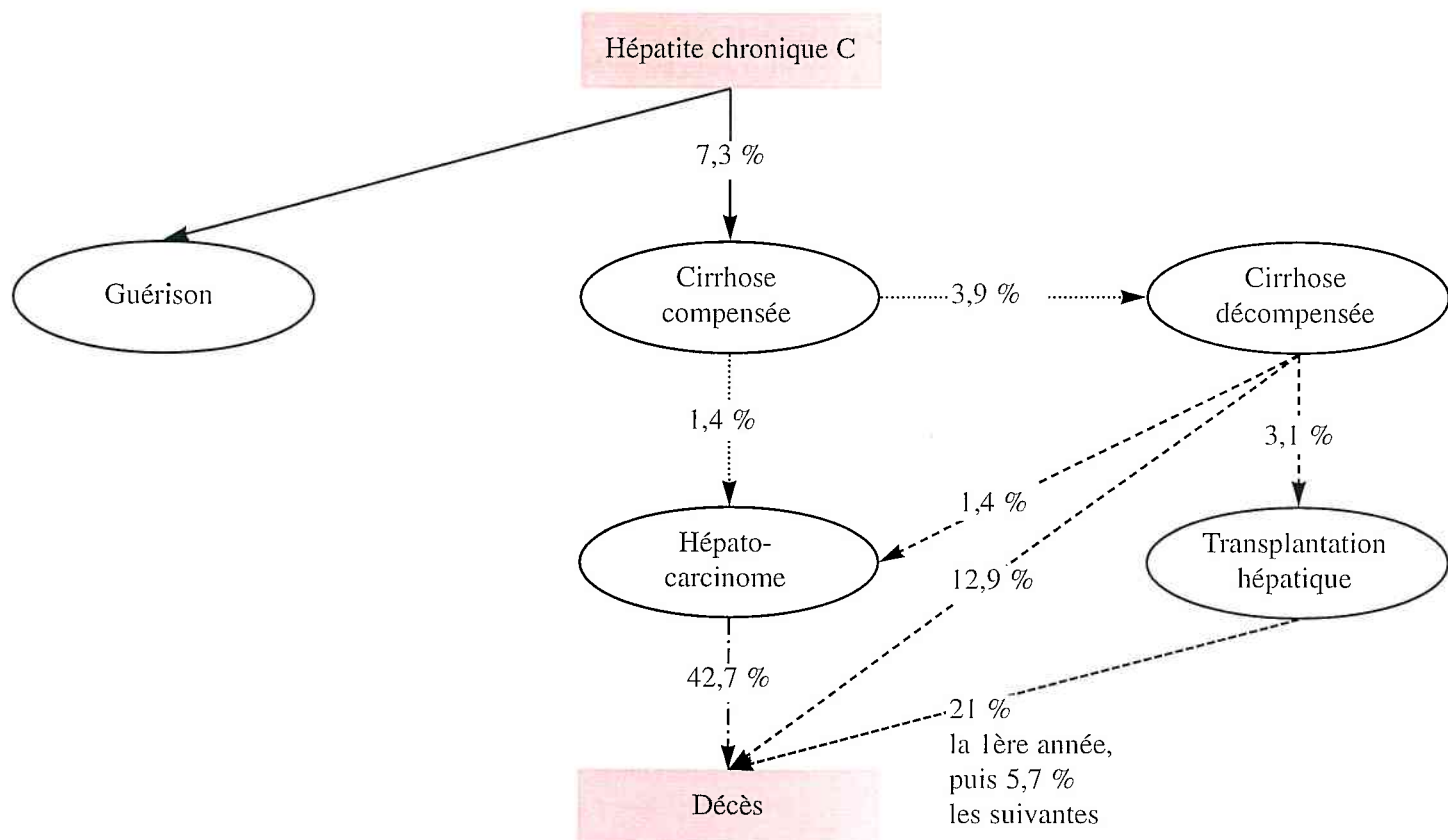


Figure 1 : Modèle de Markov à trois états de santé



Légende : les flèches représentent les transitions cliniquement possibles.

Figure 2 : Modèle de Markov décrivant les transitions entre les différents états de santé et les probabilités associées chez l'adulte (en %). D'après Younossi (19).

Tableau I : Analyse des études selon la grille de Drummond.

Références	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Younossi (19)	Système de santé (USA)	Analyse coût-efficacité et QALY comparant six stratégies.	Six : - pas de traitement - IFN α , 48 semaines, - traitement 24 semaines -IFN 48 sem + traitement combiné 24 semaines pour rechuteurs, - IFN 48 sem + traitement combiné 24 semaines pour rechuteurs et non-répondeurs, - Génotypage puis traitement combiné 24 ou 48 semaines selon le génotype.	5 essais cliniques	Coûts directs médicaux : - coût des traitements, - coût du suivi, - coût annuel pour chaque état de santé.
Wong (17)	Système de santé (USA)	Analyse coût-efficacité du traitement combiné de 24 ou 48 semaines <i>versus</i> l'IFN seul pdt 24 semaines.	Sur une population de patients naïfs de traitement : - IFN 48 semaines - traitement combiné, 24 semaines, - traitement combiné 48 semaines.	Essai clinique	Coûts directs médicaux
Wong (16)	Implicite, système de santé (USA)	Analyse coût-efficacité du re-traitement des patients rechuteurs par le traitement combiné <i>versus</i> l'IFN seul.	Sur une population de patients rechuteurs après traitement : - IFN 24 semaines, - traitement combiné 24 semaines.	Essai clinique randomisé	Coûts directs médicaux

Modélisation	Critère d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Commentaires du CNHIM
<ul style="list-style-type: none"> - Arbre de décision pour réponses aux traitements. - Modèle Markov pour évolution de la maladie. Le modèle inclut des hypothèses sur l'évolution des patients. 	<p>Survie (espérance de vie) : année de vie gagnée. Ces données sont calculées à partir des tables américaines d'espérance de vie et pour un homme de 45 ans (exempt de cirrhose ou de cancer du foie).</p>	<p>Les résultats sont actualisés. Deux stratégies dominent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IFN/traitement combiné : pour rechuteurs et non répondants - Génotype/ traitement combiné : cette stratégie est la plus coût-efficace avec un Ratio CE = 7500\$/QALY. 	<p>L'analyse est réalisée sur toutes les variables et le modèle est recalculé pour chaque paramètre dans l'intervalle de confiance de 95 %. Analyse paramètre par paramètre, puis en faisant varier tous les paramètres simultanément.</p>	<p>Étude de bonne qualité qui détaille les différentes étapes de l'analyse. Résultats robustes. Sous réserve de disposer des données françaises sur la consommation de soins annuel pour chaque état de santé, cette étude est reproductible.</p>
<p>Modèle de Markov pour l'évolution à long terme. Le modèle inclut des hypothèses sur l'évolution des patients.</p>	<p>Espérance de vie supplémentaire (année de vie gagnée) calculée pour un homme d'un âge déterminé.</p>	<p>Le traitement combiné de 24 ou 48 semaines gagne 1,4 ou 2 années de vie. Ratio C/E (par rapport à IFN) = 4400 ou 5400 \$/QALY. Traitement combiné 48 semaines <i>versus</i> 24 semaines : gain de 0,6 année de vie avec un ratio C/E de 7700 \$/QALY. Les résultats sont actualisés.</p>	<p>L'analyse est réalisée sur toutes les variables.</p>	<p>Étude bien conduite, bon exemple d'une étude réalisée à partir d'un essai clinique même si le recrutement ne correspond pas tout à fait à la population générale. Mais le modèle ne peut pas tout prendre en compte... par exemple l'observance.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Arbre de décision - Modèle Markov <p>Le modèle inclut des hypothèses sur l'évolution des patients</p>	<p>Espérance de vie supplémentaire (année de vie gagnée). Celle-ci est calculée pour différents sous-groupes de malades, selon leur origine (USA ou ailleurs), le sexe, l'histologie, la charge virale, le génotype et la combinaison des deux derniers paramètres (génotype et charge virale).</p>	<p>Le coût du traitement seul est 4 fois plus élevé pour le traitement combiné, mais le coût de la vie entière est inférieur de 4800\$ pour le traitement combiné. La survie obtenue par le traitement combiné est de + 3,3 ans QALY ou de + 4,2 QALY avant actualisation. Après application du taux de 3 % par an le ratio C/E est de 140\$ par QALY.</p>	<p>L'analyse est réalisée sur les paramètres fragiles du modèle, espérance de vie, taux de réponse, taux de progression etc ; mais également sur les coûts.</p>	<p>L'absence d'essais cliniques utilisant comme critères d'efficacité, la cirrhose ou le décès impose de formuler des hypothèses pour le modèle. Remarque : les auteurs font état de leur relation contractuelle avec le laboratoire pharmaceutique ayant soutenu le projet et précisent leur totale indépendance. Ce genre d'explication n'apparaîtrait pas dans un essai clinique.</p>

QALY = quality adjusted life year ou année de vie ajustée par la qualité (AVAQ)

C/E : coût/efficacité

L'analyse décisionnelle décrivant chacune des stratégies avec les réponses associées est très clairement présentée. L'arbre décisionnel reprend pour chaque stratégie, la réponse ou non à l'arrêt du traitement, puis la réponse à long terme ou la rechute et enfin chacune de ces branches se termine dans le modèle de Markov pour simuler le devenir à long terme des patients (figure 1).

Les probabilités de transition de passage d'un état de santé à un autre sont des taux annuels de progression ; par exemple vers la cirrhose le taux annuel de 7,3 % dans la cohorte hypothétique étudiée, est un taux moyen pondéré. Pour cette raison, ce taux est testé dans l'analyse de sensibilité qui le fait varier entre 1 % et 23,2 % pour prendre en compte ceux des patients qui sont à un stade avancé de fibrose hépatique (23,2 %) ou à l'inverse avec peu de fibrose (1 %) (score de METAVIR = F0 et F1).

Les coûts inclus sont les coûts médicaux directs. L'étude décrit précisément les coûts associés au diagnostic, au traitement par interféron alfa seul, au traitement combiné, au génotypage mais également les coûts annuels liés aux soins nécessaires pour chacun des états de santé décrits. Ces données proviennent soit d'avis d'expert, soit de données précédemment publiées.

Une analyse de sensibilité faisant varier l'ensemble des paramètres - les coûts, les utilités, le taux d'actualisation ... - dans un intervalle de confiance de 95 %, est réalisée.

Au total, la stratégie qui réalise un génotypage du virus avant de débiter le traitement et qui ajuste la durée du traitement selon le génotype, - stratégie 6 -, est l'approche la plus coût-efficace avec un ratio de 7 500 US\$ par QALY. L'analyse de sensibilité confirme la robustesse du résultat. Cette étude est l'une des plus claires et des plus complètes sur l'évaluation économique des traitements de l'hépatite chronique à virus C. Son intérêt est lié aux diverses stratégies étudiées et à la recherche de la stratégie la plus coût-efficace en introduisant le génotypage dans l'arbre de décision. Elle a donné lieu à un échange de correspondance (14) qui illustre l'intérêt, les difficultés et les limites de l'utilisation des modèles.

CONCLUSION

Les différentes analyses économiques rapportées ici sont bien construites, et répondent à la plupart, sinon à tous les critères importants d'une étude pharmaco-économique (18).

Néanmoins, quelques limites doivent être soulignées :

- toutes ces études s'intéressent aux patients adultes, un seul article concerne une cohorte d'enfants âgés de dix ans (14),

- les données de suivi des essais cliniques sont limitées dans le temps ; les études ont donc toutes recours à un modèle de Markov pour évaluer l'impact à long terme des traitements sur l'histoire naturelle de la maladie,

- dans ces modèles les auteurs formulent des hypothèses, comme, par exemple, celle qu'un patient qui rechute a une évolution identique à un patient non traité,

- toutes les données relatives aux critères d'efficacité intermédiaires, répondeur/non-répondeur/rechuteur sont issues d'essais thérapeutiques randomisés ; ainsi, si la sélection des patients et une surveillance particulière sont indispensables pour obtenir des conclusions cliniques solides, elles constituent paradoxalement autant de biais dans l'interprétation des résultats économiques (5),

- les données relatives à l'utilité sont utilisées d'une étude à une autre sans recherche spécifique de la préférence exprimée par les patients pour tel ou tel état de santé. Il s'agit de données obtenues à partir d'un panel d'experts (15) et pas directement auprès des patients.

- toutes ces études sont réalisées avec des conventions de coûts USA ; elles sont extrapolables à d'autres conventions de coûts, et tout particulièrement avec les données françaises, sous réserve de pouvoir disposer de la consommation des ressources pour les états de santé décrits.

Au total, ces études montrent tout l'intérêt économique du traitement combiné dans le traitement et la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique à virus C.

Cependant, il serait important de confirmer ces résultats par des analyses plus pragmatiques, représentatives de la pratique quotidienne intégrant des données épidémiologiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983 ; **3** (4) : 419-58
- 2 - Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997 ; **127** (10) : 855-65.
- 3 - Briggs A, Shiell A. Interferon-alpha in hepatitis C. Dosage, costs and benefits. *Pharmacoeconomics* 1996 ; **10** (3) : 205-9.
- 4 - Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998 ; **339** (21) : 1493-9.

- 5 - Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2ème édition. Traduction de MO Carrère. Paris, Ed Economica, 1998 : 259-264.
- 6 - Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
- 7 - Joliot E, Vanlemmens C, Kerleau M et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; **20** (11) : 958-67.
- 8 - Kim WR, Poterucha JJ, Gross JB Jr. Cost-effectiveness of interferon alfa 2b and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000 ; **31** (3) : 807-8.
- 9 - Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997 ; **127** (10) : 866-74.
- 10 - Michel P, Merle V, Gourier C, Hochain P, Colin R, Czernichow P. Compared efficiency of three strategies of management of chronic hepatitis C. Effect on the risk of cirrhosis 8 years after diagnosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; **20** (1) : 47-54.
- 11 - Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998 ; **352** : 1426-32.
- 12 - Seeff LB, Buskell-Bales Z, Whright EC et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med* 1992 ; **327** (27) : 1906-11.
- 13 - Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000 ; **132** (2) : 105-11.
- 14 - Sinha M, Das A. Cost effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; **19** (1) : 23-30.
- 15 - Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C : risks, benefits, and costs. *JAMA* 1998 ; **280** (24) : 2088-93.
- 16 - Wong JB, Davis GL, Pauker SG. Cost effectiveness of ribavirin/interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2000 ; **108** (5) : 366-73.
- 17 - Wong JB, Poynard T, Ling MH, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** (6) : 1524-30.
- 18 - Woronoff-Lemsi MC, Limat S, Husson MC. Approche pharmacoéconomique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. Dossier du CNHIM, 2000 ; **XXI** (1) : 40-51.
- 19 - Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999 ; **30** (5) : 1318-24.