

HEPATITE C – ACTUALITE

Docteur Christophe Hezode

Hôpital HENRI MONDOR
94000, CRETEIL
christophe.hezode@hmn.aphp.fr

L'objectif du traitement de l'hépatite chronique C est d'éliminer le virus pour réduire l'activité (nécrose et inflammation) de la maladie, prévenir la progression de la fibrose et éviter la constitution d'une cirrhose et la survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Le génotype du VHC doit être systématiquement déterminé car il est indispensable à la prise de décision de l'indication thérapeutique, de la dose de ribavirine et de la durée du traitement.

Pour les malades infectés par un génotype 1, l'indication thérapeutique repose aussi sur l'évaluation de la fibrose en raison d'un taux de réponse virologique prolongée (RVP) compris entre 40% et 50%. Classiquement, la durée de la bithérapie pégylée est de 48 semaines si une diminution d'au moins $2 \log_{10}$ de la charge virale pré-thérapeutique est observée à la douzième semaine de traitement. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté en raison d'une probabilité nulle de RVP. Ce schéma thérapeutique n'est pas optimal et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont étudiées afin d'augmenter le taux de réponse de RVP chez ces malades. L'étude de la cinétique de réplication du VHC montre 4 types de réponses au cours des 12 premières semaines de traitement : réponse rapide, réponse précoce, réponse lente et non réponse. Chez les malades qui ont un ARN du VHC indétectable dans le sérum dès la 4^{ème} semaine de traitement (réponse rapide), la probabilité d'obtenir une RVP est très élevée, de l'ordre de 80% à 90%. Dans cette situation, chez les malades ayant une charge virale faible sans fibrose sévère ou cirrhose, la durée du traitement peut être raccourcie à 24 semaines. Chez les malades ayant un ARN du VHC détectable dans le sérum à la 4^{ème} semaine mais indétectable à la 12^{ème} semaine de traitement (réponse précoce), le taux de RVP est de l'ordre de 70% à 80% pour un traitement de 48 semaines. La prolongation du traitement jusqu'à 72 semaines ne semble pas augmenter le taux de RVP dans cette situation. En revanche, chez les malades ayant une diminution d'au moins $2 \log_{10}$ de la charge virale pré-thérapeutique mais associée à la persistance de la détection de l'ARN du VHC dans le sérum (réponse virologique lente) à la 12^{ème} semaine, il a été rapporté que l'extension de la durée de la bithérapie pégylée à 72 semaines divisait par deux le taux de rechute par rapport à une durée classique de 48 semaines. La poursuite de la bithérapie pégylée chez ces malades jusqu'à 72 semaines est envisageable sous réserve que l'ARN du VHC soit indétectable à la 24^{ème} semaine de traitement. Chez les malades chez lesquels la décroissance de la charge virale est inférieure à $2 \log_{10}$ à la douzième semaine (non réponse), la bithérapie est arrêtée et l'indication d'un autre traitement antiviral, dans le cadre d'un essai thérapeutique, ou l'instauration d'un traitement antifibrosant en cas de fibrose sévère peuvent être discutées. L'adaptation de la durée du traitement en fonction de la rapidité de la clearance virale est un élément important à prendre en compte pour optimiser la bithérapie pégylée chez les malades de infectés par un génotype 1.

Pour les malades infectés par un génotype 2 ou 3, le traitement standard est la bithérapie pégylée pendant 24 semaines avec une dose fixe de ribavirine de 800 mg/jour. Des études récentes ont montré que le taux de RVP était supérieur à 80% et similaire chez des malades traités pendant 12 à 16 semaines *versus* 24 semaines si l'ARN du VHC était indétectable dans le sérum à la 4^{ème} semaine de traitement (réponse rapide). Dans ces études la dose de ribavirine était adaptée au poids. Une large étude multicentrique internationale n'a pas confirmé ces résultats puisque le taux de RVP était supérieur chez les malades recevant 24

semaines par rapport à ceux recevant 16 semaines de traitement, ceci même en cas de réponse virologique rapide. Il est à noter que dans cette étude la dose de ribavirine était fixe à 800 mg/j pour des malades dont l'IMC moyen était élevé à 28 Kg/m². On peut penser que cette dose faible de ribavirine par rapport au poids ait pu favoriser la rechute qui était plus fréquemment observée chez les malades qui recevaient le traitement court. Ainsi, en l'absence de fibrose sévère ou de cirrhose, la durée du traitement antiviral pourrait être optimisée à 12 ou 16 semaines en cas de réponse virologique rapide chez les malades de génotype 2 ou 3 recevant une dose de ribavirine adaptée au poids. En revanche, en l'absence de réponse virologique rapide, le taux de RVP chez les malades de génotype 2 ou 3 est de l'ordre de 50%. Il pourrait être optimisé en allongeant la durée du traitement à 48 semaines.

En conclusion, l'analyse de la réponse virologique rapide à la 4^{ème} semaine de traitement est un outil intéressant afin de sélectionner des malades répondeurs rapides dont la durée du traitement pourrait être diminuée. L'utilisation de tests virologiques de plus en plus performants avec des seuils de détection et de quantification du VHC de plus en plus bas, permettra encore de mieux identifier ces malades répondeurs rapides (PCR en temps réel). A l'inverse, en l'absence de réponse virologique rapide, le taux de RVP pourrait être optimisé par l'allongement du traitement antiviral.

Références

1. Hadziyannis SJ, et al. Peginterferon-a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
2. Zeuzem S, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
3. Jensen DM, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-60.
4. Berg T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus genotype 1: comparing 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-460.
5. Mangia A, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs.24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-2617.
6. Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the Accelerate trial. *J Hepatol* 2006;44(suppl 2):S271.