

Données récentes concernant le traitement des hépatites C de génotypes 2 et 3

Depuis les études princeps publiées par Manns dans le Lancet et Fried dans le New England Journal of Medicine, l'intérêt thérapeutique de l'association interféron pégylé alpha-2a ou alpha-2b et ribavirine, pendant une période de 48 semaines par rapport à l'association interféron standard et ribavirine est scientifiquement argumenté. L'étude publiée par Hadziyannis en 2004 (1) a confirmé que les résultats obtenus pour les génotypes 2 et 3 avec l'interféron standard et la ribavirine, c'est-à-dire une efficacité équivalente d'un traitement de 24 semaines par rapport à 48 semaines, étaient également transposables pour ce qui concerne l'association interféron pégylé alpha-2a et ribavirine. Cette même étude a également mis en évidence qu'une posologie de 800 mg de ribavirine en association avec l'interféron pégylé alpha-2a était suffisante pour les génotypes 2 et 3, la réponse virologique prolongée (RVP) n'étant pas supérieure en cas de posologie de ribavirine plus élevée. Zeuzem (2) a confirmé, dans une étude ouverte avec comparaison à un groupe historique, qu'un traitement de 24 semaines par interféron pégylé alpha-2b et ribavirine à une posologie de 800 à 1 400 mg/j en fonction du poids, est suffisant pour les personnes contaminées par le génotype 2 ou 3. Cette dernière étude a toutefois mis en évidence une RVP inférieure chez les sujets contaminés par les génotypes 3. En cas de génotype 3 avec charge virale supérieure à 600 000 UI/ml avant le début du traitement, le pourcentage de rechute est plus élevé, de 23 %. Ces données ont conduit à proposer que les résultats thérapeutiques soient analysés en séparant les génotypes 2 et les génotypes 3. La même étude a mis en évidence que l'obtention d'une réponse virologique très précoce à la 4^e semaine était prédictive d'une réponse virologique prolongée plus élevée : 94 % pour les génotypes 2 et 85 % pour les génotypes 3.

Une analyse (3) de ces deux études (1,2) a conduit non seulement à proposer de séparer les résultats concernant les génotypes 2 et les génotypes 3 mais également à conseiller une dose de ribavirine de 800 mg, fixe, en cas d'association avec l'interféron pégylé alpha-2a pour traiter les malades contaminés par les génotypes 2 et 3.

Séparer génotype 2 et génotype 3

Si l'interféron pégylé alpha-2b à 1,5 µg/kg est utilisé, la ribavirine doit être prescrite, adaptée au poids avec une posologie de 800 à 1 400 mg par jour en attendant des études permettant de savoir si une dose fixe de 800 mg est

également valable en association avec l'interféron pégylé alpha-2b. Un traitement plus court que les 24 semaines en cas de réponse virologique très précoce, en particulier chez les sujets de génotype 2 pourrait permettre d'obtenir un pourcentage de RVP équivalent à celui obtenu après 24 semaines de traitement. Un traitement prolongé au-delà de 24 semaines chez les sujets contaminés par un génotype 3 ayant une charge virale pré-thérapeutique élevée pourrait diminuer le risque de rechute. Une réanalyse des résultats obtenus avec l'interféron pégylé alpha-2a associé à la ribavirine a été faite (4) sans retrouver de différence évidente concernant le pourcentage de RVP en fonction d'une charge virale élevée ou faible. Les analyses comparatives entre différentes études sont cependant toujours extrêmement difficiles à interpréter et il faut attendre les résultats d'études prospectives pour confirmer ou non l'intérêt d'envisager des traitements plus prolongés chez les sujets contaminés par des génotypes 3 ayant une charge virale pré-thérapeutique élevée (5).

Vers le traitement le plus court possible ?

Les études actuellement disponibles permettent de considérer que l'hépatite chronique à virus C à génotype 2 ou à génotype 3 est une maladie le plus souvent curable : plus de 98 % des malades ont, au moins une fois, une réponse virologique pendant le traitement même s'il existe après un risque de rechute. Il y a moins de 2 % de sujets non répondeurs (6). Le problème thérapeutique est maintenant d'optimiser le traitement en prescrivant le traitement le plus court possible sans augmenter le risque de rechutes et avec le moins d'effets indésirables possibles.

Concernant la possibilité de diminuer la durée du traitement en dessous de 24 semaines chez les sujets ayant une négativation de l'ARN du VHC à la 4e semaine, 3 études ont été présentées lors des Congrès de l'EASL 2004 et de l'ASLD 2004, utilisant soit l'association interféron pégylé alpha-2b et ribavirine (7,8) soit l'association interféron pégylé alpha-2a et ribavirine (9). Ces trois études sont concordantes mais ne permettent pas, en l'absence de publication actuelle sous forme d'articles (sauf pour l'étude de Dalgard [8]), d'analyser de façon précise les résultats en fonction du génotype 2 et du génotype 3.

- L'étude de Mangia (7) a utilisé l'interféron pégylé alpha-2b à 1 µg/kg associé à la ribavirine 1 000 à 1 200 mg par jour. Tous les malades ayant un ARN négatif à S4 n'ont été traités que 12 semaines avec une réponse virologique prolongée de 88 %, soit 12 % de rechute par rapport aux patients ayant négativé leur charge virale à S4. Il n'y a pas eu de randomisation chez les malades ayant un ARN négatif à S4. Les malades qui n'avaient pas négativé leur ARN du virus C à la 4e semaine avaient une réponse en fin de traitement (24 semaines de traitement) dans 68,8 % des cas et une RVP dans 63,8 % des cas par rapport aux patients n'ayant pas négativé leur ARN du VHC à S4, soit 5 % de rechute (à comparer avec les 12 % de rechute chez les sujets répondeurs

à la 4e semaine et n'ayant eu que 12 semaines de traitement). Quelques données sont disponibles concernant les génotypes avec une moindre réponse, de façon significative, pour le génotype 3.

- L'étude de Dalgard (8) a utilisé l'interféron pégylé alpha-2b à 1,5 tg/kg et la ribavirine à une posologie de 800 à 1 400 mg par jour. En cas de négativité de l'ARN à la 4e semaine et à la 8e semaine (négativité observée chez 95 malades sur 122, soit 78 % des cas), le traitement a été poursuivi jusqu'à un total de 14 semaines. Il n'y a pas eu de randomisation chez les malades ayant un ARN négatif à S4. Une RVP a été obtenue dans 90 % des cas (85/95). Chez les personnes gardant un ARN positif à la 4e semaine, le traitement a été poursuivi pendant 24 semaines au total avec 56 % de RVP. Les facteurs prédictifs de réponse étaient l'absence de fibrose F3-F4 et l'observance thérapeutique avec une posologie de plus de 80 % pour l'interféron pégylé et la ribavirine. Pour le génotype 3, une RVP après un traitement de 14 semaines est obtenue plus souvent en cas de charge virale faible que forte (98 % vs 79 % : p = 0,019).

- Dans l'étude de Wagner (9), le traitement a comporté de l'interféron pégylé alpha-2a à 180 tg et la ribavirine 800 à 1 200 mg par jour. Une randomisation a été effectuée chez tous les malades ayant un ARN négatif à la 4e semaine, soit 91 % des cas. La randomisation a été faite entre un traitement au total de 16 semaines ou de 24 semaines. La réponse en fin de traitement pour le traitement court était de 94,4 % contre 85,3 % dans le traitement de 24 semaines. Les résultats pour la RVP étaient respectivement de 78,9 % pour le traitement court et de 75 % pour le traitement de 24 semaines. Il est à remarquer que le pourcentage de rechute dans les deux bras, relativement important en cas de réponse à S4 (de 21,1 % à 25 %), n'était pas différent selon la durée du traitement, de 16 ou 24 semaines. Lorsque l'ARN du VHC était positif à la 4e semaine, une réponse virologique de fin de traitement était obtenue dans 71 % et une RVP dans 28,6 % des cas. Ces données posent la question de l'intérêt d'un traitement plus prolongé en l'absence de négativation de l'ARN du VHC à la semaine 4.

En pratique, il paraît actuellement raisonnable d'analyser les résultats des études en séparant les données obtenues pour les génotypes 2 et les génotypes 3. Quand il existe une négativation de l'ARN du VHC à la 4e semaine, se pose la question d'un traitement de durée moindre que les 24 semaines actuellement proposées. Cette attitude paraît particulièrement à envisager chez les sujets infectés par un génotype 2. En cas de positivité de l'ARN du VHC à la 4e semaine, un traitement prolongé au-delà de 24 semaines est à discuter en tenant compte en particulier de la qualité de l'observance et de la sévérité de la fibrose. Des études ultérieures sont cependant nécessaires

sur ces deux points avant de modifier la durée actuellement retenue de 24 semaines de traitement.

L'observance, gage de RVP

Les données récentes concernant les résultats thérapeutiques obtenus chez les personnes malades contaminées par les génotypes 2 ou les génotypes 3 soulignent l'importance de l'observance thérapeutique pendant les 12 premières semaines de traitement et plus encore pendant les 4 premières. Elles soulignent d'autant plus l'importance du travail préparatoire à faire avant d'initier le traitement, tant vis-à-vis de la personne malade que de sa famille, pour permettre le meilleur contrôle possible des effets indésirables, favoriser une observance optimale et l'obtention d'une réponse virologique précoce, gage de réponse virologique prolongée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon alpha 2a (40 KD1 and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : randomized study of the effect of duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 ; 140: 346-355.
 2. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourlière M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 993-999.
 3. Alberti A. Optimizing PEG-interferon and ribavirin combination therapy for patients infected with HCV-2 or HCV-3 : is the puzzle completed ? *J Hepatol* 2004 ; 40 : 1032-35.
 4. Rizzetto M. Treatment of hepatitis C virus genotype 2 and 3 with pegylated interferon plus ribavirin. *J Hepatol* 2005 ; 42 : 275-276.
 5. Zeuzem S. Reply. *J Hepatol* 2005 ; 42 : 276-277.
 6. Shiffman ML, Goncales FL, Bronowicki JP, Fried MW, Wright T, Hadziyannis S et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes 2/3 infection : a curable disease. *J Hepatol* 2003 ; 38 : suppl.2. 171.
 7. Mangia A, Minerva N, Ricci GL, Romano M, Carretta V, Persico M et al. HCV genotype 2 and 3 can be cured by peg-IFN-alpha-2b and RBV for 12 WKS : a randomized controlled study. *J. Hepatol* 2004 ; 40 : suppl.1. 34.
 8. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Ritland S, Skaug K et al. Short (14 weeks) treatment with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in patients with hepatitis C genotype 2/3 virus infection and early virological response. *Hepatology* 2004 ; 40 : 1260-1265.
- Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges H et al. Randomized multicenter study comparing 16 VS. 24 weeks of combination therapy with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients chronically infected with HCV genotype 2 or 3. *Hepatology* 2004 ; 4 : suppl.1. 725A.