

Traitement du VHC : peut-on faire court (12 semaines) ?

Shahin Gharakhanian
Service des Maladies Infectieuses
Hôpital Tenon (Paris)

Alors que la durée standard du traitement par peginterféron et ribavirine des patients porteurs d'une hépatite C chronique est de 24 semaines, une étude italienne rapporte qu'un traitement de 12 semaines aurait une efficacité suffisante chez certains patients.

L'association interféron pégylé (IFN-Peg) et ribavirine est, actuellement, le traitement de référence de l'hépatite chronique C permettant, en 24 semaines de traitement, l'éradication définitive de l'infection chez la grande majorité des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3. Les objectifs du traitement de l'hépatite chronique C sont multiples : éradiquer le virus, réduire l'activité de la maladie, limiter la progression de la fibrose et donc prévenir la cirrhose, et enfin prévenir l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire. Dans les essais thérapeutiques d'enregistrement, le principal critère de jugement de l'efficacité du traitement reste la réponse virologique prolongée, et la réponse histologique lui est généralement cor-

rélée. La sensibilité des tests de mesure de la réponse virologique s'est nettement améliorée avec le temps, et, actuellement, le seuil de détection de l'ARN viral par PCR à 50 UI/ml est le critère le plus précis¹.

Par ailleurs, la cinétique de la réplication virale est correctement prédictive de l'issue virologique du traitement par IFN-Peg et ribavirine. A la 12^e semaine de traitement, en l'absence de réponse virologique (définie par un ARN viral indétectable ou une diminution de la charge virale préthérapeutique d'au moins 2 log₁₀), les chances d'une réponse virologique prolongée sont très faibles. Par ailleurs, l'étude de la cinétique virale laisse à penser que les patients infectés par les génotypes 2 et 3 ont besoin de séquences de traitement plus courtes que le génotype 1. En effet, lors de l'initiation du traitement, on observe une première phase de réduction rapide de la charge virale associée à l'inhibition de la production virale par l'IFN-Peg, suivie d'une deuxième phase conditionnée par



Peginterferon alfa-2b and Ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV Genotype 2 or 3
Mangia A., Santoro R., Minerva N., Ricci G. L., Carretta V., Persico M., Vinelli F., Scotto G., Bacca D., Annese M., Romano M., Zechini F., Sogari F., Spirito F., Andriulli A.
N Eng J Med, 2005, 325, 2609-17

1 - Pawlotsky J-M, Dhumeaux D Hépatite C Paris, EDK, 2005

le nombre des cellules infectées. Ces deux phases de cinétique virale sont différentes selon le génotype des patients : la baisse de la réplication virale est huit fois plus importante chez les patients de génotype 2 et 3 comparés aux patients de génotype 1.

12 semaines

Un groupe d'investigateurs italiens a donc conçu et conduit un essai indépendant (sans apport financier extérieur) multicentrique, national, afin d'évaluer l'hypothèse suivante : chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3, une durée de traitement de 12 semaines serait suffisante et une évaluation virologique précoce à la 4^e semaine pourrait conditionner la durée de traitement. L'étude a été conçue comme un essai de non-infériorité, avec pour hypothèse que, les données de traitement standard étant connues, une randomisation 3:1 serait nécessaire pour comparer un traitement de durée réduite (12 semaines) à un traitement standard (24 semaines). Une marge de non-infériorité de 12,5 % a été considérée comme acceptable au regard des données de la littérature. Tous les patients étaient suivis 24 semaines après l'arrêt de leur traitement ou jusqu'à la semaine 72 afin d'établir le taux de réponse virologique prolongée.

▮ 283 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement standard par IFN-Peg alfa-2b (1,0 g/kg/semaine) avec la ribavirine (1 000-1 200 mg/jour selon le poids), environ 210 patients dans un groupe de traitement à durée variable, et 70 patients dans un groupe de traitement à durée standard et fixe. Dans le groupe de traitement à durée variable, 133 patients dont la mesure de VHC par PCR était négative à la semaine 4 ont reçu un traitement de 12 semaines, et 80 patients dont la mesure de VHC par PCR était positive à la semaine 4 ont reçu un traitement de 24 semaines. Dans le groupe traité 24 semaines (durée standard), 45 des 80 patients (64 %) étaient VHC PCR négatifs à la semaine 4, contre 133 sur 210 (62 %) dans le groupe de traitement à durée variable (différence 2 %, intervalle de confiance IC₉₅ % [-11 % à 15 %]). 53 patients (76 %) dans le groupe de traitement standard, et 164 patients (77 %) dans le groupe de traitement à durée variable

ont présenté une réponse virologique prolongée (différence -1 %, IC₉₅ % [-13 % à 10 %]). Dans le groupe de traitement à durée variable, des événements indésirables (dépression et dysfonctionnement thyroïdien) ont été signalés chez 8/133 patients (6 %) traités 12 semaines, et 19/80 patients (13 %) traités 24 semaines (P=0,056).

Dans le groupe de traitement à durée variable, un seul patient a arrêté l'essai pour cause d'événement indésirable, contre 8 patients (13 %) dans le groupe de traitement standard, soit 24 semaines (P=0,045). Le taux de rechute (VHC non détectable à la fin du traitement mais détectable à la fin du suivi) était de 3,6 % chez les patients à durée de traitement standard contre 8,9 % dans le groupe à durée de traitement variable (P=0,045). Dans l'ensemble, le taux de réponse virologique prolongée était de 80 % chez les patients de génotype 2 et de 66 % dans le génotype 3 (P<0,001).

Les auteurs concluent sur deux points : d'abord, une durée de traitement raccourcie à 12 semaines avec IFN-Peg alfa-2b associé à la ribavirine est aussi efficace que le traitement standard de 24 semaines chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une réponse virologique dès la 4^e semaine de traitement. De plus, en raccourcissant la durée du traitement chez ces patients présentant une réponse virologique précoce, on rend le traitement du VHC plus attractif pour les patients, sans pour autant modifier son efficacité.

Nouvel horizon

Dans la correspondance qui a suivi la publication initiale, deux points importants ont toutefois été soulignés². En premier lieu, la difficulté des comparaisons internationales : dans quelle mesure peut-on comparer les résultats d'études conduites en Europe et aux Etats-Unis, du fait des différences de doses d'IFN-Peg et de ribavirine utilisées dans les essais, ainsi que des facteurs démographiques liés à l'indice de masse corporelle des patients traités ? Le deuxième point concerne la différence des résultats obtenus entre les génotypes 2 et 3. Les résultats obtenus chez les patients de génotype 3 peuvent sembler moins bons.

2 - Correspondence
NEJM, 2005, 353,
1182-1183

18

Cependant, le faible nombre de patients génotype 3 traités 24 semaines dans cette étude (n = 17) oblige à la prudence dans les conclusions. Mais dans une cohorte allemande de patients traités par IFN-Peg alfa-2a et ribavirine, une réponse virologique prolongée a été observée chez 93 % des patients ayant une réponse virologique dès la 4^e semaine et traités pendant 16 semaines, contre 84 % chez ceux traités pendant 24 semaines. Par contre, chez les patients de génotype 3 présentant un VHC PCR+ à 4 semaines, une durée de traitement de 24 semaines est probablement nécessaire car le taux de réponse virologique prolongée peut alors être aussi faible que 46 % ³.

L'horizon d'une nouvelle période de progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C se dessine, pour les patients et leurs médecins, grâce aux progrès survenus dans la connaissance des protéines du VHC et de ses enzymes, mais aussi des mécanismes de réplication virale ⁴. Ainsi, la dynamique de réplication virale, les divers compartiments de production et les mécanismes de clairance virale sont-ils aujourd'hui mieux connus. Et l'estimation de l'efficacité du traitement peut être obtenue dans un délai plus court. De ce fait, l'amélioration des taux de réponse virologique prolongée et le raccourcissement de la durée du traitement sont aujourd'hui les deux objectifs majeurs dans la prise en charge des patients porteurs d'une hépatite chronique C.

- **Shahin Gharakhanian**

Points clés

L'objectif de l'étude est de démontrer la non-infériorité d'un traitement court par peginterféron et ribavirine, par rapport à une durée standard de 24 semaines.

Deux groupes randomisés sont constitués : dans l'un les patients reçoivent un traitement standard de 24 semaines ; dans l'autre, un traitement de 12 semaines est administré à ceux qui ont une réponse virologique à 4 semaines, les autres étant traités 24 semaines.

La proportion de patients qui ont une réponse virologique soutenue est comparable dans les deux groupes.

On observe davantage d'effets secondaires dans le groupe standard que chez les patients traités 12 semaines.

3 - Von Wagner M, Huber M, Berg T et al.
« Peginterferon-alpha-2a (40kd) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C »
Gastroenterology , 2005, 129, 522-527

4 - 56th Annual Meeting of the American Association or the Study of Liver Disease (AALSD)
11-15 novembre 2005, San Francisco