
LE GENOTYPE 4 DU VHC

*Dominique ROULOT
Hôpital Jean Verdier, Bondy*

L'infection par le VHC de génotype 4 (VHC4) est très fréquente en Egypte et au Moyen-Orient où le taux de réponse virologique prolongée (RVP) obtenu après traitement par Interféron Pégylé et ribavirine (PegIFN+RBV) est élevé (61 à 68%). La prévalence de l'infection par le VHC de génotype 4 augmente en France, mais les données épidémiologiques et thérapeutiques concernant les malades infectés par ce génotype sont rares.

1. Prévalence et épidémiologie de l'infection par le VHC de génotype 4

1.a. En Egypte, au Moyen-Orient et en Afrique centrale:

La prévalence de l'infection par le VHC de génotype 4 est élevée, supérieure à 50% en Egypte, au Moyen-Orient et dans plusieurs pays d'Afrique centrale.

L'Egypte est le pays au monde où la proportion de sujets infectés par le VHC est la plus élevée. La prévalence des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang varie de 15 à 20% (1). Cette prévalence atteint 67% chez les malades ayant une hépatopathie chronique.

Plus de 80% des malades égyptiens sont infectés par un VHC de génotype 4a (2) (3). Cette prévalence élevée est liée à une transmission « épidémique » du VHC lors des campagnes nationales de lutte contre la schistosomiase qui ont débuté en 1960 et se sont poursuivies jusqu'au milieu des années 1980 (4). Les traitements parentéraux utilisés alors ont favorisé la transmission du VHC et n'ont pas été efficaces sur l'infection parasitaire. La co-infection par le VHC4 et la schistosomiase (*Schistosomia mansoni*) est donc très fréquente en Egypte puisqu'elle concerne 76% des malades infectés par le VHC. L'infection par *S.mansoni* est une cause importante de fibrose hépatique, ce qui explique l'incidence plus élevée de cirrhose chez les malades coinfectés (5).

Au Moyen-Orient, la prévalence du génotype 4 est particulièrement élevée en Arabie Saoudite (60%) et au Koweït (70%) surtout dans les régions où le nombre d'immigrés égyptiens est important.

En Afrique centrale, les études sont plus limitées et le génotypage ne concerne qu'un nombre restreint de malades. Le génotype 4 est fréquent au Nigéria (60%), au Gabon, en Centre Afrique (70%). Contrairement à l'Egypte, où il existe un sous-type prédominant (le 4a), de nombreux sous-types sont présents en Afrique centrale (4b, 4c, 4d, 4e, 4f) témoignant de l'existence endémique et ancienne du VHC de génotype 4.

1.b. En France et dans d'autres pays européens:

La prévalence de l'infection par le VHC4 est faible, mais augmente en France, en Italie, en Autriche et en Allemagne. Cette augmentation est liée à une diffusion de l'infection chez les patients usagers de drogue. En France, cette prévalence était de 4.3% en 1995 et de 10.7% en 2001 (6). La prévalence du génotype 4 est actuellement la même que celle du génotype 2 en France.

3. Réponse aux traitements des malades infectés par le VHC de génotype 4 : données de la littérature

Les données publiées proviennent essentiellement d'études effectuées en Egypte ou au Moyen-Orient.

2a. Interféron-alpha (IFNa) en monothérapie:

Le taux de RVP obtenu après 6 mois ou 1 an de traitement est très faible compris entre 0% (en cas de cirrhose) et 8%.

2b. Association Interféron-alpha et ribavirine (IFNa+RBV) :

Trois études prospectives randomisées ont comparé l'association IFNa+RBV à l'IFN seul. Les taux de RVP sont supérieurs à ceux qui sont obtenus avec l'IFN seul, compris entre 16 et 42%

2c. Association Interféron Pégylé et ribavirine (PEG-IFNa+RBV) :

Cinq études randomisées ont comparé les résultats de l'association PegIFNa+RBV à ceux d'une bithérapie associant IFNa et RBV. Deux sont des études internationales (7) (8) où tous les génotypes sont confondus avec un nombre très faible de malades infectés par un génotype 4 rendant difficile l'interprétation des résultats. Les 3 autres études ont été faites en Egypte et en Arabie Saoudite et les résultats ne sont actuellement publiées que sous forme de résumés (9) (10) (11). Les taux de RVP varient de 45 à 77% avec des taux proches de 70% lorsque le traitement associe du Peg-IFNa à la dose de 180µg/sem ou 1.5 µg/kg/sem et des doses de ribavirine supérieures ou égales à 1gr /jour avec un traitement poursuivi 48 semaines. Dans ce cas, le taux de RVP obtenu est significativement supérieur à la réponse obtenue avec l'association IFNa+RBV.

Il existe donc une contradiction entre ces taux de réponse élevés et la réputation de « mauvais répondeur » du VHC de génotype 4, dont la cinétique précoce de réplication au cours du premier mois de traitement est plus proche de celle du VHC de génotype 1 que de celle du VHC de génotype 3 (12). L'analyse des résultats de l'observatoire du VHC de génotype 4 en France permet d'expliquer en partie ces données contradictoires.

3. Données de l'observatoire de l'hépatite C de génotype 4 en France

Le but de cet observatoire était de comparer les caractéristiques épidémiologiques, histologiques et la réponse au traitement des malades infectés par un VHC4 en France (groupe français) à celles de malades immigrés infectés en Egypte (groupe égyptien).

Les données concernant 1596 malades infectés par un VHC de génotype 4 et suivis dans 19 centres français entre 1995 et 2004 ont été analysées. Parmi ces malades, 69% ont été contaminés en France, 15% en Egypte et 16% en Afrique subsaharienne. 617 patients du groupe français, et 198 du groupe égyptien ont eu

une biopsie hépatique. Un total de 772 patients naïfs a été traité: 45% par de l'interféron alpha seul (IFNa), 18.6% par de l'interferon alpha et de la ribavirine (IFNa+RBV) et 34.3% par l'association Peg-IFNa +RBV pendant 48 semaines (avec dans ce groupe, un taux de RVP analysable pour 214 patients).

L'âge moyen était le même dans les 2 groupes (43.8 +10 vs 44.7+10 ans). Les malades étaient majoritairement de sexe masculin surtout dans le groupe égyptien (93.4 et 64.6%). Le mode de contamination était iatrogène (traitement anti-bilharzien) ou inconnu dans 93% des cas dans le groupe égyptien alors qu'un antécédent de toxicomanie intraveineuse était retrouvé chez 56% des malades dans le groupe français. La durée de contamination était plus longue dans le groupe égyptien (27.0+9.8 vs 20.0+6.5 ans).

L'atteinte histologique était plus sévère dans le groupe égyptien que dans groupe français avec un score d'activité modérée à sévère (Métavir A2, A3) dans 51.3% et 37.0% des cas respectivement, (<0.0002) et une cirrhose dans 29.8% et 10.8% des cas respectivement ($p<0.0001$).

Les taux de RVP étaient faibles chez les malades traités par IFN seul (5.8%) ou par IFN+RBV (24.4%). Le taux de RVP était de 36.8% chez la totalité des malades traités par Peg-IFNa2b +RBV et plus élevé en l'absence de cirrhose (41.7% vs 24.3%). Après ajustement, en fonction de l'existence ou non d'une cirrhose, le taux de RVP était significativement plus élevé dans le groupe égyptien que dans le groupe français: 57,0% vs 39.4 % en l'absence de cirrhose et 38.1% vs 15.4% en cas de cirrhose.

Conclusion

Le traitement des malades infectés par un VHC de génotype 4 repose actuellement sur l'association de Peg-IFNa à la dose de 180 µg/sem ou 1.5 µg/kg/sem et de ribavirine à une dose supérieure ou égale à 1g/jour pendant 48 semaines

L'analyse des données concernant les malades suivis dans différents centres français, montre que les malades contaminés en Egypte ont un taux de repose virologique prolongé significativement supérieur à celui observé chez les malades

contaminés en France, surtout en l'absence de cirrhose. Cette différence de réponse explique les bons résultats publiés dans la littérature puisque la majorité des études concernent des patients égyptiens, le plus souvent non cirrhotiques. Une infection par des sous-types différents de VHC de génotype 4 ou des facteurs génétiques pourraient expliquer cette différence

Références:

1. Kamel MA, Ghaffar YA, Wasef MA, Wright M, Clark LA, Miller FD. High HCV prevalence in Egyptian blood donors. Lancet 1992;340:427.
2. Angelico M, Renganathan E, Gandin C, Fathy M, Profili MC, Refai W, De Santis A, et al. Chronic liver disease in the Alexandria governorate, Egypt: contribution of schistosomiasis and hepatitis virus infections. J Hepatol 1997;26:236-243.
3. Ray SC, Arthur RR, Carella A, Bukh J, Thomas DL. Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout egypt. J Infect Dis 2000;182:698-707.
4. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. Lancet 2000;355:887-891.
5. Kamal SM, Madwar MA, Bianchi L, Tawil AE, Peters T. Clinical, virological, and histological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C co-infected with S.mansoni. Liver 2000;20:281-289.
6. Haus R, Alloui C, Alain S, Bouvier M, Branger M, Chaix ML. Etude de faisabilité pour la création d'un observatoire national des sous-types du virus de l'hépatite C, novembre 2000-avril 2001. Bull Epidemiol Hebdo 2002;46:231-234.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958-965.

8. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
9. Esmat G, Abouzied AM, Adel-Aziz A, Strickland T. Subjects with chronic hepatitis C and genotype 4 have a similarly effective response to standard or pegylated interferon in combination with ribavirin. *Hepatology* 2003;38:324A.
10. Shobokshi OA, Serebrou FE, Skakni L, Al Khalifa M. Combination therapy of peginterferon alfa-2b and ribavirin significantly enhance sustained virological and biochemical response rate in chronic hepatitis C genotype 4 in Saudi Arabia. *Hepatology* 2003;38:996A.
11. Thakeb FAI, Omar MM, El Awadi MM, Isshak SY. Randomized controlled trial of peginterferon alpha-2a plusribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 among Egyptian patients. *Hepatology* 2003;38:252A.
12. Pawlotsky JM, Hezode C, Pellegrin B, Soulier A, von Wagner M, Brouwer JT, Missale G, et al. Early HCV genotype 4 replication kinetics during treatment with peginterferon alfa-2A (Pegasys)-ribavirin combination. A comparison with HCV genotypes 1 and 3 (Abstract). *Hepatology* 2002;36:291A.