

## HEPATITE C : QUE FAIRE EN ATTENDANT LES NOUVELLES MOLECULES ?

Jean-Pierre ZARSKI  
Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie  
Pôle DIGIDUNE

CRI INSERM U 824  
CHU de Grenoble

Le traitement de l'hépatite virale chronique C repose toujours sur la bithérapie interféron pégylé + ribavirine qui permet une réponse virologique soutenue globale dans plus de 50 % des cas, mais seulement environ dans 40 % des cas chez les patients de génotype 1 (1). Vers la fin de l'année 2011, on disposera probablement d'une trithérapie associant l'interféron pégylé, la ribavirine et un inhibiteur de protéase (Télaprévir et / ou Bocéprévir). Cette trithérapie permettra un gain d'efficacité chez les patients de génotype 1 avec une réponse virologique soutenue dans environ 70 % des cas (2). En attendant l'arrivée de la trithérapie, c'est à dire pas avant deux ans, il convient de savoir à qui proposer encore la bithérapie. Les différentes conférences de consensus avaient décidé de proposer la bithérapie chez les patients ayant un génotype 2 ou 3, quel que soit le degré de fibrose ce qui peut être bien évidemment poursuivi et les patients de génotype 1 et par assimilation 4, 5 et 6 ayant une fibrose modérée à sévère. Cette stratégie doit être poursuivie en se basant sur les facteurs prédictifs pré et per-thérapeutiques associée au traitement éventuel des co-morbidités.

Chez les patients ayant un génotype 1, le traitement peut être proposé quel que soit le degré de fibrose, en s'appuyant sur les facteurs pré-thérapeutiques (âge, gravité de la fibrose, niveau d'activité des transaminases et des gamma-GT, existence d'un syndrome métabolique). Le traitement doit aussi s'appuyer sur les facteurs per-thérapeutiques et en particulier la réponse virologique rapide à la semaine 4 (1). On sait en effet qu'une réponse virologique soutenue peut être observée dans 80 à 92 % des cas en cas de PCR négative à la semaine 4 (RVR) et dans 65 à 79 % des cas si la charge virale a diminué de plus de 4 log. Chez les patients ayant une réponse virologique lente, c'est-à-dire une baisse de la charge virale > 2 log à la semaine 12 avec négativation avant la semaine 24, il peut éventuellement être utile de prolonger la durée de traitement de 48 à 72 semaines mais le gain est faible car de nombreux malades diminuent ou arrêtent la bithérapie entre la semaine 48 et la semaine 72 (3). Cet allongement de durée devrait être surtout proposé chez les patients ayant encore une PCR positive à la semaine 8. Il est plus difficile, chez les patients de génotype 1, de raccourcir la durée du traitement mais ceci peut être fait en cas de charge virale faible < 600 000 voire 250 000 UI/ml, et de réponse virologique rapide.

Il pourrait être aussi utile de mieux adapter la dose de Ribavirine en l'adaptant à sa concentration plasmatique dès la première prise grâce au calcul de l'aire sous courbe (4). Chez les patients ayant un génotype 2 ou 3, la durée du traitement doit être de 24 semaines et la posologie de Ribavirine adaptée au poids. Il pourrait être possible de réduire à 12 ou 16

semaines la durée de traitement chez les patients ayant un génotype 2, une charge virale initiale basse < 400 000 unités et une réponse virologique rapide à la semaine 4 (3).

Pour augmenter encore les chances de succès, il convient aussi de prendre en compte le syndrome d'insulinorésistance ; de nombreuses études ont montré qu'un HOMA élevé, > 3 ou 4, des lésions de stéatose ou de stéato-hépatite, étaient associées à une moins bonne réponse à la bithérapie. Un travail récent a suggéré que l'utilisation de la Metformine en association avec la bithérapie, augmenterait le pourcentage de réponse virologique soutenue mais uniquement chez les femmes, au prix de quelques effets indésirables à type de diarrhée (5). Des essais sont en cours avec l'utilisation des glitazones. L'accompagnement thérapeutique est important ; on rappelle la notion du 80 – 80 – 80 qui permettait d'augmenter les chances de succès. Pour aboutir à cet objectif il convient d'accompagner le patient tout au long de son traitement, à l'aide d'une infirmière ou de para-médicaux exposant le traitement, ses effets indésirables et leur prise en charge.

En conclusion, chez de nombreux malades, il ne paraît pas possible d'attendre la fin de l'année 2011 pour les traiter par une trithérapie anti-virale. Pendant cette période, il convient de respecter les règles édictées par les conférences de consensus et d'optimiser les chances de succès par une prise en charge virologique optimale et le traitement des co-morbidités en particulier l'insulinorésistance, à l'aide d'un accompagnement thérapeutique.

## Référence

1. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361 : 580-93.
2. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360 : 1839-50.
3. Di Martino V, Richou C, Thevenot T et al. Modulations of peg-interferon plus ribavirin duration according to HCV-genotype and virologic response at W4 and W12 : meta-analyses of RCTS with individual data. *Hepatology* 2008; 404 A (abstract).
4. Loustaud-Ratti V, Alain S, Rousseau A et al. Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 47 : 1453-61.
5. Romero-Gomez M, Diago M, Andrade RJ et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009; in press.