

# Traitement à la carte de l'hépatite C ou quelle est la durée optimale du traitement de l'hépatite C chez des personnes malades naïves ?

Le traitement actuel des personnes malades contaminées par le virus de l'hépatite C (VHC) est fondé sur l'association interféron pégylé (alpha2a ou alpha2b) et ribavirine. Pour améliorer les résultats obtenus avec l'interféron standard associé à la ribavirine, les posologies utilisées dans les études randomisées internationales de référence avaient été choisies de façon aussi optimale que possible : interféron pégylé alpha2a à 180 µg/j (Fried *et al.*) ou interféron pégylé alpha2b à 1.5 µg/kg (Manns *et al.*) avec une posologie de ribavirine fixe à 800 mg/j ou de 1 000-1 200 mg/j selon le poids) [1, 2]. Avec ces posologies, les réponses virologiques prolongées (RVP) obtenues étaient de 46 à 54 % pour le génotype 1 et de 76 à 82 % pour les génotypes 2 et 3, la durée du traitement étant de 48 semaines.

L'association interféron pégylé – ribavirine ayant confirmé sa supériorité sur l'association interféron standard-

ribavirine, les études ultérieures ont eu pour but d'optimiser les résultats thérapeutiques obtenus avec ces deux molécules :

- obtention de RVP semblables avec une posologie moindre de ribavirine et/ou avec une durée de traitement plus courte. Une étude randomisée (Hadziyannis *et al.*) a montré que pour les génotypes 2 et 3, un traitement de 24 semaines par interféron pégylé alpha2a à 180 µg/j et une posologie fixe de ribavirine de 800 mg/j étaient équivalents à un traitement de 48 semaines par interféron pégylé alpha2a 180 µg/j et une posologie de 1 000-1 200 mg/j de ribavirine selon le poids. Toujours pour les génotypes 2 et 3, Zeuzem *et al.* ont obtenu des résultats semblables pour l'association interféron pégylé alpha2b à 1.5 µg/kg et ribavirine à une posologie de 800 à 1 400 mg/j en fonction du poids, dans une étude ouverte avec comparaison à un groupe historique [4].



---

P. COUZIGOU  
(Pessac)

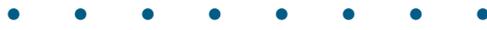
---

Hadziyannis a aussi étudié les malades avec génotype 1 : une diminution de la durée de traitement de 48 semaines à 24 semaines ou une diminution de la posologie de ribavirine diminuait le pourcentage de RVP [3] :

- amélioration de l'observance par une meilleure prise en charge des effets indésirables diminuant l'atteinte de la qualité de vie [5] ;
- association à d'autres molécules en étude, sans résultats significatifs actuellement démontrés.

En 2005, les modalités du traitement de l'hépatite à VHC sont différentes selon les génotypes :

- pour les génotypes 2 et 3 : 24 semaines de traitement ; interféron pégylé alpha2a à 180 µg/j ou interféron pégylé alpha2b à 1,5 µg/kg ; ribavirine à 800 mg/j ;



- pour le génotype 1 : 48 semaines de traitement ; interféron pégylé alpha2a à 180 µg/j ou interféron pégylé alpha2b à 1.5 µg/kg ; ribavirine 800 à 1 200 mg/j selon le poids ;
- pour les autres génotypes, dont le génotype 4, en l'absence de données suffisantes, un traitement analogue à celui proposé pour le génotype 1 est conseillé.

Les analyses des données des grandes études internationales ont mis en évidence l'intérêt prédictif de l'analyse virologique à la semaine 12 (S 12) : si à S12, la quantification de l'ARN du VHC circulant n'est pas inférieure de plus de 2 log, soit plus de 100 fois, sa valeur pré-thérapeutique, les chances d'obtenir une RVP sont très faibles, variant de 0 à 3 % selon les études [6].

Il est important d'expliquer à la personne malade que, s'il n'y a pas de gravité évolutive particulière démontrée selon la souche virale et/ou le niveau de multiplication virale, par contre, la durée de traitement nécessaire pour obtenir une réponse virologique prolongée est différente selon la souche et, au moins pour le génotype 1, selon le niveau de multiplication virale. Il faut aussi informer qu'il sera possible de savoir dès la fin du troisième mois de traitement (et peut être avant), si le traitement a des chances de réussite importante ou si au contraire, il vaudra mieux l'interrompre, les chances de guérison étant alors très faibles.

A ce niveau de résultats, en 2005, avec les deux seules molécules interféron pégylé et ribavirine, plusieurs questions se posent pour améliorer les résultats thérapeutiques chez les malades naïfs de tout traitement (les études visant à améliorer la RVP chez les non répondeurs sont hors du champ de cet article) :

- pour les génotypes 2 et 3, est-il possible d'obtenir un pourcentage équivalent de RVP, de l'ordre de 80 %, avec une durée de traitement inférieure à 24 semaines ?
- pour les génotypes 1, une charge virale faible permet-elle un traitement plus court ?
- pour les génotypes 1, comment améliorer le pourcentage de RVP, une RVP n'étant obtenue que chez environ un malade sur deux ?

## GÉNOTYPES 2 et 3

Les études actuellement disponibles permettent de considérer que l'hépatite à virus C à génotype 2 ou à génotype 3 est une maladie le plus souvent curable : plus de 98 % des malades ont une réponse virologique pendant le traitement, même s'il existe après l'arrêt, un risque de rechute. Il y a moins de 2 % de sujets non répondeurs [7]. 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.

Zeuzem, dans l'étude ouverte de 24 semaines par interféron pégylé alpha 2b et ribavirine, a mis en évidence une réponse virologique prolongée 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 était plus élevé, de 23 %. La même étude a mis en évidence que l'obtention d'une réponse virologique très précoce à la 4<sup>e</sup> semaine était prédictive d'une RVP plus élevée : 94 % pour les génotypes 2 et 85 % pour les génotypes 3 [4].

Une analyse d'Alberti [8] des études d'Hadziyannis et de Zeuzem [3, 4] 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. Si l'Interféron pégylé alpha 2b à 1,5 µg/kg est utilisé, la ribavirine devrait 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 pour l'Interféron pégylé alpha 2b. Alberti concluait qu'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 réponse virologique prolongée équivalent à celui obtenu après 24 semaines de traitement. Un traitement prolongé au-delà de 24 se-

maines 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 faite par Rizzetto [9] pour les génotypes 2 et 3 n'a pas retrouvé de différence évidente concernant le pourcentage de réponse virologique prolongée en fonction d'une charge virale élevée ou faible. Cependant, les analyses comparatives entre différentes études sont toujours extrêmement difficiles à interpréter. Des études prospectives sont nécessaires 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 [10].

Concernant la possibilité de diminuer la durée du traitement en dessous de 24 semaines chez les sujets ayant une négativation de l'ARN du virus C à la 4<sup>e</sup> semaine, plusieurs études ont été effectuées utilisant l'association Interféron pégylé alpha 2b et ribavirine [11, 12] ou l'association Interféron pégylé alpha 2a et ribavirine [13]. Ces études sont à analyser en tenant compte de l'existence d'une randomisation ou non, de la posologie de l'interféron et de la ribavirine, du génotype 2 ou 3. Une question essentielle est de savoir si un traitement de moins de 24 semaines majore ou non le risque de rechute, l'existence d'une réponse virologique étant le plus souvent acquise, sous réserve de la sensibilité de la technique virologique utilisée.

L'étude de Mangia [11] a utilisé l'Interféron pégylé alpha 2b à 1 µg/kg associé à la ribavirine 1 000 à 1 200 mg par jour. Une randomisation a été faite au début du traitement entre 24 semaines de traitement ou un traitement de durée variable selon la négativation ou non de l'ARN à S4. Il n'y a pas eu de randomisation chez les malades du groupe avec traitement de durée variable : en cas d'ARN négatif à S4, un traitement de 12 semaines était prescrit, contre 24 semaines si l'ARN restait positif à S4. Tous les malades du groupe de durée thérapeutique variable ayant un ARN négatif à S4 (technique Amplicor VHC test, version 2, Roche

Diagnostiques), soit 133 malades sur 213, n'ont été traités que 12 semaines. En analyse multivariée, le seul facteur prédictif d'ARN négatif à S4 était un ARN < 800.000 UI/ml, le génotype, la stéatose ou la fibrose < 3 ne sortant pas. Chez les malades ARN négatif à S4 et traités 12 semaines, une réponse virologique en fin de traitement était observée dans 95 % avec une RVP de 85 % soit 10 % de rechute. En cas de rechute, un retraitement de 12 semaines a été proposé, accepté 10 fois sur 13 avec 9 RVP. Dans le groupe traité 24 semaines, les malades ayant un ARN négatif à S4 (45 sur 70) avaient une réponse virologique en fin de traitement dans 93 % et une RVP de 91 % soit 2 % de rechute, la différence par rapport au groupe traité 12 semaines n'étant cependant pas significative. Les malades de génotype 2 traités 12 semaines avaient une réponse virologique en fin de traitement dans 96 % et une RVP de 87%. Les malades de génotype 3 traités 12 semaines avaient une réponse virologique en fin de traitement dans 90% et une RVP de 77%. Les malades du groupe randomisé, génotypes 2 et 3 confondus, n'ayant pas négativé leur ARN du virus C à la 4<sup>e</sup> semaine avaient une réponse en fin de traitement (24 semaines de traitement) dans 68% des cas et une réponse virologique prolongée dans 64% des cas, soit 4% de rechute. Les malades de génotype 2 du groupe randomisé sans négativation de l'ARN du virus C à la 4<sup>e</sup> semaine avaient une réponse en fin de traitement (24 semaines de traitement) dans 78 % des cas et une réponse virologique prolongée dans 72% des cas. Pour les malades de génotype 3 du groupe randomisé sans négativation de l'ARN du virus C à la 4<sup>e</sup> semaine, une réponse en fin de traitement (24 semaines de traitement) était obtenue dans 41 % des cas avec 41 % de RVP. L'étude de Mangia est en faveur d'un traitement de 12 semaines aussi efficace qu'un traitement de 24 semaines. Le pourcentage de rechutes n'est pas significativement différent mais cependant, pourrait l'être sur un nombre plus important de malades. Il n'est pas observé de différence significative entre les génotypes mais en cas d'ARN positif à S4, la réponse en fin de traite-

ment et la RVP paraissent moindres en cas de génotype 3. A noter que l'étude a utilisé l'interféron pégylé alpha 2b à la posologie de 1 µg/kg.

L'étude de Dalgard [12] a utilisé l'Interféron pégylé alpha 2b à 1,5 µg/kg et la ribavirine à une posologie de 800 à 1 400 mg par jour. Une négativité de l'ARN à la 4<sup>e</sup> semaine (technique Roche Amplicor 2<sup>e</sup> version, limite de détection 50 UI/ml) a été observée chez 95 malades sur 122 soit 78% des cas. La majorité des malades (77%) avaient peu ou pas de fibrose. En cas d'ARN négatif à S4, 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. Chez les malades avec un ARN négatif à S4, une RVP a été obtenue dans 90% des cas (85/95) soit 10 % de rechutes. Les rechutes après 14 semaines de traitement étaient significativement plus fréquentes en cas de fibrose sévère ou de cirrhose (29 % *vs* 5 %). Chez les personnes de génotype 3 avec ARN négatif à S4, la RVP était significativement plus fréquente en cas de charge virale pré thérapeutique basse (< 600.000 UI/ml) qu'élevée (> 600.000 UI/ml) : 98 % *vs* 79%. Chez les personnes gardant un ARN positif à la 4<sup>e</sup> semaine (génotype 3 dans 25 cas sur 27), le traitement a été poursuivi pendant 24 semaines au total avec 56% de réponse virologique prolongée. Les facteurs prédictifs de réponse en analyse multivariée étaient l'âge, l'absence de fibrose F3-F4, l'observance thérapeutique (posologie de plus de 80% pour l'Interféron pégylé et la ribavirine et temps de traitement de plus de 80%), une charge virale pré traitement inférieure à 600.000 UI/mL, et un ARN négatif à S4. Le seul facteur prédictif de négativation de l'ARN à S4 était l'absence de fibrose sévère ou de cirrhose. L'étude de Dalgard est en faveur d'une efficacité analogue d'un traitement de 14 semaines par rapport à 24 semaines chez les personnes malades contaminées par un génotype 2 ou 3. Cependant, cette étude non randomisée ne permet pas d'exclure un pourcentage de rechutes plus élevé avec un traitement de 14 semaines. Elle n'est pas en faveur d'un traitement de moins de 24 semaines en cas

de génotype 3 avec charge virale pré thérapeutique élevée, d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose.

Dans l'étude de Von Wagner [13], le traitement a comporté de l'Interféron Pégylé alpha 2a à 180 µg 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 4<sup>e</sup> semaine (Amplicor Monitor Roche limite inférieure de détection : 600 UI/ml), soit 93 % des cas (142/153). 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 % versus 85 % dans le traitement de 24 semaines et les résultats pour la RVP étaient respectivement de 82 % pour le traitement court et de 80% pour le traitement de 24 semaines. Le pourcentage de rechute dans les deux bras, de 12 % (traitement 16 semaines) et 5 % (traitement 24 semaines), n'était pas significativement différent. La RVP était significativement plus fréquente en cas de génotype 2 par rapport au génotype 3 : 92% *vs* 73 %. Chez les malades de génotype 3, une RVP était significativement plus souvent observée en cas de charge virale pré thérapeutique faible : 85 % (ARN < 800.000 UI/mL) *vs.* 59 % (ARN > 800.000 UI/mL). En cas de génotype 3 avec charge virale pré thérapeutique > 800.000 UI/ml, bien que non significatifs, les résultats d'un traitement de 16 semaines paraissaient inférieurs à ceux obtenus après 24 semaines : 55% de RVP *vs* 67%. Lorsque l'ARN du virus C était positif à la 4<sup>e</sup> semaine (génotype 3 dans 10 cas sur 11), une réponse virologique de fin de traitement était obtenue dans 73% et une réponse virologique prolongée dans 36% des cas soit 50% de rechutes. Ces données posent la question de l'intérêt d'un traitement prolongé après 24 semaines en l'absence de négativation de l'ARN du VHC à la semaine 4. À remarquer, une fréquence moindre d'effets indésirables en cas de traitement de 16 semaines. L'étude de Von Wagner confirme l'intérêt de la séparation des génotypes 2 et 3 dans l'analyse des résultats et dans les choix thérapeutiques.

En pratique, il paraît maintenant raisonnable d'analyser les résultats des études en séparant les données obtenues pour les génotypes 2 et les génotypes 3. Chez les sujets de génotype 2, quand il existe une négativation de l'ARN du virus C à la 4<sup>e</sup> semaine, un traitement de durée inférieure à 24 semaines peut être envisagé et les études actuelles permettent de proposer 16 semaines sans majoration du risque de rechutes. Chez les sujets de génotype 3, à charge virale pré thérapeutique inférieure à 800.000 UI/mL et à fibrose inférieure à F3 F4, un traitement de 16 semaines peut également être prescrit. Le traitement associe alors interféron pégylé alpha2a à 180 µg/j ou interféron pégylé alpha2b à 1,5 µg/kg si l'on prend en compte les résultats des deux études non randomisées [11, 12] et ribavirine 800 à 1 200 mg/j selon le poids (et non la dose fixe de 800 mg/j validée pour 24 semaines de traitement). Chez les sujets de génotype 3, à charge virale pré thérapeutique supérieure à 800.000 UI/mL et/ou à fibrose F3 F4, un traitement de 24 semaines voire davantage est à proposer; en cas de positivité de l'ARN du virus C à la 4<sup>e</sup> semaine, un traitement prolongé au-delà de 24 semaines est à envisager, la durée tenant aussi compte de l'ARN à S 24, de la qualité de l'observance, et de la sévérité de la fibrose.

Des études sont en cours pour savoir si une posologie fixe de ribavirine à 800 mg/j ou d'interféron pégylé alpha 2b à 1 µg/kg est suffisante en cas de traitement de 16 semaines ou moins, ou pour confirmer l'attitude à avoir chez les malades génotype 3 à forte charge virale [14].

Même si l'étude de Von Wagner a utilisé un test virologique avec un seuil de détection de faible sensibilité, il faut souligner l'importance d'utiliser des tests avec un seuil de détection très bas, évitant ainsi de parler de façon erronée de rechutes. En effet, la réponse virologique considérée comme obtenue peut ne pas l'être si le seuil de détection est plus bas : dans une série de 292 malades avec ARN considéré comme négatif en fin de traitement (Cobas Amplicor 2<sup>e</sup> version Roche ; seuil de 50-100 UI/ml), 26 (12,5 %) étaient en fait positifs par la technique

TMA (Transcription-mediated amplification) avec un seuil de détection à 5-10 UI/ml. Dans le suivi, 22 des 26 malades, soit 96%, se sont révélés être des rechuteurs [15]. Il paraît très important de choisir des techniques avec seuil de détection très bas si l'analyse virologique à S4 est utilisée pour décider de la durée thérapeutique.

Ces 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 rendent d'autant plus important le 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 [5].

## GÉNOTYPE 1

L'intérêt prédictif de l'analyse virologique précoce est aussi argumenté pour les malades contaminés par le génotype 1. Dans l'étude de Ferenci [6], les personnes génotype 1 ayant une négativation de l'ARN du VHC à S4, traitées 48 semaines par peginterféron alfa-2a 180 µg/j et ribavirine 1 000-1 200 mg/j, avaient 89% de RVP. En cas d'ARN positif à S4 (seuil de 600 UI/ml), les chances de RVP des malades génotype 1 étaient de 42%. Ces données prédictives ont conduit à rechercher si une durée thérapeutique plus courte ou une posologie thérapeutique moindre, étaient possibles en cas de négativation de l'ARN du VHC à S4 et dans le cas contraire, si une durée thérapeutique prolongée au-delà de 48 semaines était à envisager.

Une étude récente de Zeuzem *et al.* [16] a porté sur 235 malades infectés par le génotype 1 ayant une faible charge virale de départ (<600.000 UI/ml) pour évaluer les résultats d'un traitement de 24 semaines par peginterféron alfa-2g 1.5 µg/kg/sem et ribavirine

800-1 400 mg/j selon le poids. La réponse en fin de traitement était de 80 % et la RVP a été de 50 %. Parmi ces malades, 97 (41 %) avaient des taux plasmatiques d'ARN du VHC indétectables à S4 et S 24. La limite inférieure de détection de l'ARN était de 29 UI/ml. Dans ce sous-groupe, la RVP était de 92 % (89/97). La commission européenne venant modifier l'autorisation de mise sur le marché a donné un avis positif sur le traitement de 24 semaines par peginterféron alfa-2b 1.5 µg/kg/sem et ribavirine 800-1 400 mg/j selon le poids pour les malades infectés par le génotype 1 avec faible charge virale de départ (<600.000 UI/ml). Jensen *et al.* [17] ont récemment présenté une étude rétrospective chez 216 malades génotype 1 traités 24 semaines par peginterféron alfa-2a 180 µg /sem et ribavirine 800 mg/j ou 1 000-1 200 mg/j selon le poids : une réponse virologique rapide avec ARN négatif à S4 était prédictive d'une RVP dans 89 % des cas ; la RVP n'était pas moindre en cas de posologie de ribavirine à 800 mg/j. Une étude effectuée par Gitlin *et al.* [18] chez 144 personnes malades génotype 1 avec transaminases normales et un traitement par peginterféron alfa-2a 180 µg/sem et ribavirine 1 000-1 200 mg/j selon le poids, a donné des résultats similaires : RVP de 93 % en cas d'ARN négatif à S4.

Dans la même orientation, un allègement du traitement après 24 semaines a été tenté. Le traitement des malades génotype 1 avec arrêt de la ribavirine après 24 semaines de traitement en poursuivant le peginterféron alfa-2a 180 µg/sem pendant 24 semaines supplémentaires s'est révélé inférieur au traitement standard de 48 semaines [19].

Les données virologiques obtenues à S4 ont aussi montré la fréquence des rechutes après 48 semaines de traitement chez les malades génotype 1 et absence de négativation de l'ARN à S4 [6, 16], les pourcentages globaux variant de 30% à 34%. L'intérêt de poursuivre dans ce cas le traitement au-delà de 48 semaines pendant 72 semaines pour diminuer la fréquence des rechutes a été testé dans deux études randomisées actuellement publiées sous forme de résumés [20,



21]. Elles ont toutes deux montré une tolérance semblable du traitement de 72 semaines par rapport à 48 semaines. Dans l'étude de Berg [20], la randomisation a été effectuée dès le début du traitement. L'analyse *a posteriori* a montré une meilleure RVP avec 72 semaines de traitement en cas de charge virale pré thérapeutique élevée. Dans

l'étude de Sanchez-Tapias [21], la randomisation était effectuée chez les malades ARN positif à S4 ; du fait d'un pourcentage de rechutes plus faible, les malades génotype 1 avaient une RVP significativement plus fréquente avec un traitement de 72 semaines : 44% (72 semaines) *vs* 28% (48 semaines). Une autre possible amélio-

ration thérapeutique a été très récemment envisagée par l'étude présentée par Shiffman [22] avec un pourcentage de RVP plus élevé sans augmenter la durée du traitement mais en augmentant la posologie de ribavirine en cas d'ARN positif à S4. Ces données doivent être confirmées par des études prospectives.

## En résumé

Les outils du suivi thérapeutique évoluent :

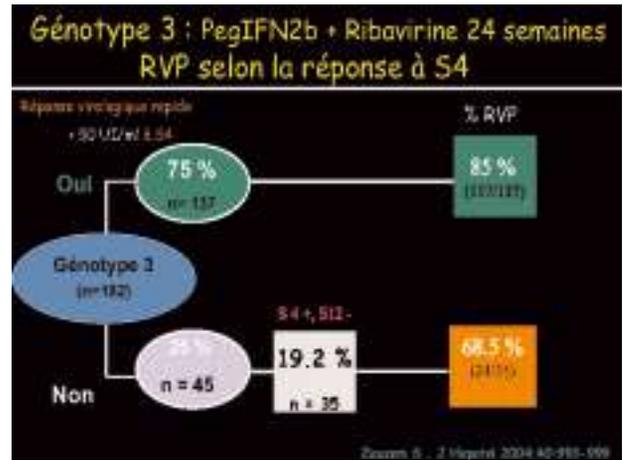
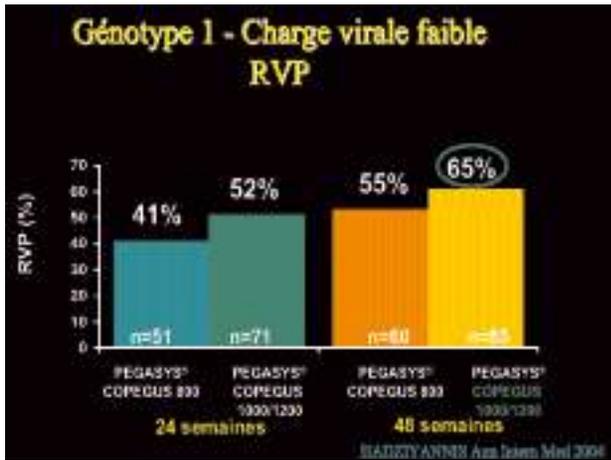
Après avoir utilisé l'ARN qualitatif à S24 (non réponse virologique en cas de positivité) puis l'ARN quantitatif à S12 (non réponse quasi constante en cas de chute de la charge virale de moins de 100 fois la valeur pré thérapeutique), il est maintenant raisonnable d'y associer l'ARN qualitatif à S4 (en utilisant une technique avec seuil de détection très bas) :

- Avant le traitement, il est utile de mesurer la charge virale pour le génotype 1 et aussi le génotype 3. La détermination de la charge virale n'a pas actuellement de conséquences pratiques sur le traitement pour le génotype 2 ni pour les génotypes 4, 5 et 6. Les génotypes 4, 5 et 6 sont à traiter 48 semaines par peginterferon et ribavirine 800-1 400 mg/j selon le poids, en l'absence de données supplémentaires. Les posologies de ribavirine fixes à 800 mg n'ayant pas encore été validées pour les traitements courts des génotypes 2 et 3, il est raisonnable de débiter le traitement par interféron pégylé alpha2a à 180 µg/j ou interféron pégylé alpha2b à 1,5 µg/kg avec la ribavirine à 800 à 1 200 mg/j selon le poids.
- En cas de **Génotype 2**, un ARN qualitatif négatif à S4 conduit à proposer un traitement de 16 semaines, dans le cas contraire de 24 semaines (la poursuite du traitement pouvant se faire avec une posologie de ribavirine à 800 mg/j).
- En cas de **Génotype 3**, l'importance de la fibrose et l'existence d'un ARN pré-thérapeutique supérieur ou inférieur à 800 000 UI/mL influent sur les choix thérapeutiques.
- Si l'ARN qualitatif est négatif à S4, 16 semaines de traitement sont suffisantes en l'absence de fibrose F3 F4 et/ou d'un ARN > 800.000 UI/mL ;
- Dans le cas contraire, 24 semaines de traitement sont nécessaires et peut-être davantage (études complémentaires en cours).
- En cas de **Génotype 1** avec ARN pré thérapeutique < 800.000 UI /ml
- si la recherche de l'ARN qualitatif est négative à S4, 24 semaines de traitement sont suffisantes.
- si la recherche de l'ARN qualitatif est positive à S4, la réponse virologique à S12 guide la suite du traitement :
  - si la chute de la virémie est de plus de 100 fois la valeur initiale, le traitement est à poursuivre au moins 48 semaines (études complémentaires en cours) ;
  - si la chute de la virémie est de moins de 100 fois la valeur initiale, l'obtention d'une RVP est pratiquement exclue (éventuellement à confirmer par une positivité de l'ARN à S 24) et se pose la question de l'arrêt du traitement ou d'un traitement à visée suspensive.
- En cas de **Génotype 1** avec ARN pré thérapeutique > 800.000 UI/mL
- si la recherche de l'ARN qualitatif est négative à S4, 48 semaines de traitement sont suffisantes ;
- si la recherche de l'ARN qualitatif est positive à S4, la réponse virologique à S12 guide la suite du traitement :
  - si la chute de la virémie est de plus de 100 fois la valeur initiale, le traitement est à poursuivre au moins 48 semaines, les arguments en faveur de 72 plutôt que 48 semaines étant importants (études complémentaires en cours) ;
  - si la chute de la virémie est de moins de 100 fois la valeur initiale, l'obtention d'une RVP est pratiquement exclue (éventuellement à confirmer par une positivité de l'ARN à S 24) et se pose la question de l'arrêt du traitement ou d'un traitement à visée suspensive.
- En cas de **Génotype 4, 5 et 6**, traitement de 48 semaines dans l'attente de données supplémentaires.

## RÉFÉRENCES

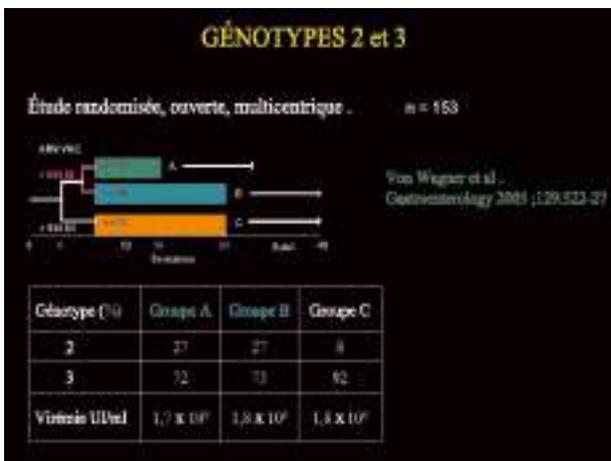
1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-6.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon alpha 2a (40 KD) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
4. 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: 993-9.
5. Couzigou P. Qualité de vie des personnes malades atteintes d'hépatite chronique C. Effet des traitements. Conférence de Consensus Hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: B257-263.
6. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.
8. 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.
9. 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.
10. Rizzetto M. Treatment of hepatitis C virus genotype 2 and 3 with pegylated interferon plus ribavirin. *J Hepatol* 2005; 42: 275-6.
11. Mangia A, Minerva N, Ricci GL, Romano M, Carretta V, Persico M et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.
12. 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: 1260-5.
13. Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges H et al. Peginterferon ?-2a ( 40 KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-7.
14. Zekry A, Patel K, Muir A, Mc Hutchison JG. Tinkering and tailoring with HCV therapy :can we get away with less ? *Hepatology* 2004; 40: 1249-51.
15. Gerotto M, Dal Pero F, Bortoletto G, Ferrari A, Pistis R, Sebastiani G, Fagioli S, Realdon S, Alberti A. Hepatitis C minimal residual viremia (MRV) detected by TMA at the end of Peg-IFN plus ribavirin therapy predict post treatment relapse. *J Hepatol* 2006; 44: 83-87.
16. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. 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.
17. Jensen D, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Willems B . Rapid virological response at week 4 of peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) treatment predicts sustained virological response after 24 weeks in genotype 1 Patients. *Hepatology* 2005; 42: 650 A.
18. Gitlin N, Manns M, Sherman K, Berg T, Pockros P, Hezode C, Roberts S, Zeuzem S. Virological response at week 4 of treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) portends a sustained virological response after 24weeks treatment in genotype 1 chronic hepatitis C patients with persistently 'normal' alanine aminotransferase activity. *Hepatology* 2005; 42: 685 A.
19. Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, Bourlière M, Renou C, Tran A, Melin P et al. Efficacy and safety of 22 weeks of maintenance therapy with peginterferon alfa2a (40 KD) plus ribavirin (copegus) in naïve patients with chronic hepatitis C and genotype 1 who respond to a 24-week course of peginterferon alfa2a (40 KD) plus ribavirin: an open multicenter randomised trial *Hepatology* 2003; 38: 244A.
20. Berg T, Von Wagner M, Hinrichsen H, Heintges T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, et al. Comparison of 48 or 72 weeks of treatment with peginterferon alfa2a (40 KD) plus ribavirin (copegus) in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1. *Hepatology* 2003; 38: 317 A.
21. Sanchez-Tapias JM , Diago M, Escartin P, Enriquez J, Moreno R, Romero-Gomez M, Barcena R, Crespo J, Andrade R, Perez R et al. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys)and ribavirin (copegus) in naïve patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: final results of the randomised, multicenter Teravic-4 study. *Hepatology* 2004; 40: 218 A.
22. Shiffman ML, Price A, Hubbard S, Wilson M, Salvatori J, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon alfa2b, high weight based dose ribavirin and epoetin alfa enhances sustained virologic response. *Hepatology* 2005; 42: 217 A.



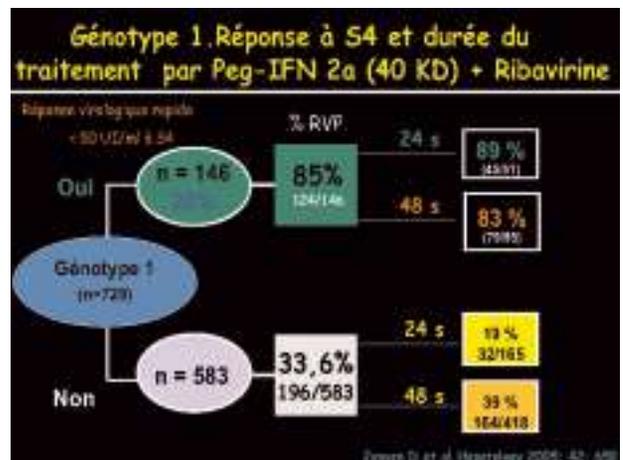
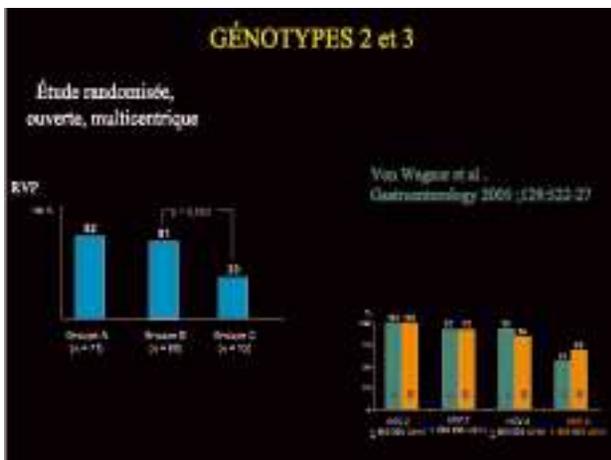


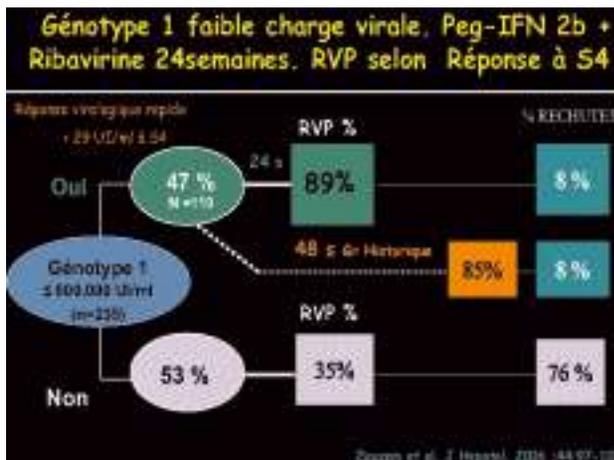
**EN CAS DE GÉNOTYPE 2 OU 3, UN TRAITEMENT DE MOINS DE 24 SEMAINES EST IL ÉQUIVALENT A 24 SEMAINES ?**

- En cas de Génotype 2
  - ARN  $>$  à S4 : traitement de 16 semaines
  - ARN  $\leq$  à S4 : traitement de 24 semaines
- En cas de Génotype 3
  - l'importance de la fibrose et l'existence d'un ARN pré thérapeutique supérieur ou inférieur à 800.000 UI/ml influent sur les choix thérapeutiques.
  - ARN  $>$  à S4, fibrose  $< F3$  et ARN  $<$  800.000 UI/ml : 16 semaines de traitement.
  - Dans le cas contraire, 24 semaines de traitement (ou davantage)



Peut on faire plus court en cas de Génotype 1 avec une faible charge virale?





### Génotype 1 avec ARN pré thérapeutique <math>< 800.000\text{ UI/ml}</math>

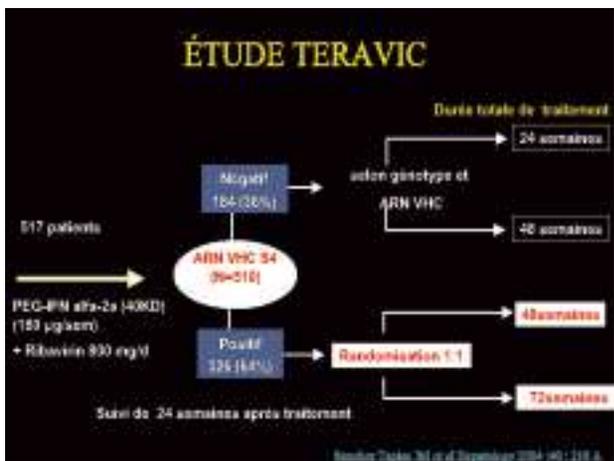
- ARN - à S4, 24 semaines de traitement \*
- ARN + à S4, la réponse virologique à S12 guide la durée du traitement :
  - chute de la virémie > 100 fois la valeur initiale, traitement de 48 semaines (au moins)
  - chute de la virémie < 100 fois la valeur initiale, RVP pratiquement exclue (éventuellement à confirmer par une positivité de l'ARN à S24) arrêt du traitement ? traitement à visée suspensive ?

\*48 semaines à discuter si P3 P4

FAUT IL TRAITER PLUS LONGTEMPS EN CAS DE GÉNOTYPE 1 EN L'ABSENCE DE RÉPONSE VIROLOGIQUE PRÉCOCE À S4 ?

### Génotype 1 avec ARN pré thérapeutique >math>800.000\text{ UI/ml}</math>

- ARN - à S4, 48 semaines de traitement
- ARN + à S4, la réponse virologique à S12 guide la durée du traitement :
  - chute de la virémie > 100 fois la valeur initiale, traitement d'au moins 48 semaines, 72 semaines étant à envisager
  - chute de la virémie < 100 fois la valeur initiale, RVP pratiquement exclue (éventuellement à confirmer par une positivité de l'ARN à S24) arrêt du traitement ? traitement à visée suspensive ?



### Génotype 4, 5 et 6

traitement de 48 semaines dans l'attente de données supplémentaires

