

Données récentes concernant le traitement des hépatites virales C de génotype 4

L'infection par le VHC de génotype 4 (VHC 4) est très fréquente en Egypte et au Moyen-Orient où le taux de réponse virologique prolongée (RVP) obtenu après traitement associant de l'interféron pégylé et de la ribavirine est élevé, proche de 70 %.

La situation est bien différente en France où la prévalence de l'infection par le VHC4 est faible mais en augmentation régulière. Dans notre pays, les études concernant les résultats thérapeutiques des malades infectés par ce génotype sont rares mais le VHC 4 a une réputation de mauvais répondeur avec des taux de RVP proches de ceux observés pour le génotype 1.

Les données recueillies dans le cadre de l'observatoire sur l'infection par le VHC4 en France (projet soutenu par l'ANRS) ont permis de comparer les taux de réponse obtenus chez des patients contaminés en France et chez des patients immigrés infectés en Egypte.

• Rappels épidémiologiques

En Egypte et au Moyen-Orient 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).

Plus de 80 % des malades égyptiens sont infectés par le sous-type a du génotype 4 (2, 3) en raison d'une transmission « épidémique » du VHC liée aux traitements parentéraux utilisés contre la schistosomiase entre 1960 et jusqu'au milieu des années 1980 (4).

Au Moyen-Orient, la prévalence du génotype 4 est particulièrement élevée en Ara-

bie Saoudite (60 %) et au Koweït (70 %), surtout dans les régions où le nombre d'immigrés égyptiens est important.

• En France et en Europe

La prévalence en France de l'infection par le VHC 4 est faible mais augmente régulièrement. Ainsi elle était de 4,3 % en 1995 et de 10,7 % en 2001 (5). Cette prévalence est actuellement la même que celle du génotype 2. La prévalence du génotype 4 est également en augmentation dans d'autres pays d'Europe comme l'Italie, l'Autriche et l'Allemagne. Cette augmentation est liée à une diffusion de l'infection chez les patients usagers de drogue principalement contaminés par des sous-types 4a et 4d (6).

• Efficacité de l'association PegIFN + RBV contre le VHC 4

Six études randomisées ont comparé les résultats de l'association interféron pégylé et ribavirine (PegIFN + RBV) à ceux de la bithérapie classique associant IFN et RBV chez les patients infectés par le VHC de génotype 4. Deux sont des études internationales (7, 8) où les malades infectés par un génotype 4 représentaient de très faibles effectifs rendant difficile l'interprétation des résultats. Les 4 autres études ont toutes été effectuées en Egypte et en Arabie Saoudite (9-12) avec des taux de RVP compris entre 45 à 77 %. Les meilleurs taux de RVP (proches de 70 %) étaient obtenus lorsque le traitement était administré pendant une durée de 48 semaines avec des doses de RBV adaptées au poids. Les taux étaient significativement supérieurs à ceux obtenus avec l'association IFN et RBV. Ces bons résultats ont été récemment confirmés par Kamal et coll (13) avec des taux de RVP équivalents que les patients soient traités 36 ou 48 semaines (respectivement 74 et 76 %).

Ces résultats sont encourageants et sont en contradiction avec la réputation de « mauvais répondeur » du VHC4 en Europe. Il est important de souligner que ces études ont toutes été conduites au Moyen-Orient chez des patients infectés par un sous-type majoritaire (4a) et que leurs résultats ne sont pas forcément extrapolables aux patients européens. Ainsi l'analyse des résultats de l'observatoire que nous avons coordonné sur l'infection par le VHC de génotype 4 en France, permet en partie d'expliquer ces données contradictoires (14).

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

Le but de cet observatoire était de recueillir les caractéristiques épidémiologiques et histologiques ainsi que les taux de réponse au traitement des malades infectés par un VHC4 suivis en France et de pouvoir les comparer entre les malades contaminés en France et ceux infectés en Egypte.

Les données concernant 1 596 malades infectés par un VHC4 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. 815 patients ont eu une biopsie hépatique (617 du groupe français, et 198 du groupe égyptien). Un total de 262 patients naïfs a été traité par l'association PegIFN et RBV pendant 48 semaines avec, dans ce groupe, un taux de RVP analysable pour 214 patients.

L'âge moyen était le même dans les groupes français et égyptien (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 %). Dans le groupe égyptien, le mode de contamination était inconnu ou iatrogène (traitement anti-bilharzien) (93 %) alors qu'un antécédent de toxicomanie intraveineuse était retrouvé chez 56 % des malades du 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 le groupe français, avec un score d'activité modérée à sévère (Métavir A2, A3) dans 51,3 % et 37,0 % des cas respectivement ($p < 0,0002$) et une cirrhose dans 29,8 % et 10,8 % des cas respectivement ($p < 0,0001$).

Le taux de RVP était de 36,8 % chez la totalité des malades traités par PegIFN + 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 % vs 39,4 % en l'absence de cirrhose et 38,1 % vs 15,4 % en cas de cirrhose. L'âge, l'origine géographique et l'absence de cirrhose seraient des facteurs associés à une RVP.

Conclusion

Le traitement des malades infectés par un VHC de génotype 4 repose actuellement sur un traitement de 48 semaines par l'association de Peg-IFN à la dose de 180 µg/sera ou 1,5 µg/kg/sem et de ribavirine à dose adaptée au poids.

L'analyse des données concernant les malades suivis en France, montre que les malades contaminés en Egypte ont un taux de RVP significativement supérieur à celui observé chez les malades contaminés en France, surtout en l'absence de cirrhose. Cette différence de réponse, qui pourrait résulter de l'infection par des sous-types différents de VHC4 et/ou de facteurs génétiques, pourrait justifier un traitement plus court (36 semaines) chez les patients égyptiens non cirrhotiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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. 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 Hebd* 2002 ; 46 : 231-234.
6. Morice Y, Roulot D, Grando V, Stirnemann J, Jeantils V et al. Phylogenetic analysis confirms the high prevalence of hepatitis C virus (HCV) type 4 in the Seine St-Denis district (France) and indicates seven different HCV-4 subtypes linked to two different epidemiological patterns. *J Gen Virol* 2001 ; 82 : 1001-12.
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, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves 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. Results of a randomized clinical trial of genotype 4 infected subjects when treated with standard or pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin. *Hepatology* 2003 ; 38 : 324.
10. Shobokshi DA, Serebour FE, Skakni L, Al Khalifa M. Combination therapy of peginterferon alfa-2a and ribavirin significantly enhances sustained virological and biochemical response rate in chronic hepatitis C genotype 4 in Saudi Arabia. *Hepatology* 2003 ; 38 : 996.
11. Thakeb FAI, Omar MM, El Awadi MM, Isshak SY. Randomized controlled trial of peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 among Egyptian patients. *Hepatology* 2003 ; 38 : 252.
12. Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamed A, Alashgar H, Al-Ahdal MN et al. Peginterferon a-2b plus ribavirin compared with interferon a-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. *Liver International* 2004 ; 24 : 568-574.
13. Kamal SM, El Tawil A, He Q, El Sayed K, Koziel MJ, Ismail A, Rasenak J et al. Peginterferon a-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C genotype 4. Impact of treatment duration in sustained virologic response. *Hepatology* 2004 ; 40 : 366.
14. Roulot D, Bourcier V, Fontaine H, Bailly F, Castera L, Ripault MP, Poupon R et al. Epidemiology and response to treatment in patients infected with HCV genotype 4 in France compared to immigrants patients infected in Egypt. *Hepatology* 2004 ; 41 : 381.

