

## Négativation « spontanée » de la PCR à distance de l'arrêt du traitement chez deux patients atteints d'hépatite chronique C non répondeurs à plusieurs cycles de traitement

J. Denis, B. Lambare, S. Herbert – Fédération des services d'hépatogastroentérologie – Réseau VHC 91-77 - Centre Hospitalier Sud Francilien – 91000 Evry

Nous rapportons les observations de deux patients, non répondeurs à un retraitement par Peg IFN a 2b + Ribavirine (protocole PEG-RIBA NR) chez qui la PCR s'est négativée à distance de l'arrêt du traitement.

**Monsieur A**, né le 22/01/1948, diabétique insulino-dépendant, a été suivi en CHU de 1976 à 1986 pour une « hépatite persistante non A non B » (5 biopsies hépatiques).

A partir de septembre 1993, il est pris en charge dans le service, l'ALAT est alors à 12,4 N, à la PBH le METAVIR est <sup>3</sup> A1-F1. Il est traité par IFN pendant 6 mois : normalisation initiale des transaminases puis remontée sous traitement (« échappeur »).

Fin 1997, son hépatopathie a progressé (A2-F3), la PCR est positive (16,6 Meq/ml-bDNA Chiron ; génotype 1b). Il est alors retraité dans le cadre du protocole NR2 : IFN monothérapie 6 MUI x 3 par semaine pendant 6 mois suivies de 3 MUI x 3 par semaine les 6 mois suivants. Le bilan pré-thérapeutique montre une ALAT à 9,5 N. Sous traitement, l'ALAT oscille autour de la limite supérieure de la normale (en moyenne 1,05 N), la PCR est positive à S24 et en fin de traitement (S48) : « non répondeur ». Après traitement, la cytololyse persiste entre 2 et 4 N, plusieurs contrôles de PCR sont positifs. Une nouvelle PBH est effectuée un an après la fin du retraitement (avril 2000) : A2-F2.

Il est alors inclus dans le bras B du protocole RIBAPEG-NR : Peg IFN a 2b, 1 µg/kg/semaine + Ribavirine 800 mg/jour (11,1 mg/kg) pendant 48 semaines. A l'instauration du traitement, l'ALAT est à 7,4 N ; durant le traitement, elle affleure la limite supérieure de la normale (moyenne 1,4 N) se normalise très transitoirement à M6 (PCR négative) et remonte durant les 3 derniers mois. A l'arrêt l'ALAT est à 2,2 N, la PCR positive.

Les contrôles effectués après traitement (M15, M18, M20, M21) ont montré des transaminases normales ou quasi normales et une négativation de la PCR (M18, M20, M21). La PBH, 6 mois après arrêt du traitement retrouve une aggravation de la fibrose (A1-F3).

**Madame M**, née le 15/12/1960, sans comorbidité autre qu'une obésité, a été transfusée en 1980. Elle présente une hépatite chronique connue depuis 1982 avec cytololyse de l'ordre de 2N. Elle est prise en charge dans le service à partir de novembre 1991. Une PBH est effectuée en mars 1992 : METAVIR A1-F2. Un traitement par IFN 3 MUI x 3 par semaine est administré de septembre 1992 à mars 1993 (6 mois) entraînant une normalisation initiale des transaminases et une réascension à M5 et M6 (« échappeur biologique »). Elle reçoit en relais de l'URSOLVAN jusqu'en juin 1996 sans efficacité (cytololyse persistante avec pic jusqu'à 5.5 N). Une seconde PBH est effectuée en juin 2000 : METAVIR A1-F3. Elle est incluse dans le protocole RIBAPEG-NR (bras B) en octobre 2000. A l'inclusion, elle pèse 104 kg pour 1m56, l'ALAT est à 1,8 N, elle est infectée par un virus de génotype 3a avec une charge virale à 3.9 Meq/ml (Quantiplex 2.0). Durant les 6 premiers mois de traitement, la cytololyse persiste de façon constante (ALAT en moyenne à 1,6 N). A M6, l'ALAT est à 1,5 N, la PCR qualitative positive (le sérum retesté a posteriori en PCR quantitative, montre une charge virale très faible, en dessous du seuil limite de détection : < à 615 UI/ml – Bayer bDNA 3.0). Conformément au protocole, le traitement est interrompu à M24 pour non réponse biologique et virologique. Le suivi ultérieur montre une normalisation des transaminases à partir du 6e mois post thérapeutique, stable par la suite avec négativité de la PCR sur des contrôles répétés sur un suivi post thérapeutique de 8 mois. La PBH effectuée 6 mois après arrêt du traitement montre une cirrhose constituée (A1-F4).

**Discussion :**

Chez ces deux patients « non répondeurs » à deux traitements pour l'un, trois pour l'autre, on a constaté, à distance de l'arrêt du retraitement dans le cadre du protocole RIBAPEG-NR, la normalisation des transaminases et la négativation de la PCR ; ces résultats sont stables avec un recul respectif de 9 et 15 mois. Pour les deux patients, il s'agissait du premier traitement comportant de la Ribavirine mais pour l'un et l'autre, les doses Peg IFN a 2b étaient inférieures aux doses recommandées (1 µg/kg/semaine). Un patient n'a été traité que 6 mois, était obèse, avait une fibrose avancée (F3) et a reçu une dose faible de Ribavirine (7,7 mg/kg), l'autre était infecté par un virus de génotype 1b.

Après infection aiguë par le VHC, 20 à 30% des sujets contaminés éliminent spontanément le virus (hépatite aiguë résolutive) mais cette élimination est précoce, sauf chez l'enfant où elle peut être retardée ; elle semble au moins en partie liée à certains groupes HLA. Chez un patient porteur chronique du virus, il existe un état d'équilibre entre la production du virus et la réponse immune, aboutissant à une virémie assez stable. La clairance virale dépend essentiellement de la réponse lymphocytaire des CD4 + de type Th1 et à un moindre degré des lymphocytes T cytotoxiques. Il faut par ailleurs que les lymphocytes T CD4 reconnaissent un nombre suffisant de protéines du virus. La différenciation en quasi-espèce est également un des mécanismes reconnu de la persistance virale.

Chez les deux patients, la clairance virale est survenue à distance de l'arrêt du traitement. On peut postuler que le traitement, comportant pour l'un et l'autre, pour la première fois de la Ribavirine, ait abaissé le niveau virémique à un niveau très bas, permettant à la réponse immune naturelle d'éliminer le virus. Il est en effet peu probable, mais nous ne pouvons le démontrer, que la réponse immune ait été stimulée quantitativement et qualitativement par le traitement et encore moins qu'il ait diminué le nombre de quasi-espèce.

Le mécanisme de cette « réponse virale retardée » n'est donc pas certain. Sur le plan pratique, il faut souligner la nécessité de continuer à surveiller les malades « non répondeurs » et ne pas hésiter à refaire des contrôles par PCR à distance, surtout si l'on constate une normalisation durable des transaminases survenant après l'arrêt du traitement.