

Peg-Interféron/Ribavirine, le traitement de Référence

Attendus depuis plusieurs mois, les résultats de l'étude mondiale Schering-Plough. Peg-Interféron/Ribavirine de phase III confirment que cette association doit désormais être le traitement de référence de l'hépatite C.

Le Pr Michael Manns, directeur du service de gastro-entérologie et d'hépatologie de Hanovre (Allemagne), a présenté à Dallas les résultats d'un essai Peg-Interféron/Ribavirine qui inclut 1530 patients naïfs de tout traitement, répartis sur 62 sites différents dont 38 en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada), 22 en Europe et 2 dans le reste du monde (1). La démarche compare deux dosages de Peg-Interféron et de Ribavirine à un bras témoin. Dans le premier bras (514 patients), le traitement consiste en une injection hebdomadaire pendant 4 semaines de Peg-Interféron dosé à 1,5 mg/kg, puis dosé à 0,5 mg/kg pendant les 44 semaines restantes, associé à 1 000 ou 1 200 mg de Ribavirine par jour selon le poids pendant les 48 semaines. Le deuxième (511 patients) associe le Peg-Interféron dosé à 1,5 mg/kg et la Ribavirine dosée à 800 mg par jour pendant 48 semaines. Le troisième bras enfin, bras témoin (505 patients), adopte le traitement standard actuel : Interféron dosé à 3 MU 3 fois par semaine et Ribavirine entre 1 000 et 1 200 mg par jour selon le poids. Des biopsies avaient été effectuées six mois avant le traitement ainsi que dans les 24 semaines qui l'ont suivi, mais les résultats de ces dernières ne sont pas encore disponibles. Les patients intégrés dans l'étude présentent des transaminases (Alat) élevées, et 10 % d'entre eux une cirrhose compensée. Les patients qui étaient à un stade décompensé de la maladie ont, en revanche, été exclus. Les critères ethniques, les critères d'âge, de sexe, de poids et de génotype sont également répartis : 68 % de génotypes 1, 30 % de génotypes 2-3 et 2-3 % de génotypes 4, 5 et 6. Quant à la charge virale, elle s'élevait à plus de 2 millions de copies chez 67 % à 69 % des patients dans chaque groupe.

Un traitement personnalisé selon le génotype et le poids

Le passage de la barre symbolique des 50 %, tous génotypes confondus, dans le bras Peg-Interféron à 1,5 pg est particulièrement significatif de l'ensemble des résultats obtenus et des espoirs qu'a fait naître le traitement association Peg-Interféron et Ribavirine. Le taux de 80 % et 82 % de réponses chez les génotypes 2 et 3 accentuent l'importance de ce facteur dans la détermination du traitement. On est de plus frappé par la faiblesse de l'écart de réponse au traitement selon le dosage de Peg-Interféron rapporté au génotype : ainsi, un génotype 2 ne gagne "que " 2 % de réponse pour des effets secondaires plus importants. Quant au génotype 1, toujours mauvais répondeur, il franchit pour la première fois la barre des 40 % au dosage de 1,5 mg . Il semble donc essentiel de faire varier, comme c'est déjà le cas avec la durée (24 ou 48 se-maines), le dosage en fonction du génotype. L'essai tend à confirmer également le principe du dosage de la Ribavirine selon le poids. Il conclut à un dosage optimal à 800 mg/jour (> 10,6 mg/kg) pour un poids corporel inférieur ou égal à 75 kg. De son côté, tout en s'alignant sur ce principe, Schering-Plough recommande aujourd'hui un barème de 800 mg par jour pour un poids inférieur à 65 kg, de 1 000 mg entre 65 kg et 85 kg et de 1200 mg au-delà.

Des effets indésirables encore importants

Si l'on compare les effets indésirables des trois traitements, il ressort d'une part qu' ils sont directement corrélés au dosage du Peg-Interféron et d'autre part, qu'ils demeurent du même ordre dans les trois bras. Seule exception, mais très importante, le bras Peg-Interféron dosé à 1,5 mg a nécessité 42 % de modifications de dosage contre 36 % pour celui à 0,5 mg. L'efficacité du traitement est améliorée avec le dosage le plus fort, mais ce n'est pas sans incidence sur la qualité de vie des patients. " *Ces résultats sont particulièrement encourageants*, commente le Pr Michael P.Manns. *Nous avons appris de cette dernière étude et des précédentes menées avec l'Interféron que, en plus du génotype, le poids corporel est un important facteur d'optimisation du résultat clinique optimal. La prescription de dosage personnalisé pour le Peg-Intron® et le Rébétol® offre des opportunités sans précédant dans les thérapies combinées de l'hépatites C.* "

Alexandre Biosse Duplan

(1). Manns M.P et coll., abstract # 552, 51e Congrès annuel de L'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 27-31 octobre 2000, Dallas (Texas).

Taux de réponse virale soutenue la 72 semaine

	Peg 1,5/R	Peg 0,5/R	INF/R
Taux général de réponse virale soutenue	54 %	47 %	47 %
Réponse virale soutenue génotype 1	42 %	34 %	33 %
Réponse virale soutenue génotype 2/3	82 %	80 %	79 %

Dosage optimal de Ribavirine selon le poids et le génotype

	Peg 1,5/R	Peg 0,5/R	INF/R
Taux général de réponse virale soutenue	61 %	48 %	47 %
Réponse virale soutenue génotype 1	48 %	34 %	34 %
Réponse virale soutenue génotype 2/3	88 %	80 %	80 %

Effets indésirables selon les trois bras de l'étude

	IFN	Peg 0,5 mg	Peg 1,5 mg
HEMATOLOGIE			
< 10g hémoglobine	11 %	13 %	9 %
Abandon pour anémie	0,2 %	0,6 %	0,8 %

NEUTROPENIE			
Grade 3	7 %	11 %	18 %
Grade 4	2 %		
Pour neutropénie	0,2 %	0,4 %	1 %
ABANDON ET MODIFICATIONS DE DOSAGE			
Dus aux effets indésirables	13 %	13 %	14 %
Modification de dosage	34 %	36 %	42 %

**Dr Hervé Zylberberg, hépatologue
(Paris 8e), consultant hospitalier
(American Hospital of Paris,
hôpital Necker)**

Les participants du congrès de Dallas nous ont d'abord envoyé un " message thérapeutique ". On ne peut que se réjouir de voir confirmer, enfin, les espoirs mis dans la bithérapie Peg-Interféron/Ribavirine. Elle fait gagner 10 % de réponses prolongées, apportant un résultat global de 54 % de réponses prolongées contre 47 % dans le bras témoin traité à l'Interféron et à la Ribavirine. Quant à la tolérance, elle paraît sensiblement égale. On note aussi les résultats de l'étude du Dr Samuel (hôpital Paul-Brousse, Villejuif), qui démontrent l'efficacité de la bithérapie chez les transplantés hépatiques en cas de récurrence de leur hépatite C. Le taux de 21 % de répondeurs à long terme chez des patients généralement étiquetés mauvais répondeurs est particulièrement intéressant. Seul problème, les 43 % d'abandons, principalement pour anémie. Autre espoir, les bons résultats (32 %) obtenus en fin de traitement de cirrhoses décompensées lorsqu'on augmente progressivement les doses d'Interféron et de Ribavirine. En revanche, les schémas de traitement par induction (doses initiales élevées puis moindres) n'apportent pas les bienfaits escomptés. Enfin, on remarque, à propos du VHB,

que le traitement de cirrhoses par la Lamivudine se révèle encourageant : les résultats post-traitements montrent des améliorations histologiques allant jusqu'à des " régressions " de cirrhoses, qu'il y ait ou non des mutations YMDD.

[Retour](#) 

Le Journal du sida & de la Démocratie sanitaire n° 131 © décembre 2000