

## **11e CROI à San Francisco**

### **La bithérapie pégylée consacrée dans le traitement de la coïnfection VIH-VHC**

**Environ 30 % des patients infectés par le VIH seraient également atteints par le VHC. Chez les personnes séropositives au VIH, la maladie hépatique est d'ailleurs devenue la principale cause de morbidité et de mortalité. Présentés lors de la 11e CROI (Conférence annuelle sur les rétrovirus et les infections opportunistes, du 8 au 11 février 2004), les résultats très attendus de deux études démontrent la supériorité de la bithérapie pégylée sur la bithérapie classique dans le traitement de l'hépatite C des patients coïnfectés.**

Afin de démontrer la supériorité de la bithérapie pégylée dans la coïnfection VIH-VHC, Roche a vu grand. Sans rapport avec le fruit qu'elle désigne, Apricot (Aids Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial) est une étude d'ampleur, impliquant 95 centres de recherche situés dans 19 pays, incluant un total de 868 patients (1).

Les patients étaient répartis en 3 groupes de taille équivalente, en fonction du traitement qu'ils devaient suivre pendant 48 semaines :

- > 1er : traitement par peginterféron (PEG) ? 2-a (Pegasys, Roche) (180 µg/semaine) + ribavirine (RBV) (800 mg/j) ;
- > 2e : PEG ? 2-a (180 µg/sem) + placebo de RBV ;
- > 3e : interféron (IFN) ? 2-a (3 millions UI/sem) + RBV (800 mg/j).

Ont été incluses dans Apricot des personnes naïves d'IFN, de PEG et de RBV, présentant une hépatite C active avec une charge virale détectable et des transaminases élevées, ayant effectué une biopsie hépatique signant la maladie dans les 15 mois précédant le début d'Apricot. L'infection à VIH devait être stable – avec ou sans traitement –, le taux de CD4 supérieur à 100/mm<sup>3</sup>.

Les patients ont été suivis pendant 24 semaines après la fin prévue du traitement, soit pendant une période totale de 72 semaines.

Au terme des 72 semaines, les résultats sont largement en faveur de l'association PEG/RBV : des réponses virologiques prolongées (RVP) (2) ont été obtenues chez 40 % des patients ayant reçu ce traitement, contre 20 % des patients traités par PEG/placebo et 12 % des patients sous IFN/RBV (analyse en intention de traitement). Les différences entre les bras sont hautement significatives et ce, quel que soit le génotype.

Dans les bras RBV, les données de tolérance sont comparables (8 à 10 % d'effets indésirables sévères). Des neutropénies ont été rapportées respectivement chez 11 et 13 % des patients des bras PEG/RBV et PEG/ placebo. Dans l'ensemble, 25 %, 31 % et 39 % des patients des bras PEG/RBV, PEG/placebo, IFN/RBV ont arrêté leur traitement pour des raisons diverses ; la

toxicité des médicaments anti-VHC serait responsable de 15 à 16 % d'arrêts prématurés de traitement.

Douze décès sont à déplorer parmi les patients inclus dans Apricot ; 2 d'entre eux (1 dans le bras PEG/RBV, 1 dans le bras IFN/RBV) ont été imputés aux traitements anti-VHC.

## **A Apricot l'éclat, à Ribavac la nuance...**

Promue par l'ANRS, l'étude Ribavac (3) incluait 416 patients randomisés en 2 bras :  
> 1er : traitement par PEG ? 2-b (PegIntron, Schering Plough) (1,5 ?g/kg/sem) + RBV (800 mg/j) ;  
> 2e : IFN ? 2-b (3 3 millions UI/sem) + RBV (800 mg/j).

Les critères d'inclusion à Ribavac étaient sensiblement identiques à ceux d'Apricot (4). A la fin du traitement de 48 semaines, les patients étaient suivis pendant 24 semaines.

Les résultats globaux à 72 semaines soulignent la supériorité de la bithérapie pégylée sur la bithérapie classique : dans le groupe PEG/RBV, 27 % des patients ont présenté une RVP, contre 19 % du bras IFN/RBV ( $p = 0,031$ , analyse en intention de traitement). Toutefois, les résultats par génotype révèlent une réalité plus nuancée : alors que pour les génotypes 1, l'avantage de la bithérapie pégylée est démontré (15 % de RVP contre 5 %), pour les génotypes 2/3, les deux traitements obtiennent des résultats similaires (cf. tableau). Aucune explication à ce phénomène ne peut aujourd'hui être avancée.

Les chercheurs n'ont trouvé aucune corrélation entre le taux de RVP et le score Métavir à l'inclusion ou la dose de RBV calculée en fonction du poids.

167 patients (86 dans le bras IFN, 81 dans le bras PEG, soit 42 %) ont arrêté leur traitement avant la fin des 48 semaines.

31 % des patients (64 dans le bras IFN, 63 dans le bras PEG) ont souffert d'effets indésirables sévères (5) ; sont notamment à déplorer 6 hyperlactatémies symptomatiques et 5 pancréatites aiguës. A la 12e semaine, dans les 2 groupes de patients, il était noté une diminution significative de l'hémoglobine et des plaquettes, ainsi que des baisses non significatives des neutrophiles, des lymphocytes et des CD4.

## **Enseignements**

Dans les études Apricot et Ribavac, la bithérapie pégylée permet d'obtenir davantage de RVP que la bithérapie classique, pour une tolérance similaire.

Investigateur de l'essai Apricot, le Dr Douglas Dieterich ne cache pas son enthousiasme : « *Nous savons désormais que les personnes coïnfectées peuvent être traitées avec de grandes chances de succès.* »

Du côté français, la prudence est de mise : « *Certes, Ribavac montre que le PEG fait mieux que l'IFN chez les personnes coïnfectées, mais les résultats obtenus chez ces patients demeurent bien en deçà de ceux observés chez les monoïnfectés* (6), commente le Dr Gilles Raguin, un des investigateurs de Ribavac. *Dans l'ensemble, les arrêts de traitement et les effets indésirables de grade élevé demeurent très fréquents* ». Très fréquents dans Ribavac, beaucoup moins dans Apricot, pourrait-on rétorquer. Mais, bien que tentante, la comparaison entre les deux études se heurte à plusieurs écueils et pourrait mener à des conclusions erronées. Ainsi, les populations de patients inclus ont des caractéristiques différentes. « *Dans Ribavac, près de 40 % des patients avaient une maladie hépatique sévère à l'inclusion, tandis que les données relatives à Apricot ne font état "que" de 15 à 16 % de patients cirrhotiques...* », rappelle Gilles Raguin. Des données comparatives manquent également. « *L'échelle utilisée dans Ribavac pour qualifier la gravité des effets indésirables est celle de l'ANRS. Exigeante, elle n'est pas nécessairement superposable à celle élaborée par Roche, qui n'a d'ailleurs pas été divulguée.* »

Ainsi, les divergences constatées entre les études ne sont pas interprétables : sont-elles dues à

la population incluse, à la manière dont les données ont été comptabilisées et présentées, aux traitements administrés, à la supposée plus large (mais non documentée) prescription de facteurs de croissance dans Apricot ? Il est impossible de le dire.

Reste que les études semblent converger sur un point particulièrement intéressant pour les patients : comme chez les personnes mono-infectées par le VHC, la réponse virologique observée à 12 semaines pourrait, pour une majorité de personnes co-infectées, être prédictive de la réponse virologique obtenue au terme du traitement. Ainsi, à 12 semaines, les patients présentant une baisse d'un facteur 100 de la charge virale ont une forte probabilité (87 % dans Ribaviv) (7) de parvenir à une RVP à 72 semaines.

### Corinne Taéron

- (1) Final Results of APRICOT : A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon  $\alpha$ -2a + Ribavirin vs Interferon  $\alpha$ -2a + Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV Co-infection, Torriani F-J. and others, A 112, 11th CROI.
- (2) Définie comme une charge virale indétectable à 72 semaines, par test Amplicor HCV v2.0 (sensibilité < 50 UI/mL).
- (3) Final Results of ANRS HC02-RIBAVIC : A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon  $\alpha$ -2b plus Ribavirin vs Interferon  $\alpha$ -2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-infected Patients, Perronne C. and others, A 117LB, 11th CROI.
- (4) Les patients devaient avoir plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>.
- (5) Dans Ribaviv, il n'est pas fait de distinction entre les effets indésirables imputables aux traitements évalués et les autres, éventuellement dus aux traitements anti-VIH.
- (6) 70 à 80 % de RVP chez les génotypes 2/3.
- (7) Valeur prédictive négative dans Ribaviv = 87 %.

**Apricot :**  
taux de réponses virologiques prolongées

	IFN/RBV	PEG (Pegasys)/ placebo	PEG (Pegasys)/ RBV
Tous génotypes confondus	12	20	40
Génotype 1	7	14	29
Génotype 2/3	20	36	62

  

**Ribaviv :**  
taux de réponses virologiques prolongées

	IFN/RBV	PEG (PegIntron)/RBV
Tous génotypes confondus	19 %	27 %
Génotype 1/4	5 %	15 %
Génotype 2/3	40 %	43 %

### Caractéristiques des patients de Ribaviric et d'Apricot à l'inclusion

	Apricot	Ribaviric
Sexe (% hommes)	80	74
Age (ans)	40	40
Patients usagers de drogues par intraveineuse (%)	62-71 (selon les bras)	79
ARN VHC	6 log	6 log
ALT (UI/L)	85-87	88
Génotypes VHC 1 (%)	60	58
Ancienneté de la contamination VHC (ans)	Pas de donnée	16-16,7
Patients en fibrose F3/cirrhose (%)	15	39 (dont cirrhose : 22-25 %)
Traitement anti-VIH (%)	84	82
CD4 (/mm <sup>3</sup> )	530	514
ARN VIH	60 % des patients ≤ 50 copies/mL	63-69% des patients ≤ 400 copies/mL

Arcat est membre de [l'Unals](#), de la [FNH-VIH](#), du [TRT-5](#) et de [Sidaction](#).

© 2001-2005 - Tous droits réservés.  
[Mentions légales](#)