

Paris, le 15 décembre 2004

## Communiqué de presse

# Résultats définitifs de l'essai ANRS HC 02 – RIBAVIC réalisé chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC

**Les résultats définitifs de l'essai ANRS HC 02 – RIBAVIC, publiés dans l'édition du 15 décembre 2004 de la revue américaine JAMA confortent l'intérêt de la bithérapie PEG-interféron + ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients co-infectés par le VIH. Ce vaste essai, réalisé en France auprès de plus de 400 patients, dans des conditions de sélection et de suivi très proches de la pratique courante, montre également que des progrès sont encore nécessaires pour améliorer la prise en charge thérapeutique de la co-infection.**

Lancé par l'ANRS en février 2000, l'essai ANRS HC 02 - RIBAVIC visait à comparer deux formes de traitement de l'hépatite C chronique chez des patients co-infectés par le VHC (le virus de l'hépatite C) et par le VIH. On estime en France que de 15 000 à 30 000 personnes sont actuellement dans cette situation.

Le traitement de la co-infection pose différents problèmes aux cliniciens, l'infection par le VIH ayant tendance à favoriser l'évolution de l'hépatite C chronique et les réponses aux traitements de l'hépatite C sont moins bonnes. De plus, il existe des interactions entre les produits utilisés contre le VHC et certains antirétroviraux (zidovudine et didanosine notamment).

Le traitement standard de l'hépatite C chronique repose sur une bithérapie associant l'interféron recombinant alpha et la ribavirine. Il existe deux formes d'interféron : la forme standard (IFN), nécessitant trois injections sous-cutanées par semaine, et la forme pégylée (PEG-IFN) qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques plus stables et plus prolongées, et ne nécessite qu'une seule injection par semaine.

Chez les personnes mono-infectées par le VHC, la bithérapie PEG-IFN + ribavirine a montré une meilleure efficacité par rapport à la bithérapie IFN standard + ribavirine. L'essai ANRS HC 02 - RIBAVIC avait pour objectif de déterminer si cette différence d'efficacité en faveur du PEG-IFN est également retrouvée chez les patients co-infectés. L'interféron alpha-2b pégylé et sa forme standard ont été utilisés dans cet essai.

Cet essai de phase III a été réalisé chez 416 patients recrutés auprès de 71 centres hospitaliers engagés dans la recherche thérapeutique à l'ANRS et répartis sur l'ensemble du territoire français. 40 % de ces patients étaient à un stade avancé de leur hépatite C (cirrhose ou fibrose étendue) et près de la moitié était à un stade symptomatique de leur infection par le VIH (dont 17 % au stade sida).

« Nous n'avons pas cherché à sélectionner les patients qui avaient le plus de chance de répondre aux traitements, sur des critères biologiques ou socio-comportementaux, expliquent les investigateurs de l'étude. Cet essai est très proche de ce que l'on peut observer dans la "vraie vie" ».

La durée du traitement avec l'une ou l'autre bithérapie était de 48 semaines. Le critère principal retenu pour évaluer l'efficacité était une réponse virologique durable caractérisée par une charge virale VHC indétectable après 72 semaines de suivi, soit six mois après l'arrêt du traitement.

L'analyse des données recueillies montre :

- Une meilleure efficacité de la bithérapie PEG-IFN alpha-2b + ribavirine, avec 27 % de patients présentant une réponse virologique durable, par rapport à la bithérapie IFN alpha-2b standard + ribavirine, avec 20 % de patients présentant une réponse virologique durable.
- Cette différence d'efficacité significative s'observe uniquement chez les patients porteurs des génotypes 1 et 4 du VHC, dont on sait par ailleurs qu'ils sont mauvais répondeurs aux traitements. Chez ces patients, il est rapporté 17 % de réponse virologique avec la bithérapie PEG-IFN alpha-2b + ribavirine par rapport à 6 % avec la bithérapie IFN alpha-2b standard + ribavirine.
- Les deux bithérapies évaluées présentent la même efficacité chez les patients porteurs des génotypes 2 et 3 du VHC (dont on sait qu'ils répondent bien aux traitements), avec 44 % et 43 % de réponse virologique durable avec respectivement le PEG-IFN alpha-2b et l'IFN alpha-2b standard (associé dans les deux cas à la ribavirine).
- L'absence d'évolution de la charge virale après trois mois de traitement est hautement (99 %) prédictive de l'absence de réponse ultérieure au traitement.
- La tolérance des deux bithérapies est similaire, avec toutefois davantage d'effets indésirables hématologiques (baisse des globules rouges, des plaquettes ...) avec la bithérapie PEG-IFN alpha-2b.

Ces résultats appellent plusieurs observations :

- Les réponses aux traitements sont concordantes mais légèrement moins bonnes dans l'essai ANRS HC 02 -RIBAVIC que celles décrites dans d'autres essais réalisés chez des patients co-infectés, mais sont plus proches de ce que l'on observe dans la « vraie vie ».
- Les réponses aux traitements observées dans l'essai ANRS sont moins bonnes que celles rapportées habituellement chez les patients mono-infectés.
- La bithérapie interféron alpha-2b (sous sa forme pégylée et standard) + ribavirine est un traitement qui reste lourd puisque près des deux tiers des patients ont présenté des effets indésirables sévères (grade III) et un tiers des effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital (grade IV). Près de 40 % des patients ont arrêté le traitement de façon prématurée, quelle que soit la bithérapie reçue.

Au final, la bithérapie PEG-IFN alpha-2b + ribavirine constitue une avancée pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les personnes co-infectées, notamment pour les patients avec un génotype 1 ou 4. En dépit des effets secondaires, ces patients doivent bénéficier d'un traitement de l'hépatite C afin de ralentir la progression de la maladie hépatique qui demeure une des causes principales de mortalité dans cette population.

Les médicaments de l'essai ont été fournis par la société Schering-Plough.

#### **Pour en savoir plus :**

« **Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients** – A Randomized Controlled Trial », JAMA, 15 décembre 2004 – Vol 292, No 23, **2839-2848**.

F. Carrat et F. Bani-Sadr (Groupe Hospitalier Universitaire Est, Université Paris 6, Inserm U444), S. Pol (Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, Université Paris 5, Inserm U370), E. Rosenthal (Hôpital de l'Archet, Faculté de médecine, Nice), F. Lunel-Fabiani (Groupe Hospitalier, Faculté de médecine, Angers), A. Benzeckri et C. Degott (Groupe Hospitalier Universitaire Nord, Université Paris 7), P. Morand (Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble), C. Goujard (Groupe Hospitalier Universitaire Sud, Université Paris 11), G. Pialoux et P. Cacoub (Groupe Hospitalier Universitaire Est, Université Paris 6), L. Piroth (Centre Hospitalier Universitaire, Dijon), D. Salmon-Céron (Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, Université Paris 5), C. Perronne (Université de Versailles, Garches).