



Interféron plus ribavirine : efficacité dans la vraie vie

Efficacy of bitherapy (Interferon-ribavirine) treatment in chronic viral hepatitis «C»

فاعلية العلاج المزدوج - إنترفيرون - ريبافيرين - لعلاج الإلتهاب الكبدي المزمن الفيروسي C

A. Essaid El Feydi, H. Benbrahim, R. Afifi

الملخص : تم دراسة نتائج العلاج المزدوج بواسطة - إنترفيرون - ريبافيرين - لدى 74 مريض بالتهاب الكبد المزمن الفيروسي C، بهدف تقييم فاعلية هذا العلاج من خلال الممارسة اليومية بالمغرب، نتائج تجربتنا قورنت بالدراسات العالمية، ولقد كانت بشكل عام متشابهة بتلك المعطيات المنشورة بالأبحاث، حيث كانت الإستجابة الفيروسية العامة تمثل 50% ، 68,7 % ، بالنسبة للنمط الجيني 2، 3 و 35 % للنمط الجيني 1.

الكلمات الأساسية : إلهاب الكبد المزمن C، إنترفيرون - ريبافيرين

Résumé : Ayant terminés leur traitement, 74 malades naïfs atteints d'hépatite chronique virale C (HVC) ont été retenus pour cette étude.

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité de la bithérapie anti-virale (interféron + ribavirine) dans la pratique quotidienne marocaine. Les résultats de notre expérience ont été comparés aux études internationales. Globalement les résultats étaient similaires aux données de la littérature avec un taux global de réponse virologique durable de 50 % avec 68,7% pour le génotype 2 et 3 et 35% pour le génotype 1.

Mots clés : Interféron, ribavirine, hépatite C

Abstract : - abstract : seventy four naïve chronic viral hepatitis C (CHC) patients who achieved treatment were reported. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the antiviral bitherapy (interferon - ribavirine) in the daily moroccan practice. The results of our experience has been compaired with the international studies. On the whole the results were similar to the data of litterateur, with a global durable viral response of 50%, 68,7% for genotype2 and 3, and 35% for the genotype 1..

Key Words : chronic hepatitis c, interferon, ribavirine.

Tiré à part : A. Essaid el Feydi, médecine C, hôpital ibn sina - Rabat- Maroc

Introduction

L'hépatite virale chronique C (HCV) constitue un problème de santé publique au Maroc (1% chez les donneurs de sang [1].

Nous rapportons les résultats de l'association interféron alfa et ribavirine dans notre pratique quotidienne que nous comparons aux résultats des études internationales.

Malades et méthodes

Les malades étaient consentants, demandeurs du traitement. Seuls les malades capables d'assumer le coût du traitement ou ayant une prise en charge étaient inclus et pris en charge. Ils étaient suivis au sein d'une consultation hebdomadaire, spécialisée, consacrée aux hépatites virales. Le malade pouvait consulter à tout moment en cas de besoin. Il s'agissait d'une étude monocentrique. Tous les malades avaient des transaminases élevées (>1,5 normale), des lésions histologiques d'hépatite chronique et l'ARN du virus C détectable dans le sérum.

Tous les malades avaient reçu l'interféron alfa 2a ou 2b, 3 MU 3 fois par semaine et ribavirine 800mg à 1200 mg. La durée du traitement variait de 6 mois (génotype 2) à 1 an (génotype 1). Le critère principal du jugement était la recherche de l'ARN virale C à la fin du traitement (réponse à la fin du traitement) et 6 mois après la fin du traitement (réponse virale prolongée ou durable : RVD).

Toutes les informations concernant les patients étaient recrutées à partir des registres du service. La recherche de l'ARN et le génotype était réalisée dans un laboratoire parisien (Quantiplex HCV RNA, Monitor 2.0 Roche).

Les critères d'inclusion étaient ceux du consensus européen et de l'AMM, les lésions histologiques étaient classées selon le score Metavir. Le logiciel Epi-info a été utilisé pour l'analyse statistique.

Résultats

Entre Juin 2000 et Avril 2005, 292 malades atteints d'HVC chronique étaient colligés pour être traités dans notre service des maladies de l'appareil digestif. 218 malades avaient reçu un traitement anti viral, 161 avaient terminé le traitement ;57 étaient en cours de traitement, 74 ont été exclus pour des motifs divers. Nous avons retenu pour cette étude 74 naïfs ayant terminé la bithérapie standard.

Les caractéristiques des malades étaient comparées à celles de l'étude de A.Parrente [2]. Ces caractéristiques sont comparables en ce qui concerne l'âge, le poids, le génotype, la charge virale. Dans notre série il y a plus de cirrhose (27 %).

Tableau 1 : Caractéristiques des malades

	Pariente (n = 262)	Notre série (n = 74)	Poynard et al. (n = 277)	P
sexe (% homme)	162 (62 %)	34 (46%)	178 (64%)	0,007
âge (ans,moy., DS)	47 (13)	54 (9,49)	41 (11)	<0,001
Poids (Kg, moy., DS)	66 (18)	69,8 (9,73)	75 (15)	0,25
mode de contamination				
transfusion	77/254 (29%)	6(8,1%)	64(23%)	
injections	102/254 (35%)	6(8,1%)	118 (43%)	
autres	75/254 (29%)	30(40,54%)	95 (34%)	
Non précisé				
génotypes				
1	129/241 (53%)	40/72 (55,55%)	159 (57%)	
2 – 3	88/241 (36%)	32/72 (44,44%)	97(53 %)	
virémie forte ≥ 600 000 UI/ml	97/220 (56%)	40/68 (59%)	162 (58 %)	
Cirrhose	43 (17%)	20 (27%)	14 (5%)	

Le taux de réponse virologique à la fin du traitement était plus élevé dans notre série (64,86%). Le taux de réponse virologique durable (RVD) dans notre série était plus élevé (50%) : Tableau 2.

D'autre part, la réponse virologique durable en fonction de l'âge était plus élevée (47,76%) par rapport à la série [2]. Mais la majorité de nos malades avaient plus de 40 ans. Nous relevons que le degré de la fibrose ne modifiait pas le taux de réponse virologique (50% vs 50%).

Pour le génotype 1, la charge virale n'influait pas la réponse virale (35,3% vs 33,3%).

Des effets indésirables majeurs étaient rencontrés chez 25 malades avec 2 décompensations oedematoascitiques avec hémorragie par rupture des varices oesophagiennes chez 1 malade, 9 anémies avec 3 anémies sévères (Hb < 6g), thrombopénie chez 2 malades compliquée chez une malade d'une hémorragie avec décollement de la rétine (traitée par lazer avec récupération de la fonction oculaire), une hyperthyroïdie contrôlée par l'anti-thyroïdien synthèse, 3 hépatocarcinomes malgré la négativation de l'ARN virale chez un malade ; 8 dépressions ayant nécessité une hospitalisation en milieu psychiatrique pour un malade. L'arrêt du traitement n'était nécessaire que dans 10 cas.

Tableau 2 : Réponse à la fin et 6 mois après fin du traitement

	Pariente et al. (n = 262) (3)	Notre série (n = 74)	Poynard et al. (n = 277) (3)	P
PCR : fin du traitement	135 = 52 %	48 = 64,86 %	145 = 52%	0,065
PCR : 6 mois après fin du traitement	96 = 37%	37 = 50%	118 = 43%	0,345
Transaminases normales : fin du Traitement	185 = 71%	71/74 = 96%	176 = 71 %	<0,0001
Transaminases : 6 mois après fin Traitement	116 = 44 %	73/74=98,64%	138 = 50%	<0,0001

Tableau 3 : Réponse virologique durable en fonction des caractéristiques basales

	Pariente et al. (n=262)	Notre série (n=37)	Poynard et al. (n=277)	P
Génotype 2 et 3	50/88 (57%)	23/32 (72%)	62/97 (64%)	0,787
Génotype 1	40/153 (26%)	14/40 (35%)	56/180(31%)	0,761
Virémie faible	50/123 (41%)	16/28 (57,15)	54/115(47%)	0,613
Virémie forte	29/97 (30%)	19 /40 (47,5%)	64/162(40%)	0,495
Age moins 40 ans	36/107 (34%)	5/7 (71,42%)	80/164(49%)	0,438
Age plus 40 ans	60/155 (39%)	32/67 (47,76%)	38/113(34%)	0,095
Sexe féminin	42/100 (42%)	20/40 (50%)	45/99(45%)	0,728
Sexe masculin	54/162(33%)	17/34 (50%)	73/178(41%)	0,225
Stade fibrose : F1 F2	73 /165 (44%)	20/40 (50%)	96/209(46%)	0,771
Stade fibrose : F3 F4	23 /97 (33%)	17 /34 (50%)	15/46(33%)	0,193
Génotype 2 + faible virémie	26 /47 (55%)	9/11 (81%)	29/45(64%)	0,441

Génotype 2 + forte virémie	19 /34 (56%)	12 /18 (66,6%)	33/52(64%)	0,931
Génotype 1 + faible virémie	24 /75 (32%)	6 /17 (35,3%)	25 /70(36%)	0,58
Génotype 1 + forte virémie	10/59 (17%)	7 /21 (33,3%)	31/110(28%)	0,819

Tableau 4 : Effets indésirables

Signes cliniques	Nombre
Syndrome grippal	33 (44,6%)
Anémie	9 (12,16%
Thrombopénie	2 (2,7%)
Hémorragie rétine	1(1,4%)
Hyperthyroïdie	1 (1,4%)
Hépatocarcinome	3 (4,5%)
Syndrome dépressif	8 (10,8%)

Discussion

On est en droit de se poser les questions sur l'extrapolation à la population générale chez les malades « tout venant » non sélectionnées, des résultats des études contrôlées randomisées qui sont souvent sponsorisées par les laboratoires concernés. Notre travail a pour but de rapporter une expérience du vécu quotidien d'un praticien confronté à lire des malades porteurs d'hépatite virale chronique C demandeurs du traitement en dehors de tout soutien matériel ou d'influence extérieure dans la prise en charge des malades.

Le critère principal de jugement était la négativation de l'ARN virale C.

Le dosage de l'ARN virale C et la détermination du génotype sont des techniques très sophistiquées et de réalisation très délicate. Aussi tous ces dosages étaient pratiqués à Paris (dans le même laboratoire).

Nous avons adopté le même schéma thérapeutique qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché de la bithérapie anti-viral C.

Les résultats de cette étude, certes courte mais reste ouverte, confirmaient l'efficacité de la bithérapie chez les patients porteurs d'hépatite chronique C avec un taux de réponse virologique prolongée (50%) supérieur à ceux rapportés par [1] (37%) et [3] (43%), ceci s'expliquerait par le

fait que 54% étaient de fibrose légère et que 84,84 % étaient d'activité faible à modérée. Il est également indispensable d'avoir des évaluations après la mise sur le marché. Aussi est-il recommandé et nécessaire que les instances de la santé publique mettent à notre disposition un soutien financier inconditionnel pour mener à bien ces évaluations après la mise sur le marché des médicaments dans le cadre de la pharmacovigilance. Nombre de médicaments ont été retirés du marché malgré les résultats positifs des études contrôlées randomisées. D'autre part d'après notre expérience (travail présenté lors du dernier congrès de la Société Marocaine de Gastro 10-11/11/06 à Rabat, en cours de publication) (Tableau 5). Les résultats en terme de RVP de la bithérapie standard sont globalement proches de ceux de la bithérapie pegylée. Au vu de ces résultats et compte tenu du prix de l'interféron pegylée, on pourrait discuter dans certaines situations d'ordre financière la prescription de la

bithérapie standard, connaissant bien entendu, la contrainte des 3 injections par semaine.

Tableau 5 : Réponse Virale prolongée (RVP)
Fonction du schéma thérapeutique

Bithérapies	Tous Génotypes	Génotype 2-3	Génotype 1
Bithérapie standard	50%	68,7%	35%
Bithérapie pegylée	60%	78%	42%

Conclusion

Globalement l'efficacité de la bithérapie anti virale C dans notre expérience quotidienne au Maroc (RVD = 50%) était similaire aux résultats des études randomisées (RVD = 43%).

Références

- 1- Bennani A. Epidémiologie moléculaire de l'hépatite C au Maroc Bulletin « Institut Pasteur du Maroc » page 37, 2005.
- 2- Pariente A., A. Djilloul, J.F.Cadronel et al. Traitement de l'hépatite chronique C par interféron alpha et ribavirine « Résultats dans la vraie vie » Gastroenterol.Clin. Biol. 2003, 27 : 590-5.
- 3- Poynard T., Marcellin P., Lee ss, Niedera C., Minuk GS, Ideo G. Randomized trial of interferon 2b plus ribavirine for 48 weeks or for 24 weeks Versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for traitement of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998 ; 352 : 1426-32.