

**CO 7****RÉPONSE ANTI-VIRALE DE L'ALBUMINE INTERFÉRON ALFA-2B EN ASSOCIATION A LA RIBAVIRINE CHEZ LES MALADES INFECTÉS PAR LE VHC DE GÉNOTYPE 1 NAIFS DE TRAITEMENT ANTI-VHC**

Y Benhamou (1), M Bourlière (2), C Hézode (3), K Barange (4), X Causse (5), JP Bronowicki (6), R Poupon (7), A Tran (8), P Couzigou (9), P Marcellin (10), C Trépo (11), JP Zarski (12), P Calès (13), P Mathurin (14), S Pol (15), E Pulkstenis (16), M Subramanian (16)

(1) Hôpitaux Pitié-Salpêtrière, Paris, (2) Saint-Joseph, Paris, (3) Henri Mondor, Paris, (4) Purpan, Toulouse, (5) Hôpital de la Source, Orléans, (6) De Brabois, Vandoeuvre les Nancy, (7) Saint-Antoine, Paris, (8) Hôpital de l'Archet, Nice, (9) Haut-Lévêque, Pessac, (10) Beaujon, Clichy, (11) Hôpital Hôtel Dieu, Lyon, (12) CHU Michallon, Grenoble, (13) CHU d'Angers, Angers, (14) Hôpital C. Huriez, Lille, (15) Hôpital Necker, Paris, (16) Human Genome Sciences, Inc., Rockville, USA.

Etude de phase 2b multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'albumine interféron alpha-2b (alb-IFN), nouvelle protéine recombinante issue de la fusion de génique de l'interféron alpha-2b et de l'albumine humaine, au cours de l'infection chronique par le VHC de génotype 1 chez des malades naïfs de traitement anti-VHC. Cette étude est en cours, les résultats intermédiaires sont présentés.

**Méthodes :** 458 malades ont été randomisés pour recevoir de la ribavirine (RBV) 1 000-1 200 mg/j en association avec du Peg-IFN- $\alpha$ 2a (Peg IFN) (180  $\mu$ g/s), ou de l'alb-IFN selon les 3 modalités suivantes ; 900  $\mu$ g toutes les 2 semaines (2/S), 1 200  $\mu$ g/2S ou 1 200  $\mu$ g toutes les 4 semaines (4/S). Le critère principal de jugement est la réponse virologique soutenue (RVS). L'ARN du VHC est mesuré par PCR en temps réel (LaCorp) (limites de quantification (LQ) 43 – 69 million UI/mL). La projection du taux de RVS à été calculée à partir du % de malades ayant un ARN du VHC indétectable ( $>$  LQ) et ceux ayant eu une diminution  $\geq$  2 log de la charge virale à la 4ème, 12ème et 20ème semaine de traitement en utilisant le modèle de prédiction proposé par Ferenci et al. (J Hepatol 2005).

**Résultats :** Les différentes réponses anti-VHC sont résumées dans le tableau ci-dessous. La réponse virologique à S4 (HCV RNA < 43 UI/mL), maintenue à S12 et S20 était plus élevée dans le bras alb-IFN 1 200  $\mu$ g/2S. Sur la base du modèle de prédiction, le bras traité par alb-IFN 1 200  $\mu$ g/2S devrait présenter le taux de RVS le plus élevé, les bras alb-IFN 900  $\mu$ g/2S et PEG IFN devraient présenter un taux de RVS comparable. Globalement, la tolérance des traitements était bonne et comparable dans tous les groupes. La fréquence des anomalies hématologiques était moins élevée dans le bras alb-IFN 1 200  $\mu$ g/4S et comparables dans tous les autres bras. L'incidence et la sévérité de tous les effets indésirables et de ceux de grade 3-4 étaient comparables dans les 4 bras thérapeutiques. Le taux d'émergence d'anticorps anti-PEG-IFN était significativement plus bas dans les bras alb-IFN (3 %) que dans le groupe PEG IFN (19 %) ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion :** L'activité maximale anti-VHC de génotype 1 a été observée dans le bras traité par alb-IFN 1200  $\mu$ g/2S. Ces résultats suggèrent que l'alb-IFN présenterait une efficacité et une tolérance au minimum égales au PEG-IFN avec l'avantage d'une injection toutes les deux semaines.

S 4	< LQ	$\geq$ 2 log	< 2 log	$\geq$ 2 log	< 2 log	Toutes
S 12	< LQ	< LQ	< LQ	$\geq$ 2 log	$\geq$ 2 log	Toutes
S 20	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	> LQ
Peg-IFN N = 114	26 (23 %)	28 (25 %)	16 (14 %)	2 (2 %)	12 (11 %)	30 (26 %)
900/2S N = 118	27 (23 %)	36 (31 %)	15 (13 %)	0 (0 %)	12 (10 %)	28 (24 %)
1200/2S N = 110	37 (34 %)*	26 (24 %)	16 (15 %)	1 (1 %)	10 (9 %)	20 (18 %)
1200/4S N = 116	21 (18 %)	29 (25 %)	10 (9 %)	2 (2 %)	15 (13 %)	39 (34 %)

\*  $p = 0.071$  pour l'IFN 1200/2S vs. Peg-IFN.

**CO 8****ÉTUDE DE PHASE III COMPARANT LA TELBIVUDINE A LA LAMIVUDINE CHEZ DES MALADES AYANT UNE HÉPATITE B CHRONIQUE AGHBÉ POSITIFS : EFFICACITÉ, TOLÉRANCE ET FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE A 1 AN**

D Samuel (1), JD Grangé (2), A Tran (3), JP Zarski (4), M Beaugrand (5), C Trépo (6), M Bourlière (7), T Poynard (8) pour le GLOBE Study Group

(1) Inserm U785, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, (2) Hôpital Tenon, Paris, (3) Hôpital de l'Archet 2, Nice, (4) Hôpital Michallon, Grenoble, (5) Hôpital Jean Verdier, Bondy, (6) Hôpital Hôtel Dieu, Lyon, (7) Hôpital Saint-Joseph, Marseille, (8) Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

**Introduction :** L'étude GLOBE est une étude internationale de phase III, randomisée comparant la telbivudine à la lamivudine chez des malades adultes atteints d'hépatite B chronique (921 malades AgHBé positifs et 446 malades AgHBé négatifs). La durée de l'étude était de 2 ans et comportait une analyse primaire d'efficacité à 52 semaines. Nous rapportons les résultats d'efficacité et de tolérance à S52 et S76 ainsi que les facteurs prédictifs de réponse chez les malades AgHBé positifs.

**Méthodes :** A l'inclusion, tous les malades avaient un taux sérique d'ADN VHB  $>$  6 log<sub>10</sub> copies/ml (test COBAS PCR), un taux d'ALAT compris entre 1,3 et 10N et une maladie hépatique compensée. Les résultats ont été évalués en fonction des caractéristiques des malades à l'inclusion (âge, sexe, origine ethnique, génotype, taux d'ADN VHB et d'ALAT), et de la réponse précoce au traitement (réduction de la charge virale et du taux d'ALAT à S12 et S24).

**Résultats :** A S52, la telbivudine était supérieure à la lamivudine sur tous les critères d'efficacité virologique : diminution de la charge virale (-6,4 log vs -5,5 log,  $p < 0,01$ ), pourcentage de négativation de la PCR (60 % vs 40 %,  $p < 0,01$ ), pourcentage d'échec primaire de traitement (5 % vs 13 %,  $p < 0,01$ ) et taux de résistance (3 % vs 8 %,  $p < 0,01$ ). A S76, la supériorité de la telbivudine en terme de suppression virale se confirmait (diminution de l'ADN VHB : -6,6 log vs -5,2 log, et négativation de la PCR : 69 % vs 41 % ( $p < 0,01$ )). A S52, la telbivudine était supérieure à la lamivudine sur la réponse histologique (65 % vs 56 %,  $p < 0,01$ ). Le pourcentage de négativation de l'AgHBé était supérieur chez les malades ayant des ALAT  $>$  2N à l'inclusion : 32 % et 49 % pour la telbivudine vs. 27 % et 29 % pour la lamivudine respectivement à S52 et S76. En analyse univariée, un âge jeune, l'origine asiatique et un taux d'ALAT et d'ADN VHB bas à S12 et S24 étaient associés à une meilleure efficacité à 1 an. En analyse multivariée, le meilleur facteur prédictif d'efficacité à 1 an (y compris une moindre incidence de résistance), était un taux d'ADN VHB bas à S24. L'incidence des effets indésirables était similaire dans les 2 groupes de traitement.

**Conclusions :** A un an, la telbivudine a démontré une efficacité antivirale et histologique significativement supérieure à celle de la lamivudine, chez les malades HBeAg positifs, avec moins d'échec primaire de traitement et moins de résistance. Un taux d'ADN VHB bas à S24 était un facteur prédictif d'efficacité et de moindre incidence de résistance à 1 an.