



Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°110 - septembre 2003

VHC - VHB

Effet de l'association interféron-ribavirine chez les patients ayant une coinfection VHB/VHC

Jean-Pierre Zarski

département d'hépto-gastroentérologie, CHU (Grenoble)

**Ribavirin and
interferon is
effective for
hepatitis C
virus
clearance in
hepatitis B
and C dually
infected
patients**

Liu C.J., Chen
P.J., Lai M.Y.,
Kao J.H., Jeng
Y.M., Chen
D.S.
Hepatology,
2003, 37, 568-
576

Il est communément admis que l'infection VHC a un profil clinique différent en présence du VHB. Une étude clinique apporte l'information importante qu'il est possible d'obtenir une réponse virologique soutenue dans 43% des cas, mais au prix d'une réactivation possible du VHB. Reste à connaître la place de traitements combinés comportant l'interféron pégylé.

Le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) sont les principaux agents responsables d'hépatite chronique dans le monde. Les deux virus induisent une hépatite chronique qui peut progresser vers la cirrhose, et éventuellement le carcinome hépatocellulaire. La coinfection par les deux virus semble fréquente, en particulier chez les usagers de drogue par voie intraveineuse. Chez ces patients, le traitement est mal codifié. Peu d'études se sont intéressées à l'efficacité de l'interféron ou des analogues de nucléosides et, le plus souvent, elles ne concernaient que quelques patients.

Liu C.J. et coll. ont étudié l'efficacité d'une bithérapie associant l'interféron alpha 2a recombinant prescrit à la posologie de 6 MUI 3 fois/semaine pendant 12 semaines, puis 3 MUI 3 fois/semaine pendant 12 autres semaines, et la ribavirine 1200 mg/jour pendant 6 mois chez 24 patients ayant une hépatite virale chronique histologiquement prouvée, avec présence de l'antigène HBs et des anticorps anti-VHC. Ces patients n'avaient jamais reçu de traitement, n'avaient pas d'autre maladie chronique du foie ou d'anomalie de la numération formule sanguine, et ne présentaient pas de cirrhose décompensée. Les patients ayant une infection VIH ou une hépatite Delta étaient également exclus.

Au moment de l'entrée dans l'étude, l'ARN du VHC était positif chez 21 patients (groupe 1 ; ADN du VHB positif chez 17 patients) et négatif chez les 3 autres patients (groupe 2 ; ADN du VHB positif pour tous). L'ARN du VHC a été recherché par une technique Cobas Amplicor Monitor (Roche Diagnostics). L'ADN du VHB a aussi été déterminé par une technique Cobas Amplicor HBV Monitor, dont la limite de détection est de 200 copies/ml. Le groupe contrôle comprenait 30 patients ayant une hépatite virale chronique C seule et recevant le même traitement. A l'entrée dans l'étude, les caractéristiques épidémiologiques, biologiques, virologiques et histologiques étaient identiques dans les 3 groupes.

Tous les malades terminaient leur traitement et pouvaient être suivis 6 mois après l'arrêt du traitement. Aucun n'a arrêté, mais 2 ont dû subir une diminution de dose de l'interféron en raison d'une neutropénie et 5 (21%) ont nécessité une réduction de la dose de ribavirine en raison d'une anémie sévère avec hémoglobine < 10g/dl. Après amélioration de l'anémie, une dose pleine de ribavirine pouvait être reprise.

Les résultats sont les suivants : une clairance de l'ARN du VHC a été observée dans 76% des cas à la fin du traitement et dans 43% des cas après 6 mois de suivi. Le taux de réponse virologique soutenue était de 21% chez les malades ayant un génotype 1b et de 86% chez ceux ayant un génotype 2a ou 2b. En comparaison avec les malades ayant une hépatite virale chronique C seule, la clairance du VHC n'était pas différente chez ceux ayant une coinfection B+C mais, par contre, le nombre de patients ayant une activité sérique des transaminases normale était plus faible, non seulement à la fin du traitement (57% *versus* 77%) mais aussi à la fin de la période de suivi (43% *vs* 60%). Une biopsie hépatique post-traitement a pu être réalisée 24 semaines après l'arrêt du traitement chez 11 malades, dont 4 ayant une réponse biochimique et virologique soutenue. La comparaison des 11 biopsies a montré une amélioration des scores d'activité nécrotico-inflammatoire sans différence toutefois statistiquement significative en raison du faible effectif. En revanche, le score de fibrose ne changeait pas.

De façon intéressante, les profils d'évolution simultanée de l'ARN du VHC et de l'ADN du VHB ont pu être analysés durant et après le traitement. Chez les malades ayant à la fois une répllication du VHC et du VHB avant traitement, 12 semaines après le début de celui-ci, l'ADN du VHB diminuait chez 15 des 17 malades (88%) mais un rebond de la répllication virale a été observé chez 12 patients. Ce rebond est survenu à la fin du traitement chez 9 d'entre eux et après l'arrêt du traitement chez les 3 autres.

L'ARN du VHC est devenu indétectable à la semaine 12 durant la période de traitement chez 17 patients mais est réapparu à la fin du traitement chez 4 d'entre eux, et après l'arrêt du traitement chez 6 autres. La réapparition de l'ARN du VHC suivait le rebond d'ADN du VHB (chez 6 malades) ou survenait simultanément (chez 4 autres).

Quatre patients avaient de l'ARN du VHC détectable mais de l'ADN du VHB indétectable au début du traitement. L'ARN du VHC a diminué durant le traitement et une réponse virologique soutenue a pu être observée chez 2 d'entre eux. De façon intéressante, l'ADN du VHB est devenu détectable chez ces 4 patients (pour l'un d'entre eux durant le traitement, et pour les 3 autres à la fin de la période de traitement). Enfin, chez 3 patients, l'ADN du VHB était détectable et

l'ARN du VHC indétectable avant traitement. Chez 2 d'entre eux, la réplication virale du VHB s'est accentuée après le début du traitement mais l'ARN du VHC est resté indétectable durant et après le traitement. Le 3^e patient a eu une réplication virale du VHC accrue durant le traitement, mais l'ADN du VHB a diminué progressivement.

Le traitement de l'hépatite virale chronique B+C reste actuellement mal codifié, car peu d'études ont été publiées à ce sujet et le nombre de malades inclus était toujours faible. De plus, il s'agissait le plus souvent d'essais rétrospectifs. Une étude récente a toutefois rapporté qu'une augmentation de la dose d'interféron à 9 MUI 3 fois/semaine pendant 6 mois pouvait permettre une clairance du VHC chez 31% des patients. Les résultats observés dans cette étude, c'est-à-dire une clairance du VHC dans 43% des cas, semblent montrer que l'utilisation d'une bithérapie interféron+ribavirine est supérieure au traitement par interféron seul.

Pourquoi la ribavirine permet-elle d'améliorer l'efficacité thérapeutique ? Comme pour l'hépatite C seule, on peut penser que la ribavirine a un effet immunologique en augmentant la réponse lymphocytaire T cytotoxique et la sécrétion de cytokines de type TH1, en particulier l'interféron gamma. La ribavirine pourrait de plus avoir un effet direct sur la réplication virale, comme cela a été montré récemment au niveau de la polymérase virale.

Par ailleurs on sait, comme l'ont suggéré plusieurs études, qu'il existe habituellement une relation inverse entre les niveaux de réplication des deux virus. Ainsi, habituellement, le niveau de réplication du VHC est plus faible chez les patients ayant un ADN du VHB détectable par rapport aux autres. Enfin, il semble qu'il existe une grande sévérité histologique et une évolution plus rapide vers une fibrose sévère, une cirrhose, voire un carcinome hépatocellulaire. L'ensemble de ces éléments suggère qu'il est important de disposer d'un traitement efficace chez les malades ayant une double infection B+C. Le mérite de ce travail est d'avoir étudié prospectivement l'efficacité d'une bithérapie interféron+ribavirine chez ces malades. Les résultats suggèrent qu'il est possible, en particulier chez les patients ayant un génotype 2, d'avoir un taux de réponse virologique soutenue important (86%) - sous réserve, tout de même, d'un effectif faible - alors que les résultats observés chez les malades ayant un génotype 1b (21%) sont plus décevants.

On observe de plus une discordance entre la réponse virologique et la réponse biochimique, ce qui paraît logique dans le cadre de la coinfection, car la réplication de l'autre virus persiste et peu contribuer à l'aggravation des lésions. Enfin, on constate que le traitement du VHC peut contribuer parfois, pendant ou après l'éradication virale, à un rebond de la réplication du VHB, ce qui correspond bien aux résultats observés dans des modèles cellulaires ou chez les malades non traités.

En conclusion, le traitement de l'hépatite virale chronique B+C est possible en utilisant une combinaison d'interféron alpha recombinant et de ribavirine. Les résultats observés chez les patients ayant un génotype 2 sont comparables à ceux ayant une hépatite virale chronique C seule, alors qu'ils sont inférieurs chez les malades ayant un génotype 1b. En revanche, le traitement peut modifier la réplication du virus de l'hépatite B.

Il paraît très intéressant, dans l'avenir, de disposer d'études testant la combinaison interféron pégylé+ribavirine, dont on sait que les résultats sont supérieurs en termes de réponse virologique soutenue, en particulier chez les malades dits "mauvais répondeurs" ayant un génotype 1 et une réplication virale élevée.

De plus, les résultats récents rapportés avec l'interféron pégylé chez les malades ayant une hépatite chronique B pourraient suggérer aussi que cette association est plus efficace. Enfin, il pourrait être utile d'y associer un autre analogue de nucléoside ou de nucléotide - tels la lamivudine ou l'adéfovir dipivoxil - afin de bloquer la réplication du VHB.

Les points clés

L'hépatite chronique associée au virus de l'hépatite B et de l'hépatite C évolue plus rapidement vers la cirrhose, et éventuellement le carcinome hépatocellulaire, que l'infection par un seul des deux virus.

La réplication des deux virus est rare au cours de la coinfection. Il existe habituellement une relation inverse entre la réplication de chacun.

Le traitement de l'hépatite chronique B+C reste mal codifié. L'association interféron+ribavirine permet, dans l'étude présentée ici, une clairance soutenue de l'ARN du VHC dans 43% des cas et même de 86% chez les malades ayant un génotype 2 ou un génotype 3. La clairance du VHC s'accompagne souvent d'une reprise de la réplication du VHB.

Il paraît particulièrement intéressant dans l'avenir de tester l'association interféron pégylé+ribavirine, éventuellement associée à un autre analogue de nucléosides ou de nucléotides efficace sur le VHB.

Liaw YF

"Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection"
Hepatology, 1995, 22, 1101-8

Zazski JP, Bohn B, Bastie A et al.

"Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses"

J Hepatol, 1998, 28, 27-33

Villa E, Grottola A, Buttafoco P et al.

"High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to co-infection with hepatitis B virus and hepatitis C virus : long term results of a prospective randomized trial"

Am J Gastroenterol, 2001, 96, 2973-77