

VIH & VHC

52e AASLD

En plus de l'amaigrissement, des changements de silhouette, dyslipémie, anomalies du métabolisme du glucose, acidose lactique et ostéopathies, de plus en plus courants chez les séropositifs, la co-infection à VHC est un problème préoccupant. Des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement de l'hépatite C chronique, mais ces traitements ne sont peut-être pas efficaces ou bien tolérés chez tous les patients. D'importants travaux sont en cours pour mettre au point de nouveaux traitements anti-VHC, efficaces et moins toxiques. Les algorithmes de traitement sont actuellement redéfinis, tandis que les chercheurs évaluent l'efficacité de différentes approches pour lutter contre le VHC.

Les patients hispaniques plus exposés au risque d'insuffisance hépatique



MICHAEL MARCO,
auteur du
rapport sur l'hépatite,
TAG, États-Unis.

La co-infection à VHC (virus de l'hépatite C) est répandue chez les patients séropositifs d'origine hispanique. Pour évaluer le risque de maladie du foie dans cette population, des chercheurs de Puerto Rico ont évalué 105 patients porteurs du VIH et du VHC entre 1998 et 2000. Le principal facteur de risque d'infection à VIH ou VHC dans cette population était l'usage de drogues injectables et la plupart (80 %) était

porteur du génotype 1. Les patients étaient en majorité hommes (76 %), âgés de 43 ans en moyenne et souvent consommateurs d'alcool (65 %). La plupart (83 %) avaient plus de 200 T4 et 45 % une charge virale inférieure à 400. La charge virale du VHC était supérieure à 500 000 copies/ml chez 61 % des patients, et 76 % présentaient un taux élevé de transaminases (ALAT).

Les chercheurs n'ont observé aucune association entre le taux de T4 ou la charge virale du VIH et celle du VHC ou le taux d'ALAT. Le taux de cirrhoses et de fibroses était relativement élevé, la majorité des patients souffrant d'une fibrose légère (33 %), fibrose diffuse (33%) ou d'une cirrhose (22 %). Seuls 12 % ne présentaient aucun signe de fibrose après biopsie du foie. L'analyse multivariée n'a décelé aucune

variable prédictive de la progression vers l'insuffisance hépatique irréversible, mais des différences significatives ont été mises en évidence entre les traitements anti-VIH par rapport aux taux d'ALAT et à la charge virale du VIH.

Les auteurs concluent : « les patients co-infectés d'origine hispanique sont nombreux à souffrir d'insuffisance hépatique irréversible malgré le contrôle de l'infection à VIH ». Ces résultats montrent qu'il faut surveiller de près les patients porteurs du VIH et du VHC et prendre soin d'éviter les médicaments pouvant être nocifs pour le foie. Il convient par ailleurs de mettre ces patients en garde contre l'alcool et autres facteurs susceptibles d'aggraver leurs problèmes hépatiques et envisager une biopsie hépatique et un traitement anti-VHC sans tarder.

M Rodriguez-Torres and J Rodriguez.
Severity of liver disease in Hispanicitytients
co-infected with HCV-HIV, Abstract 229

Ribozymes

Les ribozymes constituent une technologie émergente qui semble capable (dans des études préliminaires) d'interrompre le cycle vital des virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) en clivant l'ARN transcrit et pré-génomique. Plusieurs études sur l'utilisation des ribozymes dans le traitement des hépatites B et C virales chroniques ont été présentées dernièrement. L'une d'elles était consacrée aux ribozymes ciblant les régions fortement conservées de l'ARN (VHB) (HepBzyme) dans le traitement de l'infection à VHB chronique. Une étude précédente avait montré que l'un de ces ribozymes faisait baisser la virémie de façon significative chez la souris transgénique, s'avérant aussi efficace que le traitement par Épivir (lamivudine). Pour évaluer le potentiel du traitement par association, des cellules HepG2 infectées par un ADNc (VHB) capable de réplication ont été exposées à HepBzyme, Infergen (interféron) et Épivir seuls et en association. Les premiers résultats indiquent que le traitement HepBzyme + Infergen ou HepBzyme + lamivudine permet de diminuer encore plus l'expression de l'antigène, d'où l'intérêt d'associer HepBzyme aux traitements contre l'hépatite B chronique actuellement disponibles.

D V Morrissey et al.
Combo of HepBzyme?
Abstract 1101.

D Macejak et al.
Nuclease resistant ribozymes. Abstract 1109.
J Sandberg et al. Safety analysis of a Phase I study.
Abstract 646. 11.12.01

Lévovirine

La ribavirine (RBC, Rebetol) est un ingrédient capital de Rebetron, qui fait partie du traitement standard contre l'hépatite C chronique (Rebetron = interféron alpha-2b standard + ribavirine). Mais c'est une substance très toxique, qui rend problématique la gestion efficace de la maladie. La lévovirine, L-énantiomère de la ribavirine, possède la fonction immunomodulatrice de la ribavirine, en stimulant l'activité des Th1 sur les Th2, mais sans avoir l'activité antivirale directe de la ribavirine. L'objectif

de l'étude était d'évaluer l'innocuité de la lévovirine (toxicité générale chez l'animal, toxicité génétique, etc.).

La toxicité d'une dose unique per os a été évaluée chez le rat. Les autres évaluations portaient sur la toxicité génétique, les effets neuro-pharmacologiques chez la souris, cardiovasculaires chez le chien, rénales chez le rat, respiratoires chez le cobaye et de propulsion gastro-intestinale chez la souris. Aucune toxicité n'a été observée chez le rat ou le chien après une administration unique, quelle que soit la dose. Dans les études sur 28 jours (rat et chien), on n'a observé aucun décès, ni changement de la masse corporelle ou de l'alimentation, ni lésions microscopiques. Les chercheurs en concluent que la lévovirine ne présente aucune toxicité après administration d'une dose unique, ni à 28 jours, dans les tests génétiques/de mutagénicité chez l'animal. Par rapport à la ribavirine (avec une toxicité significative dans chacun de ces tests), la lévovirine présente un excellent profil, favorable à son utilisation comme ribavirine de seconde génération du point de vue de l'innocuité.

S Corritori et al. Safety studies of levovirin. Abst 181.
16.11.01, N Hughes, British Liver Trust

Traitement anti-VHC : une mise en garde

Les médecins prescrivent de plus en plus la nouvelle forme d'interféron alpha « retard » (Pegasys ou Peg-Intron) avec ribavirine dans le traitement de l'infection à VHC. Ce traitement est parfois prescrit à des séropositifs sous trithérapie anti-VIH. Il faut noter que la plupart de ces traitements contiennent des analogues de nucléoside (AZT, ddI, 3TC, etc.) et que la toxicité de ces substances est considérée comme à l'origine de nombreux problèmes observés dans le syndrome de lipodystrophie. Or le traitement anti-VHC repose sur l'emploi d'un analogue de nucléoside, la ribavirine (Virazole, Virazid). Certains médecins craignent donc que la ribavirine n'intensifie certains aspects du syndrome de lipodystrophie, comme la fonte des graisses.

Détails de l'étude

Pour répondre à cette question, des chercheurs français étudient l'impact des trithérapies et du traitement anti-VHC sur sept sujets sous interféron retard et traitement anti-VIH (1/7) ou interféron retard, ribavirine et traitement anti-VIH (6/7).

Résultats

Trois mois après le début de leur traitement anti-VHC, tous les patients avaient perdu du poids, trois ayant vu « fondre » les tissus adipeux de leurs bras, jambes et du visage, et quatre ayant vu empirer ces symptômes préexistants. Après trois mois, tous les patients souffraient d'une grande fatigue et de nausées, et trois d'entre eux présentaient des taux d'acide lactique anormalement élevés. Après interruption du traitement anti-VHC et changement d'analogue de nucléoside dans le traitement anti-VIH, ces taux élevés d'acide lactique ne baissaient pas immédiatement.

L'hyperlactatémie et la fonte des tissus adipeux ne sont pas les seuls problèmes auxquels peuvent être confrontés les séropositifs sous traitement anti-VIH et anti-VHC. Des médecins de Madrid ont fait part de 35 cas de patients (32 % de

femmes) sous interféron retard (50 µg/sem.) et ribavirine (800 mg/j.), dont 31 sous traitement anti-HIV concomitant. Sur six mois, 37 % ont du réduire la posologie du traitement anti-VHC pour cause de toxicité temporaire sur la moelle épinière et 9 % l'arrêter complètement pour cause de toxicité sévère. L'anémie était plus fréquente chez les sujets sous AZT que chez ceux sous d4T.

Une troisième équipe de chercheurs, de Madrid elle aussi, a étudié la toxicité du traitement anti-VHC associé aux trithérapies chez 43 sujets co-infectés. Après une période de près de six mois en moyenne, trois sujets présentaient des signes ou symptômes d'hyperlactatémie : fatigue, manque d'appétit, perte de poids et vomissements.

Il faut noter que l'hyperlactatémie peut être asymptomatique. Selon les chercheurs, les patients sous ddI étaient deux fois plus nombreux que les autres à connaître une élévation du taux d'acide lactique. Un sujet est décédé des complications d'une hyperlactatémie.

R Hosein, TreatmentUpdate, Nov/Dec 2001,
<http://ww2.aegis.org/pubs/catie/2001/cate12302.html>,
 © <http://www.catie.ca>.



L'hyperlactatémie peut être asymptomatique.
 Elle était deux fois plus fréquente chez les
 patients sous ddI.

Toxicité hépatique de la névirapine et de l'éfavirenz

Dans *Hepatology* (jan. 02), M. Sulkowski présente une étude sur la toxicité hépatique chez les patients séropositifs sous NVP ou EFV. Les auteurs ont étudié l'apparition d'effets sévères (élévations des ALT/AST de grade 3/4) chez 568 patients (312 sous EFV et 256 sous NVP). La durée médiane de suivi était de 314 jours pour NVP et 259 pour EFV. Au total, des effets sévères ont été observés chez 15,6 % des patients sous NVP contre 8 % avec EFV. 32 % des effets de NVP et 50 % de ceux de EFV apparaissaient dans les 12 premières semaines de traitement. Le risque de toxicité hépatique était beaucoup plus élevé pour les patients souffrant d'hépatite (69 % des cas) et ceux sous antiprotéase (82 %).

Les auteurs concluent que la toxicité hépatique était associée aux facteurs de risque suivants : infection à VHC ou VHB (risque relatif : 2,1), prise de NVP (rr = 1,92), d'antiprotéase (rr = 2,19) et hausse des T4 de plus de 50 sous traitement (rr = 1,95). Même si le risque de toxicité hépatique était enflé par les fortes proportions d'hépatites et de prise d'antiprotéase chez les patients sous NVP, ce risque demeurerait près de deux fois plus grand chez ces patients.

Les auteurs ont évoqué un grand nombre de variables ayant pu fausser les résultats et exigeant donc confirmation ou suivi supplémentaire. La consommation d'alcool, la durée de l'infection à VHC ou le statut des patients après biopsie du foie n'ont pas été étudiés. Il se peut que les patients sous NVP aient consommé plus d'alcool ou aient été porteurs du VHC depuis plus longtemps que les autres. Il se peut aussi que les patients souffrant de toxicité hépatique aient présenté des concentrations de produits plus importantes, mais cet aspect n'a pas été étudié. Aucun risque accru n'a été observé chez les femmes ou les patients noirs.

L'incidence d'une toxicité hépatique de grade 1 ou 2 était de 65 % pour NVP et 41 % pour EFV. Les auteurs ont fait part de cas de toxicité sévère chez des patients porteurs du VHC sous NVP ou EFV, mais n'ayant jamais pris d'antiprotéase : 4/22 patients sous NVP et 6/62 sous EFV.

L'incidence d'hyperbilirubinémie sévère était légèrement plus élevée chez les patients porteurs du VHC, mais cette différence n'était pas significative (6,3 % vs 3,7 %).

NATAP, www.natap.org

52e rencontre annuelle de l'Association américaine d'étude des maladies du foie (AASLD), 9-13 nov., 2001, Dallas. Abstracts : Hepatology vol. 34, n° 4

@

Rapports de la Conférence NATAP sur les hépatites

>Hepatitis Report from ICAAC par N. Shulman, univ. de Stanford

<http://www.natap.org/2001/ICAAC/day30.htm>

>HEPATITIS at ICAAC par A. Talal, Cornell-NY Hosp., New York

<http://www.natap.org/2001/ICAAC/day28.htm>

>New AASLD Report par A. Talal, Cornell-Ny Hosp., New York

<http://www.natap.org/2001/aasld2/day38.htm>

