
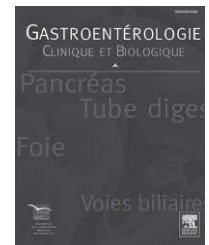




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ANRS HC 02 RIBAVIC : Impact histologique

ANRS HC 02 RIBAVIC: histo-pathological impact

S. Pol

Université Paris Descartes ; Unité d'Hépatologie ; Hôpital Cochin, APHP ; INSERM U.567

Résumé

Le traitement antiviral C permet d'espérer une guérison virologique complète. La réduction de l'activité nécrotico-inflammatoire permet habituellement la stabilisation puis la régression de la fibrose, au moins chez les patients répondeurs au traitement. L'essai contrôlé randomisé ANRS HC 02 RIBAVIC comparant la combinaison ribavirine-interféron pégylé $\alpha 2b$ à la combinaison ribavirine-interféron $\alpha 2b$ comme premier traitement de patients co-infectés VHC-VIH a permis une analyse appariée, par le score Métavir ou celui de Ishak, des biopsies pré- et post-thérapeutiques pour 205 paires de biopsies. Une réduction significative et une stabilisation de l'activité nécrotico-inflammatoire a été observée respectivement en cas de réponse virologique prolongée et chez les patients non répondeurs. Il n'y a pas eu de régression de la fibrose en cas de réponse virologique prolongée et il a été observé une aggravation de la fibrose chez les patients non répondeurs. En analyse multivariée, la didanosine et l'absence de réponse virologique prolongée étaient significativement associées à l'aggravation de la fibrose. La non réversibilité de la fibrose chez les sujets co-infectés VHC-VIH traités est liée à l'absence de réponse virologique prolongée comme pour la population mono-infectée VHC mais suggère des co-facteurs de majoration de la fibrose, tels que la toxicité mitochondriale des antirétroviraux et particulièrement de la didanosine. Dans la cohorte ANRS CO 07 RIBAVIC (suivi prospectif de 383 sujets co-infectés VHC-VIH traités) avec une médiane de 60 mois, 21 patients (5 %) ont eu un événement hépatique : tous étaient des sujets non répondeurs et 20 patients avaient une fibrose \geq F3. En analyse multivariée, les facteurs associés à la survie sans événement étaient la réponse au traitement antiviral, une fibrose $<$ F3 et un taux de lymphocytes CD 4 pré-thérapeutique $>$ 350/mL. Ces données illustrent l'importance d'interventions thérapeutiques précoces pour optimiser les chances d'un succès thérapeutique (éradication virale complète) et pour réduire les risques de survenue de complications chez les patients les plus graves. © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Correspondance. Pr Stanislas Pol, Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

Adresse e-mail : stanislas.pol@cch.aphp.fr

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Anti-hepatitis C virus (HCV) therapy allows complete recovery of HCV infection (sustained virologic response). Reduction of necro-inflammation results usually in a stabilization then in a reduction of fibrosis and even of cirrhosis at least in patients with sustained virologic response. The randomised controlled RIBAVIC ANRS HC02 trial comparing the combination ribavirin-pegylated interferon- α 2b versus ribavirin-standard interferon- α 2b as first treatment in HIV-HCV co-infected patients allowed an analysis of 205 paired (pre- and post-treatment) biopsies using the Metavir and Ishak scores. A significant reduction was associated with sustained virologic response and non response with stabilization. There was no positive impact on fibrosis despite sustained virologic response and a deterioration in non responders. In multivariate analysis, didanosine and non response were significantly associated with fibrosis deterioration. The absence of fibrosis reversal in co-infected patients is related to virologic non response and probably to co-factors of fibrosis worsening, like the mitochondrial toxicity of antiretrovirals and especially of didanosine. In the RIBAVIC cohort (prospective follow-up of 383 co-infected HIV-HCV treated patients) with a median of 60 months, 21 patients (5 %) had a liver event: all were non responders and 20 had fibrosis score \geq F3. In multivariate analysis, factors associated with survival were virologic response to antiviral therapy, fibrosis score < F3 and baseline CD 4 count > 350/mL. These results emphasize the need of early therapeutic interventions to increase the rate of sustained virologic response and to decrease the rate of liver complications in the most severe patients. © 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les traitements antiviraux permettent d'espérer une guérison virologique complète, par opposition aux traitements de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B [1]. Par le biais du contrôle de l'activité nécrotico-inflammatoire, ils permettent habituellement la stabilisation puis la régression de la fibrose, au moins chez les patients répondeurs au traitement [2,3]. Au mieux, on peut même espérer une réversibilité de la cirrhose [3,4]. Chez les patients non répondeurs ou rechuteurs, il est habituel de voir une stabilisation de la progression de la fibrose [3].

L'essai ANRS HC 02 RIBAVIC était un essai contrôlé randomisé comparant la combinaison ribavirine-interféron pégylé α 2b à la combinaison ribavirine-interféron α 2b standard comme premier traitement de patients co-infectés VHC-VIH [5]. Quatre cent douze patients ont été randomisés en deux bras permettant la comparaison de 205 patients traités par la bithérapie pégylée et 207 patients traités par la bithérapie standard. En fin de traitement et en fin de suivi, les réponses virologiques chez les malades traités par interféron pégylé versus interféron standard étaient respectivement de 35 % versus 21 % ($P = 0,004$) et de 27 % versus 20 % ($P = 0,003$). Les réponses variaient en fonction des génotypes (15 % et 45 % pour les génotypes 1 ou 2 ou 3 pour l'interféron pégylé versus 5 % et 31 % pour l'interféron standard). L'impact sur la réponse virologique de l'histologie pré-thérapeutique était modeste pour les fibroses F1-F2 puisque les résultats n'étaient pas différents entre l'interféron pégylé (36 %) et l'interféron standard (31 %). En revanche, il y avait une tendance pour les patients ayant une fibrose extensive ou une cirrhose (F3-F4) en faveur de l'interféron pégylé (28 %) par comparaison à l'interféron standard (3 %).

Une analyse appariée des biopsies pré- et post-thérapeutiques a pu être réalisée pour 205 paires de biopsies (Fig. 1). Que ce soit en score Metavir ou en score de Ishak, une réduction significative de l'activité nécrotico-inflammatoire a été observée chez les patients qui ont eu une réponse virologique prolongée sans différence significative

entre l'interféron pégylé et l'interféron standard alors qu'il y avait une stabilisation de l'activité nécrotico-inflammatoire chez les patients non répondeurs (Fig. 1). Il n'y a pas eu d'effet favorable sur la fibrose chez les patients qui ont eu une réponse virologique prolongée alors que, chez les patients non répondeurs, le score de fibrose s'est aggravé.

Ce résultat était un résultat inattendu puisque, dans la plupart des situations de mono-infection, il avait été rapporté une réduction significative de l'activité nécrotico-inflammatoire, et surtout une réduction de la fibrose avec une réversibilité de l'ordre de 0,5 unité/an chez les patients ayant une réponse virologique prolongée, par opposition aux patients non répondeurs ayant une stabilisation de leur fibrose alors que la vitesse de progression pré-thérapeutique était de l'ordre de 0,15 unité/an [3].

Cette absence de réversibilité de la fibrose chez les patients co-infectés ayant une réponse virologique prolongée, pose la question du mécanisme limitant la réversion de la fibrose alors que l'on sait qu'en pré-thérapeutique l'infection associée par le VIH, par des mécanismes physio-pathologiques multiples, favorise la progression de la fibrose.

Pour comprendre les mécanismes rendant compte d'une moindre réversibilité de la fibrose chez les sujets co-infectés VHC-VIH, nous avons analysé les facteurs de risques associés à la progression de la fibrose chez les patients de l'étude ANRS HC 02 RIBAVIC [6]. Parmi les 383 patients co-infectés VHC-VIH ayant reçu au moins une dose de traitement, 198 avaient une ponction-biopsie hépatique pré- et post-thérapeutique de bonne qualité. Une détérioration histologique de la fibrose a été définie par une augmentation du score \geq 2 points chez les patients ayant un score de fibrose < 4 et par une augmentation du score d'un point chez les patients ayant un score de fibrose à 5 selon la classification d'Ishak. L'intervalle moyen entre les 2 biopsies était de 109 ± 34 semaines. La fibrose s'est majorée chez 34 patients (17,1 %) [6]. En analyse univariée, le traitement antirétroviral,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3290590>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3290590>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)