

TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE B



Christian TREPO

Service d'Hépatologie et Gastroentérologie
Hôpital de l'Hotel Dieu, 69288 Lyon Cedex 02
INSERM U. 271, 151 cours Albert Thomas,
69424 Lyon Cedex 03
Tél. 04 72 41 30 89
Fax : 04 72 41 31 40

Abréviations

Ac anti-HBe :	anticorps anti-HBe
Ag HBe :	antigène HBe
HCA :	hépatite chronique active
VHB :	Virus de l'hépatite B
VHC :	Virus de l'hépatite C

1. VARIABILITE ET SEVERITE DE L'EVOLUTION

L'hépatite chronique B continue à représenter un objectif de santé publique majeur ainsi qu'un défi thérapeutique. Si l'hépatite C lui a volé la vedette, cette maladie n'en reste pas moins fréquente en France. Contrairement à ce qui est parfois supposé, elle représente la plus évolutive des hépatopathies, virales ou non. C'est en effet celle dont le risque de progression vers la cirrhose est le plus rapide. Il faut souligner que 15 à 25 % des porteurs chroniques du VHB meurent prématurément de complications graves : cirrhose et carcinome hépatocellulaire. De surcroît, la transplantation hépatique en cas de cirrhose VHB reste particulièrement compliquée par le risque de réinfection et surtout la gravité de celle-ci sur le greffon (1,2).

Les conceptions thérapeutiques ont considérablement évolué au cours des dernières années en raison d'une meilleure connaissance de la maladie et du virus, de sa cinétique et de son cycle réplicatif, et notamment de la compréhension du rôle joué par l'ADN superenroulé qui représente une structure extraordinairement difficile à éradiquer et qui constitue le tremplin des résistances et des réactivations.

Le rôle du système immunitaire est également mieux appréhendé. Puisque le VHB n'est pas cytopathique, c'est la réponse cellulaire dirigée contre les antigènes viraux exprimés à la membrane qui est responsable de la nécrose cellulaire et de l'inflammation caractéristique de l'HCA. L'extraordinaire variabilité évolutive de l'hé-

patite B et son polymorphisme clinique sont donc soutenus par ces interactions immunovirologiques. Le traitement doit savoir distinguer les différentes situations pour atteindre une efficacité optimale. A priori deux types de molécules peuvent être envisagées :
 - des antiviraux visant à bloquer la réplication virale, par exemple les analogues de nucléosides,
 - des immunomodulateurs susceptibles de renforcer la réponse immune afin d'accélérer la clairance virale,

Les interférons possèdent à la fois des propriétés antivirales et immunomodulatrices qui se sont avérées précieuses dans le traitement de l'hépatite B. Les autres immunomodulateurs restent encore à optimiser, y compris les approches immunothérapeutiques. La variabilité génétique du VHB, longtemps sous-estimée, influence de façon radicale l'efficacité thérapeutique. Il faut en effet distinguer les hépatites chroniques dues au VHB sauvage avec antigénémie HBe et réplication virale élevée, des hépatites chroniques à variant pré-C (-) dues à des infections par des virus n'exprimant pas ou peu l'antigène HBe par inactivation fonctionnelle de la région pré-C. Dans ce cas la réplication virale est généralement plus faible mais l'évolution plus capricieuse et insidieuse. Nous verrons que le traitement de ces deux formes doit être bien distinct et nous les envisagerons séparément.

2) LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Celui-ci vise à bloquer la multiplication virale, et dans l'absolu, à éradiquer le virus afin d'interrompre les lésions histologiques, empêcher la progression vers la cirrhose et ses complications et réduire le risque de cancérisation. Ce faisant, il y a également suppression du risque de transmission. S'il s'agit d'une infection à virus sauvage, les critères de jugement retenus pour l'évaluation de la réponse thérapeutique sont la négativation de l'ADN du VHB associé à une séroconversion HBe. Cette définition traditionnelle est à nuancer en raison de l'augmentation de sensibilité des techniques de détection, par amplification (test bDNA ou PCR) permettant de mettre en évidence des réplifications résiduelles alors même que les transaminases se normalisent, et/ou que la séroconversion anti-HBe survient.

En cas d'infection par des variants pré-C (-) le système antigène-anticorps HBe perd toute signification pronostique. Dans ces cas également, la réplication virale étant beaucoup plus faible, il devient nécessaire de recourir à une sensibilité analytique que seule la PCR peut fournir à ce jour.

Ces évolutions font que, désormais, les critères de jugement retenus dans les essais thérapeutiques ne sont plus seulement virologiques mais privilégient les critères histologiques, à savoir l'amélioration des scores d'inflammation et de fibrose.

3) LES INDICATIONS DU TRAITEMENT

Compte-tenu du caractère non cytopathogène du VHB, sa réplication peut très bien ne pas être associée à des lésions hépatiques. Classiquement, l'infection chronique par le VHB évolue en 3 phases :

- tolérance immunitaire avec réplication virale intense sans lésion histologique hépatique,

- phase de clairance immune avec décroissance de la réplication virale et destruction des cellules infectées,
- phase de rémission avec séroconversion anti-HBe, intégration du VHB dans le génome hépatocytaire, diminution de la réplication et de l'inflammation et évolution vers la résolution.

L'histoire naturelle est particulièrement caractéristique en cas de contamination périnatale fréquemment observée en Asie. Il existe alors initialement une longue phase de tolérance immunitaire au cours de laquelle les patients sont asymptomatiques avec des lésions inexistantes ou minimales. L'état de tolérance persiste jusqu'à l'âge adulte lorsque se produiront les lésions associées à la phase de clairance immunitaire. Lorsque les patients sont en phase de tolérance, les essais thérapeutiques ont montré non seulement que le traitement était inutile mais qu'il était aussi inopérant.

Au total, le traitement est donc indiqué en cas d'hépatite virale chronique B répliquante, mais à condition qu'il existe une rupture de tolérance documentée par une élévation des transaminases. La normalité de celles-ci ne constitue pas une contre-indication au traitement si l'hépatite est histologiquement active.

4) LES MÉDICAMENTS ET LEUR MODE D'ACTION

4.1) INTERFERON

L'interféron alpha a été le premier médicament utilisé et il était jusqu'il y a très peu de temps la référence. L'interféron a un double mécanisme d'action, d'une part il inhibe les ARN viraux en activant une cascade enzymatique impliquant la 2'5' oligoadénylatesynthetase et la protéine kinase. D'autre part, il améliore l'efficacité de la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des cellules hépatiques infectées en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et en stimulant l'activité des lymphocytes T auxiliaires " helper " ainsi que des cellules NK (natural killer).

Il entraîne initialement une diminution assez rapide de la multiplication virale reflétée par une diminution de l'ADN sérique puis, dans un deuxième temps, son effet immunomodulateur se manifeste par une poussée cytolytique traduisant l'efficacité de la clairance immunologique des hépatocytes infectés. Cette phase d'exacerbation de l'hépatite est quasi indissociable de l'efficacité de l'interféron. Celle-ci peut cependant avoir des inconvénients et en particulier en cas de maladie hépatique évoluée, ce qui explique que l'interféron alpha ne doit être utilisé en cas de cirrhose, qu'en cas d'absolue nécessité, avec une très grande prudence. L'autre conséquence de cette poussée cytolytique est la majoration incontournable des lésions histologiques, d'inflammation, et surtout de fibrose.

Enfin, il faut souligner que l'interféron possède en outre des propriétés antifibrosantes, antiprolifératives et antioncogéniques et que ces propriétés sont bien sûr très précieuses et adaptées au traitement de l'HCA.

4.2) ANALOGUES NUCLETIDIQUES

Les oligonucléosides ont des mécanismes différents, ils se comportent comme de faux substrats pour l'enzyme de réplication. Il faut à cet égard, distinguer deux cibles pharmacologiques : celle responsable de l'initiation et celle de l'extension des copies d'acides nucléiques. Le famciclovir est surtout actif sur la première phase alors que d'autres tels que la lamivudine le sont sur la seconde. Ceci constitue la base de synergies potentielles entre les différents analogues de nucléosides, très précieuses tant en matière d'efficacité que de résistance.

Outre les deux molécules ci-dessus, deux autres sont actuellement en phase III, un analogue de nucléotide, l'adéfovir dipivoxil et une autre molécule également active sur le VIH, l'entécavir. Ces nouveaux antiviraux peuvent désormais être administrés per os avec une excellente biodisponibilité et tolérance contrairement aux molécules de première génération, telles que la vidarabine qui n'est utilisable par voie injectable et présentait une neurotoxicité qui interdisait une utilisation de plus de 3 semaines. Pour ce qui est du ganciclovir, il présente une toxicité hématologique et sa mauvaise absorption limite l'usage per os.

Tous ces analogues de nucléosides présentent le même dilemme dans la mesure où ils s'adressent à une étape très spécifique de la réplication, ils favorisent inéluctablement l'émergence de résistance par sélection de mutants échappant à l'action sélective des molécules. L'avenir sera donc nécessairement voué aux associations de différentes molécules ayant des cibles distinctes.

4.3) LES IMMUNOMODULATEURS

Nombre de ces molécules ont été évaluées dans le traitement de l'hépatite chronique B. Parmi celles-ci l'interféron gamma n'est plus utilisé car son efficacité est moindre que celle de l'interféron alpha. La thymosine qui stimule la réponse cellulaire T semble avoir une certaine efficacité. Des résultats encourageants ont été obtenus avec celle-ci, seule ou en association avec d'autres analogues nucléosidiques. Mais ces résultats restent très préliminaires. On peut également citer le recours à un facteur de croissance hématopoïétique le GM-CSF ou à l'interleukine 2. Les inducteurs d'interféron ont également été essayés. Un essai contrôlé a suggéré par exemple qu'un traitement préalable par le polyA polyU pouvait augmenter significativement le taux de réponse à l'interféron alpha (4).

La cinétique de réplication du VHB, en particulier la résistance de l'ADN superenroulé aux antiviraux dans les modèles cellulaires et animaux, suggère fortement la nécessité d'une approche combinée utilisant des antiviraux et des immunomodulateurs pour permettre de contrôler durablement la réplication virale. L'arsenal thérapeutique actuellement disponible se limite à deux molécules, l'interféron alpha et la lamivudine, prescrites dans le cadre de l'AMM. De plus, elles restent encore utilisées de façon prédominante en monothérapie, l'unique essai de combinaison ayant été peu concluant.

4.4) VACCINATION

Une tentative de traitement en utilisant la stimulation immunitaire via la vaccination afin de favoriser l'inhibition durable de la réplication virale a été envisagée. Elle utilisait soit un vaccin recom-

Hépatites virales

binant avec le seul Ag HBs, soit des préparations associant Ag HBs et pré-S2. Des essais préliminaires ont montré que la vaccination permettait une diminution voire un arrêt de la réplication virale dans 20 % des cas, sans cependant augmenter significativement la séroconversion anti-HBe ni la disparition de l'Ag HBs. De nouveaux protocoles sont donc nécessaires en utilisant soit des préparations comportant l'antigène pré-S1, soit des vaccins spécifiquement adaptés à des protocoles d'immunothérapie comportant des adjuvants beaucoup plus puissants. Dans l'avenir des protocoles comportant une ou plusieurs injections à base d'ADN viral pour tenter d'induire une réponse cellulaire à prédominance TH1 sont programmés et des essais de phase I vont débiter aux USA.

5) TRAITEMENT DE L'HÉPATITE CHRONIQUE ACTIVE A VHB SAUVAGE (Ag HBe+)

Deux molécules seront comparées, l'interféron et la lamivudine.

5.1) L'INTERFERON

Efficacité

Plusieurs méta-analyses de grands essais randomisés utilisant l'interféron chez des malades naïfs ont été validés (5-7). Ils démontrent l'efficacité de cette molécule utilisée à la dose de 5 à 6 millions UI/3 fois/semaine en sous-cutané pendant 4 à 6 semaines. Les critères de jugement retenus sont la normalisation des transaminases, la disparition de l'Ag HBe et l'apparition de l'Ac anti-HBe. Les résultats obtenus montrent une disparition de l'ADN du VHB sérique dans 30 à 40 % des cas, avec séroconversion anti-HBe dans 30 à 35 % des cas. Chez 7 à 10 % des malades, il est possible d'obtenir une négativation de l'Ag HBs. Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus dans le groupe contrôle et s'accompagnent d'une amélioration des index histologiques d'activité (12). Les techniques ultrasensibles de détection de l'ADN par PCR permettent de vérifier que l'arrêt de la multiplication virale existe chez plus de la moitié des patients après 5 ans de suivi (13,14) On ne dispose pas d'étude randomisée de durée et/ou de suivi suffisant pour permettre d'évaluer prospectivement l'efficacité de l'interféron sur la prévention des complications de la cirrhose (CHC, hémorragie digestive...). Des études rétrospectives permettent de conclure à un bénéfice probable en terme de morbidité et mortalité chez les seuls patients ayant une disparition de l'Ag HBe. (8,9).

Les facteurs prédictifs de réponse à l'interféron sont : le caractère récent de l'hépatite, l'existence d'un épisode inaugural symptomatique, le sexe féminin, la multiplication virale inférieure à 100 picogrammes et l'élévation des ALAT supérieures à 3N. A l'inverse, les coinfections à VIH ou avec le virus delta, la contamination périnatale, l'homosexualité et/ou l'immunosuppression s'accompagnent de moins bonnes réponse.

Tolérance

L'interféron classique exige une administration parentérale sous cutanée au minimum 3 fois/semaine. La tolérance est médiocre

avec plus de 80 % d'effets indésirables, en particulier le syndrome pseudo grippal inconfortable mais très rarement réellement invalidant ou sérieux. La complication la plus sévère est certainement la dépression qui peut conduire au suicide. Il existe un effet/dose et durée pour la tolérance de l'interféron alpha au cours des hépatites qu'elles soient B ou C.

5.2) LAMIVUDINE

Efficacité

Contrairement à l'interféron, celle-ci peut être administrée par voie orale en raison de son excellente biodisponibilité et de sa durée de vie suffisante en une seule prise quotidienne. Les essais randomisés contre placebo ont démontré que la dose efficace est de 100 mg. A cette dose, la négativation de l'ADN survient dans 100 % après un délai de 4 à 8 semaines mais une reprise de la multiplication est observée dans 80 % des cas après un traitement de 24 semaines (15). L'efficacité se traduit également sur les transaminases, la séroconversion anti-HBe et l'histologie hépatique avec amélioration du score de nécrose et d'inflammation ainsi que du score de fibrose. Bien que portant sur des effectifs réduits, une méta-analyse a montré la diminution de l'incidence de la cirrhose. Lors d'un traitement de 12 mois, le taux de séroconversion anti-HBe est de 18 % et s'associe à une amélioration de l'activité histologique dans 38 % et de la fibrose dans 47 % des cas. La durabilité de la séroconversion anti-HBe est similaire chez les patients ayant reçu de la lamivudine (83 %) ou l'interféron (87 %).

On sait désormais, compte-tenu de la cinétique de réplication et d'élimination du VHB, qu'un traitement antiviral prolongé est indispensable pour obtenir un résultat durable. La proportion de malades séroconvertis anti-HBe augmente progressivement avec la durée du traitement par la lamivudine. 29 % après 24 mois de traitement, 40 % après 36 mois de traitement. Le taux de séroconversion augmente lorsque les transaminases sont plus élevées. Lorsque celles-ci sont inférieures à 2 fois la normale, le taux de séroconversion à 1 an n'est que de 9 % contre 38 % si les ALAT sont supérieures à 2N.

La durée idéale du traitement (≥ 1 an) reste encore difficile à préciser compte-tenu du risque de récurrence à l'arrêt mais aussi de la fréquence d'apparition des mutants de résistance liée à l'apparition d'une mutation dans la zone catalytique de l'enzyme, désignée YMDD. Au-delà de 6 mois de traitement, on l'observe en effet avec un rythme annuel de 15 à 20 % par an pour atteindre 50 % en 3 ans et 70 % à 4 ans si l'on utilise des tests hypersensibles et spécifiques. Il faut souligner que les mutants YMDD ainsi générés ont une capacité de réplication moindre et une capacité lésionnelle réduite vis-à-vis du virus sauvage initial comme en témoigne la poursuite de la réduction de l'ADN VHB circulant ainsi que des transaminases par rapport à la phase préthérapeutique ou à ce que l'on observe en cas d'arrêt du traitement. Il faut également souligner que des mutations compensatrices secondaires peuvent se produire et qu'il existe d'autres mutations qui sont moins fréquentes que la mutation YMDD mais ne manqueront pas d'être reconnues avec l'utilisation plus large de la lamivudine.

Il faut distinguer la mutation génotypique telle qu'elle peut être détectée par une PCR ultrasensible et une mutation phénotypique ou clinique repérable par l'élévation des transaminases et/ou l'élévation de l'ADN du VHB voire l'apparition de symptômes. Plusieurs mois peuvent s'écouler entre la capacité de mettre en évidence la mutation par la technique de PCR ultrasensible et son repérage biologique lors du suivi des transaminases. La capacité de prédire l'apparition de la mutation reste limitée mais néanmoins les patients qui ont des taux d'ADN VHB circulants très élevés, une inflammation histologique forte, de même que les transaminases préthérapeutiques élevées ou bien encore une masse corporelle importante, sont plus à risque de même que les immunodéprimés. Ceci a une incidence cumulée de mutation de 80 % à 5 ans qui a pu être observée dans la situation clinique de coinfection à VIH (16). Les conséquences des mutations de résistance et l'efficacité thérapeutique sont variables. On observe une diminution de la réponse clinique et virologique sous traitement, il persiste toutefois un bénéfice significatif au triple plan biochimique, virologique et histologique. Au plan biologique, les transaminases restent à un niveau inférieur à celui qui précédait le traitement. Il en va de même au niveau de l'ADN du VHB circulant. La plupart de ces mutations sont donc asymptomatiques ou peu symptomatiques. Il existe cependant parfois des exceptions, en particulier dans certains sous-groupes, notamment chez les malades évolués souffrant de cirrhose, dont la réserve fonctionnelle hépatique est précaire ou encore chez les transplantés, avec la possibilité d'exacerbation ou de décompensation. Le risque de celle-ci est majoré si on arrête le traitement par la lamivudine. Pire encore si on arrête en outre l'immunosuppression chez un transplanté. En dehors de ces cas particuliers, on trouve au plan histologique le même bénéfice relatif avec un score histologique d'activité amélioré chez des patients avec mutation YMDD par rapport à la biopsie initiale ou celle qui suit le sevrage thérapeutique. Néanmoins le bénéfice est moindre que celui observé en cas de rémission complète sous traitement lamivudine sans mutation de résistance. De façon très remarquable, on peut observer, si l'on poursuit la lamivudine en présence d'une mutation YMDD, une séroconversion de l'Ag HBe vers l'anticorps anti-HBe qui traduit la capacité de la réaction immune de devenir synergique avec le traitement antiviral lui permettant de contribuer au moins partiellement au contrôle de l'infection. Ce phénomène peut concerner 1/3 des patients. Il sous-entend néanmoins que la charge virale soit descendue en-dessous d'un seuil de 104 copies appréciée par la PCR.

Les conséquences de ces données pour le traitement sont donc les suivantes (en dehors du contexte précis de la transplantation et de la coinfection VIH) :

- le risque de résistance n'est pas a priori un obstacle à la mise en route d'un traitement lamivudine de première intention,
- la survenue de la mutation doit par contre savoir être repérée par un suivi adapté (transaminases et ADN réguliers),
- en cas de résistance une surveillance plus rapprochée doit être mise en oeuvre surtout si elle s'accompagne d'une éventuelle traduction clinique.

Le traitement à la lamivudine doit être poursuivi dans tous les

cas d'apparition de résistance mais éventuellement être renforcé par d'autres antiviraux si la situation clinique le justifie, prélude aux plurithérapies de l'avenir.

Des études au long cours paraissent nécessaires pour préciser l'impact de ces résistances et la conduite à tenir vis-à-vis de leur émergence.

Tolérance

La tolérance de la lamivudine est excellente et l'on n'observe pas plus d'effets indésirables que dans le groupe placebo. 2% seulement des malades ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables.

L'incidence de l'élévation de transaminases à plus de 3 fois la Normale après l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe traité par lamivudine (20 %) que dans le groupe placebo (8 %). Cette élévation de transaminases n'a été grave et fatale que dans 2 cas parmi 1125 malades traités (17).

5.3) ASSOCIATION LAMIVUDINE-INTERFERON

A ce jour une seule grande étude internationale randomisée comparant 3 schémas thérapeutiques : lamivudine, interféron et leur association, chez 36 sujets naïfs a été rapportée. Le schéma d'étude prévoyait une monothérapie de lamivudine à 100 mg/j seul pendant 8 semaines, secondairement associé à l'interféron alpha 2a à 10 millions/3 fois/semaine pendant 16 semaines. Ce traitement séquentiel a été comparé à la monothérapie lamivudine et interféron (18).

Bien que les résultats suggèrent un avantage de la combinaison interféron-lamivudine, ils ne sont pas significatifs dans l'analyse en intention de traiter. Les pourcentages de séroconversion pour l'Ag HBe sont respectivement à 1 an de 39 pour IFN/lamivudine versus 19 % pour interféron seul et 18 pour lamivudine seule.

5.4) CONCLUSIONS

L'interféron et la lamivudine sont des traitements efficaces de l'hépatite chronique B. Il existe désormais deux alternatives thérapeutiques en première intention chez ces patients. Bien que nous ne disposions encore que d'un très faible nombre d'essais comparant directement ces deux options, l'efficacité est proche avec un avantage qui semble apparaître en faveur de la lamivudine au plan histologique. Celle-ci est également séduisante par sa rapidité d'action, sa facilité d'emploi et son excellente tolérance. Hélas, ces avantages sont en partie compromis par le risque d'émergence de souches mutées qui réduisent l'efficacité. L'interféron en revanche n'entraîne que rarement des mutations mais sa tolérance est bien moins bonne. La logique d'une association mérite d'être évaluée pour des essais de taille suffisante, notamment avec l'interféron mais aussi d'autres analogues de nucléosides. Des résultats préliminaires avec lamivudine et famciclovir semblent intéressants. Un risque éventuel de résistance croisée la rend a priori moins attractive que d'autres associations, et en particulier, lamivudine et adéfovir par exemple. Un avantage certain pour la lamivudine doit être pris en compte chez les patients souffrant d'HCA avec transaminases subnormales et/ou réplication virale très élevée ainsi que chez les sujets très évolués.

Hépatites virales

6) TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE B ACTIVE DUE A DES VARIANTS PRE-C (-) Ag HBe (-) OU ANTI HBe (+)

6.1) CARACTERISTIQUES BIOCLINIQUES

Les mutations pré-C (-) sont les plus fréquentes des mutations du VHB. Elles correspondent soit à codon stop dans la zone qui code pour la protéine HBe, soit à une mutation du promoteur de la capsid. Dans le premier cas, il y a absence totale de sécrétion d'HBe, dans le second une réduction très importante de cette expression. La présence de codon stop dans la région pré-C est soutenue par les génotypes du VHB qui correspondent à une distribution géographique particulière. C'est essentiellement le génotype D très répandu dans le bassin méditerranéen mais aussi en Afrique et en Asie, est propice à la genèse du codon stop. Ceci explique la particulière fréquence de cette forme dans les pays méditerranéens où elle représente 60 à 80 % des cas. En France alors qu'il y a une dizaine d'années seulement 20 % des cas d'hépatite chronique B correspondaient aux virus pré-C, cette proportion a fortement augmenté et se rapproche de 50 % dans les dernières estimations.

Les mutations pré-C ont des conséquences cliniques et biologiques importantes. Elles invalident bien entendu la valeur pronostique favorable de la séroconversion anti-HBe. Elles réduisent le niveau de la réplication du VHB de façon telle que les tests classiques d'hybridation moléculaire dont la sensibilité n'est que de 10⁵ copies sont généralement en défaut dans la détection de la réplication ; dans ces cas, il est indispensable d'avoir recours à des systèmes d'amplification et en pratique, à la PCR. Bien que ne changeant pas la nature non cytopathique des virus ainsi mutés, ni donc la pathogénie à médiation immune, les mutations pré-C (-) altèrent profondément l'histoire naturelle de l'hépatite B. En effet, la maladie évolue par des phases de poussée entrecoupées de rémission quasi totale avec retour des transaminases à la normale. On distingue ainsi 3 profils : intermittent, fluctuant ou continu subaigu. Cette dernière est certainement la moins fréquente, et la moins trompeuse. Contrairement aux élévations récurrentes, voire cyclique des ALAT, qui peuvent être importantes, associant ou non des manifestations symptoma-

tiques et/ou biologiques, là aussi d'intensité variable, mais susceptible de générer parfois une insuffisance hépatocellulaire. Le niveau de virémie fluctue bien entendu en fonction de ces poussées évolutives et s'abaisse fortement dans les périodes peu actives. En résumé, la mutation pré-C aboutit à une évolution encore plus capricieuse, à un diagnostic très difficile et à un traitement plus ardu comme nous allons le voir.

Il faut souligner en effet que l'évolution des hépatites chroniques liées aux variants pré-C(-) est très insidieuse et que la proportion de cirrhose y est particulièrement élevée. Pour certains, le risque de cancérisation est également augmenté.

6.2) MODALITES THERAPEUTIQUES

a) Hétérogénéité et limites des études

Les buts du traitement sont les mêmes que pour l'infection à VHB sauvage, et ses bases pharmacologiques identiques. On ne dispose hélas que de très peu d'études concernant l'efficacité de l'interféron alpha et encore moins de la lamivudine. Les études publiées concernant l'interféron sont délicates à interpréter car en raison du manque d'étude contrôlée randomisée avec un nombre suffisant de patients et, compte tenu des différents sous-groupes évolutifs et de l'empirisme des schémas thérapeutiques, il devient quasi impossible de procéder à des méta-analyses. Enfin comme on vient de le comprendre, les critères d'évaluation, et en particulier virologiques, n'étaient pas adaptés puisque les progrès de la PCR sont trop récents pour avoir été appliqués dans les essais antérieurs.

Nous étudierons successivement l'interféron et la lamivudine. D'autres molécules peuvent être pertinentes et il faut signaler qu'un essai récent concernant le famciclovir a montré que cette molécule était d'une efficacité et d'une tolérance se rapprochant de celle de la lamivudine dans les HCA anti-HBe (+).

b) Interféron

On ne dispose que de 4 essais contrôlés randomisés contre placebo (Tableau 1). Le total des effectifs étant de 78 patients traités et 77 non traités (21-24). Les doses d'interféron utilisées dans ces essais variaient de 3 à 6 millions d'unité, 3 fois/semaine pendant 4 à 24 mois (tableau 1). Si on observe une bonne réponse globale avec normalisation des transaminases et négativation de l'ADN en fin de traitement 53 % (38 à 90 chez les patients traités par interféron) contre 14 % (0 à 37 chez les

TABLEAU 1

Essais contrôlés randomisés de l'interféron versus absence de traitement chez les malades atteints d'hépatite chronique active B anti-Hbe positif.
Posologie et effectifs

Auteur (année)	IFN dose x durée	Nb traités	Nb non traités	Suivi après traitement
Hadziyannis, 1930	3 MU x 3/sem x 14-16 sem.	25	25	12 mois
Fattovich, 1992	5 MU/m ² x 3/Sem x 6 mois	30	30	12 mois
Pastore, 1992	5 MU/m ² x 3/sem x 6 mois	10	8	24 mois
Lampertico, 1997	6 MU x 3/sem x 24 mois	21	21	22 mois

TABLEAU II

Etudes contrôlées randomisées de l'interféron versus absence de traitement chez les malades atteints d'hépatite chronique active B anti-HBe positif.
Normalisation des transaminases et négativation de l'ADN VHB sérique

	Fin de traitement		Prolongée	
	Traités	Non traités	Traités	Non traités
Hadziyannis, 1990	59 %	0 %	47 %	0 %
Fattovich, 1992	57 %	10 %	40 %	0 %
Pastore, 1992	90 %	37 %	10 %	0 %
Lampertico, 1997	38 %	9 %	28 %	0 %

sujets contrôles) (tableau 2), les taux de réponse sont indépendants des doses utilisées. Le taux moyen de réponse durable est faible en raison du grand nombre de rechute après l'arrêt du traitement, aboutissant à un chiffre de 32 % (10 à 47 %) contre 0 % chez les patients non traités.

Hélas à long terme, la situation se dégrade encore puisque des rechutes tardives sont observées contrairement à ce que l'on constate dans le cadre des infections à VHB sauvage et leur délai moyen d'apparition est très variable si bien qu'à 5 ans, la proportion de normalisation des transaminases est de 18 à 24 %. Si l'on exige à 5 ans une normalisation à la fois des transaminases et de l'ADN, ce taux descend encore : 0 % pour l'étude de Brunetto, 9,5 % pour celle de Fattovich et 15 % pour celle d'Hadziyannis.

L'élimination de l'Ag HBs est également très rare, de 2 à 6%, et confirme bien les très médiocres résultats précédents. Elle résume l'efficacité à 5 ans de l'interféron chez ces malades. Seulement 10 à 30 % de répondeurs biochimiques prolongés ont une négativation de l'Ag HBs. Compte-tenu des limites déjà soulignées pour l'utilisation des marqueurs de réplication dans ce sous-groupe de variants pré-C (-), l'histologie revêt une importance particulière. La plupart des études a montré chez les répondeurs prolongés, une amélioration histologique qui porte sur l'activité alors qu'aucun bénéfice n'a pu être documenté en ce qui concerne la fibrose. Par contre, en cas de rechutes, aucun bénéfice histologique n'a pu être observé. Au contraire, une progression et une aggravation significative ont pu être documentées chez les malades qui n'étaient pas répondeurs complets durables. Nous soulignons une fois de plus la gravité particulière de cette forme d'hépatite. Au total, les résultats de l'interféron sont particulièrement décevants et difficiles à interpréter compte-tenu de séries très hétérogènes, aucun sous-groupe meilleur répondeur potentiel ne peut être individualisé.

Le bénéfice initial, favorable dans 40 et 60 % en ce qui concerne la normalisation des transaminases et la disparition de l'ADN par les tests classiques, est trompeur.

50 à 70 % des patients vont rechuter si bien qu'un bénéfice temporaire ne peut être espéré que chez environ 20 % des patients. Tout cela explique bien que l'interféron n'a jamais bénéficié d'une indication de traitement spécifique.

Dans les HCA sans Ag HBe, aucune caractéristique thérapeutique n'est prédictive de la réponse. A l'inverse, on peut empiriquement

estimer que la réponse initiale au cours des 6 premiers mois de traitement et surtout la réponse virologique, sont précieuses pour estimer l'intérêt éventuel de la poursuite de la prescription (25).

c) Lamivudine

Les données disponibles sur son efficacité dans l'hépatite chronique active pré-C (-) sont très limitées. Une seule étude contrôlée randomisée a été publiée (26). Celle-ci comportait 125 patients. Le protocole s'est déroulé en deux phases : la 1ère dura 26 semaines selon une modalité en double insu. 60 patients ont reçu de la lamivudine à 100 mg/j et 65 un placebo. Après 6 mois de traitement, les réponses biochimiques, normalisation des transaminases et virologiques, négativation de l'ADN VHB sérique, étaient de 63 et 6 % respectivement ($p < 0,001$).

La 2ème phase chez les répondeurs a apprécié le bénéfice de la poursuite du traitement par lamivudine jusqu'à 52 semaines. Les 2/3 des patients (65 %) sont restés répondeurs durant cette période de traitement. Seulement 11 % des patients traités par lamivudine avaient une réponse prolongée. L'histologie a pu être étudiée à 52 semaines chez 42 patients, elle a montré une diminution du score de Knodell d'au moins 2 points dans 60 % des cas.

L'apparition de résistance YMDD a été observée dans cette série avec la même fréquence que chez les patients à VHB sauvage, soit 27 % des cas à 52 semaines. On ne dispose pas encore des résultats des études prolongées pendant 2 ou 3 ans pour des patients souffrant d'hépatite chronique active à HB pré-C (-) mais il est probable que, là encore, il sera possible d'observer l'intérêt d'un traitement prolongé, en particulier au plan histologique surtout chez les sujets qui ne développeront pas de résistance. En ce qui concerne les sujets qui vont développer une résistance YMDD, il est probable que l'hétérogénéité de ce sous-groupe est susceptible d'entraîner une plus grande variabilité des situations clinico-virologiques. En effet, des études moléculaires approfondies concernant l'impact de la mutation de résistance YMDD chez les patients variants pré-C avec différents types de profils évolutifs reste à analyser. Des situations très diverses peuvent être observées avec d'une part des patients bénéficiant d'un traitement prolongé avec une évolution histologique favorable et une tolérance excellente, et à l'inverse, un petit nombre de patients chez qui la résistance à la lamivudine est susceptible de s'accompagner d'une reprise évolutive. C'est dire

Hépatites virales

l'importance de la poursuite des études en vue d'identifier des sous-groupes de malades susceptibles de bénéficier durablement du traitement.

d) Conclusions

Les hépatites chroniques associées au variant pré-C (-) posent des problèmes thérapeutiques d'une grande difficulté. Ceci est d'autant plus préoccupant que leur fréquence augmente rapidement. Il faut souligner que l'interféron n'a été testé que chez les patients qui avaient des répliquions virales supérieures à 10⁵ copies qui les rendaient détectables par les tests d'hybridation classique, or ce sous-groupe ne représente qu'une minorité des malades observés lors d'une phase évolutive ou à un stade tardif de la progression de leur maladie. Compte-tenu de l'extrême hétérogénéité, nous avons vu que les résultats de l'interféron apparaissent globalement très décevants si l'on se place dans une perspective à long terme, bien que certains malades bénéficient, sous traitement, d'une amélioration documentée histologiquement en cas de réponse durable. Ceci sous-entend des traitements très prolongés avec toutes les difficultés de tolérance inévitables au traitement à l'interféron au long cours ; celles-ci ne seront qu'en partie améliorées par le recours à l'interféron PEG pour lequel nous ne disposons bien entendu d'aucune donnée à ce jour.

La lamivudine paraît très attractive si l'on en juge par les résultats préliminaires d'une seule étude contrôlée pour laquelle on ne dispose pas encore du suivi long terme. Comme pour le VHB sauvage, le risque de résistance YMDD est fréquent mais on ne dispose pas encore de données précises concernant l'impact de celles-ci sur l'évolution à long terme.

Cette situation d'incertitude doit impérativement conduire à promouvoir de nouveaux protocoles et observatoires thérapeutiques et/ou virologiques et à la plus grande vigilance en cas de prescription en dehors de ces cadres.

Références

- Desmet VJ et al. " Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging ". *Hepatology* 1994 ; 19 : 1513-20
- Brunt EM. " Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis : the Knodell histology activity index and beyond ". *Hepatology* 2000 ; 31 : 241-246
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med.* 1997 ; 336 : S47-S50
- Marcellin P. Traitement pharmacologique de l'hépatite B. *Médecine Thérapeutique* 1998 ; 4 : 31-35
- Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med.* 1993 ; 119 : 312-23
- Krogsgaard K, Bindslev N, Christensen E et al. The treatment effect of alpha interferon in chronic hepatitis B is independent of pre-treatment variables. Results based on individual patient data from 10 clinical controlled trials. *J Hepatol.* 1994 ; 21 : 646-55
- Almasio P, Camma C, Giunta M, Craxi A. Hepatitis B : prognosis and treatment. In *Evidence based Gastroenterology and Hepatology.* Mc Donald WD, Feagan BG and Burroughs AK ed. London 1999, p 305-21
- De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and pronostic indicators of hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1630-35
- Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1996 ; 334 : 1422-27
- Renault PF, Hoofnagle JH. Side effect of alpha interferon. *Semin Liver Dis.* 1989 ; 9 : 273-77
- Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996 ; 24 : 38-47
- Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alfa-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 312-23
- Korenman J, Baker B, Waggoner J et al. Long term remission of chronic hepatitis B after interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 629-34
- Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long term follow-up of HBe-Ag positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 422-27
- Dienstag JL, Perillo RP, Schiff ER et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1657-61
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1302-6
- Lai CL, Chien RN, Leung NW et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J. Med* 1998 ; 339 : 61-68
- Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection : a randomised trial. *Gut* 2000 ; 46 : 562-68
- Tong S, Li J, Vitvitski L, Trépo C. Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region. *Virology* 1990 ; 176 : 596-603
- Li JS, Tong SP, Wen YM, Vitvitski L, Zhang Q, Trépo C. Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant : possible contribution of a single nucleotide in the precore region. *J Virol* 1993 ; 67 : 5402-10
- Hadziyannis S, Bramou T, Makris , Mousoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon alpha-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV BDNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990 ; 11 (suppl) : S133-S136
- Pastore G, Santantonio T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R et al. Anti-HBe positive chronic hepatitis B with HBV DNA in the serum response to a 6 month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992 ; 14 : 221-5
- Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon a in patients with chronic hepatitis B lacking HBe-Ag. *Hepatology* 1992 ; 15 : 584-9
- Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G. et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997 ; 26 : 1621-25
- Alberti A. In Meeting " Consensus Workshop on management of hepatitis B ". Sept. 8-10 2000, NIH Bethesda MD, USA
- Tassopoulos N, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin BD et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999 ; 29 : 889-96
- Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A. et al. Comparison of anti-HBe-positive chronic hepatitis B in France. *J Hepatol* 1994 ; 20 : 636-40