

## AASLD Boston (1 - 5 novembre 2002) : Des confirmations et quelques ouvertures



Philippe CHOSSEGROS

Lyon

**P**our son premier rendez-vous avec Boston, la réunion annuelle de l'AASLD n'a pas apporté de réponses très originales mais a confirmé quelques pistes et offert quelques ouvertures qui devront être confirmées. Nous nous limiterons à rapporter les données dont l'intérêt clinique se rapporte plus ou moins directement aux THS

### VHC : la vedette du congrès, une anti sérine-protéase NS3

Compte tenu des problèmes de tolérance, une détermination précoce des non-répondeurs est intéressante. Pour Wong, qui a repris les protocoles Schering-Plough, le meilleur moment pour évaluer la réponse est la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement pour les génotypes 2 et 3, avec comme objectif une diminution de la charge virale d'au moins 2 log (division par 100) par rapport à la charge initiale, critère qui sélectionnerait 100 % des répondeurs. Pour les génotypes 1, l'arrêt du traitement pourrait être proposé à la 24<sup>ème</sup> semaine devant une PCR qualitative positive (40 à 48 % des répondeurs partiels à 12 semaines). Sous un autre angle, 90 % des répondeurs complets à 4 semaines auraient une réponse prolongée et, chez les sujets adhérents au traitement, environ 70 et 90 % respectivement pour les génotypes 1 et 2/3 à 12

semaines. Pour Martinot-Peignoux, ce seuil pourrait être utilisé dès la quatrième semaine avec une meilleure prédictivité pour les génotypes 1, suggérant une différence plus nette de cinétique virale entre les répondeurs prolongés et les autres. S'agit-il d'une différence d'échelle entre les populations traitées ou dans la nature des tests ? Quoiqu'il en soit, l'échéance des 12 semaines semble robuste.

Les ouvertures viennent de nouveaux traitements plus ou moins prometteurs. La viramidine est une prodrogue de la ribavirine, transformée dans le foie en produit actif. Sa moindre toxicité hématologique chez le singe (Lin) pourrait être due à une diminution de moitié de la concentration obtenue dans les globules rouges (la viramidine y est absente (Arora)). Il faut rappeler que la concentration de ribavirine dans les globules rouges, qui est 4 fois plus faible que dans le foie, est 50 fois plus élevée que dans le plasma (Haigh).

L'ISIS 14803, une molécule antisense qui se lie à l'ARN viral et le clive grâce à une Rnase, efficace en culture cellulaire et chez l'animal, doit être donnée sous forme de perfusions intraveineuses lentes sur 2 heures ou en sous-cutané. Dans ces conditions, elle a entraîné une diminution variable de la virémie. Ces réductions de la charge virale pouvaient durer plusieurs semaines et étaient, peut-être plus significatives pour des posologies de 2 mg/kg. A signaler des effets secondaires cliniques modérés et des cytolyses qui pouvaient dépasser 10 N, sans relation constante avec les baisses de réplication. Pour l'instant, la dose éventuellement efficace reste à définir (Gordon, McHutchinson, Soler).

L'évènement marquant du congrès a été la présentation des premiers résultats, chez l'homme, d'une anti sérine-protéase NS3 dont l'action serait très spécifique (Lamarre) : le BILN 2061 de Boehringer Ingelheim Pharma KG. Chez le volontaire sain, l'absorption ne semble pas influencée par l'alimentation. La Cmax est habituellement atteinte entre 2 et 4 heures. La dose maximale tolérée semble de 2 g, le facteur limitant étant digestif (Narjes). Utilisée chez 8 malades porteurs de fibrose avancée sans cirrhose (génotype 1), à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant 2 jours, une réduction d'un log a été obtenue chez tous avec une bonne tolérance clinique et biologique (Benhamou).

### Coinfections VHC-VIH : traiter la maladie hépatique tant que l'immunité est conservée

On connaît la neurotropie de certaines souches VIH. Le VHC pourrait avoir un comportement analogue. En effet, les quasi-espèces des souches trouvées dans le LCR ne sont pas superposables à celles trouvées dans le sérum. Par contre, elles se rapprochent de celles trouvées dans les lympho-monocytes circulants, amenant Laskus à évoquer le rôle de ces cellules comme cheval de Troie permettant le passage de la barrière entre sang et cerveau. Cette compartimentalisation avait déjà été évoquée pour les lympho-monocytes du sang par rapport au sérum ; elle a été confirmée dans 2 nouvelles études (Ducoulombier, Laksus).

Les essais de traitement des hépatites C chez les sujets coinfectés par le VIH se suivent et se ressemblent. L'opposition entre traitements bien et mal supportés est encore retrouvée avec 7 % d'arrêts pour Romero et 46 % chez Puoti. Cette différence se retrouvait dans les réponses aux traitements. En caricaturant les résultats disponibles, le traitement par bithérapie de l'hépatite C chez un malade coinfecté par le VIH sera d'autant plus efficace et d'autant mieux supporté que son immunité est conservée.

Par ailleurs, il faut insister sur le risque de survenue d'acidoses lactiques et de pancréatites. Sans qu'il soit établi que le suivi de la lactacidémie permette de prévenir ces incidents, une lactacidémie élevée doit faire discuter la mise en route ou la poursuite du traitement. L'association de la ribavirine au ddi qui, parmi les inhibiteurs nucléosidiques incriminés (AZT, d4T), semble le plus fréquemment en cause, devrait être si possible évitée. L'aggravation de la maladie hépatique avec la baisse de l'immunité, la moins bonne réponse au traitement des formes évoluées (hépatites et SIDA) ainsi que la toxicité des associations d'antiviraux suggèrent de proposer des traitements avant la survenue d'une immunodépression, quelle que soit la sévérité ou la gravité de la maladie hépatique, la gestion du traitement (poursuite, modulation ou arrêt) dépendant alors de l'état du foie et de la tolérance du traitement.

## VHB : la percée des analogues nucléosidiques

L'hépatite B suscite toujours moins de travaux que son homologue C.

Les vaccins restent d'actualité. Dans un protocole de vaccination universelle conduit dans un pays d'endémie moyenne, une telle stratégie vaccinale aurait un rapport coût-efficacité de 2,46 \$ par année de vie gagnée et de 14,2 \$ par année de qualité de vie gagnée, ce qui est très efficace (Aggarwal). Un nouvel adjuvant contenant du 3-deacylated monophosphoryl lipid A et de l'alum (Al(OH)<sub>3</sub>) donnerait des réponses comparables, après deux injections, à celles obtenues avec 3 injections d'un vaccin classique (Boland)

L'impact des antiviraux sur l'évolution des hépatites fulminantes a, jusqu'à présent, toujours été considéré comme limité. Il semblerait que la lamivudine pourrait modifier cette évolution. Dans une étude rétrospective comparant l'évolution successive de 21 malades qui n'avaient pas reçu de lamivudine avant 2000 et 8 malades qui avaient été traités après cette date, 1 seul (prise concomitante de paracétamol) des 8 malades traités a été greffé contre 16 des 21 sans traitement qui ont soit été greffés, soit sont morts (Tillmann). Un bon rapport coût/efficacité, même en l'absence de certitude absolue.

L'Adefovir-dipivoxil se confirme comme la molécule privilégiée de relais en cas d'échappement à la lamivudine. Contrairement à celle-ci ou à l'interféron, il n'existerait pas de relation entre son efficacité et le génotype du VHB (Westland). Comme pour la quasi totalité des antiviraux, son action sur la réplication vira-

le B, qui commence près de 10 heures après sa prise, est biphasique, avec une diminution de la réplication au bout d'une semaine, proportionnelle à la posologie (diminution maximum de 1,75 log pour 60 mg). La pente de la seconde phase, souvent considérée comme la plus significative de l'évolution de l'infection, n'était pas corrélée à la charge virale avant le traitement, mais bien au niveau des transaminases et à la pente préthérapeutique de l'ADN du VHB, témoins de la clearance spontanée liée aux défenses immunitaires (Neumann).

Elle devra être comparée à l'entécavir, analogue nucléosidique, qui a aussi prouvé qu'il pouvait induire une diminution régulière de la réplication du VHB pendant 48 semaines chez des malades dont le virus avait échappé à la lamivudine. A la dose de 1 mg/j, la baisse de la réplication était de 5,11 log, 68 % avaient normalisé leurs transaminases et aucun échappement n'avait été observé (Chang). La telbivudine dont un essai multicentrique annonce des résultats préliminaires supérieurs à la lamivudine avec une toxicité limitée (Lai) serait également une alternative intéressante.

Un nouvel analogue nucléosidique, le 126,443 (B-L-Fd4C), serait encore plus puissant que les précédents. Une recherche de dose efficace allant de 1 à 100 mg a révélé que, dès 5mg, le pic obtenu dans le plasma au bout d'une heure dépassait plus de 50 fois l'IC<sub>50</sub> (dose inhibitrice de 50 % de la réplication d'une souche sauvage), seuil considéré comme déterminant l'efficacité de la lamivudine ou de l'adéfovir (Afdhal)

Pour tous ces analogues nucléosidiques, un facteur limitant est l'impossibilité pour le foie de les transformer en leur forme active, le nucléoside triphosphate (NTP), débouchant sur la nécessité de taux sanguins élevés, parfois responsables de toxicité. Une piste est l'élaboration d'une prodrogue qui pénètre dans le foie, est oxydée par le cytochrome P450 en nucléotide qui est transformé en NTP. L'HepDirect prodrug représente une avancée intéressante pour de nombreuses drogues de cette classe (Erion).

## La stéato-hépatite non alcoolique (NASH), une pathologie croissante

C'est la nouvelle maladie à la mode. Nous suivons, avec un peu de retard, cette évolution dans une problématique nutritionnelle qui est proche de celle de l'usage des produits addictifs.

Décrite en 1980, sa place devient d'autant plus importante qu'elle se retrouve surtout chez les obèses et que, depuis 10 ans, l'augmentation de leur nombre a été régulière, aboutissant à des prévalences dépassant 30 % dans de nombreux Etats américains. Le NASH serait présente chez 640 000 à 2 400 000 enfants américains, en passe de devenir la première maladie du foie aux USA ! Elle se caractérise par des lésions hépatiques très proches des lésions alcooliques (infiltrats à polynucléaires et hyaline alcoolique). Malheureusement, il existe peu de suivi de cohorte permettant de se faire une idée de la progression de la maladie qui est trouvée à tous les stades de la fibrose. En présence d'une stéatose non alcoolique du foie, un diabète de type

2 et des transaminases à plus de 2 fois la normale multiplieraient par trente le risque d'un NASH ; ces critères sont toutefois peu sensibles (18 %). L'insulinorésistance chez les non diabétiques et le profil lipidique n'étaient pas discriminants (Saskena). De même, les paramètres biologiques habituellement associés au NASH ne prédisaient pas l'extension de la fibrose (Loria). Une étude chez des obèses relevant de la chirurgie a révélé que les transaminases (89 % normales chez les 115 obèses) et l'échographie (41 % normale) n'étaient pas des marqueurs sensibles.

La physiopathologie de cette maladie reste incertaine et sans doute multifactorielle. La présence de famille de NASH et sa présence chez seulement 20 % des obèses suggère qu'un facteur génétique pourrait s'ajouter à la stéatose pour déclencher la maladie. La présence d'anomalies mitochondriales a été évoquée, sans qu'il soit toujours possible de différencier cause et conséquence (Haque, Raghavakaimal). La relation d'un polymorphisme génétique de la protéine microsomiale de transfert des triglycérides avec la présence de NASH est en faveur de l'hypothèse génétique (Day).

Au plan thérapeutique, il est intéressant de noter que seulement deux présentations parlaient de l'efficacité (à court terme) de la perte de poids (Mendez-Sanchez), associée, il est vrai pour l'une (Harrison) à la prise d'un inhibiteur de la lipoprotéine lipase. La fréquence de l'insulino-résistance a amené à proposer de nouveaux antidiabétiques oraux de la famille des glitazones, rosiglitazone (Neuschwander-Tetri Neuschwander-Tetri) ou pioglitazone (Afuma, Sanyal) ; ces traitements auraient amélioré les transaminases et, même, après 48 semaines, l'inflammation et la nécrose.

**La SETHS**  
**la revue En Ligne**  
**Connectez-vous à**  
**[www.seths.org](http://www.seths.org)**



**THS<sub>6</sub>**  
**Aix en Provence**  
**7/11 octobre**  
**2003**

**Envoyez vos propositions de communication (titre et résumé)**

**[SETHS@nova.fr](mailto:SETHS@nova.fr)**

**Inscription du Colloque et réservation hôtelières**

**Auprès de Anne Massa**

**[helincom@monaco.net](mailto:helincom@monaco.net)**