

9

Traitements des hépatites chroniques

Les virus B et C ont pour caractéristiques essentielles et communes d'être transmis par voie parentérale, mais surtout, contrairement aux virus A et E, d'être susceptibles de conduire à un « portage » chronique du virus ; ils peuvent ainsi être responsables d'hépatites chroniques qui sont souvent graves car risquant d'évoluer à bas bruit vers une cirrhose, voire vers un cancer primitif du foie. Le virus de l'hépatite D ne se développe quant à lui qu'en présence d'une infection par le VHB : l'éradication de celui-ci devrait théoriquement suffire à contrôler l'infection par le VHD.

Le traitement des hépatites virales s'est modifié ces dix dernières années, principalement en raison de l'introduction et de la diffusion de l'interféron α qui a révolutionné la faisabilité des traitements antiviraux, aujourd'hui fréquents et totalement ambulatoires. Cette diffusion s'est amplifiée principalement du fait de l'endémie virale C qui est aujourd'hui l'un des principaux problèmes de Santé Publique, puisqu'elle concerne plus de 500 000 français. Il faut cependant insister d'emblée sur le fait que les résultats du traitement des hépatites chroniques B et C sont loin d'être parfaits et que la prévention doit être l'arme essentielle, d'autant plus qu'il existe contre l'hépatite B un vaccin particulièrement bien toléré et efficace.

Le risque principal de l'infection virale B, en dehors des hépatites fulminantes (qui représentent moins de 1 % des cas) est celui du portage chronique de l'antigène HBs (Chu et coll., 1985). Il survient chez 5 à 10 % des adultes immunocompétents, jusqu'à 80 % des enfants infectés tôt dans la vie, 40 à 60 % des hémodialysés, 100 % des transplantés et 20 à 40 % des sujets infectés par le VIH (Bodsworth et coll., 1991). Le portage chronique est dans 1/3 des cas un portage dit sain, caractérisé par l'absence d'hépatopathie et de multiplication virale (De Franchis et coll., 1993). Dans 2/3 des cas, une hépatite chronique est observée, associée à une multiplication virale persistante. Le risque en est l'évolution vers la cirrhose dans 20 à 30 % des cas, exposant elle-même à un risque de développement de carcinome hépatocellulaire, avec une incidence annuelle de 3 % (Wright et Lau, 1993). Ce risque est lié non seulement à la cirrhose elle-même mais aussi à des effets directs du

VHB (intégration à l'origine de mécanismes de mutagenèse insertionnelle, transactivation de gènes cellulaires par les protéines virales X et pré-S2) (Bréchet, 1987).

L'évolution naturelle de l'infection chronique par le VHB peut être schématiquement représentée en 3 phases (Wright et Lau, 1993). La première phase, de durée variable (quelques mois à plusieurs années), est marquée par une multiplication active du virus dont les marqueurs sont l'ADN du VHB et l'antigène HBe dans le sérum et la présence de l'antigène HBc dans le noyau des hépatocytes. La deuxième phase est marquée par l'arrêt progressif et spontané de la multiplication virale, qui est parfois associé à une accentuation de la nécrose hépatocytaire avec élévation transitoire des transaminases, vraisemblablement due à la réponse immunitaire cytotoxique. L'arrêt spontané de la multiplication virale coïncide souvent dans le temps avec l'apparition de la cirrhose. Les chances d'arrêt spontané de la multiplication virale au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B sont de l'ordre de 5 à 10 % par an. Au cours d'une troisième phase, le sujet est toujours porteur chronique du virus (antigène HBs positif) mais les signes de multiplication virale ont disparu et les anticorps anti-HBe sont présents. Les risques sont alors l'aggravation possible de la cirrhose et l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire.

L'histoire naturelle de l'infection virale C est superposable à celle de l'infection virale B. Cependant, certaines différences doivent être soulignées : le risque d'hépatite fulminante est presque nul (Wright et coll., 1991) ; la réalité du portage sain est discutée, mais environ 10 % des patients ayant une multiplication virale détectable ont un foie histologiquement normal ou des lésions minimales (Alberti et coll., 1992 ; Naito et coll., 1994) ; le risque de passage à la chronicité est de l'ordre de 50 à 70 % (et sans doute plus élevé dans les populations immunodéprimées) (Farci et coll., 1991) ; l'apparition d'une cirrhose survient dans environ 20 % des cas avec son propre risque de carcinome hépatocellulaire ; il n'y a pas d'extinction spontanée de la multiplication du VHC dans le temps (Ouzan et coll., 1994).

L'interféron α (IFN α) est une molécule physiologique de défense contre les virus qui trouve une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques. En effet, il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives. La première action de l'IFN α découle de sa liaison à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules infectées. Cette fixation déclenche l'activation d'enzymes intracellulaires favorisant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales : c'est ainsi qu'une augmentation de l'activité de la 2'5'-oligoadénylate synthétase activera certaines ribonucléases telles que la LRNase qui est capable de détruire l'ARN messenger viral ; l'activation d'une protéine kinase permettra l'arrêt de l'assemblage des ribosomes nécessaires à la synthèse des protéines virales. Quant à l'action immunomodulatrice de l'IFN α , complémentaire de l'action d'inhibition de la réplication virale, elle est pléiotrope.

L'IFN α stimule l'expression des antigènes de l'hôte, tels que des molécules HLA de classe I, à la surface des cellules infectées, permettant leur meilleure reconnaissance par le système immunitaire, notamment par les lymphocytes T cytotoxiques, et facilitant ainsi leur destruction. Parallèlement, l'IFN α favorise la maturation des cellules T cytotoxiques et l'activation des cellules *natural killer* (NK).

Hépatite chronique B

Le but des traitements antiviraux est l'éradication complète du virus, si possible avant l'intégration de l'ADN viral au génome hépatocytaire, afin d'éviter la constitution d'une cirrhose et, par là-même, l'apparition d'un cancer. Les indications classiques du traitement antiviral sont actuellement restreintes à une infection virale B responsable d'une hépatite chronique histologiquement prouvée, avec multiplication virale détectable.

Pour le virus de l'hépatite B, la multiplication virale est définie par la détection dans le sérum de l'ADN du VHB - la « PCR » reste du domaine de la recherche (Wu et coll., 1995), associée dans 85 % des cas à la positivité de l'antigène HBe (Chu et coll., 1985) ; dans 15 % des cas, les anticorps anti-HBe sont présents, témoignant le plus souvent d'une infection par un virus mutant (mutation dans le gène pré C). La biopsie hépatique, outre la confirmation de l'hépatite chronique, permettra de préciser l'activité de l'hépatite par l'établissement d'un score incluant des index semi-quantitatifs de nécrose péri-portale et intralobulaire, d'inflammation et de fibrose (score de Knodell) (Knodell et coll., 1981). Elle en établira sa sévérité (cirrhose ou non). Elle permettra de détecter dans les hépatocytes l'antigène HBc, par immunohistochimie, ou les acides nucléiques viraux, par hybridation moléculaire, dont la présence témoigne de la multiplication virale.

Traitement avec l'interféron α

La posologie traditionnelle de l'IFN α pour l'hépatite chronique B est de 2,5 millions d'unités (MU)/m² (soit 5 à 6 MU) pour des durées de 4 à 6 mois (Wong et coll., 1993) ; au-delà de cette période, le gain de réponse efficace ne justifie pas le coût financier. L'IFN α est administré par auto-injection sous-cutanée, 3 fois par semaine.

Les résultats des différentes études contrôlées sont tous en faveur du traitement, avec environ 40 % de négativation de l'antigène HBe et de l'ADN du VHB sérique et près de 10 % de négativation de l'antigène HBs (Wong et coll., 1993) ; chez les sujets non traités, ces taux sont respectivement de l'ordre de 10 et de 0 % (Wong et coll., 1993 ; Alexander et coll., 1987 ; Perrillo et coll., 1988). L'arrêt de la multiplication virale s'accompagne d'une amélioration des index histologiques d'activité et d'une disparition complète

de l'ADN viral, recherché par amplification génomique, chez la moitié des patients cinq ans après l'arrêt de la multiplication virale attestée par les méthodes conventionnelles d'hybridation en phase aqueuse (Korenman et coll., 1991).

Le traitement des infections liées à un mutant pré-C pose plus de problèmes : ces infections, souvent associées à une maladie histologiquement plus sévère que celles liées au virus sauvage (Bonino et coll., 1986) et à une multiplication virale modérée, sont rarement contrôlées par les traitements antiviraux standards du fait des rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement ; cependant, des traitements prolongés seraient durablement efficaces chez bon nombre de patients (Brunetto et coll., 1993).

Pour le VHB, un certain nombre de facteurs prédictifs d'une réponse positive à l'interféron ont été identifiés (Brook et coll., 1989) : une ancienneté d'infection inférieure à 2 ans, le caractère symptomatique de l'hépatite aiguë initiale, une réplication virale faible ou modérée (moins de 200 pg/ml d'ADN sérique du VHB), une hypertransaminasémie égale au moins à 3 fois la valeur supérieure de la normale. D'autres facteurs sont prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement : une contamination périnatale ou une immunosuppression, notamment dans le cadre d'une infection par le VIH.

Les premières études menées en Asie sur le traitement par l'interféron α des enfants atteints d'hépatite chronique B ont montré une faible intensité de réponse (Lai et coll., 1987). Cependant, la majorité des enfants présentaient une transaminasémie faible, ce qui constitue un mauvais facteur prédictif de réponse au traitement. Des études plus récentes ont montré que l'enfant répondait à l'interféron α de façon similaire à l'adulte (Ruiz-Moreno et coll., 1991).

L'arrêt de la multiplication virale au stade d'hépatite chronique permettrait d'éviter l'évolution vers la cirrhose, mais le traitement peut être prescrit chez des patients ayant une cirrhose. En cas de cirrhose décompensée, la posologie sera habituellement la moitié de la posologie standard. Dans ce type d'indication, certains patients ayant favorablement répondu au traitement ont pu éviter une transplantation hépatique ; les patients traités ayant une cirrhose décompensée seront très régulièrement suivis du fait du risque de dégradation de leur fonction hépatique en cas d'efficacité antivirale accompagnée d'une exacerbation de leur hépatite.

Il se peut que par la diminution de l'activité de l'hépatopathie, le risque de carcinome hépatocellulaire soit lui-même diminué sans que cela ait été jusqu'à présent prouvé. Cependant, le risque lié à l'intégration génomique du virus persiste.

Analogues de nucléosides

Dans les premières études concernant le traitement antiviral des infections chroniques à VHB, des analogues de nucléosides inhibiteurs de la

transcriptase inverse ont été utilisés. Ces traitements administrés seulement pendant quelques semaines, du fait de leur toxicité, permettent une réduction de la virémie observée rapidement après l'arrêt du traitement (Marcellin et coll., 1989 ; Zoulim et Trépo, 1994). Il n'était cependant pas précisé si le traitement antiviral avait permis une réduction du nombre d'hépatocytes infectés. L'interféron a eu plus de succès notamment chez les patients ayant une infection chronique de « courte durée ». Le traitement par interféron permet de stimuler la réponse immunitaire de l'hôte et, dans les cas les plus favorables, d'éliminer l'infection virale. Cependant, il faut noter que l'interféron ne permet d'arrêter la réplication virale que dans environ 40 % des cas sélectionnés. Le besoin de traitement antiviral de meilleure efficacité persiste donc.

Une difficulté majeure dans le traitement des infections chroniques par le VHB provient du mécanisme par lequel des hépadnavirus établissent une infection chronique de l'hépatocyte (Mason, 1993 ; Seeger et Mason, 1993 ; Seeger et coll., 1991 ; Zoulim et coll., 1995). L'infection chronique de l'hépatocyte est maintenue par la présence dans le noyau de la forme superenroulée de l'ADN viral. La synthèse de nouvelles molécules de CCC DNA peut être bloquée en inhibant la transcriptase inverse virale, par exemple avec un analogue de nucléoside. Ceci est observé dans les traitements de courte durée avec les inhibiteurs de transcriptase inverse. Cependant le pool de CCC DNA ne disparaît pas au cours de ces traitements de courte durée et il représente la source de production de nouveaux virions quand le traitement antiviral est arrêté. Un traitement antiviral à long terme devrait donc pouvoir être bénéfique, même si le CCC DNA a une demi-vie longue, si les hépatocytes infectés meurent (par attaque du système immunitaire ou mort-programmé ou toxicité virale) et sont remplacés par des hépatocytes non infectés. Ceci impliquerait que ces nouveaux hépatocytes sont soit non susceptibles à l'infection virale soit protégés par des anticorps neutralisants (Mason, 1993 ; Seeger et Mason, 1993).

Le développement de nouveaux médicaments antiviraux pour le traitement de l'hépatite B chronique a bénéficié de la meilleure connaissance du cycle de réplication du virus de l'hépatite B et des recherches réalisées dans le développement des médicaments antiherpétiques et des médicaments anti-rétroviraux pour le traitement des infections à VIH (Zoulim et coll., 1995). Ces recherches ont abouti au développement de nouvelles molécules antivirales très efficaces dans l'inhibition de la réplication du virus de l'hépatite B, la didéoxythiacytinide (lamivudine ou épivir) et le famciclovir (famvir ou oravir). Ces nouvelles molécules, administrées par voie orale et très peu toxiques vont bouleverser la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite B chronique. Il a pu être démontré que la lamivudine permettait de négativer la détection de l'ADN viral sérique (Génostic®, Abbott) chez 100 % des patients mais qu'une réactivation virale avec retour de l'ADN viral aux taux pré-thérapeutiques était observée chez 64 % des patients avec

une réponse antivirale prolongée chez seulement 18 % des patients traités pendant 3 mois (Dienstag et coll., 1995). Par la suite, un traitement de 48 semaines par lamivudine a été évalué et a permis d'obtenir une négativation de l'ADN viral chez 100 % des patients avec un taux d'échappement viral de 13 % alors que l'antigène HBe se négativait chez 39 % des patients après un an de traitement. L'administration de famciclovir a été évaluée dans une étude multicentrique portant sur 333 patients atteints d'hépatite B chronique (Trepo et coll., 1996a). Cette étude a montré que la posologie de 1 500 mg par jour en trois prises per os pendant 16 semaines permettait de diminuer de façon significative le taux d'ADN viral sérique et des transaminases dès la première semaine de traitement. Une deuxième cure de famciclovir à la posologie de 750 mg par jour pendant 16 semaines suivant la première cure à pleine dose était associée à un taux significativement plus élevé de séroconversion anti-HBe par rapport aux patients non traités, et à une réduction significative et durable du taux d'ALAT. Il est aussi intéressant de noter que le famciclovir et la lamivudine possèdent une activité antivirale spectaculaire même chez des patients qui n'avaient pas été répondeurs à un traitement antérieur par interféron α .

Ces nouveaux analogues de nucléosides ouvrent donc une nouvelle ère dans le traitement des hépatites chroniques B avec la possibilité de traitement par voie orale, non ou peu toxique, que l'on peut administrer de façon prolongée soit pour contrôler l'infection virale chronique soit pour éliminer celle-ci si l'immunité de l'hôte est suffisante (pour revue Hoofnagle et Di Bisceglie, 1997). Ces nouveaux traitements représentent donc un apport majeur dans le cadre des hépatites B chroniques chez les patients non répondeurs à une première cure d'interféron α et dans le cadre de l'infection du greffon après transplantation hépatique.

Immunothérapie par le vaccin anti-VHB

Les travaux du groupe de Chisari au Scripps Institute, La Jolla, ont permis d'émettre des hypothèses sur les mécanismes qui mènent à l'état chronique de l'infection par le VHB (Chisari et Ferrari, 1995 ; Guidotti et coll., 1994 ; Ando et coll. 1993). Leurs travaux suggèrent que la faiblesse de la réponse humorale contre l'antigène de surface du virus (antigène HBs) -important pour la « clairance virale » - contribue à l'installation du VHB dans les hépatocytes. Les porteurs chroniques présentent de fortes réponses contre les antigènes internes HBc et HBe. Or ces anticorps ne sont pas capables de neutraliser le VHB. Par ailleurs, au niveau de la réponse cellulaire, il semble qu'en général chez les porteurs chroniques les réponses médiées par le CMH II sont faibles contre tous les antigènes de VHB. En particulier, les auteurs suggèrent que la réponse contre l'antigène HBs peut être supprimée par la persistance systémique de cet antigène. De plus, il semble que les réponses médiées par le CMH I (type CTL pour *Cytotoxic T Lymphocytes*) soient également faibles chez ces patients corrélant ainsi avec la pathologie

hépatique nécroinflammatoire. Il semblerait par ailleurs qu'il existe une corrélation entre des taux de CTL élevés, la « clairance virale » et une hépatite transitoire. Parallèlement, il existerait une corrélation entre des taux bas de CTL, la persistance virale et l'hépatite chronique. Enfin, les CTL pourraient réduire la charge virale dans le foie en induisant une apoptose des cellules infectées et par l'induction de la sécrétion de l'IFN γ , le TNF α , l'IL-2 et l'IL-12 qui conduiraient à la réduction de la réplication virale par des mécanismes non cytolytiques.

Les stratégies adoptées pour mettre au point des vaccins ou compositions vaccinales immunothérapeutiques découlent des observations citées ci-dessus. En effet, deux objectifs et approches majeures se déclinent :

- induire la régulation négative ou l'inhibition de la réplication virale en employant des antiviraux, soit de nature biologique (par exemple l'interféron α), soit de nature chimique (famciclovir, lamivudine) ;
- mettre à profit les mécanismes biologiques déjà existant pour éliminer les cellules infectées ou dans lesquelles le VHB est intégré dans le génome (par exemple en induisant des CTL).

Il est à noter que la plupart des études en cours combinent les deux approches (c'est-à-dire, vaccin + antiviral).

Des études sont actuellement menées sur l'utilisation du vaccin associant les antigènes pré-S2 et S en combinaison avec l'IFN α (Pol, 1995 ; Bréchet, 1996) chez des patients chroniquement infectés par le VHB. L'ensemble des résultats disponibles actuellement montrent que chez les personnes qui tendent à répondre favorablement (diminution d'ADN viral dans le sang) lorsque le vaccin est administré seul, la thérapie de combinaison (vaccin + IFN α) mène à la disparition totale de l'ADN viral après un suivi supérieur à 2 ans. Il y a une exacerbation de l'hépatite chez les répondeurs et une normalisation du niveau des transaminases corrélées avec la disparition de l'ADN viral sanguin.

Par ailleurs, des études préliminaires basées sur l'utilisation d'un vaccin de type pré-S2 + S (GenHevac) tendent à montrer que les patients avec une infection chronique par le VHB répondent favorablement (diminution de l'ADN viral dans le sang) à cette immunothérapie (Bréchet, 1996).

Par ailleurs, la société SmithKline Beecham a récemment indiqué que ses équipes menaient des études cliniques sur une combinaison entre un vaccin et un antiviral chimique, le Famciclovir (annonce de presse, 1995).

Une autre approche, consistant en un vaccin VHB (antigène HBs) combiné avec un sérum polyclonal anti-VHB de haut titre, le tout adsorbé sur l'hydroxyde d'aluminium, a été testée chez des sujets infectés chroniquement avec le VHB (Wen et coll., 1995). L'effet immunopotenteur de l'IgG dirigée contre l'antigène HBs, qui avait déjà été montré dans le passé, est probablement dû à une meilleure capture des complexes par les cellules présentatrices d'antigène. Wen et coll. montrent que les patients traités par

trois injections contenant chacune 60 µg d'antigène HBs et 38 µg d'IgG anti-HBs (HBIG) ont leur niveau circulant d'ADN viral nettement en diminution 6 mois après le traitement.

D'autre part, une approche par un vaccin entièrement synthétique est en cours de développement clinique par la société Cytel (Vitiello et coll., 1995 ; annonce de presse, 1996). Ce vaccin consiste en un ensemble lipide + épitope Th + épitope CTL (peptide (18-27) de l'antigène HBc - peptide (830-843) de l'anatoxine tétanique (aTT) - 2 chaînes d'acide palmitique sur le peptide aTT] linéaire lié chimiquement. Selon une étude portant sur l'augmentation de dose [5 µg, 50 µg et 500 µg (Phase I) et 50 µg, 500 µg et 5000 µg (Phase II)], les résultats tendent à montrer que seules les doses de 500 et 5000 µg permettent d'induire des CTL. Les résultats de ces études montrent une tendance nette chez les répondeurs à une normalisation du niveau des transaminases et à une diminution de l'ADN viral sanguin.

Des études précliniques, utilisant l'ADN plasmidique codant pour les antigènes de surface pré-S1 - pré-S2 - S chez des souris SJL non répondeuses aux vaccins anti-HBV commerciaux, montrent l'induction de forts titres protecteurs, supérieurs à 10 UI/ml (Widera, 1996). Il a également été rapporté récemment qu'avec l'administration d'ADN aux souris transgéniques exprimant l'antigène HBs dans leur foie, il y a disparition de l'ADN circulant et régulation négative d'ARNm codant pour l'antigène HBs. Dans le cadre de cette étude, un examen histopathologique montre l'absence de lésions hépatiques, suggérant que l'effet vaccinal résultant de l'administration d'ADN n'est pas médié par un mécanisme cytopathique (Michel et coll., 1996).

Les approches explorées pour développer un vaccin curatif semblent porter leurs fruits. La combinaison du vaccin avec des antiviraux biologiques semble particulièrement encourageante. D'autre part, au vu des résultats tout à fait prometteurs obtenus avec l'approche d'un vaccin à base d'ADN, la faisabilité d'un vaccin thérapeutique en utilisant cette nouvelle technologie doit être étudiée de très près. Néanmoins, pour toute nouvelle stratégie, il est important de garder à l'esprit que la pression immunologique chez les porteurs chroniques pourrait conduire à l'apparition de mutants capables de tromper le système immunitaire.

Hépatite chronique C

Le but du traitement antiviral est l'éradication complète du virus afin d'éviter une dégradation histologique vers la cirrhose, voire vers le carcinome hépatocellulaire. Les indications sont actuellement restreintes à une infection virale C (anticorps anti-VHC positifs), avec hypertransaminasémie et hépatite chronique histologiquement prouvée. La multiplication virale est définie par la présence de l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum, détectée par amplification génomique ou par amplification du signal par le test des ADN branchés.

Traitement par l'interféron α

La posologie usuelle de l'interféron α est de 3 MU trois fois par semaine par voie sous-cutanée pour une durée de 6 à 12 mois (Davis et coll., 1989 ; Tiné et coll., 1991). Avec ce schéma, une normalisation des transaminases survient chez la moitié des patients définis comme des répondeurs. A l'arrêt du traitement, la moitié des répondeurs rechutent. Ainsi, l'espoir d'une réponse à long terme (définie par une normalisation durable des transaminases au moins 6 mois après l'arrêt du traitement) n'est observée que chez 20 à 25 % des patients (Nousbaum et coll., 1995). Chez ces répondeurs à long terme, l'éradication virale semble acquise chez 2/3 d'entre eux. On peut ainsi espérer une éradication virale, avec les schémas traditionnels d'interféron α au cours des hépatites virales C, chez 15 à 20 % des patients (Saracco et coll., 1993 ; Romeo et coll., 1994). L'efficacité thérapeutique s'accompagne d'une amélioration des index histologiques et on peut, là-encore, espérer par le contrôle de cette multiplication virale éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Des améliorations histologiques, qui restent à confirmer, ont également été décrites chez 1/3 des sujets non répondeurs au traitement.

Les modalités thérapeutiques au cours de l'hépatite virale C demeurent en fait mouvantes. Il est aujourd'hui discutable de poursuivre les traitements au-delà de 3 ou 4 mois lorsqu'une efficacité biologique (voire virologique) n'a pas été certifiée, d'autant que le traitement est lourd et onéreux. La prolongation des traitements à 12 ou 18 mois augmenterait la fréquence des réponses à long terme (Saracco et coll., 1993 ; Poynard et coll., 1995, 1996) : c'est pourquoi l'autorisation actuelle de mise sur le marché de l'interféron α pour le traitement des hépatites C prévoit un traitement de 12 mois. Ces points restent cependant discutés. Les traitements renforcés (6 MU pour 6 mois), à l'inverse, ne semblent pas clairement augmenter le pourcentage de réponse à long terme (Saracco et coll., 1993 ; Marcellin et coll., 1996). Chez les malades non répondeurs après deux mois de traitement, l'augmentation de la dose d'interféron α à 5 voire 6 MU ne semble pas efficace (Marcellin et coll., 1995).

Divers facteurs prédictifs de réponse au traitement des hépatites chroniques C ont été identifiés. Outre le type de traitement prolongé sus-mentionné, il s'agit de caractéristiques liées à l'hôte (sexe féminin, âge jeune, antécédent de toxicomanie, infection sporadique ou de durée récente). L'absence de cirrhose et de surcharge ferrique semblent aussi associées à une bonne réponse. Les deux facteurs qui apparaissent, dans les études multivariées, indépendamment associés à une bonne réponse sont principalement virologiques : une virémie faible et un génotype autre que le génotype 1b (Nousbaum et coll., 1995). Le génotype 1b est en effet associé à des hépatopathies plus sévères (cirrhotiques) et à une moins bonne réponse au traitement (Nousbaum et coll., 1995). L'ensemble de ces facteurs prédictifs a une indiscutable valeur statistique mais leur intérêt est médiocre à l'échelle individuelle et il ne paraît pas actuellement légitime de prendre une décision thérapeutique sur une base seulement anamnétique, biologique ou virologique. Cependant, la tendance

actuelle est d'adapter le schéma thérapeutique (notamment par une association avec d'autres antiviraux tels que la Ribavirine) au génotype viral.

L'efficacité du traitement par l'interféron α a été documentée : à la dose classique de 3 MU trois fois par semaine pendant 6 mois, il induit 50 % de normalisation des transaminases mais seulement 15 % de réponses durables à l'arrêt du traitement. Des traitements de 12 mois chez des patients n'ayant pas développé de cirrhose ont permis d'obtenir des réponses complètes durables dans environ 40 % des cas. Il faut souligner que les critères utilisés dans ces résultats étaient la normalisation des transaminases. Si on tient compte de l'amélioration histologique, le bénéfice est supérieur et on peut dire que l'interféron produit une amélioration chez plus de 80 % des patients car une proportion significative des sujets, ne normalisant pas leurs transaminases, ont eu une amélioration histologique documentée. Le problème majeur non actuellement résolu est celui des rechutes et des non réponses. Il n'y a pas actuellement d'attitude clairement définie pour les non-répondeurs à un premier traitement. A l'inverse, les rechuteurs semblent tirer un bénéfice, dans 50 % des cas, d'un deuxième traitement par interféron α associé ou non à la Ribavirine (Brillanti et coll., 1994) et de grands essais cliniques internationaux sont en cours. Les études préliminaires suggèrent une synergie entre interféron et Ribavirine. En effet, même dans le cas le plus défavorable de la transplantation hépatique, cette association permet de contrôler la maladie de façon stable, avec une monothérapie Ribavirine d'entretien.

Les critères de réponses thérapeutiques des hépatites à l'interféron α sont multiples : ils font intervenir l'âge, le sexe, la durée et le stade évolutif de la maladie, la souche et le titre viral, l'histologie hépatique mais également la modalité de contamination et l'âge du sujet lors de celle-ci. Là encore, de grandes études sont en cours. Il apparaît néanmoins que la précocité du traitement est un élément important dans le succès de ce dernier. C'est ainsi qu'un traitement précoce dès la première semaine après la contamination a permis dans plusieurs études d'aboutir à des éradications virales chez 80 à 90 % des patients. Compte tenu de la fréquence des infections chroniques, ces résultats permettent de recommander, lorsqu'un risque de contamination accidentelle est identifié, une surveillance des transaminases tous les mois avec sérologie à 3 et 6 mois et, en fonction du taux de transaminases, une mise en évidence du virus par PCR et un traitement immédiat par interféron. Celui-ci fait l'objet d'un protocole compassionnel. Il semble que lorsque les malades sont traités bien au-delà de l'infection aiguë, dans les 18 mois ou les 3 premières années, les résultats sont significativement meilleurs.

La ribavirine

La ribavirine, un analogue de nucléoside possédant un large spectre antiviral a été évaluée en monothérapie dans le traitement des hépatites chroniques C (Di Bisceglie et coll., 1995). Cette monothérapie permet d'améliorer l'histologie hépatique et de normaliser les transaminases sériques chez 30 à 50 % des

patients. Cependant, la ribavirine ne diminuant pas de façon significative la charge virale, la réponse biochimique n'est pas maintenue après l'arrêt du traitement. Il est donc nécessaire de poursuivre son administration notamment chez les patients chez qui ce médicament représente la seule alternative thérapeutique actuelle (contre-indication ou intolérance à l'interféron et transplantation hépatique) (Trepo et coll., 1996b). Les études histologiques confirment que le bénéfice du traitement est surtout dépendant de sa durée. Ceci explique que les premières études contrôlées en monothérapie, d'une durée de 6 mois, n'aient pas démontré un bénéfice histologique significatif. L'association de ribavirine et d'interféron semble être prometteuse d'après les premiers essais cliniques qui montrent un taux de réponse prolongée deux fois supérieur à celui obtenu avec l'interféron seul. De grandes études multicentriques contrôlées contre placebo sont actuellement en cours et devraient nous permettre de savoir si, comme dans le cadre des hépatites chroniques B, les combinaisons thérapeutiques permettront d'améliorer de façon significative le taux des réponses aux traitements des hépatites chroniques C en attendant la disponibilité de molécules antivirales spécifiques du VHC.

Limites du traitement des hépatites

Le traitement par l'interféron α a une efficacité indiscutable, bien qu'encore insuffisante pour le contrôle des hépatites chroniques virales. Les profils de réponse varient selon le type du virus, suggérant des mécanismes d'action différents, et selon le stade de la maladie. De façon à éviter la cascade hépatite chronique/cirrhose/carcinome hépatocellulaire, il apparaît aujourd'hui justifié de dépister les très nombreux porteurs chroniques d'une infection virale B ou C de façon à leur proposer au plus tôt une tentative thérapeutique par interféron, dont l'inefficacité fera discuter d'autres associations thérapeutiques si l'activité histologique de l'hépatopathie le justifie. Les bi- ou tri-thérapies combinant différents agents doués d'activité anti-virale (IFN α , ribavirine, lamivudine, adénine-arabinoside, famciclovir) doivent être encouragées et évaluées.

L'efficacité de l'IFN α est désormais suffisamment prouvée pour l'envisager malgré ses effets secondaires dominés par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies, céphalées...), des troubles digestifs, de type nausée voire diarrhée, et des troubles thymiques observés chez 1/3 des patients (Davis et coll., 1989). Ces troubles conduisent rarement à l'arrêt du traitement ou à l'introduction de traitements additionnels, si ce n'est le paracétamol qui permet souvent de contrôler le syndrome pseudo-grippal. L'inconvénient principal est lié à l'asthénie dont il est difficile de dire si elle est induite par le traitement ou liée à l'hépatopathie sous-jacente. Biologiquement, une leucopenie ou une thrombopénie peuvent être observées, principalement chez les patients cirrhotiques. L'ensemble de ces effets secondaires est

réversible et plus de 95 % des patients suivront leur traitement dans son intégralité. L'apparition d'effets secondaires sévères (cardio-vasculaires, psychiatriques, ophtalmologiques, thyroïdiens ou exacerbation de maladies auto-immunes jusqu'alors méconnues) doit être repérée précocément, de façon à arrêter au plus tôt le traitement.

L'infection par le VIH semble augmenter le risque de passage à la chronicité, mais également la sévérité histologique des hépatopathies virales B et C, notamment chez les toxicomanes (Housset et coll., 1992). Les traitements antiviraux chez les sujets co-infectés par le VIH, bien que portant sur des petites séries, montrent de moins bons résultats, en termes d'éradication virale, que chez les sujets non infectés par le VIH. Cependant, l'espoir d'un arrêt durable de la multiplication virale chez des sujets ayant une hépatopathie sévère justifie la poursuite de tels essais thérapeutiques.

Les autres situations d'immunodépression ont toutes les mêmes conséquences que celles signalées avec la co-infection par le VIH ; elles comprennent les hémodialysés et transplantés rénaux, bon nombre de patients hématologiques mais également, ce qui est moins connu, les alcooliques chroniques. Dans toutes ces populations, les infections chroniques par les virus B et C se développent fréquemment, et qui plus est chez des sujets qui sont tous de très mauvais répondeurs à la vaccination contre le virus B (comme, sans doute, à la plupart des autres vaccins) ; un effort particulier restera donc à faire, dans l'avenir, pour travailler sur des protocoles de vaccination renforcée chez tous ces patients.

Certains sujets sont infectés par plusieurs virus hépatotropes (B et C, ou B, C et D). Bien qu'il ait été décrit un « équilibre » de multiplication des différents virus (avec un risque de rupture de cet équilibre en cas d'efficacité des traitements sur l'un ou l'autre virus), il est aujourd'hui logique de proposer un traitement antiviral dans ces cas, particulièrement lorsque l'hépatite est histologiquement très active, la décision étant cependant moins claire en cas de virus D associé (Housset et coll., 1992 ; Farci et coll., 1994).

BIBLIOGRAPHIE

Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P et coll. Hepatitis C viremia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992, **340** : 697-698

Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA, Smith HM, Daniels HM, Eddelston ALW, Williams R. Loss of HBsAg with Interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987, **2** : 66-69

Ando K, Moriyama T, Guidotti LG, Wirth S, Schreiber RD, Schlicht HJ, Huang SN, Chisari FV. Mechanisms of class I restricted immunopathology-A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. *J Exp Med* 1993, **178** : 1541-1554

Annonce de presse : Highlights of SmithKline's R&D portfolio, *Marketletter* 1995, January 2

Annonce de presse, Hepatitis B immunotherapeutic shows indications of efficacy. *Antiviral-Agents-Bulletin*, 1996, Issue 6

Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991, **163** : 1138-1140

Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R et coll. Chronic hepatitis in HBs Ag carriers with serum HBV DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986, **90** : 1268-1273

Bréchet C. Hepatitis B virus (HBV) and hepatocellular carcinoma. HBV DNA status and its implications. *J Hepatol* 1987, **4** : 269-279

Bréchet C. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, 21-25 April 1996, Rome.

Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L. A pilot study of combination with Ribavirin plus Interferon α for Interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994, **107** : 812-817

Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha interferon therapy ? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989, **10** : 761

Brunetto M, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, Calvo P, Capra G et coll. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993, **105** : 845-850

Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathology. *Springer Semin Immunopathol* 1995, **17** : 261-281

Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJF, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan : studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985, **5** : 431-434

Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP et coll. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1501-1506

De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993, **118** : 191

Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH, Tiollais P. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erb-A and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1986, **322** : 70-72

Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW et coll. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C : an randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995, **123** : 897-903

- Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Batholomew M et coll. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1657-1661
- Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991, **325** : 98-104
- Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P et coll. Treatment of delta chronic hepatitis with Interferon α 2a. *N Engl J Med* 1994, **330** : 88-94
- Fourel I, Gripon P, Hantz O, Cova L, Lambert L, Jacquet C, Watanabe K, Fox J, Guillouzo C, Trépo C. Prolonged duck hepatitis B virus replication in duck hepatocytes cocultivated with rat epithelial cells : a useful system for antiviral testing. *Hepatology* 1989, **10** : 186-191
- Fourel I, Hantz O, Watanabe K, Jacquet C, Chomel B, Fox J, Trépo C. Inhibitory effects of 2'-Fluorinated arabinosyl-pyrimidine nucleosides on woodchuck hepatitis virus replication in chronically infected woodchucks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, **34** : 473-475
- Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, Ishikawa T, Runkel L, Schreiber RD, Chisari FV. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a cytolytic mechanism in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci* 1994, **91** : 3764-3768
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997, **336** : 347-356
- Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, Berthelot P, Bréchet C. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992, **15** : 578-583
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kierman TW et coll. Formulation and application of numerical scoring for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981, **1** : 431-435
- Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991, **114** : 629-634
- Lai CL, Lok ASF, Lin HJ, Wu PC et coll. Placebo-controlled trial of recombinant alpha-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987, **2** : 877-880
- Marcellin P, Ouzan D, Degos F, Bréchet C, Metman E, Degott C et coll. Randomized controlled trial of adenine arabinoside 5'-monophosphate in chronic active hepatitis B : comparison of the efficacy in heterosexual and homosexual patients. *Hepatology* 1989, **10** : 328-331

- Marcellin P, Pouteau M, Martinot-Peignoux M, Degos F, Duchatelle V, Boyer N et coll. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995, **109** : 156-165
- Marcellin P, Hopf U, Rizzetto M, Sanchez Tapias JM, Braconier JH, Buhler H et coll. Un traitement prolongé par l'interféron lymphoblastoïde améliore la réponse biologique et histologique à long terme. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : A95
- Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M et coll. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995, **22** : 1050-1056
- Mason W. The problem of antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 1993, **17** : S137-S142
- Michel ML, Mancini M, Davis, HL, Hadchouel M, Tiollais P. DNA immunisation to hepatitis B surface Ag as an approach to therapy for hepatitis B. *Nucleic vaccines for the prevention of infectious diseases*, Bethesda, 5-7 February 1996
- Naito M, Hayashi N, Hagiwara H, Hiramatsu N, Kasahara A, Fusamoto H et coll. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 1994, **19** : 871-875
- Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C and the collaborative Study Group. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995, **122** : 161-168
- Ouzan D, Sattonet C, Baldini E, Bricchetti A, Khiri H, Feryn J-M, Bonn J-P, Halfon P. HCV RNA quantitative levels in chronic hepatitis C patients in France : correlation with ALT levels and severity of hepatic histology. *Hepatology* 1994, **20** : 383A
- Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG, De Schryver-Kecskemeti K, Bodicky CJ, Campbell CR, Kuhns MC. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha-Interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1988, **109** : 95-100
- Pol S. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine. *Biomed Pharmacother* 1995, **49** : 105-109
- Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin PH, Lemonnier C, Trépo C et coll. A comparison of three Interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1457-1462
- Poynard T, Leroy V, Cohard M et coll. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C : effects of dose and duration. *Hepatology* 1996, **24** : 778-789

- Romeo R, Pol S, Berthelot P, Bréchet C. Eradication of hepatitis C virus RNA after α -Interferon therapy. *Ann Intern Med* 1994, **121** : 276-277
- Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J et coll. Prospective, randomized controlled trial of interferon- α in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991, **13** : 1035-1039
- Saracco G, Rosina F, Abate ML, Chiandussi L, Gallo V, Cerutti E et coll. Long-term follow up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of Interferon- α 2b. *Hepatology* 1993, **18** : 1300-1305
- Seeger C, Summers J, Mason WS. Viral DNA synthesis. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1991, **168** : 41-59
- Seeger C, Mason W. Hepadnavirus replication and approaches to antiviral therapy. In : Virus strategies. Eds Doerfler W, Bohm P, Germany 1993, **4** : 77-93
- Tiné F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon in non A-non B hepatitis : a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hepatol* 1991, **13** : 192-199
- Trepo C, Jezek P, Atkinson GF, Boon RJ. Efficacy of famciclovir in chronic hepatitis B : results of a dose finding study. *Hepatology* 1996a, **24** (supp 4) : 188A
- Trepo C, Bailly F, Bizollon T. Treatment of chronic hepatitis C : another therapeutic option. *Nephrol Dial Transplant* 1996b, **11** (supp 4) : 62-64
- Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose R, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV et coll. Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection - 1. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest* 1995, **95** : 341-349
- Wen YM, Wu XH, Hu DC, Zhang QP, Guo SQ. Hepatitis B vaccine and anti-HBs complex as approach for vaccine therapy. *Lancet* 1995, **345** : 1575-1576
- Widera G. Gene gun-based nucleic acid vaccination. *Vector Systems in Gene Therapy*, May 6-7, 1996, Coronado, California
- Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993, **119** : 312-323
- Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1991, **115** : 111-112
- Wright TL, Lau JYN. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993, **342** : 1340
- Wu JC, Chen TZ, Huang YS, Yen FS, Ting LT, Sheng WY, Tsay SH, Lee SD. Natural history of hepatitis D viral superinfection : significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995, **108** : 796-802

Zoulim F, Trépo C. Nucleoside analogs in the treatment of chronic viral hepatitis. Efficiency and complications. *J Hepatol* 1994, **21** : 142-144

Zoulim F, Seeger C, Trépo C. Modèles expérimentaux d'étude des hépadnavirus et des stratégies antivirales. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 161-171