

VHB - CHRONIQUE

Histoire naturelle des hépatites chroniques B Ag HBe négatif

Marc Bourlière

Service d'hépto-gastro-entérologie, Fondation Hôpital Saint-Joseph (Marseille)

**Outcome of
anti-HBe
positive chronic
hepatitis B in
alpha-interferon
treated and
untreated
patients : a long
term cohort
study**

Brunetto M.R.,
Olivieri F., Coco
B., Leandro G.,
Colombatto P.,
Monti Gorin J.,
Bonino F.
Journal of
Hepatology,
2002, 36,
263-270

Une importante étude prospective permet de préciser les facteurs - âge, réplication virale, non respect du traitement par interféron - associés à la progression de la maladie chez les patients ayant une infection liée au mutant pré-C du virus de l'hépatite B.

L'hépatite chronique B est un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial puisque l'OMS estime qu'il existe actuellement 400 millions de porteurs chroniques du virus, qui sont exposés à un risque accru de développer une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. Au cours de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B, et notamment lors de la phase de

séroconversion HBe, on peut observer l'émergence de mutants d'échappement pré-C correspondant à des virions bénéficiant d'une inactivation fonctionnelle de la région pré-C. N'exprimant plus l'Ag HBc et/ou HBe sur leur membrane, les hépatocytes qui les produisent ne sont plus la cible des processus d'immunité cellulaire.

On est donc en présence d'une nouvelle catégorie d'infection à VHB correspondant à la présence simultanée, en proportion variable, de deux populations de virus : le virus dit sauvage, généralement réprimé par l'immunité anti HBe, et le virus mutant pré-C. La caractéristique de l'histoire naturelle des infections dues aux variants pré-C est d'évoluer le plus souvent par des épisodes d'exacerbations récurrentes plus ou moins espacés et sévères, de telle sorte qu'entre ces épisodes il est parfois difficile de distinguer les sujets majoritairement infectés par un mutant pré-C des porteurs inactifs du VHB¹.

Sur le plan clinique, ces hépatites chroniques actives B à mutants pré-C, sans détection de l'Ag HBe, se manifestent par une évolution fluctuante des transaminases et de la réplication virale, ce qui explique que les tests d'hybridation moléculaire (y compris le test d'amplification du signal bDNA) ne la détectent pas de façon régulière, sauf au moment des poussées. Il faut faire appel à la PCR quantitative. La quantification fine des IgM anti HBc par des tests ultrasensibles est utile dans cette situation, car on constate des élévations plus ou moins importantes et surtout prolongées avant, pendant et après les poussées. Ces mutants pré-C constituent une part croissante des hépatites chroniques B dans notre pays, avec un gradient Sud-Nord. L'interféron alpha entraîne chez les patients Ag HBe négatif une bonne réponse immédiate, avec un taux de rechute important. Une grande étude rétrospective portant sur 216 patients a récemment montré que, indépendamment de la posologie d'interféron, le taux de réponse prolongée était de 11,5% après 6 mois de traitement et de 22% après 12 mois de traitement. Chez ces patients, le traitement le plus approprié semble être 3 à 5 millions d'unités (MUI) trois fois par semaine pendant au moins 12 mois². Lors du suivi post-thérapeutique, les patients doivent être suivis pendant au moins deux ans, car la moitié des rechutes surviennent dans les six premiers mois après l'arrêt du traitement, 25% entre le 6^e et le 12^e mois et 20% entre la première et la deuxième année suivant le traitement³. La rechute est parfois associée avec des poussées sévères de cytolyse et de décompensation hépatique^{4,5}. Dans cette situation, un nouveau traitement par interféron permet d'obtenir une réponse prolongée chez 18,4% des patients². Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ces hépatites est donc importante pour

permettre une meilleure prise en charge thérapeutique.

L'étude publiée par Brunetto et coll. dans *Journal of Hepatology* a pour objectif d'étudier les caractéristiques cliniques, biochimiques et virologiques qui influencent l'histoire naturelle de ces hépatites et l'impact du traitement par l'interféron sur ces patients. Elle porte sur une cohorte de 164 patients, dont 103 traités par interféron, avec un suivi prospectif moyen de 6 ans. A l'inclusion dans l'étude, l'âge moyen était de 40 ans, plus de 90% des patients étaient asymptomatiques et un antécédent familial d'infection à VHB dans 44% des cas suggérait une contamination dans l'enfance.

Sur le plan biochimique et virologique, 90,8% des patients avaient eu une charge virale négative en hybridation et 69,5% des transaminases normales entre les poussées de cytolyse au moins une fois dans l'année précédant l'inclusion. Une hépatite chronique sans cirrhose était présente à l'inclusion dans l'étude chez 101 patients (61,5%), et 63 (38,5%) patients avaient une cirrhose (dont 3 sur des arguments uniquement cliniques).

Au terme de la période de suivi, 10 patients avaient un carcinome hépatocellulaire, 9 patients étaient décédés et 3 patients ont subi une transplantation hépatique. La survie globale était de 92,7%, avec une différence significative entre les patients ayant une hépatite chronique (97,1%) et ceux ayant une cirrhose (85,5%). Cent trois patients ont été traités par interféron avec des doses variables mais souvent élevées (9 MUI x 3 fois par semaine pendant 16 à 24 semaines), mais seuls 19 patients ont eu un traitement de plus de 6 mois. Soixante-et-onze patients (68,9%) ont eu une réponse en fin de traitement, 62 patients ont rechuté, 15 patients (14,6%) ont eu une réponse prolongée, dont six après une rechute transitoire. Dix patients ont négativé l'Ag HBs, et 5 patients ont eu une séroconversion HBs.

Le traitement par interféron influence la survie : la mortalité était de 2,9% chez les patients traités contre 7,4% chez les patients non traités ($p = 0,04$). Chez les 101 patients non cirrhotiques à l'inclusion, l'hépatopathie s'est améliorée chez 8 patients, dont 7 étaient traités. Sur un suivi moyen de 6 ans, 45% des patients ont évolué vers une cirrhose clinique ou histologique. Chez les 63 patients ayant eu une deuxième biopsie hépatique, la progression vers la cirrhose a été observée chez 31 patients (49,2%). Dans cette population, la survie cumulée à 5 et 10 ans était respectivement de 99% et 95,3%, la probabilité de non-cirrhose à 5 et 10 ans était de 76,9% et 17,8% respectivement. Le taux de progression vers la cirrhose était significativement plus élevé chez les patients de plus de 36 ans.

Chez les 63 patients cirrhotiques, la maladie s'est améliorée chez 8 patients (tous traités), et 22,6% des patients ont eu une

évolution de leur maladie vers un cancer (9,7%), de l'ascite (8,1%) ou une hémorragie (4,8%).

Chez les patients cirrhotiques, la survie cumulée à 5 et 10 ans était de 86,9% et 84%, la probabilité d'absence de complication à 5 et 10 ans était de 84,4% et 74,7% respectivement. Le risque de complication était significativement plus élevé chez les patients de plus de 45 ans.

L'étude des facteurs indépendants influençant l'histoire naturelle a pu être réalisée chez 128 patients pour lesquels deux biopsies étaient analysables et chez lesquels la cirrhose n'était pas compliquée au moment de l'inclusion.

Sur l'ensemble de la population, la progression de la maladie était associée à un âge plus élevé, à l'absence d'antécédent de positivité de l'Ag HBe, à une charge virale sérique > 10 pg/ml ou $2,8 \times 10^6$ génomes/ml et à l'absence de traitement par interféron.

Chez les patients initialement sans cirrhose, les facteurs associés à la progression de la maladie vers la cirrhose sont : l'âge, le sexe masculin, la présence d'une stéatose, l'absence d'antécédent de détection de l'Ag HBe, une charge virale sérique > 10 pg/ml ou $2,8 \times 10^6$ génomes/ml et l'absence de traitement par interféron.

Chez les patients cirrhotiques, les facteurs de progression de la maladie sont l'âge et l'existence de taux fluctuants d'IgM anti-HBc recherchée avec une méthode sensible.

L'étude multivariée montre que l'âge est un facteur indépendant important de progression de la maladie quel que soit son stade, comme cela avait déjà été démontré⁶. Par ailleurs, la progression d'une hépatite chronique vers la cirrhose, observée chez 45% des patients, est associée à la réplication virale sérique, à l'absence d'antécédent de positivité de l'Ag HBe et à la présence de stéatose. Au stade de cirrhose, la progression de la maladie, observée chez 24% des patients, est plus liée aux fluctuations de l'IgM anti-HBc, lesquelles témoignent des épisodes d'exacerbation de la maladie. Bien que faible (14,6%), le taux de réponse prolongée sous interféron est supérieur à la rémission spontanée (1,6%). Dans cette étude, la durée du traitement était courte, pouvant expliquer ces résultats moins bons que ceux observés dans les études utilisant des durées prolongées de traitement^{6,2}. Malgré ces résultats, l'étude multivariée montre que l'interféron diminue d'un facteur 2,5 la progression de la maladie. Cet effet est plus important au stade d'hépatite chronique. De plus, une aggravation de la maladie n'est notée que chez 20% des non répondeurs ou des rechuteurs.

En conclusion, cette étude est importante car elle permet de mieux préciser les facteurs associés à la progression de la maladie chez les patients ayant une infection virale B liée au

mutant pré-C. La maladie est souvent silencieuse pendant trois à quatre décennies, et le stade de cirrhose apparaît à un âge moyen de 45 ans. Cette publication suggère l'intérêt dans cette population d'une étude répétée dans le temps des paramètres biochimiques et virologiques compte tenu des fluctuations importantes observées. La cirrhose évolue chez 25% des patients en 10 ans. La progression de la maladie est accélérée par l'âge et la persistance d'une répllication virale. Au stade de cirrhose, les poussées de cytolysse accélèrent l'évolution. Le traitement par interféron permet de ralentir l'évolution de la maladie. Du fait d'une suppression plus durable de la répllication virale, l'interféron pégylé ou les analogues nucléosidiques pourraient permettre une amélioration à long terme de ces patients.

1 - Tong S, Li J, Vitvitski L, Trepo 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

2 - Manesis EK, Hadziyannis SJ

"Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B"
Gastroenterol, 2001, 121, 1, 101-9

3 - Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ

"Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B"
J Viral Hepat, 2001, 8, 5, 311-21

4 - Pastore G, Santantonio T, Milella M 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, 2-3, 221-5

5 - Janssen HLA, Brouwer JT, Nevers F et al.

"Fatal hepatic decompensation associated with interferon alpha"
BMJ, 1993, 306, 107-8

6 - Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ

"The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B"
J Hepatol, 2001, 34, 2, 306-13