



Hépatites actualités 65:

Le congrès américain d'hépatologie 2007-

La grande messe des hépatites

Le 58e congrès américain d'hépatologie (American Association for the Study of Liver Diseases ou AASLD) s'est tenu à Boston du 2 au 6 novembre 2007. La grande messe annuelle de l'hépatologie mondiale a apporté quelques nouveautés, des confirmations, des doutes, mais pas de scoops modifiant les pratiques médicales standards. L'intérêt de cette semaine réside dans la concentration des dernières mises à jour, d'essais thérapeutiques sur les virus des hépatites mais aussi sur l'alcool, la stéatose ou « foie gras », les maladies des voies biliaires, les tests non invasifs de fibrose, le cancer, la transplantation... On y a trouvé aussi des données de biologie plus fondamentales, éloignées de la clinique, entre tubes à essais et petites souris, mais les avancées cliniques dépendent bien sûr d'abord de ces données fondamentales.

Le VIH et les cellules du foie

Parmi les cellules du foie, les « cellules stellaires ou étoilées », sont les cellules qui fabriquent la fibrose lorsqu'elles sont activées. Quand il existe une maladie du foie chronique (hépatites virales, alcool, surcharge en fer ou en cuivre...) les cicatrices des « lésions » dues à la maladie sont constituées de cette fibrose. La fibrose, dépôt de protéines, désorganise l'architecture normale du foie et mène à la cirrhose. Une équipe américaine (1) a montré que les cellules « étoilées » expriment CCR5 et CXCR4, deux récepteurs permettant l'entrée du VIH dans les cellules. Dans des études de laboratoire, il semble que le VIH puisse se multiplier dans ces cellules étoilées. Les cellules étoilées deviennent alors (dans les boîtes à essais) activées et se mettent à sécréter les protéines qui forment de la fibrose après l'entrée du VIH...de là à penser que l'interaction entre ces cellules et le VIH pourrait expliquer une accélération des maladies hépatiques (hépatites virales par exemple) chez les malades infectés par le VIH, il reste quelques étapes à franchir, qui mèneraient de la paillasse de laboratoire à la vraie vie.

Le foie préfère le café à la cigarette et au joint...

La fibrose du foie est donc le dépôt de « cicatrices » après des agressions au long cours. Même s'il est fondamental de trouver des traitements contre la cause des maladies (virus des hépatites notamment), il semble important de ralentir la fibrose chez les malades ayant ces pathologies, pour éviter qu'ils finissent par constituer une cirrhose. L'alcool est un facteur bien identifié de fibrose, mais il n'est pas le seul, d'autres consommations sont à risque. Il y a deux ans, Hezode et al. (2) avaient montré qu'une consommation quotidienne de cannabis augmentait la progression de la fibrose chez les patients porteurs d'une hépatite C. Le Pr Kunos (NIH, Bethesda) a rappelé que les récepteurs aux cannabinoïdes (CB1 et CB2), normalement exprimés dans le foie, sont surexprimés dans les foies avec une cirrhose, et sur les cellules étoilées qui fabriquent la fibrose. Les récepteurs CB1 sont fibrogéniques : ils favorisent la fabrication de la fibrose par les cellules étoilées. A l'inverse les récepteurs CB2 sont anti-fibrogéniques. Ainsi une combinaison de molécules « antagonistes » (entravant le fonctionnement) de CB1 et agonistes (favorisant le fonctionnement) de CB2 pourrait ouvrir des perspectives de traitement de la fibrose hépatique.

Par ailleurs Hezode et al. (3) ont mis en évidence une relation entre la présence de graisse dans le foie et la consommation quotidienne de cannabis et on sait aussi que la présence de graisse dans le foie (la stéatose) peut aggraver la progression de la fibrose et diminuer l'efficacité du traitement anti-VHC.

Ces constatations rejoignent celles déjà faites, il y a environ 5 ans, sur l'aggravation de la fibrose chez les fumeurs de plus de 15 cigarettes par jour ayant une hépatite chronique C (4).

Les Américains avaient déjà signalé qu'une consommation de café pouvait être associée à une maladie du foie moins grave, cela se confirme (5) : parmi 182 patients ayant une maladie du foie, ceux buvant plus de 2,2 tasses de café par jour, avaient une fibrose du foie moins importante que ceux ne consommant pas de café.

Fibrose et VHB

Pendant longtemps les hépatologues avaient considéré qu'une hépatite chronique liée au virus de l'hépatite B (VHB) ne faisait apparaître la fibrose que si les transaminases s'élevaient, traduisant la destruction par les cellules de défense des cellules infectées. En somme le foie n'était pas abîmé par le virus lui-même qui s'y multipliait, mais par la réponse immunitaire contre les cellules infectées. Une étude Taïwanaise en 2006 était venue contredire ce dogme puisque la progression de la fibrose semblait liée à l'intensité de la multiplication virale VHB (6). Deux études espagnoles (7-8) permettent d'apporter les explications à ce phénomène : une protéine du VHB (la protéine HBX) est capable de stimuler les cellules étoilées et donc d'entraîner la production de fibrose.

Le diabète, stéatose et hépatite C

La stéatose hépatique (présence de graisse dans le foie ou « foie gras ») survient fréquemment chez les diabétiques, elle peut être à l'origine d'une inflammation (stéatohépatite) entraînant de la fibrose. De plus, il a été démontré que l'insulinorésistance, une partie du syndrome métabolique, réduit les chances de réponses virologiques des patients traités par Interféron pégylé et ribavirine pour leur hépatite chronique C. Plusieurs équipes (9-10) ont montré que plus la résistance à l'insuline est forte, moins la diminution de la charge virale est importante sous traitement. A l'inverse (11), les patients ayant une réponse virologique sous traitement par Interféron pégylé et ribavirine voient leur insulinorésistance diminuer.

Donc, le diabète aggrave l'hépatite C mais le traitement anti-VHC améliore l'insulinorésistance.

La stéatose hépatique chez les patients coïnfectés VIH VHC est fréquente : près de 23 % des patients coïnfectés ont de la stéatose hépatique à la biopsie, 17 % ont une stéatohépatite dans le foie, liée à la présence de cette graisse. Cette stéatose est associée au traitement par antirétroviraux et à l'insulinorésistance (12). Ces anomalies sont liées à un surpoids, à un syndrome métabolique (insulinorésistance, dyslipidémie...), à l'absence d'utilisation d'inhibiteurs de protéase dans le schéma thérapeutique et à la consommation d'alcool.

Essais sur le génotype 5

Le VHC de génotype 5 se trouve en Afrique du Sud, une équipe sud africaine (13), rapporte un des rares essais de traitement des patients infectés par un VHC de génotype 5. Il semble que la cinétique de décroissance virale sous traitement, apparente ce génotype aux génotypes « sensibles » au traitement comme les génotypes 3 et 2. On pourrait donc envisager de ne traiter les patients mono-infectés par un génotype 5 que 6 mois. Une équipe syrienne (14) confirme cette assez bonne réponse du génotype 5 au traitement par Interféron pégylé et ribavirine (66 % de réponse virologique au traitement).

Le nitazoxanide pourrait être actif sur le VHC, mais pas l'amantadine

Le nitazoxanide, utilisé dans la cryptosporidiose digestive, semble actif sur le VHC dans une étude pilote (15). 120 patients égyptiens, infectés par un VHC de génotype 4, ont été traités par Interféron pégylé et ribavirine ou Nitazoxanide avec Interféron pégylé (+/- ribavirine). L'association de Nitazoxanide, Interféron pégylé et Ribavirine semble plus efficace que la bithérapie (93 % de réponse virologique en fin du traitement versus 50 %).

En revanche ont été rapportés les résultats négatifs de la trithérapie Interféron pégylé, ribavirine et amantadine (16) qui n'apporte pas plus de succès virologique que la bithérapie standard d'interféron pégylé et ribavirine chez des patients infectés par un génotype 1 (48 % de réponse prolongée en trithérapie contre 53 % en bithérapie standard).

Le Telaprevir... Le début des trithérapies ?

Une trithérapie de Telaprevir, inhibiteur de la protéase du VHC, Interféron pégylé et ribavirine pendant 28 jours, suivi de la bithérapie d'Interféron pégylé et de ribavirine chez dix patients infectés par un VHC de génotype 1 donne 80 % de succès virologique (17). Une trithérapie de Telaprevir Interféron pégylé et ribavirine a été comparée à une bithérapie de Telaprevir et Interféron pégylé ou d'interféron pégylé et ribavirine (18). Les patients traités étaient tous infectés par un génotype 1 et n'avaient jamais été traités. Au total 332 patients ont été répartis en quatre groupes : un groupe traité par interféron pégylé et ribavirine, deux groupes de trithérapie 12 semaines suivis pour un des deux groupes par 12 semaines d'Interféron pégylé et ribavirine, et un groupe a reçu du Telaprevir associé à l'Interféron pégylé. La trithérapie donne les meilleurs résultats : 79 % d'indélectabilité du VHC après 12 semaines contre 43 % pour le traitement standard par Interféron pégylé et ribavirine. Plusieurs remarques sur ces essais :

- On ne dispose pas encore des résultats à long terme de ce traitement.
- Le Telaprevir est administré en trois prises quotidiennes de 750 mg toutes les 8 heures et il est concevable que des avancées dans les modalités d'administration puissent être obtenues comme cela a pu être le cas dans les thérapies antirétrovirales.
- 8 à 12 % des patients interrompent le traitement prématurément, en raison d'effets indésirables (éruption cutanée ou rash, anémie, nausées principalement).
- Des résistances apparaissent sous Telaprevir (19-20) même donné en association avec l'Interféron pégylé...
Donc, pour le VHC aussi, mieux vaut une trithérapie.

Des doutes sur l'abacavir

Comme à la CROI 2007, une équipe espagnole (21) signale un risque accru d'échec du traitement anti-VHC chez les patients coïnfectés par le VIH et le VHC et prenant de l'abacavir (Ziagen®, Kivexa®, Trizivir®). Il est possible que les voies de phosphorylations de l'abacavir soient compétitives avec celles de la ribavirine. Ainsi il y aurait une compétition entre ribavirine et abacavir, réduisant l'efficacité de la ribavirine. Cette théorie n'en est qu'au stade d'hypothèse, mais les cliniciens attendent avec impatience des résultats des cohortes de patients VIH VHC traités par Interféron pégylé et ribavirine pour juger de la réalité de ce signalement.

Retraitement des patients non répondeurs à un premier traitement

Pour les malades infectés par le VHC de génotype 1 et non répondeurs à un premier traitement, une durée prolongée de traitement par Interféron pégylé et ribavirine d'un an après la négativation du VHC dans le sérum sous traitement, permet d'obtenir un succès thérapeutique prolongé chez 65 % des patients (22). Donc, si le VHC n'est indétectable qu'à 24 semaines, le traitement durera un an et demi.

Y a-t-il encore une place pour le traitement d'entretien ?

Les conférences de consensus de 2002 (traitement du VHC) et de 2005 (traitement des malades coïnfectés VIH-VHC) avaient réservé une place au traitement d'entretien pour les patients ayant une fibrose extensive ou une cirrhose (F3-F4 en Métavir) et n'ayant pas de réponse virologique à un traitement standard. Il était recommandé de poursuivre le traitement par interféron à plus faible dose chez les patients ayant une réponse biochimique (baisse des transaminases). Une étude multicentrique américaine (23) portant sur 1 050 patients cirrhotiques, non répondeurs à un traitement par Interféron pégylé et ribavirine, après tirage au sort : 517 d'entre eux ont reçus 90 µg/semaine d'interféron pégylé alpha 2a pendant 3 ans et demi, les 533 autres n'ont reçu aucun traitement. Plus du tiers des patients dans chaque groupe a eu un événement clinique (ascite, hémorragie digestive, infection d'ascite) reflétant l'aggravation de la maladie hépatique. Bien qu'il y ait eu une diminution des transaminases, de l'ARN VHC sérique, des lésions inflammatoires à la biopsie dans le groupe des patients traités, il n'y a eu aucune différence dans le risque de décompensation de la cirrhose, de survenue de cancer du foie et de décès. Ces résultats sont globaux et n'analysent pas en détail les événements survenant dans le sous-groupe des patients traités et normalisant leur bilan hépatique, il est donc prématuré d'en tirer des conclusions générales modifiant les pratiques médicales françaises actuelles.

Transplantation hépatique

Une analyse rétrospective des 138 patients infectés par le VIH et ayant bénéficié d'une transplantation du foie, a été menée en comparant leur survie avec celle de 30 520 patients transplantés du foie mais non infectés par le VIH. Globalement la survie à 2 ans de la greffe était moins bonne chez les patients infectés par le VIH (70 %) que chez ceux non infectés (81 %). Mais l'analyse détaillée montre que c'est dans le groupe des patients coïnfectés par le VHC et le VIH que la survie diffère significativement des patients mono infectés par le VHC. En revanche, aucun des patients VIH non coïnfectés par le VHC ne décédait en post-greffe (24).

Cancer du foie et anti-angiogéniques

Les patients infectés par le VIH développent des cancers du foie plus jeunes (25) que les patients non infectés par le VIH, leur survie est réduite (11 mois contre 36 mois). Le sorafenib (26), un médicament qui s'oppose à la vascularisation des tumeurs, a montré un réel bénéfice sur la survie des malades. Les effets secondaires sont diarrhées, douleurs abdominales, rash, ulcérations... et surtout ce traitement ne peut pas être donné chez des malades ayant des maladies vasculaires (risque d'ischémie, d'infarctus). C'est sans doute, pour cette année la seule modification importante des pratiques médicales, permettant un recours, même s'il est temporaire et d'efficacité limitée pour certains malades ayant un cancer du foie.

Hépatite B : plus de nucléosides, pas encore de multithérapies

Le Ténofovir (Viread*) est actif sur le VHB, ce n'est pas une découverte pour les cliniciens qui emploient déjà largement ce nucléoside, notamment chez les patients coïnfectés VIH-VHB. Il semble avoir une efficacité

antivirale supérieure à l'Adéfovir (Hepsera*), 90 % versus 60 % d'indélectabilité de l'ADN VHB au bout de 48 semaines de traitement (26). L'Adéfovir a l'AMM en France pour traiter l'hépatite chronique B. Mais sur le VHB résistant à l'Adéfovir, le Ténofovir n'a une efficacité que limitée (27). Un autre nucléoside, l'Entecavir (Baraclude*), paraît avoir une bonne puissance antivirale : 91 % d'indélectabilité de l'ADN VHB au bout de 4 années d'utilisation en première monothérapie chez des patients mono infectés VHB (28). Mais l'Entecavir utilisé chez les patients ayant un VHB devenu résistant à la lamivudine (Zeffix®, Epivir®) n'est plus efficace que dans 77 % des cas. Ce nucléoside, utilisé chez les patients ayant développé une résistance à l'Adéfovir, ne permet pas d'obtenir l'indélectabilité de l'ADN VHB (29)... Donc, pour l'Entecavir, comme pour le Ténofovir les monothérapies séquentielles semblent bien faire émerger une à une les résistances... On attend toujours les essais de multithérapies.

Dernière en date, la Telbivudine, bientôt disponible sous le nom de Sebivo® en France, paraît donner des élévations d'enzymes musculaires (30) plus fréquentes qu'au cours des traitements par Lamivudine (Zeffix®) ce qui incite à une surveillance étroite des patients qui seront traités par cette molécule même si une toxicité mitochondriale ne peut être, à ce stade, être formellement évoquée.

Pour la pratique, les études Taïwanaises apportent la puissance d'études nationales et de longue durée : portant sur plus de 3 500 patients, porteurs de l'hépatite B (VHB), suivis pendant 12 ans, l'étude REVEAL (31) montre que même une faible multiplication du VHB est un facteur de risque de survenue de cancer du foie. Cela va conforter les cliniciens qui proposent à leurs patients des échographies hépatiques de dépistage, même aux patients ayant une charge virale VHB faible (moins de 10 000 c/ml).

Congrès riche mais pas de scoops

Le 58e congrès de l'AASLD a été riche : le sorafénib est sacré anticancéreux de la dernière chance, le telaprévir émerge dans des protocoles de trithérapies anti-VHC, la multiplication du VHB est un facteur de risque confirmé de progression de la fibrose hépatique et les monothérapies anti-VHB semblent bien n'avoir qu'un effet limité dans la durée. Un congrès riche en confirmations mais sans surprises.

Anne Gervais, hépatologue à l'hôpital Bichat, Paris

(1) Tuyama A, Hong F, Schechter A et al. HIV entry and replication in stellate cells promotes cellular activation and fibrogenesis. *Hepatology* 2007;46, Supl 1: Abstract LB3,291A.

(2) Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;42:63-71.

(3) Hézode C, Zafrani E, Roudot-Thoraval F et al. Daily cannabis use, a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: Abstract 1109,731A.

(4) Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut*. 2003 ; 52 : 126-9.

(5) Modi A, Feld J, Park Yoon et al. Higher caffeine consumption is associated with milder fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2007 ; 46, Supl 1 : Abstract 1341, 835A

(6) Iloeje U, Yang H, Su J et al.

Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology* 2006;130, 678-86.

(7) Martin-Vilchez S, Rodriguez-Munoz Y, Sanz-Cameno P et al. Hepatitis B virus X protein triggers hepatic stellate cells activation through TGF-B signalling pathway. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: Abstract 916,644A.

(8) HBV X protein promotes human hepatic stellate cells activation and proliferation modulated by MMP-2. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: Abstract 918,645A.

(9) Bartoletto G, Realdon S,

Dal Pero F et al. Insulin resistance defined by the HOMA-IR index has a direct effect on early viral kinetics during pegylated-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: Abstract 275,361A.

(10) Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: a prospective study showing an association of Insulin resistance with genotypes 1 and 4 viral replication and liver fibrosis. *Hepatology* 2007;46, Supl 1: Abstract 452,439A.

(11) Korenaga M, Korenaga K, Uchida K et al. Peg INF alfa 2b plus ribavirin reduces insulin resistance and improves glucose metabolism in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: abstract 297,371A.

(12) Sterling R, Contos M, Stravitz R et al. Steatohepatitis risk factors and impact on disease severity in HIV-HCV coinfection. *Hepatology* 2007; 46, Supl 1: abstract 893, 633A.

- (13) Nieuwoudt M, Arazi A, Neumann A et al. Viral kinetics of HCV genotype 5 in South African patients treated with Peg IFN alfa and ribavirin. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: abstract 288,367A.
- (14) Antaki N, Hermes A, Hadad M et al. Hepatitis C virus genotype 5 : epidemiological data and response to treatment. *Hepatology* 2007 ; 46, Supl 1 : abstract 289, 367A.
- (15) Rossignol JF, Elfet A, El-Gohary Y et al. Interim data from a randomized controlled trial of Nitazoxanide Peg INF-ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: abstract 178,316A.
- (16) Von Wagner M, Hofmann W, Teuber G et al. Randomized double blind, placebo controlled trial of Peg-INF alfa 2 A and RBV with and without 400mg amantadine sulphate for 48 weeks in treatment naive HCV genotype 1 infected patients. *Hepatology* 2007;46,Supl 1:abstract 235, 342A.
- (17) Final results of patients treated with Peg-IFN alfa 2a and RBV follow-on therapy after 28 day treatment with the hepatitis C protease inhibitor Telaprevir (VX 950), Peg-IFN and RBV. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, McHutchinson J et al. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: abstract 175,314A.
- (18) Hezode C, Ferenci P, Dusheiko G et al. Prove 2: phase II study of VX950 (Telaprevir) in combination with Peg INF alfa 2a with and without RBV in subjects with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46,Supl 1:abstract 80, 268A
- (19) Forestier N, Susser S, Welker M et al. Telaprevir resistance mutations in patients with hepatitis C who relapsed after sequential therapy with Telaprevir, Peg INF alfa 2 a and RBV. *Hepatology* 2007;46, Supl 1:abstract 50,255A.
- (20) Jacobson I, Everson G, Gordon S et al. Interim analysis results from a phase 2 study of Telaprevir with Peg INF alfa 2a and RBV in treatment naive subjects with hepatitis C. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: abstract 177,315A.
- (21) Barreiro P, Vispo E, Maida I et al. Negative impact of abacavir on response to Peg-IFN and RBV in HIV/HCV coinfecting patients. *Hepatology* 2007 ; 46, Supl 1 : abstract 342, 392A.
- (22) Riili A, Gramenzi A, Cursaro C et al. Extending antiviral treatment for 12 months after HCV-RNA clearance is associated with high response rate in difficult to treat HCV patients. *Hepatology* 2007;46,Supl 1:abstract 348.
- (23) Di Bisceglie A, Shiffman M, Everson G et al. Prolonged antiviral therapy with Peg INF to prevent complications of advanced liver disease associated with HCV : results of the HALT-C trial. *Hepatology* 2007;46,Supl 1:abstract LB1, 290A.
- (24) Mindikoglu A, Regev A, Magder L et al. Impact of HIV on survival after liver transplantation. Analysis of UNOS database. *Hepatology* 2007;46,Supl 1:abstract 29, 246A.
- (25) Pinter M, Sieghart W, Graziadei I et al. Sorafenib in multifocal hepatocellular carcinoma and advanced liver dysfunction. *Hepatology* 2007;46,Supl 1: abstract 383,410A.
- (26) Marcellin P, Buti M, Krastev Z et al. A randomized double blind comparison of Tenofovir versus Adefovir Dipivoxil for the treatment of HbeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 46,Supl 1:abstract LB2,290A.
- (27) Van Bömmel F, De Man R, Erhardt A et al. First multicenter evaluation of the efficacy of Tenofovir in nucleoside (t) ide analog experienced patients with HBV mono infection. *Hepatology* 2007; 46,Supl 1:abstract 83,270A.
- (28) Han S, Chang T, Chao Y et al. Four year entecavir treatment in nucleoside naive HbeAg + patients. *Hepatology* 2007;46, Supl 1:abstract 938, 654A.
- (29) Reijnders J, De Man R, Pas S et al. Entecavir : a rescue therapy for chronic hepatitis B patients with a limited virological response with Adefovir? *Hepatology* 2007;46, Supl 1:abstract 951,660A.
- (30) Brown C, Smith F, Laessig K et al. Creatine Kinase elevations and muscle toxicities associated with chronic Telbivudine use in prospective clinical trials. *Hepatology* 2007;46, Supl 1:abstract 940,655A.
- (31) Iloeje U, Yang H, Su J et al. HBV viral load less than 104 copies/ml is associated with significant risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2007; 46,Supl 1:abstract 907,640A.

