Traitement des hépatites virales

Traitements prophylactiques

Traitement prophylactique de l'hépatite A

Une immunothérapie passive et active est aujourd'hui proposée contre le virus de l'hépatite A.

Immunothérapie passive

Du fait de la contamination entérale, des mesures d'hygiène sont nécessaires en plus de l'immunothérapie. L'injection d'immunoglobulines (gammaglobulines enrichies en anti-VHA) ne se discute que chez des sujets séronégatifs exposés (allant en zone d'épidémies ou des sujets contacts). Les immunoglobulines spécifiques, provenant de patients ayant développé une immunité naturelle contre le VHA, offrent une protection presqu'immédiate contre l'infection dans les 3 à 5 jours mais leur titre chute rapidement, ne conférant donc qu'une immunité de courte durée (3 mois environ).

Le coût et l'astreinte d'injections répétées du fait de la brièveté de protection en particulier pour les voyageurs non immunisés et les visiteurs de longue durée dans des régions de haute endémie pour le VHA a conduit au developpement d'un vaccin efficace contre le VHA. Cette recherche était de plus motivée par la diminution de prévalence de l'hépatite A dans la population des donneurs de sang exposant à une diminution du niveau d'activité des anti-VHA qui aurait justifié le recours à des populations de donneurs spécifiques, issues de régions de haute endémicité. Le risque potentiel, quoique jamais décrit, de transmission du VIH (ou du VHC) par injection intramusculaire d'immunoglobulines a aussi renforçé la nécessité d'un tel vaccin.

Vaccin contre le VHA

Récemment commercialisé, ce vaccin contre le VHA (Havrix®) trouve son intérêt dans les populations exposées non immunes : voyageurs en zone d'endémie, homosexuels, toxicomanes, personnel de santé, cuisiniers...

Les récentes études de vaccination montrent une immunogénicité de l'ordre de 95 % après les 2 injections intramusculaires effectuées à un mois d'intervalle lors de la primo-vaccination, avec une totale inocuité. Les rappels vaccinaux seront réalisés un an après puis tous les 5 ans. Le coût de la vaccination est actuellement de 27 $ US par dose.

Traitement prophylactique de l'hépatite B

Une immunothérapie passive (gamma globulines spécifiques anti-HBs) ou active peut être aujourd'hui proposée pour prévenir l'infection par le VHB.

Immunothérapie passive contre le VHB

L'immunothérapie passive a largement perdu de son intérêt depuis l'apparition du vaccin. Elle garde, cependant, un certain nombre d'indications qu'il importe de respecter.

Au stade d'hépatite aiguë la nécessité de la protection de l'entourage est discutée (faible infectiosité du sérum au moment où les symptômes apparaissent, la période de contagiosité étant déjà passée à ce stade). Cependant il parait raisonnable de demander chez le partenaire une recherche d'anti-HBs et anti-HBc. En cas de résultat négatif la prévention est assurée par une injection d'immunoglobulines spécifiques anti HBs associée à une première dose de vaccin contre l'hépatite B (3 injections à 1 mois d'intervalle avec une dose de rappel un an après).

Au stade de portage chronique du virus B, cette prévention, principalement basée sur la vaccination, doit être systématique et concerne également les enfants.

En cas de piqûre accidentelle avec une aiguille souillée la dose d'immunoglobulines spécifiques doit être injectée dans les 48 heures (1 ampoule de 5 ml pour un adulte).

Au cours et au décours des transplantations hépatiques pour hépatopathies liées au VHB, et d'autant plus si il existait une multiplication virale avant la greffe, l'immunothérapie passive a une importance majeure. Différents protocoles d'immunisation ont été proposés.

Vaccination contre le VHB

La vaccination contre le VHB est disponible depuis 1981. Elle est hautement immunogène et son inocuité semble totale même si de rares

complications ont été rapportées (polyradiculonévrite, encéphalite, transmission du VIH...) qui ne lui sont en fait pas imputables directement. Seules les fébricules et les douleurs au point d'injection peuvent lui être reprochées dans 10 à 15 % des cas, constamment réversibles en 48 h. Si l'objectif ultime est une vaccination universelle, elle est aujourd'hui obligatoire pour le personnel exposé au VHB et doit être fortement conseillé dans les cas suivants : entourage du porteur chronique du virus, sujets polytransfusés, enfants nés de mère infectée (le dépistage de l'antigène HBs est obligatoire chez les femmes enceintes depuis 1992). La vaccination n'est pas contre-indiquée chez le nouveau-né et la femme enceinte.

Les différents vaccins

. Les vaccins dérivés du plasma : ils ont été les premiers utilisés, produits à partir du plasma de porteurs chroniques du VHB : porteurs sains sans lésions histologiques (Hevac B®) ou porteurs ayant une multiplication virale (MSD, Institut Merck).

. Les vaccins produits par génie génétique : Les vaccins produits par la levure actuellement disponibles ne contiennent que la protéine HBs du VHB (Engerix®). Les vaccins produits par les cellules de mammifères sont principalement représentés par la cellule CHO (chinese hamster ovary) transfectée par un plasmide contenant les séquences pré-S2 et S du gène de surface du VHB, permettant la synthèse non seulement de l'antigène HBs mais aussi de la protéine pré-S2 (GenHevac B®). Un vaccin produit par CHO est en cours de développement, contenant en plus des protéines S et pré-S2, la protéine pré-S1 dont l'intérêt théorique est souligné par l'action de cette protéine dans la pénétration intracellulaire du virus.

Il n'y a pas actuellement de preuve formelle de la supériorité des vaccins recombinants sur les vaccins plasmatiques en terme d'immunogénicité mais la production des anticorps anti-préS2 est plus précoce que celle des anti-HBs et leur cinétique différente pourrait permettre d'espérer une couverture meilleure en titres d'anticorps et en durée. Cela a un intérêt pour les non-répondeurs aux vaccins classiques.

Les protocoles vaccinaux et leurs résultats

Différents protocoles vaccinaux ont été réalisés dont l'efficacité est comparable dans la population générale. Traditionnellement, une injection (1ml contenant 5 µg d'antigène HBs et de l'hydroxyde d'alumine

comme adjuvant pour l'Hevac B® et 20 µg d'antigène HBs de pré-S2 pour le GenHevac B®) intradeltoïdienne (sous-cutanée ou mieux intramusculaire) est effectuée à un mois d'intervalle pendant 3 mois puis un rappel un an après la première vaccination. D'autres schémas (deux injections séparées d'un mois puis une six mois plus tard puis une autre un an après la première, par exemple) semblent ni plus ni moins immunogènes.

La vaccination induit l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur (>10 mU/ml) dans 90 à 95 % des cas. L'efficacité du vaccin a été certifiée dans la population générale (personnel de santé) et dans les populations à risque (notamment hémodialysés ou homosexuels). Il n'est plus observé d'évènements correspondants à une infection par le VHB au moment de la troisième injection de vaccin contrairement à ceux observés dans la population recevant un placébo.

Certains facteurs acquis ou génétiques participent à la réponse vaccinale : la réponse est meilleure chez la femme et chez les sujets de moins de 50 ans. L'ensemble des situations d'immunosuppression diminue la qualité de la réponse en titres d'anticorps (qui conditionnent la durée de la protection) et en pourcentage de réponses effectives : les hémodialysés ne répondent que dans 60 % des cas, les transplantés dans 15 à 25 %, les alcooliques dans 50 %, les patients infectés par le VIH dans 80 %. Dans ces populations, le rôle de l'âge et du sexe sur la réponse vaccinale est maintenu. La répétition des injections lors de la primovaccination permet d'augmenter de 10 à 20 % l'efficacité vaccinale, au moins chez les hémodialysés. L'efficacité de la vaccination de rappel à un an, notamment dans les populations "mauvaises répondeuses", mériterait d'être mieux évaluée car nous avons observé que 86 % des transplantés rénaux (vaccinés au moment de l'hémodialyse mais généralement non rappelés) et 82 % des alcooliques répondaient à une injection de rappel, même lorsqu'ils n'avaient pas répondu à la primovaccination.

Environ 5 % de la population générale ne répond pas à la vaccination contre le VHB, en l'absence d'immunosuppression associée. Une étude récente a montré que les sujets mauvais ou non-répondeurs à la vaccination avaient plus fréquemment l'haplotype HLA A1 B8 SC01 DR3 du système majeur d'histocompatibilité que les sujets répondeurs. Les études familiales ont montré que la réponse anti-HBs à la vaccination était presque nulle chez les homozygotes, médiocre chez les hétérozygotes pour cet haplotype et bonne dans la population de référence n'ayant pas cet

haplotype. Ces résultats, retrouvés dans la population non répondeuse des dialysés, suggèrent qu'il existe un gène dominant, régissant la réponse à l'antigène HBs, situé dans le système HLA et que l' absence de réponse vaccinale contre le VHB est un caractère génétique récessif, lié au complexe majeur d'histocompatibilité.

Amélioration des réponses vaccinales

Il apparait que les populations à risque pour le VHB sont souvent celles qui répondent le moins à la vaccination. Il importe donc d'améliorer les pourcentages de réponses. Chez les insuffisants rénaux, non répondeurs au vaccin, l'administration d'interleukine-2 ou d'interféron gamma permet d'induire une production efficace d'antiHBs. Le déficit fonctionnel des lymphocytes T et des monocytes et la diminution de production d'interleukine-2 associée à l'insuffisance rénale ou à la néphropathie sous-jacente rendrait compte de cette diminution de réponse vaccinale, palliée par l'injection d'immunostimulants associée à la vaccination. Cela mérite d'être confirmé dans des études plus larges, incluant d'autres déficits immunitaires.

Vaccination et mutants du VHB

La vaccination contre le VHB pourrait induire l'apparition de mutants. Ce fait préoccupant est suggéré par l'apparition de l'antigène HBs chez près de 3 % de 1000 vaccinés italiens ayant développé une réponse anti-HBs efficace après une vaccination traditionnelle. L' antigène était associé pour certains à des marqueurs de multiplication virale B (ADN du VHB sérique ou antigène HBe) et à une hypertransaminasémie, malgré des taux protecteurs d'anti-HBs. Le séquençage du génome du VHB chez un patient a objectivé une mutation du déterminant "a" du gène S modifiant une glycine par une arginine. Cette variation d'hydrophilicité du déterminant "a" pourrait modifier l'affinité des anti-HBs induits par le vaccin et le nouveau déterminant antigénique du mutant pourrait ne plus être reconnu par les anti-HBs "sauvages" protecteurs.

Quelles que soient les hypothèses visant à expliquer ce fait (explications géographiques, terrain immunogénétique particulier, non respect du protocole vaccinal initial...), il invite à une certaine vigilance en raison de l'inefficacité vaccinale potentielle ou de la pression de sélection exercée par la vaccination sur le VHB sauvage.

Politiques vaccinales

L'idéal serait une vaccination universelle, particulièrement dans les zones d'endémie du VHB et dans les populations à risque où la pénétration de la vaccination est paradoxalement faible. Pour des raisons principalement financières, une telle stratégie est encore illusoire. Des études de simulation mathématique ont apprécié les effets des diverses stratégies de vaccination sur la réduction de l'incidence des infections par le VHB. Une vaccination proposée aux nouveaux-nés, aux adolescents avant l'apparition de comportements à risque, aux sujets à risque réduirait de 50 % en 10 ans l'incidence des infections par le VHB.

Traitement prophylactique de l'hépatite C

La majorité des hépatites C observées en France sont post-transfusionnelles. La détection systématique et légale des anticorps anti-VHC chez tout donneur de sang et à chaque don semble porter ses fruits. Avant l'apparition des tests anti-VHC en 1990, le dépistage de l'antigène HBs dans les années 70, des anticorps anti-VIH depuis 1985, l'utilisation de "marqueurs indirects" d'infection Non-A, Non-B (activité ALAT et anticorps anti-HBc) depuis 1987 avait permis une diminution notable, quoique insuffisante, des hépatites post-transfusionnelles.

Outre ces mesures prophylactiques, il semble que l'administration de polyglobulines polyvalentes puissent réduire le risque d'infection virale, notamment dans les populations exposées, telles que les hémodialysés, à la posologie d'une ampoule IM à renouveler 3 semaines plus tard.

Traitement prophylactique de l'hépatite delta

La prophylaxie de l'infection par le VHD se superpose à celle du VHB. Une vaccination efficace contre le VHB doit permettre l'éradication des hépatites delta. Une vaccination contre le VHD, réservée aux porteurs chroniques du VHB, est en cours de développement.

Traitement prophylactique de l'hépatite E

Comme pour le VHA et du fait des mécanismes communs de transmission oro-fécaux et d'élimination fécale du VHE, des mesures d'hygiène s'imposent. L'efficacité d'une immunothérapie passive contre le VHE n'a jamais été appréciée, puisqu'on ne disposait pas de tests détectant les anticorps. La mise en évidence d'anticorps anti-VHE chez environ 2 % des donneurs de sang français ou hollandais laisse supposer une possible efficacité des immunoglobulines polyvalentes.

Traitement curatif des hépatites virales

Traitement curatif des hépatites virales aiguës

Généralités

Il n'y a pas de traitement des hépatites virales aiguës. Le repos strict et un régime alimentaire particulier ne sont pas nécessaires.

Sont à éviter :

- la corticothérapie : elle est formellement contre-indiquée car elle risque de favoriser le passage à la chronicité d'une infection virale B ou C ;
- l' alcool : arrêt pendant environ 3 à 6 mois ;
- les oestroprogestatifs : arrêt pendant 3 à 6 mois.

Place des traitements antiviraux dans le traitement des hépatites aiguës

Elle reste difficile à préciser. Les hépatites B évoluent vers la chronicité dans 5 à 10 % des cas et la question d'un éventuel traitement antiviral précoce se pose peu. Dans les formes prolongées avec réplication persistante au-delà de 2 mois d'évolution exposant à un risque de 100 % d'évolution vers la chronicité, l'interféron alpha ou bêta semble avoir sa place puisqu'il permet 80 % d'éradication du VHB si le traitement est entrepris tôt. Comme 50 % des hépatites C évoluent vers la chronicité, l'indication d'un traitement antiviral précoce apparait nécessaire. Deux groupes japonais ont rapporté des résultats intéressants dans le traitement des hépatites aiguës post-transfusionnelles C par les interféron alpha ou béta, puisque tous les patients traités normalisaient leurs transaminases. Des résultats espagnols et italiens, quoique moins optimistes, restent encourageants, confirmant l'intérêt du traitement précoce des hépatites aiguës C.

Traitement curatif des hépatites chroniques

De grands progrès ont été recemment réalisés dans le traitement des hépatites virales chroniques, incluant les moyens thérapeutiques eux-mêmes, leurs indications et la détermination des facteurs prédictifs de réponse.

Traitements des infections par le VHB

Le but du traitement de l'hépatite B est l'éradication complète du virus, si possible avant l'intégration de l'ADN viral au génome hépatocytaire, qui est parfois très précoce. Ce but est inconstamment obtenu et l'objectif principal est la suppression définitive non seulement de la multiplication virale B (attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum) mais aussi la disparition de toute synthèse protéique virale (antigène HBe mais aussi HBs), car malgré l'absence de multiplication, il est encore possible de trouver des produits de transcription et de traduction de l'ADN du VHB intracellulaire par les techniques d'amplification génomique. Cela justifie que le traitement soit le plus précoce possible. Rappelons que le meilleur traitement reste la vaccination contre le VHB dont le caractère universel doit permettre l'éradication du virus.

Deux types de traitement peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB : les antiviraux et les immunostimulants.

Antiviraux

Ils sont dominés par les analogues de l'adénosine. La vidarabine et surtout son équivalent soluble l'adénine 5'-monophosphate (ARA-AMP) sont les plus utilisés. Leur efficacité reste discutée bien que l'essentiel des études européennes rapportent un effet sur l'arrêt de la multiplication virale B. Une métaanalyse des essais contrôlés randomisés confirme cette tendance puisque 37 % des patients traités contre 17 % des non traités arrêtent leur multiplication virale.

Leurs effets secondaires sont notables, dominés par les atteintes neuro-musculaires, douleurs musculaires et neuropathies parfois invalidantes et généralement régressives à l'arrêt du traitement. Ceux-là sont principalement à craindre en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La répétition des cures chez les non-répondeurs à une première cure augmenterait l'efficacité thérapeutique.

L'aciclovir, efficace sur les virus du groupe herpès n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement des hépatites B, utilisé soit seul, soit associé à l'interféron alpha.

L'azydothymidine, antirétroviral efficace, ne semble pas avoir d'efficacité réelle lorsqu'il est utilisé seul, malgré le cycle réplicatif du VHB assimilable à celui des rétrovirus. L'intérêt de l'association azydothymidine-interféron semble exister, au moins chez les patients coinfectés par le VIH et le VHB.

Immunostimulants
Leur interêt théorique est indiscutable puisque la physiopathogénie du VHB est principalement médiée par les effecteurs de l'immunité cellulaire. Leur place mérite d'être évaluée dans des études cliniques.

Interféron-α

L'interféron alpha (α-IFN), molécule physiologique de défense contre les virus, trouve une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques B. En effet, il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives.

. Actions de l'α-IFN
L'α-IFN est une molécule ayant une double action : antivirale, par diminution de la synthèse des protéines virales, et immunomodulatrice comme c'est le cas aussi pour d'autres cytokines.

La première action découle de la liaison de l'α-IFN à un récepteur membranaire spécifique, activant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales. C'est ainsi qu'une augmentation de la 2'-5' oligoadénylate synthétase activera certaines ribonucléases, telle la L RNase qui est capable de détruire l'ARN viral. Quant à l'action immunomodulatrice de l'α-IFN, son rôle dans l'efficacité du traitement apparait sans doute plus clairement pour les hépatites chroniques B que pour les hépatites C. Pour ces dernières, en effet, on ne sait pas si l'expression des antigènes HLA à la surface des hépatocytes infectés intervient ; on ne sait pas davantage si d'éventuels complexes HLA-virus sont en cause lorsqu'il s'agit du VHC puisque celui-ci, comme il a été vu plus haut, est sans doute plus directement cytotoxique que le virus B.

. Les modalités thérapeutiques et les résultats
Différents protocoles internationaux ont été effectués. La posologie traditionnelle de l'α-IFN est de 2,5 MU/m², 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 4 à 6 mois. Au delà de cette période, le gain de réponse efficace ne justifie pas le coût financier et les effets secondaires. Les résultats de ces études sont tous en faveur du traitement avec environ 40 % de négativation de l'antigène HBe et de l'ADN du VHB sérique d'une part et 10 % de négativation de l'antigène HBs d'autre part. Chez les sujets non traités, le taux de réponse spontanée est de l'ordre de 15 % de négativation de l'ADN du VHB et de 0 % de disparition de l'antigène HBs. Il est par ailleurs montré que l'arrêt de la multiplication virale

s'accompagne d'une amélioration des index histologiques d'activité. Enfin, des études utilisant la PCR ont établi que l'arrêt de la multiplication virale testée par les méthodes conventionnelles, s'associait à une disparition complète de l'ADN viral chez la moitié des patients sur une période moyenne de 5 ans.

. Les effets secondaires liés à l'α-IFN

Aux posologies utilisées, ils sont nombreux mais totalement réversibles à l'arrêt du traitement. Les principaux sont dominés par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies, céphalées) et biologiquement par une leuconeutropénie.

. Les facteurs prédictifs de réponse

Différentes études se sont attachées à préciser les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement antiviral des hépatites chroniques B. L'ancienneté de l'infection est un facteur clinique de réponse puisque les patients dont les hépatites ont une ancienneté de moins de 2 ans répondent mieux. Le caractère symtpomatique de l'hépatite aiguë initiale est un facteur positif de réponse car les formes asymptomatiques témoignent sans doute d'une insuffisance de la réponse immune au virus. La réplication faible ou modérée (moins de 200 pg/ml d'ADN sérique duVHB) et une hypertransaminasémie supérieure à 3 fois la valeur supérieure de la normale sont prédictifs d'une bonne réponse au traitement antiviral. D'autres facteurs sont prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement : une surinfection delta, une contamination périnatale, l'homosexualité et une immunosuppression associée à l'hépatite, notamment dans le cadre d'une infection par le VIH.

Ces facteurs ont une indiscutable valeur statistique mais leur valeur est pauvre à l'échelle individuelle, et il paraît encore difficile de prendre une décision thérapeutique sur la seule valeur de données anamnésiques, biologiques ou virologiques.

. Les associations de différents traitements

Les antiviraux en monothérapie n'ayant qu'une efficacité partielle, il apparait tentant de proposer des associations thérapeutiques. Des résultats encourageants ont été rapportés pour l'association vidarabine-interféron.

L'intérêt d'une corticothérapie brève (4 à 6 semaines, précédant ou accompagnant le traitement antiviral) à doses dégressives (par exemple, 40 mg/j pendant 2 semaines puis 20 mg/j une semaine et 10 mg/j une

dernière semaine) a été suggéré. La corticothérapie vise à accroître la multiplication virale puis à induire un rebond de la réponse immunologique en rebond à son arrêt. En fait, le bénéfice de cette corticothérapie n'est pas clairement établi.

Une trithérapie (corticothérapie courte puis vidarabine puis interféron) aurait un effet supérieur à une monothérapie traditionnelle, associée ou non à la corticothérapie, en terme d'arrêt de la multiplication virale B.

Traitement des hépatites chroniques C et Non-A, Non-B

Le principe du traitement des hépatites chroniques C est justifié par la fréquence avec laquelle ces formes s'accompagnent de virémie persistante à l'origine d'aggravation progressive des lésions d'hépatite chronique active avec leur risque ultérieur de survenue de cirrhose puis de cancer hépatocellulaire. Un seul traitement à ce jour à été utilisé à cet effet avec des résultats tangibles : l'α-interféron (α-IFN).

Modalités du traitement d'attaque par l'α-IFN

De nombreuses tentatives thérapeutiques des hépatites chroniques C par l'α-IFN ont été faites au cours de ces dernières années, mais beaucoup n'ont concerné que de très petits groupes de patients. Les données qui actuellement font référence découlent essentiellement de deux études : celle menée par Di Bisceglie, de l'équipe de J. Hoofnagle à Bethesda, et celle de Davis et coll.

La première est une étude prospective, randomisée, conduite en double insu contre placebo. Elle a concerné 41 patients (dont 37 positifs pour le virus C par le test ELISA d'Ortho) ; 21 des patients ont reçu de l'α-IFN à la dose de 2 MU par voie sous-cutanée trois fois par semaine pendant six mois et 20 sujets ont reçu le placebo. L'effet de l'α-IFN a été très significatif sur la moyenne des activités sériques des transaminases et sur les "scores" histologiques ; ces deux paramètres ne s'étant au contraire pas modifiés dans le groupe placebo. Sur les 21 patients ayant reçu l'α-IFN, 10 (48 %) ont répondu complètement à en juger sur le retour à la normale de l'activité des transaminases ; chez trois autres sujets cette même activité à décru significativement (de plus de 50 %) mais incomplètement. Mais seuls 10 % des patients traités avaient encore des activités normales de leurs transaminases dix mois après la fin du traitement.

L'étude pluricentrique menée par Davis à porté sur une série beaucoup plus importante : 166 patients, qui furent randomisés en trois groupes : α-

IFN 1 MU (groupe 1) ou 3 MU (groupe 2) trois fois par semaine pendant 24 semaines ; le troisième groupe n'a reçu aucun traitement pendant le même temps. Au sixième mois, 28 % des patients du groupe 1 et 46 % de ceux du groupe 2 avaient des activités sériques des transaminases normalisées ou presque contre 8 % seulement chez les témoins non traités. Ces activités devinrent complètement normales chez 22 des 26 patients qui avaient répondu au traitement par 3 MU (soit 85 %), et 9 des 16 (56 %) qui avaient répondu au traitement dans le groupe 1 (1 MU). Tous les bons résultats, comme dans le travail de Di Bisceglie, étaient corroborés par une amélioration histologique.

Les patients ont été surveillés pendant les six mois qui suivaient la fin du traitement : les taux des rechutes ont été voisins dans les groupes 1 et 2, donc après traitement par 1 et 3 MU : respectivement 51 et 44 %.

Un troisième travail important à complété un an plus tard les deux études précédentes. C'est celui mené par Saracco, de l'équipe de M. Rizzetto à Turin. Il porte sur 80 patients atteints d'hépatite chronique Non-A, Non-B ; 29 ont été traités par 1 MU et 26 par 3 MU d'α-IFN sous cutané trois fois par semaine. Les 25 autres sujets n'ont, pendant le même temps, pas été traités : ils l'ont été après, selon le schéma 3 MU mais poursuivi pendant 12 mois. C'est dans ce dernier groupe que les résultats ont été les meilleurs : 86 % de réponse.

Parallèlement, ce travail confirme la fréquence des rechutes, mais moins dans le groupe 3 MU (60 %) que dans le groupe 1 MU (77 %). Fait intéressant, les patients ayant une cirrhose ont moins répondu au traitement que ceux n'en ayant pas, ce qui à aussi été la constatation faite en France par J.M. Métreau et coll. dans une étude multicentrique. Enfin, l'histologie hépatique s'est nettement améliorée chez les répondeurs au traitement, et seulement chez eux, appréciée sur le "score" de Knodell qui était en moyenne de 8,9 avant traitement contre 6,0 après.

Au total, les impressions qu'on peut retenir de ces trois études peuvent se résumer comme suit : l'efficacité de l'α-IFN sur l'hépatite chronique Non-A, Non-B, au moins à bref terme, ne peut être mise en doute ; les doses à préconiser pour le traitement d'attaque sont assez faibles, se situant aux alentours de 3 MU trois fois par semaine. L'étude de Davis et celle de l'équipe de Rizzetto montrent en effet clairement que la dose d'1 MU est insuffisante ; Di Bisceglie et coll. ont,eux, utilisé un protocole à 2 MU ; cela explique peut-être en partie des résultats moins bons que ceux du groupe 3 MU de Davis et coll., mais cela peut aussi relever d'une

puissance statistique plus faible dans le travail de Di Bisceglie du fait de ses effectifs : 41 patients contre 166 chez Davis.

Toutes ces remarques amènent à penser que l'α-IFN, à 3 MU trois fois par semaine pendant six mois semble agir efficacement sur environ la moitié des hépatites chroniques Non-A, Non-B, sans oublier que le travail du groupe de Rizzetto fait évoquer que les résultats pourraient être améliorés par des protocoles durant douze mois plutôt que six. Mais, avec les schémas thérapeutiques utilisés jusqu'à présent, la moitié environ des patients ayant répondu au traitement rechuteront au cours des six mois suivants. Compte-tenu cependant du risque d'évolution vers la cirrhose, une guérison qui serait obtenue et maintenue chez environ un quart apparaît plus qu'encourageante. Cela parait d'autant plus vrai que la tolérance au traitement, du fait sans doute des posologies modérées requises est tout à fait satisfaisante.

Principales incertitudes

Ne serait-ce que pour stimuler le travail qui reste à accomplir, il ne faut pas dissimuler quelques unes des principales incertitudes qui subsistent. C'est ainsi qu'on est bien loin encore aujourd'hui de pouvoir définir parmi les hépatites chroniques Non-A, NonB, celles qui sont le plus susceptibles de répondre au traitement, même s'il commence à être suggéré que ce sont celles sans cirrhose et survenant chez des sujets jeunes. Le recul manque pour connaitre la fréquence d'éventuelles récidives après la première année qui suit la fin du traitement.

Au terme des six premiers mois de traitement, on ne sait pas clairement quelle est l'attitude la plus logique et l'on est amené à se poser les principales questions suivantes :

– arrêt en cas de normalisation de l'activité des transaminases sériques ou prolongation, et en ce cas à quelles doses ?

– poursuite en cas de réponse partielle, et si oui combien de temps et à quelles doses ? Dans tous les cas, les schémas thérapeutiques sont-ils à moduler selon que l'infection par le VHC est associé au VIH et/ou au VHB, voire au VHB et VHD ?

Autant de questions auxquelles les nombreuses études qui sont en cours, généralement randomisées et souvent pluricentriques, devraient répondre dans un avenir raisonnable.

Il semble ainsi aujourd'hui admis qu'une augmentation de la posologie initiale (6 MU pour six mois, trois fois par semaine) et une prolongation de la durée du traitement (3 MU les six mois suivants, trois fois par

semaine) permettent, non pas tant une amélioration du pourcentage de réponse qu'une diminution du nombre de rechutes.

Récemment plusieurs équipes ont décrit des facteurs prédictifs de réponses au traitement par α-interféron des hépatites chroniques C : l'âge jeune et l'absence de cirrhose émergent seuls en analyse multivariée. Le degré de variabilité de la région aminoterminale de la protéine E2/NS1 intervient dans la réponse à l'α-interféron de même que le génotype viral : le Type II semble moins bien répondre au traitement. De même, l'importance quantitative de la virémie conditionne la réponse, d'autant moins bonne que la virémie est élevée.

La ribavirine

Un nouvel antiviral, la ribavirine (1-β-D ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) à été récemment proposé dans le traitement des hépatites C. C'est un analogue nucléotidique ayant une large activité antivirale contre les virus à ADN et ARN, incluant les flavivirus. Son utilisation orale à la dose quotidienne de 1000 à 1200 mg pendant 3 mois a permis la normalisation des transaminases des 10 patients traités dans la première étude et de 4 des 13 (31 %) dans la seconde. Le problème est la rechute fréquente de l'hypertransaminasémie à l'arrêt du traitement. Ces données préliminaires confirment l'intérêt de cette molécule mais soulignent qu'elle ne pourra être utilisée en monothérapie. L'intérêt de l'association interféron-ribavirine, au moins chez les non répondeurs ou chez les rechuteurs après interféron, mérite d'être évalué.

Traitement curatif de l'hépatite delta

Le traitement antiviral de l'hépatite delta est moins bien codifié que celui des hépatites B ou C. Le problème est que l'efficacité potentielle de ces traitements contraste avec une rechute presque constante à l'arrêt du traitement. En effet les résultats restent discordants quant à l'efficacité de l'interféron-α utilisé aux doses de 3 MU ou 5 MU/m² pour 4 à 8 mois. En effet, si ce type de traitement permet une normalisation ou une diminution de l'activité des transaminases chez près de la moitié des patients immunocompétents, la rechute est pratiquement constante (90 %) après arrêt du traitement comme l'a confirmé un récent essai italien multicentrique randomisé contrôlé de 12 mois.

Immunosuppression et traitement des infections virales

Il est usuellement admis que l'immunosuppression quelle qu'en soit la cause, diminue l'efficacité des thérapeutiques antivirales. Un tel fait est logique puisque les mécanismes immuns humoraux et cellulaires participent à la clairance virale. Cependant, l'essentiel des séries se limite à des petits effectifs rendant les conclusions aléatoires.

Traitement de l'hépatite chronique B

Les traitements efficaces contre le virus de l'hépatite B sont essentiellement restreints à la Vidarabine et son dérivé soluble monophosphaté (ARA-AMP) et à l'α-IFN utilisé à la dose de 2,5 M/m^2 3 fois par semaine par voie sous-cutanée.

Il est traditionnellement écrit que les homosexuels (considérés comme ayant un déficit immunitaire, même en l'absence d'infection VIH) ou les patients infectés par le VIH sont de mauvais répondeurs aux traitements antiviraux. Ces affirmations doivent être modérées par le fait que les séries sont limitées d'une part et qu'un nombre important d'études les contredisent d'autre part. Ainsi, Hoffnagle et coll. , quoique leur travail ne mette pas en évidence de bénéfice statistique de l'α-IFN sur la multiplication virale B, établissait l'absence de différence de réponse à l'α-IFN chez les patients infectés par le VIH. Par ailleurs, Marcellin et coll. ont montré dans une étude randomisée que l'ARA-AMP était aussi efficace chez les homosexuels que chez les hétérosexuels. Si le statut immunitaire et l'importance de la multiplication virale (habituellement accrue chez les immunodéprimés) sont des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement antiviral contre le VHB dans la population générale, il importe de souligner que ces facteurs prédictifs n'ont pas été systématiquement validés dans les populations immunodéprimées.

Dans une étude pilote, nous avons apprécié l'efficacité de la vidarabine monophosphate (ARA AMP) chez 10 transplantés rénaux porteurs chroniques de l'antigène HBs, ayant une multiplication virale active et recevant un traitement immunosuppresseur en prévention du rejet de greffe. Les patients ont reçu de l'ARA AMP intra-musculaire : 10 mg/kg/j pendant 5 jours au cours d'une hospitalisation puis 5 mg/kg/j en ambulatoire pour les 23 jours suivants. Chez 5 des 10 patients, l'ADN du virus de l'hépatite B est devenu non détectable 1, 3, 4, 5 et 11 mois après le début du traitement. Un des répondeurs a rechuté sa multiplication virale 22 mois après le traitement. L'ARA AMP était habituellement

bien toléré, si ce n'est un patient s'étant plaint d'une polyneuropathie sévère mais réversible à l'arrêt du traitement mais dont la fonction rénale était restée stable. On notera que parmi les 5 répondeurs, 2 patients initialement non-répondeurs ont reçu une deuxième cure de vidarabine. Ainsi, un traitement de 4 semaines par ARA AMP interrompt la multiplication virale B chez environ 40 % des transplantés rénaux ayant une hépatite chronique active et ce malgré la poursuite de l'immunosuppression. La tolérance et l'efficacité de ce traitement semblent relativement comparables à ce qui a été antérieurement rapporté dans la population immunocompétente puisqu'une métaanalyse des essais randomisés utilisant la vidarabine montrait un arrêt de la multiplication virale B dans 37 % des cas.

Dans une autre étude pilote, nous avons évalué l'efficacité de l'α-IFN (six mois de 6 MU de Roféron 3 fois par semaine par voie sous-cutanée) au cours des hépatites chroniques B des patients infectés par le VIH (sans SIDA). Dix des 12 patients recevaient quotidiennement 500 mg d'azidothymidine.

Chez 4 des 12 patients (33,3 %) une interruption prolongée de la multiplication virale attestée par la disparition de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum est apparue 2, 2, 4 et 6 mois après le début du traitement. Aucun des répondeurs n'a développé d'anticorps anti-HBe malgré la disparition de l'antigène e chez 2 et de l'antigène HBs chez une. La disparition de l'ADN du virus de l'hépatite B n'était pas clairement associée au statut immunitaire puisque 2 répondeurs avaient une antigénémie P24. L'α-IFN était bien toléré. Au cours de la même période, parmi les 14 sujets infectés par le VIH porteurs chroniques de l'antigène HBs et ayant une multiplication virale qui n'avaient pas reçu de traitement antiviral, 2 (14,3 %) ont présenté une disparition spontanée de leur multiplication virale au cours d'un suivi moyen de 31 mois. Cette amélioration d'un facteur 2,5 de la disparition de l'ADN du virus de l'hépatite B du sérum observée chez les patients infectés par le VIH et traités par interféron comparée à ceux qui ne l'ont pas été est similaire à ce qui est habituellement rapporté dans la population immunocompétente. Dans la mesure où nous avons décrit des infections sévères liées au virus de l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH, ces résultats suggèrent fortement qu'un traitement antiviral puisse être proposé à ces patients infectés par le VIH ayant une hépatite chronique B quel que soit leur statut immunitaire en l'absence de Sida.

Ces deux études pilote quoique portant sur des séries limitées confirment la prudence que l'on doit avoir dans les messages dogmatiques concernant les essais thérapeutiques antiviraux dans les populations immunodéprimées. Ces résultats encourageant invitent à poursuivre les essais, éventuellement contrôlés et randomisés, des thérapeutiques antivirales chez les patients immunodéprimés ayant des hépatites chroniques B.

Traitement de l'hépatite chronique C

Le virus de l'hépatite C est principalement cytopathogène et ne semble que peu faire intervenir des mécanismes immunologiques. Un certain nombre d'études se sont intéressées à l'efficacité du traitement de l'hépatite chronique C chez les patients immunodéprimés, principalement du fait d'une infection associée par le VIH. Il s'agissait de traitement classique basé sur l'utilisation de l'α-IFN à la dose de 3 MU 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pour 6 mois. L'infection VIH ne semble pas modifier la réponse aux thérapeutiques antivirales pour les hépatites chroniques C puisque l'on observe, comme dans la population immunocompétente, une normalisation des transaminases dans 50 % des cas et chez la moitié des répondeurs, une rechute à l'arrêt du traitement. Le développement des méthodes d'amplification enzymatique semi-quantitative permettra au mieux de conforter ces résultats qui restent préliminaires.

Nous effectuons actuellement une étude pilote de l'efficacité de l'α-IFN chez les patients hémodialysés ayant une hépatite chronique C. Les résultats sont trop préliminaires pour des conclusions définitives mais la morale provisoire que l'on peut en retenir est que ce traitement est réalisable, et que son efficacité ne semble pas fondamentalement modifiée.

Traitement de l'hépatite chronique delta

Il y a aujourd'hui peu de données concernant l'efficacité du traitement de l'hépatite chronique delta dans les populations immunodéprimées. Cela est lié d'une part au nombre moindre de patients ayant des hépatites chroniques delta et aux difficultés rencontrées pour le traitement de cette hépatite dans la population immunocompétente, chez laquelle la rechute est la règle à l'arrêt du traitement. Cette difficulté d'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques n'a conduit qu'à des essais ponctuels ne

permettant pas de conclusion définitive chez les patients immunodéprimés. A titre anecdotique, nous avons été amenés à traiter quelques cirrhoses sévères liées à des infections B et delta chez des patients principalement toxicomanes coinfectés par le VIH. Ces traitements non contrôlés, et prolongés ont permis une amélioration indiscutable de la fonction hépatique et des anomalies cliniques (ictère, ascite) chez l'ensemble des patients malgré la persistance chez la plupart d'entre eux d'une hypertransaminasémie. Nous considérons que ce type de traitement peut donc être proposé au moins à titre de sauvetage à des malades sévères et dans des essais contrôlés à des patients immunodéprimés ayant des hépatites chroniques delta. Un point qui semble peu discutable est la nécessité d'un traitement prolongé. La prolongation du traitement pour éviter les rechutes au cours des hépatites chroniques delta (ou au cours des hépatites chroniques C) semble une tendance actuelle à proposer aux populations immunocompétente et immunodéprimée.

En conclusion, si les données restent parcellaires et contradictoires, la gravité potentielle des hépatites chroniques virales dans les populations immunodéprimées justifie dans tous les cas des essais vaccinaux, au mieux avant l'apparition de l'immunosuppression et sinon au plus tôt éventuellement en répétant les injections et en effectuant un rappel dans les délais usuels. Les thérapeutiques antivirales, même si leur efficacité peut rester discutée, trouvent un intérêt au moins à titre individuel et méritent d'être essayées chez les patients hémodialysés, transplantés ou coinfectés par le VIH.

Traitement des cirrhoses virales

Traitement spécifique

Il ne diffère pas de celui des hépatites chroniques. Il est reservé aux formes actives avec multiplication virale. Deux points méritent d'être soulignés :

– les cirrhoses sont un facteur de mauvaise réponse aux traitements antiviraux, au moins pour le VHC où l'α-INF semble efficace dans moins de 10 % des cas renforçant la nécessité de traitements précoces ;

– les cirrhoses virales B sévères (TP< 50 %) exposent à un risque élevé de complications, notamment d'insuffisance hépatocellulaire, en cas d'efficacité de la thérapeutique antivirale ; en effet l'efficaité thérapeutique expose à une exacerbation de l'hépatite, telle qu'on en observe au cours des séroconversions spontanées dans le système e : cela justifie que de tels patients soient inscrits sur une liste de transplantation hépatique avant le traitement, en cas de problème en cours de traitement.

Cependant des essais thérapeutiques récents à doses faibles ont donné des résultats encourageants au cours des cirrhoses B sévères sans effets délétère notable.

Traitement des complications de la cirrhose virale

La cirrhose virale, active ou inactive, expose à de nombreuses complications. Notre but n'est pas de détailler leurs différents traitements, mais de schématiser quelques approches thérapeutiques, recemment développées.

Traitement de l'hypertension portale

L'hypertension portale expose principalement aux hémorragies digestives par rupture de varices œso-gastriques ou par gastropathie hypertensive. Si le plus souvent l'hémorragie se tarit spontanément, évitant le recours à la sonde de compression (Blakemore ou Linton), à la vasopressine, à la somatostatine, à la sclérothérapie d'hémostase ou à l'anastomose porto-cave en urgence, le risque est dominé par la récidive hémorragique.

La récidive hémorragique pourra être prévenue (prophylaxie secondaire) par :

– les béta-bloquants (propanolol ou nadolol) à une posologie réduisant la fréquence cardiaque de 25 % ;

– la sclérothérapie éradicative, imposant des endoscopies répétées ;

– l'anastomose porto-cave qui expose à un risque de 10 % d'encéphalopathie porto-cave, parfois invalidante.

L'association de ces deux premières méthodes semble encore augmenter l'efficacité prophylactique.

Deux nouvelles méthodes de prophylaxie secondaire sont récemment apparues : la ligature élastique endoscopique des varices et le shunt porto-cave intra-hépatique par technique radiologique interventionnelle (TIPS). Cette méthode expose aux mêmes risques d'encéphalopathie porto-cave que l'anastomose chirurgicale, mais a pour avantages principaux d'éviter une laparotomie souvent lourde et dangereuse chez ces patients dans un état précaire et de ne pas compromettre une transplantation hépatique ultérieure.

A la prophylaxie secondaire visant à prevenir une récidive hémorragique, s'est aujourd'hui substituée la prophylaxie primaire qui a pour but de prevenir un premier accident hémorragique par rupture variqueuse ou par gastropathie hypertensive. Le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité est l'utilisation des mêmes béta-bloquants et aux mêmes posologies que pour la prophylaxie secondaire en cas de varices œsophagiennes dont la taille, appréciée endoscopiquement, est supérieure au grade I.

Traitement de l'ascite

Il est principalement basé sur le repos, le régime sans sel et les diurétiques, visant à une perte quotidienne de 500 g sous contrôle clinique (poids, périmètre ombilical, diurèse) et biologique (natriurèse, natrémie, créatininémie) réguliers. Une restriction hydrique n'est justifiée qu'en cas d'hyponatrémie qui contre-indique le recours aux diurétiques.

Les progrès récents dans le traitement de l'ascite sont de deux types :

– les vidanges complètes de l'ascite, associées aux traitements usuels, et nécessitant une compensation volémique par des macromolécules de synthèse désodées ou de l'albumine humaine. Elles autorisent une gestion ambulatoire de ce problème fréquent ;

– l'antibiothérapie prophylactique, habituellement par une fluoro-quinolone à demi-dose, indiquée lorsque le liquide d'ascite contient moins de 10 g de protides.

Une antibiothérapie secondaire, après le traitement d'un premier épisode d'infection d'ascite, est justifié, selon le même protocole que la prophylaxie primaire, tant que l'ascite persiste.

Les ascites dites irréductibles, en l'absence de syndrome hépato-rénal (qui justifie une transplantation hépatique), pourront conduire à une dérivation péritonéo-jugulaire ou à une anastomose porto-cave, en l'absence de contre-indication. L'intérêt des shunts porto-caves intra-hépatiques est actuellement suggéré dans ce type d'indication.

Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire

Les différents traitements proposés pour l'insuffisance hépatique se limite, en dehors de la transplantation hépatique, au traitement de l'encéphalopathie. Celui-ci est décevant et exclusivement symptomatique renforçant l'importance d'une part de traitements antiviraux précoces, avant la constitution de la cirrhose, et d'autre part des traitements prophylactiques évitant les hémorragies digestives ou les infections. Une mesure prophylactique majeure est l'économie des prescriptions médicamenteuses, notamment des psychotropes qui sont fréquemment à l'origine d'une encéphalopathie induite.

Les traitements "classiques" de l'encéphalopathie (lactulose, lactitol) sont d'un apport limité. L'utilisation d'antibiotiques, notamment de néomycine, apparaît d'un intérêt restreint. Le chlorhydrate de vancomycine, à la dose d'un gramme matin et soir, a été rapporté comme efficace dans le traitement des encéphalopathies résistant au lactulose et à la néomycine ; cela doit être confirmé par des études contrôlées.

Traitement du carcinome hépatocellulaire

Du fait de sa gravité (20 % de survie à un an et une médiane de survie de l'ordre de 6 mois), le carcinome hépatocellulaire justifie un dépistage précoce et un traitement curatif si possible.

Dépistage du carcinome hépatocellulaire

Bien que son intérêt en reste discuté en terme économique et thérapeutique, le dépistage précoce du carcinome hépatocellulaire mérite d'être proposé à tout patient ayant une cirrhose virale, active ou inactive. Il repose sur un examen clinique, un dosage de l'activité sérique de l'alpha-fétoprotéine et une échographie quadrimestriels. Bien que l'alpha-fétoprotéine ne soit augmentée que dans 60 à 80 % des cas, son augmentation progressive ou une valeur supérieure à 500 ng/ml sont fortement évocatrices. Lorsque la valeur est normale, une mesure de la décarboxy-prothrombine peut être effectuée : des dissociations entre alpha-fétoprotéine et décarboxy-prothrombine sont observées dans 10 % des cas.
L'échographie systématique pourra révéler l'apparition d'une ou plusieurs image(s) nodulaire(s) hépatiques, justifiant la réalisation d'une biopsie hépatique échoguidée. L'angioscanner ou l'artériographie hépatique confirmeront la suspicion de tumeur et pourront orienter la resection chirurgicale éventuelle.

En cas d'augmentation de l'alpha-féto-protéine sans image nodulaire échographique, une artériographie hépatique avec injection de lipiodol ultrafluide sera réalisée. Une tomodensitométrie hépatique un mois après l'artériographie recherchera un ou des foyers d'hyperfixation du lipiodol ultrafluide, fortement évocateurs de carcinome hépatocellulaire. Dans tous les cas, les examens morphologiques apprécieront la perméabilité des axes vasculaires : l'existence d'une thrombose portale est très évocatrice du diagnostic de cancer primitif du foie et elle modifie les indications thérapeutiques.

Modalités du traitement du carcinome hépatocelulaire

Nous nous limiterons à indiquer les modalités thérapeutiques tant les techniques, résultats et indications sont mouvants.
Le traitement curatif est principalement chirurgical, si l'état physiologique du patient l'autorise, si la ou les tumeurs sont limitées et en l'absence de métastases, vérifiées par une scintigraphie osseuse et une

tomodensitométrie thoracique. Plus que la transplantation hépatique lourde et exposant à un risque de récidive hépatique ou de localisation extrahépatique de 40 % environ à 2 ans, une résection est préférable à type d'hépatectomie ou mieux de segmentectomie en fonction du volume tumoral. La thrombose portale est une contre-indication habituelle au traitement chirurgical, même si certains chirurgiens réalisent des thrombectomies tumorales.

En cas de contre-indication chirurgicale, d'autres approches thérapeutiques peuvent être proposées. La chimio-embolisation intraatérielle hépatique (utilisant le cis-platine ou le 5 fluoro-uracile), contre-indiquée en cas de thrombose portale, semble efficace pour prolonger la survie des patients inopérables, bien que cela reste discuté : quatre séances sont habituellement nécessaires pour obtenir une réduction notable du volume tumoral. L'alcoolisation transcutanée des carcinomes hépatocellulaires a vu ses indications récemment élargies : réservée aux tumeurs de moins de 5 cm, elle a pour avantage principal d'être peu agressive pour le patient, réalisable en cas de thrombose portale et de permettre des fontes tumorales complètes après 3 à 4 séances; certains auteurs proposent cette technique comme alternative au traitement chirurgicale des tumeurs résecables.

L'hormonothérapie par tamoxifène a été recemment décrite, à la dose quotidienne de 20 mg, comme allongeant la survie de patients ayant des carcinomes hépatocellulaires inopérables. Par analogie avec le cancer du sein, cette approche est justifiée par la présence dans certains carcinomes hépatocellulaires, de recepteurs hormonaux ; cependant, leur présence n'est pas une condition nécessaire à l'efficacité des antiœstrogènes.

Place de la transplantation hépatique dans le traitement des maladies virales hépatiques

Les progrès considérables de la transplantation hépatique en font une méthode de choix pour le traitement des hépatopathies virales sévères. Si dans les hépatites fulminantes elle reste le seul traitement efficace, sa place et son heure sont plus difficiles à préciser dans les cirrhoses virales qui sont aujourd'hui la principale indication de transplantation hépatique.

La transplantation pour cirrhose virale est habituellement retenue chez des patients présentant une dégradation rapide de leur fonction hépatocellulaire ou ayant déjà présenté des complications (hémorragies digestives par rupture variqueuse ou gastropathie d'hypertension portale, ascite difficilement contrôlable ou infection d'ascite, encéphalopathie hépatique...). Si les résultats à court terme sont bons (environ 85 % de survie à un an), le risque de persistance de l'infection virale ou de récidive de l'hépatopathie sur le greffon sont les principaux facteurs limitants. Ainsi, la réinfection par le VHB survient chez 75 à 90 % des patients en l'absence de prophylaxie (possiblement du fait de la multiplication du VHB dans les cellules mononucléées), chez 80 % des patients infectés par le VHC et chez 50 % des patients infectés par le VHD. Le risque de récidive est corrélé à la présence d'une multiplication virale précédant la transplantation hépatique, ce qui renforce la nécessité de traitements antiviraux en attendant la greffe. Si, pour les infections par le VHB, les immunoglobulines polyclonales (ou monoclonales) anti-HBs apparaissent efficaces pour réduire considérablement la fréquence des récidives d'infections par le VHB ou le VHD, le problème reste entier pour le VHC. Cela est d'autant plus problématique que les thérapeutiques antivirales apparaissent peu efficaces après la transplantation, sans doute du fait de l'immunosuppression nécessaire à la prévention ou au traitement du rejet de greffe. La récidive de l'infection virale et la réinfection du greffon conduisant à une hépatopathie chronique rapidement cirrhogène ou à une insuffisance hépatique aiguë, on ne peut là encore que trop insister sur la nécessité de traitements antiviraux en amont de ces difficiles problèmes, avant l'apparition d'une cirrhose histologique qui compromet l'efficacité du traitement et la survie du patient.

Références

1. BRILLANTINI S, GARSON JA, TUKE PW, et al. Effect of interferon therapy on hepatitis C viraemia in community-acquired chronic Non-A, Non-B hepatitis : a quantitative polymerase chain reaction study. J Med Virol 1991;34:136-41.

2. CARMAN WF, ZANETTI AR, KARAYIANNIS P, et al. Vaccine induced espace mutant of hepatitis B virus. Lancet 1990;336:325-9.

3. CAUSSE X, GODINOT M, CHEVALLIER M, et al. Comparison of 1 or 3 MU of interferon alpha-2b and placebo in patients with chronic Non-A, Non-B hepatitis. Gastroenterology, 1991;101:497-502.

4. CHAMAYA K, SAITO S, ARASE Y, et al. Effect of interferon administration on serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1991;13:1040-43.

5. DAVIS GL, BALART LA, SCHIFF ER, et al. and the Hepatitis Interventional Therapy Group. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant Interferon alfa. A multicenter randomized controlled trial. N Engl J Med. 1989; 321:1501-6.

6. DAVIS GL, HOOFNAGLE JH. Interferon in viral hepatitis : role in pathogenesis and treatment. Hepatology 1986;6:1038-41.

7. DEGOS F. Vaccinations contre les virus des hépatites A et B en 1990. Gastroenterol Clin Biol 1990;14:521-23.

8. DEGOS F, MARCELLIN P, BENHAMOU JP. Traitement de l'hépatite chronique active due à l'infection par le virus de l'hépatite B. Gastroenterol Clin Biol 1988;12:845-54.

9. DEMETRIS AJ, JAFFE R, SHEAHAN DG, et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differenciation between viral hepatitis B and rejection. Am J Pathol 1986;125:161-72.

10. DI BISCEGLIE AM, MARTIN P, KASSIANIDES C, et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1989;321:1501-6.

11. DI BISCEGLIE AM, SHINDO M, FONG TL, et al. A pilot study of ribavirin therapy for the chronic hepatitis C. Hepatology 1992;16:649-54.

12. FERAY C, SAMUEL D, THIERS V, et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus (HCV) after liver transplantation. J Clin Invest 1992;89:1361-5.

13. FERAY C, ZIGNEGO AL, SAMUEL D, et al. Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear blood cells without concomitant liver infection : the liver transplantation model. Transplantation 1990; 49:1155-8.

14. GARCIA G, SMITH CI, WEISSBERG JI, et al. Adenine arabinoside monophosphate (Vidarabine Phosphate) in combination with human leukocyte interferon in the treatment of chronic hepatitis B. Ann Intern Med 1987;107:278-285.

15. HAGIWARA HY, HAYASHI N, MITA E, et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. Gastroenterology 1993;104:877-883.

16. HOOFNAGLE JH. Alfa interferon therapy of chronic hepatitis B. Current statuts and recommendations. J Hepatol 1990;11(S):100-7.

17. HOOFNAGLE JH, JONES EA. Interferon therapy of chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis 1989;9:4.

18. HOOFNAGLE JH, MULLEN KD, JONES D, et al. Treatment of chronic Non-A, Non-B, hepatitis with recombinant human alpha interferon. N Engl J Med 1986;315:1575-8.

19. HOOFNAGLE JH, PETERS M, MULLEN KD, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 1988;95;1318-25.

20. LORIOT MA, MARCELLIN P, BISMUTH E, et al. Demonstration of Hepatitis B Virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to Anti-HBe or HBsAg to Anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 1992;15:32-6.

21. MARCELLIN P, OUZAN D, DEGOS F, et al. Randomized controlled trial of adenine arabinoside 5' monophosphate in chronic active hepatitis B : comparison of the efficacy in heterosexual and homosexual patients. Hepatology 1989;10:328-31.

22. O'GRADY JG, SMITH HM, DAVIES SE, et al. Hepatitis B reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. J Hepatol 1992;14:104-11.

23. OUZAN D, VICANT E, CHOSSEGROS P, et al. Metaanalysis of randomised controlled study of Vidarabin or its monophosphate derivative in the treatment of HBeAg and HBV DNA positive chronic hepatitis. J Hepatol 1988;5:128.

24. OUZAN D, DEGOS F, MARCELLIN P, Et al. Traitement par la vidarabine de l'hépatite chronique active associée à la multiplication du virus de l'hépatite B. Etude multicentrique randomisée. Gastroenterol Clin Biol 1987;11:568-73.

25. PERILLO RP, SCHIFF ER, DAVIS GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Engl J Med 1990;323:295-301.

26. PERRILLO R, REGENSTEIN F, PETERS M, ET AL. 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.

27. PETERS M. Mechanism of action of interferons. Semin Liver Dis.1989;9:235-9.

28. POLSON RJ, PORTMAN B, NEUBERGER J, et al. Evidence for disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Clinical and histologic follow-up sutdies. Gastroenterology 1989;97:715-25.

29. ROSINA F, PINTUS C, MESCHIEVITZ C, et al. A Randomized Controlled Trial of a 12-month Course of Recombinant Human Interferon-alpha in Chronic Delta (Type D) Hepatitis ; A multicenter Italian Study. Hepatology 1991;13:1052-56.

30. SAMUEL D, BISMUTH A, MATHIEU D, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. Lancet 1991;337:813-5.

31. SARACO G, MAZZELA G, ROSINA F, et al. A controlled trial of human lymphoblastoid Interferon in chronic hepatitis B in Italy. Hepatology 1989;10: 336-41.

32. SARACO G, MAZZELA G, ROSINA F, et al. A randomized controlled trial of interferon alfa-2b as therapy for chronic Non-A, Non-B hepatitis. J Hepatology 1990;11:543-9.

33. SHINDO M, DI BISCEGLIE AM, HOOFNAGLE JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha interferon. Hepatology 1992;15:1013-16.

34. TODO S, DEMETRIS AJ, VAN THIELD D, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus related liver disease. Hepatology 1991;13: 619-26.

35. WRIGHT HI, GAVALERS JS, VAN THIEL DH. Preliminary experience with alpha 2b Interferon therapy of viral hepatitis in liver allograpft recipients. Transplantation 1992;53:121-4.

36. YOSHIOKA K, KAKUMU S, WAKITA T, et al. Detection of hepatitis C irus by polymerase chain reaction and response to alpha interferon therapy: Relationship to genotypes of hepatitis C virus. Hepatologye 1992;16:293-9.

37. ZIGNEGO AL, DUBOIS F, SAMUEL D, et al. Serum hepatitis delta virus RNA in patients with delta hepatitis and in liver graft recipients. J Hepatol 1990;11:102-10.

Achevé d'imprimer en septembre 1993
sur les presses de l'imprimerie Laballery
58500 Clamecy
Dépôt légal : septembre 1993
Numéro d'impression : 303084

UNIVERSITÉS FRANCOPHONES

SCIENCES EN MARCHE

Universités francophones est la collection de l'Université des Réseaux d'Expressions Françaises (UREF). Cette dernière, qui fonctionne au sein de l'AUPELF comme une Université sans murs, a été choisie par le Sommet des Chefs d'État et de Gouvernement des pays ayant en commun l'usage du français comme l'opérateur privilégié du Sommet en matière d'enseignement supérieur et de recherche.
Cette collection de manuels universitaires et d'ouvrages de référence s'adresse à tous les étudiants francophones. Elle est appelée à constituer une bibliothèque universitaire en langue française dont les ouvrages sont proposés à des prix modérés.

Prix public : 180 FF
Prix préférentiel UREF (Afrique, Asie, Amérique du Sud et Haïti) : 50 FF

59.4372.5

9 782909 455129

ESTEM AUPELF-UREF