

## Stratégie diagnostique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale B

Françoise Lunel ☐ service de bactériologie-Virologie, CHU Angers

Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace, les hépatites B chroniques demeurent un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial, avec plus de 400 millions de porteurs chroniques. Les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B sont exposés à un fort risque de développer une hépatite chronique, une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire.

Le virus de l'hépatite B (VHB) se compose d'une particule sphérique de 47 nanomètres de diamètres contenant un ADN double brin sur une partie de sa longueur. La nucléocapside contient l'antigène core et est entourée par une enveloppe.

L'incubation de l'hépatite B est plus longue que pour l'hépatite A : entre 50 et 100 jours. Les formes aiguës avec syndrome pré-ictérique et/ou ictérique sont peu fréquentes. L'hépatite B se caractérise par la fréquence de formes asymptomatiques qui peuvent cependant évoluer vers une forme chronique. La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques.

Moins de 10 % des sujets contaminés deviennent des porteurs chroniques du virus B. Le risque de passage à la chronicité est d'autant plus élevé que les sujets ont été contaminés tôt dans la vie.

Le diagnostic d'une hépatite aiguë B repose essentiellement sur la détection d'antigène HBs (qui doit être vérifiée sur un 2ème prélèvement) et d'IgM anti-HBc. Le diagnostic de l'hépatite chronique repose, outre sur une élévation persistante des transaminases, sur la persistance de l'antigène HBs (qui doit être vérifiée sur un 2ème prélèvement) et d'ADN viral détectable dans le sérum avec (le plus souvent) présence d'antigène HBe. Il peut exister des hépatites chroniques B sans Ag HBe détectable avec anticorps anti-HBe et ADN viral positifs (mutants).

Chez les porteurs chroniques de l'Ag HBs, deux situations peuvent se présenter :

- Certains sujets ont de l'Ag HBs détectable dans leur sérum mais des transaminases normales, un Ag HBe négatif et un ADN viral sérique indétectable. Ils sont généralement qualifiés de porteurs asymptomatiques ou sains de l'Ag HBs. Si une biopsie hépatique était pratiquée, elle serait normale dans la plupart des cas.
- Certains patients ont, en revanche, d'authentiques infections chroniques par le VHB (Ag HBs positif, Ag HBe positif, ADN du VHB positif) mais des transaminases normales. Ces formes peuvent correspondre à la première phase de l'infection par le VHB dite de tolérance immunitaire.

Jusqu'au milieu des années 90, seul l'INTERFERON ALPHA était disponible pour le traitement des hépatites B chroniques. Ce traitement ne permettait malheureusement d'obtenir une rémission prolongée de la maladie que chez environ 20 % des patients. La disponibilité récente d'un interféron retard, l'interféron pégylé, a amélioré ces résultats avec rémission dans environ 30 % des cas. De plus, le développement de nouvelles molécules antivirales, de la classe des analogues de nucléosides, a bénéficié des avancées majeures réalisées dans le traitement anti-rétroviral de l'infection à VIH.

En effet, le virus de l'hépatite B réplique son génome par l'intermédiaire d'une transcriptase inverse comportant des analogies importantes avec celles du VIH.

De nouveaux analogues présentant une activité inhibitrice de la réplication du virus de l'hépatite B, ont pu être développés en clinique. Successivement, 2 molécules antivirales ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication ☐ la LAMIVUDINE et l'ADEFOVIR avec des taux de réponse de l'ordre de 40 % mais ces traitements se caractérisent par le risque de rechute à l'arrêt et surtout à l'apparition de résistance. D'autres

molécules sont actuellement en essais cliniques de phase 3, comme l'ENTECAVIR, l'EMTRICITABINE et la TELBIVUDINE avec des résultats prometteurs. Le suivi du traitement de l'hépatite B repose, outre sur la clinique et les examens biocliniques, sur le suivi des marqueurs d'infection (Ag HBs, Ag HBe) et de réplication (ADN du VHB) du VHB dans le sérum.

Le virus de l'hépatite B, persistant de façon chronique dans la cellule infectée et présentant une variabilité génomique importante, les traitements antiviraux prolongés sont associés, comme vu précédemment, à la sélection de souches mutantes résistantes. Ceci souligne la nécessité de poursuivre des programmes de surveillance moléculaire et des souches résistantes lors des traitements au long cours, basés non seulement sur le séquençage des souches virales mais aussi sur l'analyse phénotypique de ces souches mutantes, afin d'en déterminer le profil de sensibilité à de nouvelles molécules antivirales.

De plus, la caractérisation de ces profils d'activité antivirale et de résistance devrait permettre d'évaluer, de façon rationnelle, la combinaison de ces nouvelles molécules antivirales pour prévenir ou retarder, l'apparition de ces résistances.