

Quelle stratégie pour éliminer l'antigène HBs ?

Professeur Didier SAMUEL

AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif, France

Univ Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif, F-94800, France

Inserm, Unité 785, Villejuif, F-94800, France

L'antigène HBs est l'enveloppe glycosylée protéique du virion de l'hépatite B. On considère que la guérison de l'hépatite B est associée à la disparition de l'antigène HBs et à l'apparition de l'anticorps anti HBs. En effet habituellement dans cette situation l'ADN du virus de l'hépatite B est indétectable dans le sérum et cette situation est considérée comme le but principal du traitement de l'hépatite chronique B. La constatation est qu'il s'agit cependant, soit spontanément, soit sous traitement, d'un événement rare. Les thérapies anti virales B sont capables essentiellement de contrôler la réplication virale B, de la rendre indétectable mais ne sont pas capables dans la plupart des cas d'éliminer l'antigène HBs et d'obtenir une séroconversion antigène HBs / Anticorps anti HBs.

Quelle est l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B ?

On estime qu'en cas d'hépatite chronique B, seuls 10 % des patients vont éliminer spontanément l'antigène HBs avec séroconversion antigène HBs / anticorps anti HBs après 20-30 ans d'évolution.

Chez les patients antigène HBe positif, le taux d'antigène HBs semble baisser à la phase de réponse immune par rapport à la phase de tolérance mais semble peu prédictif du devenir de l'antigène HBs.

Chez les patients qui ont une hépatite chronique B, antigène HBe négatif, la combinaison d'un taux d'antigène HBs faible et d'un ADN VHB indétectable dans le sérum serait prédictif d'une perte progressive de l'antigène HBs.

Disparition de l'antigène HBs sous traitement. Le seul traitement associé avec une perte de l'antigène HBs et l'apparition d'anticorps anti HBs est l'interféron pegylé (dans 10 % des cas). La baisse du taux d'antigène HBs dans le sérum à la 12^{ème} et à la 24^{ème} semaine sous traitement pourrait être utilisée comme marqueur prédictif de réponse virologique et dans certains cas de perte de l'antigène HBs.

Sous analogue nucléosidique ou nucléotidique, le taux d'antigène HBs sous traitement est peu prédictif d'une disparition de l'antigène HBs sur le long terme. Cependant un déclin très rapide du taux d'antigène HBs sous analogue nucléosidique pourrait identifier des patients pouvant perdre l'antigène HBs. Le taux de perte de l'antigène HBs sous traitement par analogue nucléosidique et nucléotidique est plus faible que sous interféron pegylé.

Les traitements combinés : on sait que la perte de l'antigène HBs est associée à l'amplitude de la réponse immune anti HBV. Pour cette raison il est apparu logique de tenter des combinaisons avec d'une part des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques capables d'inhiber la replication virale et d'autre part avec l'interféron pegylé capable de stimuler une réponse immune anti virale. Cette approche a un rationnel logique.

Plusieurs essais combinés associant des analogues nucléotidiques ou nucléosidiques avec l'interféron pegylé soit dans le même temps, soit de façon séquentielle dans des ordres différents ont en fait donné des résultats décevants n'augmentant pas le taux de négativation de l'antigène HBs par rapport à l'interféron pegylé seul.

En conclusion : Des progrès spectaculaires dans le traitement de l'hépatite B ont été faits avec l'avènement des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques capables de maintenir la virosuppression et l'indétectabilité de l'ADN du virus de l'hépatite B sur le long terme. Cependant ces traitements ne suppriment pas la présence de cccDNA dans le foie et donc ne suppriment pas le risque de réactivation virale B à l'arrêt des traitements. Des approches

combinées ne se sont pas révélées supérieures à l'interféron pegylé seul pour obtenir la perte de l'antigène HBs. L'obtention de la guérison complète et de la séro conversion antigène HBs / anticorps anti HBs est bien l'objectif principal de la recherche sur le virus de l'hépatite B dans les années futures.