

Nouveaux traitements de l'hépatite B et C

FRANCESCO NEGRO

*Services de Gastroentérologie et d'hépatologie et de Pathologie clinique
Hôpitaux Universitaires de Genève*

Le traitement de l'hépatite B chronique a comme objectif principal la suppression durable de la réplication du VHB, l'amélioration de l'activité inflammatoire intrahépatique et la réduction du risque de progression de l'hépatite B chronique vers la cirrhose. Typiquement, vu l'évolution lente de la maladie, dans la pratique quotidienne on n'utilise pas des *endpoints* cliniques ou histologiques, mais des marqueurs sérologiques. On dira alors qu'on a abouti au succès thérapeutique lors d'une stable séroconversion de HBeAg à anti-HBe ou en cas d'une baisse stable de la charge virale en dessous de 10^3 - 10^4 IU/ml de HBV DNA. La stabilité de ces résultats est vérifiée après 6 mois dès l'arrêt du traitement. Le médicament de premier choix demeure l'interféron alpha pégylé, qui, en monothérapie, supprime la multiplication virale dans environ 40% des cas, bien qu'il comporte de nombreuses contre-indications et effets secondaires. La lamivudine, un analogue nucléosidique inhibant la transcriptase inverse du VHB, est indiquée lors d'échec ou de contre-indication à l'interféron. Bien tolérée, son utilisation peut cependant aboutir à la sélection de souches mutées résistantes (environ 20% par an). Dans ce cas, l'adéfovir dipivoxil est indiqué, avec un risque de sélection de souches résistantes nettement moindre (environ 5% par an). De nouvelles molécules plus efficaces (telbivudine et entécavir) sont désormais disponibles en Suisse, mais leur remboursement de la part des caisses-maladie est encore en discussion. Deux puissants inhibiteurs du virus de l'immunodéficience humaine (tenofovir et emtricitabine), également actifs contre le VHB, peuvent déjà être utilisés dans la thérapie de l'hépatite B dans certains cas particuliers, après dérogation des caisses-maladie.

Comme pour l'hépatite B, le traitement de l'hépatite C chronique a comme objectif la suppression durable de la réplication du VHC. Ce résultat, confirmé par l'absence de virémie décelable dans le sang du patient 6 mois après l'arrêt du traitement, est associé à une nette réduction du risque de progression de l'hépatite C, notamment vers le développement d'un cancer hépatocellulaire. Deux médicaments sont actuellement remboursés en Suisse pour le traitement de l'hépatite C chronique: l'interféron alpha pégylé et la ribavirine, toujours prescrit en combinaison (sauf en cas de contre-indication majeure à la ribavirine). Le taux de guérison se situe autour de 50% pour le génotype 1, 70% environ pour le génotype 4, et supérieur à 80% pour les génotypes 2 et 3. Cependant, l'accès au traitement est limité en fonction des nombreux effets secondaires et des contre-indications. L'arrivée des nouvelles molécules, actuellement en phase d'étude pre-clinique et clinique, est attendue depuis longtemps. Au moins deux anti-protéases entreront bientôt en phase III, mais leur utilisation se fera uniquement en combinaison avec l'association déjà existante d'interféron alpha pégylé et ribavirine, et ce dû à la très rapide sélection de variantes virales résistantes à la monothérapie. Nombreuses autres approches sont en train d'être évaluées: des anti-polymérases aux agonistes des récepteurs *toll-like 9*, de l'albuféron aux antifibrosants, il est certain que pendant les prochaines années on assistera à la mise sur le marché de plusieurs molécules très efficaces et mieux tolérées.