

---

## **Comment traiter l'hépatite virale chronique B en 2005 ?**

---

**VINCENT LEROY**  
*CHU de Grenoble*

L'infection par le virus de l'hépatite B est un problème majeur de santé publique avec 350 millions de porteurs chroniques dans le monde. Il s'agit au niveau mondial de la principale cause de cirrhose et de carcinome hépato-cellulaire. L'histoire naturelle de l'hépatite B est très complexe et variable selon les individus. Il est classique de distinguer une phase initiale d'immunotolérance (Ag Hbe positif, charge virale élevée et lésions histologiques minimales), une seconde phase d'activité immunitaire (diminution de la charge virale, aggravation des lésions histologiques) et une dernière phase d'inactivité (séronconversion Hbe spontanée, faible réplication virale, disparition de l'activité histologique mais présence d'une fibrose voire d'une cirrhose). Des réactivations peuvent survenir au cours de cette 3<sup>e</sup> phase. Chez de nombreux malades, la séroconversion Hbe ne s'accompagne pas d'un arrêt de la réplication virale en particulier lorsqu'il existe une mutation dans la région pré-C ou dans la région promotrice du core (hépatites dites à virus mutant). Cette forme d'hépatite est plus fréquemment observée chez les malades originaires du bassin méditerranéen et ceux infectés par le génotype D. En France, la prévalence de l'hépatite B Ag Hbe positif est de 36% et celle de l'hépatite B Ag Hbe négatif de 64%.

Trois médicaments ont actuellement l'AMM pour le traitement de l'hépatite B : l'interféron alpha, la lamivudine et l'adéfovir. Aucun de ces médicaments ne permet toutefois d'obtenir une éradication virale. Les objectifs du traitement sont de contrôler la multiplication virale si possible de manière durable pour diminuer l'activité histologique, prévenir la progression de la fibrose et éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire. Le principal facteur motivant l'indication du traitement antiviral est la sévérité de la maladie hépatique. Une ponction biopsie hépatique est donc indispensable, d'autant que la corrélation entre l'activité sérique des transaminases et les lésions histologiques n'est pas parfaite. Le traitement est habituellement recommandé chez les malades ayant un score d'activité d'au moins A2 et/ou un score de fibrose d'au moins F2 (2).

### **Hépatite chronique B Ag Hbe positif**

Dans cette situation, l'objectif du traitement est d'obtenir une disparition de l'Ag Hbe et une séro-conversion anti-Hbe durable, qui s'accompagne d'un arrêt de la multiplication virale, d'une amélioration histologique, et (rarement) d'une séroconversion Hbs. Les principaux facteurs prédictifs de séronconversion sont une activité de l'hépatite importante (transaminases > 3 N et activité histologique > 2) et une charge virale faible (< 10<sup>7</sup> cop/ml), quel que soit le traitement utilisé.

- Interféron pégylé

L'interféron pégylé est plus efficace que l'interféron standard. Deux grands essais randomisés multicentriques utilisant l'IFN $\alpha$  2a (Pegasys 180 ? g/semaine) ou l'IFN $\alpha$  2b (Viraferon-Peg 100 ? g/semaine) pendant 48 semaines ont été récemment publiés (1,2). Les taux de séroconversion Hbe à la fin du traitement étaient respectivement de 27% et 22%, et de 32% et 29% après 6 mois de suivi. La séroconversion peut donc apparaître après la fin du traitement. Les facteurs prédictifs de réponse étaient dans ces deux études étaient une hypertransaminasémie élevée, une charge virale faible, et une infection par le génotype A du VHB. L'absence de diminution de la charge virale à S12 pourrait sembler prédictive de l'absence de séroconversion, mais très peu de données ont été publiées à ce jour.

- Lamivudine

La lamivudine induit une diminution de la charge virale plus importante que l'IFN pégylé. Une séroconversion Hbe n'est en revanche observée après 48 semaines de traitement que dans 20% des cas, ce qui est inférieur aux résultats obtenus avec l'IFN pégylé (2). La poursuite de la lamivudine permet d'augmenter le taux de séroconversion, qui se situe autour de 50% à 5 ans. Cette séroconversion semble toutefois moins durable qu'avec l'IFN, avec des taux de réapparition de l'Ag Hbe de 50% 3 ans après l'arrêt du traitement (3). Le deuxième inconvénient de la lamivudine est le risque d'échappement viral lié à des mutations de résistance dans le motif YMDD de la polymérase virale. Ce risque se situe autour de 50% après 3 ans de traitement.

- Adéfovir

L'adéfovir est un analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate. Le taux de séroconversion Hbe est de 12% après 48 semaines de traitement (4). L'adéfovir permet également une réduction de la charge virale, ainsi qu'une normalisation des transaminases et une amélioration histologique chez plus de 50% des malades. Le suivi prolongé de cette cohorte de malade a permis de montrer que le taux de séroconversion Hbe était de 46% après 3 ans de traitement. Cette séroconversion semble durable dans le temps mais on ne dispose que des résultats à 1 an. Un avantage majeur de l'adéfovir par rapport à la lamivudine est le moindre risque de mutations d'échappement (3,9% à 3 ans). L'adéfovir est efficace sur les mutants résistants à la lamivudine.

- Associations thérapeutiques

L'association IFN pégylé et lamivudine entraîne une réduction plus importante de la charge virale que les deux molécules utilisées en monothérapie, mais n'augmente pas le taux de séroconversion Hbe (2). Les autres associations n'ont pas été testées chez les malades naïfs.

## Hépatite virale chronique B Ag Hbe négatif

Dans cette situation, les objectifs du traitement sont de diminuer la charge virale et d'améliorer l'histologie hépatique. La seule séroconversion possible est la séroconversion Hbs, mais elle est très rare. Les mêmes molécules peuvent être utilisées.

### - Interféron pégylé

Dans un essai randomisé récent, l'IFN pégylé a été comparé à la lamivudine pendant 48 semaines (5). Le taux de réponse virologique (charge virale < 20 000 cop/ml) était respectivement de 81 et 85% à la fin du traitement. De manière intéressante, une réponse virologique prolongée était observée dans 40% des cas 6 mois après la fin du traitement. Des résultats très récents suggèrent que cette réponse se maintient après 1 an de suivi. Ainsi, même s'il n'existe pas de séroconversion Hbe, l'IFN pégylé administré pendant 48 semaines pourrait induire une réponse prolongée. Une durée de suivi plus longue est toutefois nécessaire avant de valider ces résultats. Les facteurs associés à la réponse prolongée ne sont pas encore parfaitement définis.

### - Lamivudine

La lamivudine est efficace et permet une réponse biochimique et virologique précoce dans plus de 80% des cas, ainsi qu'une amélioration histologique dans plus de 60% des cas. Une reprise de la multiplication virale est toutefois quasi constamment observée à l'arrêt du traitement (6). Le principal inconvénient de la lamivudine est le risque d'échappement viral par mutation YMDD. Ce risque est équivalent à celui observé dans l'hépatite B Ag Hbe + et se situe à 50% à 3 ans. Il est d'autant plus élevé que la charge virale initiale et sous traitement est élevée.

### - Adéfovir

Dans un grand essai randomisé récent comparant l'adéfovir au placebo, le taux de réponse biochimique était à la fin de 48 semaines de traitement de 72% et le taux de réponse virologique (ADN du VHB indétectable) était de 51%, une amélioration histologique étant également observée chez la majorité des malades (7). Le traitement a été poursuivi chez ces malades et on dispose actuellement des résultats à 4 ans. Le taux de mutation d'échappement était de 0% à 1 an, 3% à 2 ans, 11% à 3 ans et 18% à 4 ans.

### - Associations thérapeutiques

L'association IFN pégylé et lamivudine pendant 48 semaines n'est pas plus efficace que l'IFN pégylé en monothérapie en terme de réponse biochimique et virologique durable. La bithérapie lamivudine et adéfovir ne modifie pas les résultats initiaux en terme de réduction de la charge virale en comparaison à la monothérapie. En revanche, l'utilisation de l'adéfovir

semble prévenir l'émergence de mutations de résistance à la lamivudine, avec une fréquence de 2% vs 20% après 52 semaines de traitement dans une étude récente (8).

En pratique

L'IFN pégylé peut être utilisé en première intention dans le traitement de l'hépatite chronique B en particulier Ag Hbe + et lorsque il existe des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (charge virale faible, activité de l'hépatite importante et peut-être génotype A). Après un traitement de 48 semaines, une réponse durable peut-être espérée dans environ un tiers des cas mais une surveillance prolongée est bien sur indispensable. En cas de non réponse ou de contre-indication à l'IFN, les analogues de nucléosides et de nucléotides qui sont parfaitement tolérés sont utilisés. En cas d'hépatite Ag Hbe positif, le traitement doit être prolongé, au minimum 6 mois après la séroconversion Hbe si celle-ci est obtenue. La moindre fréquence de mutations d'échappement fait préférer l'adéfovir à la lamivudine. Il n'y a pas aujourd'hui suffisamment d'argument pour recommander des associations thérapeutiques. En cas d'hépatite Ag Hbe négatif, le traitement doit être prolongé indéfiniment (tant qu'il est efficace) sauf s'il existe une séroconversion Hbs, ce qui est une éventualité très rare. Là encore, la moindre fréquence des mutations plaide en faveur de l'adéfovir par rapport à la lamivudine. L'association adéfovir et lamivudine est probablement très intéressante pour diminuer l'incidence respective des mutations et prolonger au maximum l'efficacité thérapeutique, dans l'attente de la disponibilité (proche) de nouvelles molécules antivirales telles que le ténofovir et l'entécavir.

## Références

- 1) Janssen et al, Lancet 2005 ;365 :123-9.
- 2) Lau et al, N Eng J Med 2005;352:2682-95
- 3) Van Nunen et al, Gut 2003;52:420-4
- 4) Marcellin et al, N Eng J Med 2003;348:808-16
- 5) Marcellin et al, N Engl J Med 2004;351:1206-17
- 6) Papatheodoris et al, Hepatology 2002;36:219-26
- 7) Hadziyannis et al, N Engl J Med 2003;348:800-7
- 8) Sung et al; Hepatology 2003;38:S69A (abstract)