

## Les nouveautés dans le traitement des hépatites chroniques B et C

Professeur Didier SAMUEL  
Centre Hépato- Biliaire  
Hôpital Paul Brousse - France

### 1) Traitement des hépatites B

**Dans l'hépatite chronique B, Ag HBe positif**, le but du traitement est d'obtenir la séroconversion HBe (perte de l'antigène HBe, apparition de l'anticorps anti HBe). Cette séroconversion HBe est très importante car elle est associée à une diminution de l'ADN VHB, à une normalisation des ALAT, à une rémission clinique et dans quelques cas à une séroconversion HBs, et à une amélioration de la survie et de la survie sans complication hépatique sur le long terme. Les traitements disponibles sont l'interféron alpha non pegylé, l'interféron alpha 2a pegylé, les analogues des nucléosides : la Lamivudine, les analogues des nucléotides : l'Adéfovir. L'Entécavir analogue des nucléosides est en procédure d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les dernières recommandations de traitement des hépatites chroniques B. Ag HBe positif par l'EASL (J. Hepatol 2003), la PASL (Lyaw, J Gastro Enterol Hepatol 2003 et par l'AASLD (Lok Hepatology 2004) recommandent en première ligne l'utilisation soit de l'interféron alpha ou de la Lamivudine ou de l'Adéfovir. L'interféron alpha non pegylé va être plus que probablement remplacé par l'interféron alpha pegylé dans l'arsenal thérapeutique, celui ci ayant obtenu l'AMM.

**La Lamivudine**, très efficace sur l'ADN du virus de l'hépatite B, capable de baisser le taux d'ADN de 4 à 6 log10, peu coûteux, bien toléré, par contre nécessite un traitement prolongé. L'arrêt du traitement 6 mois après la séroconversion HBe est associé à un taux de réactivation virale d'au moins 50 % et la prolongation du traitement expose à un risque de mutant YMDD de 40 à 60% à 5 ans.

**L'Adéfovir**, efficace, bien toléré, entraîne une baisse de l'HBVDNA de l'ordre de 4 à 5 log10. Le taux de résistance à 3 ans est de l'ordre de 10 %, il est actif contre le VHB résistant à la Lamivudine. Les inconvénients sont son coût, la nécessité également d'un traitement prolongé, le faible taux de séroconversion HBe et un taux de résistance qui probablement augmentera avec le temps.

**L'Entécavir** permet d'obtenir des taux de séroconversion HBe de l'ordre de 20 %. La baisse de la charge virale semble plus importante (moins 6 log), le taux de résistance au long terme est encore non connu.

**L'interféron alpha 2a pegylé.** Une première étude publiée par Cooksley dans Viral Hepatitis 2003 a montré que la dose de 180 µg d'interféron alpha 2a pegylé était celle qui amenait le meilleur rapport bénéfice/risque (par rapport aux doses de 90 et 270 µg d'interféron pegylé alpha 2a) et que sur un traitement de 24 semaines plus 24 semaines de suivi, la baisse de l'HBVDNA était de 3 log, la réponse combinée en fin de suivi (perte de l'antigène HBe, HBVDNA <500 000 copies et normalisation des transaminases était de 28 % dans le groupe Interféron pegylé 180 µg versus 12 % avec l'interféron non pegylé. 4,5 MIUX3/semaine. Le taux de séroconversion HBe étant de 33 %. Récemment ont été présenté un essai comparant un traitement par interféron pegylé alpha 2a 180 µg /semaine versus interféron pegylé alpha 2a 180 µg plus Lamivudine 100 mg /j versus Lamivudine 100 mg /j pour une durée de traitement de 48 semaines et un suivi de 24 semaines. En fin de suivi, le taux de séroconversion e était de 32% dans le groupe interféron pegylé seul versus 27 % interféron pegylé plus Lamivudine versus 19 % dans le groupe Lamivudine. Le taux d'ADN viral B < à 100 000 copies était de 34 % dans le groupe interféron pegyle plus Lamivudine versus 22 % dans le groupe Lamivudine et 32 % dans le groupe interféron pegylé seul. Les effets secondaires étaient ceux classiquement vus dans les groupes interféron. Les taux de séroconversion HBe étaient plus élevés (40 %) chez les patients ayant des transaminases à plus de 5 fois la normale en début de traitement et chez les patients ayant un HBVDNA inférieur à 9 log et du génotype a.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans un travail comparant interféron pegylé alpha 2b plus placebo 100 µg/semaine plus placebo à interféron pegylé alpha 2b 100 µg /semaine plus Lamivudine 100 mg/j pendant 52 semaines avec un suivi de 26 semaines (Janssen, Lancet 2005), en fin de suivi, la perte de l'antigène HBe était de 36 % dans les deux groupes. La séroconversion HBe de 29 % dans les deux groupes. Le taux d'HBVDNA < à 200 000 copies de 27 et 32 % respectivement alors qu'en fin de traitement (552), le taux de perte de l'antigène HBe était de 44 % dans le groupe bithérapie versus 29 % dans le groupe monothérapie interféron pegylé. Ainsi dans ces deux études, l'effet bénéfique de la bithérapie observée en cours de traitement disparaît en fin de suivi et en fin de suivi, l'interféron pegylé seul est aussi efficace que la bithérapie interféron pegylé Lamivudine lorsque les deux traitements sont arrêtés au bout d'un an.

**Traitements de l'hépatite chronique B, antigène HBe négatif.**

L'objectif du traitement anti viral est ici différent. Le but est d'obtenir la négativation de l'HBVDNA ou la baisse de l'HBVDNA à moins de 4 log10 associé à la normalisation des transaminases ALAT. L'hépatite chronique B, antigène HBe négatif est associée habituellement à une charge virale B plus faible entre  $10^4$  et  $10^6$  log10 à des oscillations des transaminases et de la charge virale, à une évolution plus sévère et une réponse plus difficile aux traitements. Des traitements par **Lamivudine** et **Adéfovir** donnent des résultats à peu près similaires à ce qui est connu dans l'hépatite chronique B antigène HBe(+), cependant en l'absence de marqueurs comme la séroconversion HBe. Ces traitements doivent être probablement maintenus indéfiniment. Il semble par ailleurs que les taux de résistance soient plus élevés, et notamment pour l'Adéfovir, des taux de résistance de 18 % à 3 ans ont été notés.

Pour **l'interféron**, on sait depuis l'interféron alpha non pegylé, que les traitements interféron s'ils sont utilisés doivent être d'une durée de 12 à 24 mois (recommandations EASL et AASLD). Ces traitements interféron non pegylé ont montré un taux de négativation de l'ADN du virus de l'hépatite B et de normalisation des ASAT de l'ordre de 50 à 55 % en fin de traitement mais un haut taux de rechute avec un taux de normalisation des ALAT et d'ADN VHB négatif par des tests non PCR de 20 à 25 %. Les patients susceptibles d'avoir une réponse virologique soutenue (HBVDNA négatif, ALAT normales) sont les patients qui ont en cours de traitement une baisse significative de l'ADN VHB. Chez ces patients, les résultats à long terme sont excellents puisque ce sont ces patients qui peuvent éliminer l'antigène HBs et avoir une évolution sans complication sur le long terme. Récemment ont été publiés les résultats du traitement par **interféron pegylé alpha 2a**, chez les patients Ag HBe (-) (Marcellin NEJM 2004). Trois groupes ont été comparés, un groupe interféron pegylé alpha 2a 180 µg plus placebo, un groupe interféron pegylé alpha 2a 180 µg + 100 mg de Lamivudine et un groupe Lamivudine seul pour 48 semaines de traitement plus 24 semaines de suivi. 24 semaines après la fin du traitement, 60% des patients des groupes interféron pegylé versus 44 % du groupe Lamivudine avaient des transaminases normales. 44 % des patients des groupes interféron pegylé versus 29 % du groupe Lamivudine avaient un HBVDNA à moins de 20 000 copies/ml. 20 % des patients des groupes interféron pegylé versus 7 % du groupe Lamivudine avaient un taux d'HBVDNA inférieur à 400 copies/ml. Il est à noter qu'en cours de traitement, la baisse de la charge virale était la plus forte dans le groupe interféron pegylé Lamivudine (baisse de 5 log10) que dans les groupes interféron pegylé placebo et Lamivudine seule(baisse de 4 log10). La perte de l'antigène HBs (4 %) était observée uniquement dans les groupes interféron pegylé, aucun dans le groupe Lamivudine. La réponse en terme de normalisation des transaminases (59 %) - taux d'HBVDNA inférieur à 20 000

copies (42 %) et taux d'HBVDNA inférieur à 400 copies (17 %) ne variait pas entre 24 et 48 semaines après la fin de l' interféron pegylé (Marcellin, EASL 2005).

**Au total, dans l'hépatite chronique B Ag HBe(+),** jusqu'à la cirrhose compensée (à l'exclusion des cirrhoses décompensées), les traitements recommandés sont en première ligne l'interféron pegylé alpha 2a, la Lamivudine ou l'Adéfovir. Les groupes dans lesquels l'interféron pegylé peut être démarré en première ligne sont les groupes dits favorables : transaminases élevées, taux d'HBVDNA inférieur à 9 log, les traitements par analogues des nucléosides ou des nucléotides doivent être maintenus au minimum six mois après la séroconversion HBe mais beaucoup pense que ces traitements doivent être maintenus de façon indéfinie.

**Chez les patients avec hépatite chronique B antigène HBe négatif,** les traitements disponibles sont l'interféron alpha 2a pegylé, la Lamivudine et l'Adéfovir. L'interféron alpha 2a pegylé à sa place en première ligne sur une durée de un an. Il reste à déterminer si les résultats seront améliorés par des durées supérieures de 24 mois. Il reste à déterminer dans cette population les résultats à très long terme et la pérennisation ou non de la réponse et les facteurs pré-traitements prédictifs d'une bonne réponse afin de guider au mieux la thérapeutique. Les analogues des nucléosides ou des nucléotides doivent être maintenus de façon indéfinie s'ils sont utilisés. Dans les deux groupes l'association interféron pegylé plus Lamivudine dans une stratégie ou les deux traitements sont arrêtés au bout d'un an, n'apporte aucun bénéfice sur le long terme par rapport à l'interféron pegylé seul. D'autres alternatives de traitement bithérapie doivent être étudiées (bithérapie interféron pegylé plus Lamivudine ou l'Adéfovir avec poursuite de la Lamivudine ou de l'Adéfovir, bithérapie Lamivudine - Adéfovir. Dans le cas des cirrhoses décompensées, l'interféron pegylé ou non ne peut être utilisé. Seuls les analogues des nucléosides ou des nucléotides ont une place.

## 2) Traitement de l'hépatite chronique C

Le but du traitement anti viral reste la réponse virologique soutenue, définie par la négativation de l'ARN du virus de l'hépatite C six mois après la fin du traitement anti viral. Cette réponse virologique soutenue (RVS) est associée à une amélioration histologique. Des cas de réversibilité de cirrhose ont été décrits bien que cela reste à confirmer. Cette réponse virologique soutenue est associée à une diminution de l'incidence du carcinome hépato cellulaire et de

l'incidence de complications liées à la maladie hépatique. L'élément nouveau est qu'il a été montré chez certains patients ayant une RVS, la persistance d'ARN du virus de l'hépatite C à long terme, post traitement, dans le foie, dans les cellules mononucléées. Ceci suggère que dans des circonstances favorables, certains patients pourraient réactiver. Cependant les cas de réactivation restent extrêmement rares. La base du traitement en 2005 reste l'association interféron pegylé alpha 2a 180 µg/semaine sous cutané ou alpha 2b 1,5 µg/kg/semaine/sous cutané + Ribavirine 800 à 1 200 mg/j pour une durée de 48 semaines pour les génotypes 1-4-5 et une durée de 24 semaines pour les génotypes 2-3. Cette bithérapie reste la base des traitements.

Les progrès venant d'une plus grande efficacité de ces traitements sont :

- L'importance de la bonne observance du traitement et le maintien pendant le traitement des doses optimales.
- D'éviter les interruptions de traitements, même brèves.
- D'optimiser les traitements en améliorant la tolérance.

Ceci peut être fait à l'aide du monitoring virologique. En effet, la connaissance d'un ARN VHC indétectable à M3 est souvent une aide pour le patient pour continuer le traitement.

L'utilisation d'EPO en cas d'anémie liée à la Ribavirine est associée à une amélioration de la qualité de vie sous traitement, à une meilleure observance du traitement et à une meilleure efficacité du traitement. Cette stratégie doit être de plus en plus préférée aux réductions de doses de Ribavirine.

L'utilisation du GCSF en cas de neutropénie profonde, peut être utilisée, elle est cependant dans notre expérience moins souvent nécessaire que l'EPO.

**Le traitement des patients non répondeurs**, la non réponse est un élément important. Un patient non répondeur à un traitement interféron non pegylé Ribavirine peut être traité par un traitement interferon pegylé plus Ribavirine. Lors des échecs au traitement, il est important de bien reconstituer l'histoire de l'échec. Il apparaît que des patients considérés comme non répondeurs sont en fait des patients qui ont interrompu leur traitement ou chez lesquels les doses de traitement ont du être baissées de façon importante pour mauvaise tolérance. En cas donc de traitement non optimal, un nouveau traitement peut être tenté dans de meilleures conditions. L'analyse de la cinétique virale lors du premier traitement est importante et il faut probablement différencier les non répondeurs vrais chez lesquels la charge virale ne diminue absolument pas et les patients qui ont eu une réponse partielle, qui peuvent répondre à des doses plus importantes de traitement anti viral ou avec des durées prolongées.

Enfin chez les patients qui ont été non répondeurs à un traitement par interféron pegylé plus Ribavirine, on estime que 10 à 15 % de ces patients peuvent recevoir l'autre forme d'interféron pegylé avec un succès. Parmi les nouvelles molécules en cours de développement proche ou plus lointain :

- La Viramidine, prodrogue de la Ribavirine donne des résultats mitigés. Le taux d'anémie est plus faible que sous Ribavirine, l'efficacité cependant n'est pas significativement supérieure dans les essais récents. Sa place reste à déterminer.
- L'Amantadine, dans des protocoles de trithérapie permet au maximum d'obtenir un gain de réponse de 10 % par rapport aux bithérapies.
- Les nouveaux interférons retards du type interféron lié à l'albumine (Albuféron) permettront peut être d'augmenter l'efficacité et la tolérance de ce traitement.
- Les interférons péglés deux fois par semaine sont en cours d'étude.
- Certaines antiprotéases ont montré une capacité à baisser de façon spectaculaire la charge virale C, cependant le développement de ces antiprotéases se heurtent d'une part à des phénomènes de toxicité pour certaines d'entre elles, à des taux de résistance élevés apparaissant assez rapidement et elles ne seront pas disponibles avant plusieurs années.
- D'autres molécules anti hélicases, antipolymérases, anti sérine estérases sont également en cours d'évaluation.

Au total dans le traitement de l'hépatite chronique C, les améliorations viennent essentiellement d'une optimisation des traitements par interféron pegylé Ribavirine, l'adjonction de facteurs de croissance de type EPO, une meilleure analyse des réponses et des non réponses virologiques par un monitoring de la charge virale C en cours de traitement et par le maintien d'un traitement anti viral au moins six mois après la première virémie négative.