

L'ANNÉE EN HÉPATOLOGIE

Professeur Raoul POUPOUN - Hôpital Saint-Antoine, Paris

Traitements des hépatites B et C

L'année 2005 a vu la consolidation des anciens traitements et l'émergence de très nouveaux outils thérapeutiques pour le traitement des hépatites B et C.

Le but du traitement de l'hépatite B est de supprimer la replication virale et de prévenir la progression vers la cirrhose et le cancer.

Les nouveaux traitements de l'hépatite B sont l'interféron pégylé, la Lamivudine, l'Adéfovir et d'autres nouveaux anti-viraux qui n'ont pas encore l'AMM en France, à savoir l'entecavir, l'emtricitabine, la tebivudine, la clevudine et le tenofovir (utilisé en France dans la maladie HIV).

L'interféron pégylé 2a à la dose de 90 à 180 g par semaine permet l'obtention d'environ 30 % de réponses définies par la perte de l'antigène HBe, la normalisation des transaminases et une négativation de la virémie (< 500 000 copies/ml). Au cours de l'hépatite chronique B antigène HBe négative, la normalisation des transaminases et une virémie inférieure à 20 000 copies est obtenue dans 40 à 60 % des cas.

Dans l'hépatite chronique antigène HBe positive, plus de la moitié des patients traités par la **lamivudine** ont une virémie négative en fin de traitement. La séroconversion HBe après un an de traitement est de l'ordre de 15 à 20 %. La normalisation des transaminases est parallèle à l'inhibition de la replication virale. Le taux de séroconversion antigène HBe est de l'ordre de 17 à 21 %. L'inconvénient majeur de la lamivudine est le fort taux de survenue de résistance du fait de mutation sur le motif YMDD. Ce taux de mutation de 24 % à un an est de l'ordre de 50 % à 3 ans. En cas de résistance, le taux de transaminases est habituellement élevé, l'adéfovir est efficace dans cette situation et doit être administré pour éviter une aggravation de l'atteinte hépatique. En cas de séroconversion HBe pendant le traitement par la lamivudine, il est recommandé de prolonger ce traitement 3 à 6 mois supplémentaires afin de diminuer le taux de réactivation.

Chez les patients antigène HBe négatifs, l'HBV DNA devient indétectable chez près de 70 % des patients après 12 mois, le taux de résistance est similaire à celui observé chez les patients antigène HBe positifs. Chez les patients transplantés, les résultats de la lamivudine sont similaires aux patients non transplantés.

L'adéfovir dipivoxil a été récemment enregistré en France, il s'agit d'un analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate. In vivo, l'adéfovir dipivoxil est transformé en adéfovir puis en adéfovir diphosphate qui est le produit actif inhibant la polymérase de l'HBV. Chez les patients antigène HBe positif après 48 semaines de traitement, l'HBV DNA est indétectable chez 20 % des patients, la séroconversion anti-HBe est observée chez 12 %, la normalisation persistante des transaminases chez environ la moitié des patients. La tolérance est remarquable. La durée de la réponse après arrêt du traitement n'est pas connue. Un traitement continu est donc recommandé, les résultats préliminaires suggèrent que l'effet anti-viral est maintenu et que le taux de réponse en terme de séroconversion HBe augmente avec la durée du traitement. Les mutations sont absentes ou très rares. Dans l'hépatite antigène HBe négative, la moitié des patients ont une virémie négative après 48 semaines de traitement, 72 % ont une normalisation persistante des transaminases. L'incidence des résistances est nulle ou très faible.

Combinaisons thérapeutiques. L'association peg interféron +Lamivudine n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'interféron pégylé seul. Les nouveaux analogues nucléos(t)idiques sont en cours d'évaluation pour le traitement de l'hépatite B, l'entecavir et d'emtricitabine sont en phase III, d'autres analogues nucléosidiques tels que la telbivudine et la clevudine ont terminé leur phase II et entrent en phase III.

L'entecavir et un analogue ayant une puissante action inhibitrice sur la polymérase du virus B. C'est un inhibiteur sélectif de l'ADN du virus B et semble moins efficace contre les mutants résistants à la lamivudine. Cependant, *in vivo*, l'entecavir s'est révélé efficace à la fois sur le virus sauvage et sur le virus résistant à la lamivudine. L'entecavir est très bien toléré. Les résistances sont exceptionnelles.

L'albuféron ou interféron alpha combiné à l'albumine sérique humaine fait l'objet également d'études de phase III en Europe. Les résultats préliminaires sont extrêmement encourageants.

Les nouveaux traitements de l'hépatite C. Ici aussi, il s'agit de l'explosion de nouveaux traitements, principalement des petites molécules, soit des inhibiteurs des enzymes viraux, des protéases, de la polymérase (exemple valopicitabine de Novartis), les acides nucléiques et enfin des modulateurs de l'immunité (agonistes des Toll-like récepteurs).

Le carcinome hépatocellulaire. Une nouvelle ère thérapeutique s'annonce très probablement dans le domaine du carcinome hépatocellulaire et ceci grâce aux progrès de l'imagerie, aux progrès dans le domaine des traitements locaux et enfin grâce à la meilleure connaissance de la biologie cellulaire du cancer. Les années 2004 et 2005 ont confirmé l'efficacité de la thermo-ablation par radiofréquence dans le traitement des petits carcinomes hépatocellulaires (< 5 cm de diamètre). Le traitement, lorsqu'il est fait par des équipes entraînées, est au moins égal à la résection chirurgicale et est supérieur à la destruction percutanée par l'injection d'alcool comme cela était montré dans deux études randomisées. La thermo-ablation permet un contrôle presque parfait de la progression locale. Bien évidemment, il ne permet pas d'éviter la récidive puisqu'il ne traite pas la cirrhose. Globalement, la survie des patients Child A ou B traités par radiofréquence et ayant une lésion non résécable chirurgicalement est de l'ordre de 70 % à 4 ans. Le contrôle local de la tumeur est pratiquement constant si l'on ne traite que les tumeurs de moins de 4 cm. Le taux de récidive, comme dans les études antérieures concernant les traitements locaux, est de l'ordre de 40 à 60 % à deux ans, 55 à 80 % à trois ans montrant l'importance de la combinaison de la prophylaxie primaire et secondaire dans la prise en charge des patients.

La prévention de la récidive fait l'objet d'essais thérapeutiques, en premier lieu le lipiodol radioactif qui s'est révélé très efficace et dont un essai national est actuellement en cours pour confirmer l'essai thérapeutique réalisé à Hong Kong il y a quelques années. Cet essai est coordonné par l'équipe de Saint-Antoine. L'interféron a fait l'objet d'un essai contrôlé dans la prophylaxie secondaire. Cet essai a été publié à l'AASLD cette année. Cet essai montre que l'interféron n'a pas d'efficacité dans cette situation.

En fait, l'on se tourne actuellement vers d'autres possibilités, en particulier l'utilisation de thérapeutiques ciblées sur les voies de signalisation que l'on pense être impliquées dans la carcinogénèse hépatique au cours de la cirrhose. En effet, la biologie cellulaire des tumeurs nous a montré que le développement du carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique faisait intervenir plusieurs facteurs de croissance et leur récepteur à activité thyrosine kinase, en particulier le TGF β , l'EGF, le VEGF, et son récepteur de type 2 le VGEF-R2 ou encore l'IGF2 et son récepteur IGF-R1. L'expression du TGF β à la fois au stade de la cirrhose et de la tumeur fait de la voie TGF β -EGFR une cible privilégiée pour les futures applications thérapeutiques. De même, la signalisation dépendante de NF-Kappa B fait l'objet de thérapeutiques expérimentales, cette voie étant également activée dès le stade de cirrhose. La voie TGF β -EGFR est surexprimée dans les tumeurs hépatiques chez l'homme et sa surexpression dans les hépatocytes est suffisante pour induire des tumeurs hépatiques chez les souris transgéniques. Deux types d'approches ont été récemment développés pour bloquer l'activation de la voie TGF β -EGFR : l'utilisation d'anticorps monoclonaux administrés par voie intra-veineuse qui empêchent la fixation du ligant sur les récepteurs (exemple : cetuximab erbitux de Merck) et l'inhibition de l'activité thyrosine kinase intracellulaire de l'EGFR par des inhibiteurs spécifiques (géatinib-irressa, erlotinib tarceva respectivement Astra Zeneca et Roche). Ces résultats ont conduit à la mise en place en 2005 de protocoles thérapeutiques visant à évaluer l'efficacité des inhibiteurs de l'EGFR dans le carcinome hépatocellulaire (protocole irressa PHRC national). De même, un protocole comprenant l'association de gémcitabine oxaliplatin et de cetuximab est en voie d'évaluation dans le traitement du CHC avancé.

Les maladies biliaires inflammatoires.

Dans ce domaine, beaucoup moins médiatique que celui des hépatites et du cancer, l'année 2005 a vu la publication d'avancées significatives. Il a été confirmé que la cirrhose biliaire primitive traitée dès le stade I-II permettait une survie à 20 ans tout à fait similaire à celle d'une population contrôle appariée. Il a par ailleurs été montré qu'un traitement adjuvant par le budesonide à la dose de 6 mg/jour était capable de renforcer considérablement les effets de l'urso et en particulier de diminuer la fibrose après trois ans de traitement. Un essai thérapeutique est actuellement en cours afin de déterminer si l'administration simultanée des médicaments est supérieure à l'Urso seul pour les formes dites résistantes à l'acide ursodésoxycholique.

On sait que l'acide ursodésoxycholique a peu d'effet sur le prurit important des maladies cholestatisques, ce qui est probablement dû à sa faible action sur les enzymes de biotransformation et les cytochromes responsables de l'oxydation et de l'élimination des substrats endogènes ou exogènes. Dans une étude physiopathologique récente, il a été montré que la Rifampicine avait des effets complémentaires de l'acide ursodésoxycholique rendant compte de la puissante action de ces deux médicaments dans le traitement des prurits résistants à l'acide ursodésoxycholique.

Enfin, il existe un espoir pour la cholangite sclérosante primitive. En effet, les souris knock-out pour le gène MDR3 développent des lésions tout à fait similaires à celles observées chez l'homme au cours de la cholangite sclérosante primitive. Dans ce modèle, l'acide ursodésoxycholique diminue sensiblement l'inflammation et la fibrose hépatique. Le Norurso, un acide urso à 23 carbones a été utilisé dans ce modèle. Cet acide, apparemment très bien toléré chez l'homme, s'est révélé d'une efficacité tout à fait exceptionnelle tant sur l'inflammation que la fibrose péricanalaire suggérant qu'il pourrait s'agir enfin d'un traitement efficace de cette maladie dont la physiopathologie reste mystérieuse.

REFERENCES

1. De Francesco, Migliaco G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature* 2005, 436, 953.
2. Perrillo RP. Overview of treatment of hepatitis B : key approaches and clinical challenges. *Seminars in Liver Disease* 2004, 24, 23.
3. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Clinical update. Treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis* 2005, 12, 333.
4. Zucman-Rossi J, Balabaud C, Bioulac-Sage P et al. Genotype-phenotype corelations in hepatocellular adenomas suggest a new classification. *Hepatology* 2005, 42, 237A.
5. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-Kappa B system : a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discovery* 2004, 3, 17.
6. Rosmorduc et al. Gefinitib, and AgFR inhibitor prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology* 2005, 41, 307.
7. Galandi et al. Radiofrequency Thermal ablation vs other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; 3 : D003046.
8. Lin SM et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma \leq 4 cm. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 1714-23.
9. Shina S et al. A randomised controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 122-130.
10. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005, 128, 297.
11. Marshall HU et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification system by rifampicin and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2005, 129, 476.
12. Fickert MW et al. 24-Norursodeoxycholic acid as novel therapeutic approach of sclerosing cholangitis in MDR2 (ABCB4) knockout mice. *Hepatology* 2005, 42, 274A.

Professeur Raoul POUPON
Service d'Hépatologie
Hôpital Saint-antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75751 PARIS CEDEX 12