

Eberhard L. Renner¹, Daniel Lavanchy²

¹ Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsspital, Zürich

² Division des maladies émergentes et autres maladies transmissibles – surveillance et lutte (EMC), Organisation mondiale de la santé (OMS), Genève

Traitement médicamenteux de l'hépatite B chronique

Résumé

- *But:* empêcher l'évolution de l'hépatite chronique vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.
- *Traitement médicamenteux actuel:* interféron alpha.
- *Efficacité:* suppression de la réplication virale chez 40% des sujets traités pendant 4 mois.
- *Contrôle de l'efficacité:* conversion sérologique (disparition AgHBe et apparition anti-HBe) et négativation de l'ADN viral dans le sang.
- *Des protocoles de traitement associant plusieurs médicaments anti-viraux sont à l'étude.*

But et indication du traitement

Le traitement de l'hépatite B chronique a pour but d'empêcher l'évolution de la maladie vers une cirrhose du foie et/ou un carcinome hépatocellulaire et d'éviter la morbidité et la mortalité entraînées par ces pathologies¹. La réplication active du virus de l'hépatite B (VHB) est à l'origine de la pathogenèse de l'hépatite B chronique et de ses conséquences. C'est pourquoi le but primaire du traitement est d'interrompre, si possible durablement, la réplication du virus dans le foie. Il y a donc indication thérapeutique lorsque les caractéristiques énoncées dans le tableau 1 sont présentes².

Traitement type: Interféron

Le traitement à l'interféron alpha est aujourd'hui considéré comme le traitement type contre l'hépatite B chronique^{1,2}. L'interféron alpha inhibe la multiplication du virus et stimule les défenses contre les cellules infectées par le virus, mais on en connaît mal le mécanisme d'action dans le cas de l'hépatite B chronique. Moyennant l'administration sous-cutanée trois fois par semaine d'au moins 5 millions d'U.I. d'interféron alpha, on note au bout de quatre mois chez 40% des sujets traités un arrêt de la réplication active du VHB^{1,3}. Ce phénomène est caractérisé par une séroconversion de l'antigène HBe en anticorps anti-HBe et par la négativation de l'ADN du virus

dans le sérum. Parallèlement à cette «élimination» du virus, les transaminases se normalisent et les modifications inflammatoires du foie disparaissent. En général, ces résultats thérapeutiques sont durables et les réinfections (endogènes) rares. Le traitement à l'interféron alpha, qui permet de faire sensiblement reculer la morbidité et la mortalité dues à la pathologie hépatique^{4,5}, s'est avéré avoir un bon rapport coût/efficacité⁶. Pour plus d'informations sur le traitement de l'hépatite B chronique par l'interféron alpha, notamment en ce qui concerne les contre-indications, les contrôles pendant le traitement et les effets indésirables, on se reportera aux recommandations thérapeutiques du Groupe de travail suisse pour l'étude du foie (SASL)².

Patients «problématiques»

Le traitement de l'hépatite B chronique progresse à un rythme rapide. Aussi est-il conseillé au praticien de se mettre en rapport avec un spécialiste expérimenté avant le début du traitement, même pour les patients «normaux». Quoiqu'il en soit, la procédure à suivre pour les patients «problématiques» faisant l'objet du tableau 2 doit être

- Élévation chronique (c'est-à-dire documentée pendant ≥ 6 mois) des transaminases à ≥ 2 fois le niveau normal
- Réplication active du VHB (positivité pour l'ADN du VHB dans le sérum)
- Exclusion d'autres causes de la maladie hépatique chronique (avec généralement une biopsie du foie)

Tableau 1. Critères applicables au traitement de l'hépatite B chronique.

- Pas de réaction au traitement avec l'interféron alpha
- Cirrhose décompensée débutante ou avérée (ascite, ictère, saignement de varices, encéphalopathie)
- Infections mixtes (infection parallèle par le virus de l'hépatite D et/ou de l'hépatite C)
- Immunosuppression ou infection à VIH
- Réplication active du VHB (positif pour l'antigène HBe, positif pour l'ADN du VHB) et transaminases normales ou élévation des transaminases à < 2 fois le niveau normal («immunotolérance»)
- Réplication active du VHB (positif pour l'ADN du VHB) malgré un résultat négatif pour l'antigène HBe (infection par un mutant appelé Précore)

Tableau 2. Patients «problématiques» atteints d'hépatite B chronique.

discutée avec un centre d'hépatologie. Chez bon nombre de ces patients, non seulement le traitement type à l'interféron alpha ne donne que peu de résultats, mais il peut aussi être dangereux, par exemple en cas de cirrhose décompensée.

Perspectives

Etant donné le manque d'efficacité du traitement type à l'interféron alpha chez plus de la moitié des sujets traités, on recherche activement d'autres modalités thérapeutiques. Les meilleures perspectives pour l'instant sont celles qu'offre le traitement avec des analogues des nucléosides administrés par voie orale¹. Avec la Lamivudine (100 mg p.o. par jour) – 3'-thiacytidine autorisée en Suisse pour le traitement de l'infection à VIH – on note en 4 à 12 semaines chez presque tous les patients une inhibition complète de la réplication du

VHB, une normalisation des transaminases et, ultérieurement, une amélioration de l'histologie hépatique^{1,7,8}. Mais la Lamivudine n'entraîne quasiment pas d'élimination du virus (pas de séroconversion de l'antigène HBe en anticorps anti-HBe), de sorte qu'après l'arrêt du traitement, il y a très vite réapparition de la réplication du VHB et de l'atteinte inflammatoire, ce qui oblige à appliquer un traitement à long terme, lors duquel il apparaît malheureusement chez environ 15% des patients au bout d'un an un mutant du virus résistant à la Lamivudine^{1,9}. Des résultats identiques du point de vue tant de l'efficacité que de l'apparition d'une résistance ont été signalés avec le Famciclovir^{1,10}, un analogue des nucléosides autorisé en Suisse pour le traitement des infections à *Herpes simplex*. Etant donné l'absence d'«élimination» du VHB lorsqu'on administre uniquement des analogues

des nucléosides et vu l'apparition d'une résistance, il semble logique d'expérimenter des traitements associés combinant un analogue des nucléosides et l'interféron alpha ou bien divers analogues des nucléosides. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité de ces associations doivent encore être démontrées par des études cliniques. Cela vaut encore plus pour d'autres stratégies thérapeutiques, par exemple la vaccination thérapeutique ou les options thérapeutiques de biologie moléculaire.

Références

- 1 Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Engl J Med* 1997; 337:1733–1745.
- 2 Schweizerische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (SASL). Empfehlungen zur Behandlung der chronisch aktiven Hepatitis B mit Interferon. *Schweiz. Ärztezeitung* 1992; 73:230–231.
- 3 Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B antigen positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:312–323.
- 4 Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow-up of HBe-Ag-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1996; 334:1422–1427.
- 5 Fattovich G, Giustina G, Realdi G et al. Long-term outcome of hepatitis B antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26:1338–1342.
- 6 Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economical appraisal. *Hepatology* 1995; 22:1863–1873.

Summary**Medical therapy of chronic hepatitis B**

Medical therapy of chronic hepatitis B aims at halting progression towards cirrhosis/hepatocellular carcinoma by inhibiting replication of hepatitis B virus in a sustained fashion (viral elimination). The sole therapy of proven efficacy is interferon-alpha (5-10 Mio IU sc TIW) which leads within 4 months to viral elimination (seroconversion from HBeAg to anti-HBe-antibody; serum HBV-DNA negative by hybridisation) in approximately 40% of patients. Interferon-alpha therapy has been shown to decrease hepatitis B associated morbidity/mortality and to be cost-effective. Certain nucleoside analoga such as lamivudine or famciclovir are able to stop hepatitis B virus replication in a large proportion of patients; replication promptly resumes however after cessation of treatment and resistance develops in approximately 15% of patients treated for one year. The clinical value, in particular for interferon-alpha non-responders, of a combination of interferon-alpha and/or nucleoside analoga remains to be seen.

- 7 Dienstag JL, Perillo RP, Schiff ER et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *New Engl J Med* 1995; 333:1657-1661.
- 8 Lai C-L, Ching C-K, Tung AK-M et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997; 25:241-244.
- 9 Honkoop P, Niesters HGM, de Man RAM et al. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol* 1997; 26:1393-1395.
- 10 Main J, Brown JL, Howells C et al. A double blind, placebo-controlled study to assess the effect of famciclovir on virus replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1996; 3: 211-215.

Adresse pour correspondance

PD Dr. med. Eberhard L. Renner
 Leitender Arzt
 Abteilung für Gastroenterologie
 Universitätsspital
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich