

LE POINT SUR...

Le traitement de l'infection par le VHB

Alain Landau

Hôpital Broussais (Paris)

Les leçons du VIH, ou l'aube des multithérapies anti-VHB ?

Beaucoup de progrès dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique ont été réalisés depuis la découverte du virus de l'hépatite B en 1966. Cette infection touche environ 350 millions de personnes à travers le monde, et le VHB est la principale cause d'hépatopathie chronique, conduisant à plus d'un million de décès par an.

La répartition de ce virus est mondiale, avec des zones de haute endémie (comme en Asie du Sud-Est, où la prévalence est proche de 10%), ce qui explique le fort taux de transmission materno-fœtale (contamination verticale) et interhumaine (contamination horizontale). En Europe du Nord, la prévalence de l'infection chronique varie de 0,3 à 1%. Les voies de transmission du VHB sont parentérales et sexuelles. Pour comprendre la prise en charge thérapeutique de cette infection il est nécessaire de rappeler les particularités de ce virus.

Le VHB est apparenté aux virus à ADN (famille des Hépadnavirus), dont le génome viral est constitué partiellement d'un ADN double brin codant pour les gènes S de surface, C du core viral, X et P pour celui de la polymérase

du VHB. Le gène P code pour l'ADN polymérase mais possède aussi une fonction de transcriptase inverse, car la réplication du VHB passe par des ARN intermédiaires. Au début de l'infection par le VHB, l'ADN est converti en minichromosome qui sert de matrice à la transcription du virus. A l'intérieur de ce minichromosome, l'ADN viral est présent sous forme d'ADN enroulé (CCC ADN). Grâce à son activité transcriptase inverse, le VHB va pouvoir intégrer le génome hépatocytaire lors de l'évolution chronique. En dehors des situations d'immunodépression thérapeutique (transplantation) ou viro-induite (VIH), le VHB n'est pas un virus à pouvoir cytopathogène direct.

Sur le plan immunologique, les lésions hépatiques secondaires au VHB sont médiées par l'immunité cellulaire dirigée contre les différents épitopes constitutifs du VHB. L'antigène HBc est présent à la surface des hépatocytes dont la reconnaissance par les lymphocytes CD8 est restreinte par le système HLA-1. Les lymphocytes CD4 contribuent à la reconnaissance des particules de VHB extra-hépatiques présentées par les macrophages avec une restriction sur le HLA-2. En fonction de l'efficacité ou non de ce système de reconnaissance immunologique, la clairance virale sera ou ne sera pas obtenue. Par conséquent, les lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques sont le témoignage de la réponse immune.

Sur cent patients immunocompétents infectés par ce virus, environ 10 deviennent porteurs chroniques (1/3 d'hépatites chroniques actives, 1/3 d'hépatites chroniques persistantes, 1/3 porteurs sains), les 90 autres parviennent à éliminer le VHB.

L'infection chronique va entraîner à moyen terme une fibrose extensive puis une cirrhose avec un risque élevé de carcinome hépatocellulaire. Les traitements sont indiqués en cas d'infection virale B responsable d'une hépatite chronique prouvée histologiquement, compliquée ou non d'une cirrhose, quelle que soit l'activité des transaminases. Chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique B, l'arrêt spontané de la multiplication virale B est possible dans environ 5 à 10% des cas tous les ans. Le but du traitement anti-VHB est donc de supprimer la multiplication virale B (associée à la disparition de l'AgHBe et HBs) avec normalisation des

transaminases (ALAT et ASAT) et amélioration histologique. De part ses mécanismes d'intégration génomique, cet objectif thérapeutique idéal est difficile à atteindre et, malgré la diminution de l'activité histologique, le risque de carcinome hépatocellulaire persiste en raison des interactions du VHB avec certains oncogènes cellulaires.

Les possibilités thérapeutiques

L'interféron alpha associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives. La posologie recommandée est de 4,5 à 6 millions d'unités trois fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 6 mois. Après un tel traitement, près de 40% des patients vont négativer l'ADN du VHB et l'AgHBe et dans 10% des cas l'AgHBs avec amélioration histologique secondaire. Les facteurs prédictifs de bonne réponse à l'interféron alpha en monothérapie sont: ADN viral plasmatique <200 pg/ml, ALAT >3N, activité nécrotico-inflammatoire histologique élevée, âge inférieur à 65 ans, hépatite aiguë symptomatique.

Les immunomodulateurs tels que les dérivés thymiques (thymosine), la GM-CSF, le Poly A-Poly U et la vaccinothérapie par vaccin recombinant du VHB ont probablement leur place dans le traitement du VHB. Des essais sont en cours pour confirmer les résultats préliminaires encourageants.

La lamivudine (ou 3TC) est un analogue nucléosidique qui inhibe la multiplication du VIH et du VHB. Son efficacité sur le VHB s'exerce dès la dose de 100 mg/j avec négativation de la multiplication virale B dans près de 100% des cas à 3 mois de traitement. Après un an de traitement, 20% des patients auront une séroconversion dans le système " e ". Cette monothérapie est bien tolérée mais pose deux problèmes majeurs:

- l'arrêt du traitement entraîne une reprise de la multiplication virale chez 90% des patients;

- après un an d'une telle monothérapie, il apparaît chez plus 20% des sujets des résistances génotypiques avec échappement sur le VHB associant une réascension des ALAT et de l'ADN du VHB.

Autre analogue nucléosidique, le penciclovir est une prodrogue du famciclovir (Oravir®) qui possède une forte activité anti-herpétique et anti-VHB. Il est actif dans le VHB à la dose de 1500mg/j (3x500mg/j) avec une bonne tolérance. Il existe *in vitro* une synergie antivirale avec activité sur la forme superenroulée d'ADN CCC pour le famciclovir. Son efficacité à un an est semblable à la lamivudine, avec un profil de résistance génotypique partiellement croisé.

Les mutations sous 3TC intéressent le domaine C du gène de la polymérase (substitution méthionine par la valine ou l'isoleucine). Ces mutations *in vitro* diminuent par 100 l'effet du 3TC sur la multiplication du VHB. Il faut noter que ces mutations sous 3TC sont pour certaines communes avec celles décrites pour le VIH. Le famciclovir entraîne quant à lui essentiellement des mutations dans le domaine B de la polymérase.

L'article de Colledge et coll. (1) comparant *in vitro* l'efficacité de la lamivudine associée au penciclovir sur des cultures hépatocytaires de canards infectés chroniquement est de ce point de vue très informatif. Ces 2 molécules inhibent la multiplication virale de deux façons différentes. La lamivudine triphosphate entraîne l'inhibition de l'activité polymérase du VHB dépendant de l'ARN et de l'ADN tandis que le famciclovir triphosphate aboutit à un génome non fonctionnel par incorporation. De plus, le penciclovir va, contrairement à la lamivudine, créer une diminution de l'expression de l'antigène pré-S et il possède une activité sur l'ADN CCC. Cette combinaison thérapeutique apparaît synergique sur les cultures hépatocytaires de canards infectés de façon chronique ou aiguë.

Plusieurs questions restent en suspens :

- Les combinaisons thérapeutiques retarderont-elles l'apparition des mutations génotypiques?
- Certaines mutations seront-elles resensibilisantes à certains nucléosidiques, comme cela a déjà été confirmé pour le VIH?
- Les résistances sont-elles croisées entre les différents analogues nucléosidiques?

- Quelles sont les séquences thérapeutiques optimales (ex: analogues nucléosidiques puis immunothérapies, multithérapies nucléosidiques incluant l'adéfovir, qui ne présente pas de résistance croisée avec le famciclovir ou la lamivudine, etc.)?
- Etant donné la production de virions (production quotidienne de particules virales de 10¹¹), la demi-vie des hépatocytes infectés (environ 50 jours), la demi-vie du VHB circulant dans le plasma (24 heures), le traitement par monothérapie nécessite au moins 2 ans (probablement plus si l'on tient compte des ADN CCC) de traitement efficace pour arriver à l'objectif théorique d'élimination du virus.
- Quel est le " fitness " des souches mutées?
- Qu'en est-il des sanctuaires du VHB, et notamment des sites de réplication extra-hépatique, sources de réactivation, où seul l'adéfovir semble avoir une efficacité?
- La clairance virale est-elle possible si l'on prend en compte l'ensemble de ces facteurs limitants?

C'est à ces questions qu'il faudra s'efforcer de répondre au cours des prochaines années. - Alain Landau

Tableau 1 -Traitements anti-VHB

<u>Cytokines:</u>	interféron alpha (Viraféron®,Laroféron®) thymosine alpha-1 (Zadaxin®) IL-2, IL-12, TNF
<u>Analogues nucléosidiques</u>	lamivudine (Epivir®) famciclovir (Oravir®) adéfovir lobucavir fluorothiacytidine

1 - Colledge D, Locarini S, Shaw T
" Synergistic inhibition of hepadnaviral replication by lamivudine in combination with penciclovir in vitro "

Hepatology, 1997, 26, 216-225

Fontana RJ, Lok ASF

" Combination therapy for chronic hepatitis B "

Hepatology, 1997, 26, 234-237

2 - Allen MI, Deslauriers M, Andrews W et al.

" Identification and characterisation of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine "

Hepatology, 1998, 27, 1670-1677

3 - Locarnini S, Birch C

" Antiviral chemotherapy for chronic hepatitis B infection: lessons learned from treating HIV-infected patients "

J Hepatol, 1999, 30, 536-550