

HÉPATITES B ET C

Quoi de neuf dans les hépatites ?

Comme tous les ans, nous faisons le point sur les évolutions qui concernent la prise en charge des hépatites B et C chroniques.

L'année 2007 a permis d'affiner les stratégies, et, même si peu de nouveaux médicaments sont actuellement disponibles, une meilleure connaissance des enjeux et des effets des médicaments actuels permet à un plus grand nombre de patients d'espérer une stabilisation et une amélioration de leur état hépatique.

Hépatite B chronique :

L'histoire naturelle de la maladie est de mieux en mieux connue.

On sait que la progression vers l'atteinte du foie est plus importante lorsque la charge virale du VHB est plus élevée (à la différence de l'hépatite C).

Une cohorte italienne donne des taux de survie à 25 ans de 95 % chez les porteurs inactifs⁽¹⁾ du VHB, de 50 % chez les personnes ayant une charge virale positive et un virus avec Antigène HBe négatif (ou ayant eu une séroconversion "e" au cours du suivi), et de 40 % chez ceux qui sont Antigène e positif (voir encadré).

On sait aussi que les lésions du foie (inflammation, fibrose) peuvent être présentes même si les transaminases (ALAT⁽²⁾) sont peu élevées, inférieures à deux fois la normale : de 11 à 17 % de patients ont une fibrose de degré égal ou supérieur à 4 (score d'Ishak) dans ce cas, selon que la personne est porteuse d'une hépatite avec Antigène HBe positif ou négatif.

Les médicaments actifs sur le VHB, outre l'interféron qui a des indications particulières, sont maintenant assez nombreux. La principale préoccupation liée à leur utilisation n'est pas tant leur manque d'efficacité à court terme que l'apparition de résistance du VHB au cours du traitement en monothérapie, certaines résistances étant croisées entre



plusieurs molécules. Les connaissances sur la résistance du VHB aux inhibiteurs nucléosidiques sont encore loin d'atteindre celles dont on dispose dans l'infection à VIH, mais on progresse rapidement dans ce domaine. On sait qu'une suppression virale incomplète est à l'origine de mutations de résistance, qu'il faut différencier des mutations "naturelles" liées au polymorphisme du virus. Les mutations de résistance précèdent la remontée franche de la charge virale, et il serait important de les caractériser dès ce moment. La remontée de la charge virale est elle-même suivie de la résistance "clinique", avec reprise de l'activité virale au niveau du foie, et remontée des transaminases.

La molécule la plus ancienne, la lamivudine (Zeffix[®]), est moins utilisée maintenant en raison de la fréquence de résistance virale à deux, trois, quatre, cinq ans de traitement.

Puis a été commercialisé l'adéfovir (Hepsera[®], actif sur les virus résistants à la lamivudine, mais induisant aussi un pourcentage de résistance propre, quoique plus faible.

L'entécavir (Baraclude[®]) est arrivé plus récemment. Puissant et très actif chez les patients naïfs, il l'est moins sur les virus LAM résistants (résistance croisée). Il induit peu de résistances virales dans la durée.

La telbivudine semble plus efficace que la lamivudine, avec un taux de résistance inférieur.

Le ténofovir, un "cousin" de l'adéfovir, déjà très utilisé dans le VIH (Viread®) s'annonce comme particulièrement prometteur en raison de sa puissance et du très faible potentiel de résistance. Il vient d'obtenir un avis favorable en Europe en vue de son utilisation dans le traitement de l'hépatite B.

Les stratégies thérapeutiques connaissent une évolution importante. La bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques, si elle n'a pas fait la démonstration d'une meilleure efficacité qu'une monothérapie, semble avoir le très net avantage de prévenir l'apparition des résistances. Elle n'est pas indiquée actuellement en début de traitement, mais elle doit être utilisée très vite dès que la charge virale remonte même modérément (ADN viral entre 3 et 6 log/mL), ou si la suppression virale n'est pas complète six mois après le début du traitement : c'est la stratégie dite de "add-on", plus efficace qu'un simple changement de molécule ("switch") pour bloquer l'accumulation des mutations de résistances. Chez les co-infectés VIH / VHB traités pour leur VIH, la bithérapie est presque devenue la règle, en raison de l'efficacité commune de certaines de ces molécules sur les deux virus ; elle donne de très bons résultats.

La question importante serait de pouvoir ensuite se passer de traitement, bien qu'il n'y ait pas de possibilité d'éradiquer complètement le VHB. Actuellement, on arrête le traitement en cas de succès thérapeutique avec le peg-interféron ; on commence à l'envisager après traitement prolongé chez des patients ayant eu une séroconversion Ag/Ac e. Un nouvel antiviral B, la clévidine, surprend par son action antivirale prolongée à distance de l'arrêt du traitement.

Les prochaines années devraient être riches en nouvelles opportunités, au fur et à mesure que les études avec les nouvelles molécules et de nouvelles associations seront disponibles.

Hépatite C :

Bithérapie toujours, mais à la carte

Plus que jamais, le but est de guérir l'hépatite C chronique, en éliminant le VHC, afin de bloquer l'évolution vers la fibrose hépatique et ses conséquences fréquentes (cirrhose et ses complications, cancer du foie).

Le traitement classique (bithérapie peg-interféron et ribavirine) est la seule référence actuelle, dans l'attente de nouvelles molécules encore en dévelop-

pement. Ce traitement reste lourd, mais plusieurs études importantes ces dernières années ont permis de prévoir individuellement son efficacité de façon fiable, ce qui stimule la motivation du patient, ou au contraire conduit soit à l'arrêt précoce, soit à une modulation de sa durée.

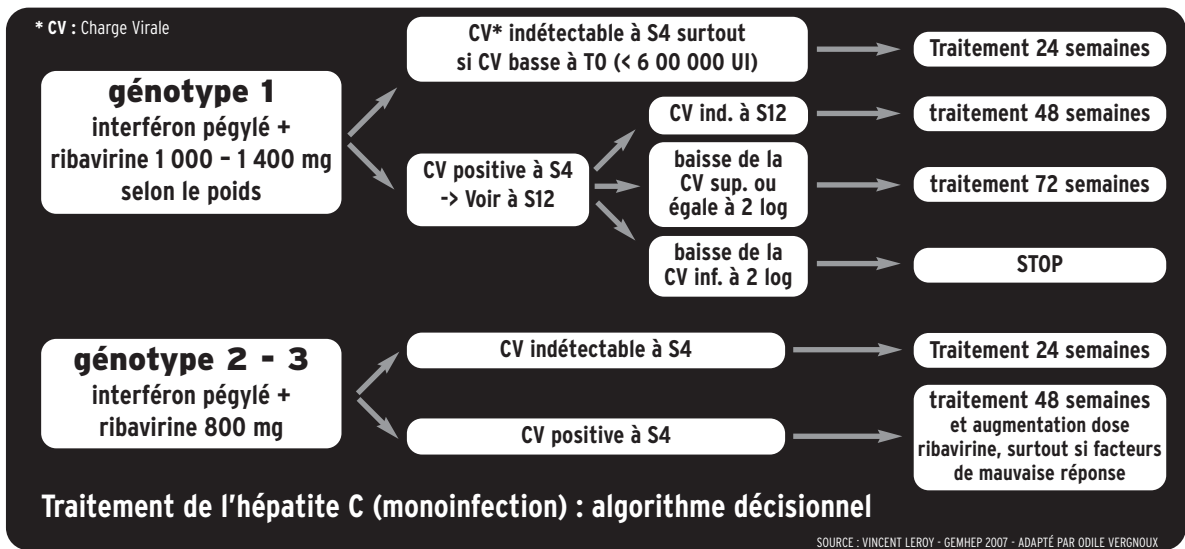
Décevants en revanche sont les résultats du peg-interféron alpha utilisé en monothérapie prolongée comme antifibrosant en cas d'échec de la bithérapie. Dans l'étude HALT C sur laquelle on fondait beaucoup d'espoir, ce traitement a une certaine action sur les transaminases et la charge virale, mais pas d'effet sur la mortalité, l'apparition de cancer du foie ou la décompensation de la cirrhose.

L'actualité du traitement de l'hépatite C est donc essentiellement d'affiner et d'individualiser la bithérapie peg-interféron/ribavirine, en partant du principe qu'une meilleure utilisation de ces médicaments, avec adaptation des doses et de la durée du traitement, permet d'accroître clairement les chances de succès : le but est de transformer les répondeurs partiels en succès virologiques, et de réduire le risque de rechute qui n'est pas négligeable : environ 10 % des cas dans les génotypes 2 et 3 (soit la moitié des échecs !), 20 % pour le génotype 1 : transformer les rechuteurs en répondeurs permettrait donc d'obtenir 70 % de réponse pour ce génotype difficile.

Pour individualiser la thérapeutique, on s'appuie maintenant sur un critère essentiel et précoce : la charge virale à la quatrième semaine (S4), au bout d'un mois de traitement.

Une charge virale indétectable à S4 permet de prédire le succès avec une quasi-certitude, et de raccourcir la durée du traitement, dans le cas d'un génotype 1 (non co-infecté), si la charge virale est basse au départ. Inversement, une charge virale qui ne s'est pas encore négativée à 12 semaines, avec cependant une baisse supérieure à 2 log/mL, et si elle est négative à 24 semaines, fait envisager une prolongation du traitement jusqu'à 72 semaines, dans la mesure où le patient peut le tolérer. Les génotypes 2-3 ayant une décroissance lente de la charge virale (toujours positive à S4) pourraient, eux aussi, nécessiter une prolongation de la bithérapie au-delà des 24 semaines standard.

On connaît bien aussi maintenant l'importance de maintenir une dose élevée de ribavirine (1000-1400 mg/jour, génotype 1) en s'aidant au besoin d'EPO⁽³⁾ pour lutter contre l'anémie induite par cette molécule. De petits essais ont montré qu'une dose plus élevée dans les génotypes 1 pourrait être utile, si



elle est supportable ; et dans les génotypes 2-3 "répondeurs lents", une dose plus élevée que 800 mg/jour serait aussi bénéfique, surtout s'il y a des facteurs associés à une mauvaise réponse : âge, charge virale élevée, fibrose hépatique.

Augmenter les doses de peg-interféron pendant les trois premiers mois (360 µg au lieu de 180 µg par semaine) comme dans l'étude REPEAT apporte également un "plus", de l'ordre de 10 % de succès supplémentaire.

Des algorithmes décisionnels précis ont été élaborés (encadré) qui permettent d'individualiser la prise en charge.

Chez les co-infectés par le VIH, les résultats sont un peu inférieurs à ceux des monoinfectés. Les règles de prolongation éventuelle du traitement sont les mêmes pour les génotypes 1, et cette prolongation pourrait être utile également dans les génotypes 2-3. Clairement, on traite mieux maintenant les co-infectés qu'on ne savait le faire à l'époque de l'étude RIBAVIC, et les résultats sont meilleurs.

Les nouvelles molécules à l'étude, dont on parle depuis un certain nombre d'années mais qui tardent à apparaître, ont pour cibles la protéase ou la polymérase du VHC.

La plus avancée, le télaprevir du laboratoire Vertex, sera utilisée vraisemblablement en supplément de la bithérapie actuelle, pendant douze (ou 24, 36 ?) semaines. Dans l'essai PROVE 1, ce traitement a permis d'augmenter le pourcentage de SVR (réponse virale prolongée) chez les patients naïfs porteurs d'un génotype 1. La tolérance n'est cependant pas excellente en raison de l'apparition fréquente de rash⁽⁴⁾ avec cette molécule.

Un inhibiteur de polymérase, le 5 1626, est lui aussi testé en trithérapie, avec une réponse virologique forte, mais un risque de neutropénie⁽⁵⁾.

Il est encore trop tôt pour juger de la place future de ces antiviraux spécifiques ayant une action directe sur le VHC. À l'heure actuelle, la place de l'interféron, qui agit aussi par son action immunomodulatrice, reste essentielle dans ces combinaisons. Il faudrait, dans le futur, pouvoir tester les antiviraux directs (antiprotéase, antipolymérase) en association, mais ce type d'essai peut difficilement s'envisager sous la responsabilité des firmes commercialisant deux molécules "rivales".

PAR ODILE VERGNOUX medical@actions-traitements.org

GLOSSAIRE

(1) Porteurs inactifs du VHB :
Le portage inactif du VHB est défini par un antigène HBs positif, un antigène HBe négatif, des anticorps anti HBe et anti HBe positifs, un taux de transaminases strictement normal à tous les examens, un taux d'ADN viral B bas < 105 copies/ml ou indétectable et un foie histologiquement normal

(2) ALAT :
L'alanine amino transférase (ALAT ou ALT) est une enzyme faisant partie des transaminases dont l'activité est mesurée en biologie clinique lors du bilan hépatique.

(3) EPO :
L'érythropoïétine (EPO) est une hormone de nature glycoprotéique (protéine portant un glucide). Cette hormone est un facteur de croissance des précurseurs des globules rouges dans la moëlle osseuse. Elle entraîne ainsi une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang.

(4) Rash :
Éruption cutanée transitoire, rappelant suivant les cas la scarlatine ou la rougeole.

(5) Neutropénie :
Diminution dans le sang du nombre des polynucléaires neutrophiles (globules blancs contribuant à l'élimination des bactéries) par rapport aux valeurs normales.