

Un nouvel anti-herpétique actif sur le virus de l'hépatite B

Le Famciclovir est une nouvelle molécule antiherpétique développée par les laboratoires SmithKline & Beecham et commercialisée pour le traitement du zona. Il présente le grand intérêt d'être également actif sur le virus de l'hépatite B. Pour le moment, le famciclovir n'est pas accessible dans le cadre des hépatites mais il est toujours possible au médecin d'en faire la demande sous forme d'ATU nominative.

Le Famciclovir et les virus herpès

Le famciclovir (Oravir®) est une prodrogue du penciclovir, un analogue nucléosidique doté d'une puissante activité contre certains herpès virus, notamment le HSV1 (herpès labial), le HSV2 (herpès génital) et le VZV responsable de la varicelle et du zona. Le penciclovir agit sur ces virus en inhibant leur ADN polymérase selon le même mécanisme que l'aciclovir (Zovirax), autre membre de cette famille d'antiviraux. La molécule est très sélective des cellules infectées par le virus en raison d'une forte affinité pour une enzyme virale : la thymidine-kinase. Cette enzyme transforme par une triple phosphorylation la molécule de penciclovir en sa forme active, le penciclovir triphosphate, qui se concentre dans la cellule où il est piégé et exerce son action inhibitrice. Il en résulte une très grande activité antivirale dans les seules cellules infectées, avec pour corollaire la faible toxicité de la molécule pour laquelle on ne déplore que très peu d'effets secondaires. Le penciclovir étant mal absorbé par le tube digestif, il a été développé sous forme de prodrogue, le famciclovir. Administré par voie orale le

Famciclovir est métabolisé en penciclovir au niveau de l'intestin puis du foie.

Le Famciclovir et l'hépatite B

Troisième pôle d'étude et non des moindres : l'activité du famciclovir sur le virus de l'hépatite B. Par un mécanisme différent de son activité antiherpétique, le métabolite actif du famciclovir inhibe l'ADN polymérase du HBV. Tout d'abord étudiée in vitro sur les cellules de foie de canard (!), la molécule s'est avérée active in vivo, y compris chez des sujets immunodéprimés par une greffe hépatique. Un traitement au long cours par le famciclovir permet, dans le meilleur des cas, une négativation de l'ADN viral, une diminution des transaminases (qui restent toutefois élevées), et une amélioration du tissu hépatique. Il ne s'agit donc pas d'un traitement miracle mais sa faible toxicité et son activité antivirale démontrée lui donnent une place dans les combinaisons thérapeutiques anti HBV. Hélas, si des essais sont en cours dans l'ensemble des CHU de France, aucune ATU n'a encore été délivrée pour le famciclovir. C'est particulièrement regrettable puisque contrairement au 3TC utilisé contre l'hépatite B, il n'y a pas de reprise de la lyse du foie à l'arrêt du famciclovir. Comme le risque de mutation de résistance du virus HBV au famciclovir est très faible et ne concerne pas sa fraction transcriptase inverse qui, elle, est la cible du 3TC, cela signifie que le famciclovir ne présente pas de résistance croisée avec le 3TC.

L'hépatite B

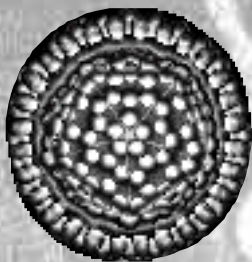
L'hépatite B est due à l'infection par le virus HBV, un virus à ADN au cycle de réplication complexe. Sa caractéristique est de posséder une ADN polymérase qui a aussi une activité de transcriptase inverse. La coinfection VIH/VHB est fréquente en raison des modes de transmissions identiques pour les 2 virus : 7 à 21 % des sujets VIH + sont aussi infectés par l'HBV. Le plus souvent asymptomatique, l'infection peut entraîner une hépatite aiguë ou chronique qui évolue, dans les cas les plus graves, vers la cirrhose ou le cancer. Le suivi de l'hépatite B chronique se fait au regard des marqueurs de l'expression virale (ADN viral, Antigène Hbs, Anticorps anti Hbe), par le dosage des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT ou transaminases), reflet de l'agression subie par le foie, et par la biopsie hépatique.

Un traitement prolongé est nécessaire pour éradiquer le virus. La sélection de virus mutants résistants est possible ainsi que la survenue d'effets secondaires amenant à l'arrêt prématuré du traitement. Le traitement actuel de l'hépatite B chronique repose sur 2 molécules : interféron 2a et 2b et vidarabine en cas d'échec. Ces traitements au long cours sont lourds d'effets secondaires et efficaces sur un tiers des patients seulement. Bénéficiant des recherches réalisées sur les antirétroviraux et les antiherpétiques, 2 nouvelles molécules sont actuellement testées : le 3TC ou lamivudine (développé à l'origine contre le VIH) et le famciclovir. Ce dernier, peu toxique, n'entraîne que peu de résistance et paraît un bon candidat pour une action antivirale prolongée.



Famciclovir et hépatite B, un seul accès possible : l'ATU nominative

Un faisceau d'arguments se dessine aujourd'hui pour traiter l'hépatite B chronique comme l'infection à VIH avec des associations d'antiviraux, et ce, quel que soit le statut immunologique des personnes traitées. Espérons que les études multicentriques qui vont débiter en France sur HBV et famciclovir préciseront rapidement l'intérêt de cette molécule chez les sujets coinfectés HIV/HBV. Il faut rappeler que le virus de l'hépatite B est aussi un virus mutant. Faudra-t-il attendre que les résistances aux traitements actuels se généralisent pour que les patients qui en ont besoin bénéficient d'ATU des molécules en essais? Cela nous rappelle une autre histoire mais, dit-on, celle-ci ne se répète jamais. **Il est pourtant possible au clinicien et aux patients désireux de traiter une l'hépatite B chronique par le famciclovir d'en faire la demande par la voie de l'ATU nominative. La démarche consiste pour le médecin à envoyer une lettre avec description du cas du patient à l'Agence du Médicament qui va être officiellement saisie de la demande d'accès au Famciclovir. Si l'agence accepte, mais elle peut refuser, une procédure est mise en route qui se termine par l'arrivée du médicament à la pharmacie de l'hôpital ou est suivi le patient. Si vous êtes atteint d'hépatite B chronique avec ou sans coinfection par le VIH, vous pouvez évaluer avec votre médecin s'il y a un intérêt ou pas à faire cette demande dans votre cas.**



Virus de l'hépatite B

Famciclovir et la coinfection VIH/VHB

Chez le sujet coinfecté deux traitements peuvent s'avérer nécessaires, l'un contre le VIH et l'autre contre le VHB. Or le 3TC, largement utilisé contre le VIH, est également actif contre le VHB ce qui permet au séropositif en situation d'hépatite B chronique de faire d'une pierre deux coups en bénéficiant de deux traitements avec une seule molécule. Ajouter le famciclovir permettrait d'appliquer une bithérapie contre le VHB ou de retrouver une activité antivirale dans le cas où il serait devenu résistant au 3TC puisque le virus ne présente pas de résistance croisée entre ces molécules. En d'autres termes un VHB devenu résistant au 3TC semble rester sensible au famciclovir.

Accès officiel au famciclovir

Cette molécule a une AMM (elle est commercialisée) pour le traitement des symptômes douloureux du zona. Son activité sur les herpès virus devrait permettre d'élargir cette AMM au traitement des herpès labiaux et génitaux multirécidivants. Des études démontrent une efficacité du famciclovir au moins égale à celle de l'aciclovir pour diminuer les récurrences d'herpès chez les sujets infectés quel que soit leur degré d'immunité. Le famciclovir peut-il apporter une réponse thérapeutique aux personnes chez qui l'aciclovir ne diminue pas le nombre des réactivations ou l'intensité et la durée de chaque crise? C'est particulièrement important pour les sujets VIH+ porteurs d'un herpès résistant à l'aciclovir. Il est démontré qu'en cas de réactivation herpétique la charge virale VIH augmente, ce qui peut être évité si l'on prévient ces réactivations par un traitement antiherpétique efficace. Une autre extension de l'AMM pourrait porter sur le traitement des rétinites à HSV ou VZV qui repose actuellement sur le foscarnet ou l'aciclovir par voie intraveineuse. Des résistances à l'aciclovir ont été décrites. Face à ces échecs thérapeutiques, le famciclovir a été essayé avec succès, suggérant l'absence de résistance croisée entre ces molécules. Il semble en tout cas urgent de préciser l'intérêt du famciclovir dans les pathologies où l'aciclovir s'est révélé inefficace.

Pierre-Jean Lamy

Les herpès virus

Les herpès-virus forment une grande famille de virus à ADN parmi lesquels se trouvent entre autres :

- les herpès simplex ou HSV responsables de l'herpès labial (HSV 1) et génital (HSV2)
- le VZV ou virus de la varicelle et de ses récurrences, le zona
- le CMV à l'origine, notamment, de rétinopathie chez le sujet immunodéprimé.

D'autres se sont rajoutés récemment à la liste, comme le HHV 8 dont le rôle important dans la pathogénèse de la maladie de Kaposi est maintenant confirmé. Ces virus possèdent tous une ADN polymérase et ont la propriété de pouvoir persister de façon latente et définitive dans l'hôte infecté. Cette infection silencieuse s'accompagne, avec une fréquence variable selon l'espèce, de réactivations du virus aboutissant à des symptômes différents de ceux observés lors de la primo-infection. Pour l'heure, aucun traitement ne peut éradiquer ces virus car aucun n'agit sur les formes latentes protégées dans des zones particulières entre chaque réactivation.

Le traitement de l'herpès

Aciclovir, famciclovir et valaciclovir (pro-drogue de l'aciclovir) forment une classe d'antiviraux originaux. Comme les anti-CMV et certains anti-VIH, ce sont des analogues de nucléosides. Ils inhibent l'ADN polymérase virale nécessaire à la réplication du virus et n'agissent que sur sa phase de multiplication. Ils sont inactifs sur les formes latentes qui pourront se réexprimer à la fin du traitement. L'originalité de ces molécules réside dans le fait que pour être actives elles ont besoin d'être phosphorylées trois fois. Or la première phosphorylation ne peut se faire que dans une cellule infectée par un virus qui possède l'enzyme adéquate : la thymidine-kinase. C'est le cas des herpès-simplex virus. Une fois phosphorylée par la thymidine kinase virale, la molécule est piégée dans la cellule. Ainsi ces médicaments s'accumulent et n'agissent que là où ils sont nécessaires, dans les cellules infectées. Cela explique leur innocuité et leur remarquable efficacité sur les virus sensibles.