

TRAITEMENT DES HEPATITES CHRONIQUES B & C

Pr Christian TREPO

Hépato-Gastroentérologie Hôtel-Dieu
Unité de Recherche U271 INSERM
Lyon – France

Hépatite B

Bien que le VHB ne puisse être éradiqué, l'hépatite B chronique devient de plus en plus souvent contrôlable grâce aux inhibiteurs de la réplication virale mais l'efficacité à long terme de ces traitements reste incertaine.

Quatre et bientôt cinq molécules sont actuellement enregistrées et peuvent être utilisées alternativement selon deux stratégies. Soit un traitement à durée définie de 6 à 12 mois avec l'Interféron pégylé. Soit un traitement au long cours par des analogues de nucléosides. Ceux-ci de plus en plus nombreux appartiennent à trois catégories selon leur structure chimique et leur profil de résistance :

- Les nucléosides (Lamivudine, Emtricitabine, Clévudine et Telbivudine)
- Les nucléotides (Adefovir et Ténofovir)
- Les cyclopentanes : l'Entécavir

Chez les malades AgHBe un traitement Peg-Interféron pendant 6 à 12 mois est susceptible d'éliminer l'AgHBe dans 30 à 35% des cas et l'AgHBs dans 3 à 7%. Bien que supérieurs aux résultats obtenus avec les analogues de nucléosides, les effets secondaires de l'Interféron restent dissuasifs. La place de l'Interféron pégylé dans l'hépatite chronique AgHBe négative est beaucoup plus discutable car les rechutes sont constantes même si elles sont retardées.

Le traitement prolongé par les analogues de nucléosides entraîne une suppression profonde de la réplication. Au bout d'un an 12 à 24% des malades éliminent l'HBe mais moins de 2% l'AgHBs. La tolérance est remarquable mais l'efficacité à long terme reste limitée par l'apparition fréquente de résistances qui atteignent 70% au bout de 3 à 5 ans pour la Lamivudine et 30% avec l'Adefovir.

La possibilité d'interrompre ces traitements en l'absence de clairance de l'AgHBs reste inconnue.

Les thérapies combinées restent a priori très attractives mais elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité bien qu'elles diminuent les résistances. En cas d'hépatite évoluée elles paraissent cependant prudentes.

Les études contrôlées du futur devront préciser les combinaisons synergiques optimales.

Hépatite C

Le traitement de référence associant l'Interféron pégylé et la Ribavirine permet d'obtenir une éradication virale **synonyme de guérison** chez 75% des patients de génotype 2-3 et 45% de génotype 1.

Hélas des réductions posologiques ou interruptions s'imposent chez respectivement 40% et 20% des malades.

Les facteurs de réponse multiples sont bien connus : génotype, charge virale, âge, stade évolutif et comorbidités. Les paramètres virologiques et leur cinétique, avant et durant le traitement ont une très forte valeur prédictive à 12 mois et désormais aussi à un mois. Grâce à celles-ci on a déjà validé que les génotypes 2 et 3 de faible charge virale pouvaient être traités moins de 24 semaines mais qu'à l'inverse les patients génotype 3 avec un titre d'ARN élevé doivent être traités 48 semaines. Les patients répondeurs lents qui restent ARN positifs à la fin du premier mois bénéficient d'une prolongation jusqu'à 72 semaines.

Le traitement des **non-répondeurs** reste un défi. Une bithérapie (« Peg Riba ») bien conduite peut permettre une éradication virale dans 20% des cas environ.

Si le virus ne peut être éliminé, **un traitement d'entretien** est certainement bénéfique pour enrayer l'évolution chez les patients évolués (> F3). La décision d'un traitement d'entretien est d'autant plus importante que l'on sait qu'il n'y aura pas de nouveaux traitements enregistrés avant 2010.

Les nouvelles molécules salvatrices sont actuellement en phase I, II ou III. Il faut y inclure les nouveaux Interférons (Interféron consensus, Albuféron) ou inducteurs de l'immunité innée via la voie des TLR.

De nouveaux analogues de la Ribavirine tels que la Virmidine ont démontré une moindre hémolyse avec une efficacité potentiellement comparable.

Le plus grand espoir repose sur des nouvelles petites molécules inhibant les enzymes clés de la réplication du VHC, antiprotéases et anti-polymérasas. La première VX 950 a montré un fort pouvoir d'inhibition en 15 jours alors que le SCH 503034 a confirmé sa synergie avec l'Interféron et un excellent profil de tolérance ainsi que son efficacité chez les non-répondeurs.

En ce qui concerne les anti-polymérasas (NM 283), elles ont là aussi fait la preuve du concept de leur efficacité.

Compte-tenu de leur sélectivité ces molécules seront génératrices de résistance rapide et il sera nécessaire de les associer.

Références

- 1 - Lau GKK et al, New England Journal Medicine 2005 ;352:2682
- 2 - Chang TT et al, New England Journal Medicine 2006 ;354:10-11
- 3 - Lok ASF, Hepatology 2004 ;39:857
- 4 - Fontana JF, Gastroenterology 2006 ;130:1357
- 5 - Pawlotsky JM, Hepatology 2006 ;43:5207,