

Virus de l'hépatite B : qui ne pas traiter ?

Objectifs pédagogiques

- Comment diagnostiquer la fibrose de l'hépatite B ;
- Comment interpréter un résultat virologique ;
- Comment interpréter le chiffre des transaminases.

Introduction

Le traitement des hépatites virales B s'est considérablement modifié ces vingt dernières années, principalement en raison de l'introduction et de la diffusion de l'Interféron- α dans les années 80 puis des analogues nucléosidiques puis nucléotidiques dans les années 90-2000, qui ont révolutionné la faisabilité des traitements antiviraux, aujourd'hui fréquents et totalement ambulatoires.

Le concept principal de ces traitements antiviraux est d'obtenir une viro-suppression efficace, c'est-à-dire une indétectabilité de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) par les méthodes les plus sensibles (PCR en temps réel ayant un seuil de l'ordre de 12 UI/mL). La réduction significative et surtout l'arrêt de la multiplication virale permettent un arrêt de l'activité nécrotico-inflammatoire responsable d'une stabilisation puis d'une réduction de la fibrose. Si le traitement antiviral permet d'espérer une guérison dans le cas des infections virales C, une telle guérison reste exceptionnelle avec le VHB, en raison notamment de la très longue persistance de l'ADN super-enroulé intra-hépatique et des formes intégrées d'ADN viral dans l'ADN

chromosomique de l'hôte qui participent aux risques de réactivation d'une part, et d'hépatocarcinogénèse virale directe, d'autre part. L'autorisation de mise sur le marché récente des analogues de deuxième génération (Entecavir en juillet 2006 et Tenofovir en avril 2008) qui permettent une viro-suppression à un an chez près de 70 % des patients HBe+ et plus de 90 % des patients HBe- et la possibilité d'une perte de l'Antigène HBs chez 5 à 10 % des patients traités par Interféron ou analogues de deuxième génération à 2 ans reposent la difficile question de savoir qui traiter ou ne pas traiter au cours de l'infection chronique par le VHB.

Concepts thérapeutiques

Il est généralement admis que le VHB, comme le VHC, n'a que peu d'effet cytotoxique [1-2]. La réponse immunitaire, et en particulier cellulaire, est principalement à l'origine de la lésion hépatocytaire. Les antigènes cibles sont les antigènes viraux (Ag HBe et à un moindre degré Ag HBs) exprimés sur la membrane des hépatocytes en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Si la réponse immunitaire reste essentielle dans la détermination de la nécrose, l'existence de mécanismes de toxicité directe est cependant suggérée par des arguments expérimentaux (transgénèse et transfection de lignées cellulaires) et cliniques (fibrose hépatique cholestasiantes des immunodéprimés).

S. Pol

Université Paris 7 Descartes,
Inserm U-567,
Institut Cochin, Unité d'Hépatologie
Hôpital Cochin, Paris, France

Du fait de la physiopathogénie principalement immunomédiée de l'hépatite chronique B, deux types de traitement, éventuellement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB : les antiviraux et les immunostimulants. Les antiviraux sont dominés par les analogues nucléos(t)idiques de deuxième génération, les immunostimulants par l'interféron standard ou pégylé qui a aussi des propriétés propres antivirales. L'avantage des premiers est leur très grande efficacité et une barrière génétique élevée (c'est-à-dire un nombre élevé de mutations nécessaire pour qu'apparaisse une résistance phénotypique) qui limite à moins de 1 % le risque de résistance à 5 ans pour l'Entecavir et à 0 % à 2 ans pour le Tenofovir ; leurs limites en sont le coût et la nécessité de poursuivre le traitement tant qu'une disparition de l'antigène HBs n'a pas été obtenue. L'avantage des Interférons est le caractère limité dans le temps du traitement (48 semaines classiquement qui pourrait être modulées, comme pour le VHC, en fonction des cinétiques précoces, soit de l'ADN du VHB, soit de l'antigène HBs) et la possibilité d'obtenir un taux non négligeable et prédictible de négativation de l'Ag HBs ; les inconvénients en sont l'efficacité antivirale inférieure à celle des analogues de deuxième génération et les effets secondaires.

■ S. Pol (✉)

Service d'Hépatologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, F-75174 Paris
E-mail : stanislas.pol@nck.ap-hop-paris.fr

Recommandations thérapeutiques

Après les avis d'experts ou les conférences de consensus américaines et européennes [3-6], les indications dans la prise en charge du VHB viennent d'être rappelées par les recommandations d'experts européens [7]. Le traitement est recommandé en cas d'infection virale B responsable d'une hépatite chronique significative (activité nécroto-inflammatoire $A > 1$ et/ou fibrose $F > 1$) et/ou une multiplication virale détectable (ADN VHB $> 2\ 000$ UI/mL) et/ou une activité élevée des transaminases [7]. Il faut donc au moins un impact significatif qui sera évalué par la biopsie hépatique ou les tests non invasifs de fibrose biochimiques ou morphologiques. Ceci doit être rappelé car une lecture rapide de ces recommandations pourrait surinterpréter l'indication thérapeutique comme une hépatite chronique significative et/ou ADN VHB > 2000 UI/mL et/ou une activité anormale des transaminases qui conduirait à traiter presque tous les patients ayant une infection chronique par le VHB du patient immunotolérant car ayant une charge virale très élevée à l'ancien « porteur sain » n'ayant pas de maladie hépatique ni d'anomalies biologiques hépatiques mais une charge virale détectable dans 90 % des cas. C'est pourquoi ces recommandations doivent être inscrites dans le bon sens clinique de leurs auteurs. Répondre à la question : « qui ne pas traiter ? », c'est avant tout répondre à la question qui traiter ?

Qui traiter : une décision éclairée

La décision thérapeutique devra s'inscrire dans une évaluation dynamique du patient : si les phases d'immunotolérance ou de portage inactif ne justifient majoritairement pas de traitement, celui-ci est réservé à la phase d'immunoélimination ; la difficulté justifiant l'évaluation dynamique est la possibilité de passage de l'une à

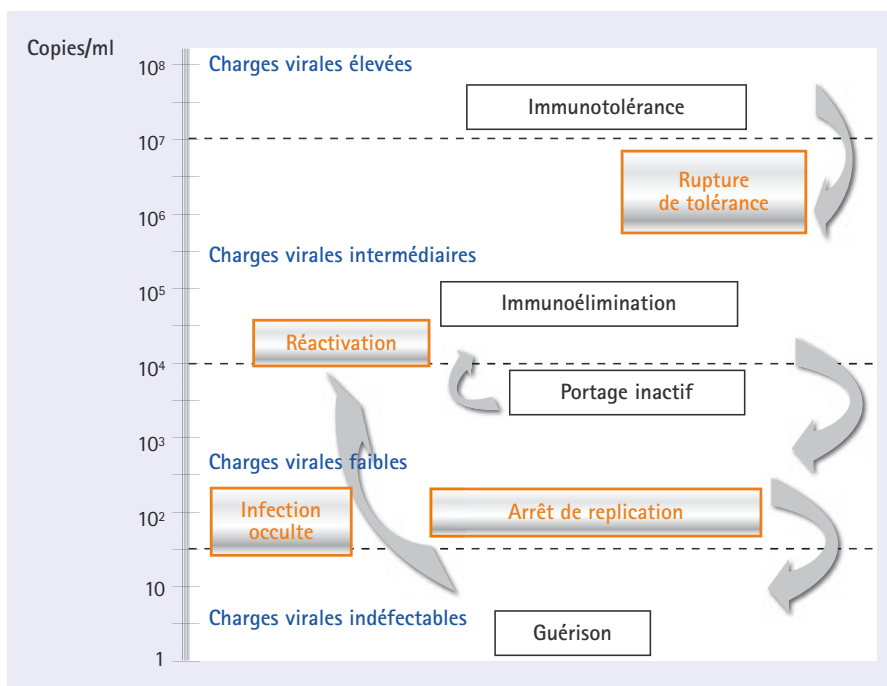


Fig. 1. Histoire naturelle de l'infection virale B montrant les 3 phases principales avec immunotolérance, immunoélimination et portage inactif, qui devront être évaluées de façon dynamique du fait des possibilités de passage de l'une à l'autre.

l'autre de ces phases (rupture de tolérance, diminution spontanée de la multiplication virale ou au contraire réactivation) [8-10] (Fig. 1).

Il y a aussi, en dehors de la transplantation hépatique, une indication à un traitement « préventif ou pré-emptif » chez des porteurs de l'antigène HBs ne multipliant pas le virus mais exposés à un risque de réactivation, lié par exemple à une immunosuppression (transplantés rénaux, allogreffés de moelle, patients devant recevoir une chimiothérapie anticancéreuse ou sujet récemment infecté par le VIH) [11-12].

Le but du traitement de l'infection chronique B, l'éradication complète du virus, n'est que très tardivement obtenue du fait des mécanismes d'intégration génomique ; l'objectif principal doit donc être la suppression complète et durable de la multiplication virale B, attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum et par la disparition d'une synthèse protéique virale (antigène HBe voire HBs)

accompagnées d'une normalisation des transaminases et d'une amélioration histologique [3-7] ; dans ce cas, sont observées une amélioration de la survie des patients et une diminution de la fréquence des complications [7], notamment chez les cirrhotiques [13-14]. La relation entre niveau de multiplication virale et survenue de la cirrhose ou du carcinome hépatocellulaire [15-16] justifie que le traitement sera donc le plus précoce possible pour éviter la cascade hépatite chronique/cirrhose/carcinome hépatocellulaire. La diminution (dont on ne sait pas quantitativement de quelle amplitude elle doit être pour qu'un bénéfice soit observé mais certainement supérieure à 2 log copies/ml) ou mieux l'arrêt de la multiplication virale au stade d'hépatite chronique permet d'éviter l'évolution vers la cirrhose. Par la diminution de l'activité de l'hépatopathie, le risque de carcinome hépatocellulaire est lui-même diminué même si le risque lié à l'intégration génomique du virus persiste [17].

Les choix thérapeutiques

Les analogues nucléosi(t)idiques

Les analogues nucléosi(t)idiques agissent principalement en inhibant la réplication virale par l'inhibition de l'incorporation des nucléosides lors de l'élongation de l'ADN viral par l'ADN polymérase; leur efficacité et leur toxicité minimale doivent être soulignées. Si certains, tels que la fialuridine ont été rapidement abandonnés du fait d'une toxicité mitochondriale inacceptable (stéatose microvésiculaire mortelle), cinq analogues, la lamivudine (Zeffix, Epivir), l'adefovir (Hepsera), l'Entecavir (Baraclude), le Tenofovir (Viread) et la Telbivudine (Sebivo) ont aujourd'hui leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. D'autres (la clévodine) l'auront prochainement avec une utilisation actuellement restreinte aux protocoles thérapeutiques.

Des nombreux essais thérapeutiques publiés [18-26], on retiendra : 1) une très bonne tolérance de ces produits ; 2) une efficacité antivirale notable ; 3) la nécessité de traitements prolongés de plus de 12 mois : si la plupart des patients restent négatifs pour l'ADN viral B sérique, seulement 20 % à un an et 30 % à 2 ans d'entre eux ont une séroconversion HBe/anti-HBe, faisant craindre chez ceux n'ayant pas de séroconversion, une rechute post-thérapeutique et justifiant donc la poursuite du traitement pour des durées illimitées, ceci s'appliquant à toutes ces stratégies virosuppressives ; 4) la possibilité de résistances génotypiques (par mutations ponctuelles dans le gène de l'ADN polymérase) avec une incidence variable (d'environ 5 à 15 %) pour les analogues ayant une faible efficacité antivirale (lamivudine, adefovir) et/ou une faible barrière génétique (lamivudine, adefovir, telbivudine) : la résistance se caractérise par un échappement (augmentation de plus d'un log de la virémie par rapport au nadir de charge virale avec réaugmentation des transaminases et réapparition d'une multiplication

virale détectable) ; 5) une amélioration significative de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie lorsque la biopsie hépatique est réalisée à la fin des 48 ou 52 semaines de traitement et une diminution significative de la fibrose lorsque le traitement est prolongé au-delà de 2 ans ; une disparition de la fibrose cirrhotique pouvait être observée chez la moitié des cirrhotiques traités [22,27-29]. Le bénéfice associé au traitement est clairement montré avec un ralentissement de la progression de l'hépatopathie et une réduction significative de l'incidence du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant des maladies fibrosantes [8-9].

Il existe des risques de rechute à l'arrêt justifiant que les traitements soient prolongés au-delà des 48 semaines, au moins en l'absence de séroconversion HBe/antiHBe chez les sujets infectés par un virus sauvage Ag HBe+ ou une disparition de l'Ag HBs chez les sujets infectés par un mutant pré-C.

L'Interféron- α

L'Interféron- α (IFN α), molécule physiologique de défense contre les virus, trouve une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques B puisqu'il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et anti-prolifératives. La première action de l'IFN- α découle de sa fixation à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules infectées. Elle déclenche l'activation d'enzymes intracellulaires favorisant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales : c'est ainsi qu'une augmentation de l'activité de la 2'5' oligoadénylate synthétase activera certaines ribonucléases telles que la LRNase qui est capable de détruire l'ARN messager viral; l'activation d'une protéine kinase permettra l'arrêt de l'assemblage des ribosomes nécessaires à la synthèse des protéines virales. Quant à l'action immunomodulatrice de l'IFN- α , complémentaire de l'action d'inhibition de la réplication virale,

elle est pléiotrope. L'IFN- α stimule l'expression des antigènes de l'hôte, tels que des molécules HLA de classe I, à la surface des cellules infectées permettant leur meilleure reconnaissance par le système immunitaire (notamment par les lymphocytes T cytotoxiques) et facilitant ainsi leur destruction. Parallèlement, l'Interféron- α favorise la maturation des cellules T cytotoxiques et l'activation des cellules NK « natural killer ».

L'interféron a été le premier traitement du VHB et remis à l'honneur comme traitement de première ligne de l'infection chronique par le VHB au cours de la conférence européenne de consensus sur le VHB (Genève, septembre 2002) [3-7,30-31]. Il permet d'espérer la négativation de l'Ag HBs dans environ 5 à 10 % des cas. La pégylation de l'interféron alpha dans sa forme retard (interféron pégylé) permet de prolonger la demi-vie du produit et par là même son efficacité. Elle autorise une injection sous-cutanée par semaine (1,5 μ g/kg pour l'interféron alpha 2b ou 180 μ g pour l'interféron alpha 2a ayant actuellement seul son AMM dans cette indication) pour des durées présumées de 48 semaines ; elle améliore l'efficacité antivirale B de l'interféron standard.

Une infection datant de moins de 2 ans, le caractère symptomatique de l'hépatite aiguë initiale, un âge jeune, une réplication virale faible ou modérée (moins de 10^8 UI/mL d'ADN sérique du VHB), une hypertransaminasémie supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale ou une activité nécrotico-inflammatoire marquée, un génotype A du VHB sont des facteurs de bonne réponse à l'IFN- α . D'autres facteurs sont prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement: une surinfection delta, une infection par un mutant pré-C, une contamination péri-natale, et l'immunosuppression (notamment l'infection par le VIH).

Associations d'antiviraux

Les antiviraux en monothérapie n'ayant qu'une efficacité partielle puisque

majoritairement virosuppressives, il apparaît tentant de proposer des associations thérapeutiques, comme cela est fait depuis une décennie pour l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH). Toutes les combinaisons peuvent donc s'imaginer entre les nouveaux analogues nucléos(t)idiques et l' α -Interféron voire les immunothérapies ; il importera dans le futur de préciser au mieux les « séquences » thérapeutiques afin d'augmenter le pourcentage de réponse antivirale durable et de diminuer le risque de sélection de résistances génotypiques.

L'association lamivudine-Interféron pégylé a été évaluée dans plusieurs études [32-34] : le bénéfice antiviral était plus à distance de l'arrêt du traitement supérieur pour l'interféron pégylé que pour la lamivudine mais les essais n'avaient pas prévu un temps suffisamment long de traitement par analogues. Cette combinaison apporte donc un bénéfice encore modeste en terme antiviral, mais elle réduit le risque de résistance virale aux analogues type lamivudine. La combinaison d'analogues n'a pas non plus jusqu'à présent montré de supériorité évidente en terme antiviral mais elle réduit les risques de résistance virale et il se peut que les critères de jugement soient imparfaits (virémie quantitative sans mesure de la charge virale intra-hépatique ou de la concentration hépatique d'ADN viral B superenroulé). Son bénéfice chez les patients résistants à la lamivudine ne fait aucun doute pour renforcer l'efficacité antivirale et réduire la survenue de résistances [35].

Traitement de l'hépatite chronique à VHB

L'une des avancées des recommandations est de ne plus faire de distinction entre patient HBe+ et HBe-. La recommandation principale pour les traitements de première ligne est l'utilisation soit de l'interféron pégylé (en l'absence de cirrhose décompensée) qui sera

suspendu précocement en l'absence d'efficacité précoce soit des analogues puissants et ayant une barrière génétique élevée, en pratique, Entécavir et Tenofovir. Il est ainsi possible d'envisager en première ligne, dans le cadre d'infections liées à un VHB sauvage (ADN et antigène HBe positifs) correspondant à environ 25 % des patients vus en France, un traitement par interféron pégylé pour 12 mois si le traitement s'avère efficace à 3 mois. On peut alors espérer un arrêt durable de la multiplication virale chez un tiers des patients. En cas d'échec ou en l'absence de réponse virologique à 3 mois ou d'emblée, un traitement moins par lamivudine (100 mg/j) ou Adéfovir (10 mg/j) que par Entécavir (0,5 mg/j) ou Tenofovir (300 mg/j) sera proposé jusqu'à l'obtention d'une séroconversion durable, définie par une négativité de l'ADN viral B sérique et l'apparition des anti-HBe, qui seule permettra de discuter la suspension du traitement ; il n'est pas actuellement recommandé d'arrêter le traitement en cas de persistance d'une PCR positive, même si les anticorps anti-HBe sont présents. En cas d'échappement à la lamivudine, le traitement de choix est le tenofovir (voire l'Interféron- α pégylé, la combinaison de l'Interféron- α pégylé et de l'Adéfovir ou le Tenofovir) en association avec la lamivudine ; l'Entécavir à doubles doses est aussi efficace sur les souches résistantes à la lamivudine mais des résistances à l'Entécavir ont été rapportées à 52 semaines de traitement chez 6 % des sujets traités. Pour une infection par un virus mutant pré-C, l'utilisation des nouveaux analogues nucléos(t)idiques (Entécavir, Tenofovir) est aussi recommandée pour des durées longues et indéfinies.

La guerre commerciale entre les traitements ayant leur AMM pour le traitement de l'hépatite B pose la question du traitement de première ligne. Il est difficile de donner une recommandation définitive mais quel que soit le choix, le médecin et surtout le patient seront rassurés sur l'efficacité du

traitement choisi et les bénéfices indiscutablement associés à la virosuppression. La tendance sera certainement de développer dans l'avenir, des stratégies de traitements combinés.

Les hépato-gastro-entérologues doivent, dans cette situation de plus grand confort qui leur est offerte par les progrès thérapeutiques, progresser dans cette double limite de la prise en charge de l'hépatite chronique B : 1) dans le fait qu'on ne guérit certes que très rarement mais que la virosuppression efficace est grandement bénéfique pour les patients : en témoigne la réduction de mortalité qu'on observe au quotidien dans les services, directement en rapport avec l'inactivation de l'hépatopathie [8] ; 2) dans la tendance à vouloir suspendre les traitements virosuppressifs : moins de 20 % d'entre eux qui auront permis une annulation de la multiplication virale et une séroconversion HBe/antiHBe pourront être arrêtés, sous réserve d'un recul suffisant de la virosuppression efficace (probablement 36 à 48 semaines au moins) et sous réserve d'une surveillance virologique au plus quadrimestrielle après la suspension thérapeutique. Il faut se libérer du « syndrome VHC » (guérison d'une infection chronique par un traitement limité) et probablement développer des analyses de cinétique virale sous traitement (à 1 ou 3 mois de traitement) pour améliorer la prédictivité de l'efficacité thérapeutique : seule une décroissance notable de la charge virale justifie aujourd'hui la poursuite du traitement (24 semaines pour les analogues de première génération ou à faible barrière génétique ; 48 semaines pour les autres) et son absence pose la question de l'introduction d'un autre traitement associé plus qu'en remplacement [7], probablement non seulement du fait du bénéfice insuffisant mais aussi en raison du risque de résistance virale : l'essentiel des résistances s'observent dans le cadre de décroissances virales insuffisantes à 6 (lamivudine) ou 12 mois (adéfovir).

Pourquoi traiter ?

La plupart des études, analysant les résultats à long terme du traitement par α -Interféron, montrent un bénéfice clinique. Le facteur principal associé à une survie sans complication est la clairance de l'antigène HBe, témoin de la virosuppression. Il apparaît donc que l'efficacité d'un traitement par α -Interféron est associée à un bénéfice clinique à long terme du fait d'une diminution du risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications. Ces résultats plaident pour l'indication d'un traitement anti-VHB chez les sujets ayant une multiplication virale B détectable et une hépatite chronique histologiquement prouvée. Un même bénéfice est observé avec les analogues nucléos(t)idiques, et d'autant plus dans les situations graves : l'intérêt de la lamivudine a été rapporté chez les cirrhotiques graves en termes de réduction du taux de mortalité et de transplantation hépatique chez les sujets ayant les critères clinico-biologiques de candidature à la transplantation. Chez les sujets ayant une fibrose significative, la lamivudine réduit significativement les risques de progression de l'hépatopathie ou de CHC à 3 ans [9]. La virosuppression associée à l'Adéfovir permet une amélioration histologique significative, se prolongeant dans le temps avec une réduction, qu'on attend bien sûr bénéfique à moyen terme, de la fibrose. Celle-ci est déjà rapportée après 5 ans d'Entecavir avec une réversibilité de la cirrhose.

Qui ne pas traiter ?

Ces bonnes nouvelles pour l'avenir des patients ayant une hépatite chronique B grâce aux nombreux thérapeutiques récents pourraient pousser le clinicien à prescrire largement les traitements antiviraux et oublier que l'infection chronique par le VHB est non seulement une maladie infectieuse mais aussi une maladie hépatique. Une infection qu'on pourrait « éteindre » certes facilement par les analogues

oraux mais à un coût indiscutable pour les économies nationales et aux risques d'induction de résistance voire d'effets secondaires rares (syndrome de Fanconi chez moins de 1 % des sujets traités par Tenofovir, insuffisance rénale modeste voire HTA chez les patients traités au long cours par Adefovir, tumorigénèse pour l'Entecavir dans les modèles animaux). Une hépatopathie parfois active et fibrosante malgré une biologie hépatique normale nous invite à une évaluation loyale de la maladie hépatique sous-jacente, quelles que soient les anomalies biologiques hépatiques et le niveau de multiplication virale ; méfions-nous des sous-estimations de fibrose extensive et de cirrhose par les tests non invasifs de fibrose chez les patients ayant, spontanément ou sous traitement anti-viral inactivé, leur hépatopathie : rappelons que la cirrhose et l'ADN du VHB intra-hépatique chez le sujet n'ayant plus l'antigène HBs restent les prédicteurs principaux du carcinome hépatocellulaire [17]. Il faut donc s'imposer, lorsqu'on discute de l'opportunité d'un traitement chez un porteur chronique de l'Ag HBs, une analyse complexe intégrant une dimension viro-infectiologique, hépatologique et immunologique prenant en compte l'évaluation dynamique du patient dans le temps et celle du rapport bénéfice/risque.

En pratique, tant qu'un traitement des patients immunotolérants (charge virale très élevée, bilan biologique hépatique normal et évaluation non invasive de la fibrose suggérant l'absence de fibrose) n'aura pas montré son efficacité (notamment en termes de la réduction d'un risque rarissime de carcinome hépatocellulaire sur foie sain), les patients immunotolérants ne seront pas traités. La question d'un traitement au dernier trimestre de la grossesse pour réduire le risque de transmission materno-fœtale *in utero* peut cependant se poser [7]. Les porteurs inactifs ayant une charge virale indétectable, en l'absence d'exposition

à un traitement immunosuppresseur, et ceux gardant une charge virale faible mais stable avec des transaminases constamment normales (le nombre de contrôles annuels n'est pas défini), des antiHBe, l'absence d'infection associée par le VHD et le VHC et ayant des tests non invasifs de fibrose évoquant l'absence de fibrose significative ($F \leq 1$) ne seront pas traités. La surveillance simple des patients au stade de clairance immune mais ayant une hépatopathie modérée, dans l'espoir d'un arrêt spontané de la multiplication virale est légitime. Ces restrictions indiquent qu'environ 40 % des patients ayant une infection chronique par le VHB seront traités. Les patients qui ne sont pas traités resteront astreints à un suivi régulier au moins annuel en l'absence de fibrose significative et au moins semestriel chez ceux ayant une fibrose extensive ou une cirrhose. La surveillance clinico-biologique (transaminases, sérologies HBe et HBs, quantification de l'ADN du VHB, alpha fœto-protéine) et échographique a pour but de s'assurer de l'absence de : 1) réactivation virale ou de fluctuations de l'activité (infection par un mutant pré-C) chez un porteur inactif qui était considéré comme à ne pas traiter ; 2) survenue d'un carcinome hépatocellulaire quel que soit le profil séro-virologique et biochimique du patient ; 3) rupture de tolérance faisant entrer l'immuno-tolérant dans la phase de clairance immunitaire qui pourrait relever d'un traitement alors qu'il n'était pas précédemment justifié ; 4) réduction spontanée et majeure de la réplication virale, accompagnant souvent la séroconversion HBe/anti-HBe et faisant différer un projet thérapeutique dont la pertinence avait été retenue. Ainsi, tout patient infecté par le VHB sera « adopté » par son médecin ; cependant, seule la moitié relèvera d'un traitement mais tous d'une surveillance.

Conclusion

Le traitement des infections chroniques par le VHB doit rester prioritairement

préventif par la vaccination qui, dans les zones de haute endémie, a permis de diminuer significativement l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire chez les adultes mais aussi chez les enfants. En cas d'hépatite chronique B, les différentes stratégies antivirales et/ou immunothérapeutiques seront proposées aux patients avec un espoir de l'ordre de 40 % d'arrêter la multiplication virale afin d'éviter la cascade hépatite chronique, cirrhose et cancer. Le choix du traitement de première ligne (Interféron pégylé ou analogues) sera fonction d'un certain nombre de critères liés à l'hôte (âge, co-morbidité) ou au virus (génotype viral, virémie quantitative...); l'objectif du traitement est d'obtenir une virosuppression puissante et rapide qui limite le risque de survenue de résistance. L'absence de traitement sera envisagée, sous réserve d'une surveillance continue, chez l'immunotolérant et le porteur inactif n'ayant pas de multiplication virale détectable ou pas d'impact hépatique d'une multiplication virale minime.

Références

- Chisari FV. Hepatitis B virus immunopathogenesis, *Annu Rev Immunol* 1995;13:29-60.
- Ferrari C, Penna A, Bertolotti A, Valli A, Degli Antoni A, Giuberti T, et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 1990; 145:3442-9.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
- De Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland: consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39:Suppl1:S3-S25.
- Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50(2009):227-242.
- Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis B. *Gut* 1991;32: 294-8.
- Wright TL, Lau JYN. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993;342:1340.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection *N Engl J Med* 1997;337,1733-45.
- Shiboleet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B reactivation in hepatitis surface antigen carriers. *Blood* 2002;100:391-6.
- Han DJ, Kim TH, Park SK, Lee SK, Kim SB, Yang WS, et al. Results of preemptive or prophylactic treatment of lamivudine in HBsAg (+) renal allograft recipients : comparison with salvage treatment after hepatic dysfunction with HBV recurrence. *Transplantation* 2001;71:387-94.
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
- Haché C, Villeneuve J-P. Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1835-43.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, S. N. Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, Brechot C. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene* 2006;26:3823-33.
- Fontana RJ, Hann HW, Wright T. Lamivudine compassionate use study group. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transplant* 2001;6:504-10.
- Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38: 1353-5.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-81.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131: 1743-51.
- Chang TT, Gish R, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et. al. A comparison of Entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
- Lai CL, Shouval D, Lok A, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1011-20.
- Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns M, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103. *Hepatology* 2007;46:LB6 (231A).
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y et al; Globe study group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357: 2576-88.
- Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, Canioni D, Guécho J, Lebray P, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol* 2006; 37:1519-26.
- Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas J-M, Chaix M-L, et al.

- Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007;12:279-83.
29. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.
 30. Niederau K, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger G. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
 31. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
 32. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
 33. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongasawat S, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
 34. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
 35. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-51.

Les 5 point forts

- ❶ Évaluation par la PBH (marqueurs non invasifs biochimiques et élastométriques en cours de validation) ;
- ❷ Les marqueurs sérologiques, les transaminases et la charge virale par RT-PCR permettent de classer la plupart des patients dans les 3 phases de l'histoire naturelle ;
- ❸ Ne pas traiter les immuno-tolérants, les porteurs inactifs, les hépatopathies minimales ;
- ❹ Traiter les hépatopathies significatives à charge virale détectable, quelle que soit la valeur des ALT ;
- ❺ Surveiller (Echographie, ALT, ADN du VHB) tous les porteurs de l'Ag HBs

Questions à choix multiple

Question 1

Parmi ces différentes situations d'infection chronique par le VHB, lesquelles ne relèvent pas d'un traitement ?

- A. Femme enceinte à faible charge virale
- B. Hépatite chronique A2F2
- C. Cirrhose virale B à transaminases normales avec un ADN VHB = 675 UI/mL
- D. Immunotolérant (transaminases normales; ADN VHB = 10 log UI/mL)
- E. Porteur inactif (transaminases normales; ADN VHB = 2768 UI/mL)

Question 2

Le traitement antiviral B d'une cirrhose active repose sur :

- A. L'interferon pégylé
- B. La lamivudine
- C. L'adéfovir
- D. L'entecavir
- E. Le tenofovir

Question 3

La surveillance d'un patient sous traitement antiviral ou n'ayant pas de traitement antiviral malgré une hépatite chronique AOF1, repose sur :

- A. Une échographie annuelle en l'absence de cirrhose
- B. Une quantification régulière de l'Ag HBs
- C. Une quantification de l'ADN VHB tous les 3 mois
- D. Une biopsie hépatique régulière
- E. Une évaluation trimestrielle des transaminases