

Le point sur le traitement antiviral de l'hépatite B

H. ABID*, I. KOUHEN, M. LAHLALI, N. LAHMIDANI, M. EL YOUSFI, DA. BENAJAH, M. EL ABKARI, SA. IBRAHIMI

Résumé

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème de santé publique mondial majeur avec une morbidité et une mortalité importantes. L'objectif principal du traitement est d'améliorer la survie et la qualité de vie en prévenant la progression de la maladie et par conséquent le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC). L'induction de la suppression à long terme de la réplication du VHB représente le principal critère d'évaluation des stratégies de traitement actuelles, tandis que la perte d'HBsAg constitue un critère d'évaluation optimal. L'administration à long terme d'un analogue nucléosidique puissant de haute résistance constitue le traitement de choix. Le traitement par interféron alpha-pegylé peut également être envisagé chez les patients atteints d'hépatite B chronique légère à modérée. Tous les patients doivent être surveillés pour le risque de progression de la maladie et de CHC.

Mots clés : Hépatite virale B; analogue; réplication

Update on the antiviral treatment of hepatitis B

Abstract

Viral hepatitis B infection (HBV) is a major global public health problem with significant morbidity and mortality. The main goal of treatment is to improve survival and quality of life by preventing the progression of the disease and consequently the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Induction of long-term suppression of HBV replication is the primary endpoint for evaluating current treatment strategies, while loss of HBsAg is an optimal endpoint. The long-term administration of a strong nucleoside analogue is the treatment of choice. Alpha-pegylated interferon therapy may also be considered in patients with mild to moderate chronic hepatitis B. All patients should be monitored for the risk of disease progression and HCC.

Key words : Viral hepatitis B, analogue, replication

Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Hassan II de Fès. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Université sidi Mohammed Ben Abdellah. Fès, Maroc

* @ : abidhakima@hotmail.com

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème de santé publique globale majeur, atteignant environ 240 millions de personnes dans le monde. Les décès liés aux complications de l'infection chronique sont estimés à 780.000 par année, dont environ 36.000 en Europe [1, 2]. Depuis 20 ans, la prévalence de la maladie a radicalement diminué dans les pays occidentaux grâce à l'amélioration du niveau socioéconomique, à la mise en place de programmes de vaccination universelle et à l'introduction de traitements antiviraux efficaces. L'objectif de ce manuscrit est de mettre au point les recommandations pour une gestion optimale de l'infection par le VHB.

Epidémiologie et histoire naturelle

La prévalence de l'Ag HBs varie considérablement d'un pays à l'autre, avec une prévalence élevée de personnes Ag HBs + définie comme 8 %, intermédiaire entre 2 à 7 % et faible si < 2 % [3]. Au Maroc, l'OMS estime la prévalence parmi la population générale de l'ordre de 2,5 % avec près de 850.000 personnes infectées par le VHB [4].

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae*. Il s'agit d'un petit virus à ADN partiellement double brin. Enveloppé, principalement hépatotrope, le virion complet est appelé également particule de Dane [5]. La transmission du virus se fait par voies [6, 7] : sanguine,

sexuelle, verticale "mère-enfant". Autres modes de transmission sont possibles mais rares : salive, sueur, urines, ... Les personnes immunodéprimées sont plus susceptibles de développer une infection chronique par le VHB après une infection aiguë. Trente pour cent des sujets atteints d'hépatite chronique B (HCB) vont évoluer vers la cirrhose en 10 ans. En cas de cirrhose virale B, le taux de survenue d'une décompensation est de l'ordre de 3,5 % par an et celui de carcinome hépatocellulaire de l'ordre de 2 % par an [5, 8, 9].

La présence de l'Ag HBs pose le diagnostic d'hépatite B. L'infection chronique, par opposition à l'infection aiguë, est définie par la présence d'Ag HBs pendant au moins 6 mois [3]. Il s'agit d'une infection dynamique avec 5 phases (Figure 1) en fonction des taux variables d'activité ALAT sérique, d'ADN du VHB et d'antigènes du VHB (Tableau I) :

- Phase d'infection chronique Ag HBe+, anciennement appelée phase d'immunotolérance
- Phase d'hépatite chronique Ag HBe+
- Phase d'infection chronique Ag HBe-, anciennement appelée portage inactif
- Phase d'hépatite chronique Ag HBe-
- Phase d'infection occulte : Ag HBs- Ac HBe+ Ac HBs+/-

La connaissance de ces différentes phases est primordiale pour guider la prise en charge thérapeutique. En plus, l'évaluation de l'état du foie (par biopsie ou par tests non invasifs tels que l'élastométrie) est importante pour orienter la surveillance et faciliter les décisions de traitement [3].

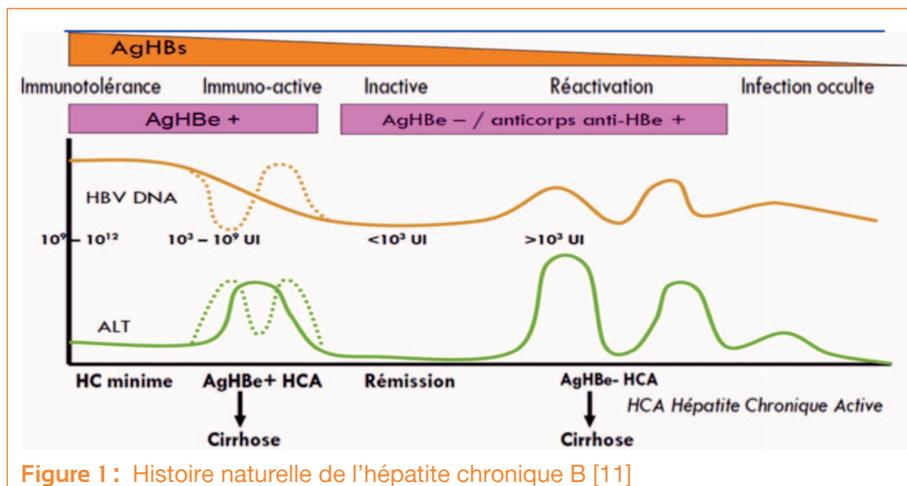


Tableau I: Caractéristiques des phases d'infection chronique HVB [11]

	Ag HBe+		Ag HBe-	
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique
Ancienne terminologie	Immuno-tolérant	Hépatite chronique Ag HBe+	Porteur inactif	Hépatite chronique AgHBe-
Ag HBs	Elevé	Elevé/intermédiaire	< 1000UI/ml	Intermédiaire
Ag HBe	Positif	Positif	Négatif	Négatif
HBV DNA	> 10 ⁷ UI/ml	10 ⁴ - 10 ⁷ UI/ml	< 2000 UI/ml (seuil de 20000 toléré)	> 2000UI/ml
ALT	Normales	Elevées	Normales	Elevées(transitoire ou permanente)
Activité histologique	Absente/minime	Modérée/sévère	Absente	Modérée/sévère
Fibrose	F0	F0-F4	F0-F1	F0-F4

Les objectifs du traitement

Les objectifs du traitement de HVB selon les recommandations EASL 2017 [10] sont :

- La suppression de l'ADN viral à long terme est l'objectif principal de toutes les stratégies thérapeutiques actuelles
- La négativation de l'Ag HBe+/- séroconversion HBe chez les patients ayant AgHBe+ initialement
- La réponse biochimique définie par la normalisation des transaminases est un objectif supplémentaire
- La perte d'Ag HBs, avec ou sans séroconversion anti-HBs, est un objectif optimal, car il indique une suppression profonde de la réplication du VHB et de l'expression des protéines virales

Ces objectifs permettront d'obtenir les bénéfices suivants [10] :

- Chez tous les patients : amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie, régression de la

fibrose si elle existe, diminution de la transmission materno-fœtale, traitement des manifestations extra-hépatiques liées au VHB et prévention des réactivations virales B

- Chez les patients cirrhotiques : prévention du carcinome hépatocellulaire (CHC) et de sa récurrence, amélioration de la fonction hépatique
- Chez les patients non cirrhotiques : prévention de la cirrhose et du CHC

Les moyens thérapeutiques disponibles

L'arsenal thérapeutique de l'HVB comprend deux grandes classes : les immunomodulateurs (IFNα et PEG-IFN) et les analogues nucléosidiques (AN) (Figure 2, Tableau II).

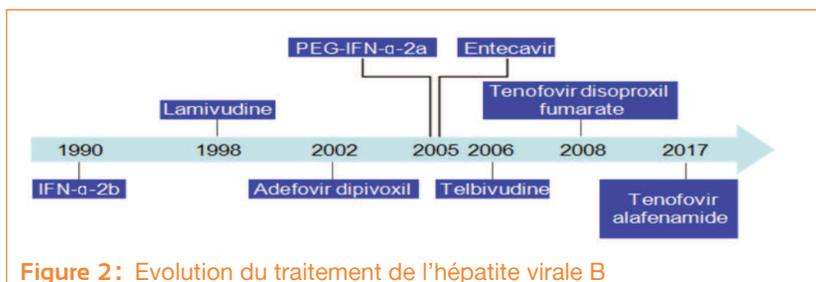


Figure 2: Evolution du traitement de l'hépatite virale B

Tableau II : Caractéristiques thérapeutiques du PEG INF α 2a vs analogues nucléosidiques (ETV, TDF, TAF)

	PEG INF α 2a	ETV,TDF,TAF
Voie d'administration	Injection sous-cutanée	Per os
Durée du traitement	48 semaines	Après plusieurs années et seulement dans certains cas
Tolérance	Médiocre	Excellente
Tolérance à long terme	Persistance rare des effets secondaires (psy/neuro/endocrinologiques)	Probablement aucune (réserve sur le rein et l'os)
Contre indications	Nombreuses	Non en dehors de l'adaptation des posologies au DFG
Mode d'action	Immunomodulation	Inhibition de la réplication virale
Efficacité	Modérée	Très élevée
Perte de l'Ag HBe	Modérée	Faible à 1an puis augmente
Perte de l'Ag HBs	Modérée	Faible d'autant plus chez les patients Ag HBe- initialement
Règles d'arrêt	Clares	Pas claires
Risque de survenue d'une résistance	Non	Nul à faible

ETV : Entecavir ; TDF : Tenofovir ; TAF : Alafénamide

Traitement HVB par immunomodulateurs

L'INF α standard n'est plus utilisé actuellement [3, 10]. Le PEG INF α 2 a apporté une suppression modérée de la réplication du virus mais de longue durée, persistant même après l'arrêt du traitement qui dure habituellement environ 48 semaines. Néanmoins, il est associé à de nombreux effets indésirables qui diminuent la tolérance des patients à ce traitement et par conséquent limitent son acceptabilité [3, 10].

Traitement de HVB par analogues nucléos(t)idiques

Généralement, le traitement de choix proposé par les dernières recommandations de l'EASL est l'administration d'analogues nucléos(t)idiques (AN) avec haute barrière à la résistance au long cours, et ce quelque soit la sévérité des lésions hépatiques. Cependant, c'est la seule option thérapeutique disponible pour certains sous-groupes de patients (prévention d'une réactivation du VHB chez l'immunosupprimé, décompensation d'hépatopathie chronique, patients transplantés, hépatite B aiguë, exacerbation sévère d'hépatite B chronique). Il est ainsi recommandé d'utiliser en priorité l'entecavir (ETV) ou le tenofovir (TDF) ou le tenofovir alafenamide (TAF). Il est important de noter que lamivudine (LAM),

adéfovir (ADF) et telbivudine (TBV) ne sont plus recommandées dans le traitement de HCB [3, 10].

Les indications des traitements

Traitement HVB aiguë

Une guérison avec séroconversion HBs spontanée est observée chez 95 à 99 % des cas d'HVB aiguë. Les patients avec hépatite B aiguë sévère prolongée (> 4 semaines) ou fulminante, doivent être évalués pour transplantation hépatique. Ces derniers doivent bénéficier d'un traitement antiviral (ETV, TDF, LAM) [3, 10].

Traitement des personnes avec maladie chronique immuno-active

Indications

Les sociétés savantes recommandent le traitement antiviral chez les adultes atteints de d'HCB immuno-active (AgHBe négatif ou AgHBe positif) afin de réduire le risque de complications. Trois critères principaux interviennent pour poser l'indication thérapeutique : le taux des transaminases, le taux de l'ADN viral, et la sévérité de la maladie

hépatique. Ainsi, les principales indications thérapeutiques sont [3, 10] :

- Les patients avec ADN HVB > 2 000 UI/ml, des ALAT > normal et/ou une atteinte hépatique modérée (activité ≥ 2 et/ou une fibrose ≥ 2) ;
- Les patients avec ADN HVB > 20 000 UI/ml avec ALAT > 2 normal doivent démarrer le traitement quel que soit le degré de fibrose
- Les patients avec cirrhose compensée ou décompensée avec ADN HVB détectable et ce quel que soit le taux des transaminases
- Les patients avec infection chronique HBe positive (immunotolérants) s'ils sont âgés de plus de 30 ans et ce quel que soit le degré de fibrose
- Les patients avec infection chronique HBe positif (immunotolérants) ou négatif (porteurs inactifs) avec antécédents familiaux de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire, ou des manifestations extra-hépatiques, peuvent être traités.

Stratégie thérapeutique

Le principal avantage du traitement avec un analogue puissant avec une barrière de résistance élevée (ETV, TDF, TAF) est son efficacité antivirale élevée à long terme, conduisant à des niveaux indétectables d'ADN du VHB chez la vaste majorité des patients. Ces médicaments peuvent être utilisés en toute sécurité chez tous les patients infectés par le VHB et représentent la seule option de traitement pour plusieurs sous-groupes de patients, notamment ceux atteints d'une insuffisance hépatique décompensée. La justification d'une approche basée sur PegIFNa est d'induire un contrôle immunologique à long terme

avec un traitement de durée définie. Les principaux inconvénients du traitement par PegIFNa sont la grande variabilité de la réponse et son profil d'innocuité défavorable, rendant un nombre important de patients inéligibles ou réticents à ce type de traitement.

Traitement préemptif

Tous les patients candidats à une chimiothérapie ou à un traitement immunosuppresseur doivent subir un test de dépistage du VHB avec ses trois marqueurs (Ag HBs, Ac anti HBc et Ac anti HBs) avant d'instaurer le traitement.

Les patients HBsAg positifs présentent un risque élevé de réactivation du VHB, en particulier si leurs taux d'ADN du VHB sont élevés [11, 12] et devraient recevoir ETV ou TDF ou TAF à titre de traitement ou de prophylaxie.

Les sujets HBsAg négatifs, anti-HBc positifs devraient recevoir une prophylaxie anti-VHB s'ils présentent un risque élevé de réactivation du VHB.

Surveillance

Etant donné que l'HCB est une maladie dynamique, les personnes qui ne reçoivent pas de traitement devraient être évaluées régulièrement pour déterminer si une indication de traitement apparaît [3].

Une fois la thérapie antivirale débutée, les patients nécessitent une surveillance rapprochée afin de garantir une observance optimale et de détecter précocement tout effet secondaire, une mauvaise observance ou un échec du traitement (Tableaux III et IV) [10].

Tableau III : Types de réponses virologiques sous analogues

Type de réponse	Définition
Réponse virologique	ADN VHB < 10 UI/ml
Non réponse primaire	Diminution de moins d'un log 10 en 3 mois de traitement
Réponse virologique partielle	Diminution de plus d'un log mais ADN détectable à 12 mois de traitement chez patient compliant
Echappement virologique	Augmentation de l'ADN de plus d'un log ₁₀ par rapport au nadir
Résistance du VHB	Sélection de variants VHB avec substitutions d'acides aminés qui diminuent la sensibilité des souches au traitement.
Réponse virologique soutenue après traitement	ADN VHB < 2000 UI/ml 12 mois après l'arrêt du traitement

Tableau IV : Modifications thérapeutiques en situation de résistance virologique

Résistance à	Stratégies recommandées
LAM	Changer par TDF ou TAF
TBV	Changer par TDF ou TAF
ETV	Changer par TDF ou TAF
ADF	Si naïf de LAM, changer par ETV ou TDF ou TAF Si résistant à LAM, changer par TDF ou TAF Si virémie en plateau, ajouter ETV ou changer par ETV
TDF ou TAF	Si naïf de LAM changer par ETV Si résistant à LAM, ajouter ETV
Combinaison d'AN	Combinaison par ETV et TDF ou TAF

LAM : Lamivudine ; TBV : Telbivudine ; ETV : Entecavir ; ADF : Ténofovir Adéfovir ; TDF : Tenofovir ; TAF : Alafénamide ; AN : Analogues nucléosidiques

Ainsi, les patients sous analogues (ETV, TDF, TAF) doivent bénéficier d'un contrôle régulier des ALAT et de l'ADN VHB. Les contrôles sérologiques dépendent du statut initial du patient.

Un contrôle du débit de filtration glomérulaire DFG et de la phosphorémie est recommandé chez les patients avec risque néphrologique élevé quelque soit l'analogue utilisé et chez tous les patients traités par TDF [3, 10].

Tous les patients cirrhotiques et/ou sous traitement efficace au long cours par les analogues doivent être soumis à une surveillance avec dépistage de carcinome hépatocellulaire.

Traitement préventif

Le dépistage

Le dépistage de l'hépatite B repose à la fois sur le dosage des AgHBs, anti-HBs et anti-HBc afin de déterminer une exposition antérieure [3]. Il est recommandé chez toutes les personnes nées dans les régions à séroprévalence Ag HBs de 2 %, les personnes non vaccinées en tant que nourrissons, les femmes enceintes, les enfants nés de mamans AgHBs+, les personnes nécessitant un traitement immunosuppresseur, et les groupes à risque (les personnes ayant des rapports sexuels non protégés,

les toxicomanes, les hémodialysés, le personnel de santé, ...).

Les personnes dépistées anti-HBs négatives doivent être vaccinées [3, 10].

La vaccination

Suivant les vaccins utilisés et l'âge de la personne vaccinée, la primo vaccination comporte 2 à 3 doses, dont les 2 premières doses administrées dans un délai de 1 à 6 mois. Cependant, dans certaines circonstances, lorsque la protection contre l'hépatite B doit être rapidement acquise, un schéma accéléré de vaccination peut être proposé. Des tests de suivi sont recommandés pour ceux qui restent à risque d'infection [3], tels que personnel de la santé, les nourrissons de mères HBsAg+, les partenaires sexuels des personnes atteintes d'HCB, les hémodialysés chroniques, les patients immuno-déprimés, y compris ceux qui ont le VIH.

Séro-prévention : immunisation passive

Elle permet une protection immédiate durant 6 semaines, et doit être associée à la vaccination en cas [11, 13] de :

- Contamination accidentelle par du sang infecté
- Les nouveau-nés de mère Ag Hbs+
- Contact sexuel avec un sujet Ag Hbs+

Conclusion

L'infection chronique virale B constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Actuellement, on assiste à une évolution rapide des modalités de prise en charge thérapeutique grâce à l'avènement de nouveaux antiviraux dotés d'une efficacité plus puissante avec des profils de tolérance favorables. La prévention est basée sur la vaccination qui est efficace.

Points essentiels

- Le traitement de l'hépatite virale B dépend des taux des ALAT et des niveaux d'ADN du VHB ainsi que l'évaluation de la gravité de l'atteinte du foie.
- Les objectifs du traitement sont l'arrêt de la réplication virale, la diminution de l'activité de l'hépatite chronique, le blocage de l'apparition de la fibrose voire sa régression, la prévention de la cirrhose et ses complications et la prévention carcinome hépatocellulaire.
- Les analogues puissants avec haute barrière de résistance sont les traitements de choix pour la virosuppression avec moins d'effets secondaires.
- Les personnes qui ne reçoivent pas de traitement devraient être évaluées régulièrement pour déterminer si une indication de traitement apparaît
- La prévention repose sur la vaccination.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Schweitzer A et al. Estimations of world- wide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386:1546-55.
2. World Health Organization. Guide- lines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015. <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
3. Norah A et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
4. Rapport mondial de l'OMS sur l'hépatite, 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/fr/>
5. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479-480:672-86.
6. Denise A. L'hépatite B aiguë en France : aspects épidémiologiques. *Hépatogastro*. 2006;13(1):103-14.
7. Stanislas Pol et al. Virus de l'hépatite B (VHB) et grossesse. *AFEF* 2005.
8. Stanislas Pol. L'hépatite B demeure un problème de santé publique en France. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17:1-5.
9. Denis F et al. Dépistage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes : quel taux de couverture ? Enquête en Haute-Vienne, 1999 *BEH* n° 33/2003.
10. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67:370-98.
11. Lau GK et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2002;99:2324-30.
12. Hsu C et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47:844-53.
13. Schillie SF, Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine*. 2013;31:2506-16.