

Traitement de l'hépatite B : dernière heure

Patrick Marcellin, Service d'Hépatologie et INSERM U481
Hôpital Beaujon, Clichy.

Traitement actuel

Trois médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique B : l'interféron alpha, la lamivudine et l'adéfovir dipivoxil [1, 2, 3]. L'interféron alpha classique, administré pendant 4 à 6 mois chez des malades Ag HBe positif et pendant 12-24 mois chez des malades Ag HBe négatif, induit une réponse prolongée chez une minorité seulement de malades (10-30 %) et il s'accompagne d'une tolérance médiocre qui limite la durée du traitement [4, 5]. Les analogues nucléosidique (lamivudine) et nucléotidique (adéfovir dipivoxil) présentent l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale avec une tolérance excellente. La lamivudine, administrée pendant 12 mois, induit une réponse prolongée chez environ 20 % des malades Ag HBe positif et 5 % des malades Ag HBe négatif [6-10]. Le traitement au long cours augmente le taux de réponse prolongée, mais son efficacité est limitée par un taux élevé de résistance (50 % à 3 ans) [11-13]. L'adéfovir dipivoxil, administré pendant 12 mois, induit une réponse prolongée chez 12 % des malades Ag HBe positif [14]. L'adéfovir a une efficacité antivirale similaire chez les malades Ag HBe négatif [15]. L'incidence de la résistance à l'adéfovir est faible (6% à 3 ans) [16]. L'adéfovir est efficace sur le VHB résistant à la lamivudine [13]. Il a été utilisé avec succès chez des malades avec cirrhose décompensée, des malades en pré-transplantation et des malades transplantés développant une résistance à la lamivudine [17]. Chez les malades co-infectés par le VHB et le VIH, avec un VHB résistant à la lamivudine, le traitement par l'adéfovir entraîne un effet antiviral marqué, comparable à celui observé chez les malades VIH négatifs [18].

Perspectives

Les médicaments actuellement disponibles ont une efficacité limitée et de nouveaux médicaments plus puissants ou de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires. La monothérapie par l'interféron pégylé ainsi que des associations de l'interféron pégylé et de la lamivudine et de l'adéfovir et de la lamivudine ont récemment été évaluées. Le concept des associations thérapeutiques a été développé afin d'augmenter l'efficacité du traitement et de diminuer la résistance au traitement. Par ailleurs, de nouveaux analogues nucléosidiques sont actuellement à différents stades de développement.

Interféron pégylé

dernière heure

Une étude récente de l'interféron pégylé alpha-2a a mis en évidence une tendance à une efficacité supérieure par rapport à celle de l'interféron classique, avec des taux de séroconversion HBe de respectivement 37% et 25 % [19]. Deux études contrôlées randomisées récentes de l'interféron pégylé (interféron pégylé alpha-2b dans l'hépatite B chronique Ag HBe positif et interféron pégylé alpha-2a dans l'hépatite B chronique Ag HBe négatif) ont confirmé son efficacité, avec respectivement 36 % et 43 % de réponse au traitement à 24 semaines [20, 21]. Il est intéressant de noter que des taux relativement élevés de négatation de l'Ag HBs, associée à une rémission complète et prolongée de la maladie, ont été observés dans les deux études (respectivement 7 % et 4 %).

Association adéfovir-lamivudine

Une étude randomisée a comparé l'efficacité de l'association de l'adéfovir et de la lamivudine avec celle de la lamivudine seule ou de l'adéfovir seul chez 59 malades atteints d'hépatite chronique B Ag HBe positif, ayant un VHB résistant à la lamivudine [22]. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe adéfovir-lamivudine et le groupe adéfovir en monothérapie en ce qui concerne la diminution de l'ADN VHB sérique (respectivement - 3,59 et - 4,04 log copies/mL), les taux de normalisation des transaminases (ALAT) (respectivement 53 % et 47 %) et la négatation de l'Ag HBe (3 malades dans chaque groupe). Une autre étude a comparé l'efficacité de l'association de l'adéfovir et de la lamivudine avec celle de la lamivudine utilisée en monothérapie chez 112 malades naïfs (107 malades Ag HBe positif) [23]. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe adéfovir-lamivudine et le groupe lamivudine en monothérapie en ce qui concerne la diminution des médianes de l'ADN VHB sérique (respectivement - 5,41 et - 4,80 log copies/mL), la proportion de malades ayant un ADN VHB sérique indétectable par PCR (respectivement 39 % et 41 %) et les taux de négatation de l'Ag HBe (respectivement 19 % et 20 %). Finalement, ces deux études n'ont pas mis en évidence une efficacité supérieure de l'association par rapport à chacun des médicaments administrés en monothérapie.

Association interféron pégylé -lamivudine

Deux essais contrôlés randomisés comparant l'association de l'interféron pégylé et de la lamivudine avec l'interféron pégylé en monothérapie n'ont pas mis en évidence de supériorité de l'association en ce qui concerne la réponse prolongée [20, 21]. Il faut cependant souligner que des taux de réponse à la fin du traitement plus élevés ont été observés avec le traitement combiné. Par ailleurs, dans une étude, l'association de l'interféron pégylé alpha-2a et de la lamivudine a diminué l'incidence de la résistance à la lamivudine [21]. Différents schémas d'association thérapeutique doivent être évalués afin d'améliorer l'efficacité du traitement.

Nouveaux analogues nucléosidiques

dernière heure

Plusieurs analogues nucléosidiques, avec des profils de toxicité favorables et un effet antiviral plus puissant sur le VHB, en sont actuellement à différents stades de développement clinique. Les résultats des essais de Phase III de l'entécavir et de l'emtricitabine (FTC) sont encourageants [24, 25]. Les résultats des études de Phase II de la telbivudine et de la clévodine sont prometteurs [26, 27]. D'autres molécules intéressantes en sont à une phase plus précoce de développement (tableau). On peut toutefois s'attendre à ce que leur utilisation en monothérapie ne puisse pas induire un taux élevé de réponse prolongée et qu'un traitement au long cours ou une association thérapeutique soit nécessaire pour améliorer l'efficacité du traitement et/ou réduire la résistance au traitement.

Lamivudine	Approuvée
Adéfovir dipivoxil	Approuvé
Entécavir	Phase III
Emtricitabine (FTC)	Phase III
Telbivudine (L-dT)	Phase III
Clévodine (L-FMAU)	Phase II
L-dC, L-dA	Phase II

Analogues nucléosidiques et nucléotidiques pour le traitement
de l'hépatite B chronique

BIBLIOGRAPHIE

dernière heure

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003;39:S3-S25.
2. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
3. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:S90-S103.
4. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;226:347-356.
5. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
6. Dienstag JL, Schiff E, Wright T, Hann HI, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubinn M, Brown NA for the US Lamivudine Investigator Group. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
7. Lai CL, Chien RW, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray F and the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
8. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Berbar J, Gray DF and the International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-568.
9. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, Perrillo R, Dienstag J, Husa P, Schalm S, Crowther L, Sullivan M, Wossner M, McPhillips P, Brown N, and the International Lamivudine Investigator Group. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998;28:S388A.
10. Tassopoulos N, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin BD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray F, and the Lamivudine Precore Mutant Study Group. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-896.
11. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KI, Chien RN. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-180.

dernière heure

12. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, Kleiner DE. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828-834.
13. Zoulim F, Trépo C. Drug therapy for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and influence of hepatitis B virus polymerase mutations on the outcome of therapy. *J Hepatol* 1998;29:151-168.
14. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart C for the Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
15. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart C for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen- hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
16. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, , Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Chen SS, Arteburn S, Ma J, Xiong S, Wollman M, James C, Currie G, Brosgart CL. Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). *J Hepatol* 2004;40:S17.
17. Schiff ER, Lai C-L, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillman HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, ChoyGS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post- liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
18. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001;358:718-723.
19. Cooksley G, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm F, Pluck N. Peginterferon alpha 2a (40KDa) : an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
20. Janssen HLA, Sentruk H, Zeuzem S, Schalm SW et al. Peginterferon alfa 2b and lamivudine combination therapy compared with peginterferon alfa 2b for chronic HbeAg-positive hepatitis B: a randomized controlled trial in 307 patients. *Hepatology* 2003;38:1323.

dernière heure

21. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N, for the pegasys HBeAG-negative CHB Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and two in combination in patients with HBeAG-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
22. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote J, Buggisch P, Rubin R, Bourlière M, Kowdley K, Tre'po C, Gray DF, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
23. Sung JJY, Lai JY, Zeuzme S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, Brosgart C, Woessner M, Scott SA, Cambell FM. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): week 52 analysis. *J Hepatol* 2003;38:S69.
24. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, Dehertogh D. Entecavir is superior to lamivudine in reducing HBV DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123:1831-1838.
25. Leung N, Gish RG, Wang C, Corey L, Sacks S, Fried M, Wright T, Hut T, Chan F, Rousseau FS. A randomized, double-blind comparison of 3 doses of emtricitabine in patients with chronic hepatitis B given 48 weeks of treatment. *Hepatology* 2001;34:349A.
26. Han SH, Leung NWY, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Poynard T, Brown NA, Myers M, Chao G, Lloyd D, Lai CL. Results of a one-year international phase IIb trial of LdT, and LdT plus lamivudine, in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2004;40:16.
27. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GKK, Sereni D, Bronowicki J-P, Conway B, Trepo C, Blum MR, Yoo BC, Mondou E, Sorbel J, Snow A, Rousseau F, Lee HS. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140-148.