

EPU Paris VII



*Journée
d'Hépatologie de
l'Hôpital Beaujon*

Samedi 7 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateur scientifique
Professeur Dominique VALLA

Renseignements et inscriptions

BCA

6, boulevard du Général Leclerc
92115 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

Hépatite B. Les formes de traitement difficile

Jean-Pierre ZARSKI

Centre Hospitalier Universitaire
BP 217
38043 GRENOBLE CEDEX 9
JPZarski@chu-grenoble.fr

L'hépatite virale chronique B, qui représente un enjeu de santé publique, pose un problème spécifique de prise en charge. En effet, on sait que le virus ne disparaît jamais, et qu'il peut persister de l'ADN viral dans le foie (et en particulier de l'ADN superenroulé) même chez des malades ayant des anticorps anti-HBs. Parmi les malades difficiles, j'aborderai donc deux problèmes : 1°) le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe négatif – 2°) la prise en charge des malades ayant un mutant de résistance à la Lamivudine ou à l'Adéfovir.

I – Le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe négatif

Le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe négatif repose actuellement sur l'utilisation soit de l'interféron pégylé, soit d'un analogue de nucléosides ou de nucléotides seul ou en association. Le but du traitement est d'obtenir une négativation durable de l'ADN du VHB cherché dans le sérum par une technique sensible ; ainsi qu'une normalisation durable de l'activité sérique des transaminases et une amélioration histologique. Cette hépatite chronique est actuellement la plus fréquente, en particulier en France où elle représente environ 65 % des cas. Plusieurs études ont testé l'interféron alpha recombinant standard dans des essais contrôlés et randomisés avec des posologies et des durées de traitement variées. Toutefois une seule étude a examiné l'efficacité à long terme de l'interféron (suivi médian de 7 ans). Dans cette étude ayant inclus 216 patients (1), traités pendant 5 ou 12 mois par l'interféron recombinant standard 3 MUI 3 fois/semaine, une réponse biochimique et virologique appréciée par une technique de PCR quantitative sensible (10^2 copies/ml) était observée dans 18,1 % des cas. Selon l'analyse multivariée, la durée du traitement et un pic de transaminases étaient associés de façon significative à l'efficacité thérapeutique. Plus récemment ont été rapportés les résultats de l'interféron pégylé alpha 2a avec et sans lamivudine comparés à la lamivudine administrée en monothérapie (2). La durée du traitement était de 48 semaines. Une réponse virologique soutenue définie par un ADN du VHB < 20 000 copies/ml, 6 mois après l'arrêt du traitement, était observée dans 43 % des cas dans le groupe interféron pégylé seul et 44 % dans le groupe interféron pégylé + lamivudine versus 29 % dans le groupe lamivudine. Si l'on regardait les résultats pour un seuil d'ADN du VHB < 400 copies/ml, le taux de réponse virologique soutenu était de 19 % dans le groupe interféron pégylé et de 20 % dans le groupe interféron pégylé – lamivudine versus 7 % dans le groupe lamivudine. De plus, 4 % des malades perdaient l'antigène HBs et 3 % avaient une séroconversion. Lorsque l'on regardait les résultats 12 mois après la fin du traitement, on observait une réponse virologique soutenue définie par un ADN du VHB < 400 copies/ml, dans 17 % des cas. Cette amélioration virologique était associée à une normalisation des transaminases dans 59 %

des cas et une amélioration histologique concomitante. Il n'existe malheureusement pas de facteur prédictif de réponse parfaitement identifiée mais l'on sait tout de même qu'un ADN du VHB > 400 copies/ml après la semaine 12 est associé à faible taux de réponse soutenue au traitement.

Les analogues de nucléosides et de nucléotides

Lamivudine

Sous lamivudine, les résultats des essais contrôlés et randomisés montrent un taux de réponse virologique après un an de traitement observé environ dans 50 % des cas, 32 % après deux ans de traitement et 29 % après trois ans de traitement. La baisse progressive des résultats est liée au développement d'une mutation de résistance dont l'incidence augmente progressivement pour atteindre environ 60 % à la fin de la 3^{ème} année.

Adéfovir dipivoxil

L'adéfovir dipivoxil, analogue de nucléotide, permet d'obtenir une réponse virologique proche de 71 % après 2 ans de traitement et de 79 % après 3 ans de traitement avec une normalisation des transaminases et une amélioration histologique (3). Sous adéfovir dipivoxil, le taux de mutations de résistance atteint 18 % après 4 ans de traitement et 29 % après 5 ans de traitement.

D'autres analogues de nucléosides ou de nucléotides seront bientôt commercialisés ou sont en cours d'essais thérapeutiques de phase II ou de phase III. Il s'agit essentiellement de l'entécavir, la telbivudine, l'emtricitabine, la clévodine et le ténofovir. Ces molécules, en particulier l'entécavir et la telbivudine ainsi que le ténofovir ont une forte efficacité antivirale avec une baisse de la charge virale qui peut atteindre 4 ou 5 log. Ils entraînent toutefois également des mutations de résistance et devront probablement à l'avenir être utilisés en association.

En conclusion, le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe négatif, repose probablement actuellement sur l'utilisation d'un analogue de nucléotides c'est-à-dire l'adéfovir dipivoxil qui présente une incidence faible de mutation de résistance. L'interféron pégylé pourrait éventuellement être utilisé en première intention pour une durée de 1 an, dans des profils particuliers de malades. La durée du traitement pour l'analogue ne peut être définie actuellement mais en pratique, la molécule ne peut être arrêtée. Il s'agit donc d'un traitement suspensif qui doit être réservé aux patients ayant eu auparavant une évaluation histologique afin de ne pas traiter un malade ayant une hépatite minime.

II – Le traitement des mutants de résistance

II.1 – Les résistants à la lamivudine

La lamivudine entraîne fréquemment une résistance en raison de mutations dans le gène de l'ADN polymérase en particulier au sein du motif YMDD. Le profil L180M + M204V est le plus fréquemment observé. L'incidence de résistance à la lamivudine passe d'environ 24 % après 1 an de traitement, à 66 % après 4 ans. Une mutation de résistance est associée à un rebond virologique ≥ 1 log et, à distance, à une réascension des transaminases et une réaggravation histologique. Les mutants de résistance à la lamivudine sont sensibles à l'adéfovir en monothérapie ou en bithérapie avec une baisse de la charge virale de 3,6 à 4 log (4, 5). Des données récentes suggèrent que chez un patient ayant développé un mutant de résistance à la lamivudine, une bithérapie adéfovir – lamivudine doit être préférée car elle prévient probablement l'apparition d'un mutant concomitant à l'adéfovir. En dehors de l'adéfovir, d'autres molécules antivirales pourraient être utilisées en particulier le ténofovir dont l'efficacité semble remarquable en permettant une négativation de l'ADN du VHB dans 100 % des cas à 1 an et plus récemment l'entécavir.

II.2 – Les mutants de résistance à l'adéfovir dipivoxil

Il existe deux mutants connus du VHB résistant à l'adéfovir, (rtN236T et le rtA181V). La mutation rtN236T est la plus fréquente. Son incidence est de 2 % à 2 ans, 3,9 % à 3 ans, 18 % à 4 ans et 29 % à 5 ans. Ces mutants de résistance sont sensibles à la lamivudine, l'emtricitabine et l'entécavir. De plus, des données individuelles semblent montrer que la mutation rtN236T est plus sensible à la lamivudine que la mutation rtA181V.

Conclusion

Il n'existe heureusement aucune résistance croisée entre la lamivudine et l'adéfovir pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique B. Chez un malade naïf, il est possible d'utiliser un analogue de nucléosides ou de nucléotides seul et en cas de prise de lamivudine, d'associer l'adéfovir dipivoxil lorsque survient la mutation de résistance ainsi que l'inverse en cas d'utilisation de l'adéfovir dipivoxil. Lorsqu'apparaît un mutant de résistance, il paraît préférable de maintenir une bithérapie plutôt que de laisser une monothérapie seule. L'entécavir, prochainement commercialisé, est également efficace sur les mutants de résistance à la lamivudine et à l'adéfovir. Le ténofovir paraît également une molécule très prometteuse pour la prise en charge de ces malades.

REFERENCES

1. MANESIS EK, HADZIYANNIS SJ.
Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101-9.

2. MARCELLIN P, LAU GK, 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, Peginterferon alfa-2a HBe Ag-negative chronic hepatitis B study group.
Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351 : 1206-17.

3. HADZIYANNIS SJ, TASSOPOULOS NC, HEATHCOTE EJ, CHANG TT, KITIS G, RIZZETTO M, MARCELLIN P, LIM SG, GOODMAN Z, MA J, ARTERBURN S, XIONG S, CURRIE G, BROSGART CL; Adefovir dipivoxil 438 study group.
Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81.

4. PERRILLO R, HANN HW, MUTIMER D, WILLEMS B, LEUNG N, LEE WM, MOORAT A, GARDNER S, WOESSNER M, BOURNE E, BROSGART CL, SCHIFF E.
Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 81-90.

5. PETERS MG, HANN HW, MARTIN P, HEATHCOTE J, BUGGISCH P, RUBIN R, BOURLIERE M, KOWDLEY K, TREPO C, GRAY DF, SULLIVAN M, KLEBER K, EBRAHIMI R, XIONG S, BROSGART CL.
Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.