

NOUVEAUX ANTI-VIRAUX DANS L'HEPATITE B

Patrick Marcellin

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif - Service d'Hépatologie

Université Denis Diderot - Paris7 ; et INSERM CRB3 - U773

Hôpital Beaujon, Clichy.

Le traitement de l'hépatite chronique B s'est nettement amélioré au cours des dernières années. On dispose actuellement de cinq médicaments : les interféron standard alpha-2a et alpha-2b, l'interféron pégylé alpha-2a, la lamivudine, l'adéfovir et l'entécavir (tableau) (1). Ces médicaments permettent d'inhiber la réplication virale et de stabiliser l'hépatite chronique B chez la grande majorité des malades. De nouveaux anti-viraux sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais de phase II ou de phase III (tableau) et devraient encore améliorer l'efficacité du traitement au cours des prochaines années.

Lamivudine	AMM
Adéfovir dipivoxil	AMM
Entécavir	AMM
Ténofovir	Phase III
Emtricitabine	Phase III
Telbivudine	Phase III
Clévudine	Phase III
Pradéfovir	Phase II
Valtorcitabine	Phase II

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

Traitements actuels

L'interféron pégylé alpha-2a administré pendant une durée de 48 semaines permet d'obtenir une séroconversion HBe chez 36 % des malades atteints d'hépatite chronique antigène HBe positif (2) et une réponse virologique chez 43 % des malades atteints d'hépatite chronique B antigène HBe négatif (3). Ce traitement entraîne une négativation de l'antigène HBs (correspondant à une « guérison » de l'hépatite chronique B) chez 3 % et 4 % des malades antigène HBe positif et antigène HBe négatif respectivement. Ces taux de séroconversion HBe et HBs sont plus élevés que ceux obtenus après 1 an de traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique (1).

La lamivudine est de moins en moins utilisée du fait du risque élevé de développement de résistance (de l'ordre de 70 % à 4 ans). Cependant, chez certains malades traités par lamivudine, ayant un ADN VHB non détectable par technique de PCR très sensible (PCR en temps réel), on peut observer une réponse prolongée après plusieurs années de traitement par lamivudine, sans apparition de résistance (4).

L'adéfovir a un effet anti-viral inconstant et généralement sub-optimal, mais un bon profil de résistance. Après 1 an de traitement, l'adéfovir entraîne un taux de séroconversion HBe de l'ordre de 12 % (5). Ce taux de séroconversion HBe augmente progressivement avec le temps. L'adéfovir entraîne une réponse anti-virale associée à une réponse biochimique (normalisation des transaminases) et une amélioration histologique chez la majorité des malades atteints d'hépatite chronique antigène HBe négatif (6). Avec l'adéfovir, on dispose d'un recul prolongé de plus de 5 ans chez les malades antigène HBe négatif montrant une réponse stable et un taux de résistance faible (29 % à 5 ans) (7).

L'entécavir, nouvel analogue nucléosidique, a un effet anti-viral puissant et une excellente tolérance. Il entraîne une diminution moyenne de la charge virale de l'ordre de 7 log chez les malades antigène HBe positif et de l'ordre de 5 log chez les malades antigène HBe négatif (8, 9). L'excellente efficacité anti-virale est illustrée par une absence d'ADN VHB détectable chez 67 % et 90 % des malades antigène HBe positif et antigène HBe négatif, respectivement. Cependant, malgré son puissant effet anti-viral, l'entécavir entraîne un taux de séroconversion modéré (21 % à 1 an de traitement). Le profil de résistance est excellent avec absence de résistance à 1 an et un taux de résistance très faible, inférieur à 1 % à 3 ans. Cependant, le taux de résistance est relativement élevé chez les malades ayant déjà développé une résistance à la lamivudine qui favorise l'apparition d'une résistance à l'entécavir (10).

Nouveaux anti-viraux

Telbivudine

L'étude GLOBE, incluant un grand nombre de patients atteints d'hépatite chronique antigène HBe positif ou antigène HBe négatif, a comparé l'efficacité de la telbivudine (LdT) à la lamivudine (11). Après 1 an de telbivudine à la dose de 600 mg par jour, on observe un effet anti-viral plus net de la telbivudine comparé à celui de la lamivudine avec une diminution plus nette de la charge virale B et un taux plus élevé de réponse biochimique (normalisation des transaminases). La supériorité de la telbivudine par rapport à la lamivudine a été confirmée après 2 ans de traitement. Cependant, on note un taux non négligeable de résistance à la telbivudine : 18 % de résistance chez les patients antigène HBe positif et 7 % chez les patients antigène HBe négatif après 2 ans de traitement. Il est intéressant de noter que les patients développant une résistance à la telbivudine ont généralement une charge virale supérieure à 3 log après 6 mois de traitement.

Ténofovir

Le ténofovir, molécule proche de l'adéfovir, peut être utilisé à une dose plus élevée avec un faible risque de néphrotoxicité. Le ténofovir a l'AMM pour le traitement de l'infection par le VIH et est en cours d'évaluation dans des essais de phase III pour l'hépatite B. Des études préliminaires rétrospectives ont montré l'efficacité du ténofovir chez des patients ayant une coinfection VIH-VHB (12). Une étude a montré que le ténofovir entraînait une négativation de l'ADN VHB chez 100 % des malades, comparée à 49 % des patients traités par adéfovir

(étude non contrôlée) (13). Cela a été confirmé par une étude réalisée chez des malades ayant développé une résistance à la lamivudine. Les patients ayant une réponse partielle sous adéfovir avaient une bonne réponse sous traitement par ténofovir, avec une négativation de l'ADN VHB chez 19 des 20 patients traités. Dans cette étude, une séroconversion HBe était notée chez 4 malades et une séroconversion HBs chez 1 malade. Ces études préliminaires suggèrent que le ténofovir a une meilleure efficacité anti-virale que l'adéfovir avec un excellent profil de résistance. Les résultats des deux grandes études de phase III, en cours chez les malades HBe positif et antigène HBe négatif, devraient être disponibles en 2007.

Clévudine

La clévudine a un puissant effet anti-viral et des études réalisées chez la marmotte ont montré que cette molécule pouvait diminuer la forme latente de l'ADN VHB intra-hépatique (cccDNA). La première étude effectuée avec la clévudine avait montré une excellente efficacité anti-virale après un traitement de 1 mois (diminution de la charge virale de 2,5 log) avec, observation intéressante, une réascension lente et inconstante de l'ADN VHB après arrêt du traitement, suggérant la possibilité d'une efficacité à long terme de cette molécule (14). Des études de phase III sont en cours en Asie et aux Etats-Unis pour confirmer ces résultats avec un traitement par clévudine administrée pendant 6 ou 12 mois.

Pradéfovir

Le pradéfovir (rémofovir) est une prodrogue de l'adéfovir dont la forme active est concentrée dans le foie et très faible dans la circulation. Son profil devrait donc permettre une meilleure efficacité intra-hépatique et diminuer l'éventuelle toxicité rénale. Une étude de phase I a confirmé l'efficacité de cette molécule et sa bonne tolérance (15). Des études sont en cours pour évaluer son efficacité par rapport à l'adéfovir.

Autres analogues nucléosidiques

De nouvelles molécules comme la Valtorcitabine (LB80380) (ANA-380) et l'Elvucitabine (ACH-125423) et d'autres sont au stade d'étude de phase I (16, 17, 18). Ces molécules pourraient être intéressantes en monothérapie et, surtout, en bithérapie avec les analogues déjà disponibles.

Conclusion

Avec les médicaments actuellement disponibles, on peut obtenir une inhibition de la réplication virale permettant une rémission de l'hépatite chronique B dans la grande majorité des cas. Cependant, d'une part l'efficacité de l'interféron pégylé est limitée par la durée de son administration étant donné sa tolérance médiocre et, d'autre part, l'efficacité des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques est limitée par le faible taux de séroconversion HBe ou HBs et le risque de résistance à long terme puisque ces médicaments doivent être administrés pendant de nombreuses années.

Des combinaisons thérapeutiques pourraient améliorer l'efficacité, essentiellement en associant l'interféron pégylé et un puissant analogue nucléosidique comme la telbivudine ou l'entécavir, ou nucléotidique comme le ténofovir, ou diminuer l'incidence de la résistance en associant un analogue nucléosidique et un analogue nucléotidique (telbivudine et ténofovir ou entécavir et ténofovir).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Asselah T, Ripault MP, Marcellin P. Hépatite chronique B : qui traiter et comment ?. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29 :374-83.
2. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
3. Marcellin M, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Kiago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N, for the Peginterferon alfa-2a HBeAg-negative chronic hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
4. Marcellin P, Asselah T Resistance to adefovir: a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:920-923.

5. 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.
6. 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.
7. 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 C for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
8. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
9. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L; BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
10. [Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarska A, Martin P, Goodman Z, Colonno R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hindes R; AI463026 BEHoLD Study Group.](#) Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006 Jun;130(7):2039-49.
11. Thongsawat S, Lai CL, Gane E, Chao G, Fielman B, Brown N. Telbivudine displays consistent antiviral efficacy across patient subgroups for the treatment of chronic hepatitis B: results from the GLOBE study (abstract 110). *J Hepatol* 2006.
12. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, Rozenbaum W, Le Teuff G, Trylesinski A, Piketty C; TECOVIR Study Group. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006;43:548-55.

13. Villeneuve J, Willems B, Zoulim F, et al. Efficacy of tenofovir in patients with chronic hepatitis B and resistance or sub-optimal response to adefovir (abstract). *Hepatology* 2005;42:S997.
14. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, 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.
15. Lee KS, Lim SG, Chuang WL, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of pradefovir mesylate in patients with chronic hepatitis B virus infection: 48-week analysis of a phase 2 study. *J Hepatol* 2006;S741.
16. Tennant B, Menne S, Baldwin B, Juodawlkis A, Bryant M, Imbach JL, Gosselin G. Antiviral activities of beta-L-thymidine (LdT), val-beta-L-2'-deoxycytidine (val-LdC), and lamivudine alone and in combination in a 12 week, oral dose study using the woodchuck model of chronic hepatitis B virus infection (abstract). *Antiviral Res* 2001.
17. Standring DN, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, Dukhan D Gosselin G, Imbach JL, Hernandez B, Juodawlkis A, Tennant B, Korba B, Cote P, Cretton-Scott E, Schinazi R, Myers M, Bryant M, Sommadossi JP. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antiviral Chemistry Chemother* 2001;12:S119-129.
18. Lim SG, Lai CL, Myers M, et al. Final results of a phase I/II dose escalation trial of valtorcitabine in patients with chronic hepatitis B (abstract 34). *J Hepatol* 2005;42:S185-186.