

## Traitement sur mesure de l'hépatite B

Patrick Marcellin

Service d'Hépatologie et INSERM U773-CRB3 - Hôpital Beaujon - Clichy

Le traitement de l'hépatite chronique B a nettement progressé au cours des dernières années. En effet, on dispose maintenant de plusieurs molécules efficaces (tableau). Avec l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, le choix du traitement pour un malade donné dépend de l'efficacité escomptée, résultat de l'efficacité anti-virale de la molécule d'une part et de son profil de résistance d'autre part.

En pratique, avec les médicaments actuellement disponibles, les questions qui se posent au clinicien sont les suivantes :

### 1. Qui traiter ?

La décision de traiter un patient atteint d'hépatite chronique B dépend d'une part de la probabilité d'efficacité et d'autre part du risque d'émergence de résistance. L'objectif étant d'obtenir une efficacité maximale avec un risque de résistance minimal.

Le meilleur moyen d'augmenter l'efficacité et de diminuer la résistance est de bien poser l'indication thérapeutique. Les malades ayant une hépatite chronique active avec des transaminases élevées et une charge virale modérée répondent mieux au traitement (quel qu'il soit) et ont moins de risque de développer une résistance. A l'inverse les malades ayant une hépatite chronique peu active avec des transaminases normales ou sub-normales et une charge virale répondent mal au traitement (quel qu'il soit) et ont un risque important de développer

une résistance. Il est donc préférable de surveiller ces derniers patients et de ne débiter le traitement que lorsque l'activité de l'hépatite chronique augmente (c'est-à-dire lorsque les transaminases augmentent). Le traitement trop précoce d'une maladie peu active, entraînant des résistances, hypothèque le futur thérapeutique de ces patients. La biopsie hépatique reste l'examen de référence pour évaluer le degré d'activité de l'hépatite chronique B et le stade de fibrose

## 2. Comment traiter ?

Actuellement, seules les monothérapies ont été bien évaluées et sont recommandées.

### Place de la bithérapie ?

La bithérapie la mieux étudiée, celle associant l'interféron pegylé et la lamivudine, a montré une efficacité supérieure à la monothérapie par l'interféron pegylé seul ou la lamivudine seule, durant la période de traitement, mais n'a pas montré d'amélioration du taux de réponse prolongée après l'arrêt du traitement.

Pour les bithérapies associant 2 analogues, peu d'études ont été réalisées, portant sur de petits effectifs, avec des durées de traitement ne dépassant pas un an. Ces études n'ont pas montré une efficacité supérieure par rapport aux monothérapies. En particulier, la bithérapie la mieux étudiée, associant la lamivudine et l'adefovir a un effet antiviral et un taux de résistance équivalents à ceux observés avec l'adefovir en monothérapie. En théorie l'association de 2 analogues (un analogue nucléosidique et un analogue nucléotidique) devrait à long terme minorer le risque de résistance. Cependant étant donné la très faible incidence de résistance avec les nouveaux analogues (entecavir et tenofovir), l'intérêt de la bithérapie n'est pas clair.

Des études utilisant des analogues plus puissants sur une durée prolongée sont nécessaires pour évaluer correctement le bénéfice éventuel de telles associations.

Comment choisir la monothérapie ?

Schématiquement, on peut distinguer deux stratégies : l'interféron ou un analogue.

Les avantages de l'interféron sont : une durée de traitement limitée, un taux élevé de réponse prolongée après arrêt du traitement (de l'ordre de 30%), un taux élevé de séroconversion HBe (de l'ordre de 35%), un taux relativement élevé de séroconversion HBs (40% à 3 ans chez les malades avec réponse prolongée), l'absence de résistance. Les bons candidats au traitement par l'interféron sont les malades ayant des transaminases élevées (supérieures à 3N) et une charge virale modérée (inférieure à 7 log) ; ces malades ont une probabilité de réponse prolongée supérieure à 50%. Les inconvénients de l'interféron sont l'administration sous-cutanée et la fréquence des effets secondaires. On observe une meilleure tolérance chez les malades traités pour hépatite B que chez les malades traités pour hépatite C. L'interféron pégylé alpha 2a, dont l'efficacité a été démontrée dans deux grandes études contrôlées, est actuellement préféré aux interférons conventionnels.

Les avantages des analogues sont la rapidité et la puissance de l'effet antiviral avec une charge virale indétectable chez 70-90% des malades après un an de traitement, la prise orale et l'excellente tolérance. Les inconvénients sont la durée indéfinie du traitement et le risque de résistance à long terme. En outre, la tolérance à très long terme n'est pas connue.

Finalement, le choix du médicament tiendra compte de l'âge, de l'état général du malade, du risque d'effets secondaires, des chances de succès et du risque de résistance. En pratique, une information complète sur les avantages et inconvénients des deux stratégies doit être fournie au malade et la décision doit être prise en toute connaissance de cause. Il est important de

préciser dans cette discussion que la réponse à l'interféron peut être appréciée après 24 semaines de traitement et qu'un échec de l'interféron ne diminue pas les chances de réponse aux analogues.

### 3. Comment dépister la résistance ?

Durant toute la durée du traitement par analogue, il est indispensable de mesurer l'ADN VHB sérique tous les 3 à 6 mois pour évaluer l'efficacité (réponse primaire) mais aussi dépister l'apparition d'une résistance. Il est important de rappeler les définitions des différents types de résistance.

La non réponse primaire est définie par l'absence de diminution de la charge virale d'au moins 1 log après 3 mois de traitement. Dans ce cas, le traitement doit être modifié (changement d'analogue). L'efficacité de la telbivudine a été démontrée en cas de non réponse primaire à l'adéfovir. En cas de non réponse primaire (peu fréquente) avec l'entecavir, la telbivudine ou le tenofovir, il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour recommander un analogue particulier.

La séquence d'apparition de la résistance est habituellement la suivante : dans un premier temps l'apparition de mutations spécifiques (résistance génotypique), puis dans un deuxième temps, une augmentation de l'ADN VHB sérique (supérieure ou égale à 1 log) et dans un troisième temps, lorsque l'ADN VHB sérique est supérieur à 5 ou 6 log), les transaminases augmentent (réactivation de l'hépatite chronique).

En cas d'apparition d'une résistance définie par l'augmentation (après une réponse primaire) d'une augmentation (confirmée) de la charge virale d'au moins 1 log par rapport à la précédente mesure, le traitement doit être modifié. Si la résistance est liée à la lamivudine (de moins en moins utilisée), l'adéfovir est efficace dans la majorité des cas. Si la résistance est liée à l'adéfovir (plus rare), la lamivudine peut être efficace mais du fait du risque élevé de

résistance, on préférera utiliser soit l'entecavir soit le tenofovir, bien que l'efficacité de cette attitude, logique en théorie, ne soit pas démontrée.

En fait, avant même l'apparition d'une résistance, il est souhaitable de repérer les malades « à risque » de développer une résistance : ceux ayant une charge virale supérieure à 1000 copies d'ADN VHB (3 log) après six mois à un an de traitement, car dans ce cas le risque de développer une résistance est très élevé. En fait, à ce seuil « classique » on doit préférer une charge virale indétectable avec un test sensible qui diminue au maximum le risque de résistance. En effet, la situation « à haut risque » de résistance est celle où le traitement antiviral est efficace (forte pression de sélection) mais pas totalement (une faible réplication persistante permet au virus résistant de devenir majoritaire. En cas de traitement antiviral peu efficace, le virus majoritaire persiste. En cas de traitement complètement efficace, en l'absence de réplication virale, le virus résistant ne peut apparaître.

#### 4. Comment traiter la résistance ?

En cas de développement d'une résistance, il faut donc traiter le plus tôt possible. Dès qu'une augmentation de l'ADN VHB supérieure à 1 log est repérée, la résistance doit être suspectée. Il faut bien sûr, dans la mesure du possible éliminer une mauvaise compliance. La recherche de mutations spécifiques est très utile mais non indispensable (il existe actuellement des tests simples et fiables). Surtout, il est important de traiter la résistance avant même l'augmentation des transaminases qui peut être rapide et importante, associée à une réactivation sévère voire grave. Il faut ajouter rapidement une autre molécule tout en poursuivant le premier anti-viral (par exemple si le traitement initial est la lamivudine, en ajoutant l'adefovir à la lamivudine). Une fois la situation contrôlée, c'est-à-dire charge virale nette indétectable, le médicament responsable de la résistance peut être arrêté.

## Perspectives

Il est peu probable que des antiviraux ou des immunomodulateurs plus puissants soient disponibles dans un proche avenir. Il est probable que l'amélioration de l'efficacité du traitement provienne d'associations de molécules existantes. Les combinaisons thérapeutiques devront être adaptées à chaque type de malade, afin d'optimiser l'efficacité et prévenir la résistance.

L'objectif du traitement devra être la négativation de l'antigène HBs, seul marqueur de rémission définitive sans risque de réactivation. La quantification de l'AgHBs sérique sera un outil utile pour le suivi du traitement.

Des études d'association sont en cours. L'association de l'interféron pegylé avec un analogue nucléositique ou nucléotidique paraît la plus prometteuse.

**Tableau : Médicaments ayant l'AMM dans le traitement de l'hépatite chronique B**

<b>Molécule</b>	<b>Nom commercial</b>	
interféron pégylé alpha 2a	Pegasys <sup>®</sup>	AMM
lamivudine	Epivir <sup>®</sup> , Zeffix <sup>®</sup>	AMM
adefovir	Hepsera <sup>®</sup>	AMM
entecavir	Baraclude <sup>®</sup>	AMM
telbivudine	Sebivo <sup>®</sup>	AMM (2007)
tenofovir	Viread <sup>®</sup>	AMM (2008)

## **Bibliographie :**

EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003; 39: S3-S25.

Lok AS and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39

Marcellin et al, Marcellin P, Lada O  
Prise en charge de la résistance aux antiviraux dans le traitement de l'hépatite chronique B  
*Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Oct; 30 (10 Pt 2):3S5-8.

Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.

Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen- hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.

Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2673-81.

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.

Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.

Marcellin P, Bonino F, Lau OK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, *et al.* Virological and biochemical response in patients with HBeAg-negative CHB treated with Peginterferon a-2a (40kD) +/- Lamivudine: 3-year follow-up results V. *J Hepatol* 2007;46:S25-S26.

Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354(10):1001-10.

Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354(10):1011-20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006;354(17):1863.

Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2006; 130:2039-49.

Lai et al. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S , Wang Y, Chen Y, Heathcote J, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie A, Zeuzem S, Moon Y M, Goodman Z, Chao G, Fielman Constance B, Brown N NEJM 2007 Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B  
Chan et al. Annals Intern Med 2008. In press.

Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns MP, *et al.* A randomized, double-blind, comparison of Tenofovir (TDF) versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the treatment of HBe Ag-negative Chronic Hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103. Hepatology 2007;46:822A-901A.

Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I, *et al.* A randomized, double-blind, comparison of Tenofovir (TDF) versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the treatment of HBe Ag-negative Chronic Hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102. Hepatology 2007;46:233A-330A.

Marcellin P, Asselah T Resistance to adefovir: a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2005;43:920-3.

Lada, O., Benhamou, Y., Cahour, A., Katlama, C., Poynard, T. & Thibault, V.. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. Antivir Ther. 2004; 9: 353-63.