

TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE B EN 2009

Patrick MARCELLIN

INSERM U773, CRB3 Université Denis Diderot-Paris 7 ; et Service d'Hépatologie ; PMAD
Hôpital Beaujon – Clichy

Introduction

Notre compréhension de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B et les possibilités thérapeutiques se sont nettement améliorées au cours des dernières années (1, 2). Les nouveaux analogues ont permis à la fois d'augmenter l'efficacité et de diminuer le risque de résistance virale. L'Interféron pégylé a montré une efficacité durable avec taux élevé de séroconversion HBs chez les patients répondeurs. Récemment, les recommandations européennes (EASL) ont clarifié les indications et le suivi du traitement (2).

Résultats actuels du traitement

Sept médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique B : l'Interféron alpha standard, la Lamivudine, l'Adéfovir, l'Interféron pégylé, l'Entécavir, la Telbivudine et le Ténofovir (3-13). L'Interféron alpha est actuellement remplacé par l'Interféron pégylé. La Lamivudine n'est utilisée que dans des situations particulières ou dans certains pays pour des raisons de moindre coût. On préfère actuellement utiliser le Ténofovir plutôt que l'Adéfovir du fait de sa meilleure efficacité et l'absence de résistance décrite jusqu'à présent. La Telbivudine a un puissant effet antiviral, mais est associée à un risque de résistance non négligeable. L'Entécavir et le Ténofovir ont une efficacité antivirale voisine avec un excellent profil en terme de résistance.

Entécavir

L'Entécavir entraîne une réponse virologique (ADN VHB indétectable) chez 90% et 67 % des patients antigène HBe (AgHBe) négatif et AgHBe positif, respectivement (7, 8). Malgré ce taux élevé de réponse virologique, le taux de séroconversion HBe est de 21 % à 1 an. Le suivi à 4 ans d'un sous-groupe des patients AgHBe positif traités par Entécavir montre une réponse virologique chez 90 % d'entre eux avec un taux de résistance très faible (1,2 %). Chez les patients résistants à la Lamivudine, le taux de résistance à l'entécavir est élevé (35 %) à 3 ans (9). L'Entécavir est donc sub-optimal pour le traitement de ce groupe de patients.

Telbivudine

La Telbivudine est un puissant antiviral qui entraîne une réponse virologique chez 60 % et 88 % des patients AgHBe positif et AgHBe négatif, respectivement (10). Le taux de séroconversion est de 23 % à 1 an. Les taux de résistance à 1 an sont respectivement de 5 % et 2 %. Cependant, les taux de résistance sont nettement plus faibles chez les patients ayant une réponse virologique à 24 semaines de traitement (4 % et 2 % de résistance à 2 ans chez les patients AgHBe positif et AgHBe négatif, respectivement).

Ténofovir

Le Ténofovir est une molécule très efficace qui entraîne une réponse virologique à 1 an chez 76 % et 93 % des patients AgHBe positif et AgHBe négatif, respectivement (11). Ces taux de réponse restent stables à 2 ans avec respectivement 79 % et 91 % de réponse virologique (12). Aucune résistance n'a été mise en évidence jusqu'à présent.

Interféron pégylé alpha-2a

L'Interféron pégylé alpha-2a entraîne une séroconversion HBe chez 32 % des patients AgHBe positif (13). Chez les patients AgHBe négatif, l'Interféron pégylé alpha-2a entraîne une réponse virologique 6 mois après traitement chez 24 % des patients (14). Cette réponse est stable chez 18 % à 4 ans. Une négativation de l'antigène HBs (AgHBs) a été observée chez 66 % d'entre eux. Récemment, des études de quantification de l'AgHBs ont montré que la diminution de la concentration d'AgHBs au cours des 3 premiers mois de traitement avait une forte valeur prédictive pour la réponse virologique prolongée et la négativation de l'AgHBs (environ 90 % de valeur prédictive positive et 90 % de valeur prédictive négative) (15).

Recommandations européennes (EASL)

Définition de la réponse :

La définition de la réponse est différente pour l'Interféron et les analogues :

- réponse virologique sous Interféron : ADN VHB inférieur à 2000 UI/ml (10 000 copies/ml) après 24 semaines de traitement.
- Réponse virologique sous analogues : ADN VHB indétectable par technique très sensible (PCR en temps réel) dans les 48 premières semaines de traitement.

Indications du traitement

Les indications sont généralement les mêmes pour les patients atteints d'hépatite chronique B AgHBe positif ou AgHBe négatif. L'indication repose sur trois critères :

- ADN VHB sérique
- Transaminases
- Stade d'activité et de fibrose

Le traitement doit être envisagé chez les patients ayant un ADN VHB supérieur à 10 000 copies/ml et/ou des transaminases au-dessus de la limite supérieure de la normale avec des lésions histologiques d'activité et/ou de fibrose modérée ou sévère (supérieure ou égale à A2 ou supérieure ou égale à F2).

Comment traiter

Les avantages principaux de l'Interféron sont l'absence de résistance et la possibilité d'un contrôle immunitaire de l'infection par le VHB avec la possibilité d'obtenir une réponse virologique prolongée après traitement et la négativation de l'AgHBs en cas de réponse virologique prolongée. Les principaux inconvénients de l'Interféron sont les nombreux effets secondaires et les contre-indications associées à ce traitement.

L'Entécavir et le Ténofovir sont de puissants inhibiteurs du VHB et ont un excellent profil de résistance. Ainsi, ils peuvent être utilisés en monothérapie en première ligne. Le rôle de la monothérapie par Entécavir ou Ténofovir pourrait être réévalué si des taux de résistance plus élevés étaient observés avec un traitement de plus longue durée.

Plusieurs options existent pour chaque patient, ce qui rend parfois difficile le choix du traitement de première intention ou de deuxième intention. Deux stratégies thérapeutiques différentes peuvent être envisagées chez les patients atteints d'hépatite chronique B AgHBe

positif ou AgHBe négatif : traitement de durée limitée avec l'Interféron pégylé alpha ou les analogues et traitement à long terme avec les analogues.

1) Traitement de durée limitée avec l'Interféron pégylé alpha ou les analogues

Cette stratégie a pour objectif d'obtenir une réponse virologique prolongée après l'arrêt du traitement.

Un traitement de durée limitée avec l'Interféron pégylé alpha (48 semaines) est principalement recommandé chez les patients avec hépatite chronique B AgHBe positif ou AgHBe négatif, qui ont la meilleure chance de réponse prolongée après traitement. Ce sont des patients avec des transaminases élevées (supérieures à 3 N) et un ADN VHB relativement bas (inférieur à 10 millions de copies/ml).

Un traitement de durée limitée avec analogues est possible chez les patients atteints d'hépatite chronique B AgHBe positif qui développent une séroconversion HBe sous traitement. Cependant, la durée du traitement est imprévisible avant de le débiter puisqu'il dépend du moment de la séroconversion HBe. La séroconversion HBe est plus fréquente chez les patients ayant des transaminases élevées (plus de 3 N) et un ADN VHB relativement faible (moins de 10 millions de copies/ml). Les deux molécules les plus puissantes avec le meilleur profil de résistance doivent être utilisées (Entécavir ou Ténofovir) afin d'obtenir rapidement un ADN VHB indétectable afin d'éviter la survenue de résistance. La Telbivudine devrait être utilisée chez les patients ayant des facteurs de bonne réponse (ADN VHB inférieur à 10 millions de copies/ml) avec vérification que l'ADN VHB est bien indétectable après 24 semaines de traitement.

2) Traitement à long terme par analogues

Cette stratégie est nécessaire chez les patients n'ayant pas de réponse virologique prolongée qui nécessitent donc une poursuite du traitement. Il s'agit des patients AgHBe positif sans séroconversion HBe et des patients AgHBe négatif. Cette stratégie est également recommandée chez les patients avec cirrhose, quel que soit le statut AgHBe, même en cas de séroconversion HBe sous traitement. Les analogues les plus puissants avec les meilleurs profils de résistance (Ténofovir ou Entécavir) devraient être utilisés en première intention. Il est essentiel de maintenir un ADN VHB indétectable (PCR en temps réel) quel que soit l'analogue utilisé. Les effets à long terme et la tolérance de l'Entécavir et du Ténofovir (après 5 à 10 ans) ne sont pas encore connus.

Il n'y a actuellement aucune donnée indiquant un avantage de l'association de novo d'analogues chez les patients naïfs.

Conclusion

Actuellement, le traitement permet de contrôler l'hépatite chronique B chez 70 à 90% des malades. Les études en cours associant l'Interféron pégylé avec un puissant analogue (Entécavir ou Ténofovir) devraient permettre d'augmenter le taux de séroconversion HBs qui est l'objectif ultime du traitement.

REFERENCES :

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003;39:S3-S25.
2. EASL Clinical Practice Guidelines : management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009, in press.
3. 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.
4. 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.
5. Marcellin P, Chang TT, Lim SL, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.
6. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.
7. Chang TT, Gish RG, de MR, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-10.
8. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-20.

9. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarek A, Martin P, Goodman Z, Colonna 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;130:2039-2049.
10. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576-2588.
11. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, deMan RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B, *N Engl J Med* 2008;359:26-39.
12. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Balabanska RI, Dusheiko G, Myers RP, Heathcote J, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102), preliminary analysis. *Hepatology* 2008;48:146.
13. 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;352:2682-2695
14. 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.
15. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Dauvergne A, Asselah T, Boyer N, Bedossa P, Valla D, Vidaud M, Nicolas-Chanoine MH, Marcellin P. Early Serum HBsAg Drop: A Strong Predictor of Sustained Virological Response to Pegylated Interferon Alfa-2a in HBeAg-Negative Patients. *Hepatology* 2008, in press.