

# HEPATITE B COMMENT TRAITER ?

Marc Bourlière

Adresse : Dr Marc Bourlière, Service Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint Joseph, 26 Bd de Louvain 13008 Marseille. Email : [mbourliere@hopital-saint-joseph.fr](mailto:mbourliere@hopital-saint-joseph.fr)

Le traitement de l'hépatite chronique B a été amélioré au cours des dernières années par l'arrivée de plusieurs molécules efficaces. L'interféron conventionnel a été remplacé par l'interféron pégylé plus efficace et d'utilisation plus facile. La lamivudine (Zeffix®), associée à un risque de résistance élevé (50% de résistance à 3 ans), et l'adéfovir (Hepsera®), associé à un risque de résistance moindre mais non négligeable (30% à 5 ans) et à une efficacité antivirale suboptimale, ont été remplacés par de nouveaux analogues nucléosidiques entécavir (Baraclude®) et telbivudine (Sebivo®) et nucléotidique ténofovir (Viread®), qui représentent un réel progrès thérapeutique. Ces nouveaux antiviraux ont une efficacité supérieure avec une réponse virologique complète définie par un ADN du VHB indétectable chez plus de 70% des patients antigène HBe positif et plus de 90% des patients antigène HBe négatif après un an de traitement [1-6]. L'entécavir est associé à un risque de résistance très faible (1% à 4 ans) chez les patients naïfs de traitement par analogue, par contre le taux de résistance est plus élevé chez les patients ayant développé une résistance à la lamivudine (39% à 4 ans) [7,8]. La telbivudine, malgré son effet antiviral puissant est associée à un taux de résistance élevé chez les patients qui gardent une répllication virale détectable après 6 mois de traitement, ce qui limite un peu son intérêt. Pour le ténofovir et l'association ténofovir plus emtricitabine (truvada®) aucun cas prouvé de résistance n'a été décrit jusqu'à présent. Avec les traitements actuellement disponibles, le choix du traitement dépend de l'efficacité antivirale de la molécule et de son profil de résistance d'une part, de la durée du traitement (plusieurs années avec les analogues et un an pour l'interféron) d'autre part et aussi des effets secondaires des traitements.

## **Comment traiter ?**

Les monothérapies sont actuellement les seuls traitements correctement évalués. L'intérêt théorique des associations thérapeutiques mérite d'être largement évalué.

## **Comment choisir une monothérapie ?**

On peut distinguer deux stratégies thérapeutiques, celle d'un traitement court par l'interféron ou par un analogue et celle d'un traitement prolongé par un analogue.

Le traitement court ne peut être envisagé que chez les patients chez qui on pense obtenir une réponse virologique durable après l'arrêt du traitement. Pour l'interféron les bons candidats au traitement sont les patients jeunes ayant des transaminases élevées (>3 fois la normale) et une charge virale modérée (inférieure à  $2 \times 10^6$  log UI/ml). La réponse est aussi meilleure chez les

patients de génotype A. Pour les analogues un traitement court n'est envisageable avec les analogues de deuxième génération que chez les patients Ag HBe + qui font une séroconversion HBe sous traitement. La durée du traitement est imprévisible avant le traitement car elle dépend du moment où survient la séroconversion HBe. Le traitement doit être prolongé 12 mois après la survenue de la séroconversion. Les meilleurs candidats au traitement court par analogues sont aussi les patients jeunes ayant des transaminases élevées (>3 fois la normale) et une charge virale modérée (inférieure à  $2 \times 10^6$  log UI /ml) [9].

Le traitement prolongé par analogue doit être envisagé chez les patients qui ont peu de chance d'obtenir une réponse virologique prolongée au décours du traitement. Il s'agit de la plupart des patients Ag HBe négatifs et des patients Ag HBe positifs qui ne présentent pas de séroconversion HBe. Par ailleurs tous les patients cirrhotiques quelque soit leur statut HBe et même en cas de séroconversion HBe doivent être traités de façon prolongée.

Les avantages du traitement par l'interféron pégylé sont, la durée limitée du traitement (1an), et l'absence de résistance. La réponse virologique prolongée après l'arrêt du traitement avec une séroconversion HBe est observée chez seulement un tiers des patients à court terme et un ADN du VHB indétectable est observé chez 17% des patients HBe négatif [10,11]. Cependant à long terme une séroconversion HBs est observée chez près de 10% des patients. Les inconvénients de l'interféron sont l'administration sous cutanée et la fréquence des effets secondaires, bien que la tolérance du traitement semble meilleure dans l'hépatite B par rapport à l'hépatite C.

Les avantages du traitement par les analogues de deuxième génération sont la rapidité et la puissance de l'effet antiviral avec, après un an de traitement, une charge virale indétectable chez 70% et 90% des patients respectivement Ag HBe + et Ag HBe - [1-6], la prise orale et l'excellente tolérance. Les inconvénients sont la nécessité d'une durée prolongée sans doute indéfinie du traitement chez la plupart des patients du fait du faible pourcentage de perte de l'Ag HBs et le risque de résistance à long terme qui est cependant faible avec les nouveaux analogues. Par ailleurs la tolérance à très long terme reste inconnue.

En pratique, le choix d'un traitement tient compte de l'âge, des chances de succès et du risque de résistance, de l'état général du patient et notamment chez la femme jeune, de la possibilité d'avoir une grossesse, du risque d'effets secondaires et du risque de résistance. Une information complète sur les avantages et les inconvénients des deux stratégies doit être fournie au patient et la décision doit être prise en toute connaissance de cause.

### **Place de la bithérapie ?**

Un traitement court de un an, avec une bithérapie interféron pégylé et lamivudine a montré une efficacité supérieure à la monothérapie par interféron pégylé ou lamivudine à la fin du traitement mais ce bénéfice disparaît après l'arrêt du traitement [10,11]. Il reste à évaluer l'intérêt d'une bithérapie associant l'interféron pégylé et un analogue suivi d'une monothérapie par analogue seul, de même que l'intérêt d'un traitement séquentiel par interféron pégylé chez des patients répondeurs suboptimaux à un analogue.

Avec les nouveaux analogues (Tenofovir et entécavir) dont l'incidence des résistances est très faible l'intérêt d'une bithérapie n'est pas évident. Des études utilisant ces analogues plus puissants sur des durées prolongées sont nécessaires pour évaluer correctement le bénéfice éventuel de telles associations.

### **Comment évaluer la réponse primaire ?**

Durant toute la durée d'un traitement par analogues ou interféron, il est indispensable de mesurer l'ADN VHB sérique tous les 3 mois pour évaluer l'efficacité (réponse primaire) mais aussi dépister l'apparition de résistance. En cas de traitement par interféron pégylé, l'absence de diminution d'un log UI/ml à la semaine 12 chez les sujets Ag HBe -, et la persistance d'un ADN VHB sérique  $> 10^4$  log à la semaine 24 chez les sujets Ag HBe + sont associées à une non réponse et le traitement par interféron doit être arrêté et remplacé par un analogue de deuxième génération. En cas de traitement par analogues, la non réponse primaire est définie par l'absence de diminution de la charge virale d'au moins un log après 3 mois de traitement. Dans ce cas, il faut changer d'analogue ou associer un analogue plus puissant sans résistance croisée. L'efficacité de la telbivudine, de l'entécavir et du ténofovir a été montrée en cas de non réponse primaire à l'adéfovir. En cas de non réponse primaire (peu fréquente) avec l'entécavir ou le ténofovir, on recommande d'associer les deux analogues.

La réponse virologique partielle est définie par la persistance d'un ADN VHB détectable après 24 semaines de traitement par lamivudine, adéfovir ou telbivudine ou après 48 semaines de traitement par entécavir ou Tenofovir. Dans cette situation, il faut d'abord s'assurer de la bonne compliance au traitement et ensuite modifier le traitement si la compliance est bonne. En cas de traitement par lamivudine, adéfovir on peut soit remplacer le traitement par des analogues plus puissants (tenofovir ou entécavir) soit ajouter un de ces analogues sans résistance croisée (ajout du ténofovir chez les patients sous lamivudine, ou telbivudine, ou ajout de l'entécavir chez les patients sous adéfovir). En cas de traitement par entécavir ou ténofovir on peut ajouter l'autre analogue pour prévenir la résistance à long terme mais on ne dispose pas actuellement de donnée sur la tolérance au long terme de cette association.

### **Comment dépister une résistance ?**

En cas d'apparition de résistance suspectée devant la ré-augmentation de la charge virale malgré une bonne compliance au traitement, la recherche des mutations spécifiques est très utile car elle permet de modifier au mieux le traitement. Avant même l'apparition d'une résistance, il est souhaitable de repérer les patients à risque de développer une résistance. Les patients ayant une charge virale détectable après 6 mois à 1 an de traitement malgré une bonne compliance au traitement ont un risque élevé de développer une résistance, et dans cette situation il est prudent de modifier le traitement en associant un analogue sans résistance croisée, surtout en cas de lésions hépatiques sévères [12].

## Comment traiter la résistance ?

En cas de développement d'une résistance, il faut adapter le traitement le plus rapidement possible avant l'augmentation des transaminases, en associant un analogue sans résistance croisée (Tableau 1) [12]. En cas de résistance à la lamivudine ou à la telbivudine, il faut associer l'adéfovir ou plutôt le ténofovir actuellement ou remplacer la lamivudine ou la telbivudine par le truvada® (emtricitabine + ténofovir). Dans cette situation il ne faut pas utiliser l'entécavir en raison du risque élevé de résistance (51% à 5 ans). En cas de résistance à l'adéfovir, il faut associer l'entécavir ou la telbivudine plutôt que la lamivudine. Le remplacement de l'adéfovir par le ténofovir est surtout utile en cas de mutation A181T/V. En cas de résistance à l'entécavir, il faut associer un analogue nucléotidique (ténofovir). En cas de résistance au ténofovir, jamais observée à ce jour, il faut faire un génotypage et un phénotypage dans un laboratoire de référence pour déterminer les résistances croisées. Il est possible que l'ajout d'entécavir, de telbivudine, de lamivudine ou d'emtricitabine soit utile. Devant des résistances multiples la situation est plus complexe. En cas de résistance à la lamivudine et à l'adéfovir on peut substituer par le truvada® ou associer ténofovir et entécavir. En cas de résistance à la lamivudine et à l'entécavir on peut associer le ténofovir ou substituer par le truvada® [12].

### Conclusion

On dispose actuellement de molécules efficaces qui permettent de contrôler la réplication virale chez la grande majorité des patients. On peut imaginer que les combinaisons thérapeutiques, qu'elles soient réalisées d'emblée ou par additions successives en contrôlant la réplication virale de façon efficace, puissent aboutir à long terme à une diminution progressive du nombre des cellules infectées et de l'ADNccc intra hépatique afin d'éliminer l'antigène HBs.

Tableau 1 :: Données de résistances croisées, obtenues in vitro pour les molécules antivirales disponibles en clinique ; (d'après C. Fournier et F. Zoulim)

	Lamivudine	Telbivudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir
Virus sauvage	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I/R	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
I169T+V173L+M250V*	R	R	R	S	S
T184G+S201I/G*	R	R	R	S	S

\*Sur un fond génétique de mutations à la position rtM204

R : résistant ; S : sensible ; I : baisse de sensibilité

## Références:

1. T. T. Chang, R. G. Gish, R. de Man, A. Gadano, J. Sollano, Y. C. Chao, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
2. C. L. Lai, D. Shouval, A. S. Lok, T. T. Chang, H. Cheinquer, Z. Goodman, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
3. C. L. Lai, E. Gane, Y. F. Liaw, C. W. Hsu, S. Thongsawat, Y. Wang, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
4. E. J. Heathcote, E. Gane, R. De Man, S. Lee, R. Flisiak, M. P. Manns, et al. A randomized double blind comparison of Tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBE AG positive chronic hepatitis B: study GS-US-174-0103. *Hepatology* 2007;46 suppl 1 (abstract):861A.
5. P. Marcellin, M. Buti, Z. Krastev, G. Germanidis, K. D. Kaita, I. A. Kotzev, et al. A randomized double blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBE AG negative chronic hepatitis B: study GS-US-174-0102. *Hepatology* 2007;46 suppl 1 abstract:290A-291A.
6. P. Marcellin, E. J. Heathcote, M. Buti, E. Gane, R. A. de Man, Z. Krastev, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.
7. M. Sherman, C. Yurdaydin, J. Sollano, M. Silva, Y. F. Liaw, J. Cianciara, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-49.
8. R. Colonna, R. E. Rose, K. Pokornowski, C. J. Baldick, B. Eggers, D. Yu, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naive and lamivudine refractory patients (Abstract). *J Hepatol* 2007;46 (suppl 1):S 294.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*;50 (2009):doi; 10.1016/j.JHep.2008.10.001.
10. G. K. Lau, T. Piratvisuth, K. X. Luo, P. Marcellin, S. Thongsawat, G. Cooksley, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
11. P. Marcellin, G. K. Lau, F. Bonino, P. Farci, S. Hadziyannis, R. Jin, 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.
12. A. S. Lok, F. Zoulim, S. Locarnini, A. Bartholomeusz, M. G. Ghany, J. M. Pawlotsky, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-65.