



Prise en charge de l'hépatite B chronique

Francesco Negro, Antoine Hadengue

Services de Gastroentérologie et d'Hépatologie et de Pathologie Clinique, Hôpitaux Universitaires, Genève

Quintessence

- Le traitement de l'hépatite B chronique a comme objectif principal la suppression durable de la réplication virale B, ce qui est associé à une amélioration de l'activité de la maladie hépatique et à une diminution de sa progression vers la cirrhose décompensée et le carcinome hépatocellulaire.
- Parmi les médicaments disponibles en Suisse, l'interféron alpha pégylé, à la double activité antivirale et immunomodulatrice, demeure le premier choix. L'interféron seul permet de contrôler la multiplication virale dans près de 40% des cas, mais comporte de nombreuses contre-indications et des effets secondaires parfois sévères.
- La lamivudine, un analogue nucléosidique inhibant la transcriptase inverse virale, peut être utilisée en cas d'échec ou de contre-indication à l'interféron. Même après plusieurs années de traitement, elle est très bien tolérée, mais son utilisation prolongée peut aboutir à la sélection de souches mutées résistantes (environ 20% par année de traitement).
- En cas de résistance génotypique à la lamivudine, un troisième médicament, l'adéfovir dipivoxil, est indiqué: son mécanisme d'action est similaire à celui de la lamivudine, mais son risque d'induire des résistances est moindre (au maximum 5% par année de traitement).
- De nouvelles molécules plus efficaces seront bientôt disponibles en Suisse: entécavir et telbivudine. Le ténofovir et l'emtricitabine, deux puissants inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine, sont aussi très actifs contre le VHB et peuvent être utilisés dans la thérapie de l'hépatite B dans certains cas particuliers, par dérogation des caisses maladie.

Summary

Chronic hepatitis B treatment

- The aim of chronic hepatitis B treatment is durable suppression of the hepatitis B virus, which in turn is associated with reduced liver disease activity and slowing of progression towards hepatic failure and hepatocellular carcinoma.
- Among the drugs currently available in Switzerland, pegylated interferon alpha, with its dual antiviral and immunomodulating activity, represents the first-line therapy. Given as monotherapy, pegylated interferon alpha suppresses viral replication in some 40% of cases, but is also burdened with numerous contraindications and side effects which are occasionally severe.
- Lamivudine, a nucleoside analogue inhibiting viral reverse transcriptase, may be used where interferon therapy fails or is contraindicated. Even after several years of continuous administration lamivudine is very well tolerated, but its prolonged use may lead to selection of resistant mutants (approximately 20% per year of treatment).
- In the event of genotypic resistance to lamivudine, a third compound, the adéfovir dipivoxil, is indicated: its mechanism of action is similar to that of lamivudine, but the risk of resistant strain selection is much lower (i.e. a maximum of 5% per year of treatment).
- New and more effective drugs (entécavir and telbivudine) are shortly to be available in Switzerland. Finally, tenofovir and emtricitabine, two powerful inhibitors of the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus, are also highly active against HBV and may be used in the treatment of hepatitis B in certain cases – albeit only with the approval of the health insurance authorities.

Introduction

L'hépatite B demeure un problème de santé publique à l'échelon mondial. Il est estimé qu'environ 350 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB), dont environ 20 000 en Suisse. La mortalité liée à ce virus est également importante: dans le monde, on estime qu'un million de décès par an est lié à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire liés au VHB [1].

Trois médicaments sont actuellement disponibles en Suisse pour le traitement de l'hépatite B chronique: l'interféron alpha pégylé (PEG-IFN- α), la lamivudine et l'adéfovir dipivoxil. Deux autres (entécavir et telbivudine) vont probablement arriver sur le marché en 2006, et deux médicaments enregistrés pour le traitement du VIH (le ténofovir et l'emtricitabine) sont aussi actifs contre le VHB. Les deux médicaments utilisables en première ligne (le PEG-IFN- α et la lamivudine) sont à la fois caractérisés par des avantages et des inconvénients qui rendent parfois difficile le choix. Nous allons d'abord décrire les résultats obtenus avec les différents médicaments et ensuite proposer une prise en charge pratique des patients atteints d'une hépatite B chronique sur la base des recommandations actuelles.

Qu'appelle-t-on réponse au traitement?

La réponse idéale serait évidemment la disparition de l'HBsAg avec séroconversion anti-HBs, normalisation des transaminases et arrêt de la progression histologique. Cet événement est rare chez les patients atteints d'une hépatite B qui reçoivent un traitement antiviral, en fait limité à 10% environ de ceux qui peuvent recevoir de l'interféron. C'est la persistance à l'intérieur des noyaux des hépatocytes d'un ADN viral super-enroulé, la matrice transcriptionnelle utilisée par le virus afin de produire ses propres protéines et entamer son cycle répliatif, peu accessible aux médicaments, et de demi-vie longue, qui explique la persistance de l'HBsAg dans la majorité des cas [2]. On sait maintenant que les chances de succès d'un traitement antiviral dépendent de la rapidité avec laquelle cet ADN super-enroulé disparaît du foie. Cette vitesse est maximale quand le système immunitaire détruit les hépatocytes infectés au cours d'une hépatite aiguë sévère ou fulminante, qui ne devient presque jamais chro-

nique. Cette vitesse est aussi plus importante chez les malades qui reçoivent de l'interféron, comparés à ceux qui sont traités par les analogues nucléosidiques [2]. La lenteur de la clairance de l'ADN viral B super-enroulé des cellules infectées rend probablement compte de la nécessité de traitement prolongé, surtout quand il s'agit d'analogues nucléosidiques ou nucléotidiques. Sachant que les chances d'éradication définitive de l'infection sont faibles voire nulles, ce qu'on appelle «réponse au traitement» est seulement la suppression profonde et durable de la multiplication virale, sans toutefois disparition de l'HBsAg. En pratique, chez les patients HBeAg-positifs l'objectif est la séroconversion anti-HBe, tandis que chez les patients atteints d'une hépatite chronique HBeAg-négative l'objectif est d'obtenir une virémie durablement inférieure à 10^5 copies/ml [1]. Ces deux objectifs sont contrôlés 6 mois après la fin du traitement. Tant la séroconversion anti-HBe qu'une virémie $<10^5$ copies/ml sont associés à une amélioration de la survie et de la survenue de complications (cirrhose décompensée ou carcinome hépatocellulaire) [3, 4]. De ce fait, ces critères représentent un très bon compromis dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement dirigé contre le VHB.

Quand traiter?

Selon les recommandations établies lors d'une conférence de consensus européenne en 2002, l'indication au traitement de l'hépatite B chronique nécessite la présence des éléments suivants:

- un ADN du VHB supérieur à $>10^5$ génomes/ml);
- des transaminases élevées (au moins deux fois la norme pendant 3-6 mois, pour l'hépatite HBeAg-positif, ou 6-12 mois pour l'hépatite HBeAg-négative);
- une histologie hépatique montrant une hépatite chronique avec activité modérée à sévère [3].

Quels médicaments?

Les traitements actuellement disponibles de l'HBV comprennent: l'interféron alpha pégylé (PEG-IFN- α), la lamivudine et l'adéfovir dipivoxil (tab. 1 .

Le PEG-IFN- α est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant une année. Par son mécanisme d'action à la fois antiviral et immunostimulant, il induit une séroconversion HBeAg/anti-HBe chez environ 40% des patients atteints d'une hépatite B chronique HBeAg-positif [5]. Chez les malades qui présentent une hépatite HBeAg-négative, le taux de réponse est de 43% pour une virémie 20 000 copies/ml. Notons que si l'objectif était une virémie inférieure à 400 copies/ml, correspondant au seuil de détection du test, le taux de réponse ne serait que de 19% [6]. La séroconversion HBsAg/anti-HBs est encore moins fréquente, obtenue chez environ 7% des patients. Malgré ces résultats assez encourageants, le traitement par PEG-IFN- α est limité par plusieurs contre-indications et grevé de nombreux effets secondaires, qui nécessitent souvent une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire. En cas de cirrhose constituée, le traitement expose non seulement à une pancytopenie profonde, mais aussi au risque de réactivation sévère de la maladie et d'insuffisance hépatique. Pour ces raisons, le traitement de la cirrhose décompensée par PEG-IFN- α est strictement contre-indiqué. La durée du traitement, notamment en cas d'hépatite HBeAg-positif, n'a pas été établie avec certitude. Il est légitime de se demander si le PEG-IFN- α ne pourrait pas être administré pendant des périodes de longueur inférieure à l'année, comme c'était le cas avec l'interféron- α standard avec une efficacité comparable. Cette possibilité est en cours d'étude.

Les facteurs prédictifs de réponse au PEG-IFN- α dans l'hépatite HBeAg-positif sont une charge virale inférieure à 10^9 copies/ml, des transaminases supérieures à 5 fois la norme et une faible concentration de HBeAg avant le traitement (<186 IU/ml) [2]. L'absence de co-infection par VIH est aussi un facteur pronostic favorable. En revanche, les facteurs prédictifs de réponse dans l'hépatite B HBeAg-négative sont moins connus: une charge virale faible, des transaminases élevées, le sexe féminin et un âge jeune semblent constituer des éléments favorables [2].

La lamivudine est un analogue nucléosidique de la cytidine qui inhibe directement l'activité de la transcriptase inverse de l'HBV. Ce traitement, qui est administré par voie orale à la dose d'un comprimé à 100 mg par jour, a pour avantage de pouvoir être bien toléré même en cas de cirrhose décompensée. Ses effets secondaires et ses contre-indications sont en fait négligeables. La durée du traitement, cependant, n'a pas été établie: une suppression durable de la multiplication virale B peut parfois demander la prise de lamivudine pendant plusieurs années. Un autre inconvénient majeur est la sélection de souches virales résistantes au traitement, dont la fréquence d'apparition est proportionnelle à la durée du traitement (15-30% à 1 an, environ 70% à 4 ans)

Tableau 1. Avantages/désavantages des traitements de l'hépatite B chronique.

	Effets secondaires	Usage en cas de cirrhose	Sélection de souches résistantes
PEG-IFN- α	+++	non	non
Lamivudine	non	oui	20% environ par an
Adéfovir dipivoxil	rare augmentation de la créatinine	oui	5% environ par an

[2]. La résistance est définie comme une augmentation de la virémie d'au moins un ordre de grandeur survenant pendant traitement par lamivudine d'un patient ayant déjà répondu à ce dernier médicament antiviral. Elle peut être génotypique (uniquement augmentation de l'ADN du VHB avec transaminases normales) ou phénotypique (si accompagnée par une augmentation aussi des transaminases). L'échappement au traitement de lamivudine par une mutation dans le gène de l'ADN polymérase virale nécessite l'introduction d'une nouvelle molécule antivirale. Le choix de ce traitement est actuellement limité à l'adéfovir dipivoxil, mais pourrait bientôt s'élargir à d'autres analogues nucléosidiques, dont l'enregistrement en Suisse est attendu au cours de l'année 2006 (telbivudine et entécavir). L'analyse *in vitro* des souches mutées développant une résistance à la lamivudine montre que ces dernières restent sensibles à l'adéfovir (et au ténofovir) alors qu'elles peuvent être également résistantes à l'emtricitabine et, d'une façon variable, à l'entécavir.

Le taux de séroconversion de HBeAg à anti-HBe induit par la lamivudine est moindre par rapport à l'interféron et se chiffre autour de 20% après une année de traitement [5, 6]. Par contre, une séroconversion à anti-HBs n'a pas été décrite jusqu'à présent. Les facteurs de réponse à la lamivudine correspondent seulement partiellement à ceux déjà décrits pour l'interféron alpha: si le niveau des transaminases est un bon facteur prédictif de séroconversion à anti-HBe, la charge virale ne l'est pas. Par contre, celle-ci est associée à un risque augmenté de sélection de souche résistant au traitement [2].

L'adéfovir dipivoxil est un analogue nucléotidique (donc phosphorylé) ayant le même mécanisme d'action que la lamivudine. Il est administré par voie orale à la dose de 10 mg par jour [7]. Actuellement, il est indiqué uniquement en cas de résistance démontrée à la lamivudine. L'apparition de résistances est rare (0%, 3% et 5,9% après un, deux et trois ans de traitement, mais avec une augmentation jusqu'à 30% dans les années suivantes) [2]. Le risque d'apparition de mutant résistant à l'adéfovir est moindre si la lamivudine est remplacée lors de l'apparition d'une résistance génotypique, c'est-à-dire sans attendre que celle-ci soit accompagnée par une nouvelle augmentation des transaminases (résistance phénotypique). Les mutants résistants à l'adéfovir sont généralement sensibles à la lamivudine et à l'entécavir. La durée du traitement par adéfovir n'est pas définie, mais ce médicament étant bien toléré, sa prise peut durer des années. Les effets secondaires de l'adéfovir sont en fait rares et consistent surtout en une augmentation réversible de la créatinine.

Le ténofovir disoproxil fumarate, un médicament apparenté à l'adéfovir déjà utilisé (et comme tel remboursé) pour l'infection par VIH,

est aussi efficace contre les souches de VHB résistant à la lamivudine. Dans une étude allemande [7], l'efficacité du ténofovir a été testée en comparaison avec celle de l'adéfovir chez des patients ayant échappé au traitement par lamivudine. Le ténofovir se démontrait plus efficace que l'adéfovir dans la suppression de la charge virale du VHB, et ce indépendamment de la présence simultanée du VIH. Après 48 semaines de traitement, la réponse virologique, définie comme niveaux d'ADN du VHB inférieurs à 10^5 copies/ml, était de 44% dans le groupe traité par adéfovir par rapport à 100% chez ceux qui avaient reçu le ténofovir. Ceux-ci n'avaient pas développé de souches résistant au traitement. Bien que la puissance du ténofovir dans cette situation soit acceptée, ce médicament n'est pas indiqué, en Suisse, pour le traitement de la résistance à la lamivudine, et son utilisation doit donc faire l'objet d'une dérogation.

Inhibiteur sélectif de l'ADN polymérase du VHB, *l'entécavir* est significativement supérieur à la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques en termes de réponse biochimique, virale et histologique [8, 9]. Ceci est aussi vrai chez les patients HBeAg-positifs que HBeAg-négatifs. Aucune résistance n'a été signalée chez les patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques après deux années de traitement avec l'entécavir. Il semblerait que l'apparition de résistance à ce traitement ne survienne que rarement (5,8% après 48 semaines de traitement) et seulement en présence de résistance préexistante à la lamivudine. Son efficacité et le faible taux de résistance ainsi que son excellente tolérance en font un traitement d'avenir de l'hépatite B chronique.

Un dernier médicament très intéressant est la *telbivudine*, dont la supériorité par rapport à la lamivudine, en termes de taux de séroconversion anti-HBe (31% par rapport à 22%) et baisse de la charge virale, a été bien montrée dans une étude récente [10]. Le taux de résistance après une année de traitement par telbivudine se situe autour de 5%, et est donc supérieur à celui de l'entécavir mais bien au-dessous du taux présenté par la lamivudine.

Il est possible que l'entécavir et la telbivudine soient disponibles sur le marché suisse à partir de la deuxième moitié du 2006.

Comment choisir le traitement?

Les recommandations actuelles sont basées sur les conclusions de la conférence de consensus sur l'HBV de 2002 [1] et la disponibilité sur le marché du PEG-IFN- α , qui a suivi cette conférence. Le PEG-IFN- α est le traitement de premier choix, de la durée d'une année. En cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à ce traite-

ment, la lamivudine est indiquée. Dans ce dernier cas, le traitement doit être poursuivi pendant six mois après la séroconversion à HBeAg (chez les patients HBeAg-positifs). La durée du traitement chez les patients anti-HBe-positifs n'est pas établie, mais elle pourrait durer au moins six mois au-delà d'une réponse virologique avec ADN du VHB non décelable (confirmée à deux reprises à deux mois d'intervalle). En cas de récurrence à l'arrêt du traitement, la lamivudine peut être réintroduite comme traitement d'entretien, pourvu qu'il n'y ait pas de résistance. Dans ce dernier cas de figure, le seul médicament remboursé en Suisse est, à l'heure actuelle, l'adefovir dipivoxil. Il est conseillé de remplacer la lamivudine dès l'apparition d'une résistance génotypique, c'est-à-dire sans attendre que l'augmentation de la virémie soit associée à une perturbation des transaminases. A l'heure actuelle, il n'y a pas de données suggérant un intérêt

particulier à utiliser des combinaisons thérapeutiques.

En conclusion, le PEG-IFN- α s'impose comme le médicament de premier choix. Son association à la lamivudine, cependant, n'en augmente pas l'efficacité. Chez les patients n'ayant pas répondu au PEG-IFN- α ou présentant des contre-indications, comme en cas de cirrhose décompensée, l'usage prolongé de la lamivudine est limité par l'apparition fréquente de mutations et l'échappement au traitement nécessite l'usage de nouveaux antiviraux. L'adefovir est actuellement le traitement de choix en cas d'apparition de résistance à la lamivudine. Son efficacité est confirmée par de nombreuses études et le risque d'émergence de résistance est très faible. D'autres antiviraux sont déjà disponibles, comme le ténofovir, ou seront bientôt sur le marché, comme l'entécavir et la telbivudine, qui semblent être très prometteurs.

Références

- 1 EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement. *J Hepatol* 2003;39 (suppl 1):S3-25.
- 2 Perrillo RP. Therapy of hepatitis B - viral suppression or eradication? *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S182-93.
- 3 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
- 4 Ilceje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
- 5 Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365:123-9.
- 6 Marcellin P, Lau GK, 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. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
- 7 Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-5.
- 8 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: 1001-10.
- 9 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; 354:1011-20.
- 10 Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-36.

Dr Francesco Negro
Divisions of Gastroenterology
and Hepatology and
of Clinical Pathology
University Hospitals
24 rue Micheli-du-Crest
CH-1211 Genève 14
Francesco.Negro@hcuge.ch