

Nouveaux traitements anti-viraux de l'hépatite B

En quelques années, les connaissances sur l'épidémiologie de l'infection virale B en France, la précision croissante des outils permettant de quantifier la virémie B et la mise à la disposition des cliniciens de nouvelles molécules thérapeutiques ont profondément renouvelé l'approche du traitement de l'hépatite B. Ce mouvement ne fait que commencer car, d'une part l'infection virale B apparaît de plus en plus complexe, d'autre part, l'arrivée de nouvelles molécules thérapeutiques va se poursuivre, offrant des possibilités de combinaisons multiples.

Situation actuelle en France

Deux études épidémiologiques multicentriques ont récemment démontré [1, Zarski communication personnelle] qu'en 2003, en France, la majorité des malades suivis par les équipes hospitalières pour infection chronique par le VHB était infectée par un mutant pré-C. L'expression sérique de l'antigène HBe correspondant à une infection par un virus « sauvage » est donc désormais minoritaire. Devant la découverte d'un antigène HBs sérique, la recherche de la réplication virale doit donc reposer sur la détection de l'ADN-VHB, même si la détermination du statut vis-à-vis de l'antigène HBe et de l'anticorps anti-HBe reste précieuse, comme la recherche d'une surinfection par le VHD, le VIH ou le VHC.

Progression des outils virologiques

La définition d'un « porteur sain » reposait il y a quelques années sur la négativité de la recherche de l'ADN-VHB par technique d'hybridation moléculaire. La simplification et la généralisation de l'utilisation des techniques de PCR, leur précision croissante qui permet actuellement de descendre au seuil de 200 copies/ml, ont paradoxalement compliqué le travail du clinicien en lui dévoilant une réalité bien plus complexe. Une standardisation de l'expression des résultats serait très souhaitable pour simplifier la comparaison des résultats, et en particulier pour faciliter le suivi chez un même malade.

Au cours des hépatites chroniques à virus sauvage avec antigène HBe sérique l'ADN-VHB est le plus souvent $> 10^5$ copies/ml ou 5 log et peut être mesuré au-delà de 10^{10} copies/ml ou de 10 log. Au cours des hépatites chroniques à mutant pré-C avec anticorps anti-HBe sérique, la virémie est le plus souvent moindre, entre 10^4 copies/ml ou 4 log et 10^8 copies/ml ou 8 log. Chez les porteurs « inactifs » de l'antigène HBs, l'ADN-VHB fluctue entre l'indéteçtabilité et 10^5 copies/ml ou 5 log. Une virémie entre 4 et 5 log peut donc correspondre à ces 3 situations et il est donc très difficile d'évaluer un porteur de l'antigène HBs sur une seule détermination. La surveillance dans le



X. CAUSSE (Orléans)

temps est un élément majeur pour évaluer un malade porteur de l'antigène HBs.

Qui surveiller et ne pas traiter en 2004 ?

La dénomination de porteur inactif a désormais remplacé celle de « porteur sain ». Elle désigne un porteur chronique de l'antigène HBs à transaminases constamment normales (la normalité de 6 mesures consécutives de l'ALAT effectuées mensuellement est souhaitable), avec anticorps anti-HBe sérique, avec ADN-VHB indéteçtable par méthode d'hybridation moléculaire ou < 5 log ou 10^5 copies/ml par PCR, sans élévation des γ -globulines ni de l' α FP et avec une échographie hépatique normale. Un tel porteur inactif, s'il reste asymptomatique, peut être simplement surveillé par une consultation annuelle avec vérification de la normalité de l'ALAT et de l'absence d'exacerbation de la réplication virale.

On parle d'hépatite en phase de tolérance immunitaire chez un sujet encore jeune, asymptomatique et contaminé dans l'enfance, qui peut être porteur de l'antigène HBe ou de l'anticorps anti-HBe, mais a une réplication virale élevée ou très élevée mesurée par l'ADN-VHB et l'absence de cytolyse hépatique ou d'élévation des γ -globu-

lines. Cette phase de tolérance immunitaire peut se rompre à l'adolescence, plus rarement dans l'enfance, ou à l'âge adulte. L'expérience clinique a montré l'inefficacité de l'IFN à éradiquer le VHB dans cette situation et il est recommandé de surveiller ces patients pour ne leur proposer un traitement que lorsque l'apparition d'une cytolysé témoigne de la rupture de l'immuno-tolérance. Dans cette situation, une surveillance trimestrielle de l'ALAT est recommandée.

On parle de *phase de quiescence* chez un malade qui, spontanément ou après traitement, a vu disparaître sa cytolysé hépatique et diminuer sa répllication virale (négativité par méthode d'hybridation ou virémie $< 5 \log$ par PCR). Ceci s'observe en cas d'infection à virus sauvage après disparition de l'antigène HBe ou mieux séroconversion anti-HBe. En cas d'infection à mutant pré-C, cette situation est encore plus fréquente et parfois difficile à distinguer du portage inactif si l'on n'a pas de données issues d'une surveillance antérieure. L'évolution de cette phase de quiescence diffèrera selon que le malade est infecté par un virus sauvage ou par un mutant pré-C. En cas d'infection par un virus sauvage et après séroconversion anti-HBe, une poussée cytolytique peut signifier l'émergence d'un mutant pré-C, ou au contraire et le plus souvent dans un contexte d'immunodépression, accompagner une séroréversion HBe. Cette phase de quiescence peut prendre fin spontanément en cas d'infection par le mutant pré-C où alternent les phases de répllication virale avec cytolysé et les phases de quiescence, à un rythme imprévisible, chaque poussée cytolytique aggravant l'évolution de l'hépatopathie et pouvant, en cas de cirrhose entraîner sa décompensation [2]. En cas de quiescence spontanée chez un malade infecté par un mutant pré-C, il est raisonnable de surveiller l'ALAT tous les 3 mois et l'ADN-VHB 1 fois par an, la réascension de l'une ou l'autre conduisant à proposer une biopsie hépatique avant éventuel traitement. En cas de quiescence après séroconversion anti-Hbe, la même surveillance semble raisonnable les 2 premières années et peut ensuite être espacée.

Quelles hépatites B traiter en 2004 ?

Place de la biopsie

La biopsie du foie permet un bilan architectural précis, une évaluation de l'activité inflammatoire et du degré de fibrose hépatique, elle permet en outre de rechercher des signes de répllication virale par une simple immunohistochimie anti-HBc. Ceci est particulièrement précieux quand on soupçonne une hépatite chronique à mutant pré-C avec des signes biologiques de sévérité, par exemple une élévation des γ -globulines et sans que l'ADN-VHB sérique ait permis de détecter une répllication virale sérique. La recherche de l'ADN super-enroulé ou cccDNA est actuellement du domaine de la recherche, mais sera peut-être un élément décisionnel à l'avenir [3]. La biopsie donne en outre une évaluation de la surcharge martiale, parfois consécutive à des poussées cytolytiques, par la coloration de Perls et peut déceler des comorbidités. Aussi, la récente conférence internationale de consensus sur l'hépatite B a-t-elle recommandé la réalisation d'une biopsie hépatique avant traitement [4].

Place des tests non invasifs de fibrose hépatique

Elle devrait se préciser dans un avenir proche. Le Fibrotest* a montré son intérêt pour l'évaluation non invasive de la fibrose dans cette situation [5]. L'utilisation des tests non invasifs, en facilitant la surveillance au cours du temps, permettra certainement de limiter la biopsie à des étapes décisionnelles.

Il existe un consensus pour traiter les hépatites chroniques modérément ou sévèrement actives à l'histologie et pour surveiller les hépatites minimales. Doivent donc être traitées les hépatites à antigène HBe sérique qui présentent une cytolysé persistante après 3 à 6 mois d'observation et un ADN-VHB sérique $> 5 \log$, les hépatites chroniques à anticorps anti-HBe sérique en phase de répllication active (ADN-VHB $> 5 \log$), les malades porteurs

de l'antigène HBs et présentant des manifestations extra-hépatiques de l'infection à VHB attribuables à l'infection du fait de la virémie. Les cirrhoses compensées doivent également être traitées. Il semble préférable de réserver le traitement des cirrhoses B décompensées aux centres pouvant réaliser la transplantation hépatique. Il n'y a pas de consensus pour proposer de traitement antiviral aux hépatites aiguës B. La transplantation hépatique doit être envisagée en cas d'hépatite fulminante B [4].

La détermination du génotype viral n'intervient pas, à l'heure actuelle, dans la décision de traiter une hépatite chronique à VHB.

Comment traiter une hépatite chronique B en 2004 ?

Les hépatites chroniques actives à antigène HBe sérique, en l'absence de cirrhose, peuvent être traitées par interféron alpha (5 MU/j ou 9-10 MU 3 fois/semaine, ou chez l'enfant 6 MU/m² 3fois/semaine, durant 4 à 6 mois) [6] ou par l'analogue nucléosidique lamivudine (100 mg/j pour au minimum 1 an), ou par l'analogue nucléotidique adéfovir (10 mg/j pour au minimum 1 an). Une faible répllication virale, une cytolysé avec ALAT ≥ 3 fois la normale sont des éléments prédictifs de réponse favorable à l'interféron. Le choix du traitement sera en pratique fait avec le patient informé des résultats thérapeutiques et des effets secondaires des différentes molécules. En cas de cirrhose, de contre-indication, d'inefficacité ou d'intolérance à l'interféron, on aura d'emblée recours à la lamivudine ou à l'adéfovir. Après initiation du traitement, il est raisonnable d'évaluer la réponse en mesurant l'ALAT et l'ADN-VHB quantitatif à 3 et 6 mois ; en cas d'absence de diminution de la répllication virale, on discutera l'adjonction d'une seconde molécule. Un traitement par lamivudine ou adéfovir doit être poursuivi au minimum 6 mois après la réponse virologique (chute de l'ADN-VHB, disparition de l'antigène HBe ou mieux

séroconversion anti-HBe), faute de quoi on expose le malade à une rechute précoce. L'arrêt du traitement est pour cette raison, difficilement envisageable chez un malade cirrhotique. L'idéal serait d'obtenir une séroconversion anti-HBs avant d'interrompre le traitement et il a été proposé de poursuivre le traitement tant que celui-ci contrôlait la cytolysé hépatique. Globalement, l'association d'une normalisation des transaminases, d'une séroconversion anti-HBe et d'une disparition ou d'une diminution au-dessous de 5 log de l'ADN-VHB est obtenue chez moins de 30 % des malades, une séroconversion anti-HBs chez moins de 10 %, même avec des traitements prolongés. Les buts ultimes du traitement sont de prévenir l'apparition d'une cirrhose ou sa décompensation, de prévenir ou de différer la survenue d'un carcinome hépatocellulaire, ou du décès lié à l'hépatopathie virale B. La lamivudine, molécule habituellement bien tolérée, favorise malheureusement l'émergence croissante au cours du temps (70 % à 4 ans) de mutants résistants (YMDD...) avec rebond répliatif, puis cytolytique qui peut être dangereux en cas d'hépatopathie évoluée [7-8]. La survenue de mutants résistants fait ainsi perdre le bénéfice histologique [9-10]. La recherche de ces mutants, actuellement réservée à quelques laboratoires spécialisés, n'est à ce jour pas prise en charge par l'assurance maladie. Le rebond répliatif, précédé par l'émergence de la mutation génotypique, doit faire décider d'une modification thérapeutique avant la survenue du rebond cytolytique, surtout chez les malades les plus sévères [11]. On dispose de moins de recul avec l'adéfovir, mais les mutations semblent beaucoup moins fréquentes (< 2 % à 2 ans), alors qu'une surveillance de la fonction rénale est nécessaire [12]. Si le traitement a été interrompu avant qu'une résistance n'apparaisse et qu'une rechute survient, il peut être réintroduit.

Les hépatites chroniques actives à anticorps anti-HBe sériques peuvent être traitées par interféron alpha (5 à 6 MU 3 fois/semaine, durant 12 à 24 mois) dans le but d'obtenir un arrêt prolongé de la répliation virale, de la

cytolysé et une amélioration histologique [13-15]. En cas de cirrhose, de contre-indication, d'inefficacité ou d'intolérance à l'interféron, on aura recours à la lamivudine ou à l'adéfovir aux posologies indiquées plus haut. Dans cette situation, il est encore plus difficile de savoir quand arrêter le traitement et, s'il est bien toléré, il peut être poursuivi pendant plusieurs années.

En cas d'échappement à la lamivudine, il est recommandé d'ajouter l'adéfovir. Il n'est pas apparu à ce jour de résistance croisée, les mutants-résistants à la lamivudine sont sensibles à l'adéfovir et les mutants-résistants à l'adéfovir sont sensibles à la lamivudine. On ne sait pas actuellement s'il faut poursuivre cette bithérapie ou interrompre une des deux molécules après quelques mois d'association, mais certaines données plaident pour la poursuite de la bithérapie. Cette absence de résistance croisée plaiderait aussi pour une bithérapie d'emblée dans les situations critiques, en particulier les cirrhoses décompensées où un rebond cytolytique pourrait être fatal. Compte tenu de l'apparente bonne tolérance de l'association adéfovir-lamivudine [16], de son intérêt pour éviter l'apparition de mutants résistants, cette association apparaît intéressante en première intention, ce qui mériterait d'être validé par des études contrôlées sur le long terme. Quand un malade cirrhotique est éligible pour une transplantation hépatique, le traitement ne se conçoit qu'en lien étroit avec l'équipe de transplantation, dans le but d'amener à la transplantation un malade avec une répliation minimale et, si possible, sans avoir sélectionné de mutant.

La récidence d'hépatite B après transplantation relève d'un traitement par lamivudine, ou adéfovir avec une surveillance étroite de la fonction rénale, outre l'indispensable prévention par γ -globulines spécifiques anti-HBs.

Quelles perspectives pour l'avenir proche ?

La forme pégylée de l'interféron alpha a montré sa supériorité sur la forme classique, en termes de normalisation

des transaminases, d'annulation de la répliation virale et de séroconversion anti-HBe [17] et devrait la remplacer dès l'AMM obtenue (dossier européen en cours d'instruction).

Des combinaisons de lamivudine et d'interféron ont été tentées et semblent limiter l'apparition de mutants-résistants à la lamivudine [18-20]. Des associations de PEG-IFN, de lamivudine, d'adéfovir sont en cours d'évaluation selon des séquences et des posologies variées destinées à obtenir le meilleur rapport efficacité/tolérance, car l'avenir semble bien être aux associations thérapeutiques. L'entécavir, le ténofovir, l'emtricitabine (FTC), la clévudine (L-FMAU), la telbivudine font l'objet d'essais thérapeutiques et s'ajouteront probablement bientôt à cet arsenal [21].

Conclusion

Le traitement de l'hépatite chronique virale C a connu au cours de la décennie écoulée une progression remarquable. Même si le virus B apparaît plus compliqué à traiter et si son éradication demeure actuellement utopique du fait de son intégration hépatocytaire, les progrès thérapeutiques en cours ou à venir promettent une décennie de bouleversements stimulants à tous ceux qui prennent en charge des malades chroniquement infectés par le VHB. La rapidité de ces progrès rendra d'autant plus rapidement obsolète cette mise au point.

RÉFÉRENCES

1. Cadranel JF, Lesgourgues B, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Lahmek P *et al.* Epidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite B en France : résultats d'un observatoire national. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : A 123.
2. Bonino F, Brunetto MR. Chronic HBeAg negative, anti-HBe positive hepatitis B : an overview. The European Association for the Study of the Liver. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva, September 13-14, 2002. Program and Manuscripts : 265-72.



3. Delmas J, Schorr O, Jamard C, Gibbs C, Trepo C, Hantz O *et al.* Inhibitory effect of adefovir on viral DNA synthesis and covalently closed circular DNA formation in duck hepatitis B virus-infected hepatocytes in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 425-33.
4. The EASL Jury. *J Hepatol* 2003 ; 38 : 533-40.
5. Poynard T, Imbert-Bismuth F, Ratzu V, Naveau S, Thabut D, Lebrech D *et al.* Valeur diagnostique des marqueurs biochimiques (fibrotest-actitest) dans les maladies chroniques du foie : une alternative non-invasive à la biopsie du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 775.
6. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon alpha for HBeAg positive chronic hepatitis B. The European Association for the Study of the Liver. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva, September 13-14, 2002. Program and Manuscripts : 137-54.
7. Yuen AF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001 ; 34 : 785-91.
8. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C *et al.* Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 687-96.
9. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL *et al.* Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 105-17.
10. Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Shue K, Keene O, Farrell G. Effects of lamivudine on disease progression and development of liver cancer in advanced chronic hepatitis B : a prospective double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2003 ; 38 : 262A-263A.
11. Si Ahmed SN, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L, Johnson M *et al.* Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002 ; 32 : 1078-88.
12. Yang H, Westland C, Delaney WE, Angus PW, Locarnini SA, Kitis G *et al.* Complete genotypic and phenotypic analyses of HBV mutations identified in HBe Ag-negative chronic hepatitis B patients receiving 96 weeks of adefovir dipivoxil (ADV). *Hepatology* 2003 ; 38 : 705A.
13. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001 ; 120:1828-35.
14. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM *et al.* Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients : a long term cohort study. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 263-70.
15. Hadziyannis SJ. Interferon alpha therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 280-2.
16. Peters M, Hann HW, Martin P, Heathcote E, Buggisch P, Moorat AE *et al.* Adefovir dipivoxil (ADV) alone and in combination with lamivudine (LAM) suppresses lam-resistant hepatitis B (HBV) replication : 16 week interim analysis. *J Hepatol* 2002 ; 36 : suppl 6-7.
17. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T *et al.* Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
18. Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, Andreani T, Chazouilleres O, Carbonell N *et al.* Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone; results of a pilot study. *Hepatology* 2001 ; 34 : 573-7.
19. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D *et al.* Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 406-411.
20. Santantonio T, Niro GA, Sinisi E, Leandro G, Insalata M, Guastadisegni A *et al.* Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients : a controlled pilot study. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 799-804.
21. Buti M, Esteban R. Entecavir, FTC, LFMAU, LDT *and others.* The European Association for the Study of the Liver. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva, September 13-14, 2002. Program and Manuscripts : 227-34.

Abréviations :

- ADN-VHB : acide désoxy-ribo-nucléique du virus de l'hépatite B
- ALAT : alanine amino-transférase
- DNA : desoxyribonucleic acid
- IFN : interféron
- MU : millions d'unités
- PCR : polymerase chain reaction
- VHB : virus de l'hépatite B
- VHC : virus de l'hépatite C
- VHD : virus de l'hépatite D
- VIH : virus de l'immuno-dépression humaine

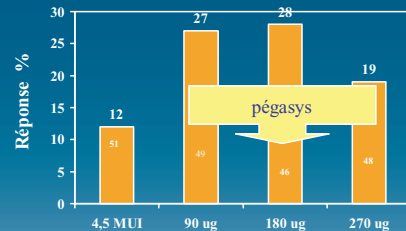
TRAITEMENT

ALAT > 3 N et ADN-VHB faible (seuil ?)

- IFN α 5 MU/j ou 9-10 MU x 3/s x 4-6 mois (sauvage), 5-6 MU x 3/s x 12-24 mois (pré-C)
 - sauf cirrhose décompensée,
 - évaluation efficacité/tolérance à 3 mois,
 - bientôt PEG-IFN
- lamivudine 100 mg/j x des années
- adéfovir 10 mg/j x des années
- essais thérapeutiques d'association

Traitement de l'hépatite chronique B Ag HBe+ par PEG-interféron α -2a (24 semaines)

réponse : perte de l'antigène HBe, ADN du VHB < 5,10⁵ copies/ml et ALAT normales.



P=0.036

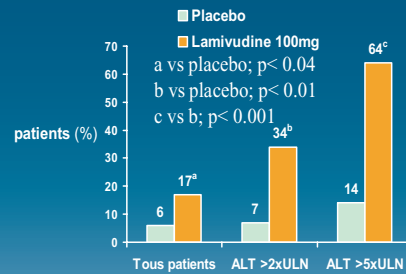
AASLD 2002 - D'après WGE Cooksley et al, Brisbane, Australie, abstract 846 actualisé

TRAITEMENT

ALAT < 3 N et ADN-VHB élevé (seuil ?)

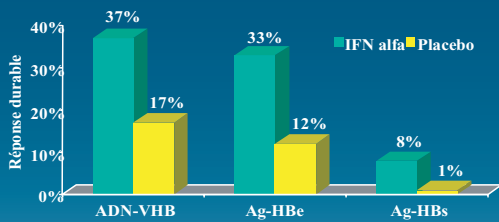
- lamivudine 100 mg/j des années
- adéfovir 10 mg/j des années
- essais thérapeutiques d'association

Séroconversions HBe induites par lamivudine chez des malades asiatiques à ALAT initialement élevées



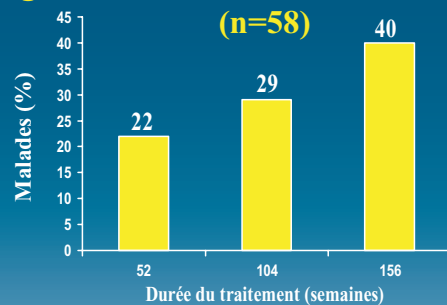
Chen et al, Hepatology 2000

Réponse à l'IFN- α des hépatites chroniques Ag-HBe +



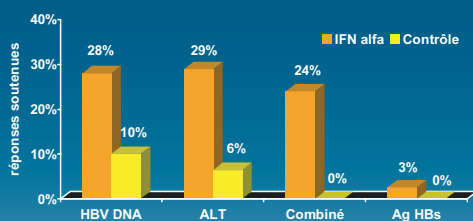
15 études contrôlées de 4-6 mois d'IFN, revues par Wong Ann Intern Med 1993:312

Les séroconversions anti-HBe augmentent avec la durée du traitement (n=58)



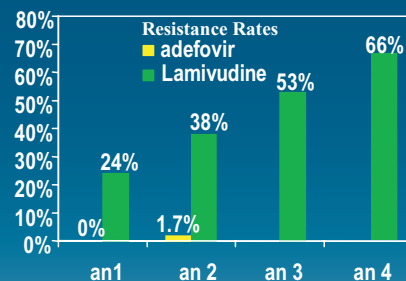
Liau et al, Gastroenterology 2000

Réponse à l'IFN- α des hépatites chroniques anti-HBe +



4 études contrôlées de 6-12 mois d'IFN, revue par Alberti, Gastro 2001:1835

Résumé : risque de mutations



Lai C et al, N Engl J Med 1998.
Leung NWY et al, J Hepatology 1999.
A Chang T et al, Antiviral Therapy 2000.
Leung, EASL, 2002.

