

LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE B APRES LA CONFERENCE DE CONSENSUS

Jean-Pierre ZARSKI Département d'Hépatogastroentérologie CHU de Grenoble – BP 217 – 38043 GRENOBLE CEDEX 9 Unité INSERM U 548 – Grenoble

Le traitement de l'hépatite virale chronique B doit être entrepris en fonction du stade de la maladie et donc de bonnes connaissances physiopathologiques. On rappelle que l'hépatite virale chronique B évolue en trois phases, une phase de tolérance immunitaire où très souvent la réplication virale est importante, mais les lésions histologiques sont faibles car l'activité nécrotico-inflammatoire est modérée, une seconde phase de conflit immunologique au moment où va survenir la séroconversion antigène en anticorps anti-HBe où là, l'activité nécrotico-inflammatoire est importante et les lésions de fibrose se constituent, et enfin, une troisième phase d'arrêt total de la multiplication virale mais où souvent les lésions histologiques sont déjà constituées. A chaque phase, des phénomènes de réactivation virale peuvent survenir. Pour le traitement, il faut également distinguer les deux types d'hépatite chronique B, c'est à dire l'hépatite B à virus sauvage ou antigène HBe positif et l'hépatite B à virus mutant ou anticorps anti-HBe positif. En ce qui concerne la thérapeutique, outre l'interféron alpha recombinant pour lequel on dispose de résultats de très nombreuses études, il existe maintenant de nombreux analogues de nucléosides et de nucléotides dont l'efficacité, même modérée, a été démontrée au cours d'essais contrôlés et randomisés. I – L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE B ANTIGENE HBe POSITIF ou A VIRUS SAUVAGE 1°) L'interféron alpha recombinant De nombreux essais contrôlés et randomisés ont été publiés ainsi que des méta-analyses. Les critères de jugement ont souvent été différents. Quoi qu'il en soit, la principale méta-analyse incluant 24 essais randomisés pour un total de 1299 patients, dont 444 n'ayant pas reçu de traitement, montre les résultats suivants : une disparition de l'ADN du VHB dans 23,4 % des cas, une clairance de l'antigène HBe dans 24,3 % des cas, une normalisation des transaminases dans 26,2 % des cas, et une clairance de l'antigène HBs dans 5,6 % des cas (1). Pour l'ensemble de ces marqueurs, la différence était statistiquement significative par rapport à l'utilisation d'un placebo ou de l'absence de traitement. Une amélioration histologique était toujours mise en évidence. Le meilleur rapport coût-efficacité semble être d'utiliser l'interféron alpha sous-cutané 3 fois/semaine à la posologie de 9 – 10 MUI. A long terme, la méta-analyse effectuée seulement sur 12 essais et incluant 1975 patients suivis entre 2,1 et 8,9 ans (moyenne = 6,1 ans), montre une disparition de l'antigène HBs dans 11,4 % des cas, mais surtout une amélioration de l'histoire naturelle avec un moindre risque de décompensation de la cirrhose et du développement du carcinome hépatocellulaire. Au total, l'interféron alpha diminue la mortalité des patients. Toutefois cette molécule ne peut être réservée qu'à quelques malades ayant de bons facteurs prédictifs de réponse : essentiellement un ADN du VHB < 100 pg/ml, de faibles quantités d'antigène HBc par immunofluorescence dans le foie, un niveau élevé d'activité des aminotransférases, une infection acquise à l'âge adulte et une origine non asiatique. Quelques études et une méta-analyse ont également suggéré que l'utilisation d'une corticothérapie préalable pouvait améliorer le résultat mais cette amélioration ne semble réellement significative que chez les patients ayant des transaminases faiblement augmentées. L'interféron pégylé alpha 2a a également été récemment testé au cours d'un essai contrôlé et randomisé de phase II incluant 194 patients et comparant les doses de 90 – 180 et 270 µg à l'interféron alpha 2a 4,5 MUI 3 fois/semaine pendant 24 semaines. A la fin de la période de suivi, une clairance de l'antigène HBe était observée dans 35 % des cas chez les patients ayant reçu la dose de 180 µg et de 25 % chez ceux ayant reçu de l'interféron alpha 2a conventionnel. Le taux de réponse était significativement supérieur chez les patients ayant un génotype B par rapport à ceux ayant un génotype C. Ces résultats obtenus chez les malades ayant de bons facteurs de réponse devront être confirmés chez

d'autres groupes de patients. 2°) LA LAMIVUDINE (ZEFFIX®) La Lamivudine est un L-nucléoside analogue de la dideoxycytidine. Cette molécule a une activité inhibitrice sur la transcriptase inverse du VIH et du VHB. Sur le plan moléculaire, elle agit en inhibant de façon compétitive l'incorporation de deoxycytidine associée à un effet terminateur de la chaîne de la synthèse de la chaîne d'ADN viral. A la posologie de 100 mg/jour per os, après un an de traitement, le taux de séroconversion anti-HBe est de l'ordre de 18 % et s'associe à une amélioration de l'activité histologique dans 38 % des cas et de la fibrose dans 47 % des cas (2). La durée idéale de traitement reste à définir mais on sait que la proportion de séroconversion anti-HBe augmente progressivement avec le temps : 29 % à 2 ans, 40 % à 3 ans, et 47 % à 4 ans. Le principal facteur de réponse est l'activité sérique des transaminases. Le taux de réponse est de 38 % lorsque les ALAT sont > 2 N alors qu'il n'est que de 9 % lorsqu'elles sont < 2 N. La durabilité de la séroconversion anti-HBe a été essentiellement appréciée dans une étude où elle était de 83 %. Le principal problème avec la Lamivudine est la survenue de mutations dans la zone catalytique de la polymérase désignée YMDD. Le taux de mutation se situe entre 16 et 23 % après un an de traitement, 42 % après deux ans et 53 % après trois ans. L'apparition d'une résistance virale est marquée d'abord par une reprise progressive de la multiplication virale appréciée par une technique sensible (PCR quantitative) puis 2 ou 3 mois plus tard, par la remontée de l'activité sérique des aminotransférases. Les lésions histologiques restent le plus souvent stables un an après l'apparition de la résistance mais vont progressivement en s'aggravant, environ 3 ans plus tard (3). Des exacerbations graves de l'hépatopathie ont également été soulignées en particulier chez les patients ayant une maladie sévère telle une cirrhose. Les principaux facteurs prédictifs de la survenue d'une mutation sont le niveau pré-thérapeutique des aminotransférases et de l'ADN du VHB. L'association Lamivudine – Interféron peut également être utilisée. Deux essais ont été publiés dont l'un contrôlé portant sur de faibles effectifs, ne montrant pas d'amélioration de l'efficacité biologique et virologique mais par contre, l'absence d'apparition de mutant YMDD. 3°) L'ADEFOVIR DIPIVOXIL L'Adéfovir dipivoxil (HEPSERA) appartient à une nouvelle famille de drogues antivirales, les phosphonates de nucléosides acycliques. Ces molécules monophosphorylées sont des inhibiteurs des virus à ADN. L'Adéfovir dipivoxil inhibe l'action des ADN polymérases et les transcriptases inverses par l'inhibition compétitive avec la désoxyadénosine triphosphate et par un mécanisme de terminaison de synthèse de l'ADN. Le principal essai contrôlé et randomisé ayant inclus 515 patients divisés en 3 groupes (30 mg, 10 mg ou placebo) a permis de montrer une disparition de l'ADN du VHB appréciée par une technique PCR dans 21 % des cas contre 0 dans le placebo à la posologie de 10 mg/jour et une séroconversion anti-HBe dans 12 % des cas contre 6 %. Une amélioration histologique était également observée dans 53 % des cas (4). Aucun effet indésirable n'était observé. L'Adéfovir dipivoxil entraîne une faible prévalence de mutation. Cette mutation est située dans le domaine D de la polymérase (mutation N 236 P). Sa prévalence faible est de 0 % à 1 an et de 1,6 % (2/124) à 2 ans. L'Adéfovir dipivoxil est efficace sur les mutants de résistance YMDD à la Lamivudine (5). Une étude récente, portant toutefois sur un faible effectif, a montré une efficacité en terme de diminution de la charge virale identique dans le groupe traité par Adéfovir dipivoxil seul et dans celui traité par une bithérapie Lamivudine à Adéfovir. Par ailleurs, les mutants de résistance Adéfovir sont sensibles à la Lamivudine. Un essai contrôlé récent a comparé l'association de Lamivudine et d'Adéfovir à la Lamivudine seule chez 115 patients traités pendant 104 semaines. A l'issue du traitement, aucune différence statistiquement significative n'était observée en ce qui concerne la perte de l'antigène HBe (19 % pour la bithérapie versus 20 % pour la monothérapie). Par contre, une incidence plus élevée de mutation YMDD était observée dans le groupe Lamivudine seul. Proche de l'Adéfovir, le Ténofovir qui est également un analogue nucléotidique acyclique est également efficace in vitro et in vivo sur le VHB comme cela a été démontré, en particulier chez les co-infectés. 4°) LES AUTRES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES Plusieurs analogues de nucléosides sont actuellement en cours d'essais thérapeutiques. On doit citer l'Entécavir, analogue de la guanosine, ayant à la fois un effet sur les premières étapes d'initiation puis d'élongation de la chaîne et qui a une forte efficacité en terme de réduction de la charge virale en comparaison à la Lamivudine. Dans un essai portant sur une durée de 24 semaines, l'Entécavir à la posologie de 0,5 mg/kilo permet une négativation de l'ADN du VHB dans 83,7 % des cas contre 57,5,

chez ceux traités par Lamivudine. Toutefois, une séroconversion HBe n'est observée que chez peu de patients. L'intérêt de cette molécule est qu'elle pourrait également être efficace sur les mutants YMDD liés à la Lamivudine. L'Emtricitabine ou FTC est un analogue de la cytosine actif sur le VHB et le VIH. Un essai randomisé récent utilisant plusieurs posologies pendant une durée de 48 semaines a montré une perte de l'antigène HBe dans 40 % des cas avec une diminution de la charge virale allant de 2,59 à 2,92 log de copies/ml. Toutefois des mutations de résistance peuvent être observées allant de 6 à 12 % après un an de traitement. La Clévidine ou L-FMAU est un analogue de la pyrimidine, actif uniquement sur le VHB. On dispose pour cette molécule uniquement d'essais de phase I-II. Une réduction importante de la charge virale est observée allant, selon la posologie, de 2,48 à 2,95 log de copies/ml. Une étude ouverte, multicentrique récente ayant testé des doses de 10, 50, 100 et 200 mg pendant 28 jours, a permis de montrer une perte de l'antigène HBe chez 28 % des malades avec une séroconversion chez 19 % d'entre eux, sans effet indésirable et sans émergence de mutation. Cette molécule semble bien tolérée et ne pas entraîner de mutation de résistance. Enfin, les analogues lévogyres tels la b-L-Thymidine (L-dT) sont en cours d'essai thérapeutique et devraient faire l'objet, prochainement, de premières publications. Au total, le traitement de l'hépatite virale chronique B antigène HBe positif doit se penser dans le contexte de la physiopathologie de la maladie et des molécules à notre disposition (6). Si le malade a de bons critères prédictifs de réponse, ce qui est rare, c'est à dire une charge virale faible, et une activité marquée, il est possible de faire un essai par l'interféron à la posologie de 9-10 MUI sous-cutanés 3 fois/semaine pendant 4 à 6 mois. En l'absence de diminution de la charge virale, après 3-4 mois de traitement, il est inutile de poursuivre. Chez les autres malades ayant une hépatite virale chronique B active, modérée à sévère ($F^3 \geq 2$), il paraît logique d'utiliser en première intention la Lamivudine ou l'Adéfovir dipivoxil pour une durée de traitement qui reste à déterminer mais en tout cas jusqu'à obtention d'une séroconversion durable de l'antigène HBe. En cas d'apparition de mutation de résistance à la Lamivudine, il est logique d'entreprendre un traitement par l'Adéfovir dipivoxil avec une période de chevauchement uniquement chez les malades ayant une maladie sévère. Chez les malades ayant une hépatite virale chronique B minime, il est inutile d'entreprendre un traitement mais il faut surveiller le patient (transaminases, ADN du VHB et biopsie hépatique fréquents). L'avenir est représenté par les associations thérapeutiques utilisant peut-être un ou plusieurs antiviraux et l'interféron pégylé mais la meilleure association reste à déterminer.

II – L'HEPATITE CHRONIQUE B ANTIGENE HBe NEGATIF ou A VIRUS MUTANT 1°) L'interféron alpha recombinant Le traitement de l'hépatite virale chronique B antigène HBe négatif ou à virus mutant a longtemps reposé sur l'interféron alpha-recombinant. Onze études ont été publiées, les malades étant traités avec une dose médiane d'interféron de 6 MUI sous-cutanés 3 fois/semaine (extrêmes 3 – 14) pour une période médiane de 6 mois (2-24). Toutefois l'étude la plus importante a été rapportée par Mannesis et Hadzyannis (7). En effet, dans cette étude, les malades ont été suivis longtemps après l'arrêt du traitement (environ 7 ans) à l'aide d'une technique sensible de détection de l'ADN du VHB (PCR Monitor Roche). A l'issue de cette période de suivi, une réponse biochimique et virologique soutenue était observée dans 18,1 % des cas. Seuls deux facteurs étaient associés à une réponse biochimique et virologique soutenue : la durée du traitement et une réponse biochimique observée dès les 4 premiers mois de traitement. De plus un retraitement permettait d'aboutir à une réponse soutenue chez 18,4 % des patients traités. Tous les patients répondeurs avaient une amélioration histologique portant sur l'activité. Enfin, 5,6 % des patients naïfs et 10,2 % des patients retraités perdaient l'antigène HBs avec, chez 16 de ces 22 patients, le développement d'anticorps anti-HBs.

2°) LA LAMIVUDINE Les résultats de la Lamivudine ont été essentiellement rapportés dans un essai contrôlé et randomisé et quelques études non contrôlées ont également rapporté l'efficacité à long terme. Après un an de traitement, une réponse biochimique et virologique était observée dans 63 % des cas dans le groupe traité contre 6 % dans le groupe contrôle avec une amélioration histologique dans 60 % des cas (8). L'apparition d'une mutation YMDD est observée dans 27 % des cas. Lorsque l'on regarde la réponse biochimique et virologique soutenue, elle variait entre 11 et 13 % des cas. Aucun patient ne perdait l'antigène HBs. Si l'on regarde les résultats d'étude de malades suivis plus longtemps (environ 5 ans), le taux de réponse biochimique et virologique baissait de 67 à 29

% des cas après 36 mois de traitement en raison de la prévalence de la mutation YMDD qui passait de 39 % à 57 % après 36 mois. 3°) L'ADEFOVIR DIPVOXIL L'Adéfovir dipivoxil a essentiellement été testée au cours d'un essai contrôlé randomisé incluant 185 patients traités pendant 48 semaines (9). Dans cette étude le principal critère de jugement était toutefois l'histologie hépatique. A l'issue du traitement, l'ADN du VHB était indétectable par une méthode de PCR quantitative dans 51 % des cas contre 0 dans le groupe placebo, et 64 % des malades avaient une amélioration histologique définie par une réduction d'au moins 2 points dans le score d'activité nécrotico-inflammatoire selon Knodell. Aucune mutation dans la polymérase n'était observée et la molécule était bien tolérée. 4°) LES AUTRES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES On dispose uniquement de quelques essais préliminaires ayant testé l'Emtricitabine, l'Entécavir et la Clévudine. Les résultats de ces études portant sur de faibles effectifs montrent, comme pour l'hépatite virale chronique B antigène HBe positif, une réduction relativement importante de la charge virale souvent supérieure à 3 log, quelle que soit la molécule, avec, malheureusement pour l'Emtricitabine, l'apparition de mutations de résistance et pour l'Entécavir une efficacité de la molécule sur les mutants de résistance Lamivudine. En conclusion, le traitement de l'hépatite virale chronique B antigène HBe négatif ou à virus mutant, reste mal codifié (6). Il est inutile d'envisager un traitement chez les patients ayant une hépatite minime mais une surveillance très stricte de la maladie doit être effectuée à l'aide d'un contrôle régulier (tous les 3 à 4 mois) des aminotransférases et de l'ADN du VHB. En cas d'hépatite chronique B modérée à sévère, il faut entreprendre un traitement antiviral. Il paraît plus simple d'utiliser un analogue de nucléoside ou de nucléotide tel l'Adéfovir dipivoxil dont la durée du traitement reste à déterminer. CONCLUSION Le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe positif, ou antigène HBe négatif reste difficile car aucune molécule ne fait disparaître définitivement le virus. Le plus important est de traiter des malades ayant des lésions histologiques modérées à sévères avec une molécule ayant un bon niveau de tolérance et entraînant si possible peu de mutations de résistance. Le traitement actuel n'est donc, dans la majorité des cas, que suspensif, réduisant la progression de la fibrose. REFERENCES 1. CRAXI A et al. Interferon alpha for HBe Ag positive chronic hepatitis B : synthetic review. EASL International Consensus Conference on hepatitis B. 137-53. 2. DIENSTAG JL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1256-63. 3. LEUNG NW et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis Be antigen seroconversion rates : results after 3 years of therapy. Hepatology 2001 ; 33 : 1527-32. 4. MARCELLIN P et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003 ; 348 : 808-16. 5. PERILLO R et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine – resistant hepatitis B mutants. Hepatology 2000 ; 32 : 129-34. 6. LOK AS et al. Management of hepatitis B : summary of a workshop. Gastroenterology 2001 ; 120 : 1828 – 53. 7. MANESIS EK and HADZIYANNIS S. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. Gastroenterology 2001 ; 121 : 101 – 5. 8. TASSOPOULOS NC et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis Be antigen-negative / Hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Hepatology 1999 ; 29 : 889-96. 9. HADZIYANNIS SJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003 ; 348 : 800-7.