

**Stratégies thérapeutiques
dans
l'hépatite chronique B et la cirrhose B
en 2008**

Professeur Didier SAMUEL 1,2,3

1. AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif, France
 2. Univ Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif, F-94800, France
 3. Inserm, Unité 785, Villejuif, F-94800, France
-

La prise en charge de l'hépatite chronique B s'est complètement modifiée ces dernières années suite à plusieurs innovations diagnostiques et thérapeutiques et suite aux modifications de l'épidémiologie de l'hépatite B.

Tout d'abord on sait maintenant que l'hépatite chronique B, Ag HBe négatif, anticorps anti HBe positif est largement majoritaire en France, touchant 70 % des patients. L'arrivée des techniques de détection de l'ADN du virus de l'hépatite B par PCR permet de détecter des réplications virales B très faibles alors qu'auparavant il était impossible de détecter la réPLICATION virale en dessous de 10^5 copies/ml. Enfin l'arrivée des analogues nucléosidiques, nucléotidiques actifs contre le VHB ont modifié la prise en charge thérapeutique. L'un des points essentiels à considérer est le fait qu'il s'agit d'une maladie chronique, évoluant souvent sur des dizaines d'années et que

le traitement actuel de l'hépatite B, dans l'immense majorité des cas, ne permet pas l'éradication du virus mais permet uniquement un arrêt de la replication virale. Ceci a comme conséquence que tout traitement commencé est souvent un traitement à vie qui posera donc les problèmes, d'une part de compliance, d'autre part de résistance aux anti-viraux pouvant survenir au cours des années.

Les analogues nucléosidiques :

Les anti-viraux actuellement à notre disposition sont :

- **La Lamivudine** (Zeffix®), très bien tolérée, peu chère, administrée à la dose d'un comprimé à 100 mg/j, elle a une bonne efficacité virologique mais expose à un risque de résistance virologique de l'ordre de 50 % à 5 ans.
- **La Telbivudine** (Sebivo®), 1 cp à 600 mg, récemment mise sur le marché. Son efficacité anti-virale est supérieure à celle de la Lamivudine (étude Globe). Son profil de résistance est meilleur que celui de la Lamivudine, cependant le taux de résistance chez les patients antigène HBe (+) est de 10 % à 2 ans et fait craindre un taux d'échappement élevé à 5 ans. Le taux d'échappement est plus faible chez les patients antigène HBe (-), il semble que le taux de résistance soit par contre globalement faible (inférieur à 5 %) chez les patients ayant une réponse virologique rapide et une négativation de la PCR à S24.
- **L'Entécavir** (Baraclude®), ce médicament a une activité anti-virale supérieure à la Lamivudine et un profil de résistance très favorable puisque le taux de résistance à 4 ans est de l'ordre de 2 % chez les patients naïfs non traités. L'Entécavir apparaît comme une molécule très prometteuse. Son efficacité est moindre avec un taux de résistance beaucoup plus élevé chez les patients ayant un VHB résistant à la Lamivudine.

Les analogues nucléotidiques :

- **L'Adéfovir** (Hepsera®) à la dose de 10 mg/j a une efficacité anti-virale avec une baisse de la charge virale de 4 à 5 log. Le taux de résistance est de l'ordre de 30 % à 5 ans, quand il est utilisé en

monothérapie. L'Adéfovir est efficace sur les souches virales B résistantes à la Lamivudine avec une efficacité comparable aux patients naïfs. La créatinine doit être surveillée au cours du suivi mais son pouvoir néphrotoxique est cependant assez faible.

- Le Ténofovirus (Viread[®]) issu de la lutte anti-VIH. Le Ténofovirus vient d'avoir l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement pour le virus de l'hépatite B à la dose de 300 mg/j. Les études comparatives avec l'Adéfovir montrent une supériorité du Ténofovirus en terme d'efficacité anti-virale. La baisse de l'ADN VHB est plus rapide et plus importante avec le Ténofovirus qu'avec l'Adéfovir. Par ailleurs le profil de résistance est meilleur. Les études sur le VHB manquent encore de résultats à long terme mais ce médicament a été utilisé dans la lutte anti VIH et actuellement le risque de résistance au Ténofovirus semble inférieur à 2 % à 5 ans. Ceci nécessitera cependant des études complémentaires.

L'Interferon Pegylé alpha 2a a une efficacité anti-virale différente des analogues nucléositiques ou nucléotidiques. Il est d'autant plus efficace que les charges virales B sont intermédiaires (inférieures à 10^9) et que les transaminases sont élevées en début de traitement. L'avantage de l'Interféron Pegylé est la durée plus courte du traitement (1 an). Son inconvénient est une tolérance moins bonne mais acceptable, une administration par piqûres. L'efficacité anti-virale est cependant plus faible avec un taux de négativation de l'ADN du virus de l'hépatite B rarement supérieur à 30 %. L'intérêt est de pouvoir pérenniser cette réponse virologique chez 30 % des patients sans reprise d'un traitement au long cours. D'autre part le taux de séroconversion HBs, bien que faible (5 %), est supérieur à ce qui est vu avec les analogues nucléosidiques et nucléotidiques.

Les associations thérapeutiques :

Chez les patients naïfs, à ce jour, il n'a jamais été montré que l'association de 2 analogues nucléosidiques ou d'un analogue

nucléosidique et d'un analogue nucléotidique ou d'Interferon et d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique, améliore l'efficacité anti-virale. Par contre, les associations d'anti-viraux diminuent le risque de résistance à long terme. Nous manquons cependant d'information et d'études sur ces associations d'anti-viraux chez les patients naïfs.

Les recommandations actuelles de traitement :

***Chez les patients qui ont une hépatite chronique B, antigène HBe (+) avec :**

- Forte charge virale supérieure à 10^4 log et des transaminases inférieures à 2 fois la normale, en l'absence de fibrose significative, le traitement n'est pas une obligation et une surveillance peut être tout à fait considérée quelque soit le niveau de charge virale.
- Charge virale supérieure à 10^4 log et des transaminases supérieures à 2 fois la normale, après une période d'observation de 3 à 6 mois, le traitement peut être envisagé après évaluation de l'histologie, soit par des méthodes invasives ou non invasives ou les deux. Toutes les options thérapeutiques sont possibles : Interféron alpha Pegylé en première ligne, monothérapie par Lamivudine / Adéfovir / Entécavir ou Telbivudine peut être envisagée, cependant les taux de résistance les plus élevés sont observés en monothérapie avec la Lamivudine et la Telbivudine. Dans le cas d'un traitement par un analogue nucléosidique ou nucléotidique, le traitement peut être soit considéré à vie soit au minimum six mois après la séroconversion de l'antigène HBe.

***Chez les patients qui ont une hépatite chronique B, antigène HBe (-) avec :**

- Charge virale supérieure à 10^4 log et transaminases supérieures à 2 fois la normale, les options thérapeutiques sont l'Interféron alpha Pegylé pour une durée de un an ; ou la Lamivudine, l'Adéfovir, l'Entécavir, la Telbivudine ou le Ténofovir, les profils de résistance Lamivudine, Telbivudine ne sont pas en faveur de leur utilisation en

monothérapie. La durée du traitement est probablement indéfinie.

- Charge virale inférieure à 4 log et des transaminases entre 1 et 2 fois la normale, le traitement doit s'appuyer sur les arguments histologiques : présence d'une nécro inflammation, d'une fibrose significative.
- Charge virale inférieure à 4 log et des transaminases normales, à priori le traitement n'est pas nécessaire. Une surveillance nécessaire.

***Chez les patients ayant une cirrhose compensée, antigène HBe (+) ou anticorps anti HBe (+) avec présence de l'HBVDNA et avec :**

- Charge virale supérieure à 4 log, le traitement est nécessaire. L'Interféron est rarement utilisé à ce stade.
- Charge virale inférieure à 4 log, le traitement doit être envisagé uniquement si les transaminases sont élevées, s'il y a des arguments pour une progression de la cirrhose, pour une activité nécro inflammatoire même en l'absence de transaminases élevées.

***Chez les patients ayant une cirrhose décompensée, l'avis d'un centre de transplantation est nécessaire. Si la charge virale est détectable en accord avec le centre de transplantation, un traitement par antiviraux est nécessaire. Une bithérapie Lamivudine + Adéfovir ou Telbivudine + Adéfovir ou Entécavir seul ou Ténofovir seul, peuvent être envisagés.**

Les options en cas de souches résistantes virologiques : dans tous les cas il ne faut pas utiliser de monothérapie séquentielle qui expose au risque d'émergence de souches pluri-résistantes.

En cas de résistance à la Lamivudine ou à la Telbivudine, il faut ajouter l'Adéfovir ou le Ténofovir.

En cas de résistance à l'Adéfovir, on peut ajouter la Lamivudine , la Telbivudine ou l'Entécavir.

En cas de résistance à l'Entécavir, il faut probablement ajouter l'Adéfovir ou le Ténofovir.

Dans tous les cas les traitements anti-virologiques doivent être monitorés et suivis par mesure régulière de la charge virale tous les 3-4-6 mois selon les circonstances. Toute réaugmentation de l'ADN du virus de l'hépatite B doit faire poser deux questions :

- Y-a-t-il eu un arrêt du traitement et un problème de compliance ?
- S'agit-il de l'émergence d'une souche résistante ?

Pour ces raisons avant de prendre une décision thérapeutique, l'interrogatoire du patient, le séquencage de l'ADN sont nécessaires pour guider la suite thérapeutique. Il faut éviter au maximum les monothérapies séquentielles. Les traitements sont essentiellement des traitements à vie, l'efficacité du traitement doit être jugée non seulement sur la baisse de la charge virale et la négativation de la PCR HBVDNA mais également sur la normalisation des transaminases et la régression de la fibrose.