

## **HEPATITE B : ATTITUDE PRATIQUE DEVANT UN ECHEC VIROLOGIQUE DES ANALOGUES**

Dr Vincent Leroy,

Clinique d'Hépato-gastroentérologie, CHU de Grenoble

L'objectif du traitement par analogue au cours de l'hépatite B est l'obtention d'une profonde virosuppression, définie par l'absence de détection de l'ADN du VHB par une technique sensible (< 12 UI/ml en PCR en temps réel). Cette virosuppression s'accompagne d'une amélioration histologique à long terme incluant la fibrose et d'une réduction marquée du risque de carcinome hépato-cellulaire (1, 2). Avec les analogues de nouvelle génération, l'ADN du VHB est durablement non détectable chez la grande majorité des malades (94% à 5 ans pour l'entecavir et 95% à 4 ans pour le tenofovir dans les études les plus récentes (3, 4). Ainsi, le risque d'échec virologique a diminué avec les progrès thérapeutiques actuels.

### **Définition de l'échec virologique**

Trois types d'échecs virologiques ont été précisément définis lors du consensus EASL 2009 (5). Le premier est la non-réponse primaire, qui correspond à une diminution de moins de 1 log de la charge virale après 3 mois de traitement. Le deuxième est la réponse suboptimale qui correspond à une diminution de l'ADN du VHB restant toutefois détectable après 48 semaines de traitement. Le troisième, l'échappement est défini par la remontée d'1 log de la charge virale par rapport au nadir, confirmée un mois plus tard. Elle est le plus souvent liée à l'apparition d'une mutation de résistance dans le gène de la polymérase virale.

### **Conduite pratique en cas d'échec**

Plusieurs paramètres doivent être pris en compte pour analyser les causes potentielles et les conséquences de l'échec. La nature de la (ou des) molécule(s) utilisée(s) (1<sup>°</sup> ou 2<sup>°</sup> génération) doit être précisée et l'ensemble des traitements préalables reconstitués (existe-t-il une mutation de résistance possible à un traitement antérieur ?). Il faut également préciser la date de début de traitement, la charge virale initiale et analyser précisément la cinétique de décroissance virale. Enfin, l'observance thérapeutique doit systématiquement être évaluée à l'aide d'un interrogatoire adapté (la fiche disponible sur le site de l'AEF est utile). Des dosages pharmacologiques (possibles avec le tenofovir) peuvent également être utiles.

### **Non réponse primaire**

Elle est devenue exceptionnelle, inférieure à 10% des cas, avec les molécules de nouvelle génération. Un défaut d'observance est probablement en cause dans la majorité des cas. Ainsi, Chotiyaputra et al (6) ont montré chez plus de 11 000 malades que la « persistance » (% de malades poursuivant leur traitement) n'était

que de 75% 6 mois après l'introduction d'un analogue. Si l'observance est satisfaisante, il faut rechercher systématiquement une mutation de résistance à la molécule utilisée, et effectuer un changement rapide de traitement (switch pour l'entecavir ou le tenofovir en fonction du traitement administré).

### Réponse suboptimale

Outre l'observance, là encore à évaluer, les principaux paramètres à prendre en compte sont ici la molécule utilisée, la durée du traitement et le niveau de charge virale résiduelle.

Si le traitement administré est l'adefovir, il faut le remplacer soit par l'entecavir, soit par le tenofovir. Ces deux options sont possibles. Dans l'étude VIRGIL ayant inclus 186 malades, la réponse virologique à l'entecavir était similaire chez les malades naïfs et ceux ayant reçu antérieurement de l'adefovir (7). De la même façon, les études de phase III du tenofovir ont montré une réponse virologique similaire en cas d'exposition préalable à l'adefovir. Si le traitement par adefovir a été prolongé ( $> 1$  an) et d'autant plus que la charge virale est élevée il est utile de rechercher une mutation de résistance à l'adefovir (A181V ou N236T).

Si le traitement est l'entecavir ou le tenofovir, il faut absolument tenir compte de la charge virale de départ et du niveau de la charge virale à S48. Lampertico et al (8) ont montré que chez les malades ayant une charge virale  $> 8$  log, l'ADN du VHB était détectable à S48 chez 20% d'entre eux, avec une négativation obtenue chez la majorité d'entre eux à S96 en particulier si la charge virale à S48 est  $< 3$  log. Ainsi, si la charge virale est basse à S48 et surtout continue de baisser régulièrement lors de la surveillance qui doit être trimestrielle, il ne faut pas conclure à un échec virologique. En revanche, si un plateau est atteint, et/ou si la charge virale est  $> 3$  log à S48 il paraît prudent d'appliquer les recommandations EASL 2009 qui consistent à ajouter le 2<sup>e</sup> analogue (bithérapie entecavir + tenofovir).

### Echappement virologique

Très fréquent lorsque l'adefovir et surtout la lamivudine étaient utilisées, l'échappement est devenu très rare depuis l'utilisation des nouvelles molécules. Les données de résistance sont maintenant disponibles à 6 ans pour l'entecavir (1%) et à 4 ans pour le tenofovir (0%). Là encore, l'évaluation de l'observance est majeure. Dans les essais de phase III des nouvelles molécules, un défaut d'observance était suggéré dans 1/3 des cas d'échappements. En l'absence de défaut d'observance évident, il est indispensable de rechercher une mutation de résistance, qui sera d'autant plus fréquemment retrouvée que l'analogue utilisé est la lamivudine, l'adefovir, ou l'entecavir utilisé en monothérapie en cas de résistance à la lamivudine (risque dans ce cas de 50% à 5 ans). En cas de résistance, il est logique d'appliquer les recommandations EASL 2009 qui consistent à ajouter le tenofovir en cas de résistance à la lamivudine, et l'entecavir en cas de résistance à l'adefovir (en changeant au mieux l'adefovir pour le tenofovir). Deux études allemandes récentes (9, 10) ont suggéré que le tenofovir en monothérapie donnait des résultats

virologiques similaires à court terme dans ces deux situations. Néanmoins, le niveau de preuve paraît aujourd’hui insuffisant pour appliquer cette stratégie à des malades qui vont nécessiter un traitement antiviral très prolongé. En cas de résistance à l’entecavir la seule alternative est l’ajout du tenofovir, qui est également la seule option possible en cas de multirésistance.

## Conclusion

L’échec thérapeutique est devenu rare aujourd’hui, et peut être encore limité en utilisant en première intention les molécules les plus puissantes ayant les meilleurs profils de résistance (entecavir et tenofovir). Un défaut d’observance est une cause fréquente d’échec qui doit être dépistée.

## Références

1. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
2. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348-356.
3. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, Poordad F, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
4. Marcellin P, Buti M, Krastev Z. Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir in HBe(-) patients with chronic hepatitis B (study 102) : preliminary analysis. *Hepatology* 2010;52:555A.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
6. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok AS. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2010.
7. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, van Bommel F, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493-500.
8. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F. Entecavir for nuc-naive chronic hepatitis B patients in clinical practice : long term effectiveness from a large multicenter cohort study in 376 patients. *Hepatology* 2009;50:408A.
9. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, Suarez E, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207-1217.
10. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, Erhardt A, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.