

**TRAITEMENT DE L'HEPATITE B.
CONDUITE THERAPEUTIQUE**

François BAILLY (1), Fabien ZOULIM (2)

(1) INSERM - U871 - 69003 Lyon, - Université Lyon 1 - IFR62 Lyon-Est - 69008 LYON
(2) Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie - Hospices Civils de Lyon - Hôtel Dieu - 69002
LYON

TABLE DES MATIERES

Introduction

Les objectifs du traitement

Les indications thérapeutiques

Les traitements antiviraux

L'Interféron Pégylé

Les analogues de nucléosides

La lamivudine

L'adéfovir dipivoxil

L'entecavir

Choix du traitement antiviral en fonction de la situation clinique et

virologique

Hépatite chronique B avec Ag HBe positif

Hépatite chronique B avec Ag HBe négatif

Patients déjà traités et présentant une résistance aux antiviraux

Cas particulier des malades porteurs d'une cirrhose décompensée

Conclusion

REFERENCES

Introduction

La prise en charge thérapeutique des infections chroniques virales B a connu une évolution considérable au cours des cinq dernières années en raison d'une part, de la généralisation des tests de détection sensible de l'ADN viral et d'autre part, de la multiplication des médicaments antiviraux disponibles.

Si la réplication virale n'est qu'un des critères conduisant à poser une indication thérapeutique en association avec la cytolysse et surtout, l'évaluation de l'histologie hépatique, la surveillance de l'ADN du VHB est, par contre, le critère principal d'évaluation de l'efficacité thérapeutique. La surveillance régulière de l'ADN du VHB, au cours des traitements antiviraux, est maintenant indispensable et un des objectifs principaux de ces traitements est d'obtenir l'indélectabilité de l'ADN viral.

Quatre médicaments antiviraux ont actuellement une autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des hépatites B, et de nouvelles molécules sont en phase de développement avancé et devraient très prochainement rejoindre ce groupe. Ces médicaments se divisent en deux groupes. D'un côté, l'interféron pégylé qui est prescrit pour une durée d'un an et dont l'objectif est d'obtenir une négativation prolongée de l'ADN viral à distance du traitement. De l'autre, les analogues de nucléosides qui sont prescrits au long cours, en monothérapie ou en association, et permettent dans un grand nombre de cas un contrôle de la réplication virale B et une stabilisation de la maladie mais dont l'interruption s'accompagne fréquemment d'une rechute virologique.

A l'heure actuelle, si les indications thérapeutiques et la surveillance du traitement de l'hépatite B sont assez consensuelles, le choix et la stratégie d'utilisation des antiviraux restent sujets à des évolutions rapides.

Les objectifs du traitement

L'objectif de la prise en charge de toute infection chronique virale B est bien de réduire le risque d'évolution vers la cirrhose et de réduire l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Cet objectif ne peut être atteint qu'en faisant régresser les lésions inflammatoires hépatiques par un contrôle de la réplication virale B. Plusieurs études récentes ont en effet montré qu'il existait une corrélation entre le niveau de la charge virale B, le degré de l'inflammation hépatique et le risque de développer une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. (1, 4). Le bénéfice du contrôle de la réplication virale B, par un traitement antiviral, sur les lésions inflammatoires hépatiques et sur la progression de la fibrose hépatique a par ailleurs été montré par des essais cliniques et des méta-analyses en comparaison avec un placebo (1). Ce bénéfice est aussi observé de façon très significative chez des malades atteints d'hépatite chronique B au stade de cirrhose ou de fibrose très extensive; chez ceux-ci, le traitement antiviral permet de diminuer la progression de la maladie hépatique de façon très significative par rapport à un placebo (5).

L'objectif prioritaire du traitement antiviral sera donc de contrôler et si possible de négativer la réplication virale B en évaluant celle-ci par des méthodes de détection sensible. Un traitement efficace sera caractérisé par une négativation rapide et durable de la charge virale. Chez les malades porteurs d'un antigène HBe, le second objectif sera l'apparition d'une séroconversion anti-HBe. Enfin, chez l'ensemble des malades, la disparition de l'antigène HBs et l'apparition d'une séroconversion anti-HBs est bien sûr un objectif ultime qui permet d'envisager de façon sereine l'arrêt d'un traitement antiviral par un analogue de nucléoside (6, 7).

Le traitement peut aussi, dans certains cas, avoir un objectif de santé publique en réduisant le risque de transmission virale dans l'entourage des malades infectés. Ainsi, le contrôle le plus parfait possible de la réplication virale paraît indispensable chez les personnels de santé infectés.

Des études récentes ont montré qu'un traitement antiviral proposé à la fin de la grossesse chez des mères fortement virémiques, permettait d'augmenter l'efficacité de la sérovaccination des nouveau-nés et de réduire ainsi, le risque de transmission materno-fœtale (8).

Les indications thérapeutiques

Si le contrôle de la réplication virale est l'objectif principal du traitement des hépatites B, la présence d'une réplication virale B ne représente pas en soi une indication thérapeutique. En effet, aucun essai clinique n'a actuellement montré l'intérêt d'un traitement antiviral chez les patients présentant un profil d'immuno-tolérance caractérisé par une forte réplication virale, sans lésion inflammatoire hépatique. De la même façon, l'intérêt du traitement chez les malades porteurs inactifs présentant une réplication nulle ou minime, n'a pas non plus été démontré (6). Dans ces conditions, l'indication thérapeutique va reposer sur une évaluation directe ou indirecte de l'activité inflammatoire et/ou de la fibrose hépatique couplée au statut virologique. Le traitement antiviral sera proposé aux malades porteurs d'une infection virale évolutive (réplication virale B) et présentant des lésions hépatiques significatives ou évolutives. La biopsie hépatique ou les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique, dont certains commencent à être validés au cours de l'infection virale B, restent donc des éléments incontournables pour poser une indication thérapeutique au cours de l'infection chronique virale B.

A côté de ces indications thérapeutiques classiques, le traitement antiviral B peut parfois être débuté dans des situations cliniques différentes. C'est le cas chez les malades porteurs chroniques du virus B, devant bénéficier d'un traitement chimiothérapeutique ou d'un traitement immunosuppresseur. Dans ce cas, le risque de réactivation virale B est important, et un traitement antiviral B efficace peut être débuté avant d'introduire le traitement immunosuppresseur, quelque soit le statut immuno-virologique du patient. De la même façon, le traitement antiviral B est recommandé chez les malades co-infectés par le VIH et le VHB, pour lesquels un traitement antirétroviral est débuté. Dans ce dernier cas, quelle que soit la situation virologique, il paraît logique d'inclure une association de deux médicaments ayant une double efficacité contre le VIH et le VHB dans la trithérapie antirétrovirale.

Les traitements antiviraux

L'interféron pégylé

Les interférons pégylés alpha 2a et alpha 2b ont été évalués dans le traitement des hépatites chroniques B aux posologies utilisées dans l'hépatite C et pour une durée de 48 semaines dans plusieurs essais randomisés.

L'interféron pégylé entraîne une baisse moyenne de la charge virale d'environ 4 log sous traitement que le patient soit positif pour l'antigène HBe ou non avant le début du traitement. Cette réponse virologique s'accompagne d'une diminution significative des transaminases. Les données concernant le suivi à long terme des malades traités restent limitées.

Chez les patients positifs pour l'antigène HBe, les données 6 mois après l'arrêt de l'interféron montrent un taux de séroconversion anti-HBe d'environ 30 %, associé à une baisse significative de la charge virale et une normalisation des transaminases (9, 10). Un an après l'arrêt du traitement, la séroconversion est maintenue chez 91 % des patients et une séroconversion survient entre six et douze mois après l'arrêt du traitement chez 15 % des patients restant Ag HBe positif. Dans ce groupe de malades, l'âge jeune, les transaminases supérieures ou égales à 3 fois la norme, une charge virale faible inférieure ou égale à 7 log, et un génotype favorable (A ou B) sont des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'interféron (10, 11).

Chez les patients négatifs pour l'antigène HBe avant le début du traitement (infection par un mutant pré-core), six mois après l'arrêt du traitement, 59 % des malades ont des transaminases normales, 43 % ont un ADN du VHB inférieur à 20 000 copies /mL et 19 % un ADN du VHB inférieur à 400 copies /mL (12). Trois ans après l'arrêt du traitement, 31 % des malades conservent des transaminases normales et 18 % un ADN inférieur à 400 copies/mL (13). L'interprétation du bénéfice à long terme doit cependant être prudente en raison de l'histoire naturelle particulière des infections liées à un mutant précore qui se caractérisent par des fluctuations de la réplication virale et de la cytolysse et par une alternance spontanée de phases plus ou moins prolongées d'activité et de rémission.

La perte de l'Ag HBs est un événement exceptionnel qui est survenu chez 3 % des malades Ag HBe positif et 8 % des malades Ag HBe négatif après un traitement par interféron pégylé (9, 12).

Dans les deux cas l'association avec la lamivudine n'améliore pas la réponse virologique ou le taux de séroconversion mais permet de réduire le risque d'émergence d'une mutation de résistance à la lamivudine.

Les effets secondaires de l'interféron pégylé et son impact sur la qualité de vie sont des facteurs limitant son utilisation ; des effets secondaires graves ont été observés chez 2 à 6 % des patients dans les différentes études. L'interféron doit être utilisé avec prudence et sous surveillance étroite au cours des cirrhoses compensées en raison du risque de décompensation et de la fréquence plus importante des infections bactériennes chez ces malades.

Face à ces résultats, le traitement par interféron pégylé, du fait de sa relative courte durée, paraît donc intéressant chez des patients positifs pour l'antigène HBe présentant des facteurs prédictifs de bonne réponse. Dans cette situation, l'interféron pégylé peut induire une séroconversion HBe et une rémission prolongée chez environ 50 % des patients.

Les analogues de nucléosides

Depuis la fin des années 90, de nombreux analogues de nucléoside actifs contre le VHB ont été développés. Ces molécules ont une structure proche des nucléotides naturels et entrent en compétition au niveau du site catalytique de la polymérase du VHB lors de la synthèse de l'ADN viral. Nous disposons actuellement en France de la lamivudine, de l'adéfovir dipivoxil et de l'entecavir. La telbivudine vient d'être approuvée aux Etats-Unis et devrait être approuvée en Europe prochainement. Le ténofovir et l'emtricitabine sont approuvés pour le VIH et la co-infection VIH-VHB et sont actuellement en étude clinique de phase III pour le VHB seul.

Les résultats à court terme indiquent qu'avec une administration orale quotidienne d'un comprimé/jour, ces médicaments antiviraux diminuent la charge virale de façon significative sous traitement. Cette baisse de charge virale à un an de traitement est d'environ 4 à 6 log pour la lamivudine, 3 à 4 log pour l'adéfovir, 6 à 7 log pour l'entecavir et la telbivudine (14, 20). Malheureusement, chez les malades Ag HBe positif, malgré cet effet antiviral puissant, associé à une diminution significative des transaminases, le taux de séroconversion anti-HBe reste faible, à environ 20 % après un an de traitement quelles que soient les molécules.

Par ailleurs, dans la majorité des cas, une rechute virologique est observée après l'arrêt des analogues de nucléoside y compris chez des malades ayant présenté une séroconversion HBe en raison de la persistance du génome viral dans l'hépatocyte. Ceci implique donc une utilisation au long cours de ces médicaments, contrairement à ce qui est proposé avec l'interféron. Cette utilisation prolongée expose, du fait de la variabilité génétique du VHB, à la sélection de mutants résistants dont la fréquence doit être prise en considération dans les stratégies thérapeutiques (6, 21).

La lamivudine

Après avoir été très largement utilisée pour le traitement du VIH, la lamivudine a été la première molécule disponible pour le VHB. Prescrite à la posologie de 100 mg par jour, elle est très bien tolérée et permet d'obtenir une réponse virologique le plus souvent rapide. Ce profil de tolérance a permis son utilisation dans les situations difficiles où l'utilisation de l'interféron était interdite que sont la cirrhose décompensée, les réactivations virales B sévères et même, dans certain cas au cours des hépatites fulminantes.

Chez les malades Ag HBe positifs, après une année de traitement, 44 % des malades présentent une réponse virologique, 17 % une séroconversion HBe, 41 % une normalisation des transaminases et 52 % une amélioration histologique (15). Après 5 ans de traitement, le taux de séroconversion atteint 35

% . L'efficacité de la lamivudine en monothérapie est cependant limitée par le développement fréquent de résistances liées à la sélection de mutants. Le taux de résistance est d'environ 20 % après un an de traitement et atteint 70 % après 5 ans (22). Même si l'histoire naturelle de l'hépatite après l'émergence de résistance est variable, la plupart des malades vont présenter une aggravation de leur atteinte hépatique. L'apparition de résistances peut aussi être responsable d'exacerbations parfois très sévères de l'atteinte hépatique dont les conséquences ont pu être fatales chez des malades cirrhotiques (23). Ce profil de résistance explique les indications actuellement très limitées de la lamivudine en monothérapie.

L'adéfovir dipivoxil

L'adéfovir est un analogue de nucléotide qui possède aussi une activité anti-rétrovirale à posologie élevée. Sa toxicité rénale à forte dose n'a pas permis son développement dans le traitement du VIH. Au cours de l'infection à VHB, il est prescrit à la posologie de 10 mg par jour et après 48 semaines de traitement on observe une diminution de 3,5 log de l'ADN viral, une normalisation des ALAT chez 48 % des malades et une séroconversion HBe chez 12 % des patients Ag HBe positifs (14). Après 5 ans d'administration, 70 % des patients ont une charge virale indétectable par PCR et des transaminases normales, associées à une amélioration histologique significative (19). Des profils de réponse différents ont été décrits sous adéfovir, 25 % des malades traités vont présenter une réponse virologique moins rapide et profonde sans être porteurs d'une mutation de résistance. Un indice de masse corporel élevé ou une mauvaise compliance pourraient être en cause dans ces moins bonnes réponses (24).

Le profil de résistance de l'adéfovir est beaucoup plus favorable que celui de la lamivudine. Après une année de traitement aucun malade ne présentait de résistance génotypique et à 5 ans, le taux de résistance était de 30 % chez des malades Ag HBe négatif (25). Enfin, l'adéfovir demeure efficace en cas de mutation de résistance à la lamivudine et il est donc le traitement le plus indiqué dans cette situation.

L'entecavir

Prescrit à la posologie de 0,5 mg par jour l'entecavir est actuellement la molécule ayant la plus forte puissance antivirale avec une décroissance de l'ADN du VHB supérieure à 6 log et un ADN indétectable à moins de 300 copies chez 67 % des patients après 52 semaines de traitement. Cette puissance n'augmente cependant pas significativement le taux de séroconversion HBe qui reste proche de 20 % à un an.

Chez les patients traités par entecavir pendant 3 ans, la baisse de charge virale progressive, permet d'obtenir une indétectabilité de l'ADN viral chez environ 90 % des patients (17, 18). Chez les patients n'ayant jamais reçu de lamivudine, aucune résistance n'a été décrite après un an de traitement et les premières données sembleraient indiquer un taux de résistance inférieur à 2 % à 3 ans (26). Il faut

toutefois noter que chez les patients recevant l'entecavir pour une résistance antérieure à la lamivudine, le taux de résistance à l'entecavir est plus important, atteignant environ 30 % après 3 ans de traitement (27).

Parmi les molécules en cours de développement, le ténofovir, utilisé dans l'infection par le VIH semble avoir une puissance antivirale proche de celle de l'entecavir et un profil de résistance proche de celui de l'adéfovir. Sa formulation en association avec l'emtricitabine déjà commercialisée pour le traitement du VIH, pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge du VHB. La telbivudine qui est sur le marché aux Etats-Unis est aussi une molécule puissante qui devrait être prochainement approuvée en Europe. La clévudine est aussi en phase III de développement et d'autres molécules sont en évaluation clinique comme le pradefovir, la valtorcitabine, l'elvucitabine, etc...(28, 32).

Choix du traitement antiviral en fonction de la situation clinique et virologique

Après avoir posé une indication thérapeutique, en fonction des critères biochimiques, virologiques et histologiques, il est nécessaire de faire un choix entre un traitement de première intention par interféron ou par un analogue de nucléoside et dans ce second cas, un choix entre les différents médicaments disponibles. Ce choix va dépendre des critères sérologiques et virologiques, de la sévérité de l'atteinte hépatique, d'éventuels traitements antiviraux antérieurs, mais aussi des critères médicaux ou sociaux qui pourraient éventuellement rendre difficile un traitement par interféron ou au contraire, faire préférer un traitement de relativement courte durée.

Hépatite chronique B avec Ag HBe positif

Chez ces malades, l'interféron pégylé peut être envisagé en première intention, notamment lorsqu'il existe des critères favorables de réponse au traitement (9, 10). En effet, dans cette situation, un traitement de durée limitée peut induire une séroconversion HBe et une rémission prolongée de l'infection virale. Un traitement limité dans le temps peut être préférable si l'on craint des problèmes d'observance et il peut aussi permettre d'éviter les problèmes liés à des interruptions thérapeutiques, notamment lorsqu'il existe un désir de grossesse dans le couple.

Chez tous les autres patients, c'est-à-dire ceux présentant une charge virale élevée ou des transaminases modérément élevées (facteur prédictif de mauvaise réponse à l'interféron), chez les patients présentant des contre-indications à l'interféron ou ayant déjà mal toléré l'interféron, un traitement par analogue de nucléoside doit être envisagé en première intention. Le choix de la molécule à prescrire en première intention va alors dépendre de sa puissance antivirale et de sa propension à sélectionner des mutants résistants. Chez les patients positifs pour l'antigène HBe, les taux de résistance à la lamivudine sont trop importants pour pouvoir utiliser cette molécule en monothérapie en première intention. L'adéfovir a un profil de résistance très intéressant mais la

variabilité des profils de réponse observés peut faire craindre une efficacité antivirale trop lente (14, 24). L'entecavir semble donc être aujourd'hui la meilleure option thérapeutique de première intention chez ces patients (17). La place de la telbivudine, du ténofovir ou des associations thérapeutiques de première intention dans la stratégie thérapeutique, devra être discutée prochainement avec l'arrivée de ces médicaments sur le marché.

Hépatite chronique B avec AgHBe négatif

Dans cette situation, il n'y a pas de possibilité d'obtenir une séroconversion susceptible de stabiliser la situation virologique au long cours et l'histoire naturelle très fluctuante rend difficile la surveillance et l'interprétation des rémissions. Dans ces conditions, un traitement prolongé de plusieurs années paraît nécessaire et l'interféron pégylé n'apparaît pas comme une bonne option thérapeutique de première ligne (12).

Parmi les analogues de nucléoside, la lamivudine en monothérapie n'est pas conseillée compte tenu de son fort taux de résistance (22). Le traitement de première intention reposera donc sur la prescription de l'adéfovir ou de l'entecavir. Ces patients présentent en effet une charge virale plus faible que les patients positifs pour l'antigène HBe et l'adéfovir a montré son efficacité antivirale et histologique dans cette population de patients. Enfin, un taux de résistance faible à l'adéfovir et à l'entecavir est observé dans cette population (18-25).

Patients déjà traités et présentant une résistance aux antiviraux

Dans cette situation, le choix thérapeutique doit prendre en compte les données de résistances croisées des différents mutants de résistance (33, 38). Dans le cas d'un patient résistant à la lamivudine, la meilleure option est d'ajouter l'adéfovir en association avec la lamivudine dès l'échappement virologique marqué par une réascension de la charge virale et avant la remontée des transaminases. L'ajout de l'adéfovir dans cette situation permet un contrôle virologique chez la majorité des malades et s'associe à un très faible risque de résistance ultérieure à l'adéfovir (39, 40). Le remplacement de la lamivudine par l'entecavir est déconseillé dans cette situation en raison de la résistance croisée entre la lamivudine et l'entecavir qui expose aux risques de sélection de mutants résistants à la fois à l'entecavir et à la lamivudine qui surviennent chez 30 % des patients après 3 ans de traitement (27). Chez les patients résistants à l'adéfovir, en fonction de leur profil de mutations, on peut proposer d'associer soit la lamivudine soit l'entecavir en maintenant le traitement par l'adéfovir dès l'apparition d'un échappement virologique (41, 42). Dans le cas complexe de malades résistants à la lamivudine puis à une combinaison lamivudine-adéfovir, l'adaptation thérapeutique dépendra de l'analyse du profil de mutation du gène de la polymérase virale (35).

Chez les patients ayant présenté une résistance à l'entecavir, soit à l'occasion d'un traitement de première ligne, ce qui est relativement rare, soit après un échec à la lamivudine, les données in vitro indiquent que l'adéfovir et le ténofovir seraient efficaces sur ces souches multi-résistantes. Ces données semblent confirmées par les premières expériences cliniques qui montrent que l'adéfovir est efficace chez ces patients, résistants à l'entecavir, pour contrôler la réplication virale (36).

Les situations de résistance à la lamivudine puis à une association lamivudine/adéfovir, chez un même patient, sont extrêmement rares. Les souches virales responsables de cette double résistance à la lamivudine et à l'adéfovir, sont sensibles in vitro à l'entecavir et au ténofovir. Seules quelques expériences cliniques ponctuelles semblent confirmer ces données (35).

Plusieurs études récentes montrent que le risque d'apparition de résistance est lié à la rapidité de décroissance de la charge virale et que ce risque devient important si la charge virale n'est pas contrôlée dès le 6^{ème} mois. Ces travaux suggèrent donc une adaptation thérapeutique rapide dès le 6^{ème} mois de traitement, si la charge virale B reste supérieure à 3 log afin de prévenir l'émergence de mutants éventuels et surtout, une réascension de la charge virale (43, 44).

L'utilisation de molécules puissantes, ayant un profil de résistance intéressant, ne permet pas de protéger totalement contre l'apparition de mutants résistants, même si cette apparition est plus rare et plus tardive. En outre, l'existence de profils de résistances croisées entre les différents antiviraux disponibles ou à venir, limite considérablement les stratégies thérapeutiques. Ce constat amène logiquement à poser le problème de l'utilisation en première intention, d'associations thérapeutiques incluant des molécules antivirales présentant un profil de résistance différent (21). Certaines études ont déjà montré que l'utilisation d'associations d'antiviraux permettait de réduire l'émergence de résistances. Des essais cliniques sont actuellement en cours pour comparer l'efficacité à moyen et à long terme d'une combinaison thérapeutique d'emblée comparée à une addition précoce d'un deuxième antiviral en cas de contrôle imparfait de la charge virale sous traitement.

Cas particulier des malades porteurs d'une cirrhose décompensée

Chez les malades cirrhotiques décompensés, l'interféron pégylé est contre indiqué compte tenu de ses effets secondaires hématologiques, du risque de décompensation hépatique liée à une éventuelle poussée cytolytique et du risque d'infection favorisée par la neutropénie induite par le traitement. Dans cette situation, une transplantation hépatique peut être discutée à plus ou moins long terme et une combinaison d'analogues de nucléoside paraît être le meilleur choix thérapeutique. Cette association permet d'obtenir un effet antiviral rapide et de réduire le risque de résistance avant la transplantation hépatique et dans les suites de celle-ci. La combinaison thérapeutique doit être basée sur des antiviraux présentant une efficacité antivirale puissante et un profil de résistance complémentaire. Des traitements associant la lamivudine et l'adéfovir ou l'entecavir et l'adéfovir peuvent actuellement être proposés. Dans l'avenir, d'autres associations pourront être discutées. Certaines études ont montré que l'introduction d'un traitement antiviral efficace pouvait s'accompagner d'une amélioration spectaculaire de l'atteinte hépatique et conduire à un retrait de la liste d'attente de transplantation dans certains cas. Cette éventualité rend d'autant plus nécessaire une stratégie antivirale minimisant le risque de résistance au long cours. Après la transplantation, l'association d'analogues de nucléoside doit être poursuivie en association avec les immunoglobulines anti-HBs. Cette stratégie a montré son efficacité puisque le risque de réinfection du greffon hépatique, après transplantation pour cirrhose virale B, est devenu inférieur à 5 % (45, 47).

Conclusion

La prise en charge thérapeutique des hépatites chroniques virales B a été révolutionnée au cours des dernières années par l'arrivée de plusieurs molécules antivirales puissantes et très bien tolérées pour la plupart. Il est maintenant possible de proposer un traitement efficace à la presque totalité des malades infectés par le virus de l'hépatite B et permettre ainsi l'arrêt de la progression de leur atteinte hépatique. Si les indications thérapeutiques reposent à la fois sur une évaluation de l'atteinte hépatique et sur des critères virologiques, le suivi virologique régulier devient un élément prépondérant de la surveillance des malades traités, en raison du risque d'échappement virologique lié à l'émergence de mutants résistants aux différents antiviraux. Les problèmes liés à ces résistances impliquent d'avoir recours régulièrement à des tests virologiques sensibles et ont un impact considérable sur les choix et les stratégies thérapeutiques actuelles et à venir. Le fait de pouvoir disposer de traitements efficaces dans la très large majorité des cas incite d'une part à optimiser le dépistage mais aussi à évaluer le mieux possible l'ensemble des malades porteurs chroniques du virus B, dans le but de ne pas faire perdre de chance à des malades qui pourraient bénéficier d'un traitement efficace.

RÉFÉRENCES

1. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-19.
2. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-1803.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006;295:65-73.
4. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
5. 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.
6. Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 2006;71:206-15.
7. Lok AS, Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
8. Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-7.
9. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
10. 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.
11. Flink HJ, Van Zonneveld M, Hansen BE, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg- positive chronic hepatitis B : HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
12. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
13. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alpha2a with or without lamivudine: 3 year follow-up results. *J Hepatol* 2007;46:S25.
14. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
15. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
16. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, 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.
17. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
18. 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.

19. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-7.
20. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perillo RP, Hann HW, Goodman Z et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256-63.
21. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 2004;64:1-15.
22. 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.
23. 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.
24. Durantel S, Werle B, Durantel D, Pichoud C, Trepo C, Zoulim F. Different profiles of response to adefovir dipivoxil and factors that may influence response in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40 :S654.
25. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, et al. Long-Term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-51
26. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44 :1656-65.
27. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B? *Clin Infect Dis* 2003;36:687-96.
28. van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, Spengler U, Huppe D, Moller B, Feucht HH, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-25.
29. Peters MG, Anderson J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, Jacobson JM, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006;44:1110-6.
30. Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, Serfaty L, Zoulim F, Valleron AJ, Girard PM. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS* 2005;19:907-15.
31. Gish RG, Trinh H, Leung N, Chan FK, Fried MW, Wright TL, Wang C et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study. *J Hepatol* 2005;43:60-6.
32. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, Conway B et al. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140-8.
33. Yang H, Westland C, Xiong S, Delaney WE. In vitro antiviral susceptibility of full-length clinical hepatitis B virus isolates cloned with a novel expression vector. *Antiviral Res* 2004;61:27-36.
34. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WEt. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2005;10:625-33.
35. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient. *Gastroenterology* 2006;131:1253-61.
36. Villet S, Ollivet A, Pichoud C, Barraud L, Villeneuve JP, Trepo C, et al. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient. *J Hepatol* 2007;46:531-8.
37. Durantel D, Carrouee-Durantel S, Werle-Lapostolle B, Brunelle MN, Pichoud C, Trepo C, Zoulim F. A new strategy for studying in vitro the drug susceptibility of clinical isolates of human hepatitis B virus. *Hepatology* 2004;40:855-64.
38. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouee-Durantel S, Villeneuve JP, Trepo C, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391-8.

39. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-9.
40. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Di Marco V, Brunetto M, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Heptaology* 2006;44: Abstract LB5, p693A.
41. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, Gibbs CS, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-9.
42. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, Hussain M, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-90.
43. Lai C, Gane E, Liaw Y-F, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Telbivudine versus lamivudine for chronic hepatitis B: first year results from the international phase III globe trial. *Hepatology* 2005;42 (suppl1)LB01,p 748A.
44. Di Bisceglie AM, Lai CL, Gane E, Chen Y-C, Thongsawat S, Wang Y, Chen T, et al. Telbivudine globe trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 2006;44:Abstract 112, p230A.
45. Schreiber IR, Schiff ER. Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation: the current role of nucleoside and nucleotide analogues. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:8.
46. Dore GJ, Guan R, Wasim Jafri SM, Sarin SV, Keeffe EB. Management of chronic hepatitis B in challenging patient populations. *Liver Int* 2006;26 Suppl 2:38-46.
47. Marzano A, Lampertico P, Mazzaferro V, Carezzi S, Vigano M, Romito R, Pulvirenti A, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. *Liver Transpl* 2005;11:532-8.

