

TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE VIRALE B

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B

Jean-Pierre ZARSKI

Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie - CHU de Grenoble - BP 217 - 38043

GRENOBLE CEDEX - INSERM/UJF - U823 IAPC - Institut Albert Bonniot - CHU de Grenoble -

BP 170 - 38042 GRENOBLE CEDEX 9 - Tél. 04 76 76 54 41 - Fax 04 76 76 51 79

Observation

Madame N., 39 ans, d'origine asiatique, est adressée par son médecin traitant en raison de la découverte d'un antigène HBs positif. Cette patiente présente une asthénie modérée. Elle n'a pas de facteur de risque. Elle ne prend pas de médicaments. L'examen clinique est normal. Le bilan biologique montre les résultats suivants : aspartate aminotransférase 35 UI/mL (N < 14), alanine aminotransférase 55 UI/mL (N < 21). La patiente est anticorps anti-HBe (+). L'ADN du VHB est à 7,2 log UI/mL.

Question 1 : Comment appréciez-vous le stade histologique ?

1. Ponction biopsie du foie
2. Fibrotest
3. Fibromètre
4. Fibroscan
5. Fibrotest + Fibroscan

Réponse : 1 (ponction biopsie du foie)

La ponction biopsie du foie reste l'examen de référence pour apprécier le degré d'activité et de fibrose dans l'hépatite chronique virale B [1]. Le Fibrotest et le Fibromètre ont été testés au cours d'études portant toutefois sur des effectifs un peu faibles. Les aires sous la courbe (AUROC) sont un peu moins bonnes pour l'hépatite B ($\leq 0,8$) que pour l'hépatite virale chronique C pour la différenciation $F \geq 2$ [2]. Le Fibroscan a également des performances plus faibles même au stade de cirrhose. Une étude récente, non encore publiée, comparant les différents marqueurs non invasifs de fibrose dans une population appariée, montre que ces scores étaient moins performants. L'analyse en morphométrie

quantitative a montré que la progression de la fibrose était moins importante dans l'hépatite B, en particulier pour les scores F1 et F2 [3].

Question 2 : Quels traitements peuvent être proposés en première intention ?

1. Interféron alpha pégylé
2. Lamivudine
3. Adéfovir
4. Entécavir
5. Ténofovir

Réponse : 1, 4, 5

Le traitement de l'hépatite virale chronique B antigène HBe négatif chez une patiente n'ayant pas de cirrhose histologiquement constituée, repose sur l'utilisation de l'interféron pégylé alpha-2a 180 µg une fois/semaine ou l'utilisation en monothérapie d'un analogue de nucléoside ou de nucléotide [4, 5]. La lamivudine et l'adéfovir ne sont actuellement plus recommandés en raison d'une efficacité virologique moindre et d'un taux de résistance important à 4 et 5 ans. Le taux de résistance à la lamivudine est voisin de 70 % à 4 ou 5 ans, alors que celui de l'adéfovir est de 18 % à 4 ans et de 29 % à 5 ans [6]. L'entécavir ou le ténofovir sont recommandés en monothérapie [7, 8]. Le taux de résistance à 5 ans est de 1,2 % avec l'Entécavir et n'est pas encore connu pour le Ténofovir. Chez une femme exprimant le désir de procréer, il est préférable d'utiliser l'interféron pégylé en première intention qui est un traitement d'une durée de 1 an alors que lorsque l'on débute un analogue, il n'est pas possible de l'arrêter.

Question 3 : Chez cette patiente, quel est le principal critère immédiat permettant de juger l'efficacité thérapeutique ?

1. Normalisation des transaminases
2. Négativisation de l'ADN du VHB
3. Séroconversion HBs
4. Amélioration histologique
5. Absence de développement de résistance

Réponse : 3

L'ADN du VHB apparaît comme un critère de réponse immédiat à la thérapeutique. L'interféron pégylé alpha-2a entraîne une réponse prolongée, c'est-à-dire avec transaminases normales et ADN du VHB bas, chez 30 % des malades. Toutefois une réponse prolongée définie par une négativisation de l'ADN du VHB à l'aide d'une technique ultra-sensible en PCR temps réel, n'est observée que chez 17 % d'entre eux [5]. Les analogues de nucléosides et de nucléotides actuels, c'est-à-dire l'entécavir et le ténofovir permettent une négativisation de l'ADN du VHB après 1 an de traitement chez plus de 90 % des malades, avec une prise orale et une excellente tolérance [7, 8]. Au total, le choix du médicament doit tenir compte de l'âge, de l'état général, du projet de vie, du risque d'effets secondaires, des chances de succès et du risque de résistance.

Question 4 : Cette malade est finalement traitée par lamivudine ou ZEFFIX® 1 cp/jour. En cas de survenue d'une résistance, suspectée dès lors qu'une augmentation de l'ADN du VHB > 1 log est repérée sous lamivudine.

Quel traitement doit être envisagé ?

1. Remplacer la lamivudine par l'adéfovir

2. Remplacer la lamivudine par le ténofovir
3. Remplacer la lamivudine par l'entécavir
4. Ajouter l'adéfovir à la lamivudine
5. Ajouter le ténofovir à la lamivudine

Réponse : 4 et 5

En cas de développement d'une résistance, il faut traiter le plus tôt possible c'est-à-dire dès l'augmentation de l'ADN du VHB $> 1 \log$ [9]. Il ne faut pas attendre la remontée des transaminases avant de traiter le patient tout en éliminant bien sûr une mauvaise compliance. La recherche de mutation spécifique est utile mais non indispensable. Il faut ajouter rapidement une autre molécule tout en poursuivant le premier traitement antiviral. Dans cette observation, il faut ajouter l'adéfovir [10, 11] ou le ténofovir [12] à la lamivudine. L'association lamivudine – ténofovir ou éventuellement l'association emtricitabine (FTC) – ténofovir (TRUVADA) est bien connue du fait de l'expérience acquise dans le traitement de l'infection VIH et ne pose pas de problème [13].

Question 5 : Quelques mois après la mise en route du traitement par Lamivudine, la patiente développe une grossesse.

Quelle est la conduite à tenir ?

1. Arrêter la lamivudine
2. Remplacer la lamivudine par l'interféron
3. Continuer la lamivudine
4. Remplacer la lamivudine par l'entécavir
5. Associer l'interféron pégylé et la lamivudine

Réponse : 3

Il n'y a pas actuellement de consensus concernant l'indication ou la poursuite d'un traitement antiviral durant la grossesse [14]. Aux Etats-Unis, ces médicaments font habituellement partie de la catégorie C, de la classification de risque pour la grossesse définie par la FDA. Cela veut dire que l'on ne dispose pas d'études contrôlées dans l'espèce humaine et que les études chez l'animal ont montré des effets secondaires bien que l'on ne dispose pas d'étude à la fois dans l'espèce humaine et animale. En France, selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP), l'interféron pégylé est contre-indiqué et les analogues sont déconseillés. Toutefois on dispose d'études concernant la lamivudine qui a été largement utilisée dans le traitement de l'infection liée au VIH chez la femme enceinte, sans augmentation de la fréquence de malformations fœtales par rapport à la population générale. De plus, la lamivudine a été prescrite chez 38 femmes atteintes d'une hépatite chronique B qui avait débuté le traitement avant le début de la grossesse, et dans cette étude non randomisée [15]), il n'y a pas eu de complications ni d'enfants contaminés par le VHB à la naissance. On ne dispose pas de données à long terme.

Références

- [1] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- [2] Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantification of fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:1670-81.
- [3] Leroy V, Sturm N, Trocme C, Hilleret MN, Faure P, Renversez JC, et al. Diagnostic performance of non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B (abstract). *J Hepatol* 2008;48:S246.
- [4] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
- [5] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, 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.
- [6] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-51.
- [7] 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.
- [8] Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I, et al. A randomized, double-blind, comparison of Tenofovir (TDF) versus Adefovir Dipivoxil (ADV) for the treatment of HBe Ag-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102 (abstract). *Hepatology* 2007;46:290A.

- [9] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-65.
- [10] Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-51.
- [11] Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-13.
- [12] Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391-8.
- [13] Hui CK, Zhang HY, Bowden S, Locarnini S, Luk JM, Leung KW, et al. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:714-20.
- [14] Bacq Y. Hépatite virale chronique B et grossesse. *Gastroentérol Clin Biol* 2008;32:S12-9.
- [15] 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.