Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°109 - juillet-août 03

VHB - TRAITEMENT

L'adéfovir, une nouvelle arme thérapeutique dans l'hépatite chronique B

Solange Bresson-Hadni
division de gastro-entérologie, HUG, Genève (Suisse), service d'hépatologie, CHU Jean Minjoz, Besançon (France)

Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B
Marcellin P., Chang T.T., Lim S.G., Tong M.J., Sievert W., Shiffman M.L., Jeffers L., Goodman Z., Wulfsohn M.S., Xiong S., Fry J., Brosgart C.L.
The New England Journal of Medicine, 2003, 348, 808-816

En deux publications dans le New England Journal of Medicine,

l'adéfovir s'installe aux côtés de l'interféron alpha et de la lamivudine dans les molécules antivirales ayant fait la preuve de leur activité anti-VHB. Et ce, que le virus soit mutant pré-core ou non. Reste à fixer la place de l'adéfovir dans les stratégies thérapeutiques actuelles.

Une large étude internationale contrôlée randomisée comparant deux posologies d'adéfovir dipivoxil à un placebo, administrés pendant 48 semaines chez des malades atteints d'hépatite chronique post-virale B (virus B "sauvage", Ag HBe positif), démontre l'efficacité de cet analogue nucléotidique dans cette indication. Cette publication et la récente conférence européenne de consensus sur l'hépatite B[1] reflètent bien toute l'importance et l'actualité de ce sujet.

Plus de vingt ans après la mise au point d'un vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB), l'hépatite chronique due au VHB demeure, à l'échelon mondial, un problème majeur de santé publique. On estime à 400 millions le nombre d'individus porteurs chroniques du VHB. Un million meurent chaque année d'une complication de l'hépatopathie chronique, en particulier de cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire. Ainsi, l'objectif prioritaire lorsque l'on traite une hépatite chronique B est d'améliorer les lésions hépatiques (nécrose hépatocytaire, inflammation et fibrose) pour réduire le risque d'évolution vers ces complications. Une réponse complète à un traitement antiviral associe une négativation de l'ADN du VHB circulant, une normalisation de l'activité sérique des aminotransférases (ALAT) et une séroconversion HBe. L'objectif final, qui est d'éliminer l'Ag HBs, demeure exceptionnel avec les traitements actuellement disponibles.

Au cours de ces dernières années, l'apport de la biologie moléculaire a été majeur tant pour mieux comprendre le cycle de réplication du VHB que pour développer de nouveaux antiviraux capables d'inhiber spécifiquement cette réplication virale et pour poser l'indication de traitement et en assurer une surveillance précise. Ainsi sait-on maintenant l'importance de l'ADN super-enroulé (ADN-ccc), ADN viral extra-chromosomique servant de matrice pour la transcription des ARN messagers viraux, structure extraordinairement difficile à éradiquer qui joue un rôle essentiel dans le maintien de la chronicité de l'infection virale B. Cet ADN-

ccc est à la base des phénomènes de résistance et des réactivations.
L'appréciation de la réplication virale B circulante a également bénéficié de ces nouvelles technologies. Les tests classiques en hybridation, habituellement positifs à partir de 10^5 copies/ml, permettaient jusqu'à présent d'affirmer la présence d'une multiplication virale significative et, en présence d'une hépatite active, de poser l'indication de traitement. Le développement de tests de nouvelle génération basés sur des techniques d'amplification génomique (polymerase chain reaction [PCR]), a permis d'abaisser considérablement le seuil de détection de l'ADN viral, jusqu'à 10^2 ou 10^3 copies/ml pour certains de ces tests.
La signification des résultats obtenus avec ces nouveaux tests n'est pas encore claire, et, actuellement, le seuil de 10^5 copies/ml demeure le critère décisionnel pour traiter et apprécier la réponse virologique. On ne sait pas actuellement si des niveaux de virémie inférieurs à 10^5 copies/ml ont une valeur prédictive de la progression de la maladie. On ne connaît pas non plus l'utilité de déterminer la cinétique virale sous traitement. Par contre, le suivi par PCR quantitative de la virémie sous traitement par lamivudine permet de prédire l'apparition d'un échappement et, le cas échéant, de modifier précocément la stratégie thérapeutique. La standardisation de ces tests de quantification devient maintenant indispensable.
Enfin, sur le plan thérapeutique, ce gain de sensibilité dans la détection de la virémie B circulante a introduit, à côté du classique but d'éradication virale, le concept nouveau de mise en rémission prolongée (ADN du VHB circulant passant sous le seuil de 10^5 copies/ml et ALAT normales, en l'absence d'une séroconversion HBe).

Jusqu'à présent, le traitement de l'hépatite chronique B reposait sur l'interféron alpha ou la lamivudine en monothérapie. L'IFN alpha agit par le biais d'une activité antivirale directe et d'une activité immunostimulante. Contrairement à la lamivudine, il possède une efficacité curative démontrée par plusieurs études contrôlées et méta-analyses. Son efficacité immédiate est moins importante que celle de la lamivudine, mais il a l'avantage de n'entraîner, chez les malades répondeurs, qu'un taux faible de rechute, de l'ordre de 10%. Une réponse virologique prolongée avec séroconversion HBe est observée dans environ 30% des cas. C'est actuellement le seul traitement permettant parfois

d’obtenir une clairance de l’Ag HBs. A long terme, les études longitudinales ont montré que la disparition de l’Ag HBe sous IFN alpha était associée a une diminution du risque de développement d’un carcinome hépato-cellulaire.
L’efficacité de l’IFN alpha est dépendante de la dose administrée. La posologie actuellement recommandée est de 30 à 35 millions d’unités par semaine pendant 16 à 20 semaines pour les hépatites chroniques virales B de type "sauvage", Ag HBe positif. La nécessité d’injections, les effets secondaires, le coût, constituent une limite certaine. Son effet immunostimulant, en favorisant la lyse des hépatocytes infectés, peut provoquer une décompensation de l’hépatopathie lorsqu’elle est initialement sévère. Pour cette raison, l’IFN alpha ne doit pas être utilisé chez les patients au stade de cirrhose évoluée. Enfin, il est inefficace chez les sujets, souvent asiatiques, ayant une activité des ALAT normale ou peu élevée.

La lamivudine (ou 3TC) est un inhibiteur puissant de la transcriptase inverse du VIH et des hépadnavirus. Plusieurs grands essais contrôlés randomisés ont démontré l’efficacité de cet analogue nucléosidique dans le traitement de l’hépatite chronique B Ag HBe positif. Avec un an de traitement, le taux de séroconversion HBe est de l’ordre de 20%. Même en l’absence de séroconversion, la majorité des patients ont une réponse virologique avec négativation prolongée de l’ADN du VHB, associée à une diminution de l’activité histologique et de la fibrose sous traitement. Cependant, la lamivudine ne permet pas d’empêcher la formation intiale d’ADN-ccc, ni d’éradiquer cette forme d’ADN viral dans un hépatocyte infecté de façon chronique.
Par rapport à l’IFN alpha, ce traitement a des avantages indéniables : administration orale (1 cp à 100 mg/j), excellente tolérance, effet antiviral rapide. Le taux de séroconversion HBe peut-être augmenté en prolongeant l’administration de la lamivudine. Cependant, cette mesure favorise l’apparition de mutants résistants, principal inconvénient de ce traitement. La fréquence de survenue d’une résistance, liée à une mutation YMDD dans le site catalytique de la polymérase virale, passe de 24% à un an à près de 70% à 4 ans. La réactivation avec le VHB mutant est généralement modérée, mais des formes sévères ont été rapportées.

L’adéfovir (ou PMEA) et sa prodrogue, l’adéfovir dipivoxil, appartiennent à une nouvelle famille de drogues antivirales, les phosphonates de nucléotides acycliques. Ces molécules sont monophosphorylées, limitant ainsi une source majeure de résistance d’origine cellulaire par le biais d’une phosphorylation insuffisante. La forme active diphosphorylée de l’adéfovir est un inhibiteur des virus à ADN ainsi que des rétrovirus. Il inhibe l’action des ADN polymérases et des transcriptases inverses par inhibition compétitive avec la désoxyadénosine triphosphate et par un mécanisme de terminaison de synthèse de la chaîne d’ADN du VHB.
L’utilisation du dérivé estérifié, l’adéfovir dipivoxil, augmente la biodisponibilité orale ainsi que l’efficacité du transport intracellulaire. *In vivo*, l’effet antiviral de l’adéfovir dipivoxil a été démontré expérimentalement dans le modèle de l’hépatite B du canard.
Le principal effet toxique dose-limitant associé à l’administration d’adéfovir dipivoxil chez l’animal a été une néphropathie tubulaire rénale. Chez l’homme, des études cliniques préliminaires ont permis d’indiquer que cet analogue était capable d’inhiber la réplication du VHB et d’améliorer les paramètres biochimiques des malades atteints d’hépatite chronique B évoluée. Dans ces études, la tolérance était satisfaisante.

L’essai thérapeutique de Marcellin et coll. a concerné 515 patients suivis dans 78 centres (Etats-Unis, Australie, Europe et Sud-Est asiatique) pour une hépatite chronique due au VHB (virus B sauvage Ag HBe positif) et randomisés pour recevoir de l’adéfovir dipivoxil (ADV), à la posologie quotidienne soit de 10 mg (n = 172), soit de 30 mg (n = 173), ou un placebo (n = 170) pendant 48 semaines. A l’inclusion, le taux d’ADN viral B circulant (évalué par une technique de PCR quantitative) devait être >=10^6 copies/ml et les ALAT comprises entre 1,2 et 10 fois la limite supérieure de la normale. Le critère principal de jugement était l’amélioration des lésions histopathologiques (première biopsie réalisée avant la mise en route du traitement à l’étude dans un délai maximum de 6 mois précédant l’inclusion et deuxième biopsie à la fin de la 48^e semaine de traitement).
Les autres critères de jugement reposaient sur l’analyse à 48 semaines :
– de l’évolution du taux d’ADN du VHB circulant ;
– de la proportion de patients ayant un taux d’ADN du VHB

circulant indétectable ;
– de l'évolution de l'activité sérique de l'ALAT ;
– et du pourcentage de patients présentant une disparition de l'Ag HBe ou une séroconversion HBe.
Les caractéristiques démographiques, virologiques et ethniques (moins de 3% de patients noirs...) des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 3 bras. Une cirrhose décompensée, des coinfections virales C, delta et VIH constituaient des critères d'exclusion. Cent vingt-trois patients (24%) avaient été préalablement traités par IFN alpha.
Une diminution significative des taux d'ADN du VHB circulants était observée dans les 2 bras recevant l'ADV par rapport au placebo ($p < 0,001$) avec une décroissance légèrement plus marquée pour la posologie de 30 mg/j par rapport à 10 mg/j (diminution de 4,76 log *versus* 3,52 log). Un taux d'ADN viral circulant indétectable (< 400 copies/ml) était obtenu chez 39% des patients du bras ADV 30 mg, 21% des patients du bras ADV 10 mg contre 0% dans le bras placebo ($p < 0,001$). La disparition de l'Ag HBe était également significativement plus fréquente dans les 2 bras traités par rapport au bras placebo (27% pour ADV 30 mg, 24% pour ADV 10 mg *versus* 11% pour le bras placebo) ($p < 0,001\%$). Une séroconversion e/anti-HBe était observée chez 14% des patients sous ADV 30 mg, 12% des patients sous ADV 10 mg et 6% des patients sous placebo ($p = 0,011$ et $p = 0,049$ respectivement). Enfin, le séquençage du gène de l'ADN polymérase virale a pu être réalisé à l'inclusion et à 48 semaines chez 381 patients et aucune mutation n'a été identifiée. La tolérance de l'ADV à la posologie de 30 mg était associée à une augmentation significative de la créatininémie (8% des cas *versus* 0%) ($p < 0,001$).
Le pourcentage d'amélioration histopathologique était significativement plus élevé dans les deux groupes traités par ADV par rapport au groupe placebo : 59% avec ADV 30 mg/j, 53% avec ADV 10 mg/j, *versus* 25% dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Au total, cette étude à grande échelle, reposant sur une méthodologie rigoureuse, confirme l'efficacité de l'ADV dans le traitement de l'hépatite chronique virale B avec Ag HBe positif (une étude comparable, publiée dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*, chez des patients infectés par un virus B mutant avec AgHBe négatif, dont la prévalence devient importante, aboutit aux mêmes

conclusions[2]). Par rapport à la lamivudine, cet analogue nucléotidique apporte un plus évident, avec l'absence d'échappement à 48 semaines de traitement. Ceci s'explique probablement par l'aptitude, en pathologie humaine, de l'ADV à agir sur l'ADN-ccc : un travail récent, reposant sur la quantification de cet ADN viral intra-hépatique, a récemment démontré sa diminution sous traitement par ADV[3].
Des données préliminaires, pour des durées de traitement plus longues, indiquent la survenue d'un faible pourcentage de résistance à 72 semaines. D'autres études ont, de plus, montré que l'ADV était efficace sur le VHB résistant à la lamivudine[4]. Ce nouvel antiviral marque donc une étape importante dans la lutte contre cette maladie et une AMM pour la posologie de 10 mg/j a été délivrée aux Etats-Unis fin 2002 et en Europe début 2003. Son prix de vente est supérieur à celui de la lamivudine.

Il faut néanmoins rester prudent. Dans cette étude, les critères d'appréciation se situent à la fin d'un traitement de 48 semaines. On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur les résultats en termes de réponse prolongée, c'est-à-dire au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, dont on sait l'importance en matière de traitement antiviral. L'absence d'échappement à 48 semaines est certes très encourageante, mais des études évaluant des durées de traitement prolongées sont nécessaires pour préciser ce bénéfice sur le long terme. La poursuite actuelle de cet essai, avec 48 semaines supplémentaires, en proposant ADV 10 mg aux patients initialement sous placebo, du placebo aux patients ayant préalablement reçu la forte posologie d'ADV, et, pour les patients initialement traités par ADV 10 mg, la poursuite, après une seconde randomisation, soit d'ADV à la même posologie, soit du placebo, devrait apporter des éléments de réponse à toutes ces questions. Par ailleurs, la question de la tolérance sur le long terme, en particulier rénale, reste ouverte.

Dans cette étude, l'absence de comparaison de l'ADV à la lamivudine est assez surprenante. Les auteurs justifient le bras placebo par le fait qu'à l'initiation de l'essai, la lamivudine était encore en cours d'évaluation pour cette indication. On peut enfin regretter, d'une part la quasi absence d'inclusion de patients noirs dans cette étude internationale financée par

la firme commercialisant l'ADV, quand on sait le fléau que représente actuellement ce virus en Afrique, et, d'autre part, la lenteur, en dépit de l'expérience fournie par les essais en matière de traitement de l'infection due au VIH, à initier des protocoles évaluant le bénéfice de traitements combinés sûrement plus aptes à contrecarrer la formidable capacité de ces virus à développer des stratagèmes de résistance vis-à-vis de ces monothérapies.
Les essais d'association lamivudine+adéfovir, IFN pégylé+lamivudine et IFN pégylé+adéfovir viennent seulement de débuter... D'autres combinaisons, associant au moins deux analogues nucléosidiques, des immunomodulateurs et/ou faisant appel à la thérapie génique, sont des perspectives à plus long terme[5].

Les points clés

L'hépatite chronique due au virus B (VHB) demeure un problème majeur de santé publique dans le monde : 400 millions de porteurs chroniques, un million de décès chaque année lié à une complication de l'hépatopathie chronique.

Dans ce travail multicentrique international, les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 48 semaines de l'adéfovir à 30 mg (n=173), à 10 mg (n=172), ou un placebo (n=170).

Une amélioration histologique significative est obtenue dans 53%, 59% et 25% des cas respectivement pour adéfovir 10 mg, 30 mg et le placebo ($p < 0,001$).

L'efficacité antivirale des posologies de 10 et 30 mg est démontrée par une diminution à 48 semaines de traitement de -3,5 et -4,8 log/ml des taux d'ADN du VHB circulants par rapport à -0,55 log/ml dans le bras placebo ($p < 0,001$), et des taux d'ADN viral

indédectables (pour un seuil à 400 copies/ml) dans 21%, 39% et 0% respectivement ($p < 0,001$).

La tolérance était satisfaisante. Il n'y a pas eu d'augmentation, quelle que soit la posologie d'adéfovir et par rapport au placebo, du pourcentage des effets secondaires sévères rapportés (5% environ).

La toxicité rénale, une des craintes avec ce produit, n'a pas été identifiée pour la posologie 10 mg qui est désormais la posologie recommandée dans cette indication avec une mise sur le marché récente, aux Etats-Unis et en Europe (Hepsera®).

Ces résultats sont encourageants, mais des études à plus long terme pour préciser la tolérance et la durabilité de cette réponse doivent être développées.

---

1 - Genève, 13 et 14 septembre 2002,
conclusions disponibles sur le site de l'Association européenne pour l'étude du foie : www.easl.ch

2 - Hadziyannis SJ, Tassopoupos NC, Heathcote EJ et al.
"Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic Hepatitis B"
N Engl J Med, 2003, 348, 800-7

3 - Zoulim F
"Assessing hepatitis B virus resistance in vitro and molecular mechanisms of nucleoside resistance"
Semin Liver Dis, 2002, 22 (suppl 1), 23-31

4 - Conjeevaram HS, Lok ASF
"Management of chronic hepatitis B"
J Hepatol, 2003, 38, S90-S103

5 - Karayiannis P
"Hepatitis B : old, new and future approaches to antiviral treatment"
J Antimicrob Chemother, 2003, 51, 761-85