

CAS CLINIQUE COMMENTE

Lamia Golli

Service d'Hépatogastroentérologie

CHU Sahloul

Sousse, 14 mars 2009

Observation

Mme S.Z, 46 ans, secrétaire, mariée, 3 enfants

- Découverte d'une HCB devant une asthénie
- Transfusion: accouchement hémorragique en 1994
- Dépression: conflit professionnel (traitée, évolution favorable)
- Examen physique: normal
- Poids = 77 Kg Taille = 165 cm

Observation

- ASAT/ALAT: 2N (2 bilans)
- GGT, PA, BT: N TP = 100%
- Hb: 14g/dl, GB: 5860 elts/mm³, PLq: 240000
- Ag HBs positif, **Ag HBe négatif**, AC anti HBe positif
- CV: 6 987 139 UI/ml
- PBF: fibrose disséquante suggestive de cirrhose

**Faut -il traiter cette
patiente?**

Indications du traitement

identique pour Ag HBe positif et Ag Hbe négatif

- ADN VHB \geq 2000 UI/ml **et /ou**
- ALAT $>$ LSN **et**
- Score Métavir A2 ou F2

Recommandations

EASL 2009

Observation

- Quelle est votre attitude thérapeutique?
 - Début du traitement au décours de cette consultation
 - Décision du traitement après réalisation d'un bilan pré thérapeutique complémentaire
 - Décision de tt après discussion des modalités thérapeutiques et des effets secondaires
 - Décision de prendre un avis psychiatrique

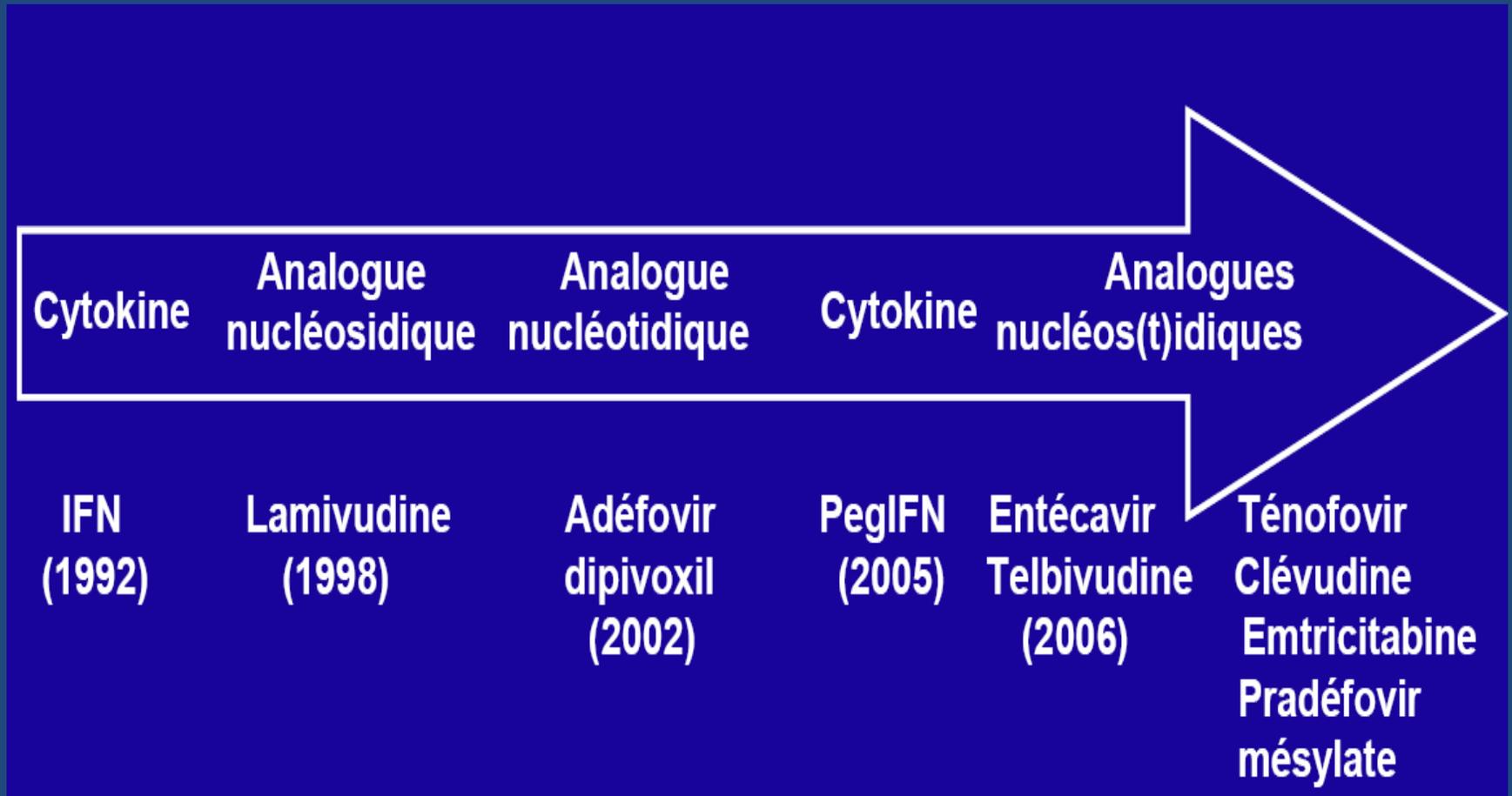
Observation

- Quelle est votre attitude thérapeutique?
 - Début du traitement au décours de cette consultation
 - Décision du traitement après réalisation d'un bilan pré thérapeutique complémentaire
 - Décision de tt après discussion des modalités thérapeutiques et des effets secondaires
 - Décision de prendre un avis psychiatrique

Observation

- Début du traitement
 - Bilan pré thérapeutique
 - Pas de proposition pour voir un psychiatre
 - Pas d'explication des effets secondaires probables (d'après la patiente)
- Par quoi on peut traiter cette patiente?

Par quoi, on peut traiter notre patiente?



Choix thérapeutique

- Monothérapie: attitude validée
- Bithérapie: essais thérapeutiques en cours
- Deux stratégies thérapeutiques:
 - Traitement court (interféron)
 - Traitement long (analogues)

Traitement VHB naïfs

- Traitement court (interféron)
 - Si pas de cirrhose décompensée
 - ALAT > 3 x N
 - ADN VHB < 8 log UI/ml
- Traitement long (analogues)
 - Privilégier efficacité virologique
sérologique
histologique
 - Bon profil de résistance
- Souhait du patient et sa compliance

Entécavir
ou
Ténofovir

Observation

- Traitement choisi: interféron standard
 - Début du traitement: septembre 2006
 - Dose: 9 millions UI 3x/semaine
- A 5 mois de traitement
 - Patiente triste, elle a des idées noires
 - Perte de 7 Kg
 - ASAT/ALAT: 2N
 - CV: 24 000 UI/ml
- Interprétez ce bilan

Observation

- CV à S 12 non faite
- Dépression active +++
- Perte de poids (perte 10 kg en un an sous IFN)
- Absence de réponse biologique
- Réponse virologique: diminution >2 log

Quelle est votre attitude devant cette situation?

- Vous réduisez les doses de l'interféron
- Vous arrêtez le traitement par l'interféron
- Vous demandez un avis psychiatrique

Quelle est votre attitude devant cette situation?

- Vous réduisez les doses de l'interféron
- Vous arrêtez le traitement par l'interféron
- Vous demandez un avis psychiatrique

Manifestations neuropsychiques de l'interféron

- Dépressions +++
- Incidence: 20-30%
- Responsable: réduction des doses ou arrêt de l'interféron
- Tt anti dépresseur: efficace (arrêt progressif)
- Prise en charge conjointe avec un psychiatre
 - Yournoussi Z, Hepatology 2007; 45: 806-16
 - Fried, Hepatology 2002
 - Estebam, NEJM 1998

Observation

- Notre patiente
 - a refusé de voir le psychiatre
 - a voulu arrêter le tt par l'interféron
- Que faut-il faire?
 - Arrêter l'interféron et le remplacer par un analogue
 - Garder l'interféron et ajouter un analogue

Observation

Garder l'interféron et ajouter un analogue

- Etude phase III (552 patients)
- S24:
 - Réponse virologique (43 vs 44%)
 - Réponse biochimique (59 vs 60%)
- A 3 ans:
 - Réponse virologique (30 vs 31%)
 - Réponse biochimique (31%)
 - Négativisation de l'Ag HBs: (4 vs 3%)
 - » Marcellin. N Engl.J Med 2004; 351: 1206-17

Observation

Arrêter l'interféron et le remplacer par un analogue

Pourquoi nous devons traiter nos patients Ag Hbe – par les analogues?

CV indétectable chez 90% des patients à 1 an

- La résistance peut être identifiée et traitée
- Absence de contre indication
- Tolérance excellente
- Normalisation des transaminases
- Prévention de la décompensation de la maladie
- Réduction du taux de CHC

Observation

- Adévofir non disponible en Tunisie
- Entécavir n'a pas encore l'AMM
- Traitement par la Lamuvidine
 - Début: mai 2007
 - Dose: 100 mg/j
- Comment vous allez suivre cette patiente?

Suivi du traitement par analogues

Début du traitement



S12: ADN VHB

Evaluation de la réponse primaire



S24: ADN VHB

Prédiction de l'efficacité anti virale



Réponse complète

ADN VHB < 300 copies/ml



Réponse inadéquate

ADN VHB < 2 log



Réponse partielle

ADN VHB > 2 log

Suivi du tt par analogues

Mesure de l'ADN du VHB sérique à S 12
Puis toutes les 12 semaines

Recommandations EASL 2009

Observation

- A S 12 du traitement:
 - CV = 1000 UI/ml
 - transaminases: N
- A S 24 du traitement:
 - CV = 982 UI/ml
 - Transaminases: N
- A S 36 du traitement:
 - CV = 750 UI/ ml
 - Transaminases: N

Observation

- Octobre 2008 (S 60)
 - CV = 100 000 UI/ml
 - Transaminases: N
- Comment vous interprétez ce bilan?

Échec thérapeutique

- Echappement virologique
 - Un échappement virologique chez un patient **observant** est lié à une **résistance virale**
 - La résistance doit être identifiée dès que possible avant un échappement clinique (augmentation d'ALAT) au moyen d'une surveillance de l'ADN VHB
 - **Le traitement doit être adapté dès la remontée de la charge virale.**

Quelle est votre CAT?

- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Adéfovir
- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Entécavir
- Ajouter l'adéfovir à la Lamivudine
- Ajouter l'Entécavir à la lamivudine
- Ajouter Ténofovir

Quelle est votre CAT?

- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Adéfovir
- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Entécavir
- Ajouter l'adéfovir à la Lamivudine
- Ajouter l'Entécavir à la lamivudine
- Ajouter Ténofovir

Observation

- En pratique:
 - Si résistance à un nucléoside: ajouter un nucléotide et vice versa
- Ténovofir et Adévofir non disponible en Tunisie
- Ajouter Entécavir: risque de résistance croisée (30%)

Observation

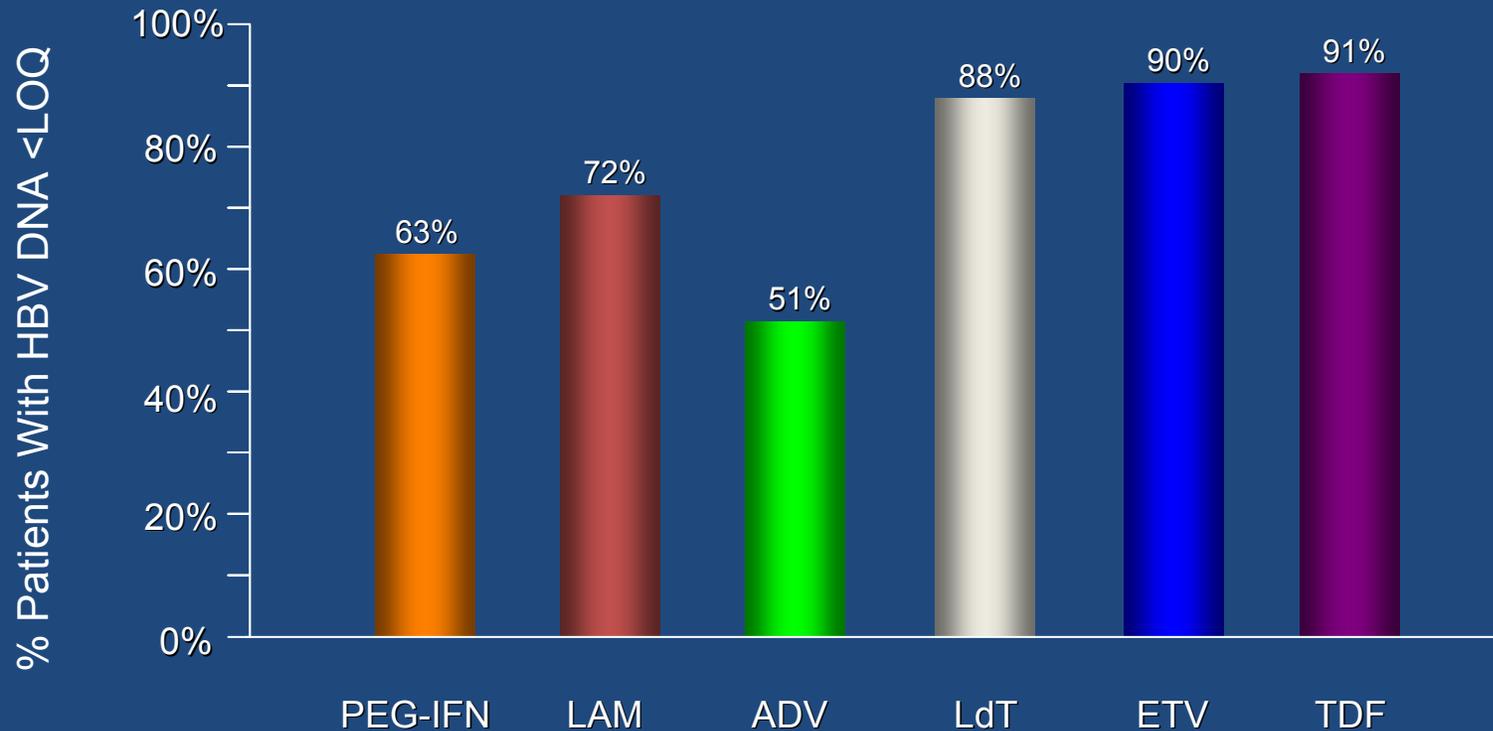
- Janvier 2009:
 - CV: 1 000 000 UI/ml
 - ASAT/ALAT: N
 - Entécavir: 1 mg/j

A suivre...

48-wk therapy in nuc-naive HBeAg-neg CHB

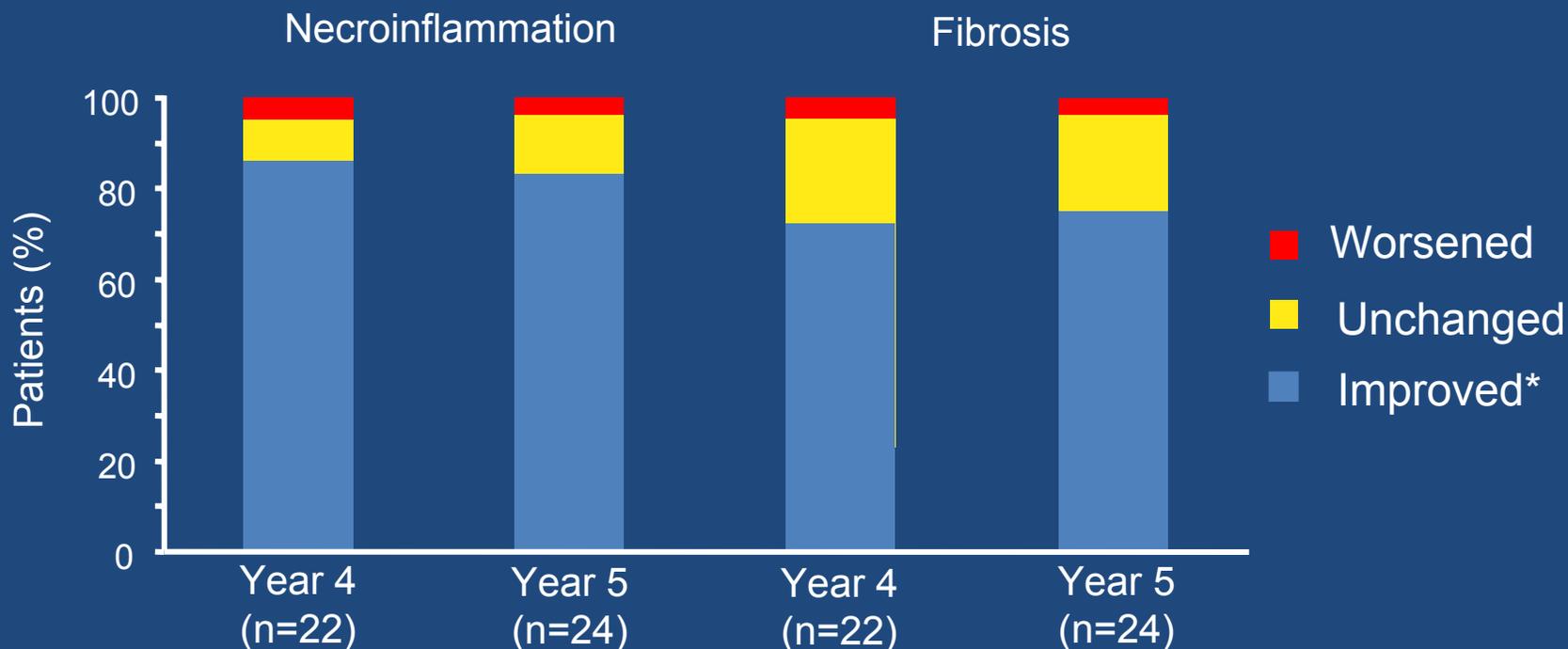
Virological Response

*Collation of currently available data – not from head-to-head studies
(LLQ of HBV DNA assays: 300-400 copies/ml)



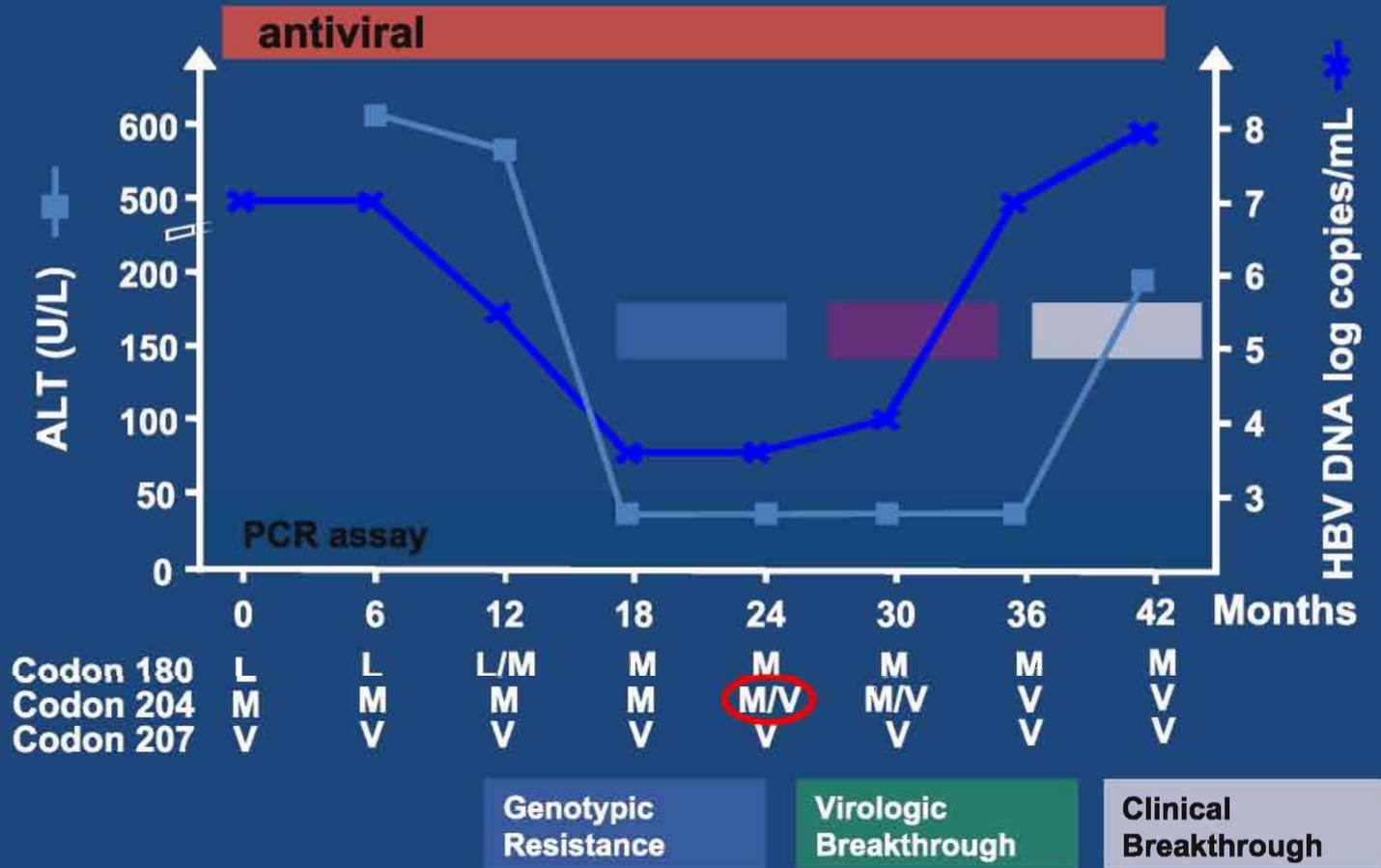
Adapted from EASL CPG HBV, J Hepatol 2009, in press

patients HBe Ag- traités par ADV pendant 5 ans amélioration histologique

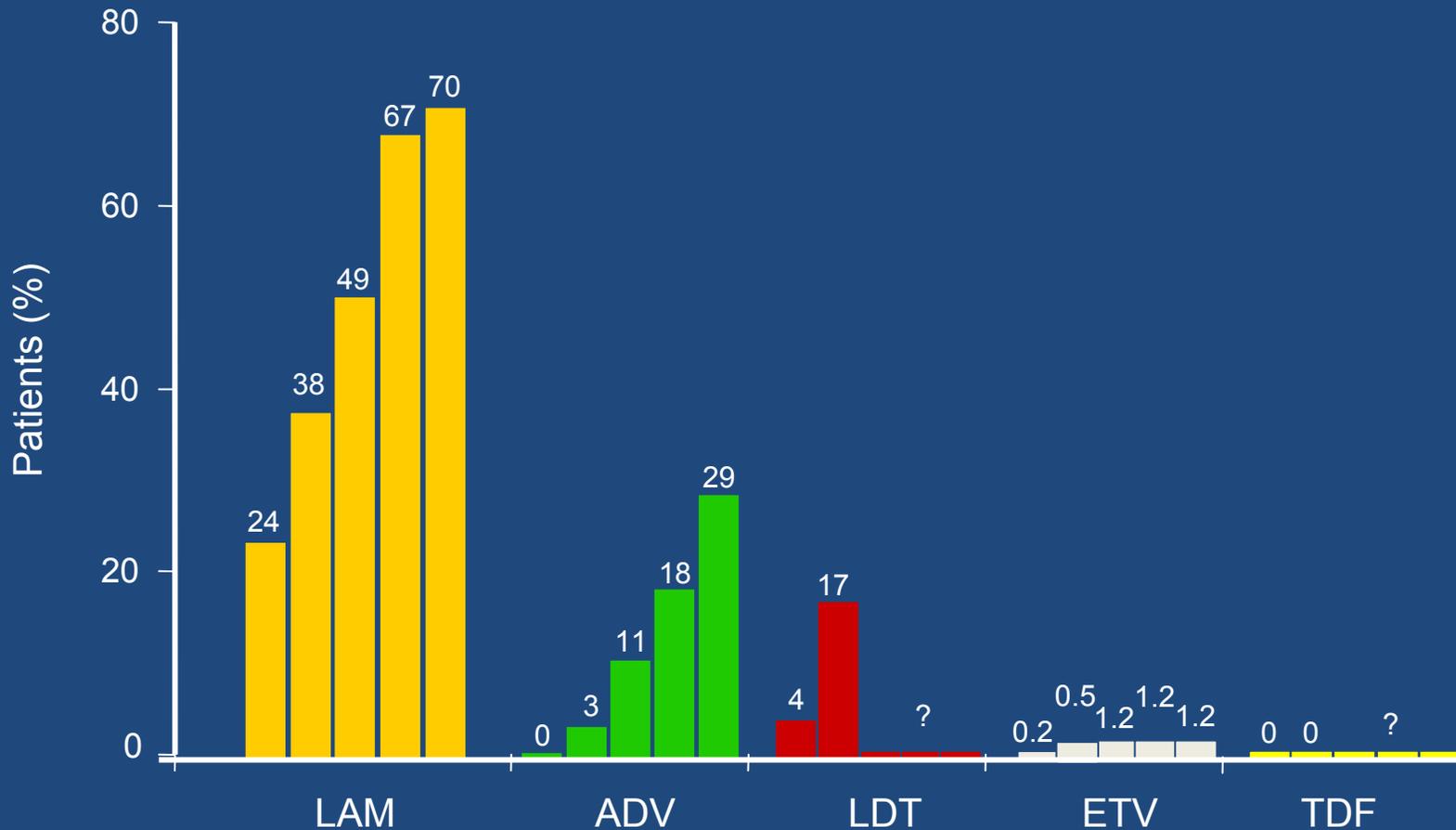


*Greater than or equal to two point improvement in Knodell score with no worsening fibrosis

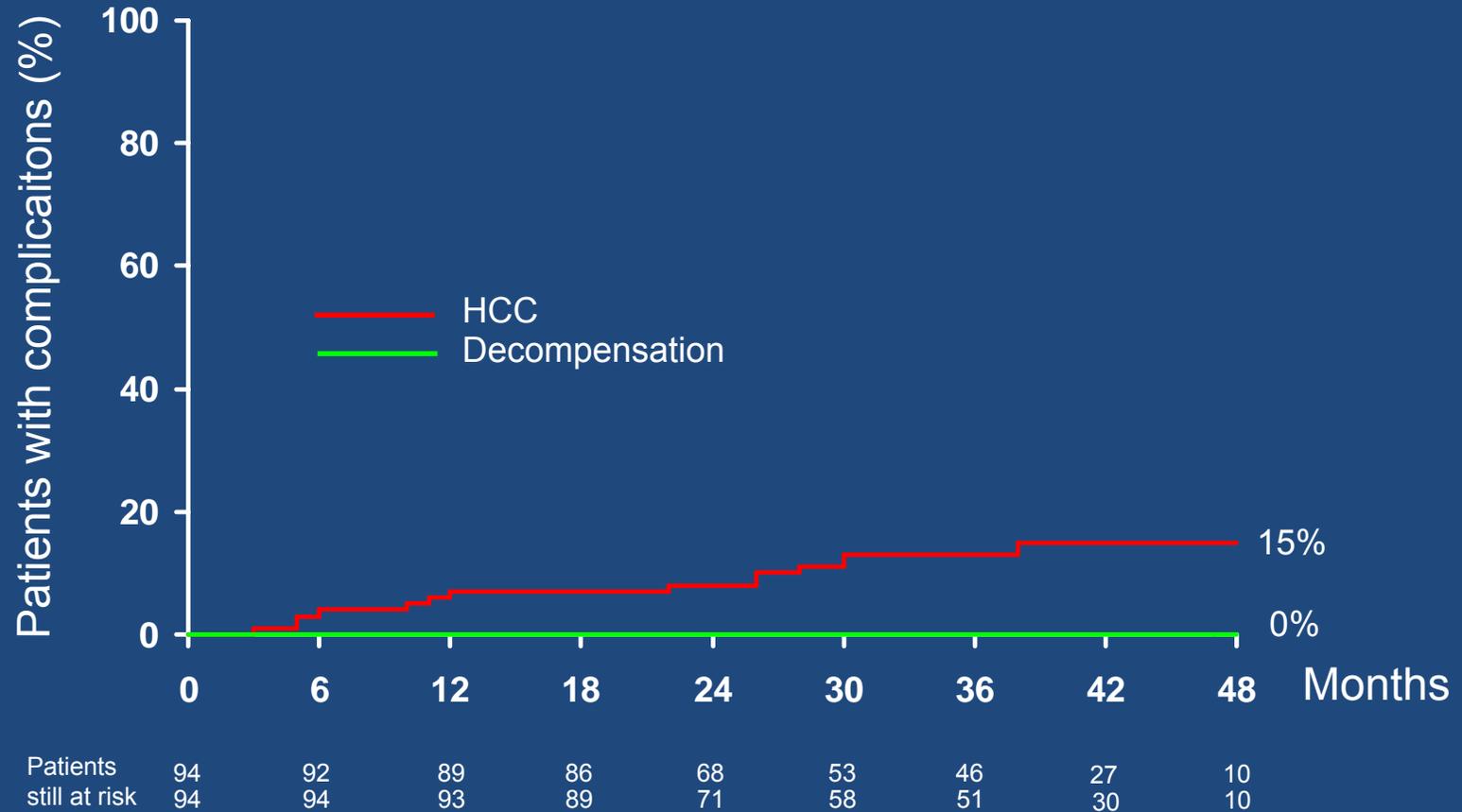
Définition clinique de la résistance



Incidence de résistance des analogues (patients naïfs)



ADV+LAM en cas de R-LAM chez patients cirrhotiques



Résistance du VHB aux antiviraux

Recommandations de traitement

Résistance	Traitement de sauvetage
Lamivudine-R	ajouter Ténofovir
Adéfovir-R	→ Remplacer par Ténofovir et ajouter : <ul style="list-style-type: none">- Lamivudine, Entécavir ou Telbivudine si N236T- Entécavir si A181T/V → Remplacer par Ténofovir/Emtricitabine
Telbivudine-R	ajouter Ténofovir
Entécavir-R	ajouter Ténofovir
Ténofovir-R (non observé à ce jour)	ajout Entécavir, Telbivudine, Lamivudine ou Emtricitabine