

HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE B

Stratégie thérapeutique

Dr Krifa A Farhat Hached Sousse

Sousse le 14 mars 2009

INTRODUCTION

Évolution considérable dans la prise en charge thérapeutique des infections chroniques par le VHB au cours des 5 dernières années

- ① Généralisation des tests de détection sensible de l'ADN viral
- ② Multiplication des médicaments antiviraux disponibles

INTRODUCTION

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est variable:

Vaccination

Portage inactif du VHB



Hépatite chronique

Traitement
antiviral



Cirrhose et le carcinome hépatocellulaire

HÉPATITE CHRONIQUE B

- ❶ HCB AgHBe positif

- ❷ HCB AgHBe négatif:
 - De plus en plus fréquente
 - Associée à une maladie hépatique plus sévère
 - Taux de rémission spontanée très faible
 - Taux de réponse soutenue faible sous ttt antiviral

- ❸ **Coinfection avec d'autres virus**: HVC, HVD, HIV
 - Modifier l'histoire naturelle de l'infection
 - Modifier l'efficacité de la stratégie thérapeutique

OBJECTIFS DU TRAITEMENT L' HCB (1)

Suppression durable de la réplication virale

Réduction de l'activité histologique de l'HCB

Réduire le risque d'évolution vers la cirrhose et le CHC

Corrélation entre le niveau de la charge virale et le degré d'inflammation intra-hépatique

OBJECTIFS DU TRAITEMENT L' HCB (2)

Objectifs secondaires:

Séroconversion anti Hbe (Ag Hbe initialement positif)
Éventuellement une séroconversion anti-HBs

Seuls événements permettant d'envisager l'arrêt du traitement antiviral

- Objectif de santé publique: prévention de la transmission virale

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Compte tenu de l'ensemble de ces données, les IT concernent

Tous les patients présentant une **hépatite chronique** avec

- Activité inflammatoire et /ou fibrose significative
- + Réplication virale



Risque de progression sans traitement

Aucun essai clinique n'a montré l'intérêt d'un traitement chez les patients en état d'immunotolérance ou chez les porteurs inactifs du VHB

PROFILS SÉROLOGIQUES

| Phases | ALAT sérique | Ag HBe | Anti HBe | HBV DNA | Copies/ml |
|-----------------------|--------------------------|---------|----------|----------------------------------|----------------|
| Immuno tolérance | Normal ou peu élevé | Positif | Négatif | Très élevé | 10^8-10^{11} |
| HCB Ag Hbe positif | Élévation persistante | Positif | Négatif | élevé | 10^6-10^{10} |
| HCB Ag Hbe négatif | Élévation fluctuante | Négatif | Positif | Modérément élevé fluctuant | 10^4-10^8 |
| Porteur inactif | Normal | Négatif | Positif | Bas ou taux indélectable | $< 10^4$ |

ÉVALUATION PRÉ THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE

- Évaluation de la sévérité de la maladie hépatique: ASAT , ALAT, GGT, TP , Albumine...
- **Détermination quantitative du DNA viral B** :Diagnostic, décision de traiter et suivi thérapeutique
- **Une biopsie hépatique** est recommandée pour déterminer l'activité nécrotico inflammatoire et la fibrose chez les malades avec des ALAT élevés et/ou un taux de HBV DNA > 2000UI/ml
- La biopsie du foie n'est pas indispensable:
 - Cirrhose évidente
 - TTT indiqué \forall le stade d'activité et de fibrose
- Marqueurs non invasifs de fibrose?

DÉFINITIONS DES RÉPONSES AUX TRAITEMENTS

La définition de la réponse à un traitement antiviral varie selon la classe de médicaments utilisé

Traitement par Interféron alpha

- **Non réponse primaire**: baisse du DNA VHB $< 1 \text{ Log}_{10}$ UI/ml (/ valeur initiale) à 3 mois de traitement
- **Réponse virologique**: DNA VHB < 2000 UI/ml à 24 semaines de traitement
- **Réponse sérologique** : séroconversion Hbe (AgHBe+)

DÉFINITIONS DES RÉPONSES AUX TRAITEMENTS

Traitement par les analogues nucléos(t)idiques

- Non réponse primaire: baisse du DNA VHB $< 1 \text{ Log}_{10} \text{UI/ml}$ (/ valeur initiale) à 3 mois de traitement
- Réponse virologique: DNA VHB indétectable à 48 semaines de traitement
- Réponse virologique partielle: baisse du DNA VHB $> 1 \text{ Log}_{10} \text{UI/ml}$ mais toujours détectable par PCR en temps réel (modifier le ttt)

FACTEURS PRÉDICTIFS DE BONNE RÉPONSE AU TTT *

Traitement par Interféron alpha

- Facteurs pré thérapeutiques prédictifs d'une séroconversion Hbe:
 - Charge Virale faible: HBV DNA < 10^7 UI/ml
 - ALAT sériques > 3N
 - Score d'activité histologique \geq A2
- Durant le traitement: Une baisse du HBV DNA < 20,000 UI/ml à 12 semaines est associée à:
 - 50% de séroconversion HBe (Ag HBe+)
 - 50% de réponse soutenue (Ag HBe-)

Rôle de la quantification de l'AgHBs dans la prédiction de la réponse virologique soutenue et de la perte de l'Ag HBs

FACTEURS PREDICTIFS DE BONNE REPONSE AU TTT *

Traitement par les analogues nucléos(t)idiques

- Facteurs pré thérapeutiques prédictifs d'une séroconversion HBe:
 - Charge Virale faible: HBV DNA < 10^7 UI/ml
 - ALAT sériques > 3N
 - Score d'activité histologique > A2
- **Durant le traitement:** Une réponse virologique à 24 ou 48 semaines (HBV DNA indétectable) est associée à:
 - une faible incidence de résistance
 - Plus de séroconversion HBe (Ag HBe+)
 - Plus de réponse virologique soutenue

FACTEURS PRÉDICTIFS DE BONNE RÉPONSE AU TTT

En dehors d'une maladie sévère, il est utile d'observer une période de surveillance de 6 à 12 mois pour apprécier l'évolution de la maladie afin de choisir le moment favorable pour débiter le traitement , ou de surseoir au traitement si l'évolution apparaît spontanément favorable.

TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENSION: INTERFÉRON PÉGYLÉ

- AMM: Interféron alpha 2a
- 180µg/ semaine pendant 48 semaines
- Il entraîne:
 - une baisse importante du taux du DNAVHB
 - Taux élevé de séroconversion HBe
 - Diminution significative des transaminases
- Suivi à long terme: ? données limitées
- La perte de l'AgHBs : événement exceptionnel

INTERFÉRON PÉGYLÉ: RÉSULTATS: PATIENTS POSITIFS POUR L'AG HBE

6 mois après l'arrêt
de l'interféron

- Séroconversion HBe: 30%
- ↓ significative de la CV
- Transaminases normales

1 an après l'arrêt de
l'interféron

- Séroconversion maintenue
chez 91% des patients
- Séroconversion entre 6 et
12 mois de ttt: 15% des
patients restant AgHBe +

INTERFÉRON PÉGYLÉ: RÉSULTATS: PATIENTS NÉGATIFS POUR L'AG HBE

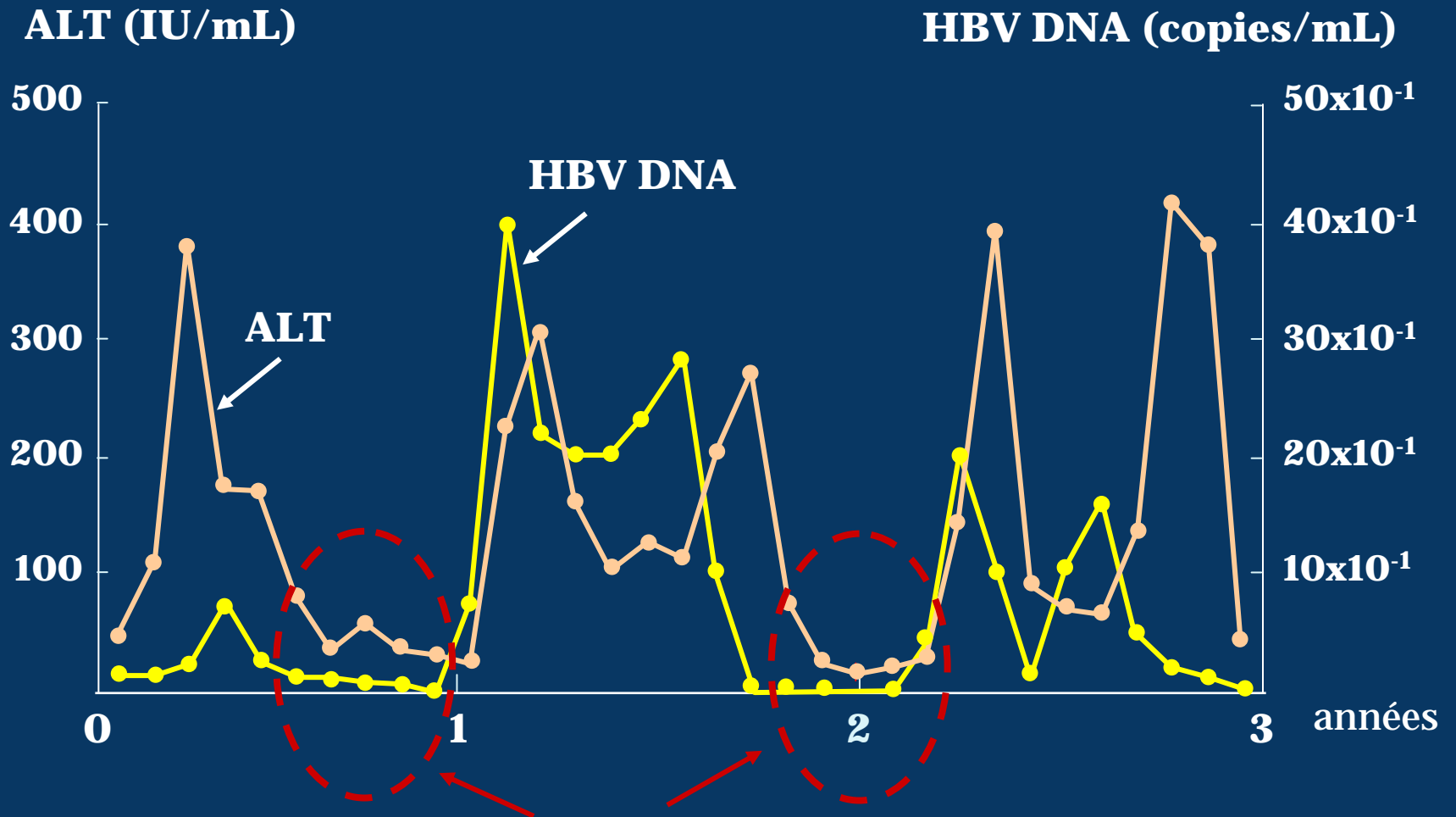
6 mois après l'arrêt
de l'interféron

3 ans après l'arrêt de
l'interféron

- Transaminases normales chez 39% des malades
- ADN VHB < 400 copies/ml : 19%
- Transaminases normales: 35%
- ADN VHB < 400 copies/ml : 18%

Interprétation du bénéfice à long terme: prudente
Histoire naturelle particulière des mutants préC

“MUTANT AGHBE -” ≠ “PORTEUR INACTIF”



Hadziyannis et al, Hepatology 2001

INTERFÉRON PÉGYLÉ

Facteurs limitant son utilisation :

- Injections sous cutanée
- Effets secondaires et leur impact sur la qualité de vie
- Cirrhose compensée: utilisation prudente sous surveillance étroite

Avantages:

- Possibilité de réponse prolongée
- L'absence de résistance
- Pas d'influence sur la réponse ultérieure à un analogue si échec

INTERFÉRON PÉGYLÉ

Le traitement par Interféron Pégylé du fait de sa relative courte durée ,parait intéressant chez les patients positifs pour l'Ag 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.

TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENSION

- Contre-indications à l'interféron
- Non tolérance à l'interféron
- Facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron
- Absence de réponse après 3 mois d'interféron

Traitement par les
analogues

LES ANALOGUES NUCLÉOS(T)IDIQUES

- Diminuent de façon significative la CV et les transaminases
- Taux de séroconversion HBe : faible
 - Après un an de ttt : 20%
 - ∇ la molécule utilisée

LES ANALOGUES NUCLÉOS(T)IDIQUES

Effet antiviral après un an de traitement

% de patients avec HBV DNA <300 copies/ml

| Antiviral | AgHBe (+) | AgHBe (-) |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Lamivudine 100 mg/j | 36-40% | 71-72% |
| Adefovir Dipivoxil 10 mg/j | 21% | 51% |
| Entecavir 0,5 mg/j | 67% | 90% |
| Telbivudine 600mg/j | 60% | 88% |
| Tenofovir 300mg/j | 76% | 93% |

LES ANALOGUES NUCLÉOS(T)IDIQUES

- Une rechute virologique est observée dans la majorité des cas après l'arrêt des analogues
- Y compris chez des malades avec séroconversion HBe

—————> Utilisation au long cours de ces médicaments

—————> Sélection de mutants résistants du fait de la variabilité génomique du VHB

LA LAMIVUDINE 100 MG/ JOUR

- Bonne tolérance
- Réponse virologique le plus souvent rapide
- Utilisée dans des les situations où l'interféron est contrindiqué: cirrhose décompensée , réactivations virales B sévères
- Son efficacité en monothérapie est cependant limitée par le développement fréquent de **résistances** liées à la **sélection de mutants**

RÉSISTANCE À LA LAMIVUDINE

- Après un an de traitement : 20%
- Après 5 ans de traitement: 70%

- Traduction clinique : variable
 - Aggravation de l'atteinte hépatique
 - Parfois très sévère chez les cirrhotiques

Indications actuellement très limitées de la Lamivudine en monothérapie

L'ADÉFOVIR DIPIVOXIL

Après 48 semaines de traitement

- ↓DNAVHB de 3,5 log
- ALAT normales: 48%
- Séroconversion HBe:12%

Après 5 ans de traitement:

- CV indétectable par PCR
- Transaminases normales
- Amélioration histologique significative

L'ADÉFOVIR DIPIVOXIL

- Résistance à l'Adéfoviro:
 - Après une année de traitement: 0
 - Après 5 ans de traitement : 30% des malades AgHBe –
- Il demeure efficace après une mutation de résistance à la Lamivudine

Il est le traitement le plus indiqué en cas de mutation de résistance à la Lamivudine

L'ENTECAVIR : À LA DOSE DE 0,5 MG/J

La molécule ayant la plus forte puissance antivirale

- Après 52 semaines de traitement:
 - Décroissance de l'ADN VHB > 6 log et
 - ADN indétectable chez 67% des patients
- Taux de séroconversion HBe proche de 20% à un an
 - CV indétectable après 3 ans de ttt par Entecavir : 90% des patients

RÉSISTANCE À L'ENTECAVIR

Patients n'ayant jamais reçu la Lamivudine

- Taux de résistance à un an: 0
- Taux de résistance à 3 ans < 2%

Résistance antérieure à la Lamivudine

- Taux de résistance plus important
- Taux de résistance à 3 ans de ttt: 30%
- Dose : 1 mg/kg

LE TÉNOFOVIR

- Puissance antivirale ~ Entecavir
- Profil de résistance très intéressant
- Peut être utilisé comme traitement de recours en cas d'échec de ttt par lamivudine ou adefovir

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

2 stratégies thérapeutiques sont proposées aussi bien pour les malades AgHBe + que négatif

- Traitement de durée déterminée:
 - Interféron
 - Analogues
- Traitement au long cours: analogues
 - Patients Ag HBe + n'ayant pas présenté de séroconversion
 - Patient avec Ag HBe négatif

CHOIX DU TRAITEMENT ANTIVIRAL

- Traitement par Interféron de première intention?
- Traitement par un analogue de première intention?

Lequel?

Ce choix va dépendre :

- Des critères sérologiques et virologiques
- De la sévérité de l'atteinte hépatique
- D'éventuels traitements antiviraux antérieurs
- Contraintes socio économiques

TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENSION (CONSENSUS TUNISIEN)

Interféron pégylé : 180µg/ semaine pendant 48 semaines

☞ Malades AgHBe (+) ou avec AgHBe (-)

☞ Présence de facteurs prédictifs de bonne réponse

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR INTERFÉRON

NFS + ALAT sérique / mois

HBV DNA : à 12 et à 24 semaines (réponse I^{aire})

Patients Ag HBe (+)*

- Ag HBe et Ac anti Hbe : 24 et 48 semaines et à 24 semaines après la fin du ttt
- Ag HBs : à 6 mois après séroconversion HBe si HBV DNA indétectable

Patients Ag HBe (-)*

- Évaluation à 48 semaines de traitement
- Ag HBs / 6 mois si HBV DNA indétectable

Interféron pégylé

Charge virale à 3 mois

Baisse > 1 log

oui

Non

Continuer le ttt

arrêt de
l'interféron

Analogue : entecavir / ténofovir

TRAITEMENT PAR LES ANALOGUES

- Choix de la molécule dépend de:
 - Son efficacité antivirale
 - Sa propension à sélectionner des mutants résistants
- L'entecavir semble être la meilleure option thérapeutique de 1^{ère} intention chez ces patients
- Le ténofovir si disponible

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR ANALOGUES

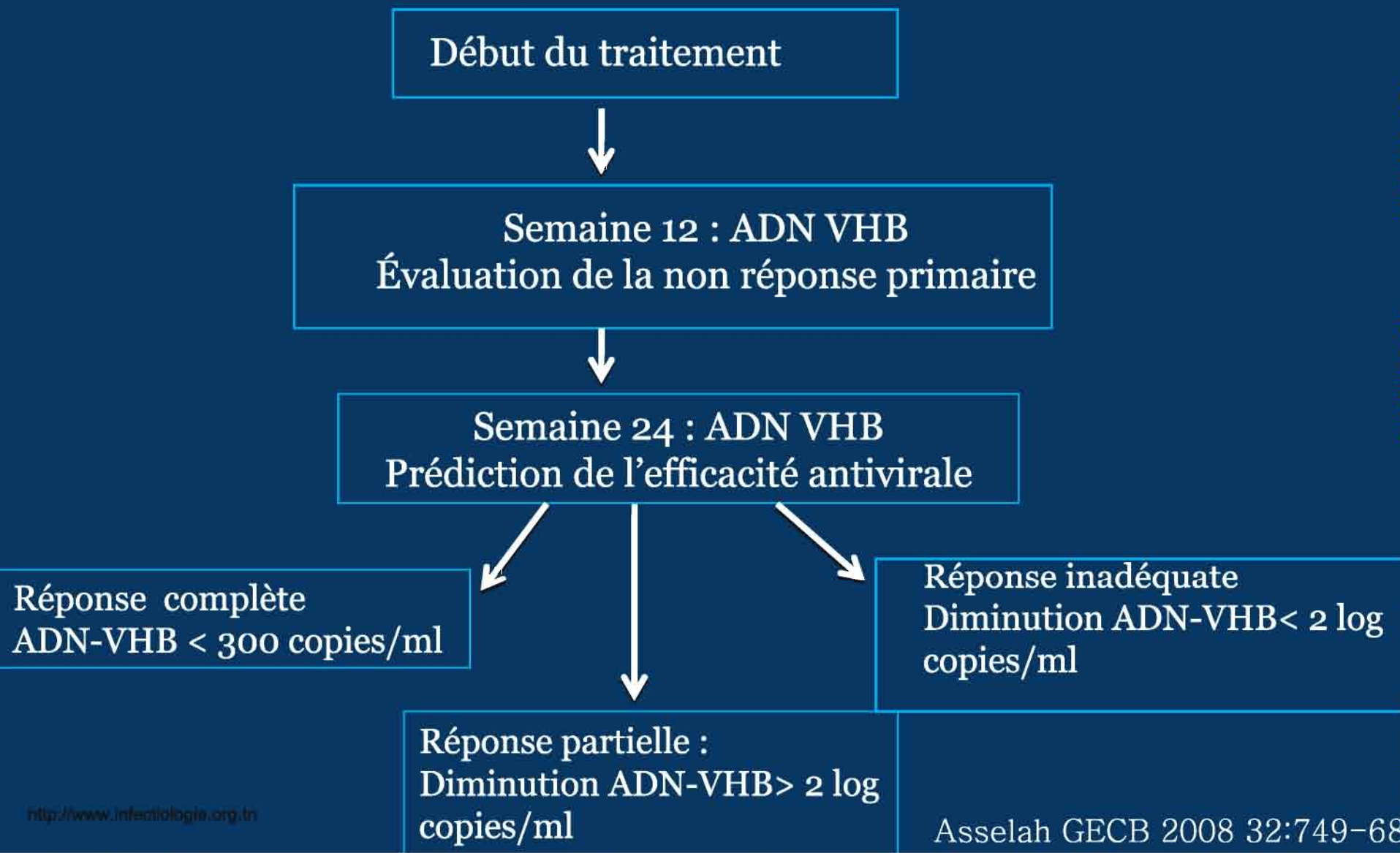
Traitement de durée limitée: malade AgHBe+

- Objectif: séroconversion HBe
- HBV DNA / 3 mois
- Arrêt du ttt 24 à 48 semaines après séroconversion HBe
- Ag HBs / 6 mois après séroconversion HBe

Tolérance au traitement

Monitoring des effets secondaires propres à chaque molécule utilisée

ADAPTATION DE LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE LORS D'UN TRAITEMENT PAR UN ANALOGUE



PATIENTS DÉJÀ TRAITÉ / RÉSISTANCE AUX ANTIVIRAUX

- ❶ Adaptation précoce avant l'élévation des transaminases
 - Au moment du rebond virologique
 - Si charge virale > 3 log après 6 à 12 mois de traitement (prévention de la résistance)

- ❷ Adaptation en fonction des données de résistance croisée

ADAPTATION EN FONCTION DES DONNÉES DE RÉSISTANCE CROISÉE

Résistance à la lamivudine

- Addition d'adefovir ou tenofovir + + +
- Passage à l'entecavir : risque de résistance + + +

Résistance à l'adefovir

- Discuter Add lamivudine, entecavir,
- tenofovir + emtricitabine

Résistance à l'entecavir

- Addition d' adefovir ou de tenofovir

Résistance auTenofovir: association après étude génotypique

CONCLUSION (1)

À 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

CONCLUSION (2)

- Le suivi virologique régulier devient un élément prépondérant de la surveillance des malades traités , en raison du risque d'échappement virologique/émergence de mutants résistants aux différents antiviraux
- Une **adaptation précoce des traitements** évite la progression de la maladie
- Problèmes du coût, de la tolérance, et de la résistance à long terme des antiviraux
- **La vaccination !!!**