

# Traitement de l'hépatite chronique à VHB

**P COUZIGOU  
TUNIS**

**11 Février 2008**

# Objectifs du traitement (1)

- **Objectif prioritaire : contrôle prolongé de la charge virale**
  - **Clé du succès thérapeutique !**
  - **Charge virale < 10<sup>3</sup> copies / mL**
- **Normalisation des ALAT**
- **Amélioration de l'histologie hépatique**
- **Prévention de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire**
- **Patients cirrhotiques: diminution de la progression de la maladie hépatique**

*Mommeja et al, Hepatology 2003; Chen et al JAMA 2006;  
Iloeje Gastroenterology 2006; Liaw et al NEJM 2004*

## Objectifs du traitement (2)

- Objectifs secondaires
- Seroconversion anti-HBe chez les patients AgHBe+
- Seroconversion anti-HBs



Seuls événements permettant d'envisager l'arrêt du traitement

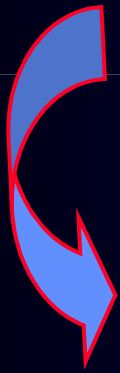
- Prévention de la transmission virale

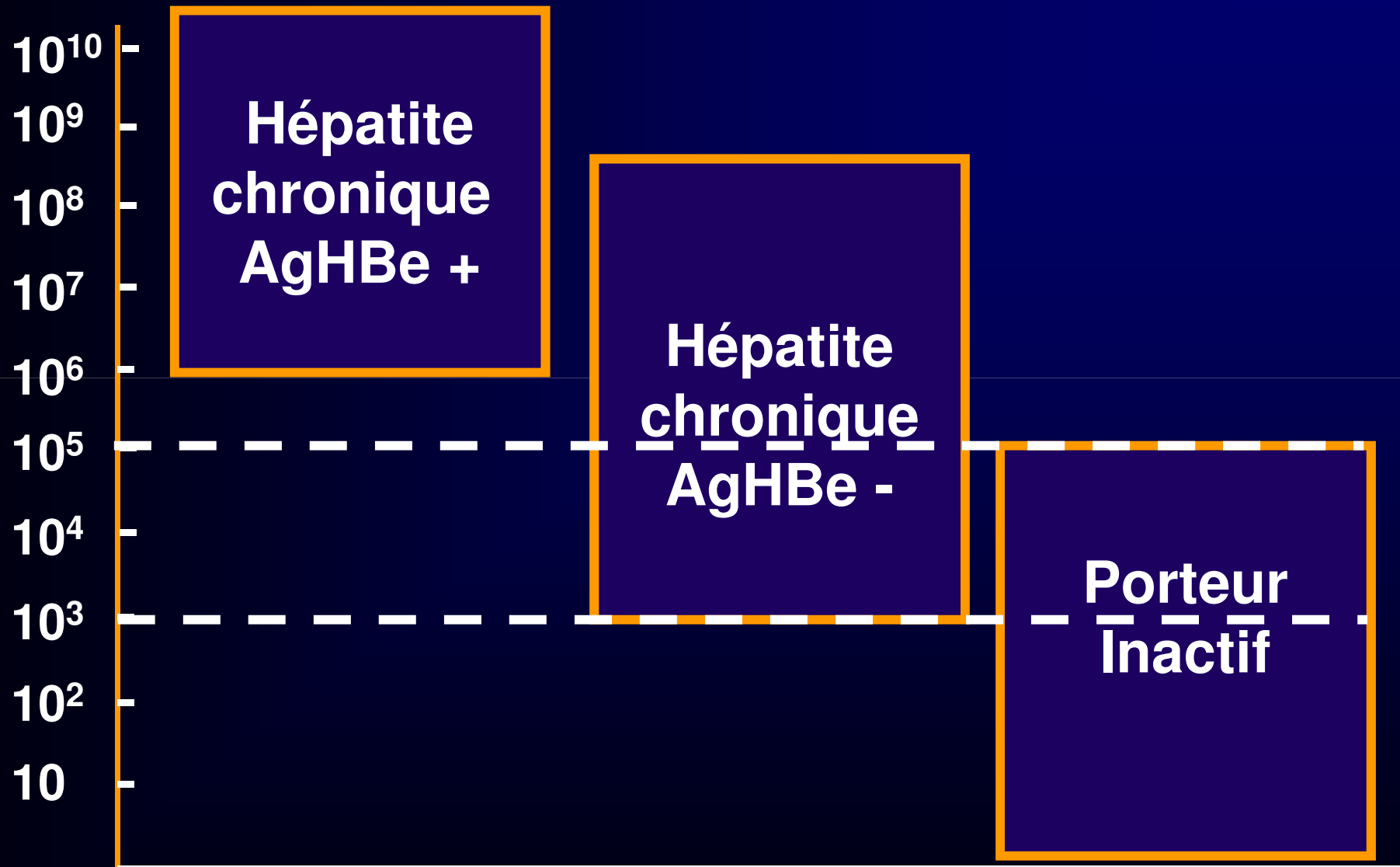
# Indications thérapeutiques

**Hépatite chronique avec**

Activité inflammatoire ou fibrose  
+ Réplication virale

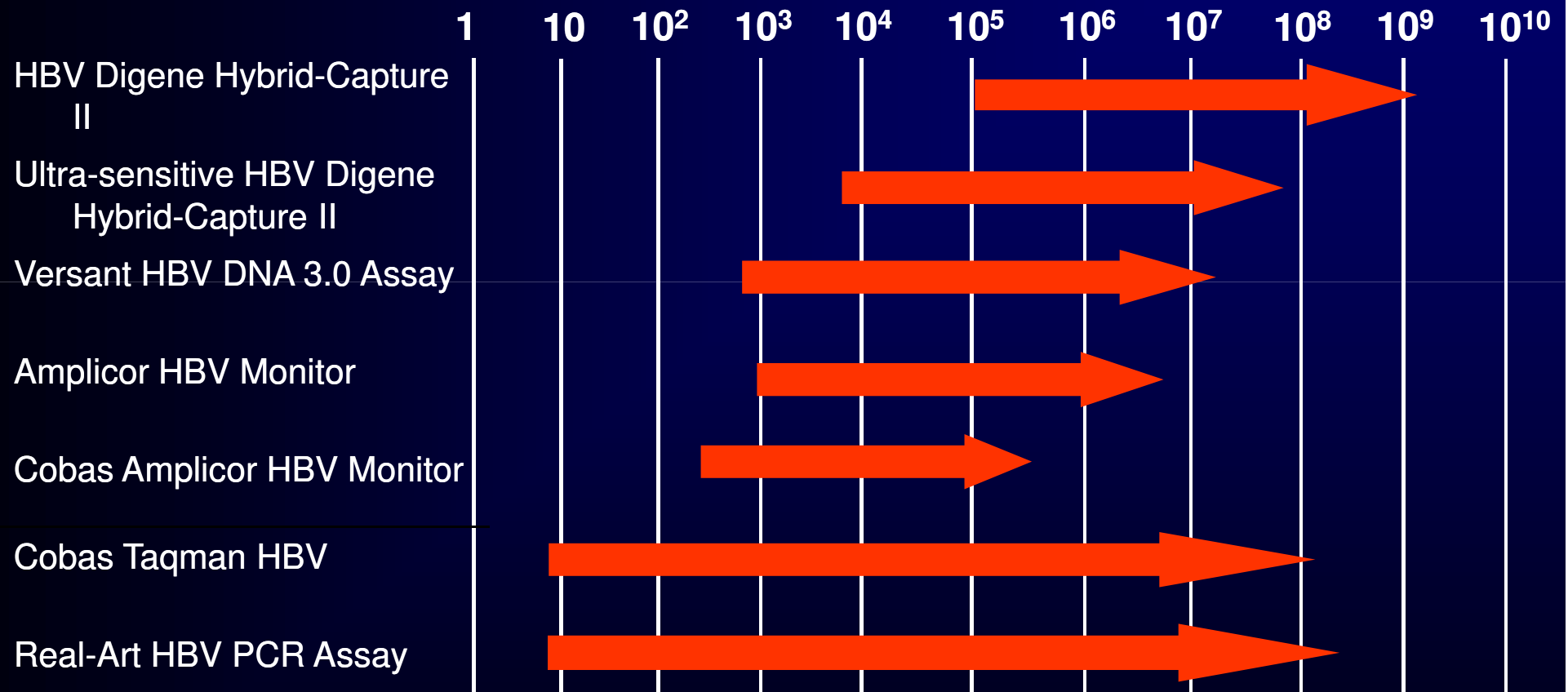
**Risque de progression sans  
traitement**



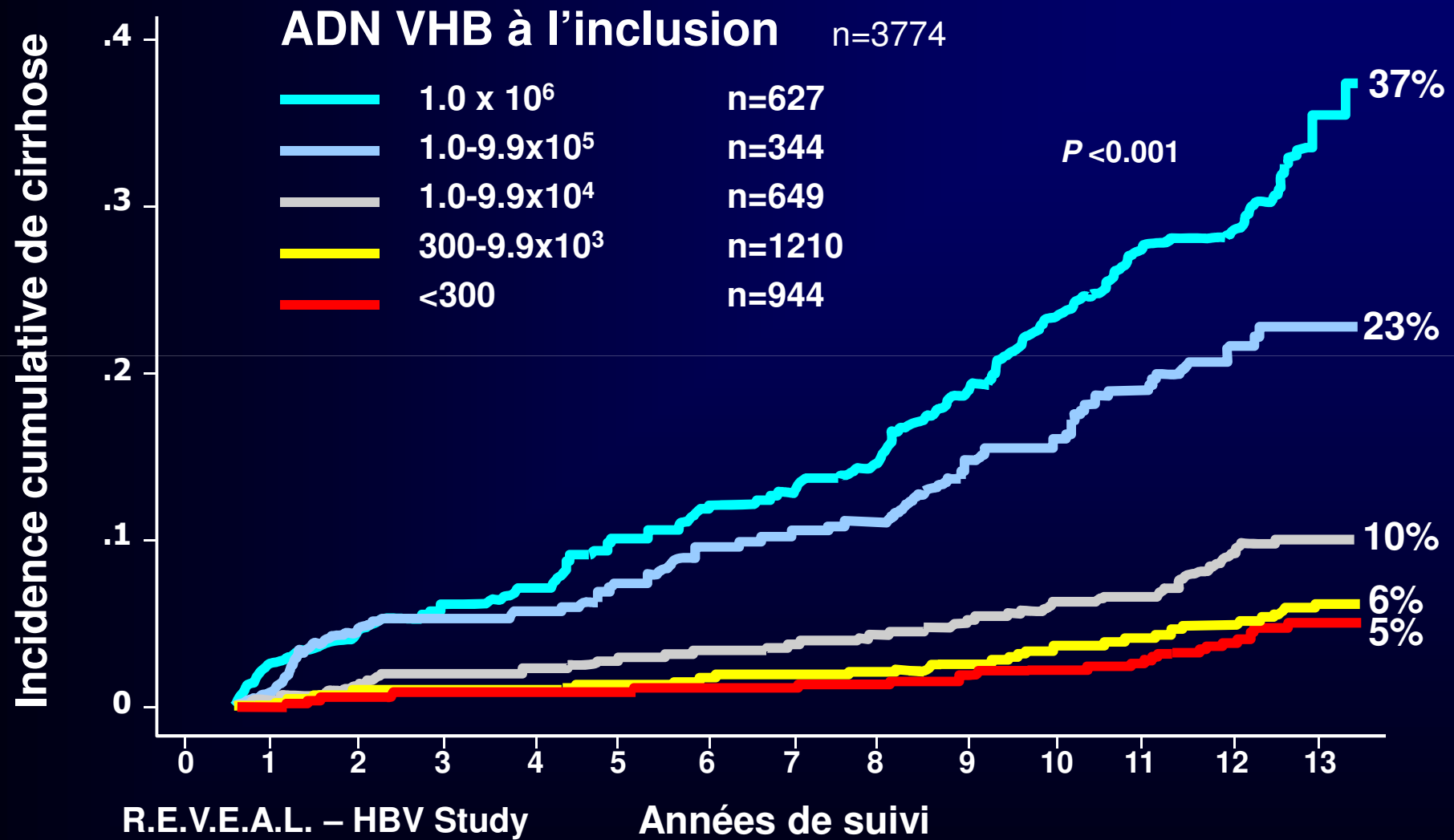


# Tests de quantification de l'ADN du VHB

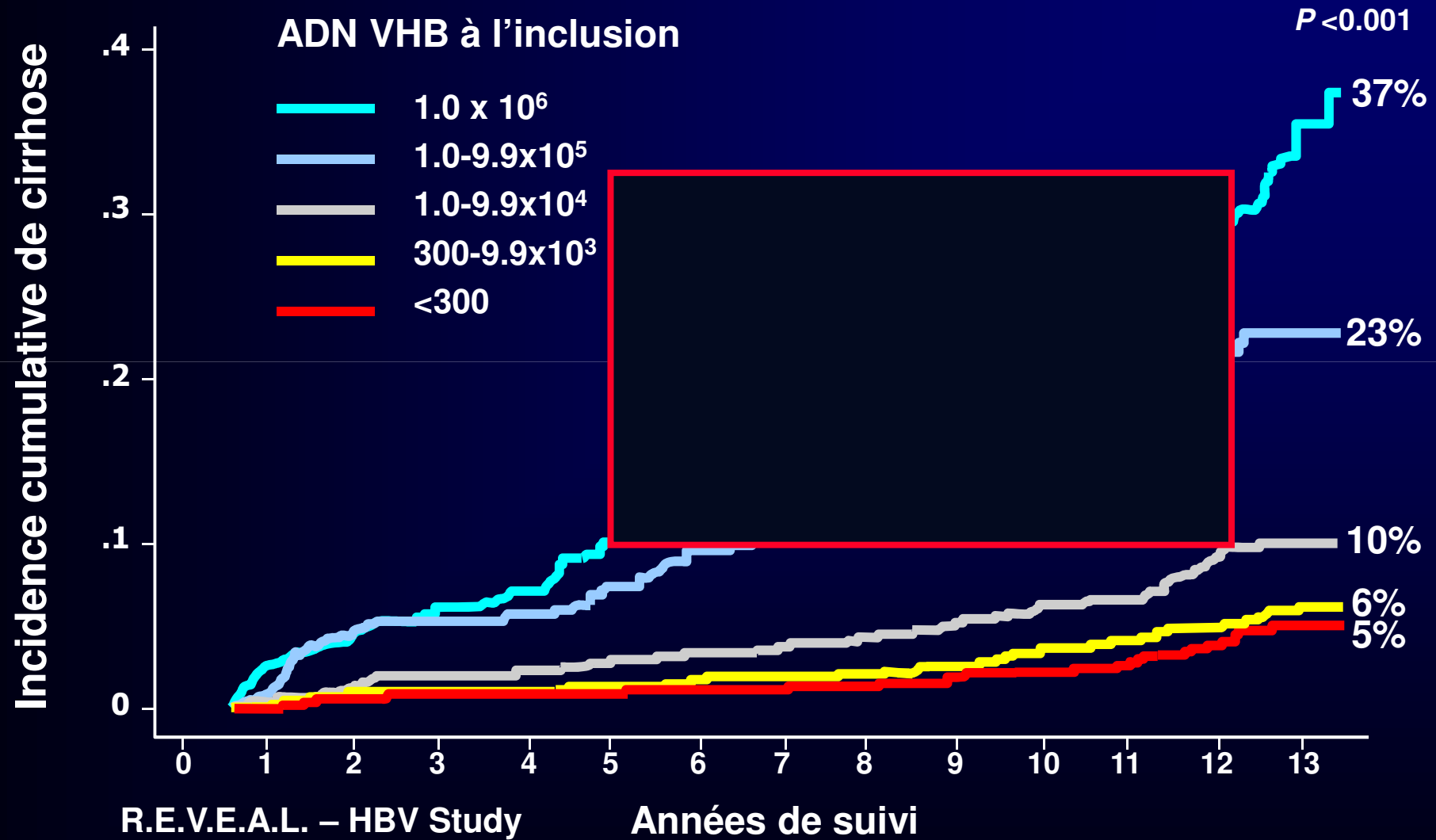
## Sensibilité et Intervalles de quantification linéaire



# Charge virale et cirrhose

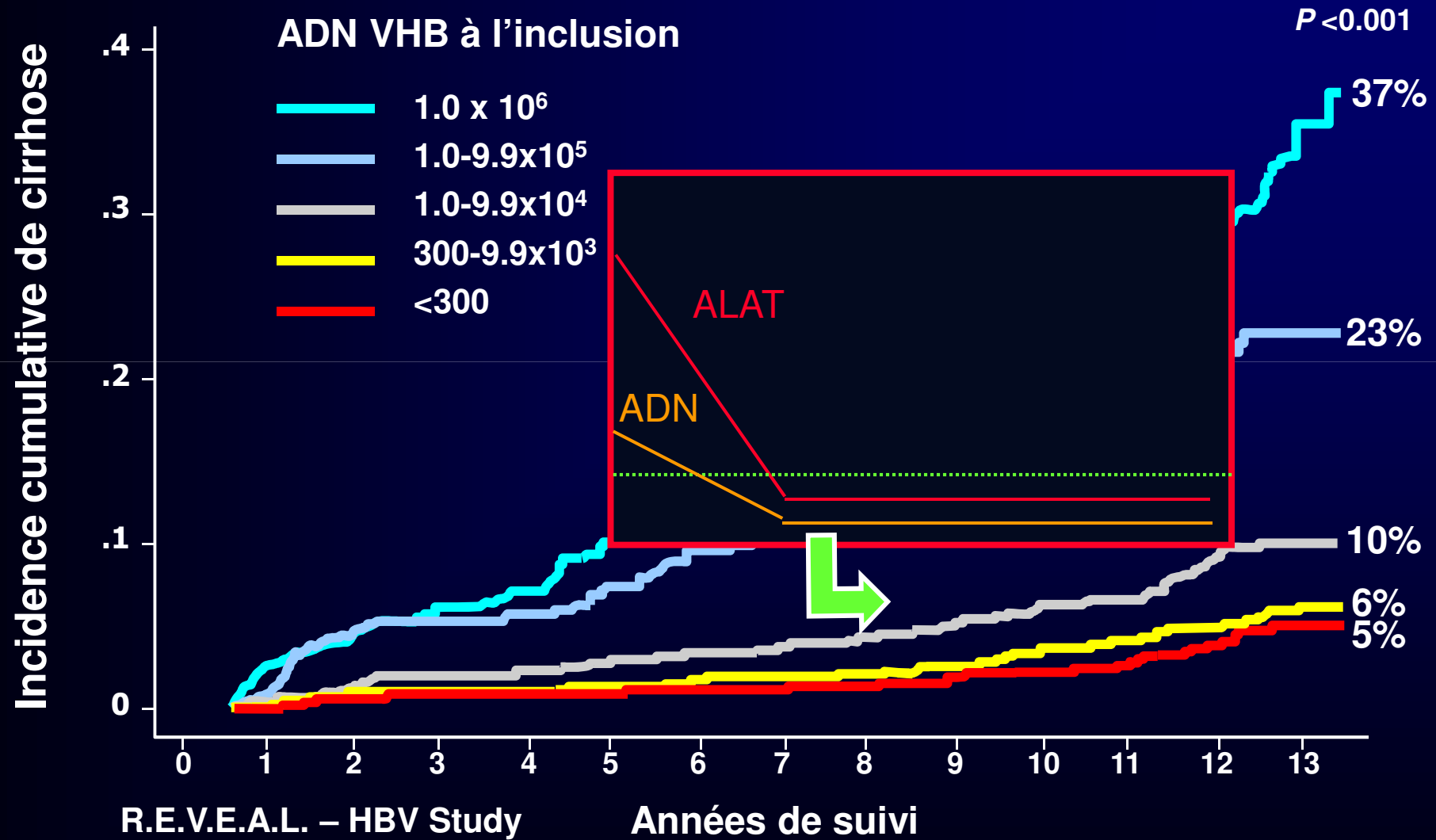


# Charge virale et cirrhose

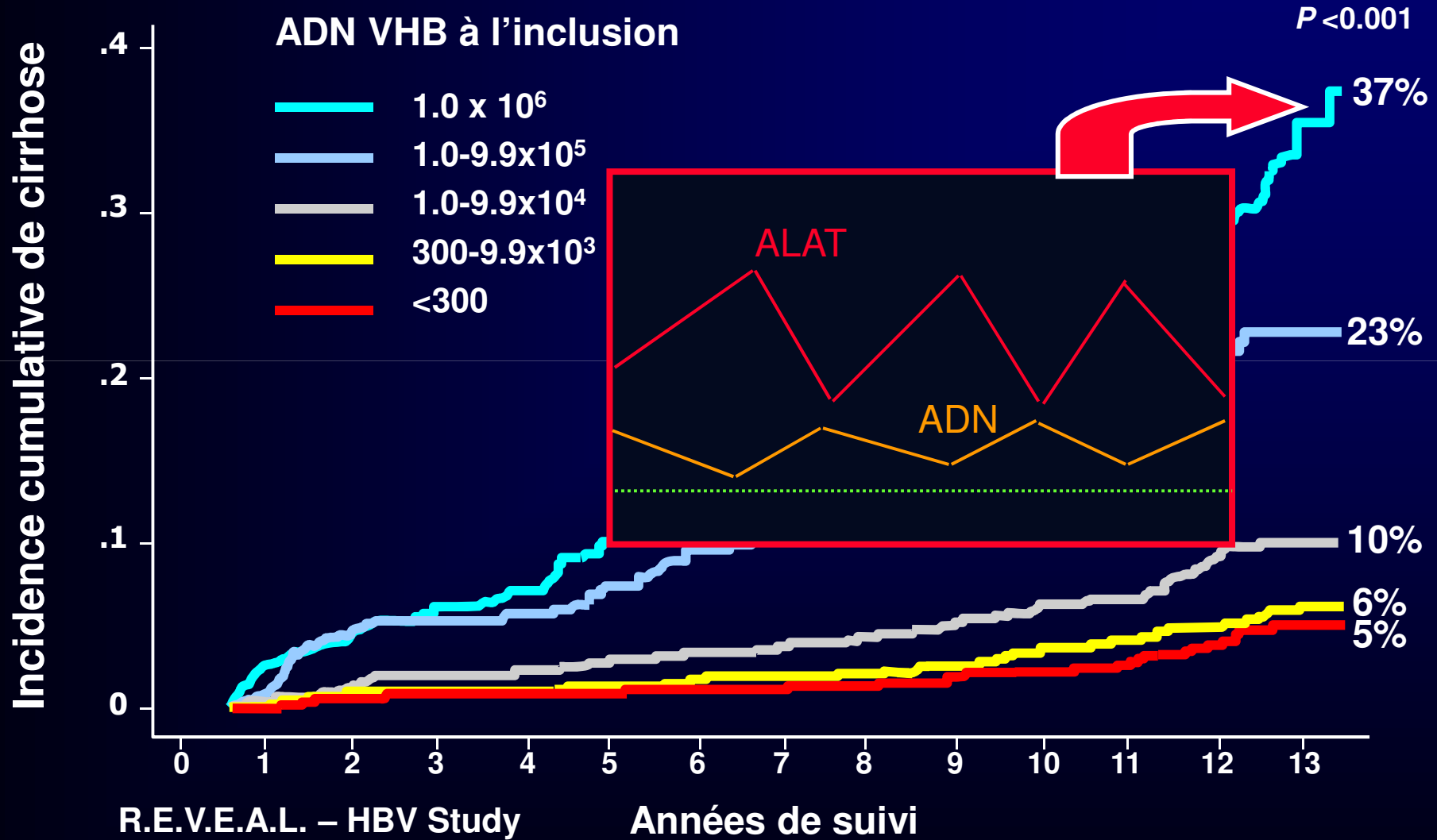




# Charge virale et cirrhose

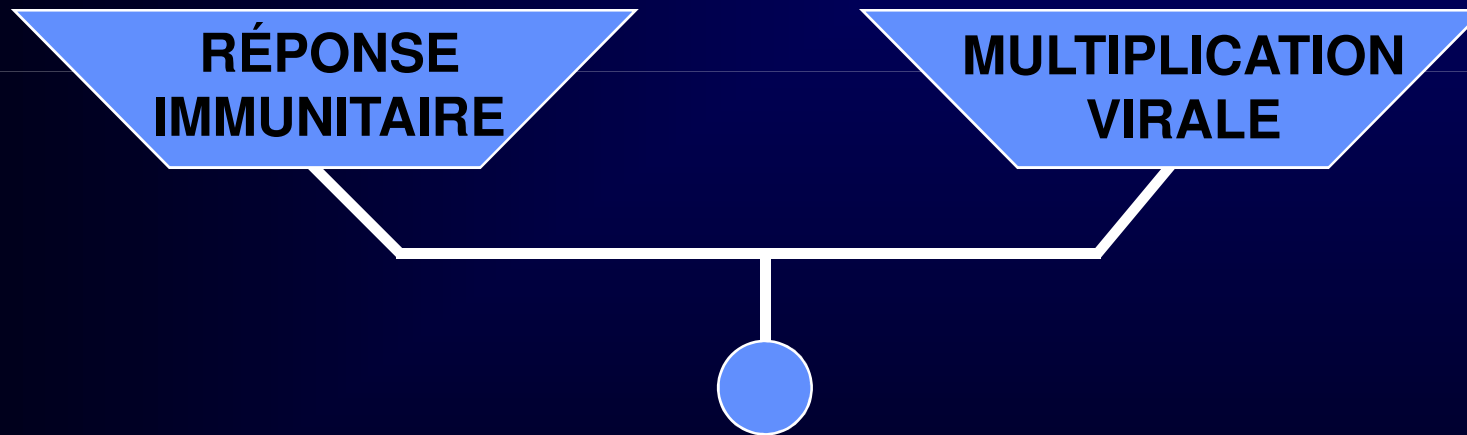


# Charge virale et cirrhose



# Hépatite chronique B

## multiplication virale / réponse immunitaire



# VHB .Options thérapeutiques

## Immuno-modulateurs

**IFN $\alpha$**

**IFN PEG**

autres cytokines

vaccinothérapie



## Antiviraux

**Lamivudine**

**Adefovir**

**Entecavir**

**Telbivudine**

*Tenofovir*

*Emtricitabine*

**Clevudine**

**Valtorcitabine**

**Elvucitabine**

**Pradefovir**

# VHB .Options thérapeutiques

## Immuno-modulateurs

**IFN $\alpha$**

**IFN PEG**

autres cytokines  
vaccinothérapie



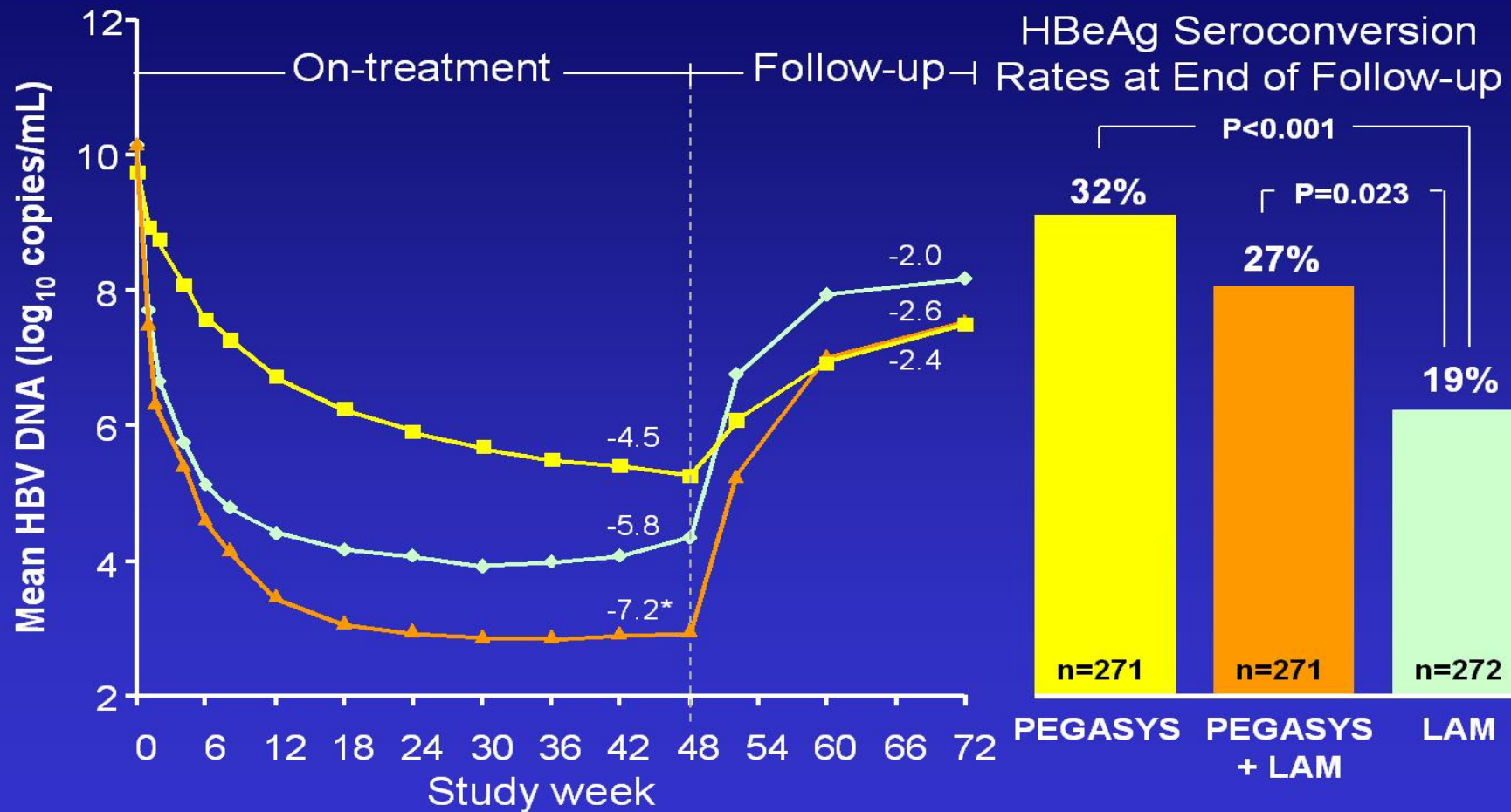
# Interféron pégylé

# INTERFERON ALPHA

---

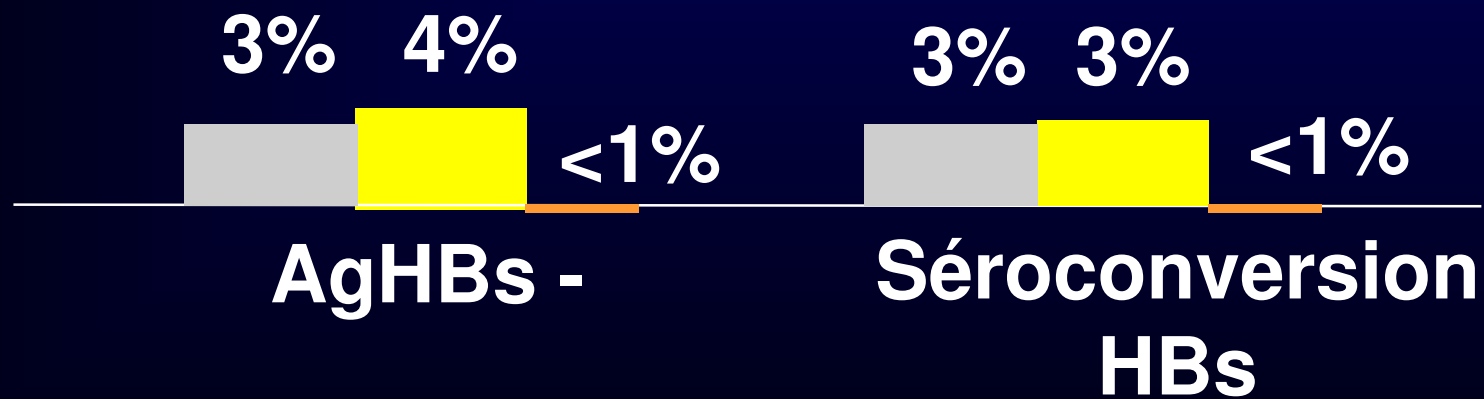
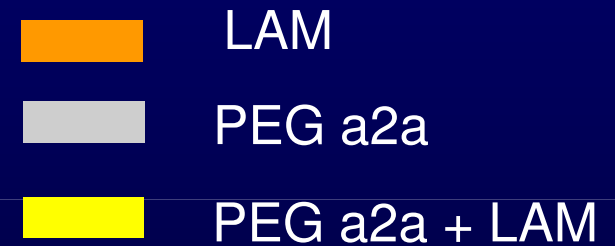
- **Hépatite chronique B AgHBe positif :**  
20% à 40% de réponse prolongée  
( séroconversion HBe)  
selon l'activité et le niveau de réplication
  - **Hépatite chronique B AgHBe négatif :**  
20% à 40% de réponse prolongée  
(ADN VHB négatif et ALAT N )  
selon la durée du traitement
-

# IFN pégylé alpha2a: Malades AgHBe + HBV DNA Levels Over Time plus HBeAg Seroconversion at End of Follow-up



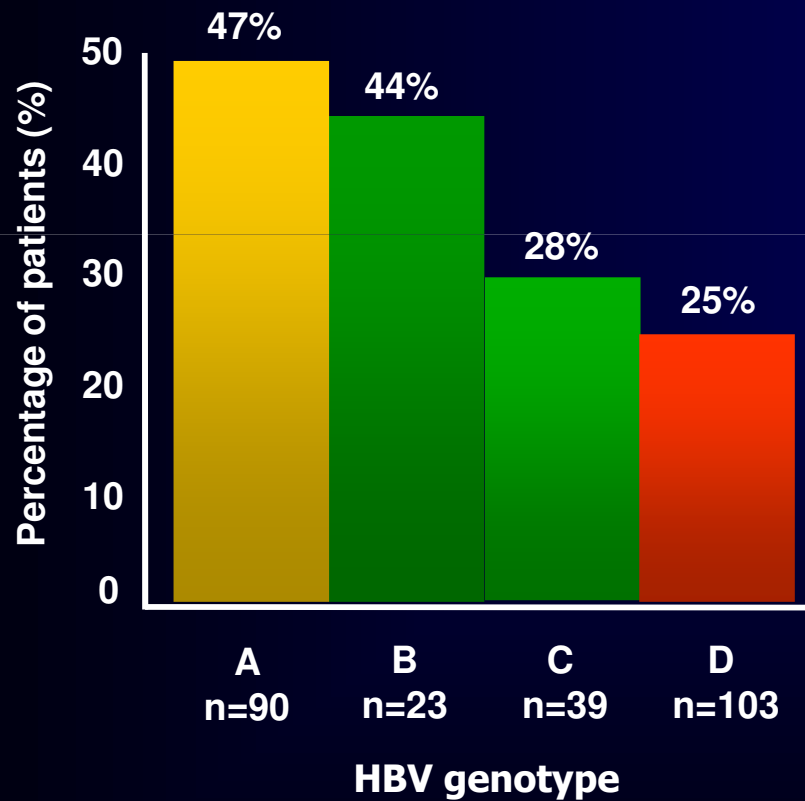


# NÉGATIVATION ET SÉROCONVERSION HBs

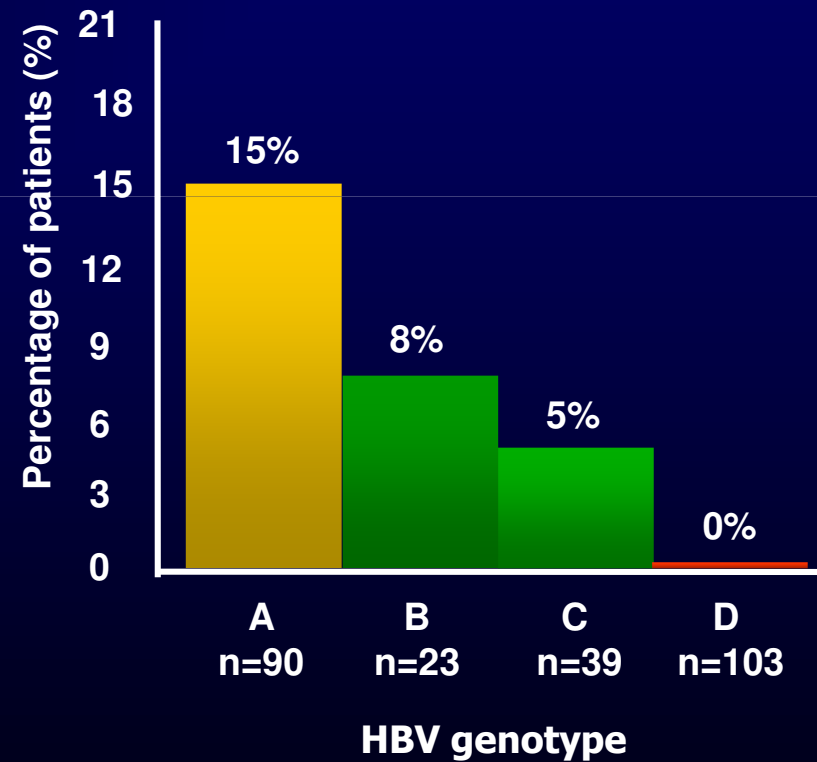


# Impact du génotype sur la séroconversion

PEG-IFN a-2b  
HBeAg Loss <sup>1</sup>

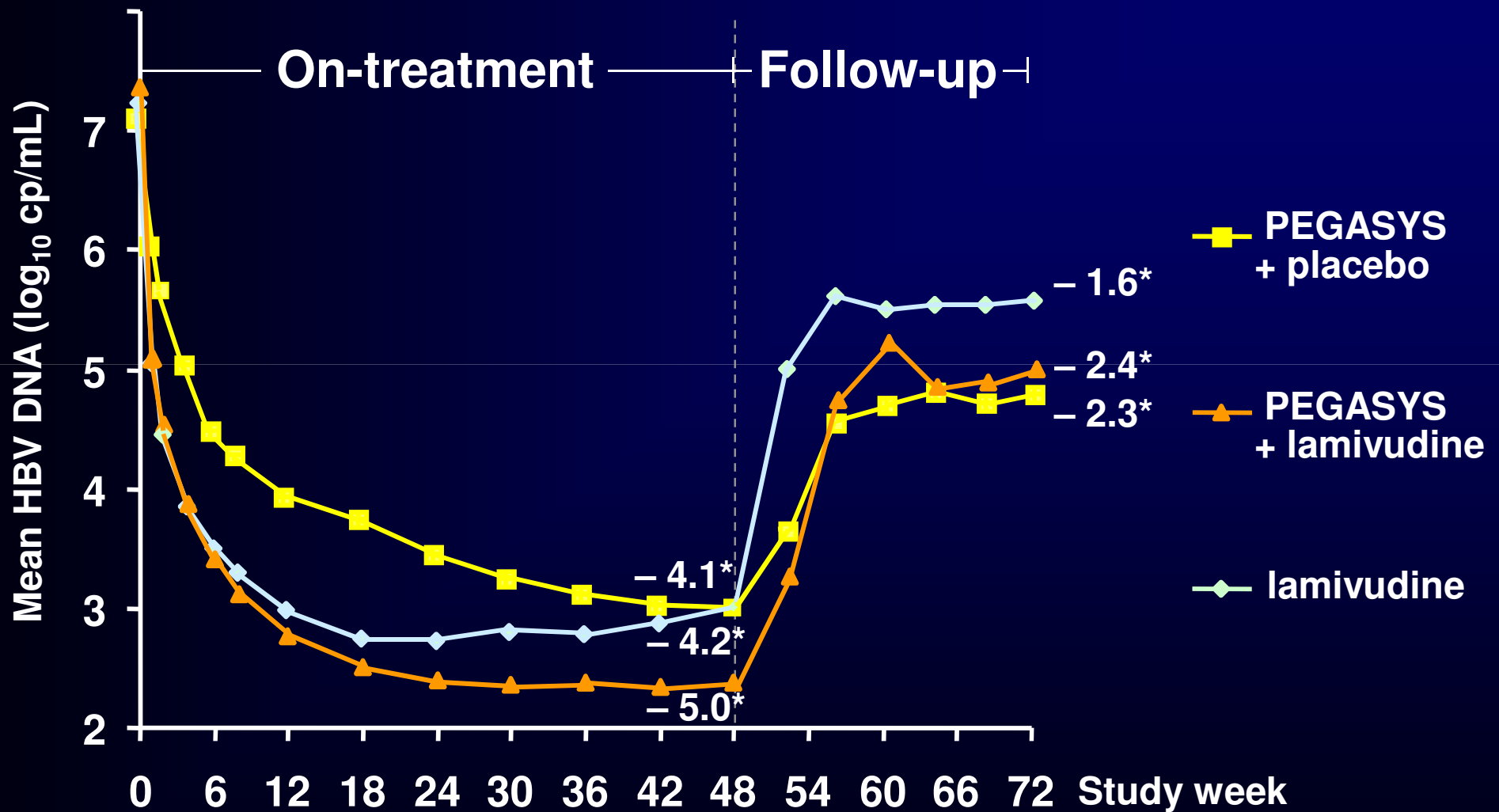


PEG-IFN a-2b  
HBsAg Loss <sup>2</sup>



<sup>1</sup> Janssen, Lancet 2005; <sup>2</sup> Flink, Am J Gastro 2006

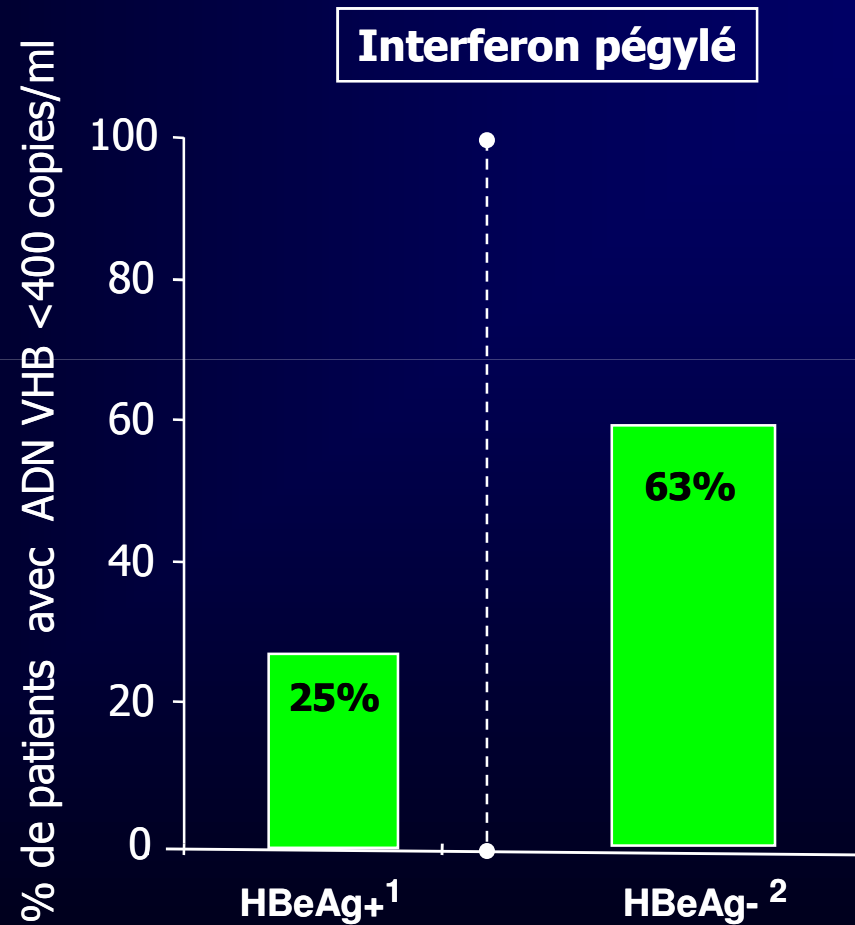
# IFN pégylé alpha2a: Malades AgHBe (-)



\* Change in HBV DNA from baseline

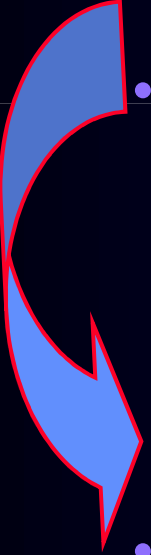
# Charge virale après un an de traitement par IFN pégylé

% de patients avec HBV DNA <400 copies/ml



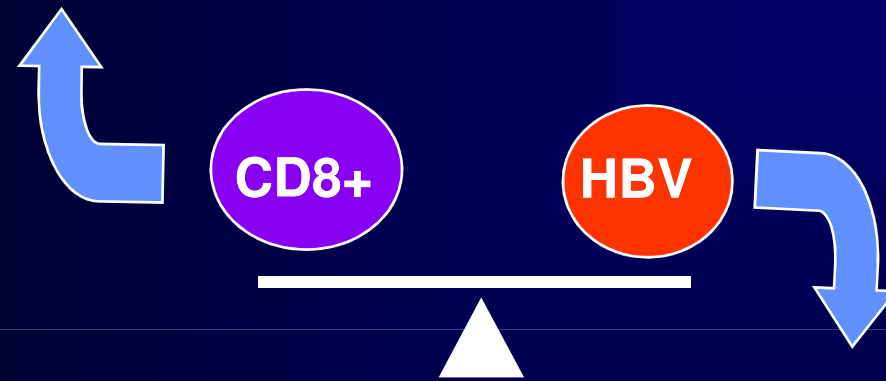
1. Lau GK, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2682-95. 2. Marcellin P, et al. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1206-17

# Les bonnes indications de l'IFN pégylé

- **Patient jeune** ( *analogues et grossesse...* )
  - **traitement de durée définie** ( *AgHBe positivité* )
  - **Facteurs prédictifs de bonne réponse**
    - Charge virale « faible »  $\leq 7-8$  log
    - ALAT  $\geq 3 \times N$
    - Génotype A ou B
  - **Chances de séroconversion  $\approx 50\%$**
- 

# **Analogues de Nucléos(t)ides**

# VHB .Options thérapeutiques



## Antiviraux

**Lamivudine**

**Adefovir**

**Entecavir**

**Telbivudine**

*Tenofovir*

*Emtricitabine*

**Clevudine**

**Valtorcitabine**

**Elvucitabine**

**Pradefovir**

# Effet antiviral après un an de traitement

% de patients avec HBV DNA <300 copies/ml

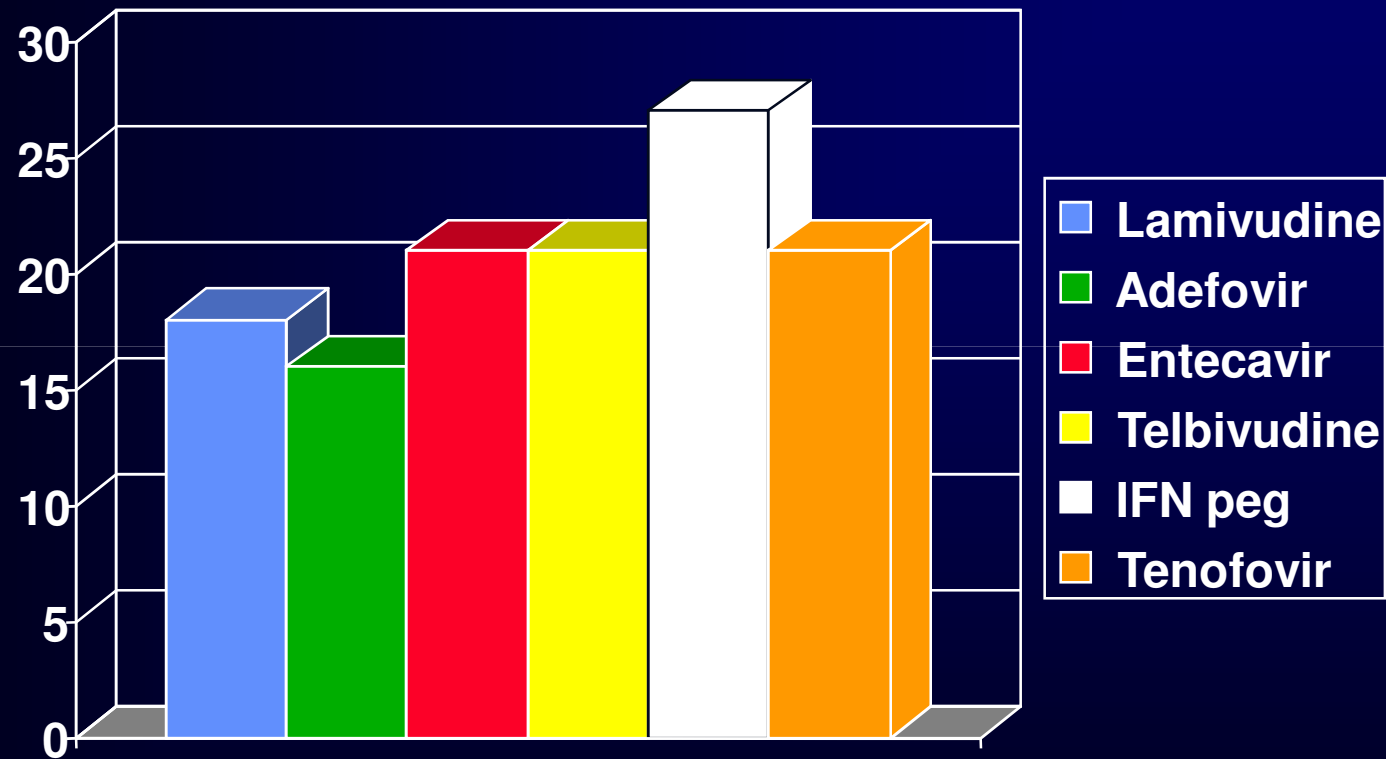
| Antiviral          | AgHBe (+) | AgHBe (-) |
|--------------------|-----------|-----------|
| Lamivudine         | 36-40%    | 71-72%    |
| Adefovir Dipivoxil | 21%       | 51%       |
| Entecavir          | 67%       | 90%       |
| Tenofovir          | 76%       | 93%       |
| Telbivudine        | 60%       | 88%       |

Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2003;348(9):808-16.; Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med. 2003;348(9):800-07; Chang TT, et al. N Engl J Med. 2006;354(10):1001-10. ; Lai CL, et al. N Engl J Med. 2006;354(10):1011-20.; *Lai et al, Globe study, AASLD 2005 & 2006 Heathcote AASLD 2007 ;Marcellin AASLD 2007*



# le taux de seroconversion HBe reste faible après un an de traitement

Seroconversion HBe (%)

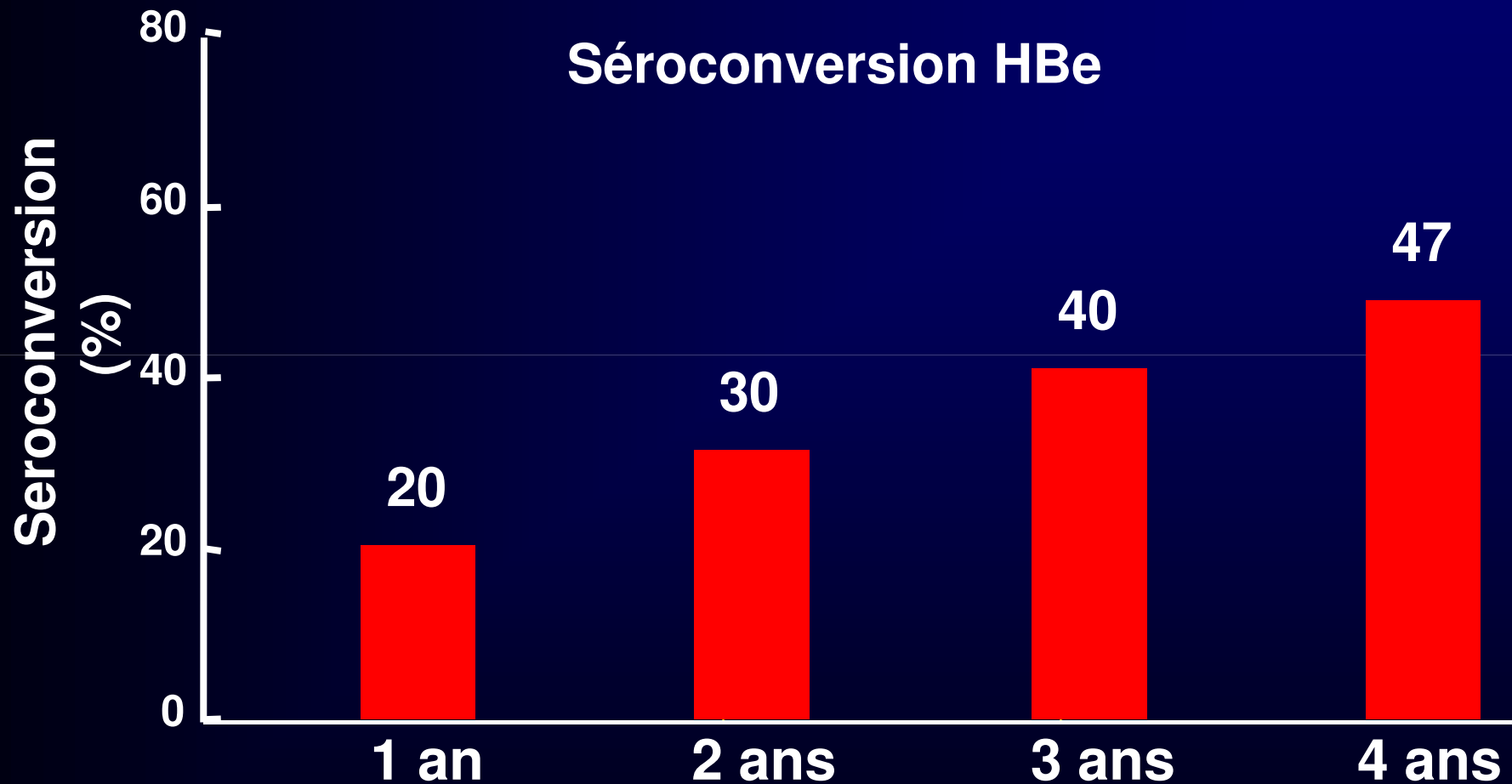


Taux de seroconversion HBs faible....

*Lau NEJM 2005; Lai et al NEJM 1999; Lai et al NEJM 2006, Lai et al AASLD 2005; Marcellin et al NEJM 2004, Heathcote AASLD 2007*

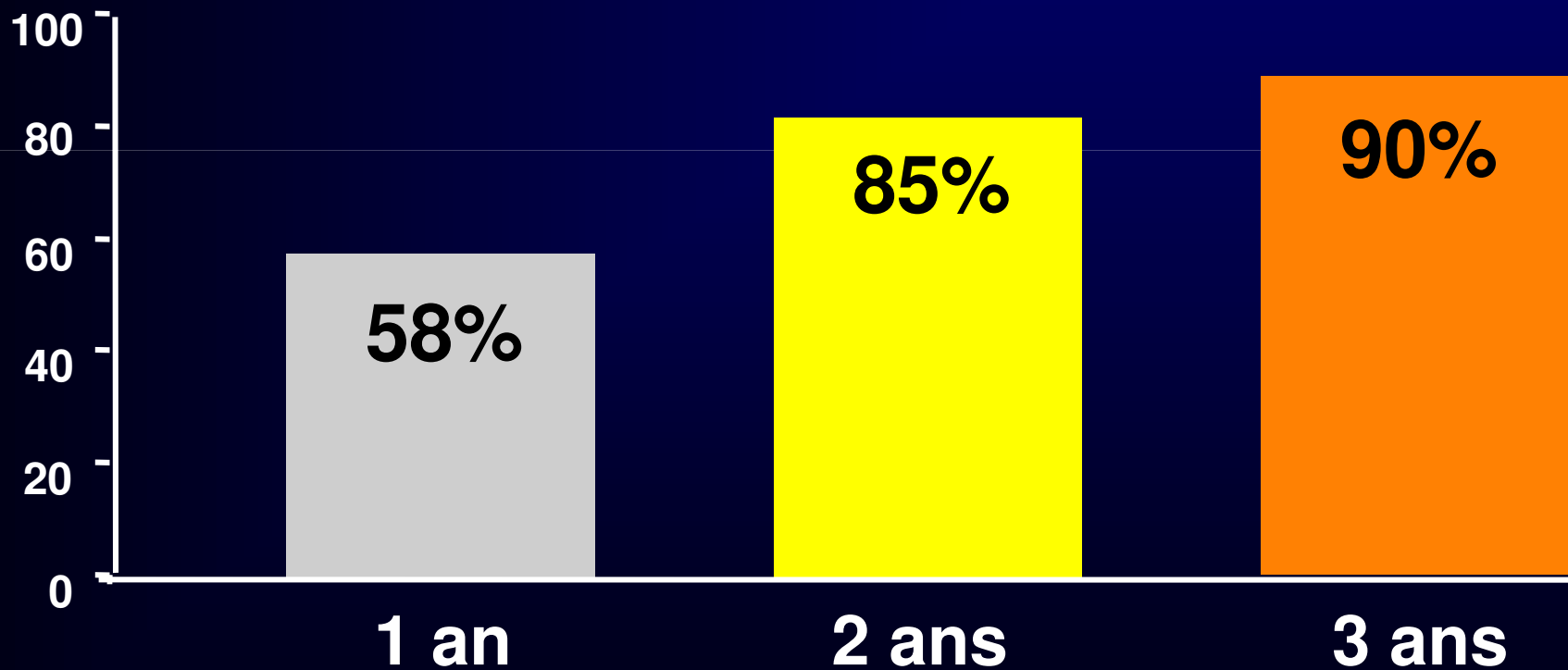
# Lamivudine dans l'HC AgHBe+

## Efficacité à long terme



*Lai et al. NEJM 1998*

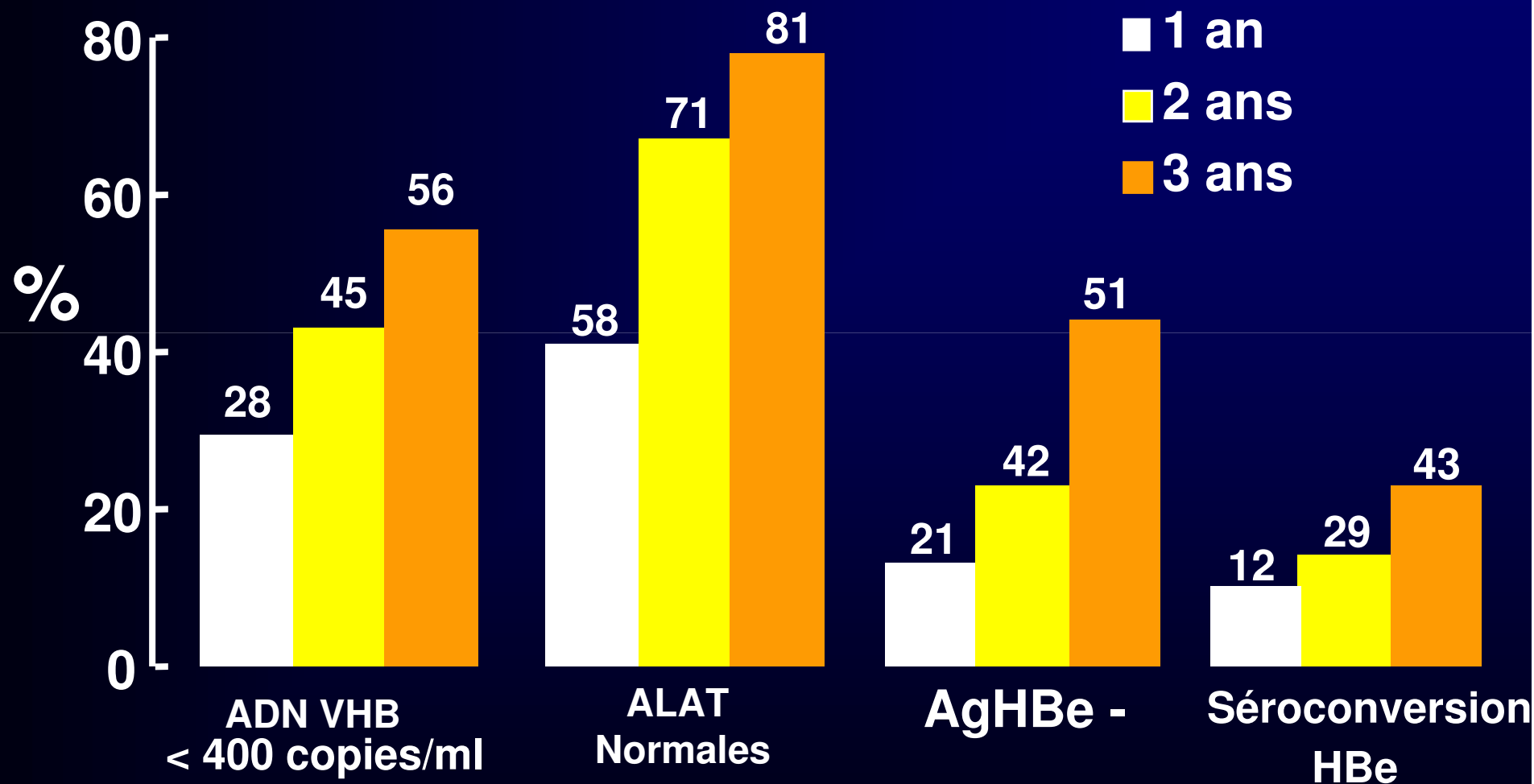
**ENTECAVIR DANS L'HC AgHBe +  
ADN VHB négatif (PCR) à 3 ans  
(sous-groupe de 119/354 patients)**



*Chang et al. AASLD2006*

# ADEFOVIR DANS L'HC AgHBe+

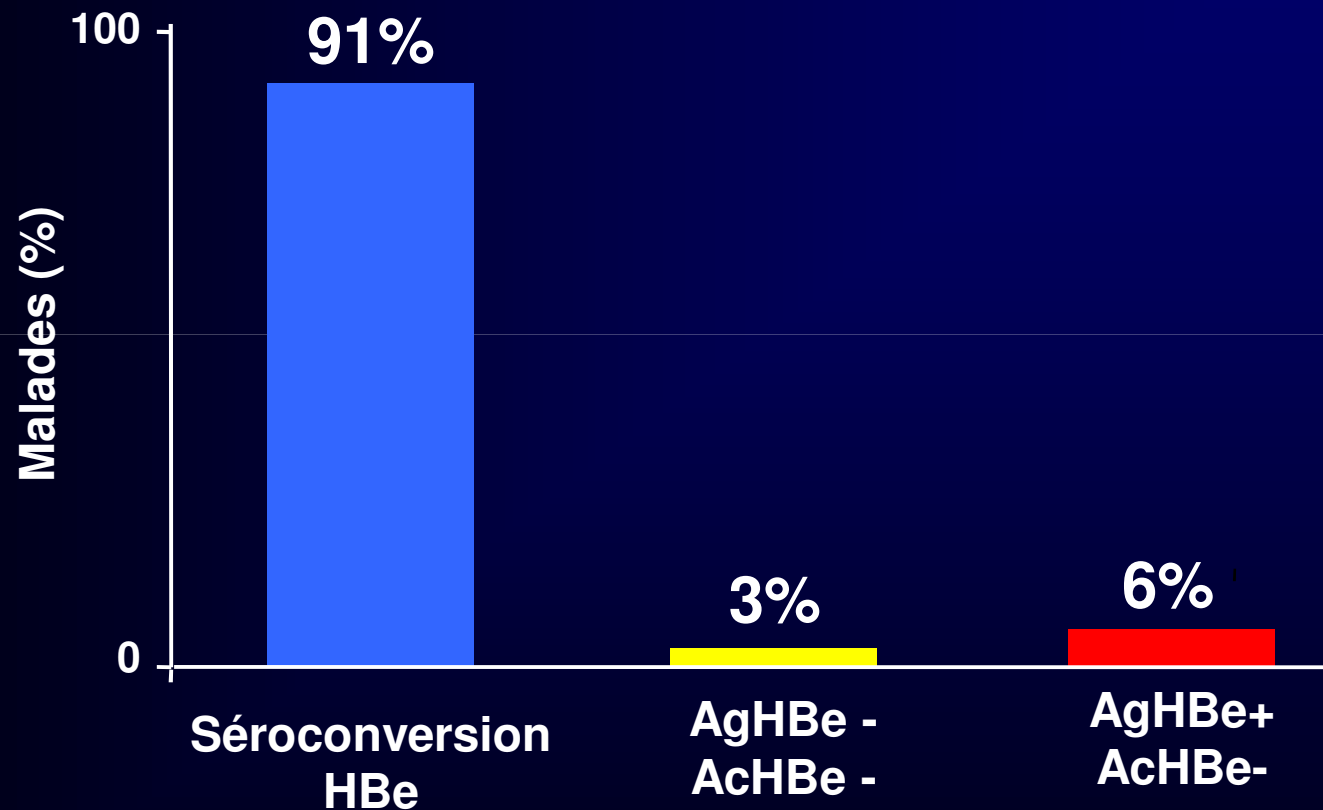
## Efficacité à 3 ans



*Marcellin et al. NEJM 2003*

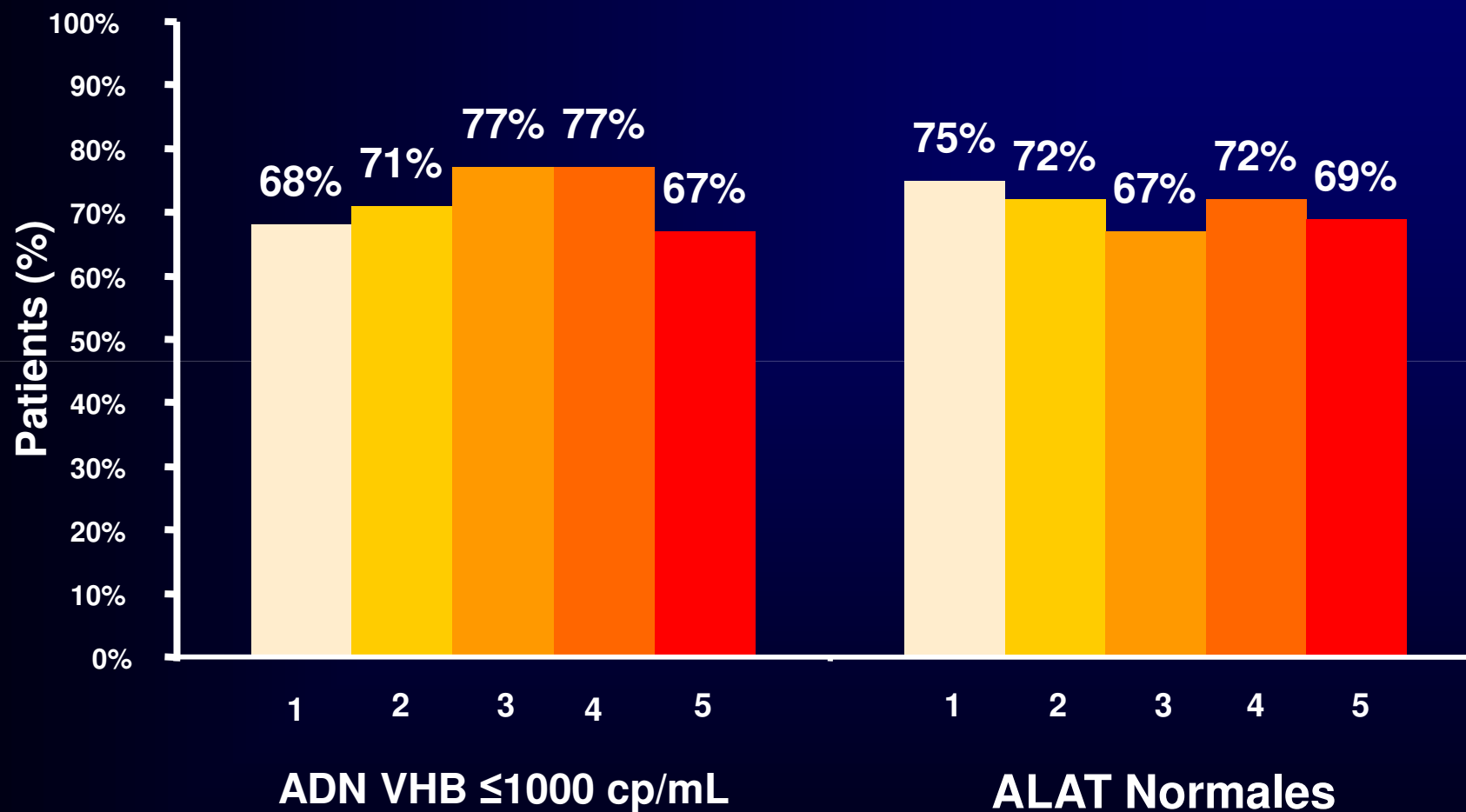
*Marcellin et al. AASLD 2004*

# Maintien de la séroconversion HBe après l'arrêt de l'adéfovir dipivoxil



*Durée médiane sans traitement : 55 semaines*

# ADEFOVIR DANS L'HC AgHBe - Résultats à 5 ans



*Hadziyannis et al. EASL 2006*

- **GÉNOTYPES**

- **Rôle dans la réponse à l'interféron**  
(génotypes A et B plus sensibles que C et D)

- **Pas de rôle évident pour le traitement par Nucléos(t)ides**

# Arrêt du traitement par analogues chez les malades

- antigène Hbe -

Traitement ininterrompu  
ou arrêt

- après perte de l'Ag HBs
- ou séroconversion **HBs**

*(# 5% après 5 ans de Traitement)*

- antigène Hbe +

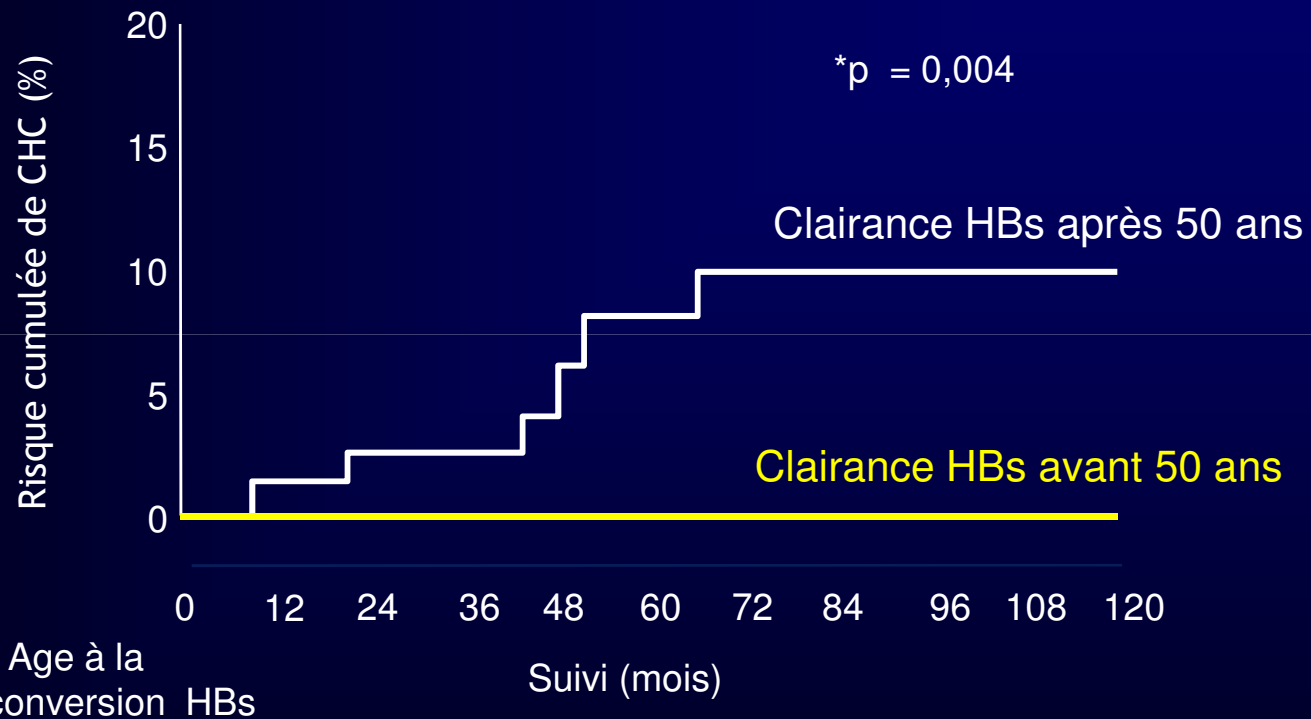
Séroconversion AgHBe  
(> 6mois)



# Quel devenir après la perte de l'antigène HBs ?

VHB / Hépatite B chronique

## Risque de CHC après perte de l'AgHBs

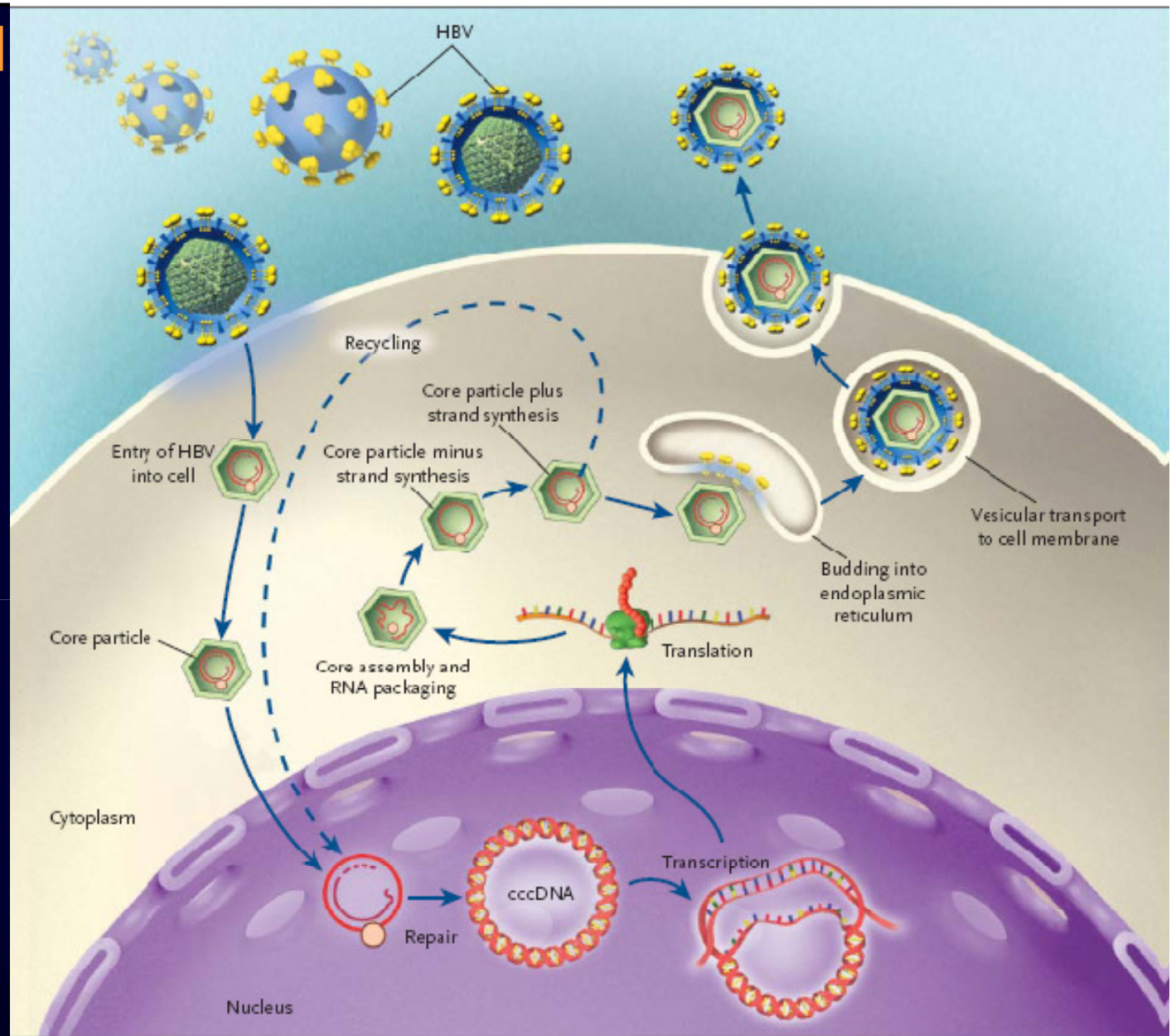


|                         |      |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Nb de patients à risque | < 50 | 151 | 124 | 102 | 87 | 71 | 56 | 47 | 37 | 21 | 15 | 10 |
|                         | > 50 | 147 | 120 | 86  | 63 | 51 | 46 | 38 | 31 | 24 | 18 | 12 |

**Problème des traitements  
prolongés:**

**les résistances aux antiviraux**

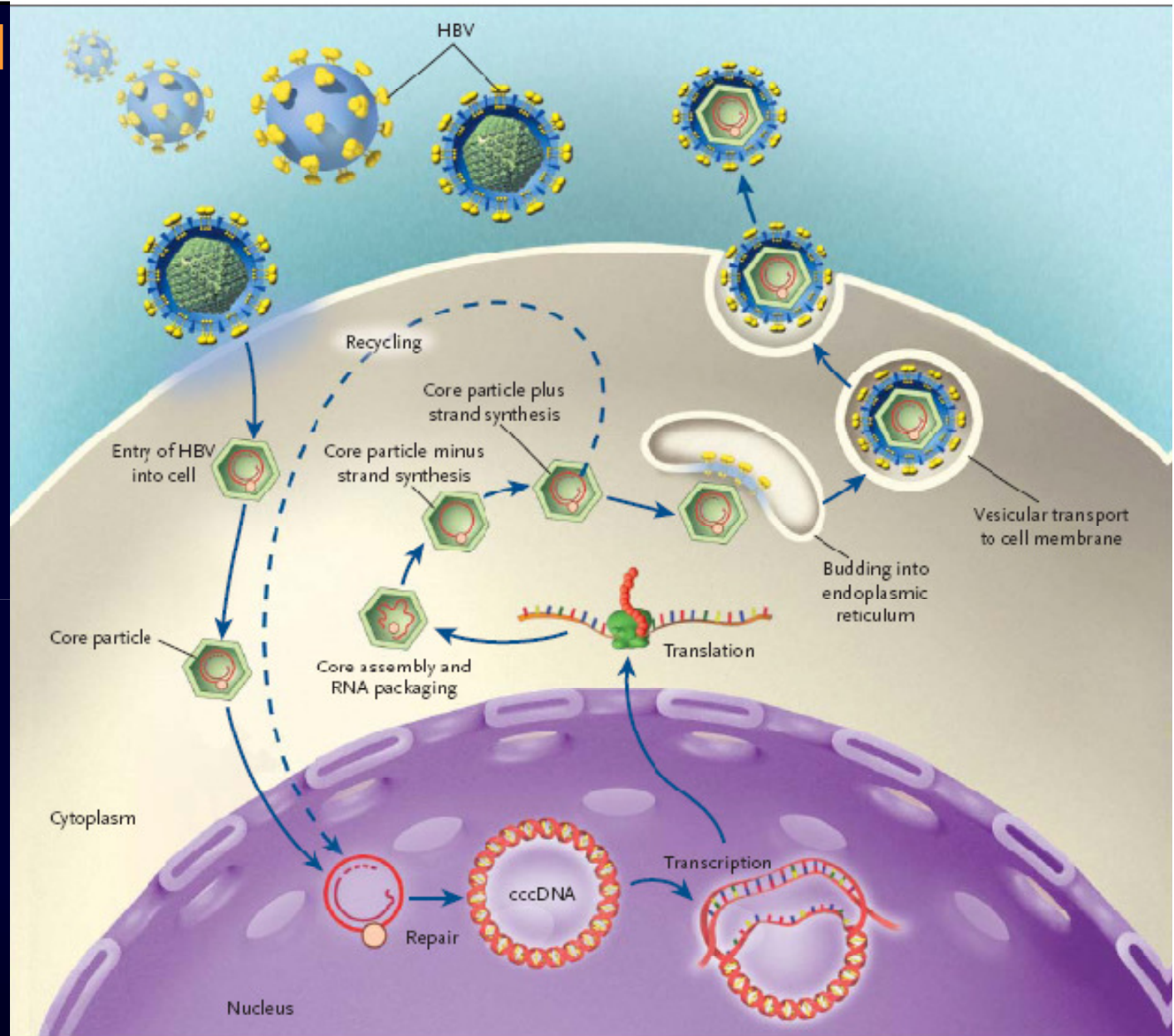
# RÉPLICATION DU VHB



GANEM NEJM 2004

# RÉPLICATION DU VHB

- ADN POLYMÉRISE-  
REVERSE  
TRANSCRIPTASE



GANEM NEJM 2004

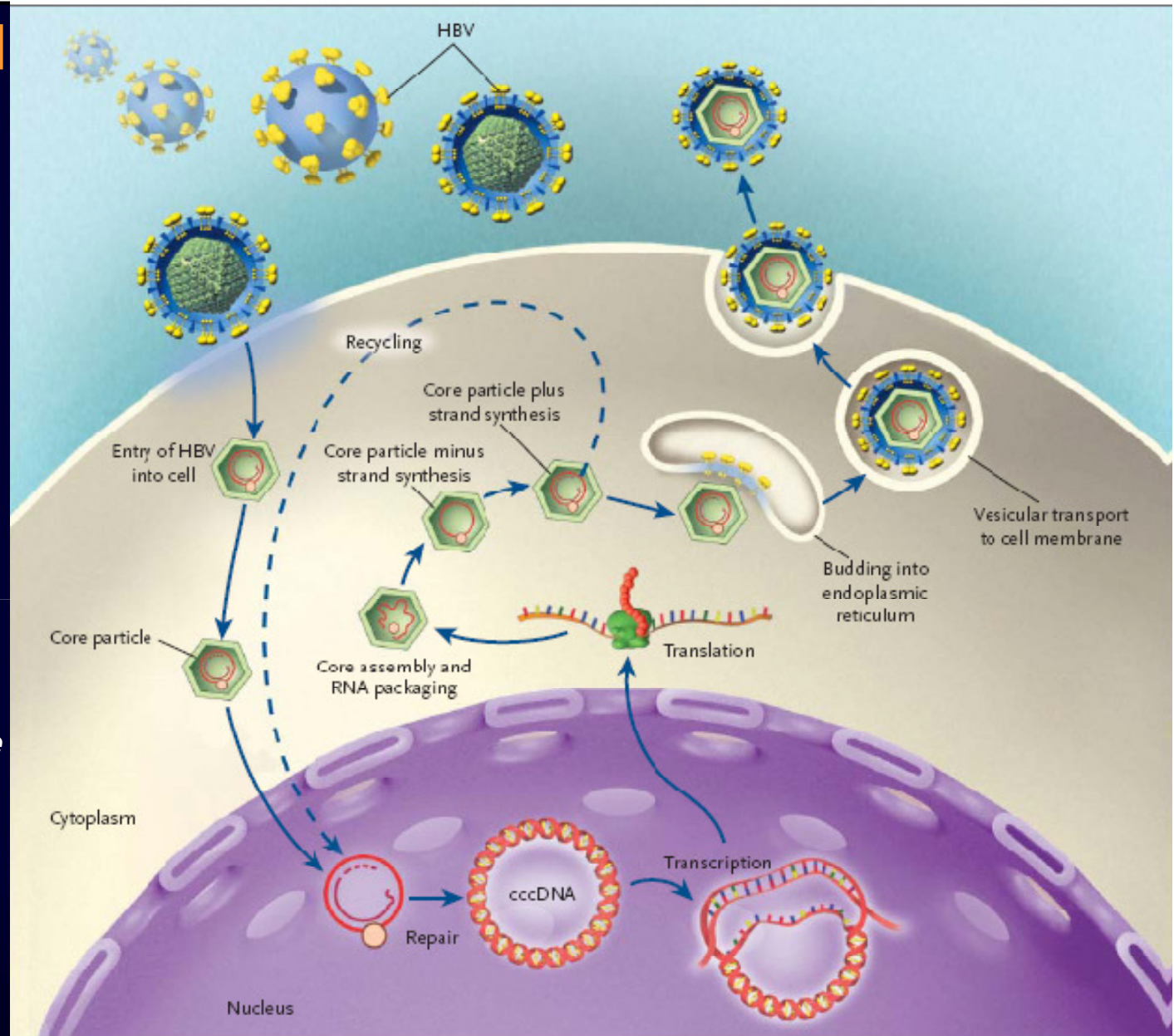
# RÉPLICATION DU VHB

● ADN POLYMÉRISE-  
REVERSE  
TRANSCRIPTASE

- Pourcentage d'erreurs élevé
- Production de virions :  $10^{12}$ - $10^{13}$  par jour



*Chaque mutation possible  
est générée  
Quotidiennement !!*



**GANEM NEJM 2004**  
**ZOULIM 2007**

# MUTATION

## Synonyme :

pas de changement dans  
la séquence d'acides aminés

## Non synonyme:

changement en acide aminé

→ Le changement en acide aminé

**PEUT**

diminuer la sensibilité au médicament

# RÉSISTANCE GÉNOTYPIQUE

- mutation avec changement en acide aminé

- **Nomenclature**

*rt (reverse transcriptase) suivie de l'AA original ,  
du numéro du codon, puis de l'AA muté*

**ex:**

**rtM204I et rtM204V** pour les  
**mutations fréquentes de la lamivudine**  
*et non " mutation YMDD " (nomenclature des AA:  
Y pour Tyrosine, M pour Méthionine, D pour A. Aspartique)  
avec uniquement changement de la Méthionine*

- **Confirmation de la R . par méthodes phénotypiques**  
( *in vitro* ou virtuelles)

# RÉSISTANCE PHÉNOTYPIQUE

Détermination de la dose nécessaire pour inhiber de 50% la cible relative à la référence VHB (EC 50)

## Cliniquement

- R. élevée : augmentation EC 50  $>$  100 fois
- R. Intermédiaire : augmentation EC 50 10-99 fois
- R. faible : augmentation EC 50 2-9 fois

*D'après LOK 2007*



# DÉFINITIONS RÉSISTANCE VHB

## -Résistance génotypique

mutation dans le génome conférant une résistance à l'agent antiviral

## -Échappement virologique

augmentation sur deux prélèvements successifs (*un mois d'intervalle*) de l'ADN du VHB de plus d'un Log par rapport au nadir

## -Échappement biochimique

augmentation des ALAT

## -Réponse suboptimale et non réponse primaire

*définition discutée*

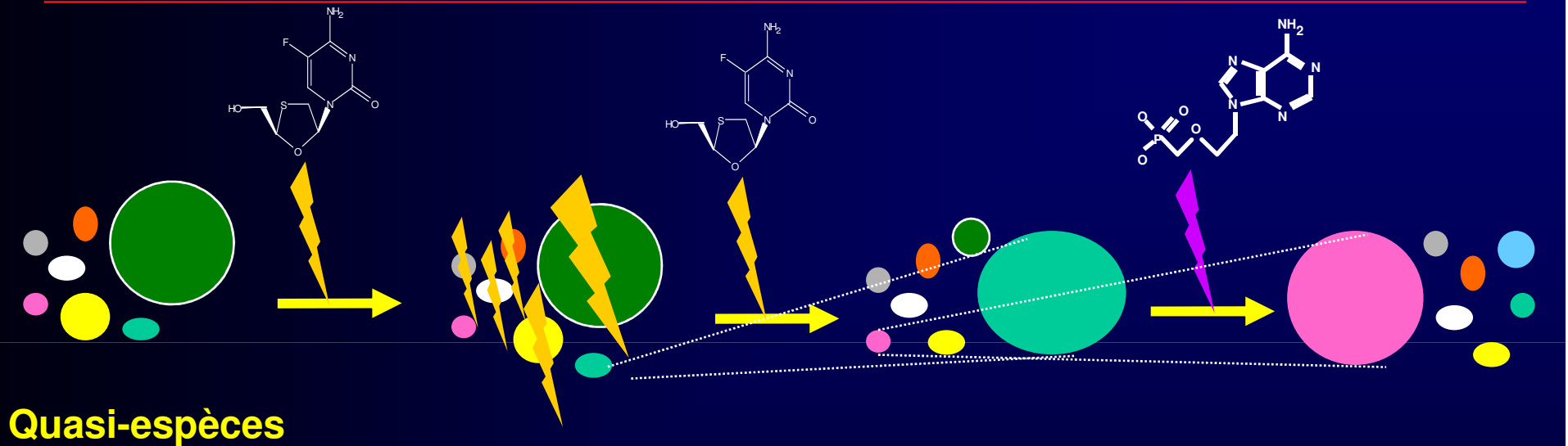
chute de l'ADN du VHB de moins de 2 logs

et ADN supérieur à plus de 4 logs après 6 mois de traitement

## -Résistance croisée

*D'après ZOULIM 2007*

# Mécanismes d'apparition des résistances aux traitements



# FACTEURS DE RÉSISTANCE AU VHB

## FACTEUR TRAITEMENT

-Traitement d'efficacité intermédiaire :

*pression sélective sur le virus ,mais  
insuffisante pour supprimer rapidement  
la multiplication virale*

-Traitement avec barrière génétique faible :

*mutation d'un seul acide aminé suffisante pour  
entraîner une inefficacité sur la multiplication virale*

# FACTEURS DE RÉSISTANCE AU VHB

## FACTEUR HÔTE

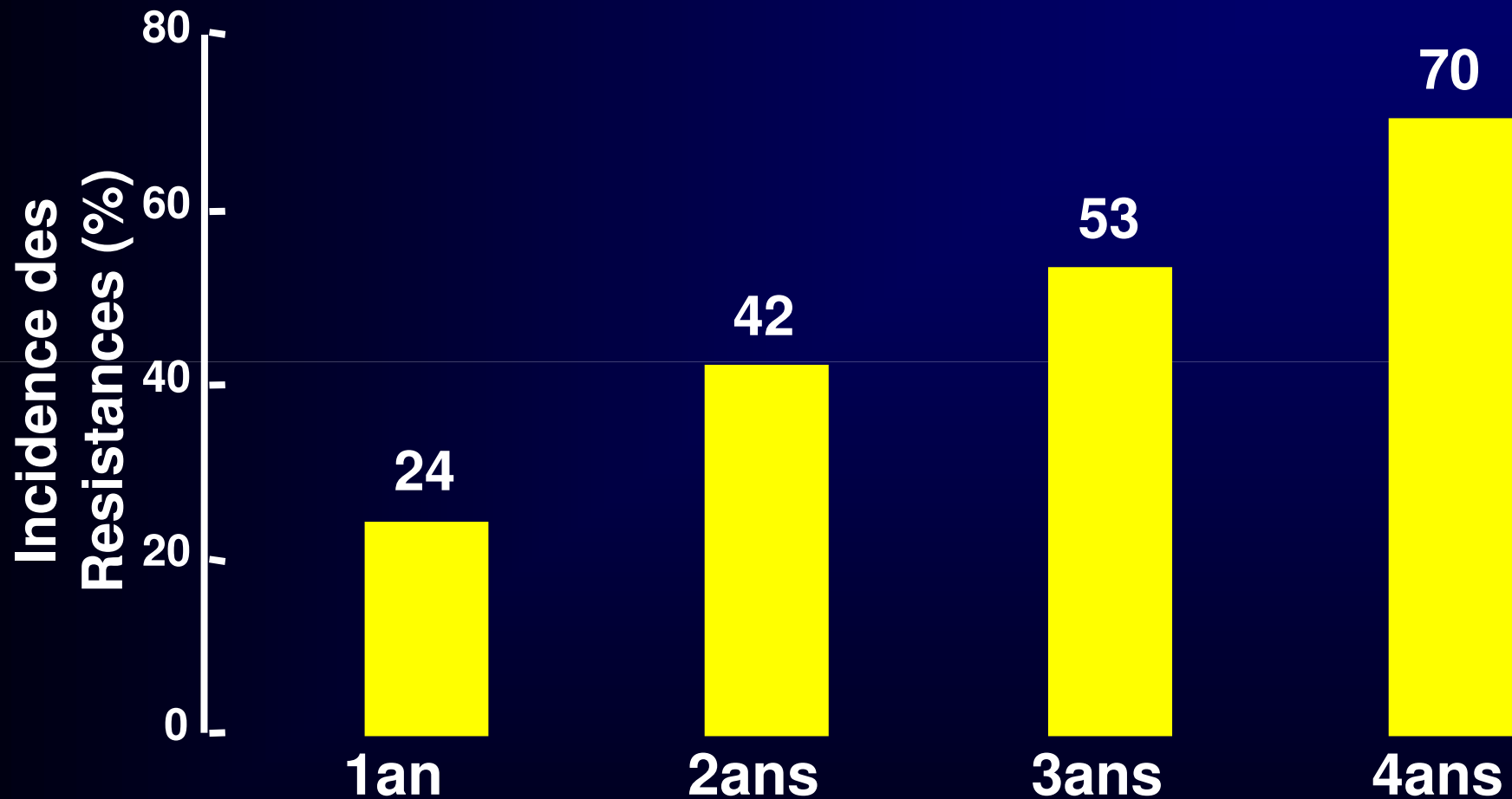
### -Non compliance

- Immunosuppression
- Espace de réplication élevé
- Polymorphisme des kinases activatrices(?)

# **FACTEURS DE RÉSISTANCE AU VHB**

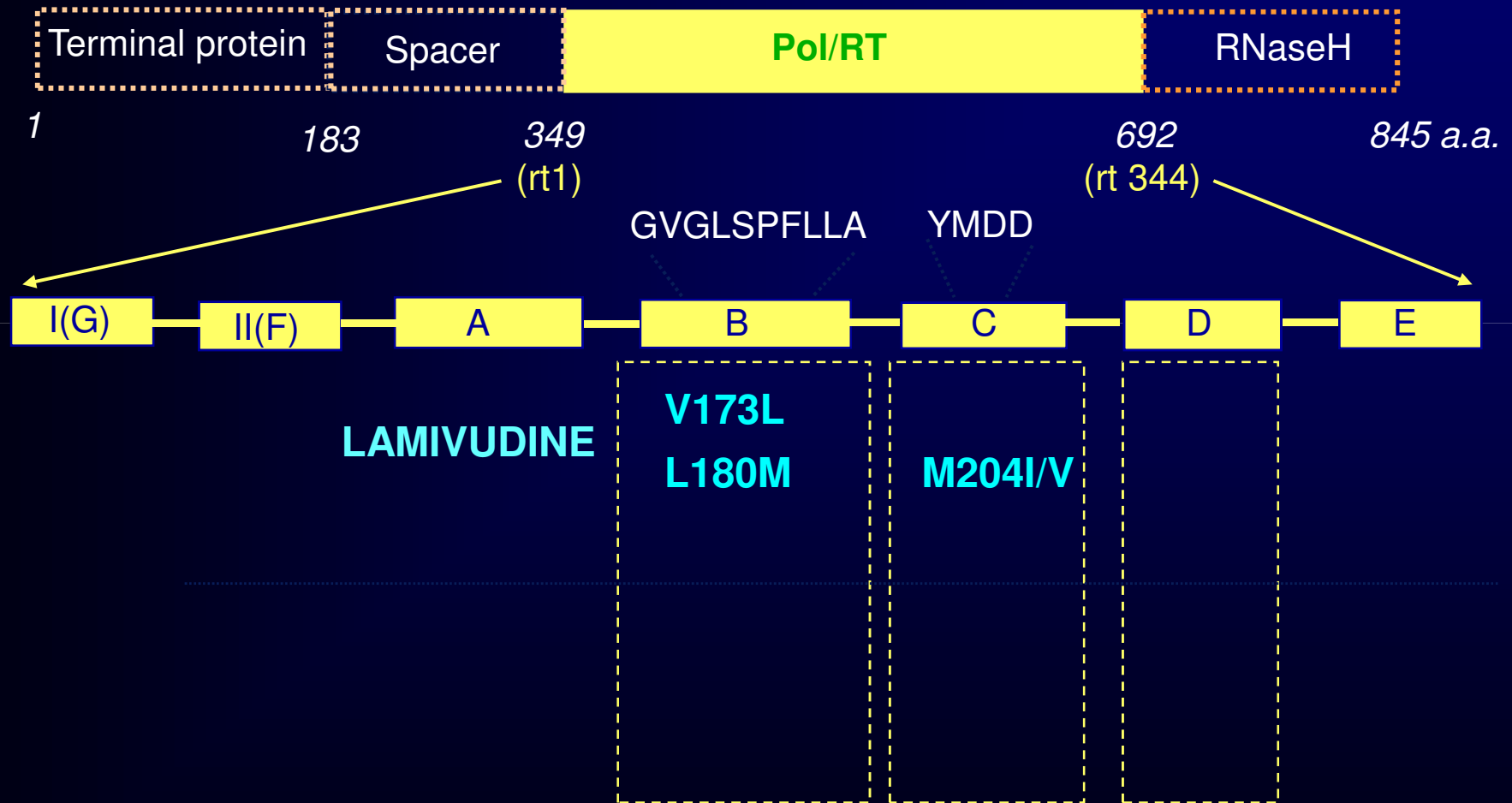
- Charge virale pré thérapeutique élevée**
- Suppression virale lente ou insuffisante**
- Résistance à des traitements antérieurs**

# Résistance à la LAMIVUDINE (Mutations "YMDD")

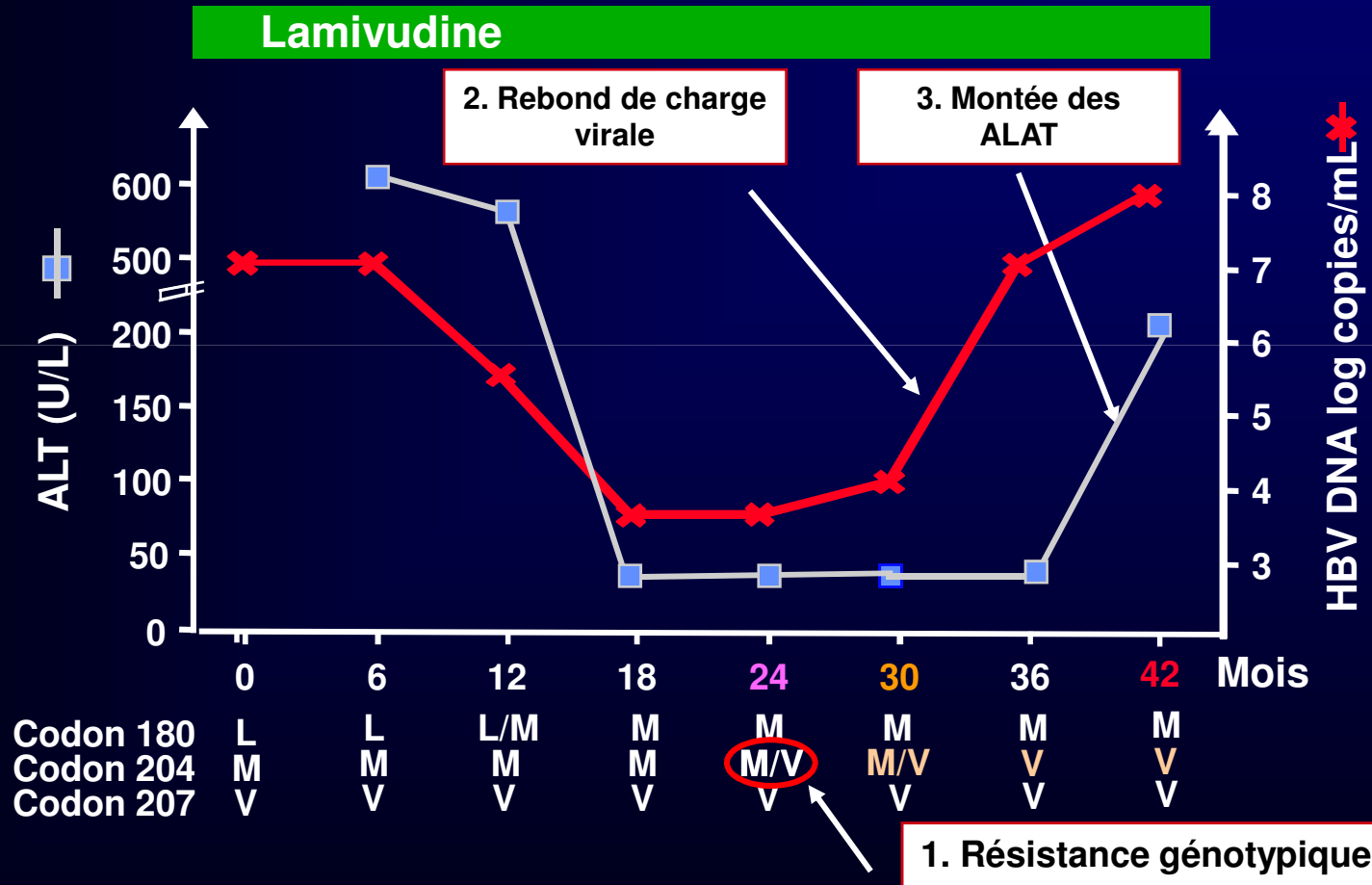


*Lai et al. Clinical Infectious Diseases 2003*

# Mutations de résistance à la Lamivudine



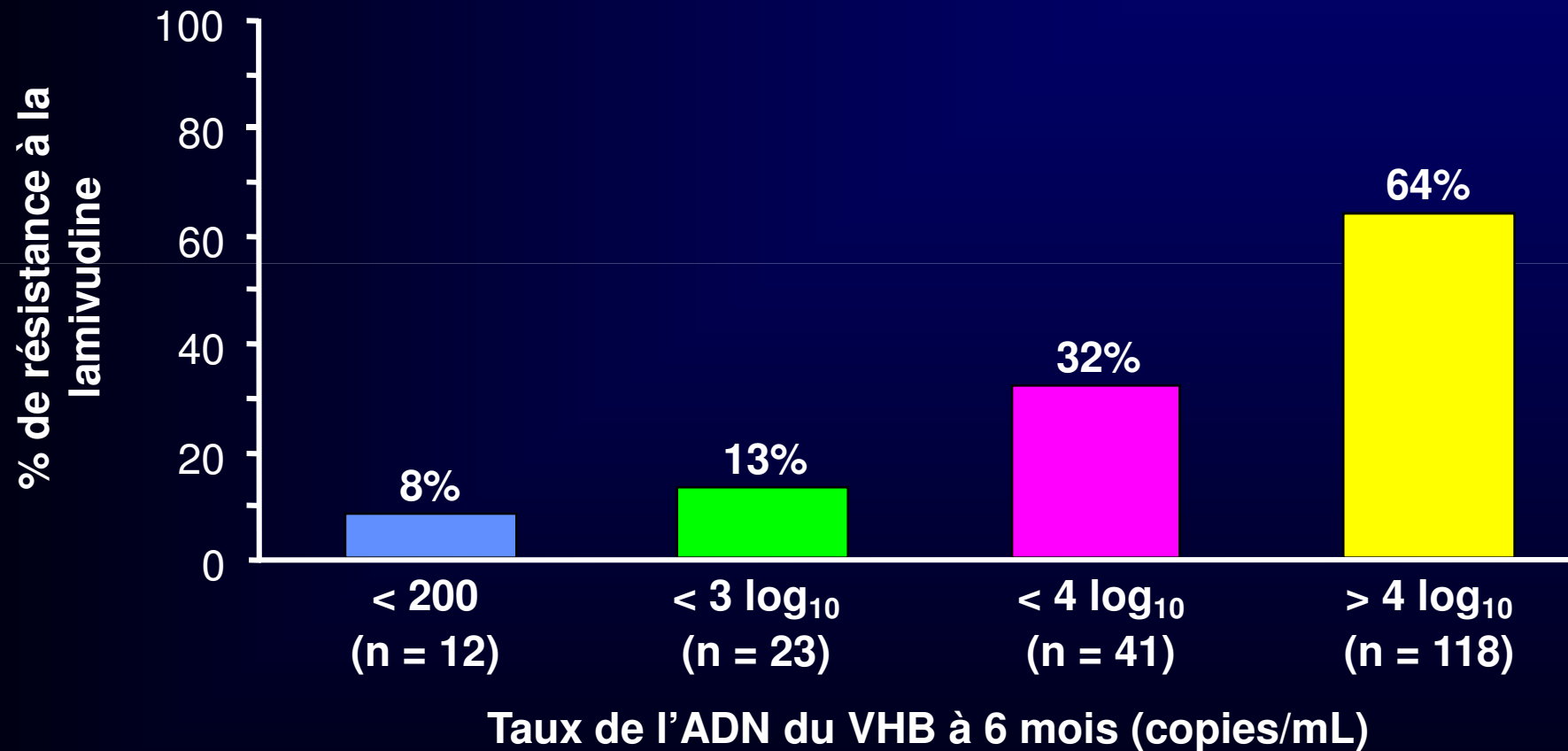
# Cinétique d'émergence des résistances



*Si Ahmed et al. Hepatology. 2000;32:1078-1088; Zoulim Antivir Chem Chemother 2001;12: 131-142; Yuen et al Hepatology 2001; 34:784-791; Locarnini et al Antiviral Therapy 2004;9:679-693*



Le risque d'apparition d'une résistance à la lamivudine chez les malades Ag HBe + est fonction du degré d'inhibition virale à S24



\*Suivi médian : 29.6 mois

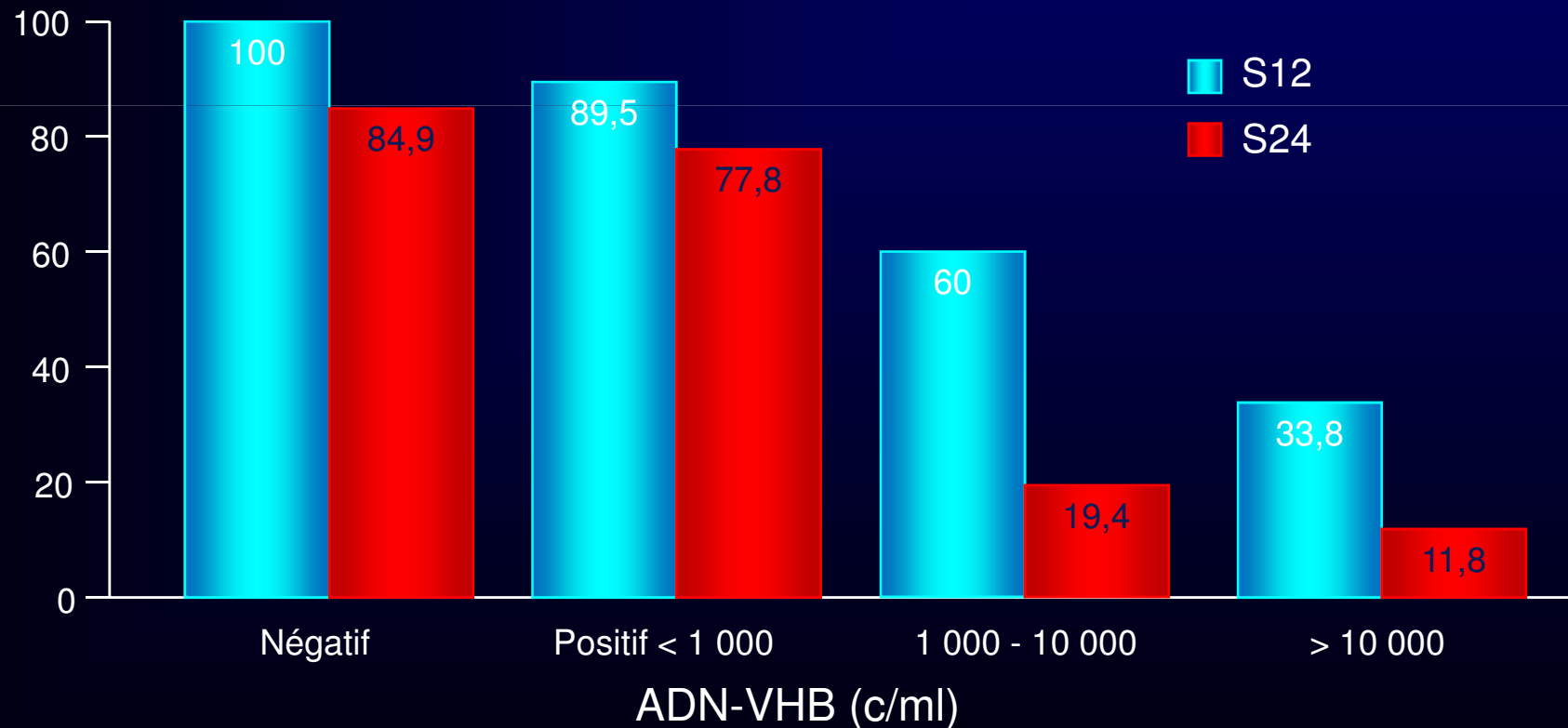
*Yuen MF, et al. Hepatology. 2001;34:785-791*

# Maintien de la réponse virologique à long terme sous lamivudine : quels facteurs prédictifs ? (1)

VHB / Traitement

- 156 malades avec hépatite chronique **AgHBe négative** traités par lamivudine 100 mg/j en monothérapie
  - 56 (37 %) ADN VHB négatifs (Taqman < 50 c/ml) depuis plus de 4 ans

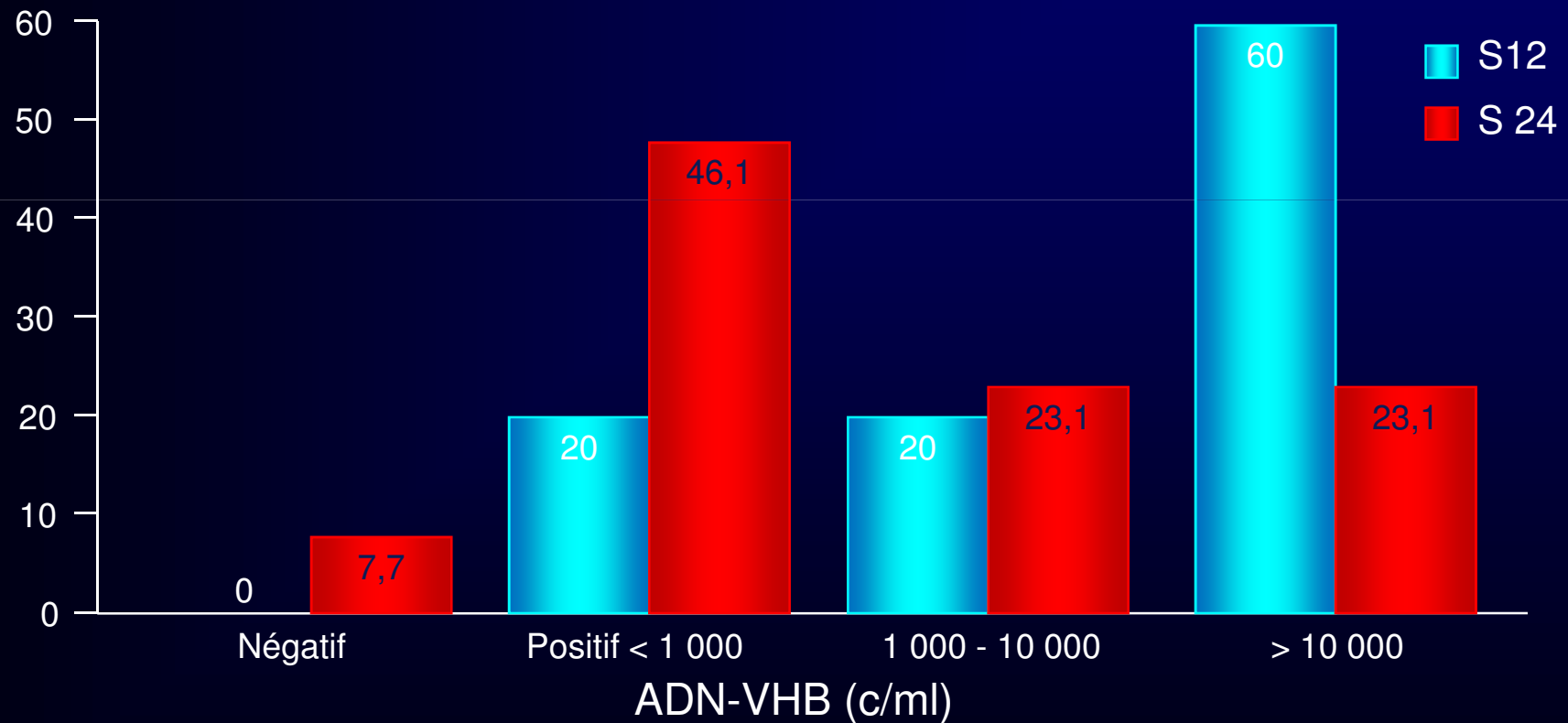
Probabilité de maintien de la réponse entre 2 et 5 ans en fonction de la charge virale à S12 et S24 sous LAM



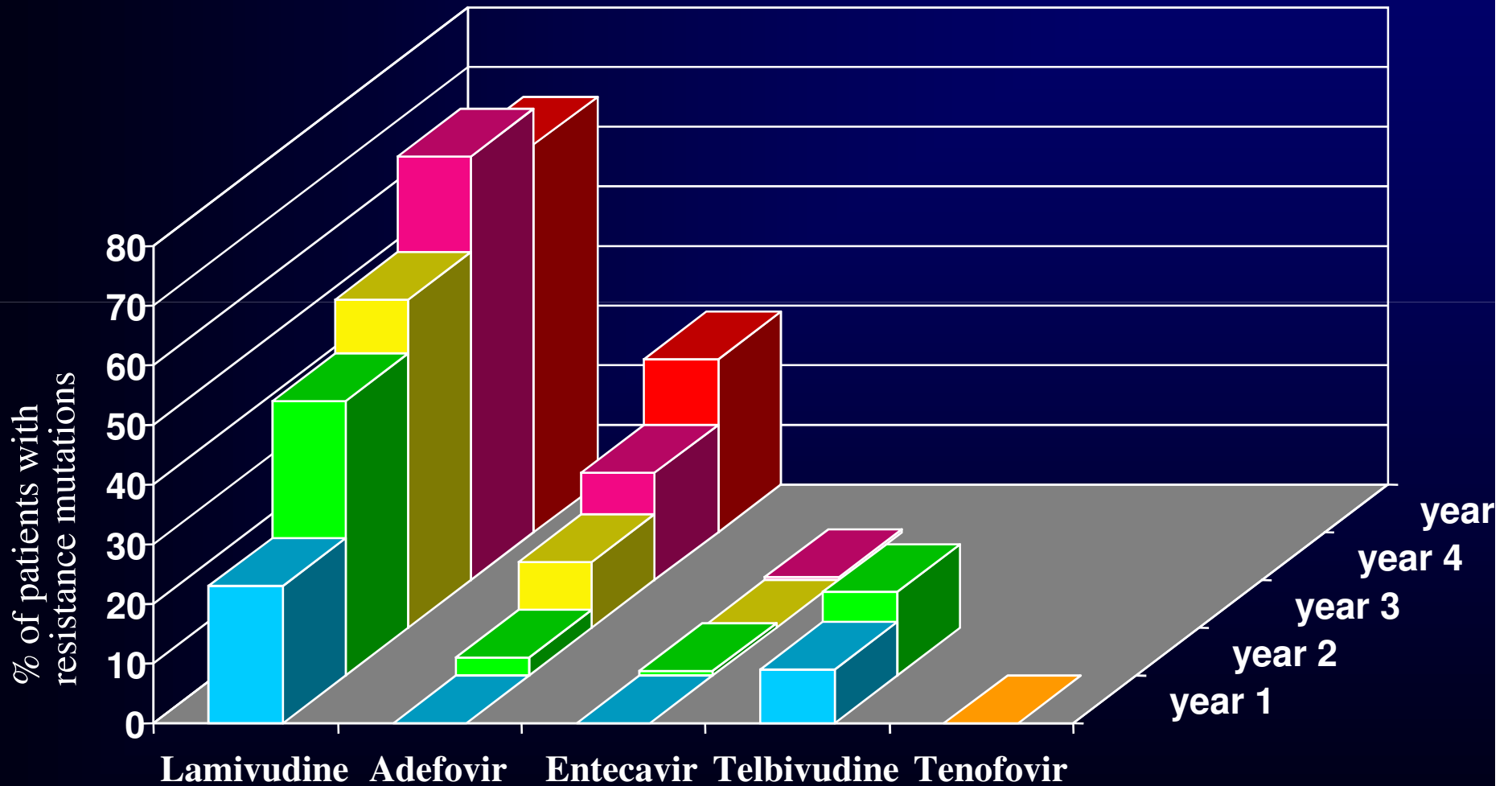
# Maintien de la réponse virologique à long terme sous lamivudine : quels facteurs prédictifs ? (2)

VHB / Traitement

Charge virale à S12 et S24 chez les patients ayant présenté un échappement virologique avec résistance génotypique sous LAM

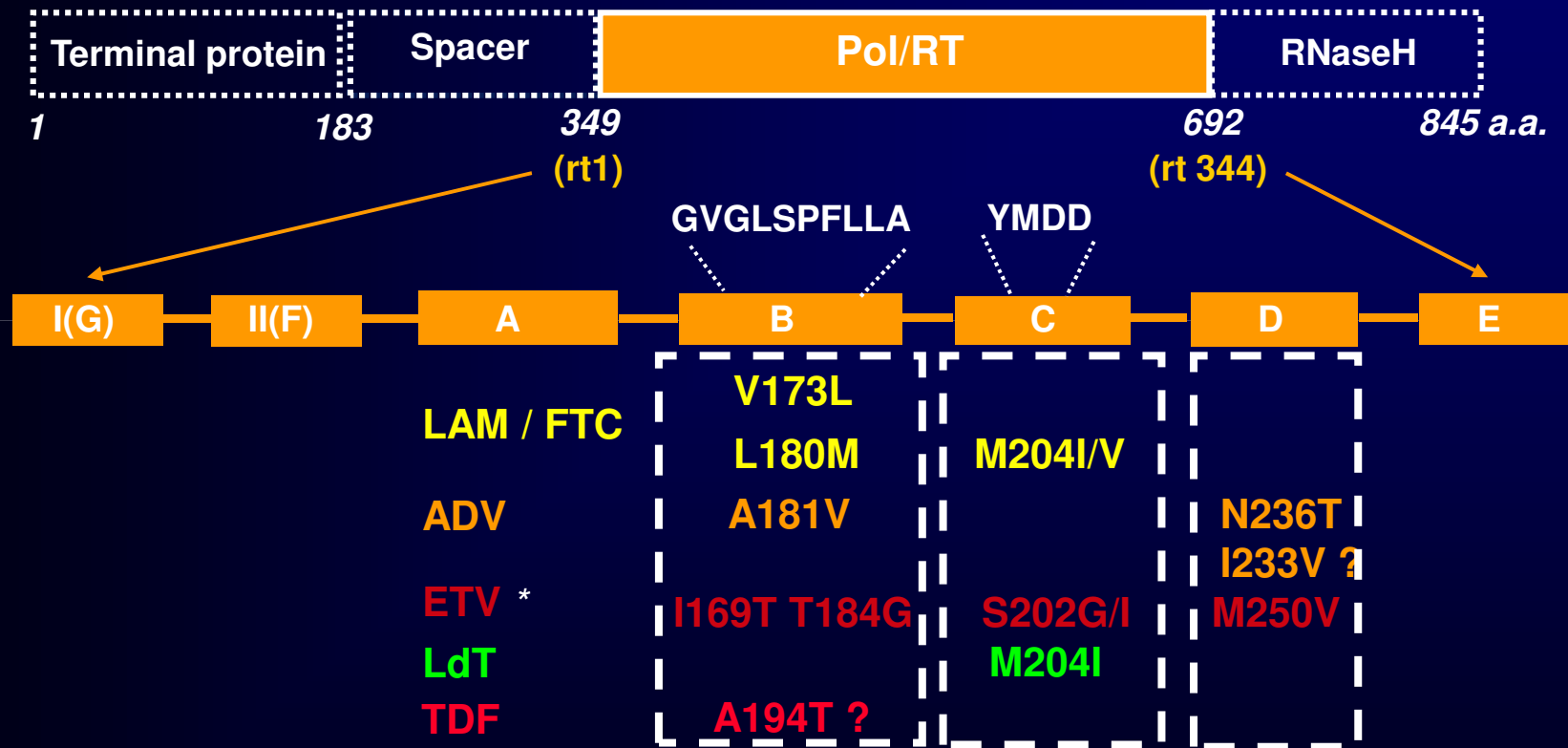


# Incidence de la Résistance chez les Patients Naifs de Nucléosides



*Lai et al CID 2003; Hadziyiannis et al Gastroenterology 2006; Colonna et al AASLD 2006; Di Bisceglie et al AASLD 2006  
Heatcote AASLD 2007; Marcellin AASLD 2007*

# Les mutations de résistance du VHB aux antiviraux



\* All ETV resistance requires background YMDD mutations

Allen et al. *Hepatology* 1998;27:1670-7; Gish et al. *J Hepatol* 2005;43:60-6; Qi et al. *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):20-1; Tenney et al. *AAC* 2004;48:3498-507; Lai et al. *Gastroenterology* 2005;129:528-36; Sheldon et al. *Antivir Ther* 2005;10:727-34; Delaney et al. *AAC* 2006 ; Schildgen et al *NEJM* 2006; Villet et al *J Hepatol* 2007

# "Add-on Thérapie" chez les LAM-R

- 145 patients LAM-R ; cohorte monocentrique
- Étude ouverte ADV + LAM
- 42 mois de suivi en médiane (minimum 1 an)
- Efficacité anti-virale

| Virologic response                                  | Months of treatment |                 |                |                |
|---|---------------------|-----------------|----------------|----------------|
|   | 12<br>(n = 145)     | 24<br>(n = 112) | 36<br>(n = 78) | 48<br>(n = 39) |
| HBV DNA undetectable <sup>a</sup>                   | 89 (61)             | 78 (70)         | 62 (79)        | 32 (82)        |
| HBV DNA level >35 to<br><2000 copies/mL             | 10 (7)              | 11 (10)         | 6 (8)          | 1 (2)          |
| HBV DNA level $\geq$ 2000<br>copies/mL <sup>b</sup> | 46 (32)             | 23 (20)         | 10 (13)        | 6 (15)         |
| Virologic breakthrough <sup>c</sup>                 | 0                   | 0               | 0              | 0              |

# " Add-on Thérapie" chez les LAM-R

- 145 patients LAM-R ; cohorte monocentrique
- Étude ouverte ADV + LAM
- 42 mois de suivi en médiane (min 1 an)
- Pas d'échappement virologique

## Mutations

|         | Baseline | Sous traitement |
|---------|----------|-----------------|
| A181T/V | 6        | 3               |
| N236T   | 0        | 0               |

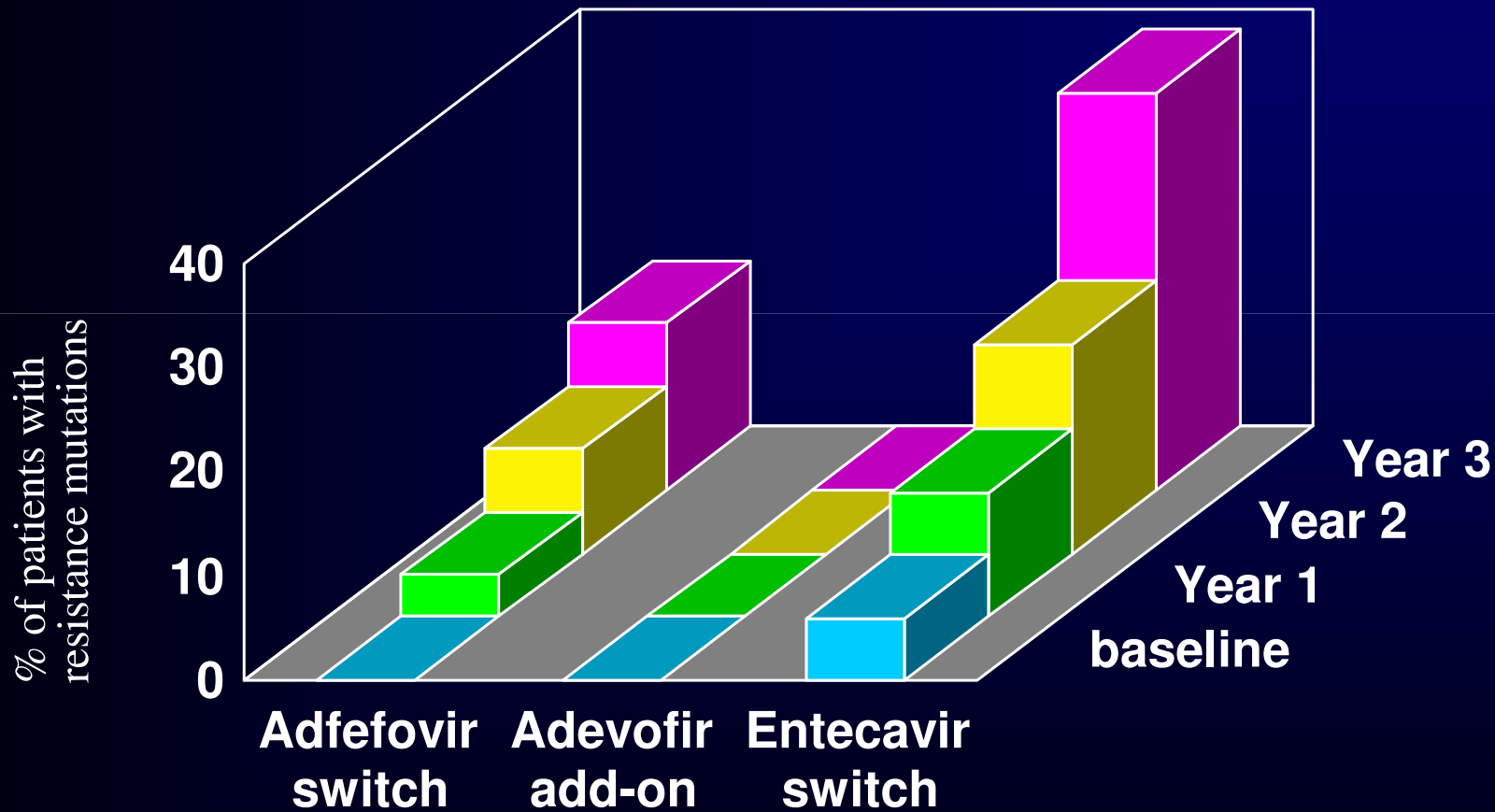
# L'émergence des mutants résistant à l'Adéfovir est favorisée par la monothérapie adéfovir

| Hépatite Chronique B - AgHBe neg<br>LAM-R (N=42) |               |
|--|---------------|
| 14 Pts Switch                                    | 28 Pts Add-On |
| 3/14 ADV-R                                       | 0/28 ADV-R    |



# CHANGEMENT OU ADDITION ?

## Incidence de la Résistance chez les Patients Résistants à la Lamivudine



*Lampertico et al AASLD 2006; Colonna et al AASLD 2006*

## **PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE AU VHB**

- Ne pas traiter les malades avec maladie minime  
Ne pas traiter les malades avec réponse soutenue improbable (en phase d'immunotolérance)
- Choisir ,selon les possibilités , un analogue nucléos(t)ide puissant avec forte barrière génétique
- Veiller à une bonne compliance
- Associer sans attendre un deuxième analogue  
en cas d'ADN VHB  $> 3\log_{10}$  copies /ml après 6 mois de Lamivudine ou 12 mois d'Adéfovir
- Intérêt des études d'association de médicaments avec forte barrière génétique  
pas de résistance croisée

*D'après ZOULIM 2007*

# PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE AU VHB

## Quantification de l'ADN du VHB

- en prétraitement
- tous les trois mois
- Non réponse primaire : modification du traitement

# Traitement des patients avec réponse virologique suboptimale à l'adéfovir

- Série rétrospective de 8 sujets avec réponse virologique sub-optimale à l'adéfovir :
  - *ADN VHB > 5 log UI/l après un an de traitement*
- Hépatite chronique B, AgHBe positifs
- Tous mutants résistant à la lamivudine
- Aucun mutant résistant à l'adéfovir
- Traitement par 20 mg/J adéfovir ; suivi 1 an
  - *fait gagner entre 1 et 3 log UI/l*
  - *sans négativation de la charge virale*
  - *sans toxicité néphrologique*

# PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE AU VHB

## Quantification de l'ADN du VHB

- en prétraitement
- tous les trois mois
- Non réponse primaire : modification du traitement
- Echappement virologique
  - Vérifier la Compliance
  - si possible déterminer le type de mutation(s)

# VHB ET ANALOGUES

## MUTATIONS . MÉTHODES DE DÉTECTION

- **Séquençage direct en PCR**
  - peu sensible ( + si  $>10-20\%$  de mutants )
  - détection nouvelles mutations
- **RFLP**  
**Hybridation inverse**
  - sensible ( + si  $>5\%$  de mutants )
  - mutations connues
- **Séquençage ( Microchip )**
  - analyse en spectrométrie de masse ( + si  $>1\%$  de mutants )
  - séquençage " single genome" ( + si  $>0.1\%$  de mutants )

# PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE AU VHB

## Quantification de l'ADN du VHB

- en prétraitement
- tous les trois mois
- Non réponse primaire : modification du traitement
- Echappement virologique
  - Vérifier la Compliance
  - si possible déterminer le type de mutation(s)
  - Associations thérapeutiques

*Ne pas attendre l'échappement biochimique*

*Éviter les résistances croisées*

*D'après LOK 2007*

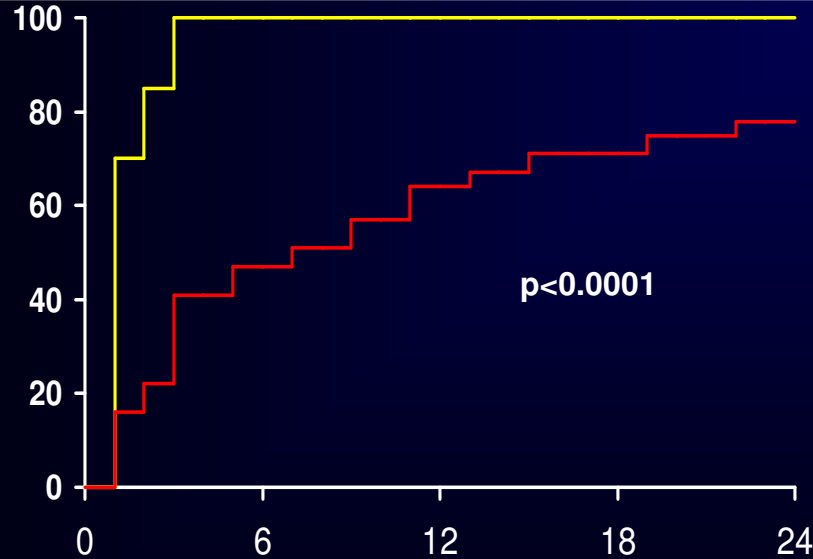
# Prendre en charge le patient dès le rebond de charge virale

Étude menée chez les patients AgHBe- cirrhotiques LAM-R

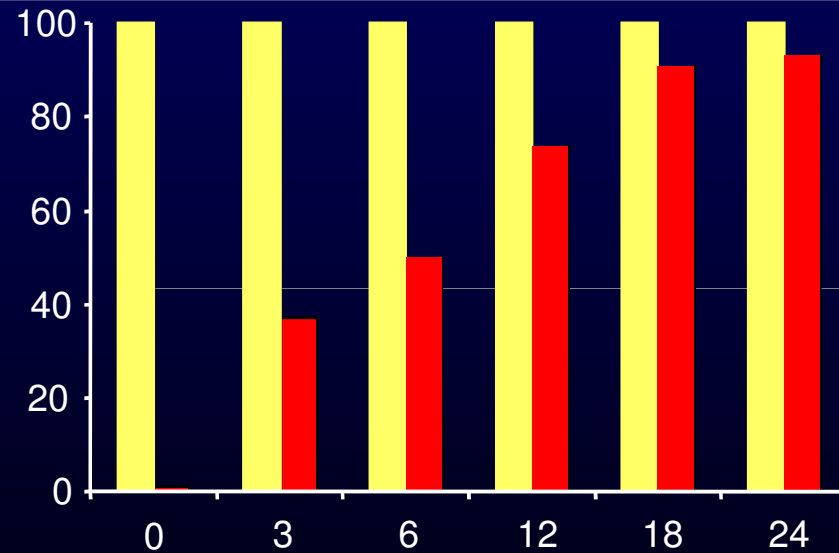
■ Ajout de l'ADV dès le rebond virologique, n=35

■ Ajout de l'ADV dès le rebond biochimique, n=36

## ADN VHB indétectable



## Normalisation des ALAT





# ENTECAVIR

## Resistance à 3 ans

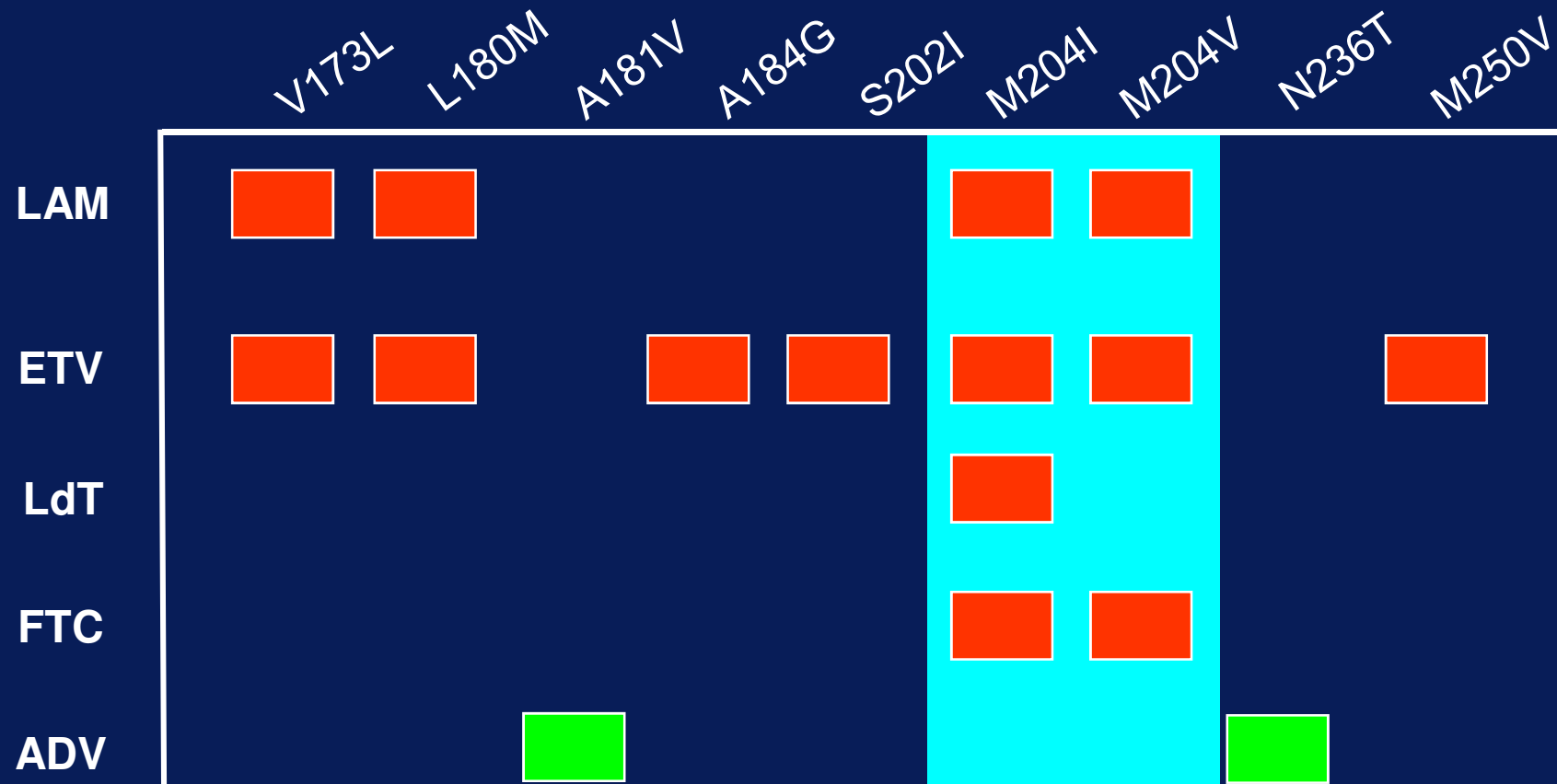
|                 |     | Resistance                 |
|-----------------|-----|----------------------------|
| LAM naifs*      | <1% | génotypique<br>(mutations) |
| LAM résistants* | 24% | phénotypique<br>(ADN VHB)  |

\* Sous-groupes de patients

*Colonno et al. AASLD 2006*

# Traitement par analogues

## Profils de résistances croisées



# Choix des traitements

# Patients avec AgHBe positif, 1ère ligne thérapeutique

## 1) Interféron pégylé

- Si critères favorables de réponse et historique du patient compatible
- Durée de traitement définie

## 2) Autres patients: Analogues de nucléosides

- Lamivudine: taux de résistance élevé
- Adefovir: efficacité lente
- Entecavir: puissance antivirale et faible taux de résistance à 4 ans
- Avenir: discuter telbivudine, tenofovir, et tenofovir + emtricitabine

# Patients avec AgHBe négatif, 1ère ligne thérapeutique

## 1) Interféron pégylé

- Pas de critères pré-thérapeutiques de réponse publiés
- Pas compatible avec une longue durée de traitement

## 2) Analogues de nucléosides

- Lamivudine: taux de résistance élevé
- Adefovir: bonne efficacité; résultats à 5 ans (contrôle virologique et histologique)
- Entecavir: puissance antivirale et faible taux de résistance
- Avenir: discuter telbivudine, tenofovir, et tenofovir + emtricitabine

# Patients résistants aux antiviraux; 2ème ou 3ème ligne thérapeutique....

## 1) 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)

## 2) Adaptation en fonction des données de résistance croisée

- Importance du génotypage viral notamment chez les patients en Xème ligne thérapeutique

## Choisir la bonne molécule antivirale: impact des données de résistance croisée

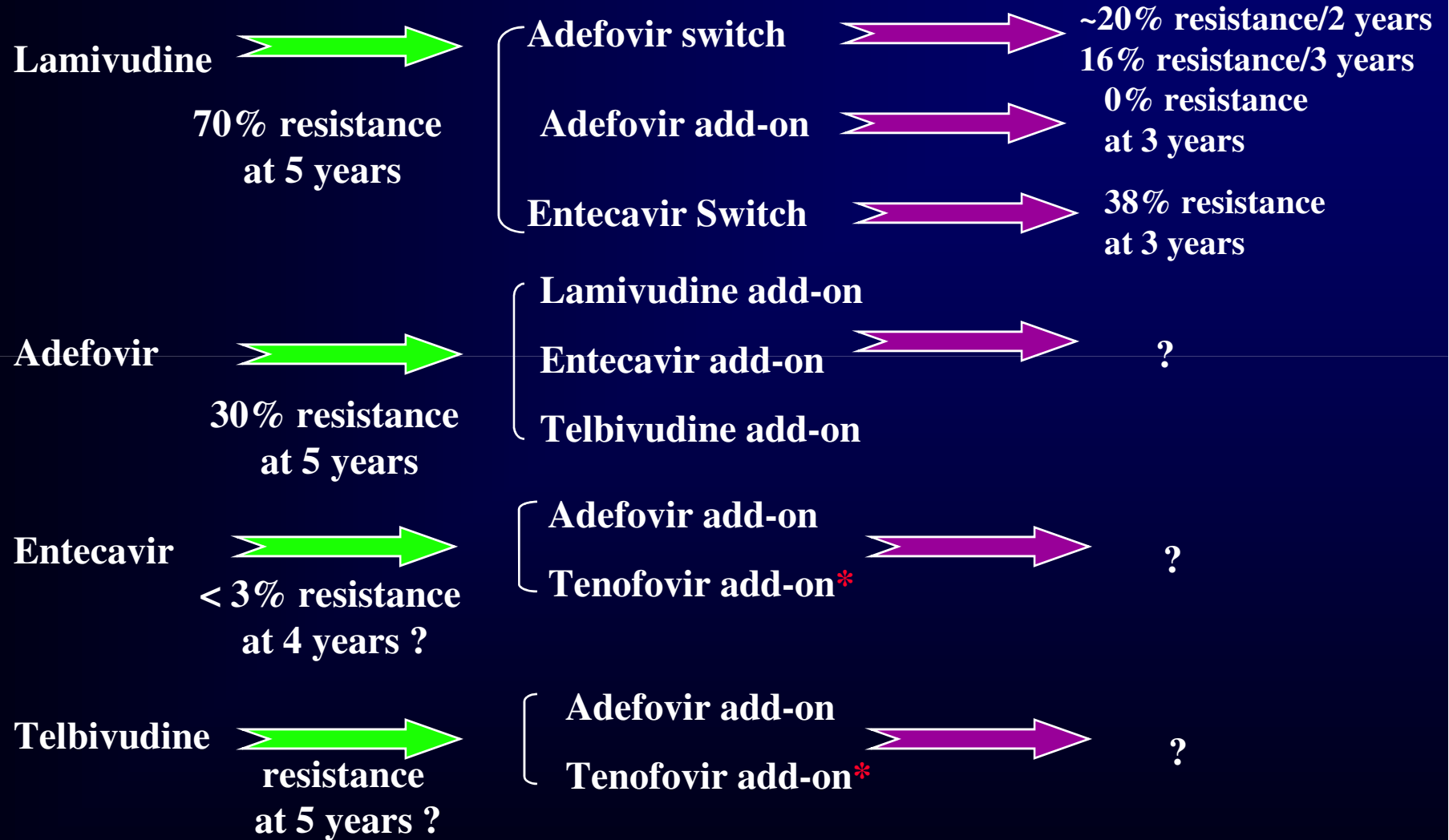
|                              | Lamivudine <sup>1</sup> | Telbivudine <sup>5</sup> | Entecavir <sup>4</sup> | Adefovir <sup>3</sup> | Tenofovir <sup>6</sup> |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Wild-type                    | S                       | S                        | S                      | S                     | S                      |
| M204I                        | R                       | R                        | R                      | S                     | S                      |
| L180M +<br>M204V             | R                       | R                        | I                      | S                     | S                      |
| A181 T/V                     | I                       | S                        | S                      | R                     | S                      |
| N236T                        | S                       | S                        | S                      | R                     | I                      |
| I169T +<br>V173L +<br>M250V* | R                       | R                        | R                      | S                     | S                      |
| T184G +<br>S202I/G *         | R                       | R                        | R                      | S                     | S                      |

S= Sensible  
R= Résistant  
I= Intermédiaire

\*: (+ L180M + M204I/V).

1. Allen et al. *Hepatology* 1998;27:1670–7; 2. Gish et al. *J Hepatol* 2005;43:60–6; 3. Qi et al. *J Hepatol* 2004;40:20–1; 4. Tenney et al. *AAC* 2004;48:3498–507; 5. Lai et al. *Gastroenterology* 2005;129:528–36; 6. Sheldon et al. *Antivir Ther* 2005;10:727–34; 7. Delaney et al. *AAC* 2006 ; 8. Schildgen et al *NEJM* 2006; Borroto-Esoda et al *EASL* 2007

## Stratégies de traitement des résistances



\* Not yet approved for HBV therapy

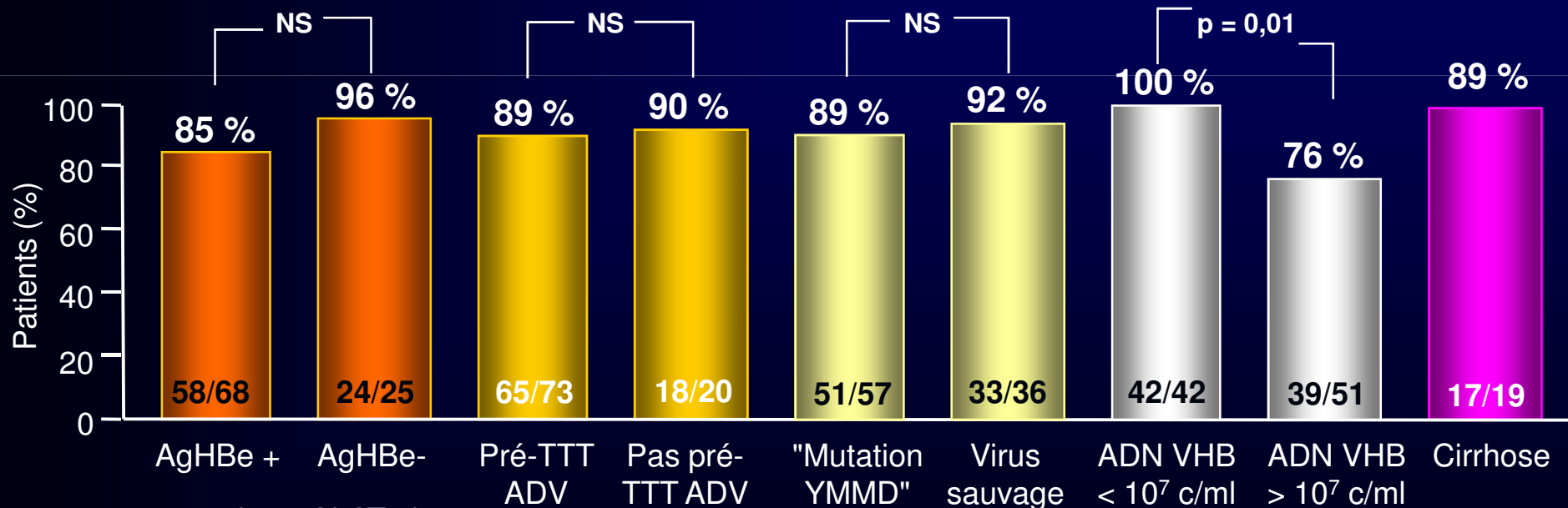


# Tenofovir disoproxyl fumarate TDF chez les patients VHB traités par analogues, non répondeurs

*Cohortes multicentriques rétrospectives*

- 108 patients VHB, pré-traitement (LAM : 16 pts ; ADV : 7 pts ; LAM puis ADV : 58 pts ; LAM + ADV : 18 pts ; ETV : 2 pts ; LAM puis ETV : 1pt)
- ADN VHB > 10<sup>4</sup> c/ml, traitement par TDF > 6 mois

**ADN VHB < 400c/ml à 12mois TDF : 90%**



75 % patients ALAT nle

Séroconversion HBe : 18 % à un an

Perte de l'AgHBs : 1,1 % à un an ; 2,7 % à 17 mois

# VHB .Options thérapeutiques

## Immuno-modulateurs

**IFN $\alpha$**

**IFN PEG**

autres cytokines  
vaccinothérapie



## Antiviraux

**Lamivudine**

**Adefovir**

**Entecavir**

**Telbivudine**

*Tenofovir*

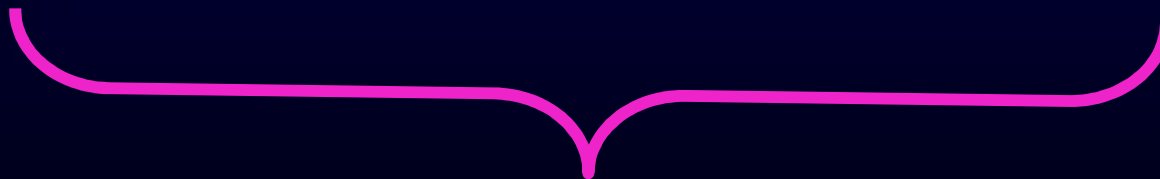
*Emtricitabine*

**Clevudine**

**Valtorcitabine**

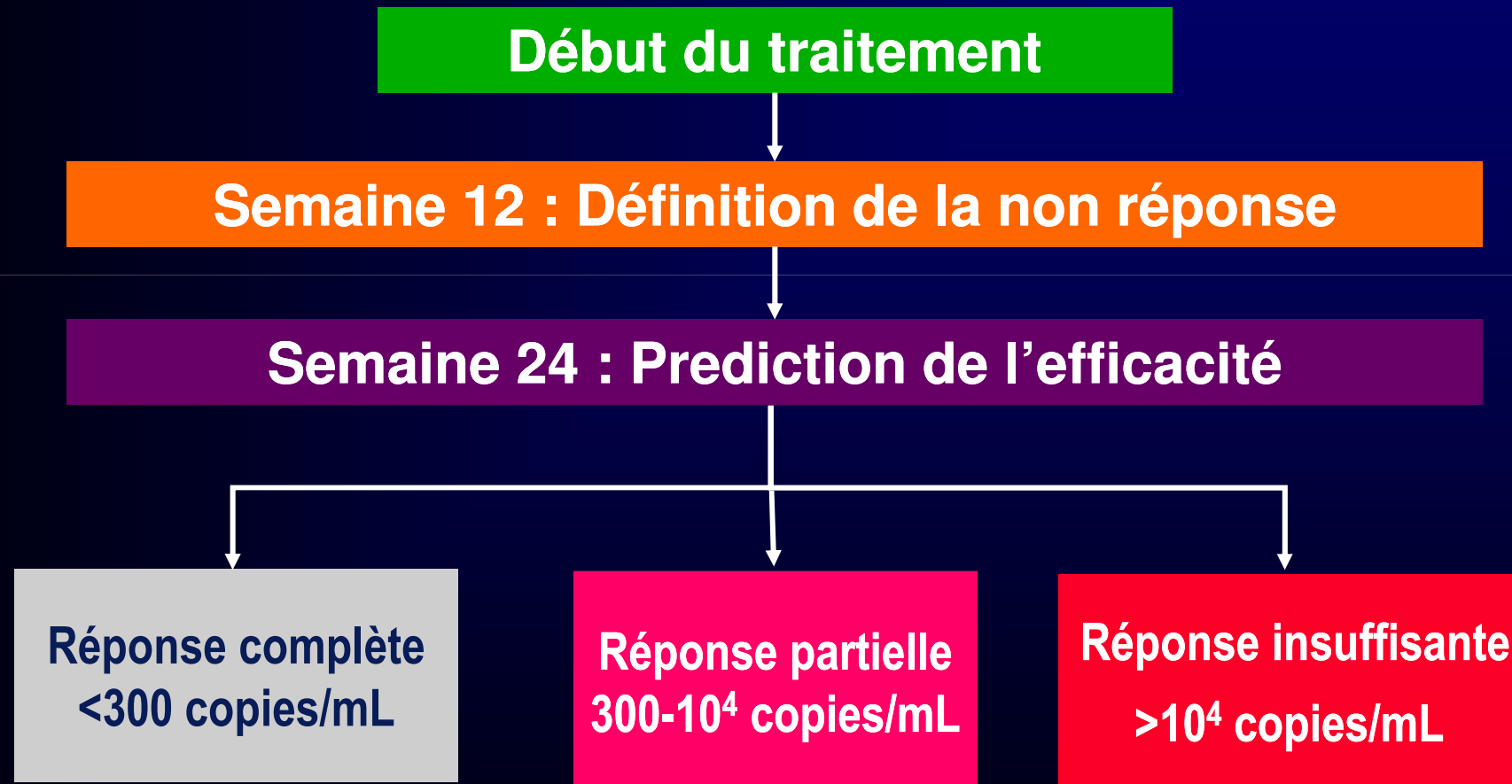
**Elvucitabine**

**Pradefovir**



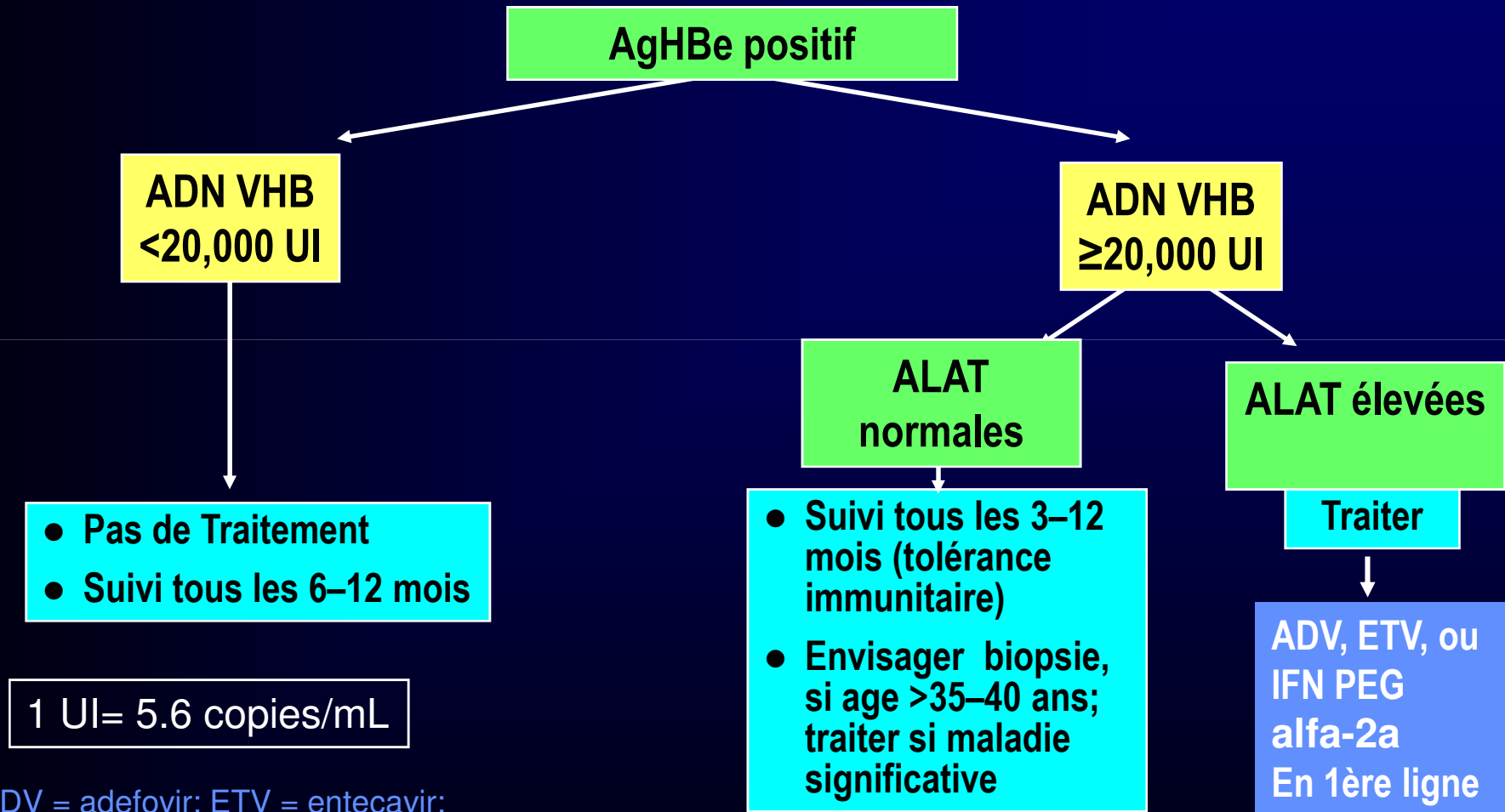
**Vers des combinaisons thérapeutiques ?**

# La mesure de l'ADN du VHB à 12,24 semaines permet de prédire l'efficacité des analogues



# ALGORITHME DE TRAITEMENT (US )

## Ag Hbe Positif sans Cirrhose



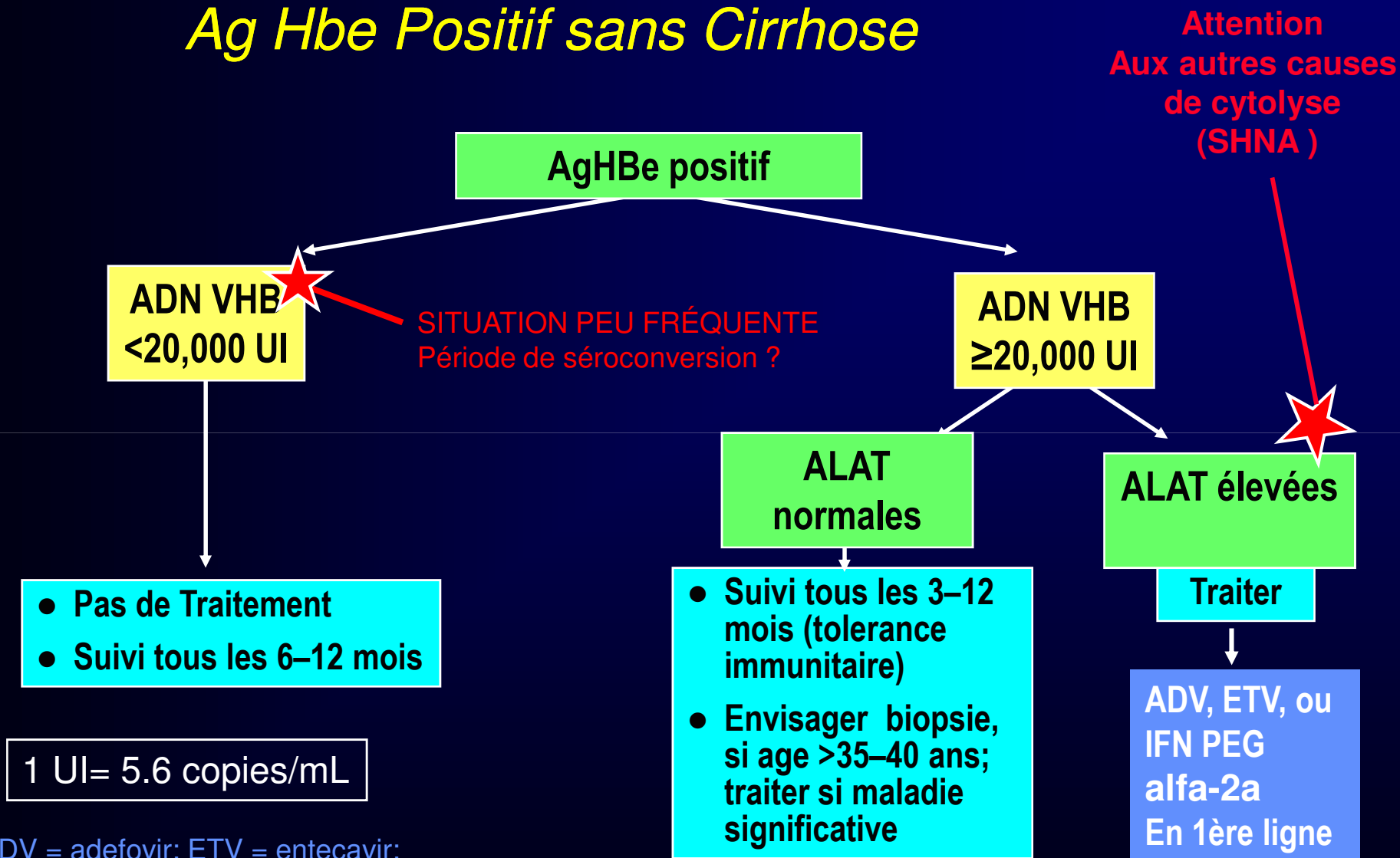
ADV = adefovir; ETV = entecavir;  
PEG IFN = pegylated interferon.

*Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936.*

*Telbivudine is FDA approved since publication of guidelines and is a viable option.*

# ALGORITHME DE TRAITEMENT (US)

## Ag Hbe Positif sans Cirrhose



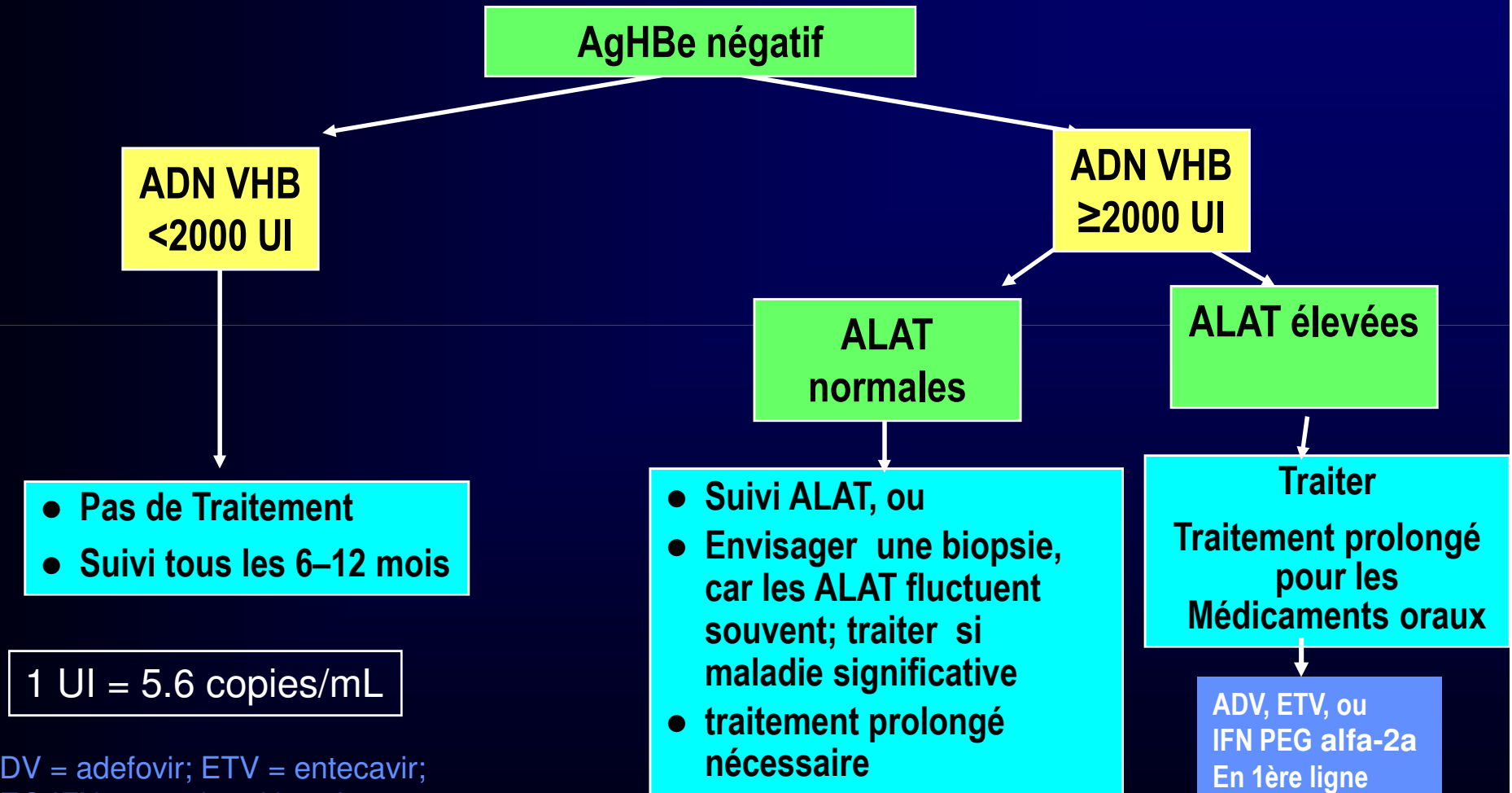
ADV = adefovir; ETV = entecavir;  
PEG IFN = pegylated interferon.

*Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936.*

*Telbivudine is FDA approved since publication of guidelines and is a viable option.*

# ALGORITHME DE TRAITEMENT (US)

## Ag Hbe négatif sans Cirrhose



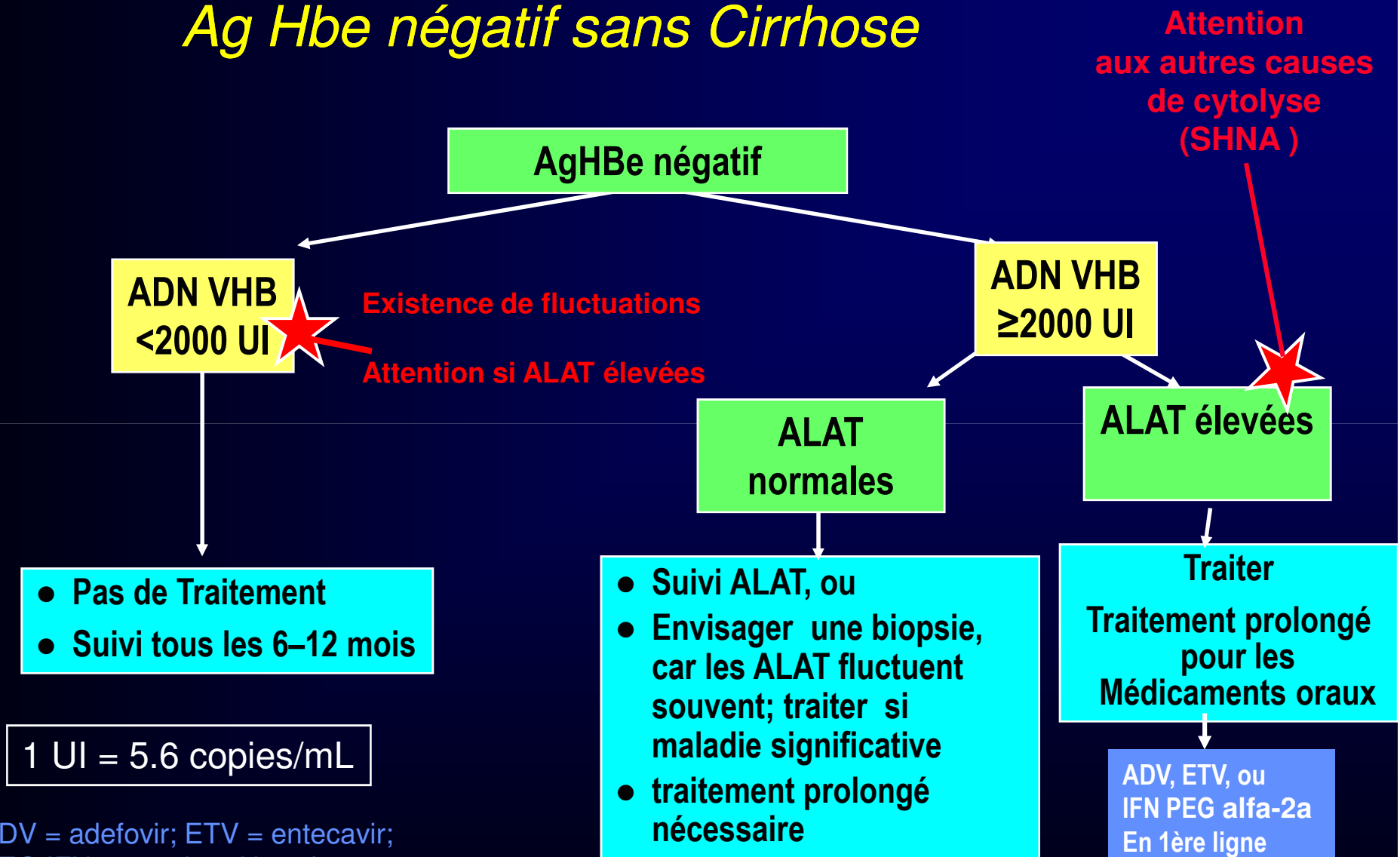
ADV = adefovir; ETV = entecavir;  
PEG IFN = pegylated interferon.

*Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936.*

*Telbivudine is FDA approved since publication of guidelines and is a viable option.*

# ALGORITHME DE TRAITEMENT (US)

## Ag Hbe négatif sans Cirrhose



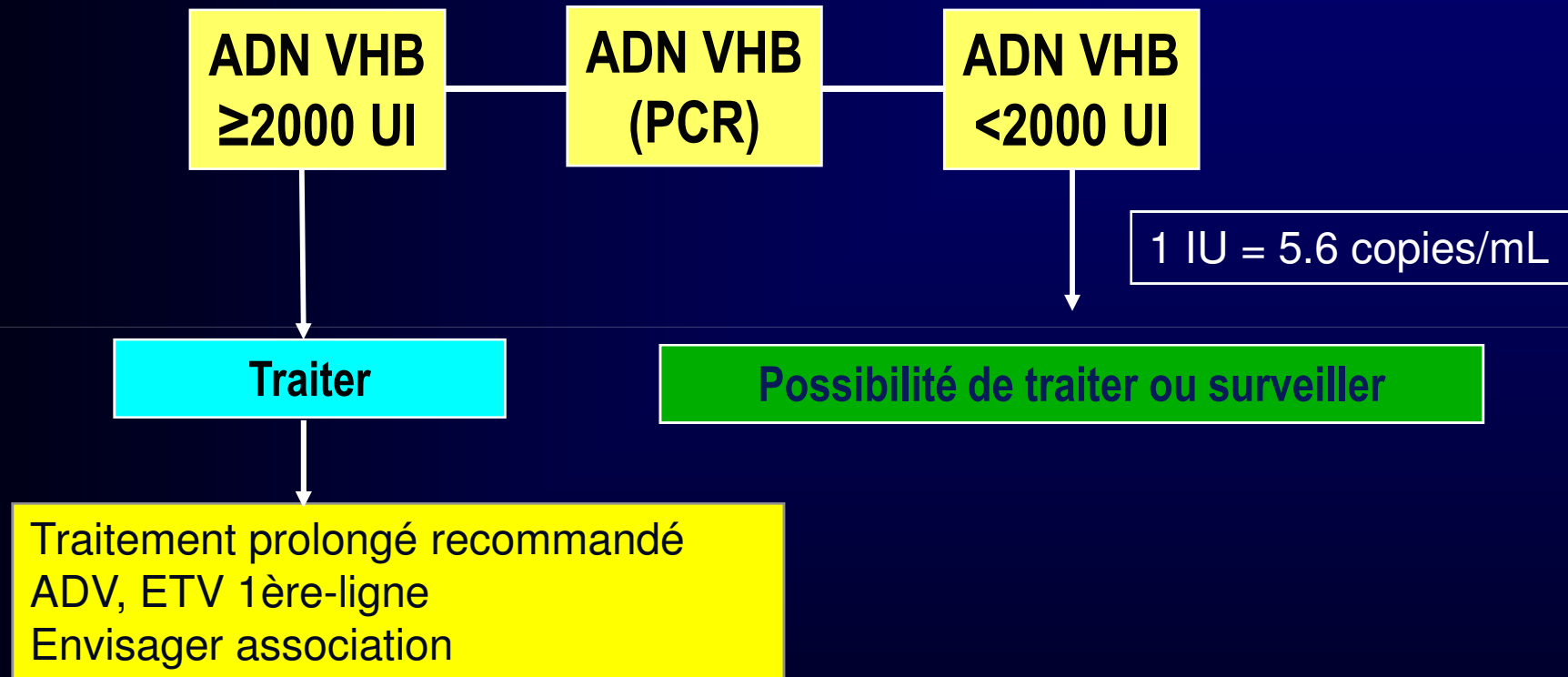
ADV = adefovir; ETV = entecavir;  
PEG IFN = pegylated interferon.

*Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol.*  
*2006;4:936.*

*Telbivudine is FDA approved since publication  
of guidelines and is a viable option.*

# ALGORITHME DE TRAITEMENT (US )

## *Cirrhose Compensée*

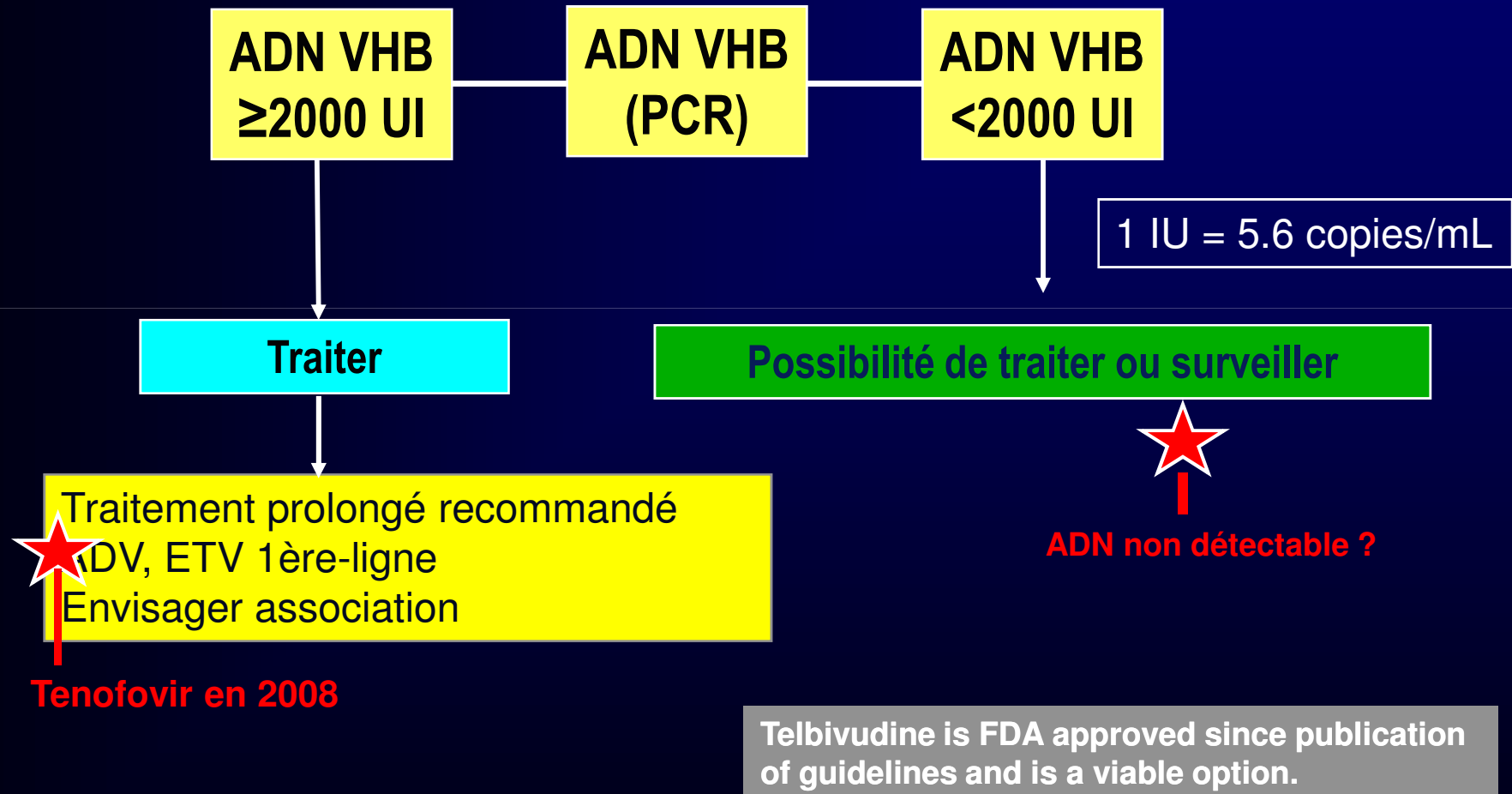


Telbivudine is FDA approved since publication of guidelines and is a viable option.



# ALGORITHME DE TRAITEMENT (US )

## *Cirrhose Compensée*



# SUIVI BIOLOGIQUE ET VIROLOGIQUE \*

ADN VHB et ALAT tous les 3 à 6 mois

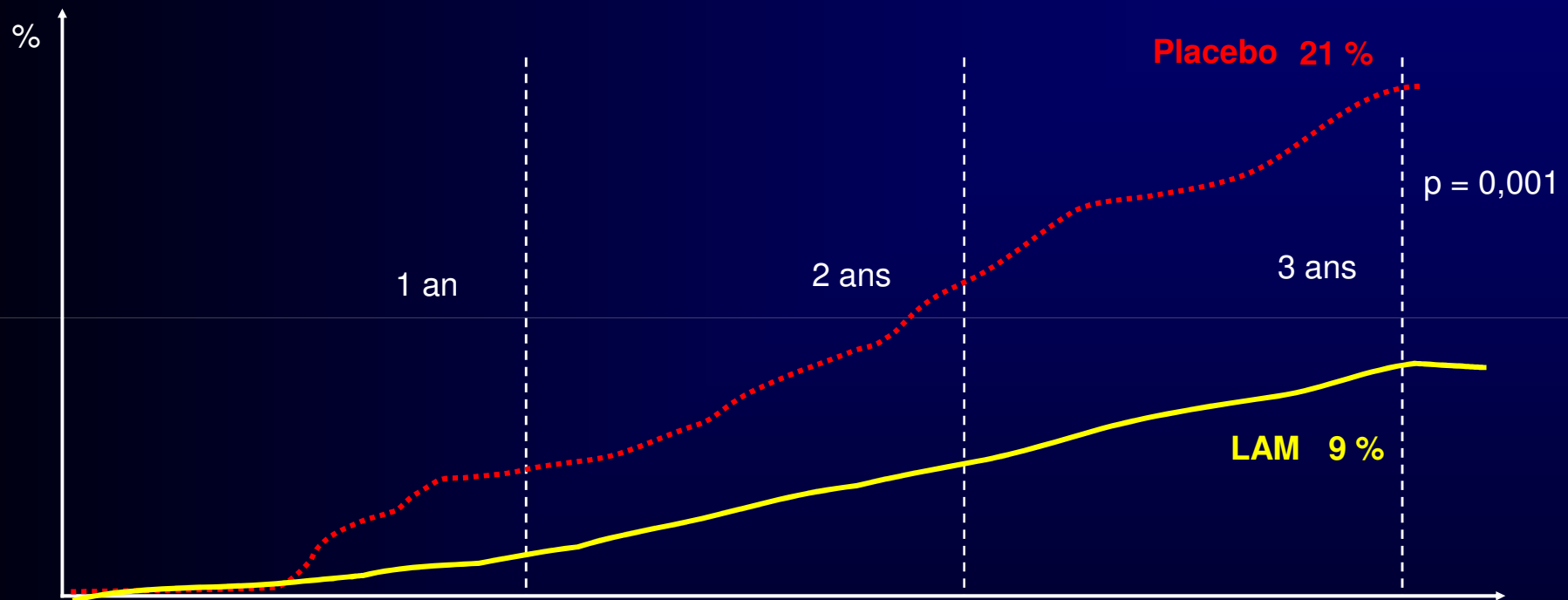
AgHbe - Anticorps Hbe tous les 6 à 12mois

(AgHbs si ADN VHB négatif )

**\* hors Portage inactif**

# Bénéfice à long terme de la lamivudine (LAM) (2)

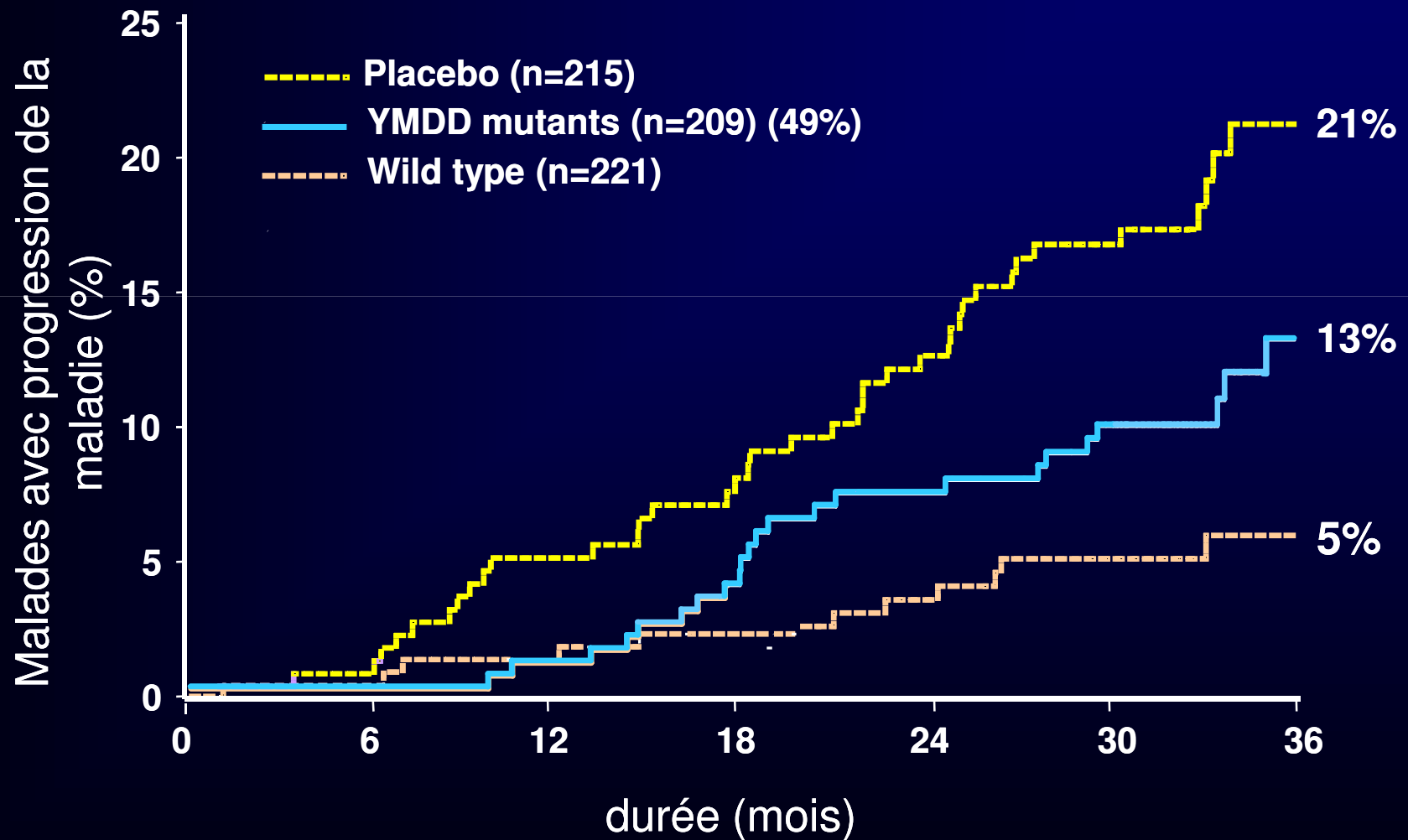
## Progression de la maladie en ITT



Étude contrôlée randomisée en double aveugle LAM vs placebo  
chez les patients avec hépatite chronique B avec fibrose sévère (Ishak  $\geq 4$ )  
651 patients randomisés 2 : 1

LIAW et al N ENGL J MED 2004 ;351:1521-1531

## Progression de la maladie hépatique en fonction des résistances à la lamivudine



# TRAITEMENT VHB

- **TRAITEMENT ANTIVIRAL EN FIN DE GROSSESSE**

*SI VIRÉMIE ÉLEVÉE* ( $\sim 10^7$  UI/ml)

- **TRAITEMENT ANTIVIRAL PRÉEMPTIF**  
Immunodépression  
Chimiothérapie

# **PERSONNE CONTAMINÉE PAR LE VHB**

- **Dépistage de l'entourage  
± Vaccination anti VHB**
- **Dépistage du CHC**
- **Alcool , Poids  
Cannabis, Tabac**

# VHB .DÉPISTAGE CHC

## Surveillance Is Recommended for the Follow Groups of Patients (Level III)

---

### Hepatitis B carriers

Asian males  $\geq$  40 years

Asian females  $\geq$  50 years

All cirrhotic hepatitis B carriers

Family history of HCC

Africans over age 20

For non-cirrhotic hepatitis B carriers not listed above the risk of HCC varies depending on the severity of the underlying liver disease, and current and past hepatic inflammatory activity. Patients with high HBV DNA concentrations and those with ongoing hepatic inflammatory activity remain at risk for HCC.

**US tous les 6-12 mois  $\pm$   $\alpha$ FP**

*Bruix -Sherman Hepatology 2005  
Lok Hepatology 2007*

# Conclusions

- Progrès très rapides et amélioration spectaculaire de la prise en charge des patients
- Malgré le problème des résistances virales, une **adaptation précoce des traitements** évite la progression de la maladie
- La majorité des patients sont maintenus en rémission par un traitement et une **surveillance optimale**
- Problèmes du coût, de la tolérance, et de la résistance à long terme des antiviraux
- Nécessité **d'essais de stratégie thérapeutique**
- **Ne pas oublier la vaccination !!!**