

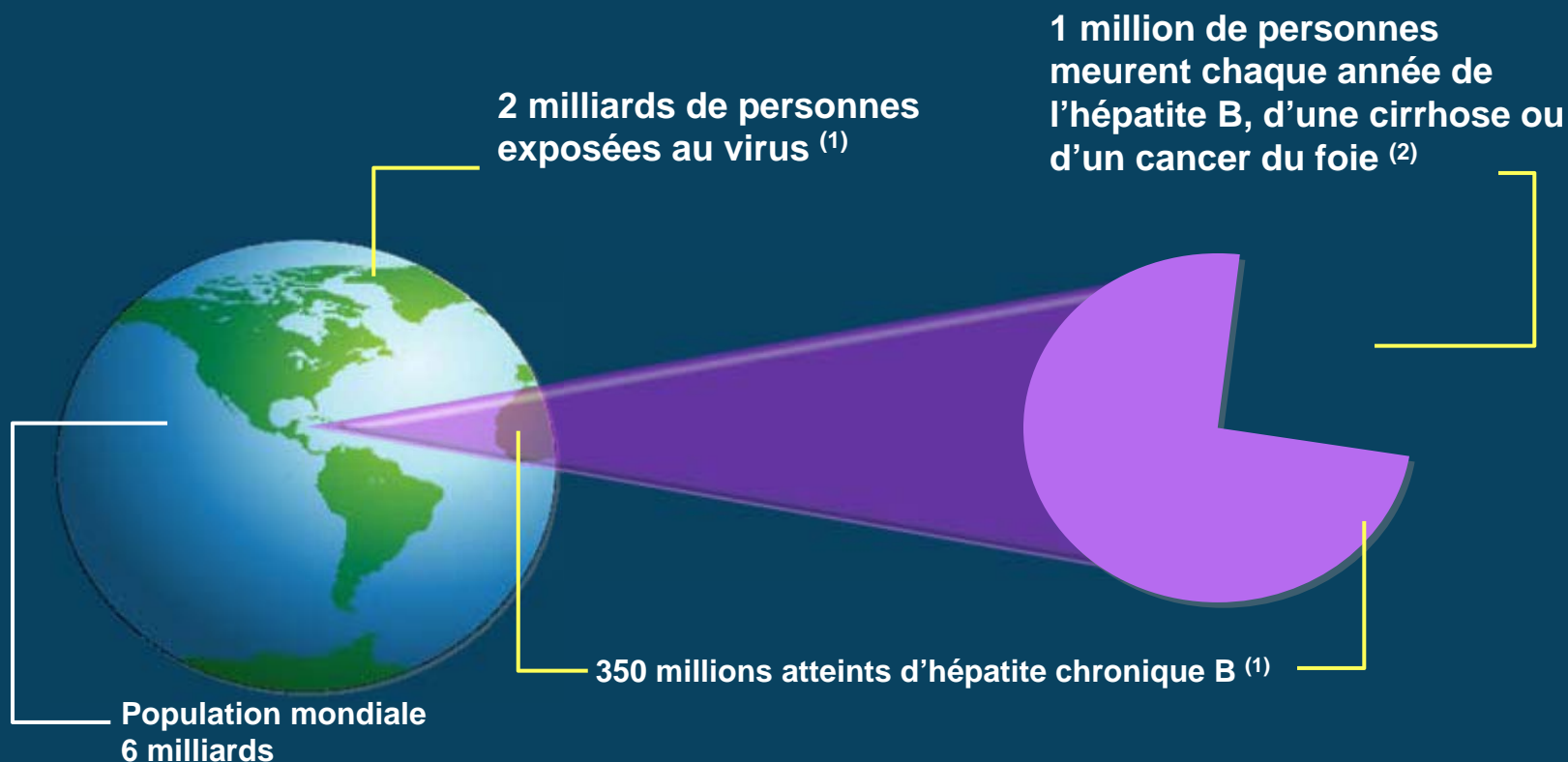
# Traitement de l'hépatite chronique B

**Dominique Salmon**

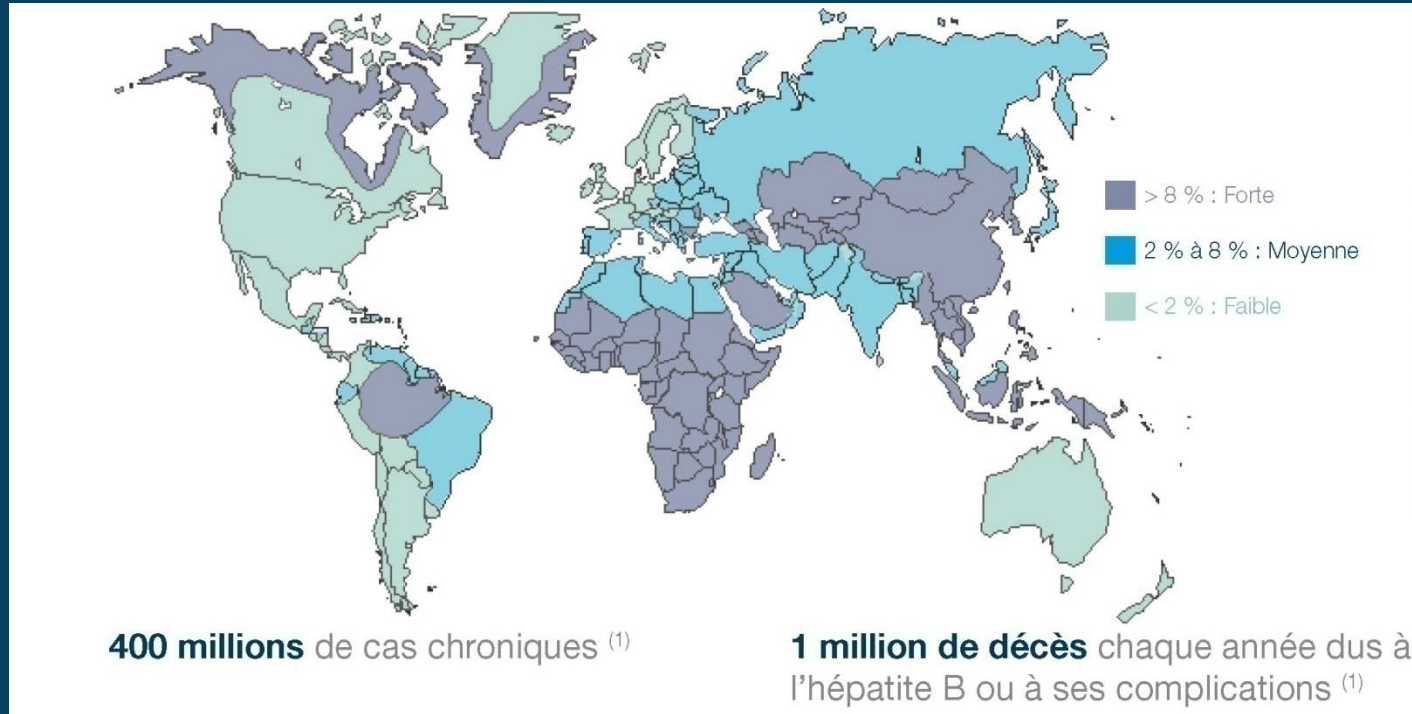
Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

**20e Congrès de la STPI, Tunis, Avril 2010**

# Le VHB : une forte prévalence dans le monde



# Hépatite B chronique en Tunisie



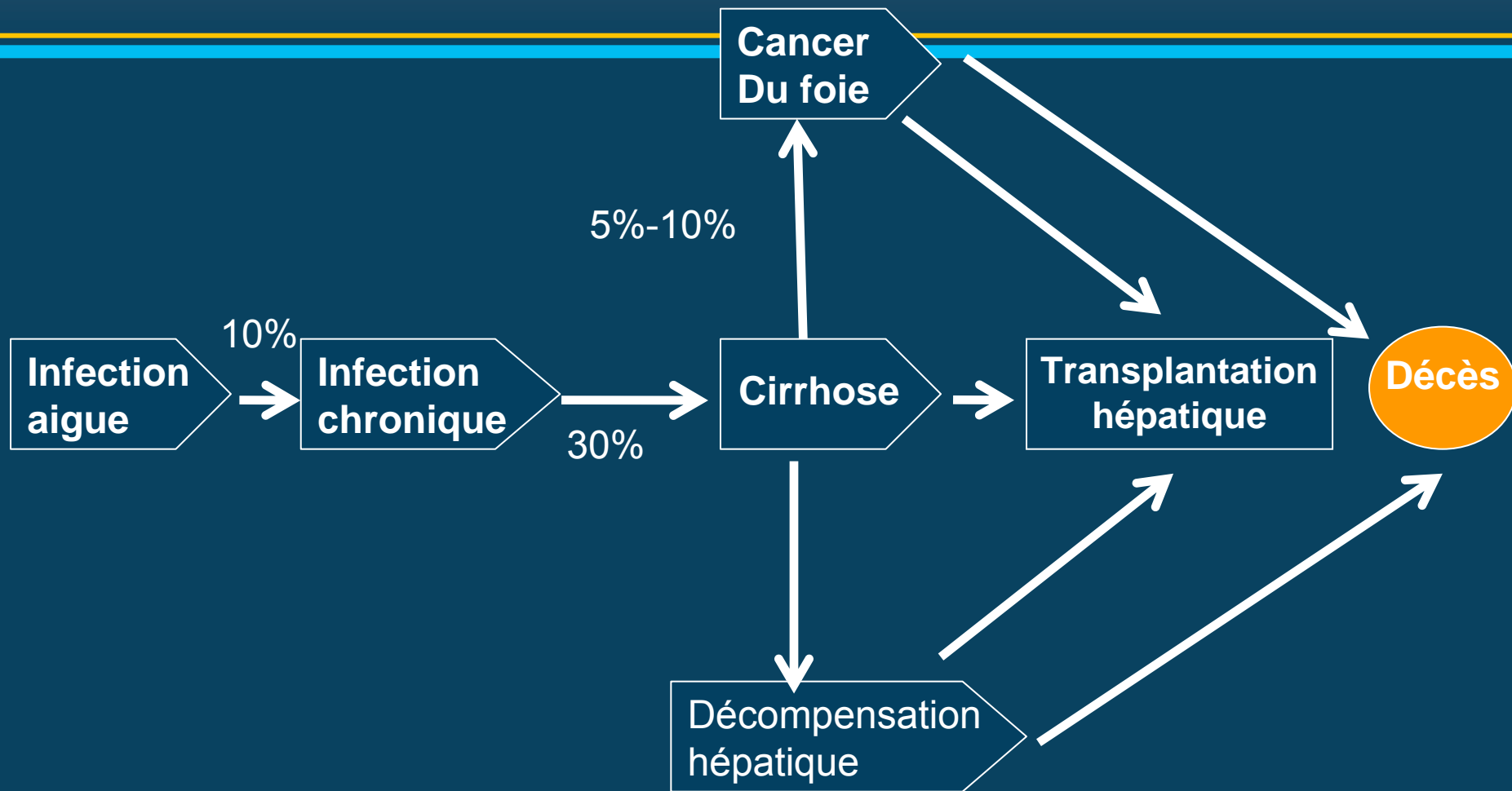
- Prévalence Ag Hbs : 7% soit environ 700.000 personnes
- La majorité sont de génotype D et Ag Hbe-
- Prise en charge tardive : 30% patients sont hospitalisés pour cirrhose

# Traitement de l'hépatite B

---

- **Quels sont les objectifs du traitement ?**
- Quels patients traiter ?
- Comment initier le traitement ?
- Quel est le suivi standard sous traitement ?

# Histoire naturelle de l'hépatite B

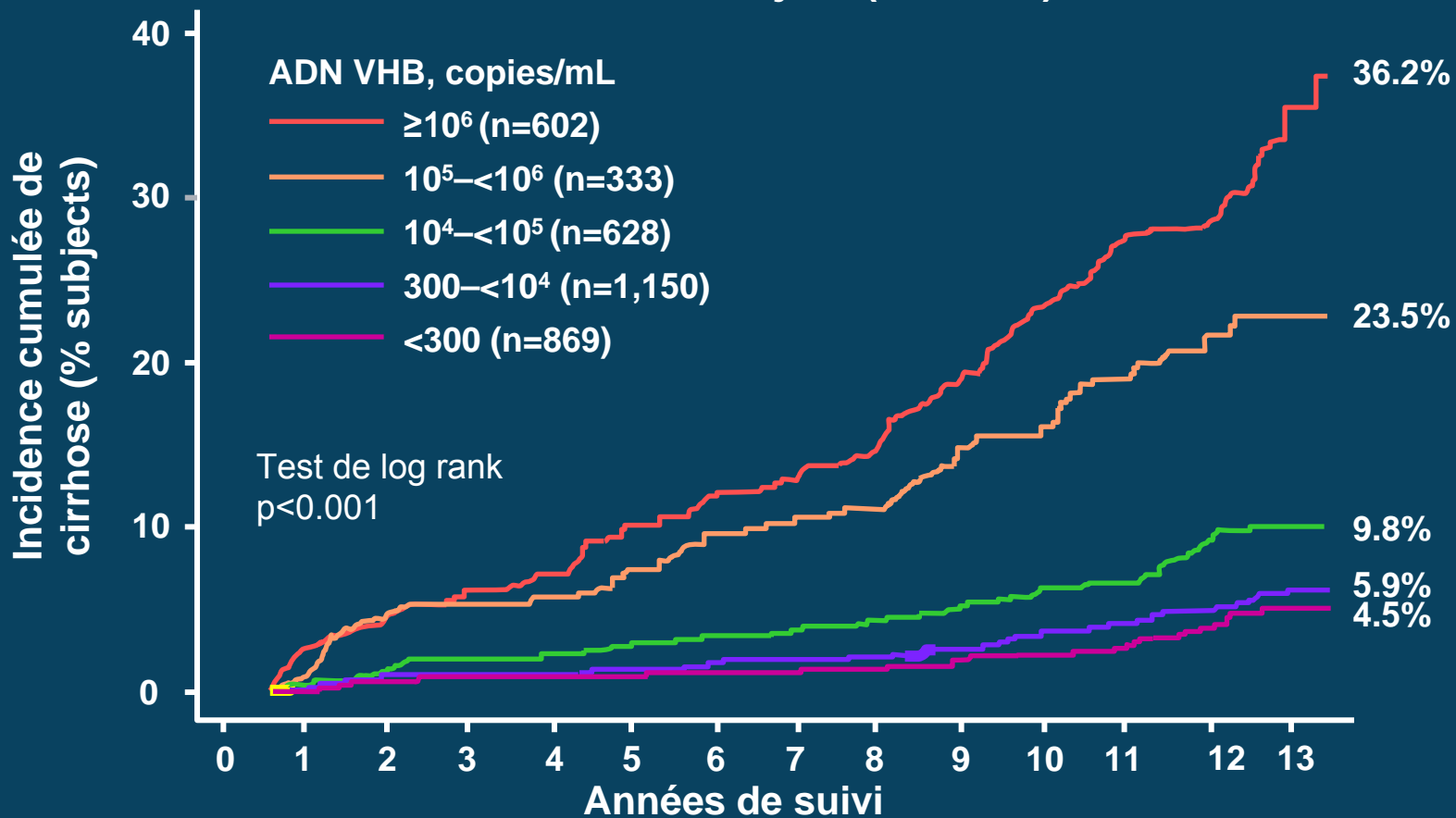


23% des patients décompensent dans les 5 ans suivant le diagnostic de cirrhose

Adapté de Torresi et al, 2000  
Et Fattovich et al 2003

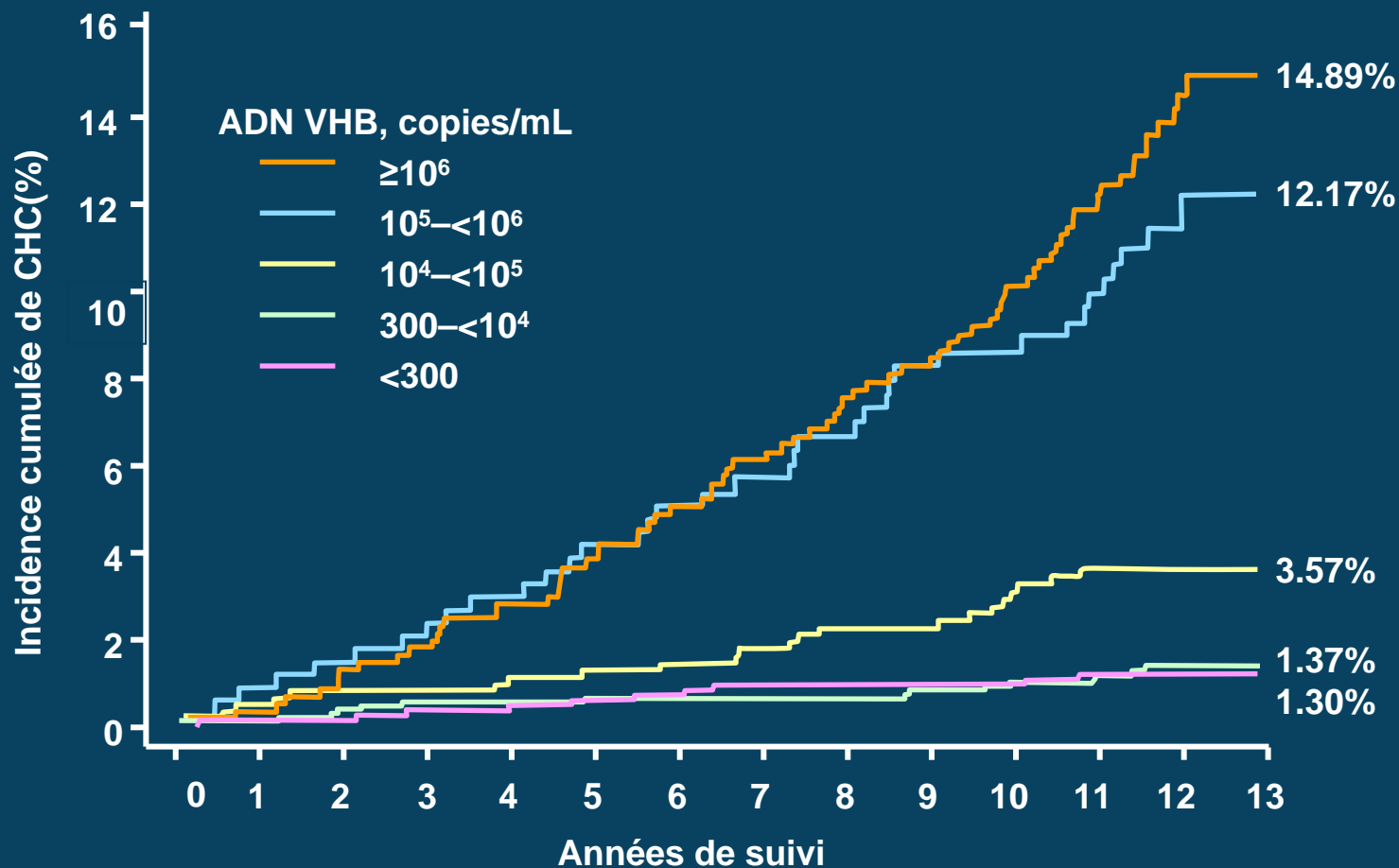
# Une charge virale VHB élevée est associée à une incidence accrue de cirrhose

Incidence cumulée de cirrhose  
Tous sujets (n=3,582)

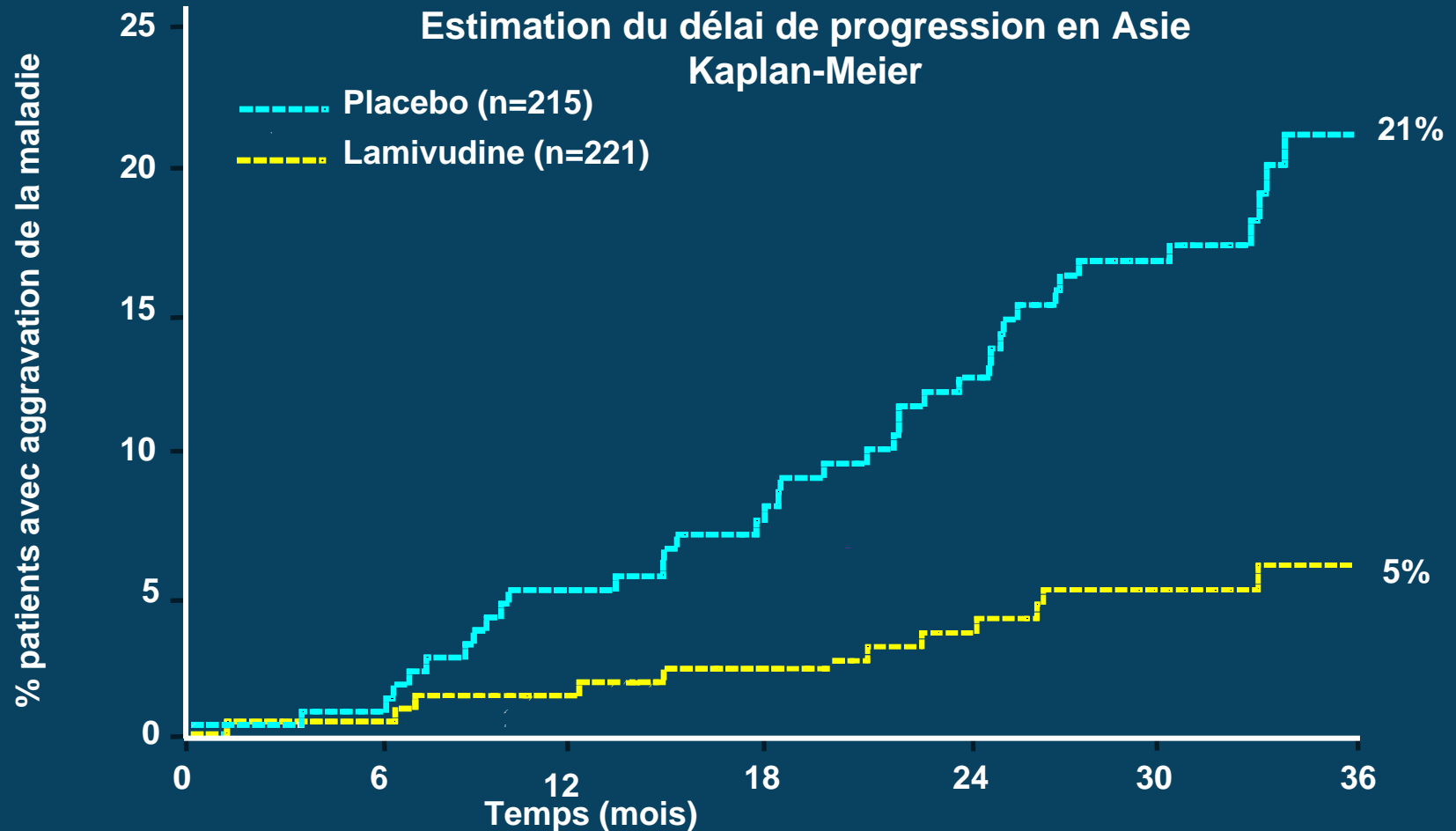


# Une charge virale VB élevée est associée à une incidence accrue de CHC

Incidence cumulée de CHC  
Tous sujets (n=3,653)



# La suppression de la réplication virale ralentit la progression de la maladie hépatique





# But du Traitement

---

**Améliorer la qualité de vie et la survie en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose, ses complications, l'insuffisance hépatocellulaire terminale, le CHC et le décès**

# Objectifs thérapeutiques

**Objectif : charge virale indétectable  
HBV DNA < 10-15 IU/mL en PCR temps réel**

Virosuppression



Séroconversion Hbe et HBs  
Amélioration histologique  
et clinique

Pas de réplication  
=  
Pas de résistance

# Traitement de l'hépatite B

---

- Quels sont les objectifs du traitement ?
- **Quels patients traiter ?**
- Comment initier le traitement ?
- Quel est le suivi standard sous traitement ?

# Quels patients traiter ?

Plusieurs paramètres à prendre en compte

- **Charge virale VHB > 2000 UI/ml (10.000 cop/ml)** (à répéter)

et/ou

- **Transaminases > N** (à répéter)

et/ou

- **Lésions histologiques > A2/F2**

# Recommandations internationales pour la biopsie du foie

	Recommandations
<b>EASL<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La PBH (ou l'usage des tests non invasifs) est recommandée avant traitement en cas d'augmentation des ALAT ou si ADN VHB &gt; 2000UI/ml</li><li>• Non indispensable en cas de cirrhose clinique ou lorsque le traitement est de toutes façons indiqué (grossesse)</li></ul>
<b>APASL<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La PBH est recommandée au dessus de 40 ans, en cas d'augmentation des ALAT(<math>\geq</math> 2N) ou ADN VHB &gt; 2000UI/ml</li></ul>
<b>AASLD Update 2009<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pts Ag Hbe + : la PBH est à envisager en cas d'augmentation des ALAT1-2N sur une période de 3 à 6 mois ou d'un ADN VHB &gt; 20.000UI/ml; au dessus de 40 ans, en cas d'ADN VHB &gt; 20.000UI/ml</li><li>• Patients Ag Hbe- : en cas d'augmentation des ALAT 1-2N ou d'un ADN VHB entre 2000 et 20.000 UI/ml</li></ul>

1. EASL Clinical Practice Guidelines Panel. *J Hepatol.* 2009;50:227-42. 2. Liaw Y-F et al., *Hepatol Int.* 2008;2:263-283  
3. Lok ASF & McMahon BJ, *Hepatology.* 2009;50:507-539.

# Traitement de l'hépatite B

---

- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quels patients traiter ?
- **Comment initier le traitement ?**
- Quel est le suivi standard sous traitement ?

# Options thérapeutiques en 2010

---

- Peg Interferon
- Lamivudine
- Adéfovir
- Telbivudine
- **Entécavir**
- **Ténofovir**

# Peg-interferon

---

- **Avantages**

- **Traitement de durée limitée : 12 mois**
- **Absence de résistance**

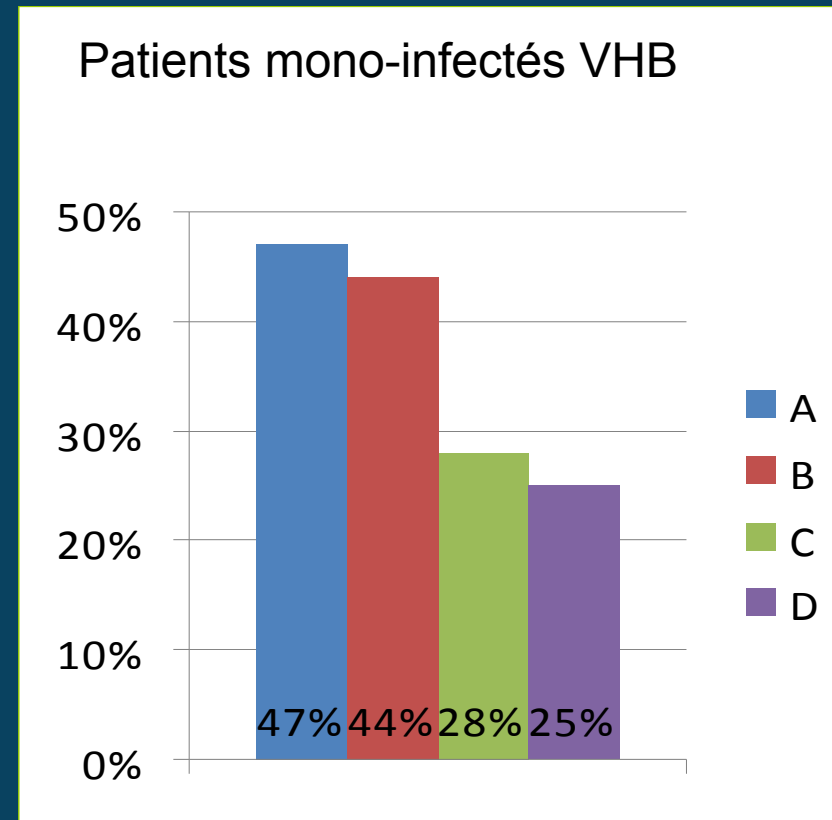
- **Limites**

- **Efficacité globale faible**
- **Tolérance moyenne**
- **Injections**
- **Contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée**



# Facteurs pronostiques de réponse chez les patient Ag Hbe+

- Age < 40 ans
- ALT  $\geq$  3 N
- HBV DNA < 7 log
- Génotype A et B

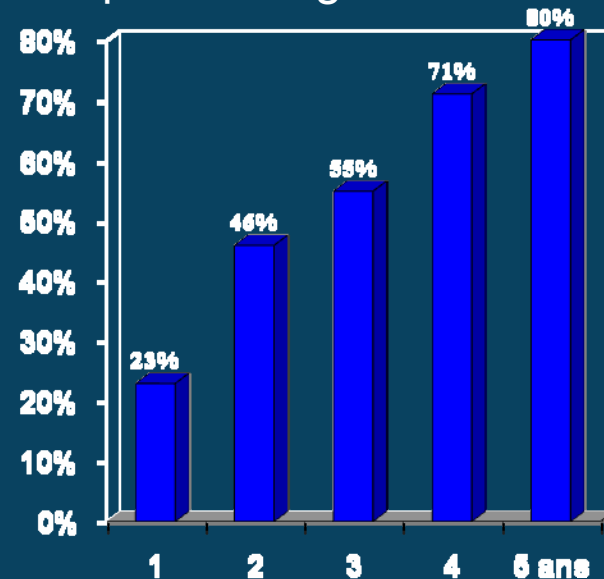


Janssen et al, Lancet, 2005

# Lamivudine (3TC, LVD)

- Analogue nucléosidique
- Dosage: 100 mg/j
- Avantages
  - effet antiviral rapide
  - Profil de tolérance excellent
  - Coût de traitement bas
- Limites
  - Barrière génétique faible
  - Incidence élevée de résistance

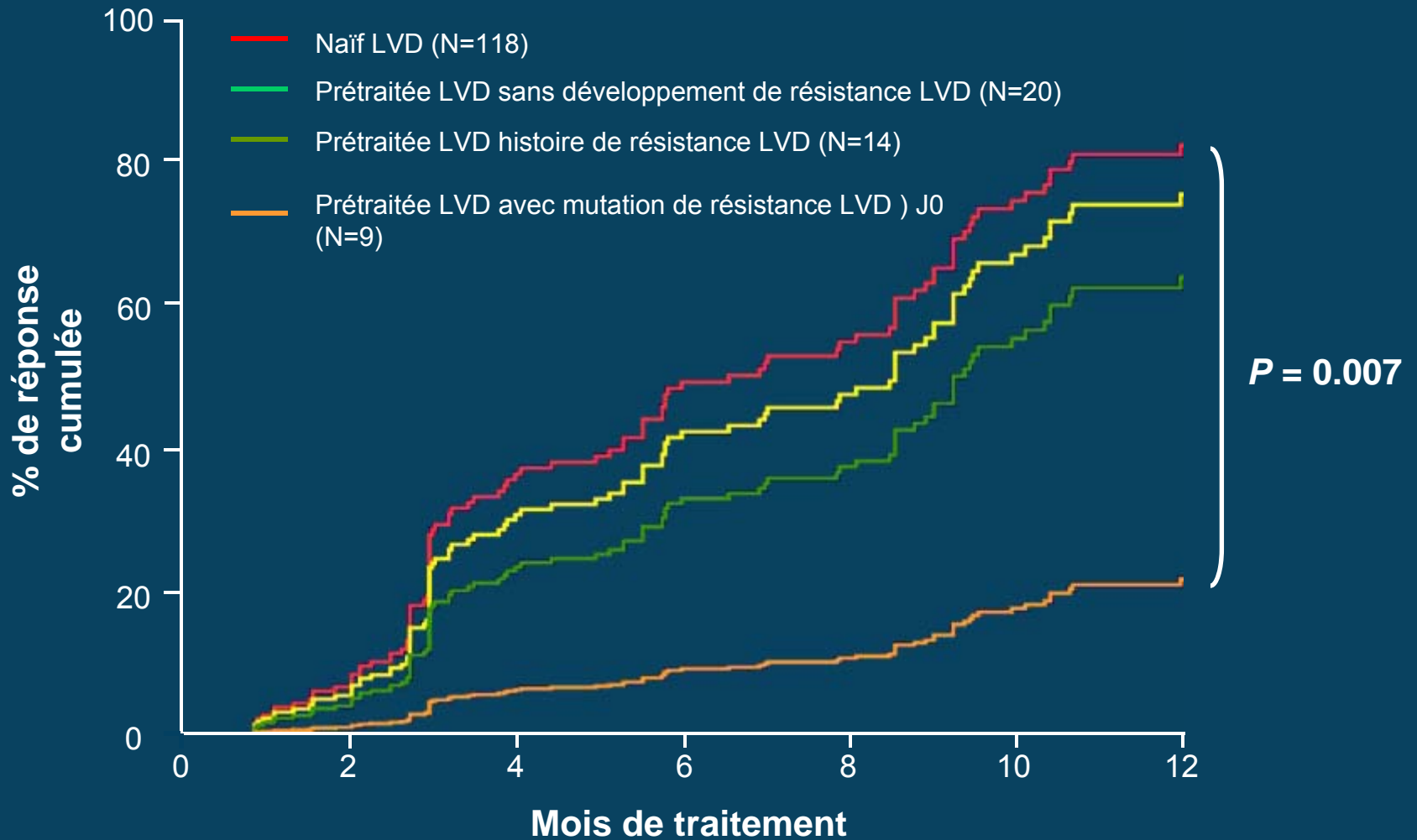
Taux de résistance génotypique chez des patients AgHBe+



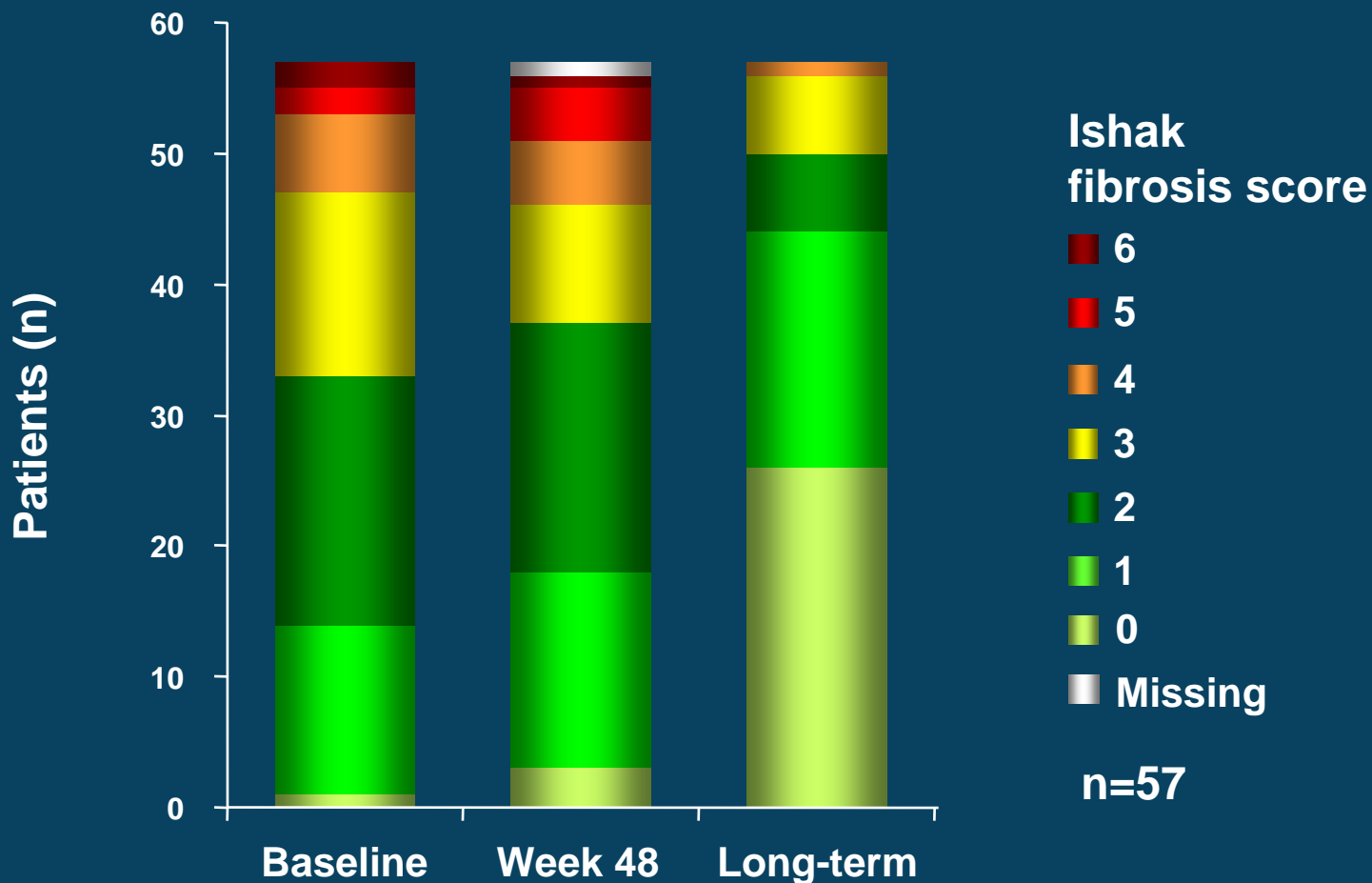
# Entécavir (ETV)

- Analogue nucléosidique - Dosage: 0.5 mg/j (pts naïfs) - 1 mg/j (patients LAMr)
- Avantages
  - Efficacité élevée
  - Très peu de résistance chez les patients naïfs (1,2% R à 6 ans)
  - Excellente tolérance
- Limites
  - Résistance croisée chez les patients LAMr
  - Impossibilité de l'utiliser si patient VIH non traité
  - Acidose lactique si cirrhose décompensée

# Réponse virologique à l'entécavir : Traitement antérieur par LAM



# Distribution du score de fibrose d'Ishak à l'inclusion, 1 et 3-7 ans d'entécavir

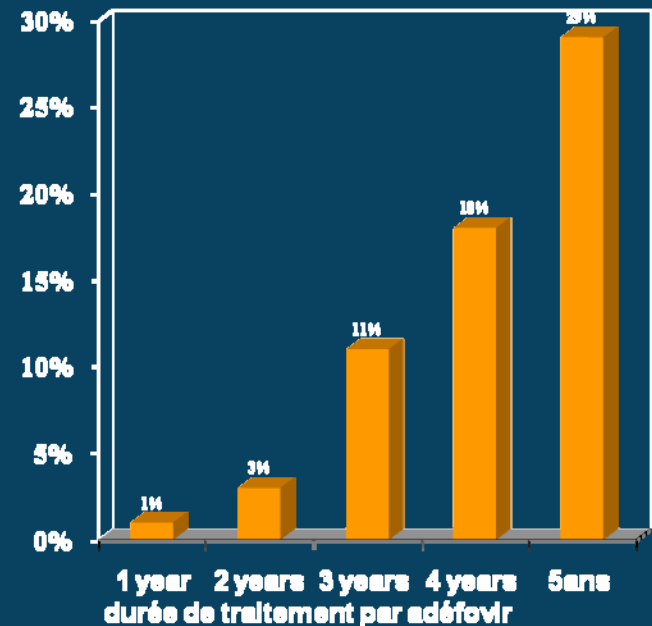


\* Median time of long-term biopsy: 6 years (range: 3–7 years).

# Adéfovir dipivoxil (ADV)

- Analogue nucléotidique
- Dosage: 10 mg/j
- Limites
  - Diminution modeste et lente de l'ADN VHB
  - Emergence de résistance
- Avantages
  - Pas de résistance croisée avec 3TC sauf si mutation A181T/V

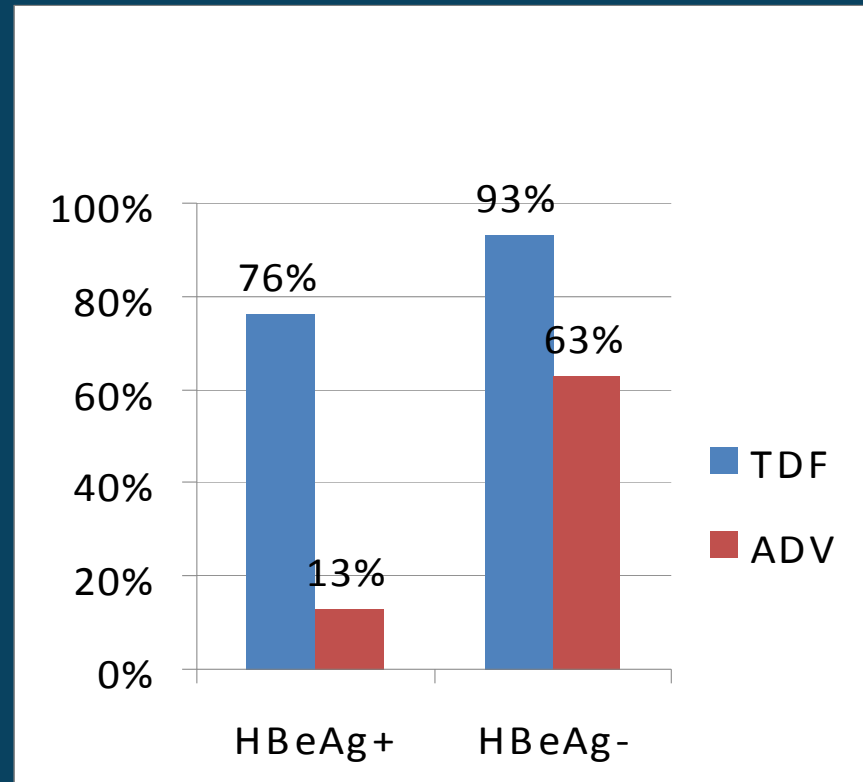
Incidence de la résistance chez les patients naïfs Ag HBe+



# Ténofovir (TDF)

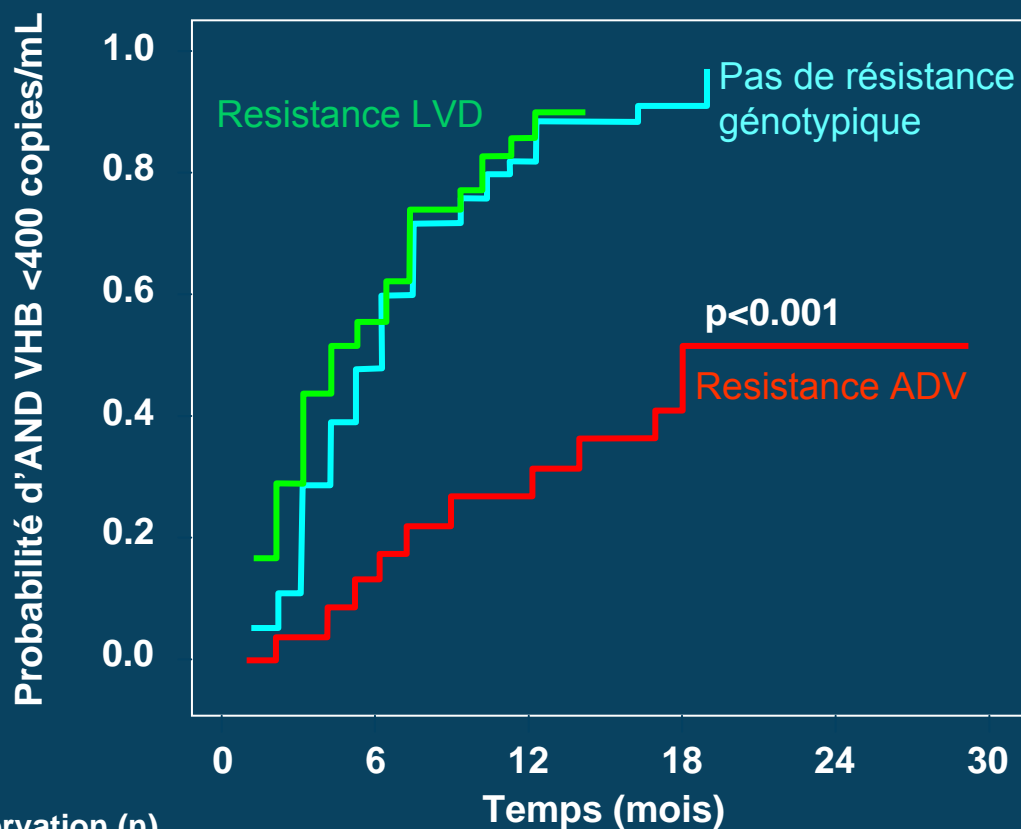
- Analogue nucléotidique
- Dosage: 300mg/j
- Avantages
  - Efficacité importante
  - Efficacité maintenue si R lamivudine
  - Pas de mutations décrites
- Limites
  - Tolérance rénale et osseuse à long terme ?

Indélectabilité à S48



Marcellin P, *et al.*, 58th AASLD, 2007, Boston, USA; #LB2  
Heathcote J, *et al.*, 58th AASLD, 2007, Boston, USA; #LB6.

# Efficacité du ténofovir en cas d' d'échec à un autre analogue nucléos(t)idique



Patients sous observation (n)

Resistance ADV	21	15	3
Resistance LVD	70	54	25
Pas de résistance génotypique	22	18	12

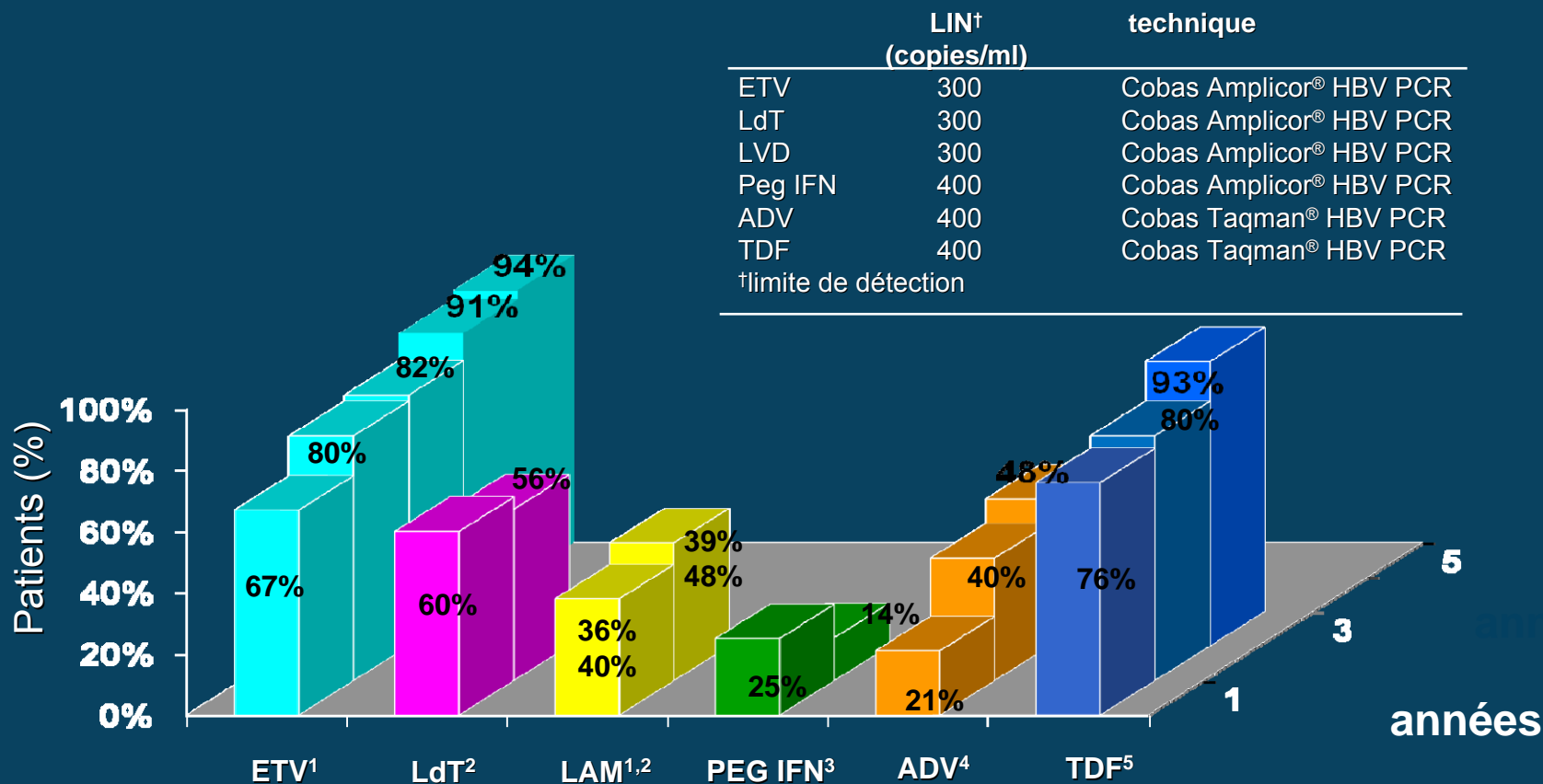


# Telbivudine

---

- Analogue nucléosidique
- Dosage: 10 mg/j
- Moins efficace que entécavir ou ténofovir
- Faible barrière génétique

# ADN VHB indétectable au cours du temps chez les patients Ag HBe positifs



	LIN† (copies/ml)	technique
ETV	300	Cobas Amplicor® HBV PCR
LdT	300	Cobas Amplicor® HBV PCR
LVD	300	Cobas Amplicor® HBV PCR
Peg IFN	400	Cobas Amplicor® HBV PCR
ADV	400	Cobas Taqman® HBV PCR
TDF	400	Cobas Taqman® HBV PCR

†limite de détection

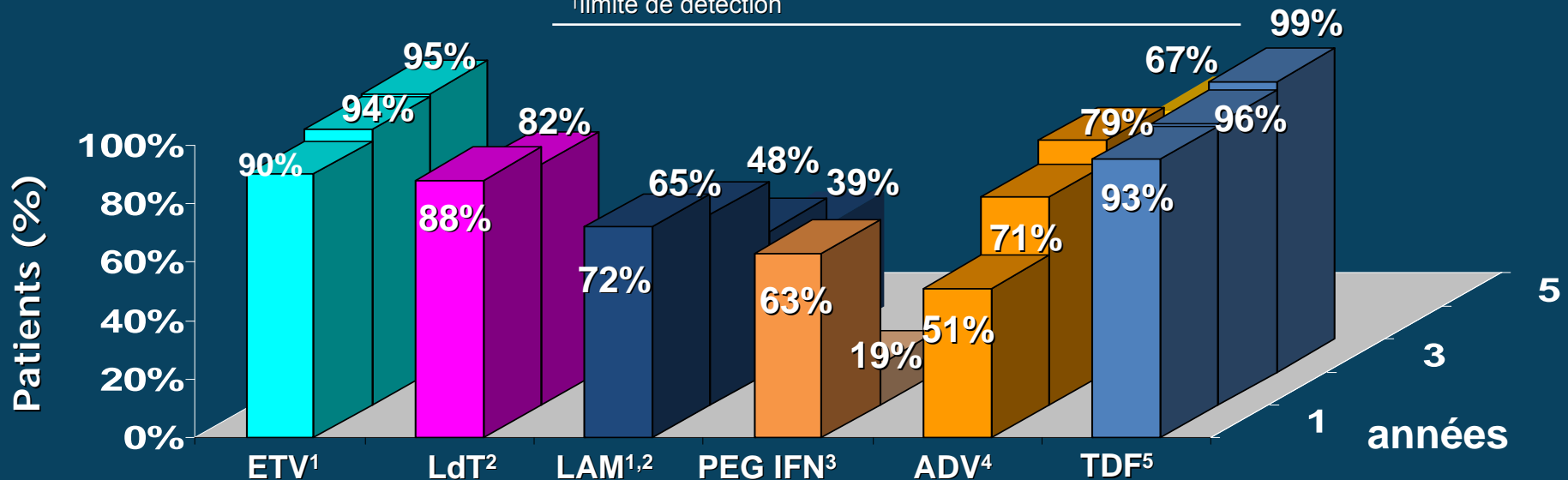
Ces résultats proviennent d'études différentes qui ne sont pas pour la plupart des études comparatives

1. Chang TT, et al. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1001-10. , Han SHB et al. *Hepatology* 2008; 48:705A.
2. Lai CL, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2576-88. Liaw YF et al. *Gastroenterology* 2009; 136:486-495.
3. Lau GK, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2682-95.
4. Marcellin P, et al. *N Engl J Med.* 2003;348(9):808-16
5. Heathcote J et al. *Hepatology* 2007; 46 ( suppl 1) 861A. *J Hepatol* 2008; 48; S32, *Hepatology* 2009; 49: 533A

# ADN VHB indétectable au cours du temps chez les patients Ag HBe négatifs

	LID† (copies/ml)	Méthodes
ETV	300	Cobas Amplicor® HBV PCR
LdT	300	Cobas Amplicor® HBV PCR
LVD	300	Cobas Amplicor® HBV PCR
Peg IFN	400	Cobas Amplicor® HBV PCR
ADV	400	Amplicor® HBV DNA PCR
TDF	400	Amplicor® HBV DNA PCR

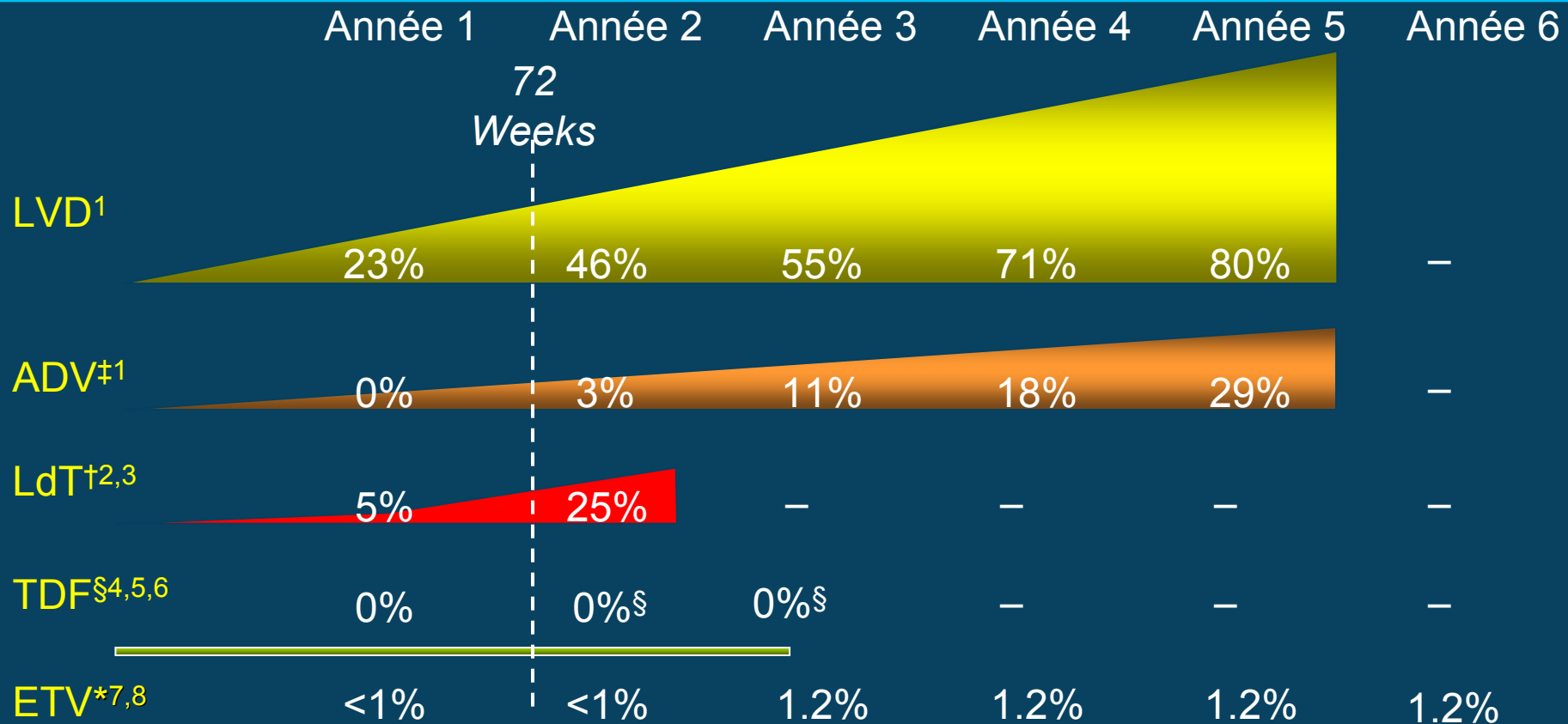
†limite de détection



Ces résultats proviennent d'études différentes qui ne sont pas pour la plupart des études comparatives

1. Lai CL, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:1011–1020. Shouval. D et al. *J Hepatol* 2006; 44(suppl): S21. Shouval D et al *Hepatology* 2008
2. Lai CL, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2576-88. Liaw YF et al. *Gastroenterology* 2009; 136: 485-496.
3. Marcellin P et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
4. Hadziyannis S, et al. *Gastroenterology.* 2006;31:1743-1751
5. Marcellin P et al. *Hepatology* 2007; 46 (suppl1)290A. , *Hepatology* 2009; 49: 532A.

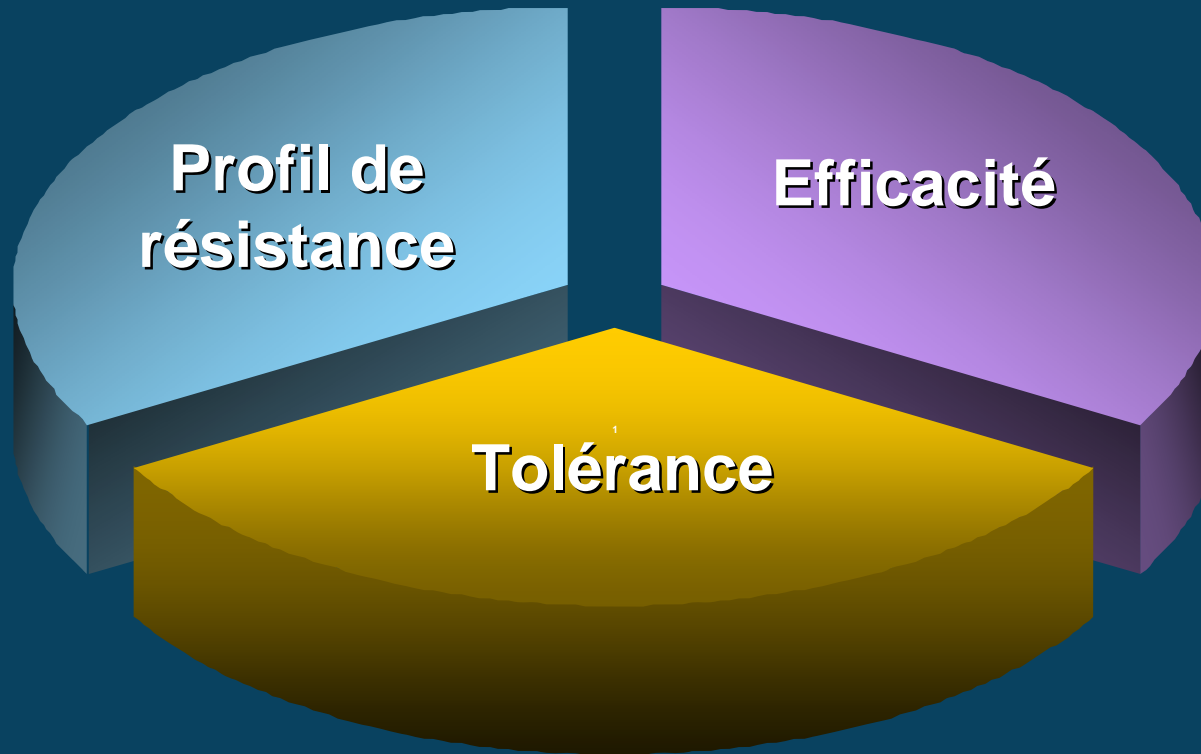
# Taux de résistance sur 6 ans chez des patients naïfs de nucléos(t)ides



§ Patients avec ADN VHB  $\geq 400$  copies/mL à S72 peuvent ajouter FTC au TDF; ainsi la résistance au TDF monothérapie après 72 semaines ne peut pas être totalement certifiée<sup>5,6</sup> \* probabilité cumulée d'apparition de résistance; † AgHBe (+) naïf; ‡ AgHBe(-) Naïf; N/A non disponible

1. Locarnini S. *Hepatology*. 2008;2:147-51. 2. Lai CL, et al. *N Engl J Med*, 2007;357:2576-8. 3. Liaw YF, et al. *Gastroenterology* 2009;136:486-95. 4. Snow-Lampart A, et al. AASLD Oct 31–Nov 4, 2008, San Francisco, USA. Oral Presentation 977 *Hepatology* 2008;48:745 5. Marcellin P. et al AASLD, 2009, Boston, P481.6. Heathcote E. et al AASLD, 2009, Boston, P483. 7. Baraclude EU SmPC, February 2009. 8. Tenney et al. EASL April 22–26, 2009, Copenhagen, Denmark, Oral Presentation 1761.

# Critères de sélection d'un antiviral de 1e ligne



## Recommandations EASL:

“Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors and they have a high barrier to resistance. Thus they can be confidently used as first-line monotherapies”

# Traitement de l'hépatite B

---

- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quels patients traiter ?
- Comment initier le traitement ?
- **Quel est le suivi standard sous traitement ?**

# Critères d'évaluation de la réponse au traitement

➤ ADN-VHB

➤ ALT

neg AgHBe

Anti-HBe

neg AgHBs

*AgHBe  
Positif*



*AgHBe  
Négatif*



Amélioration histologique



# Réponse aux analogues

**Réponse primaire**

ADN VHB diminué de plus d'1  $\log_{10}$   
à 3 mois

**Réponse virologique**

ADN VHB indétectable à 1 an

**Réponse virologique  
partielle**

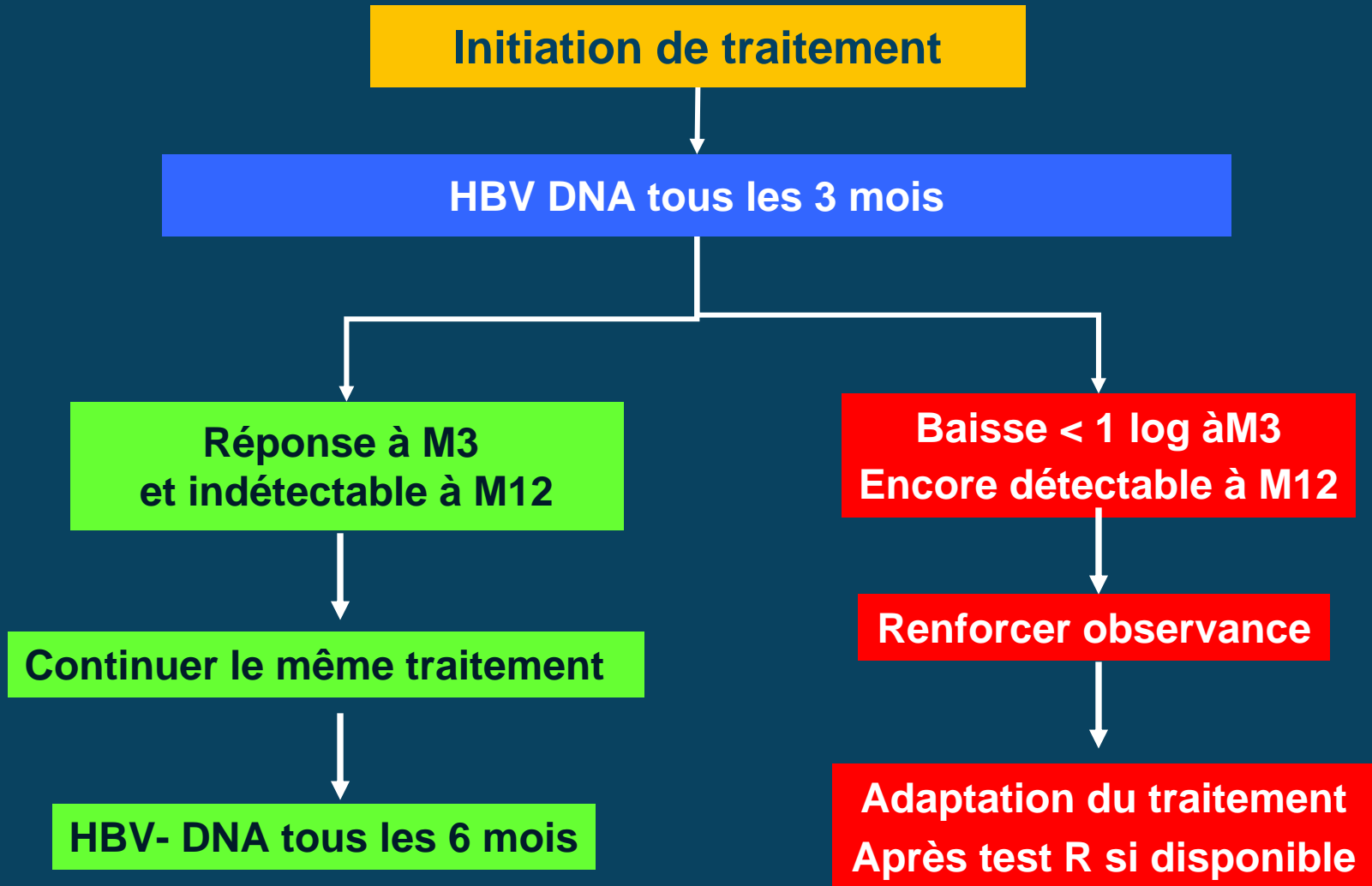
ADN VHB diminué de plus d'1  $\log_{10}$  mais  
détectable après 6 à 12 mois (en fonction  
de la puissance antivirale et de la barrière  
génétique)

**Échappement virologique**

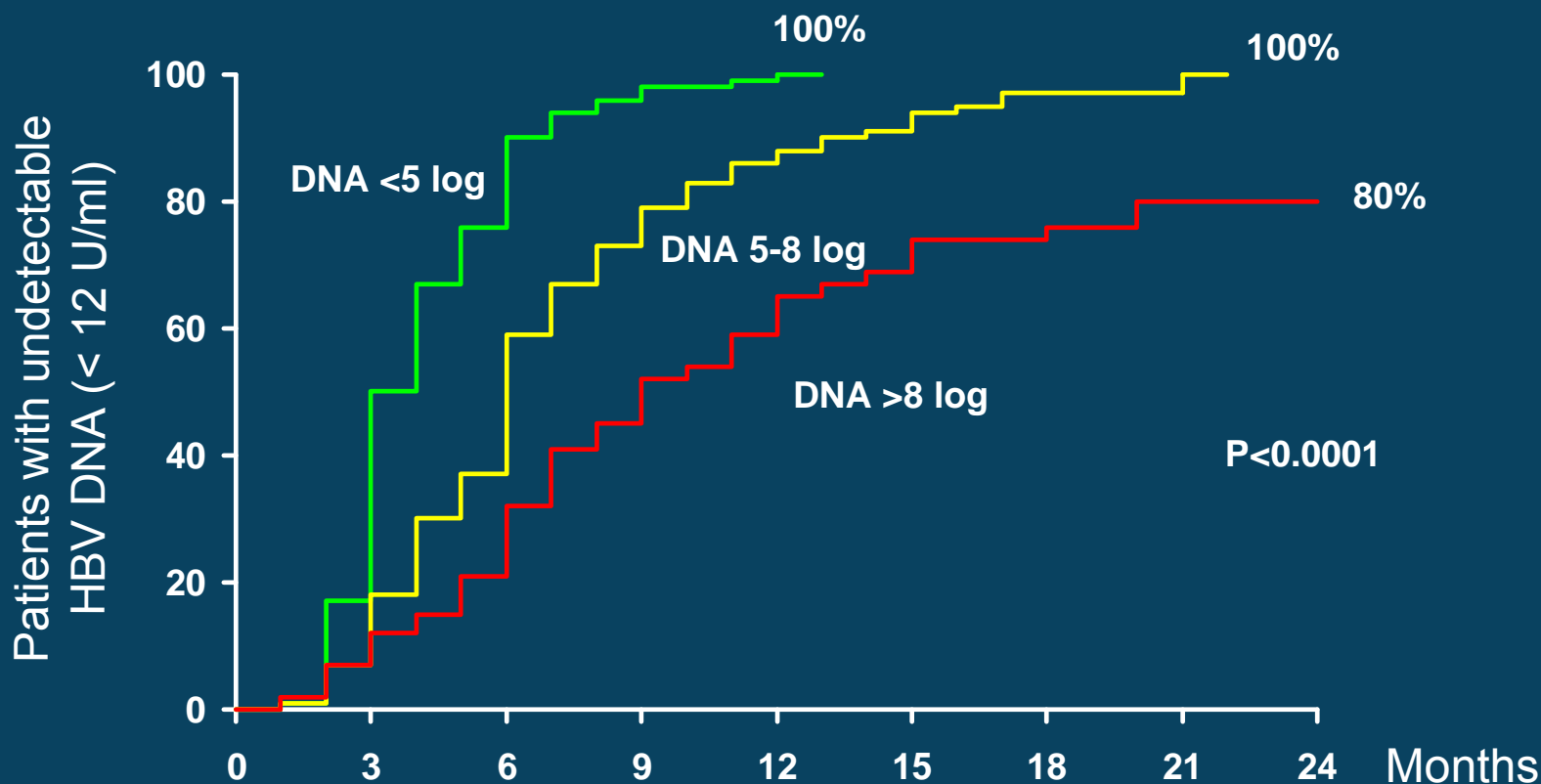
ADN VHB augmentant de plus d'1  $\log_{10}$



# Suivi standard sous traitement



# Le délai pour obtenir l'indéteçtabilité dépend de la charge virale initiale



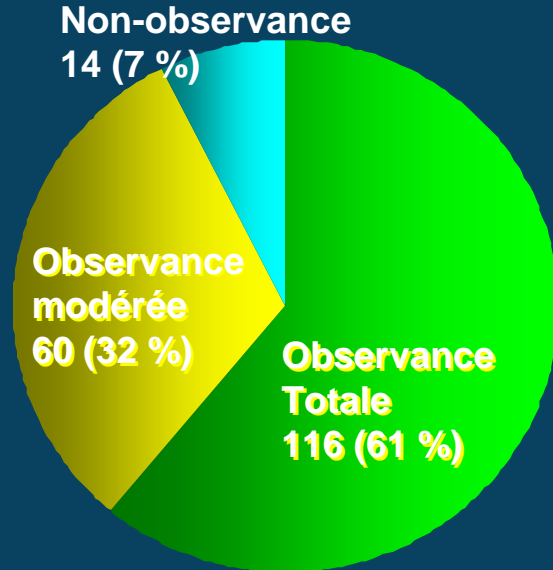
Patients	108	26	2	0	0
still at risk	199	119	23	5	0
	64	49	23	8	2

\* Kaplan-Meier estimates

# La non-observance est un facteur indépendant associé à l'absence de viro-suppression

- Cohorte française mono centrique (n = 190 ; suivi médian 58 mois, auto questionnaires)

## Facteurs associés à la viro-suppression (ADN VHB < 12 UI/ml)



Analyse multivariée	OR	IC <sub>95</sub>	p
ADN du VHB initial	0,74	0,64 – 0,98	0,035
Au moins 1 changement d'analogue(s)	3,03	1,19 – 7,69	0,021
<b>Non-observance</b>	<b>0,23</b>	0,06 – 0,91	0,036

- 39 % des patients ne sont pas totalement observants

# Prise en Charge de la résistance

## Résistance aux nucléosides (LVD, ETV)

- Ténofovir (ajout plutôt que switch)

## Résistance aux nucléotides (ADV)

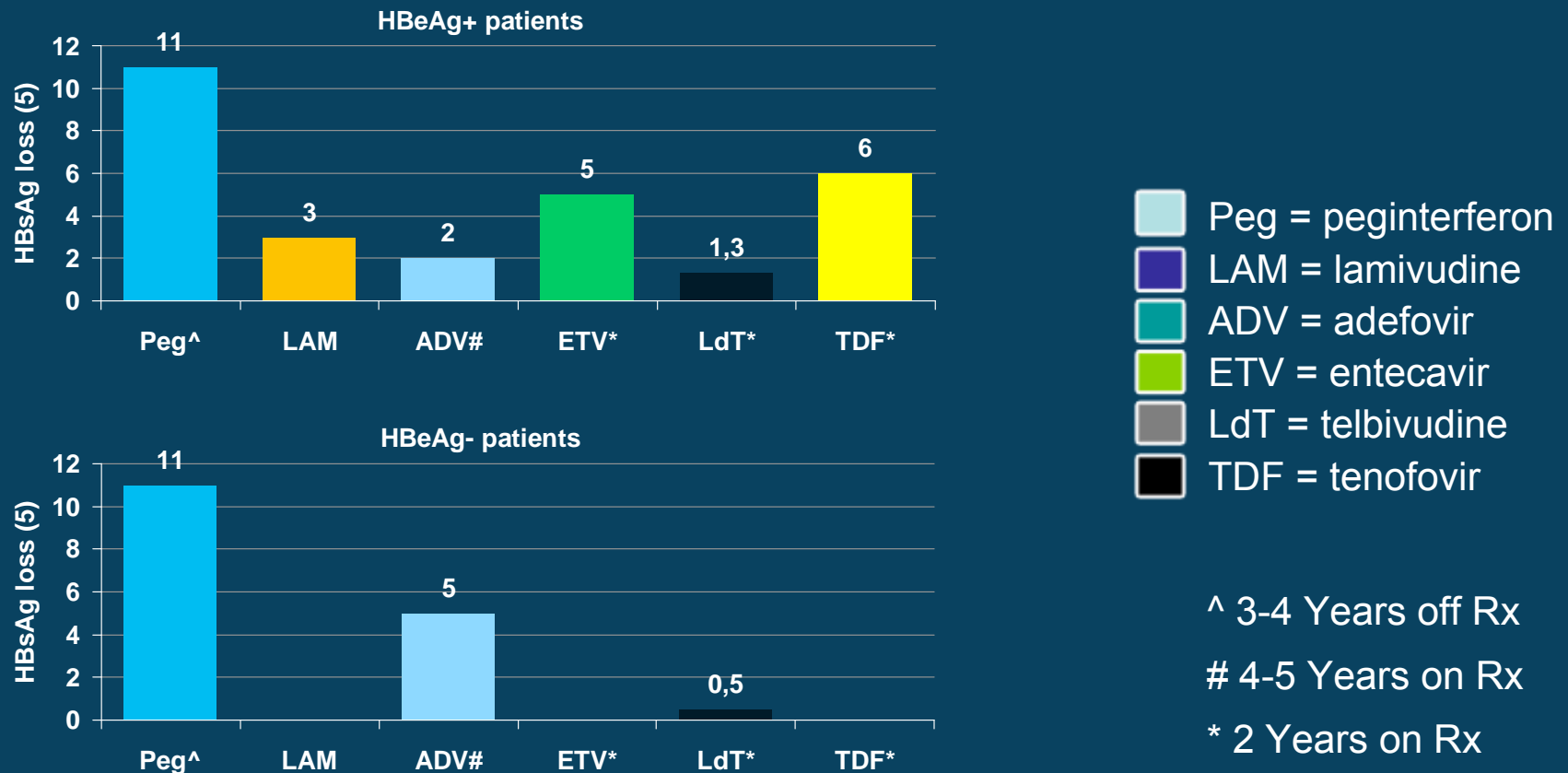
- Switch au ténofovir et ajouter un nucléoside
- Truvada
- Ténofovir + Entecavir

# Les nouveaux enjeux du traitement de l'hépatite B chronique

---

- **Peut on obtenir une séroconversion HBs ?**
- **L'élimination de l'Ag HBs met elle le patient à l'abri du CHC ?**
- **Peut-on éliminer le ccc DNA ?**

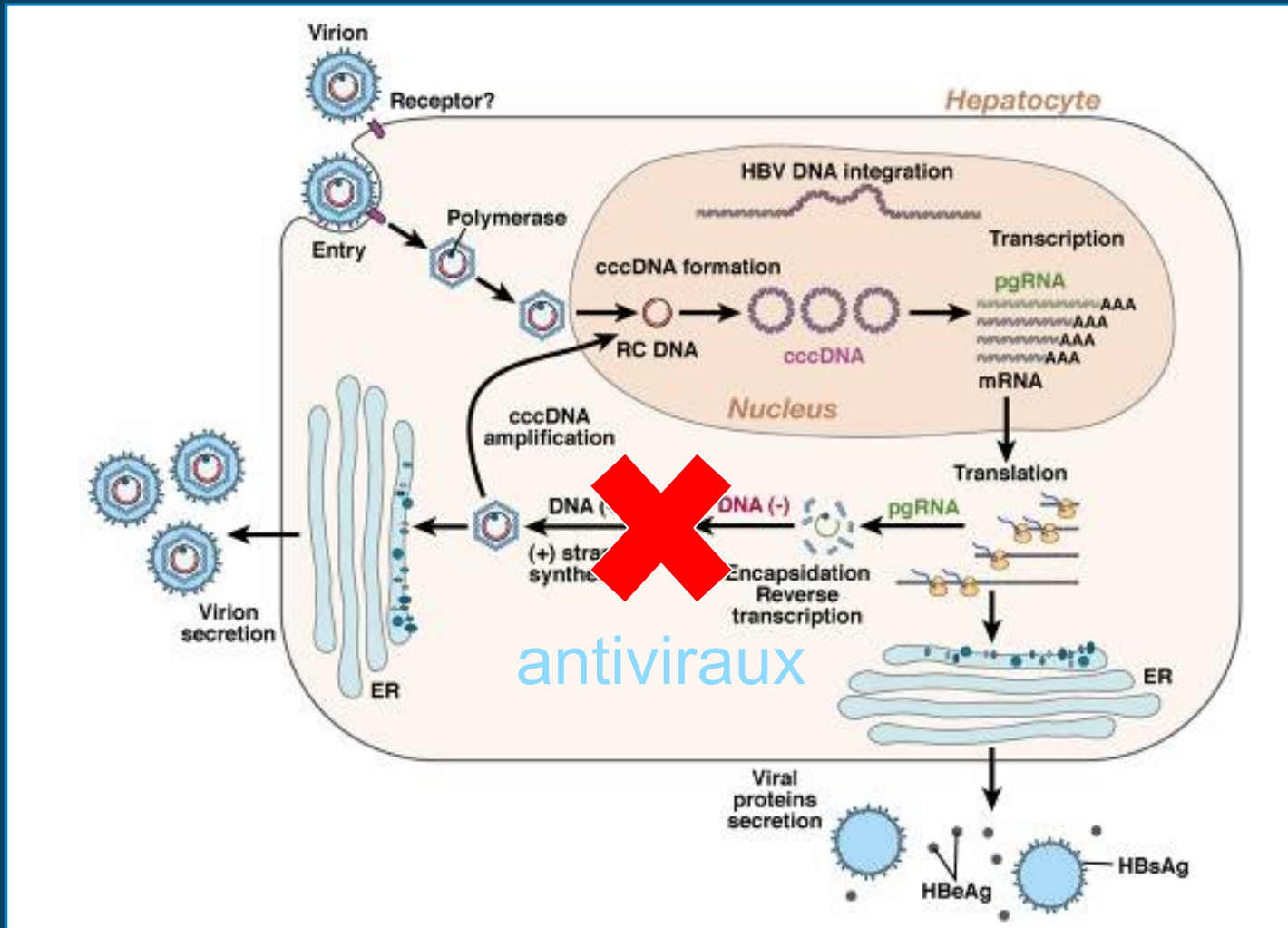
# Élimination de l'AgHBs après 2-5 ans de traitement



Données issues d'études non comparatives

# Cycle du VHB

## ccc DNA et signification de l'AgHBs



# Conclusion

---

- Une **viro-supression** peut être obtenue chez la majorité des patients
  - PegIFN en cas de facteurs de bon pronostic
  - **Ténofovir ou entécavir** de 1e intention dans les autres cas
- Elle demeure l'objectif prioritaire :
  - Prévient le risque de résistance
  - Réduit la fibrose et le risque de CHC



# Conclusion

- Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une **séroconversion Ag HBs**
  - La séroconversion HBs réduit le CHC sans l'annuler car le cccDNA persiste
  - Recherche de nouvelles stratégies combinant antiviraux et immunostimulants
- La vaccination généralisée des nourrissons reste le moyen de contrôle prioritaire de l'hépatite B.