

Stratégies thérapeutiques dans l'hépatite chronique B

Stanislas Pol

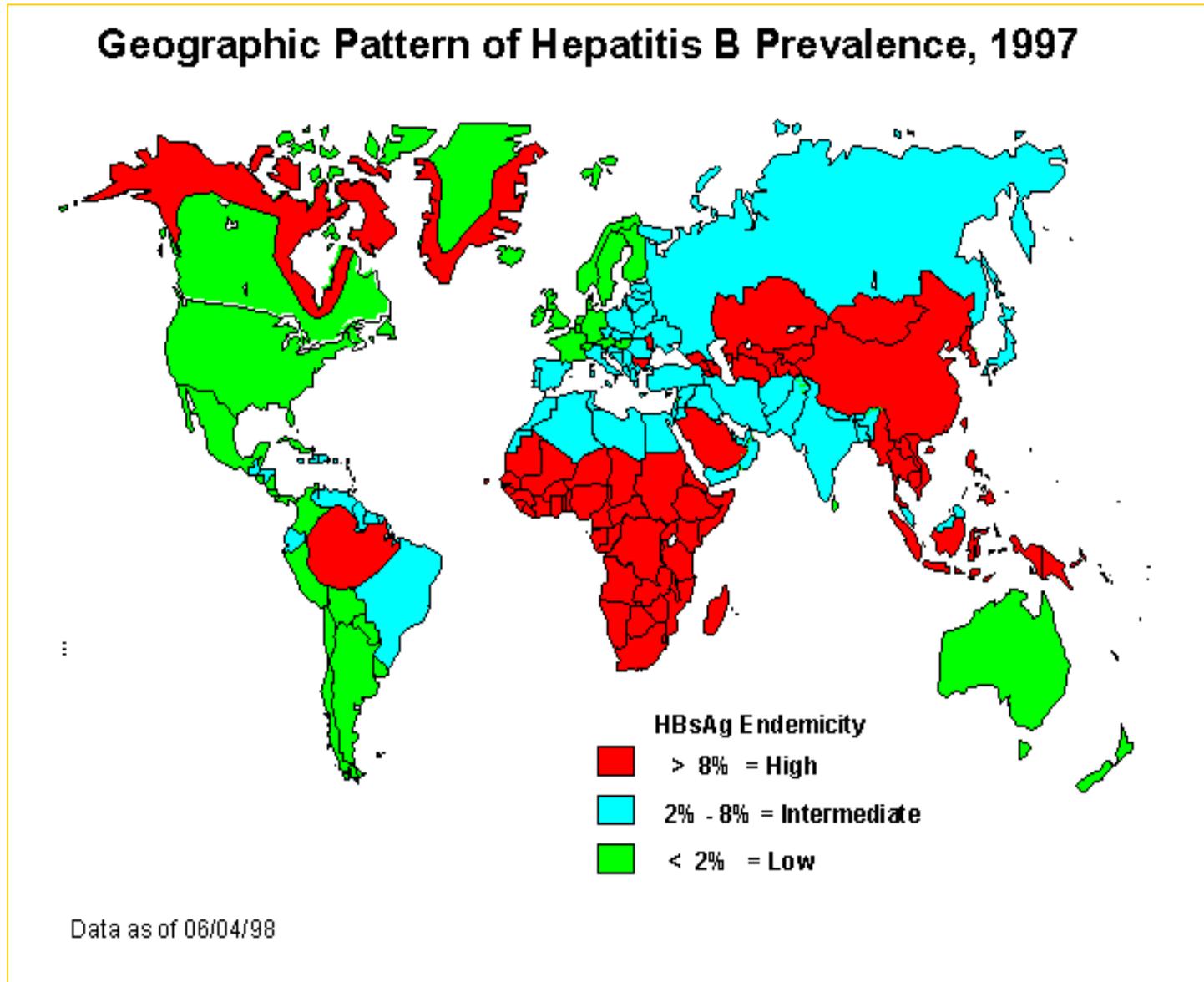
Unité d'Hépatologie & Inserm U-1016

Hôpital Cochin, Paris, France

Paris, le 15.10.2010



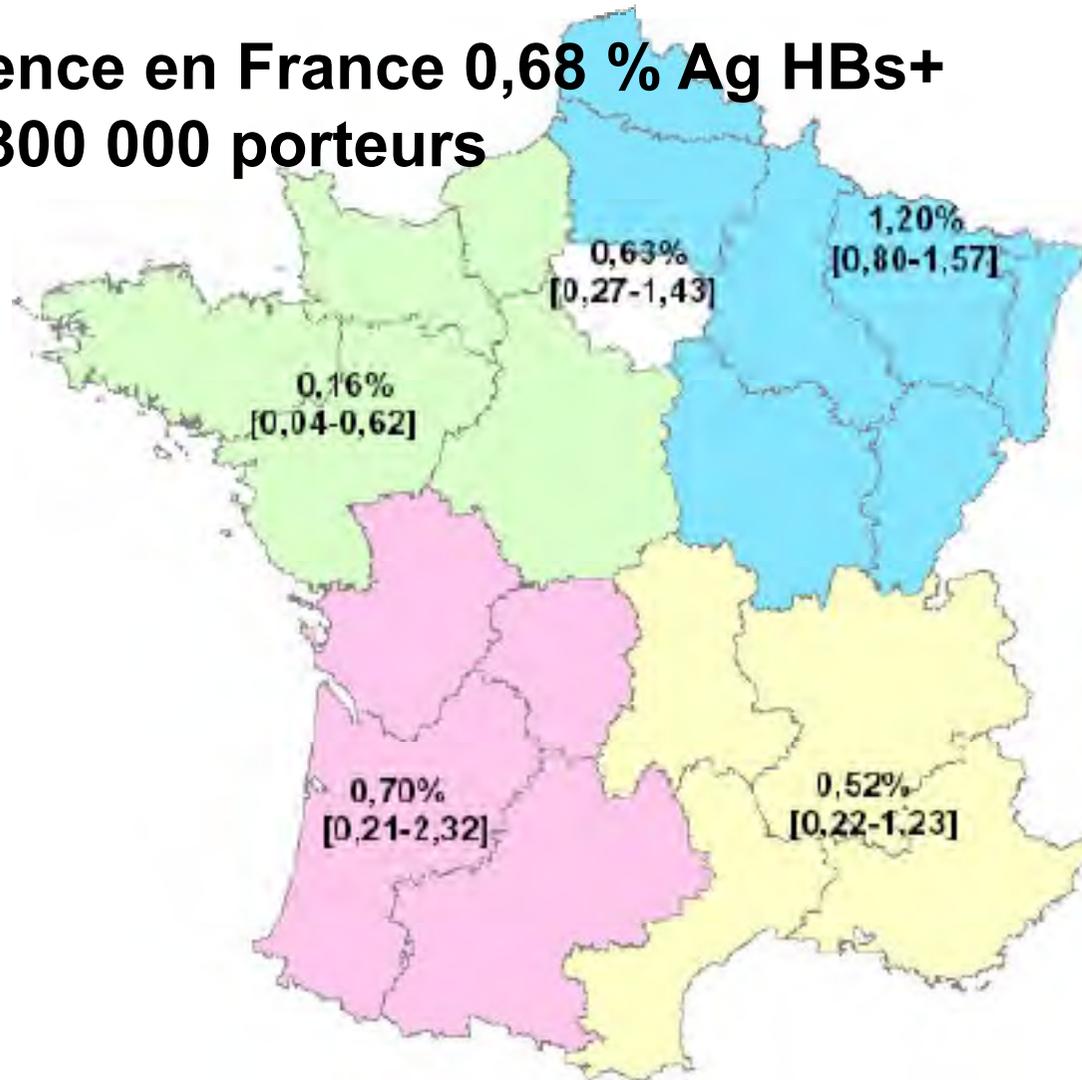
Epidémiologie du VHB



370.000.000 de porteurs chroniques du VHB

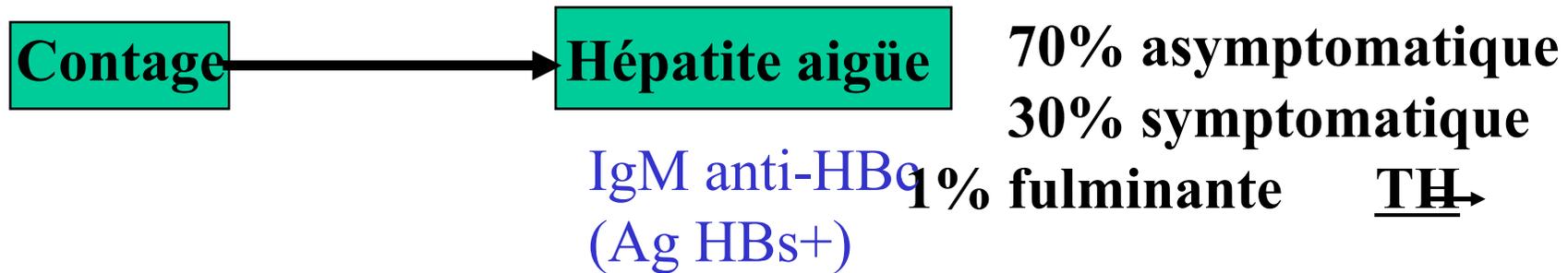
Epidémiologie du VHB en France

Prévalence en France 0,68 % Ag HBs+
300 000 porteurs



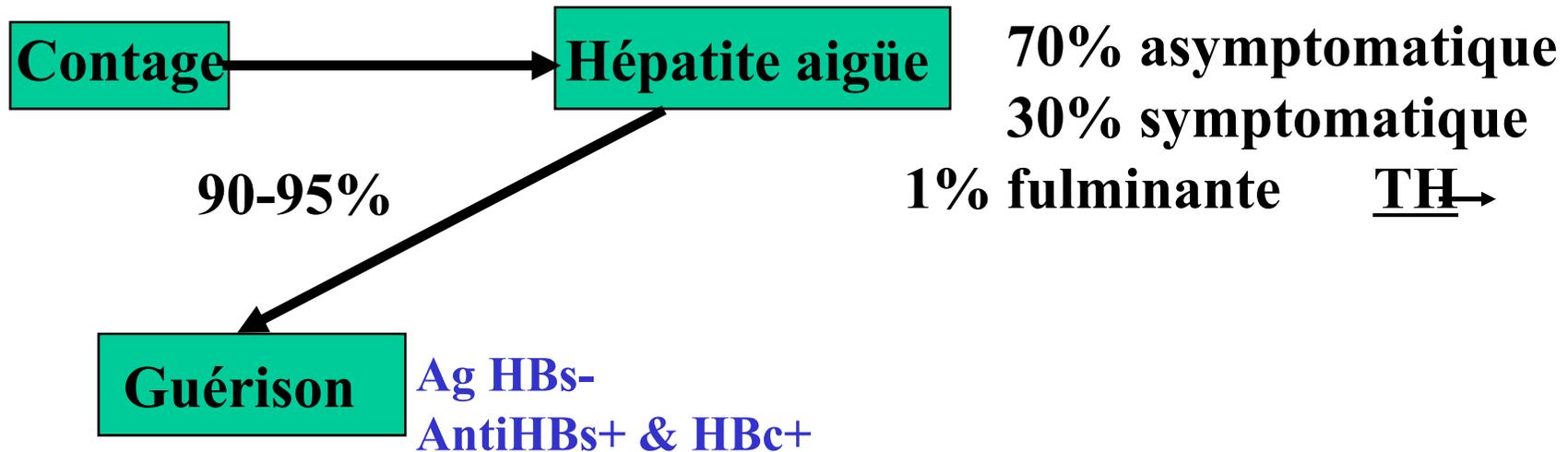
Rapport INVS 2005 : Estimation du taux de prévalence du portage de l'AgHBs en France (2003-2004)

Histoire naturelle du VHB

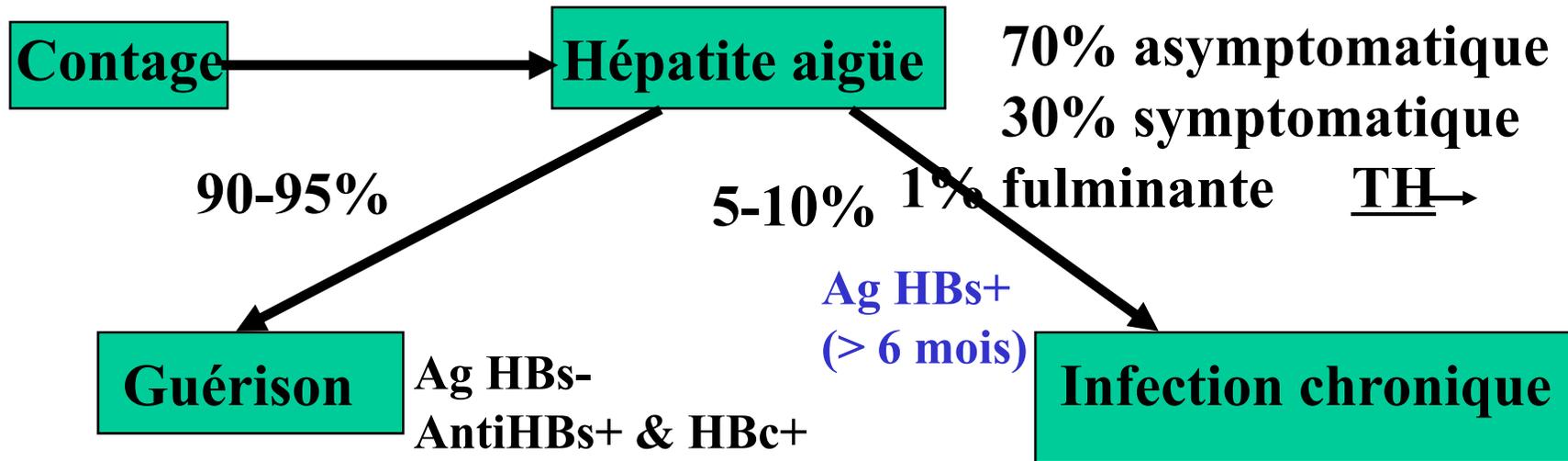


Pas de traitement antiviral au stade aigu de l'infection
sauf: - dans les formes sévères
- dans les formes prolongées: persistance de
l'ADN viral B 3 mois après le diagnostic (?)

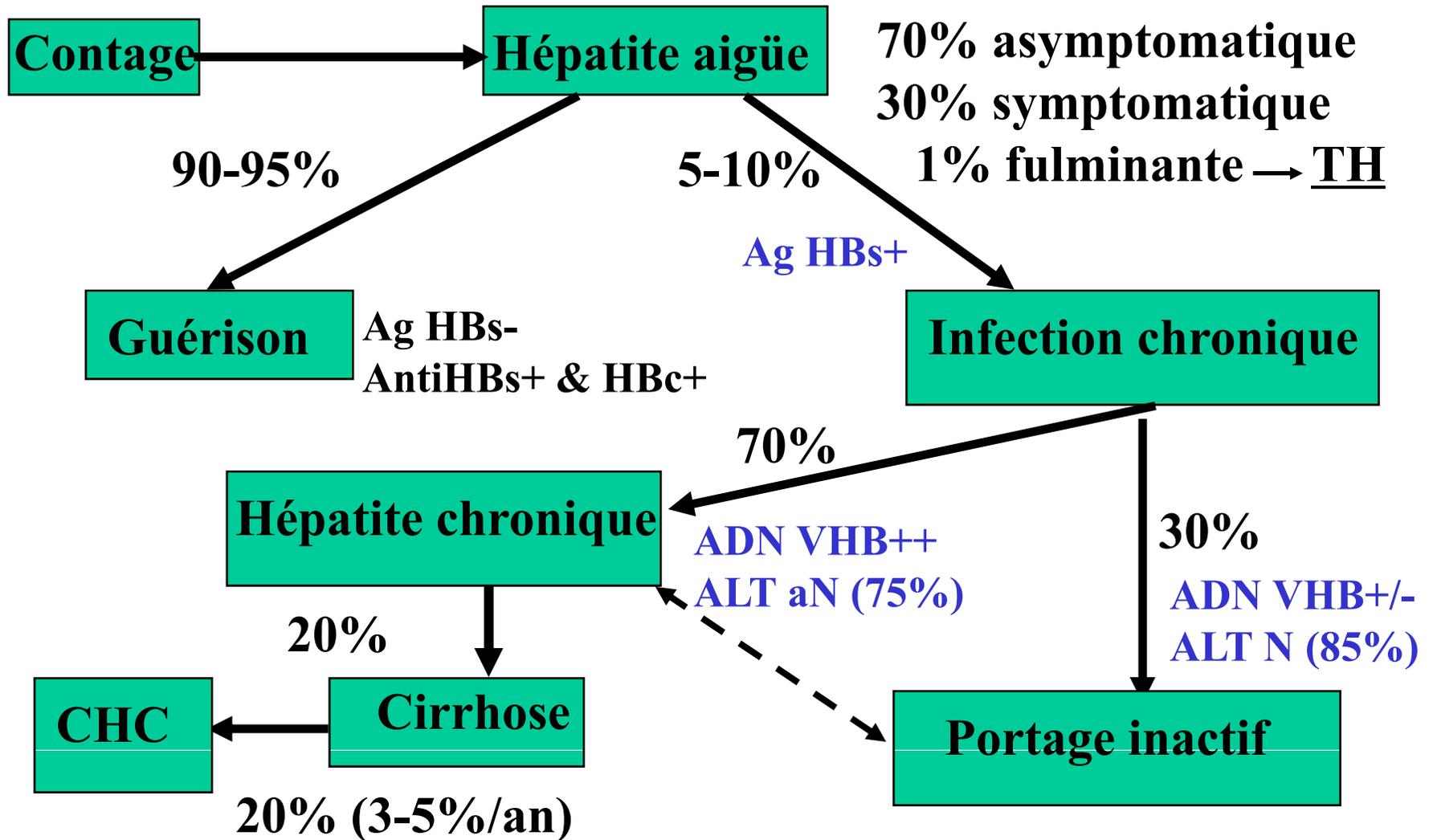
Histoire naturelle du VHB



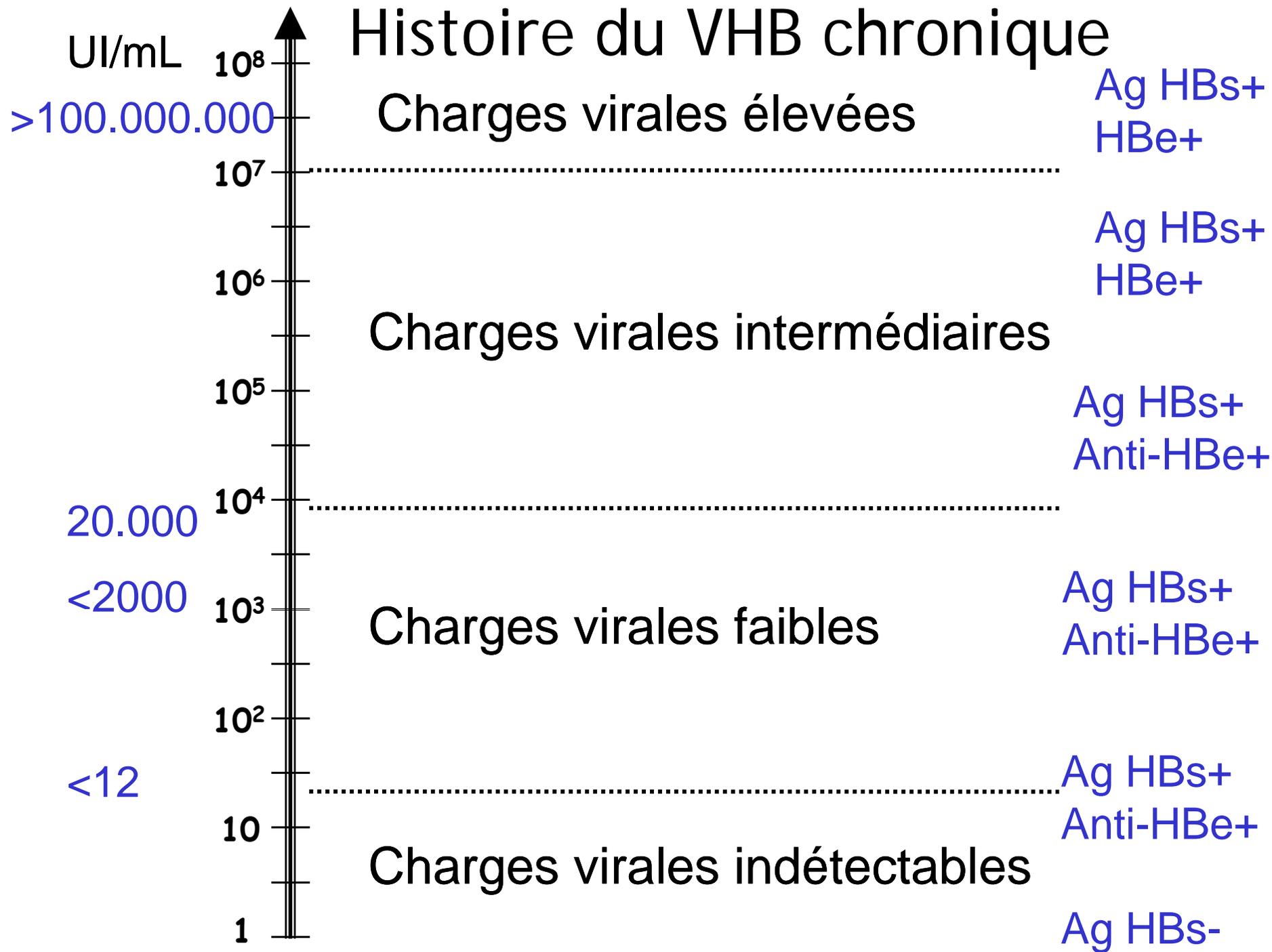
Histoire naturelle du VHB



Histoire naturelle du VHB

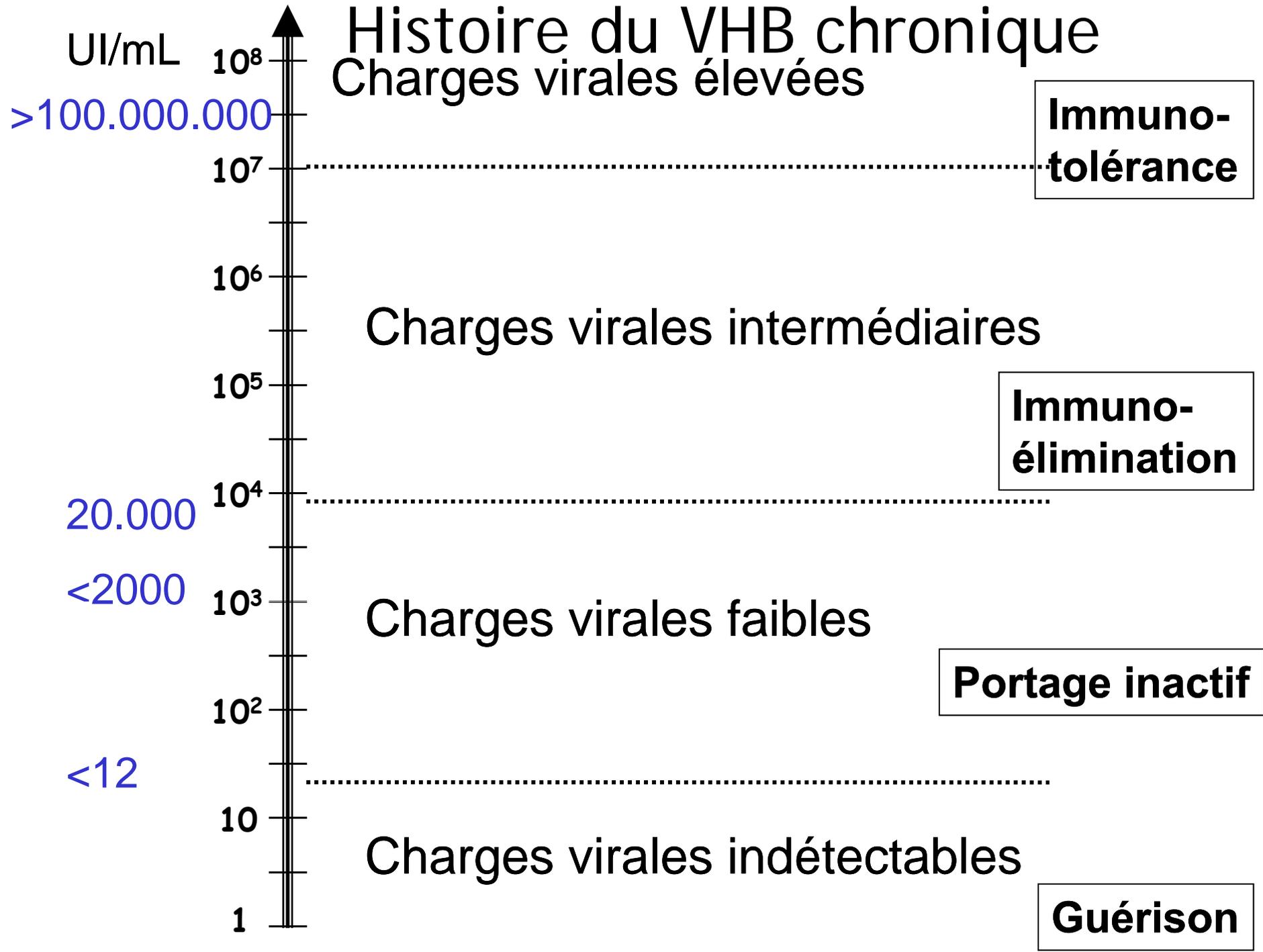


Histoire du VHB chronique

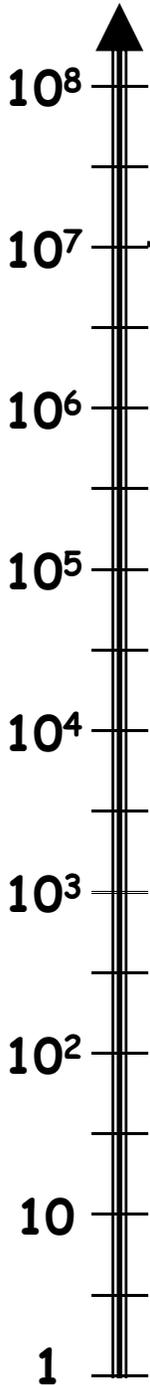


Histoire du VHB chronique

Charges virales élevées

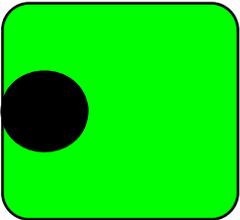


UI/ml

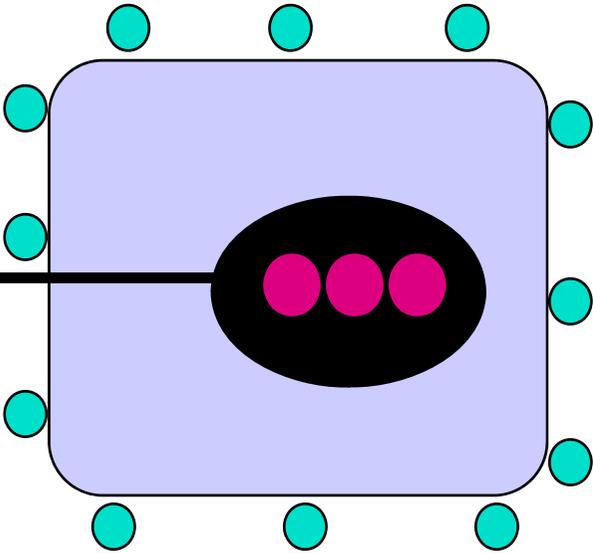


Immuno-tolérance : ALT et foie Nx
Ag HBe+

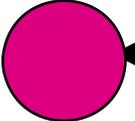
**Hépatocyte
Non infecté**



HBc/e Ag

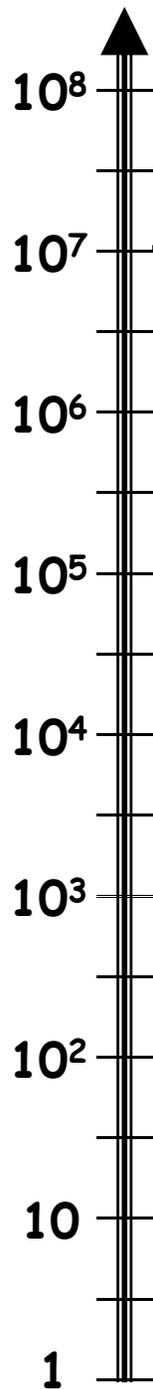


VHB



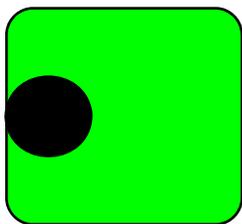
Hépatocyte infecté

UI/ml



Immuno-tolérance : ALT et foie Nx
Ag HBe+

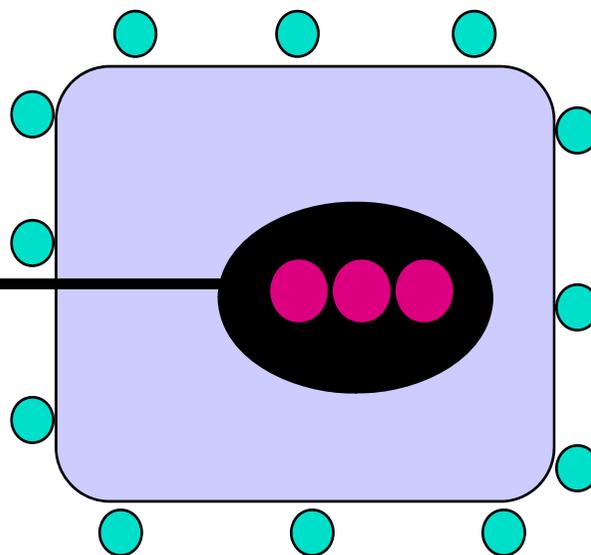
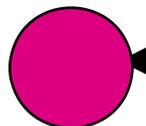
**Hépatocyte
Non infecté**



**Pas de traitement
antiviral**

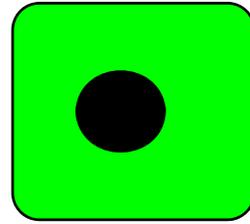
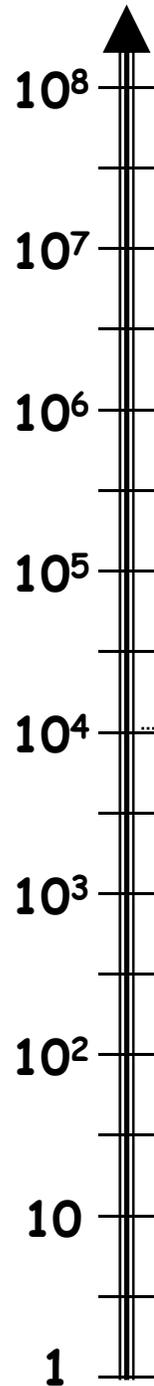
HBc/e Ag

VHB



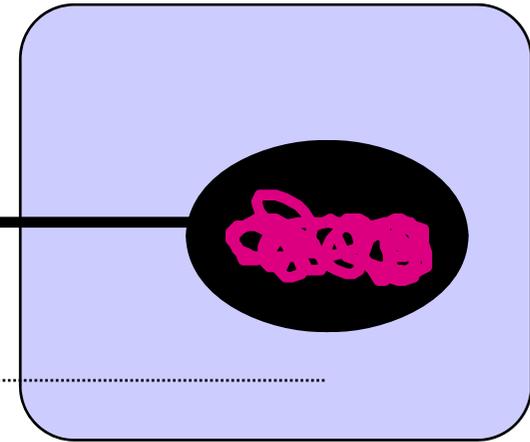
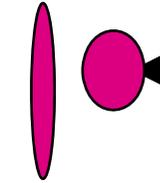
Hépatocyte infecté

UI/ml



Hépatocyte non infecté

HBs Ag

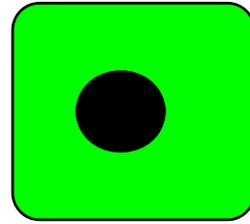
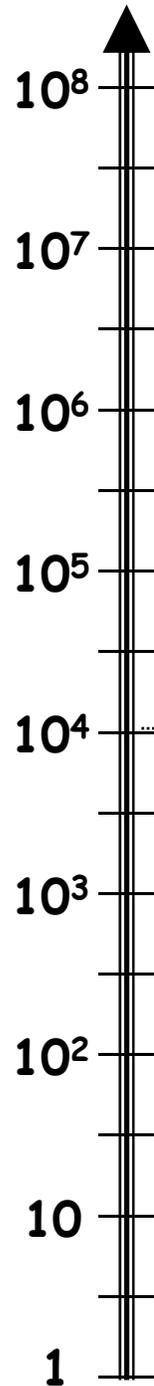


Hépatocyte infecté

Portage inactif

- « Portage sain »
- Arrêt de réplication
- Réactivation

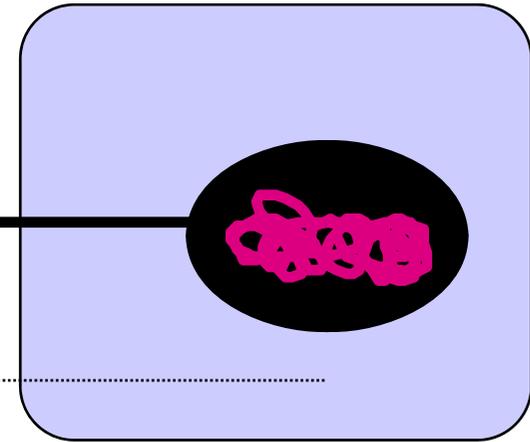
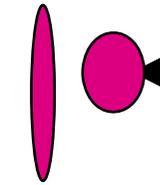
UI/ml



Hépatocyte non infecté

Pas de traitement antiviral

HBs Ag

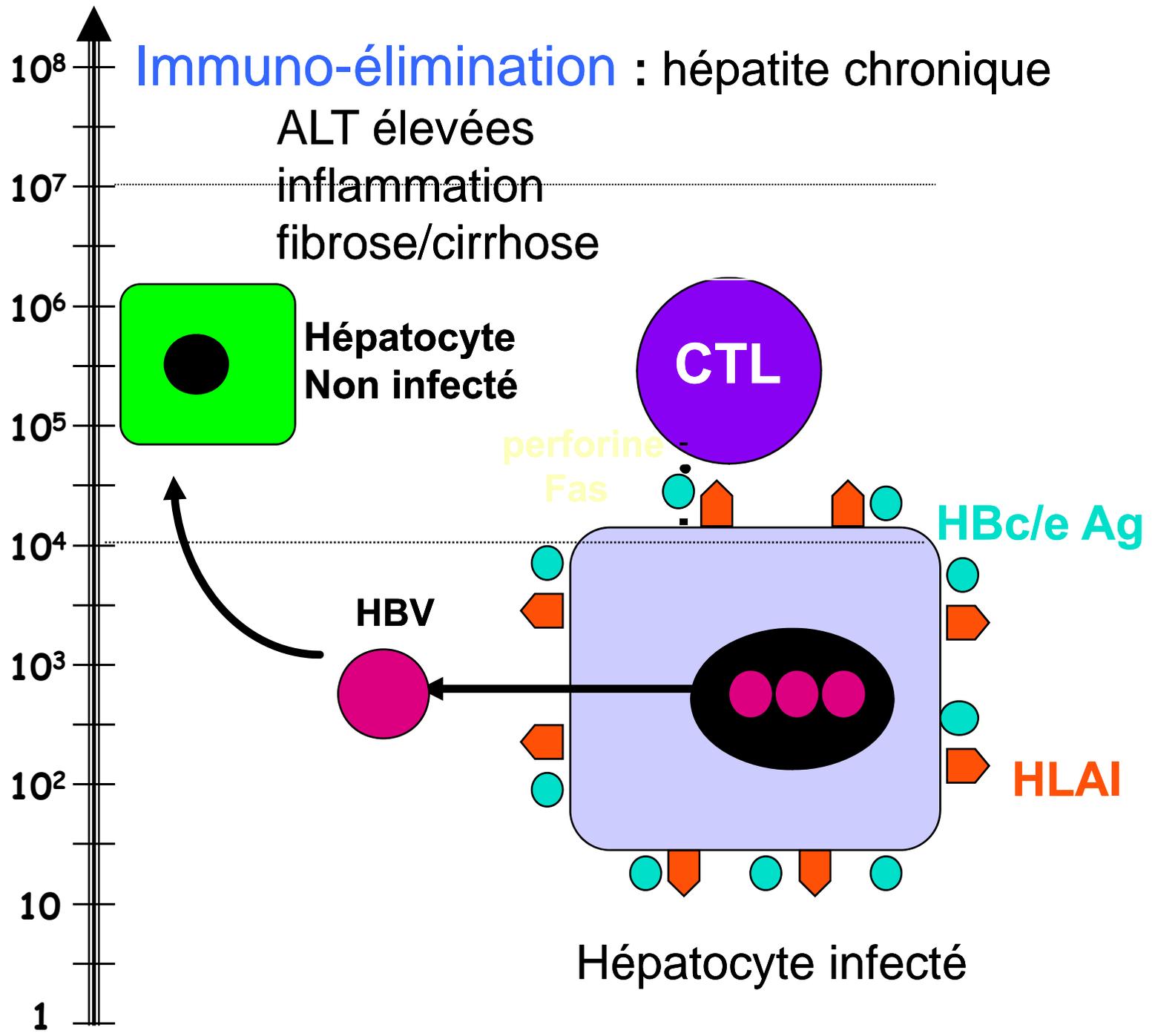


Hépatocyte infecté

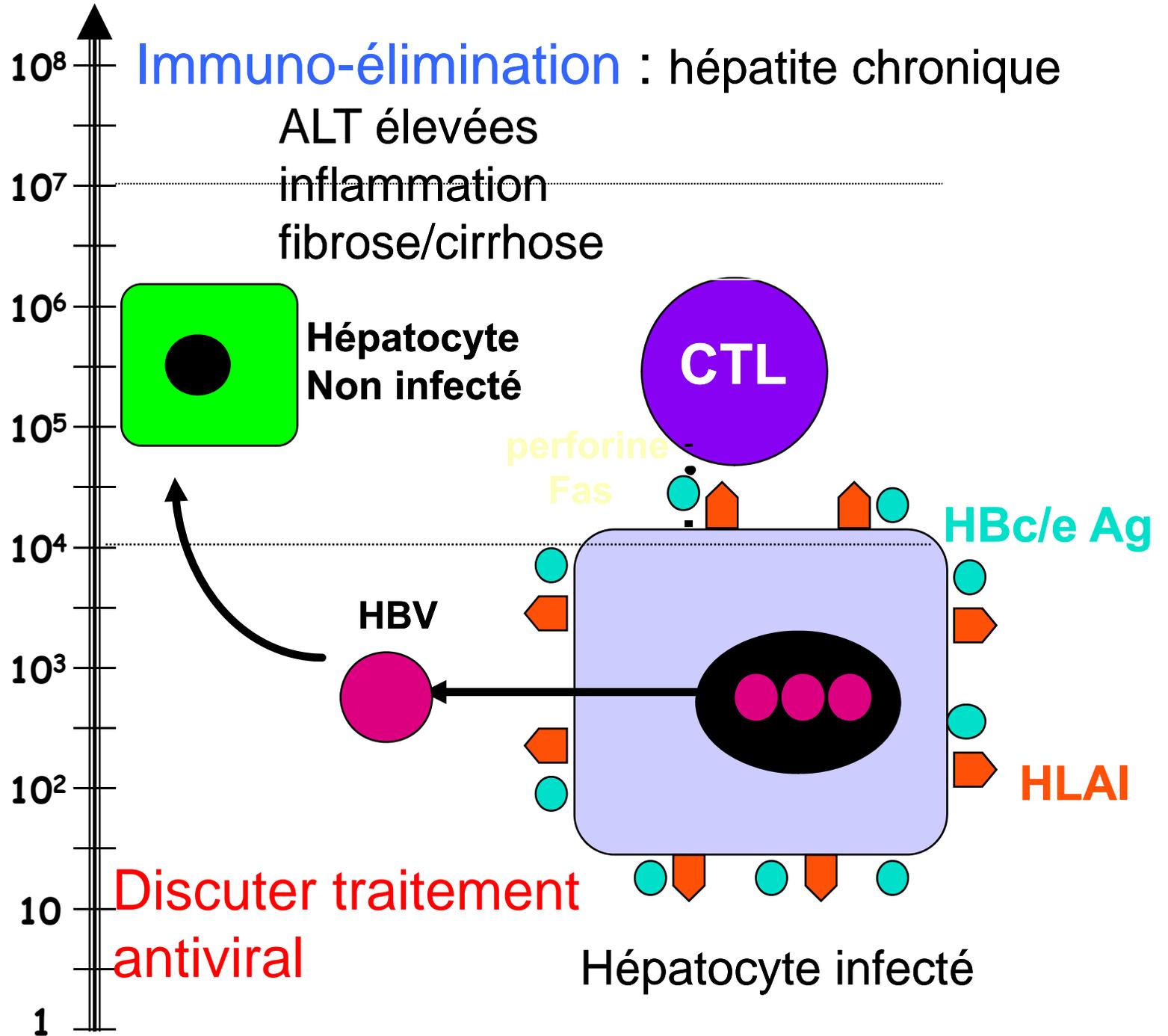
Portage inactif

- « Portage sain »
- Arrêt de réplication
- Réactivation

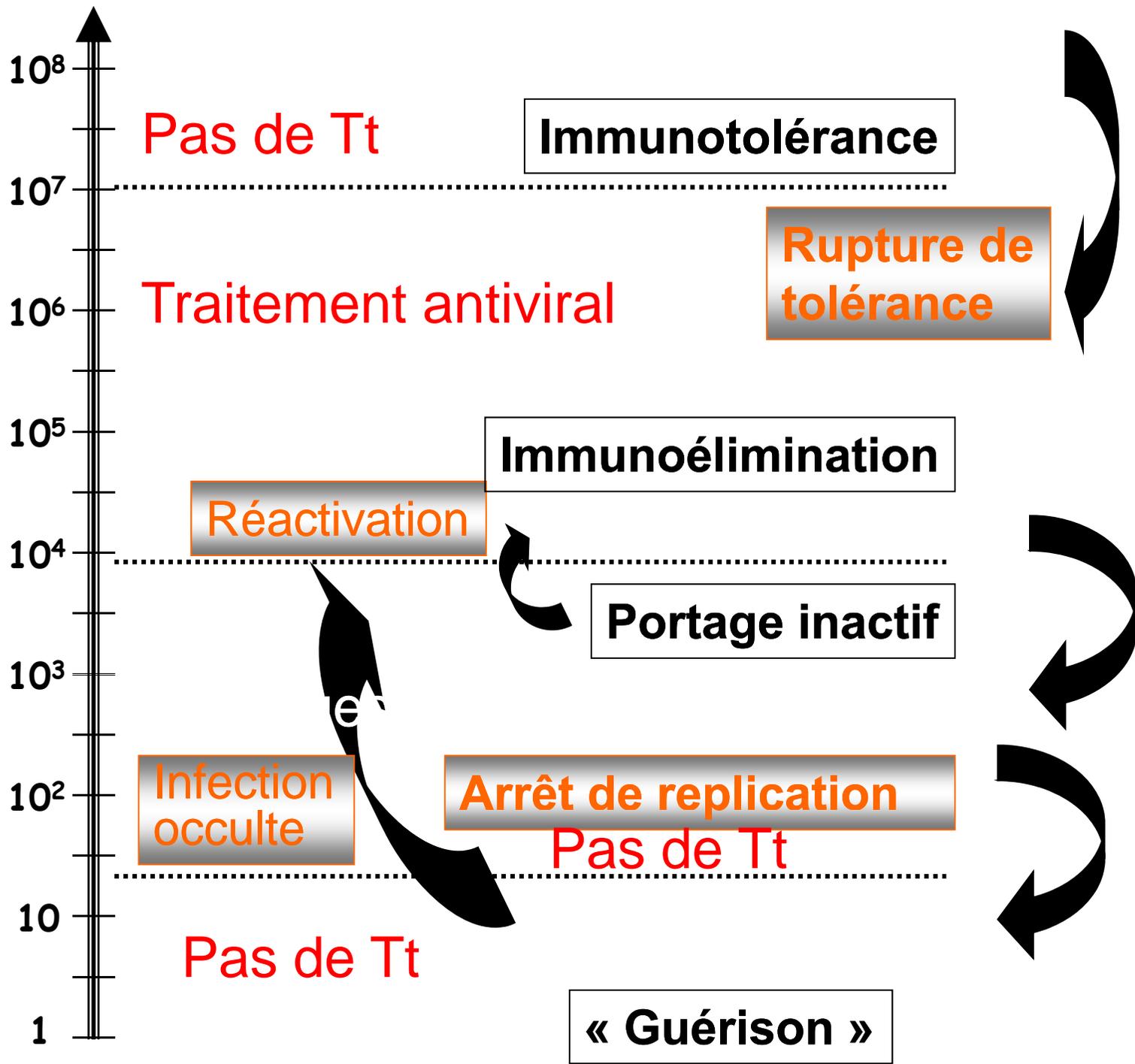
UI/ml



UI/ml

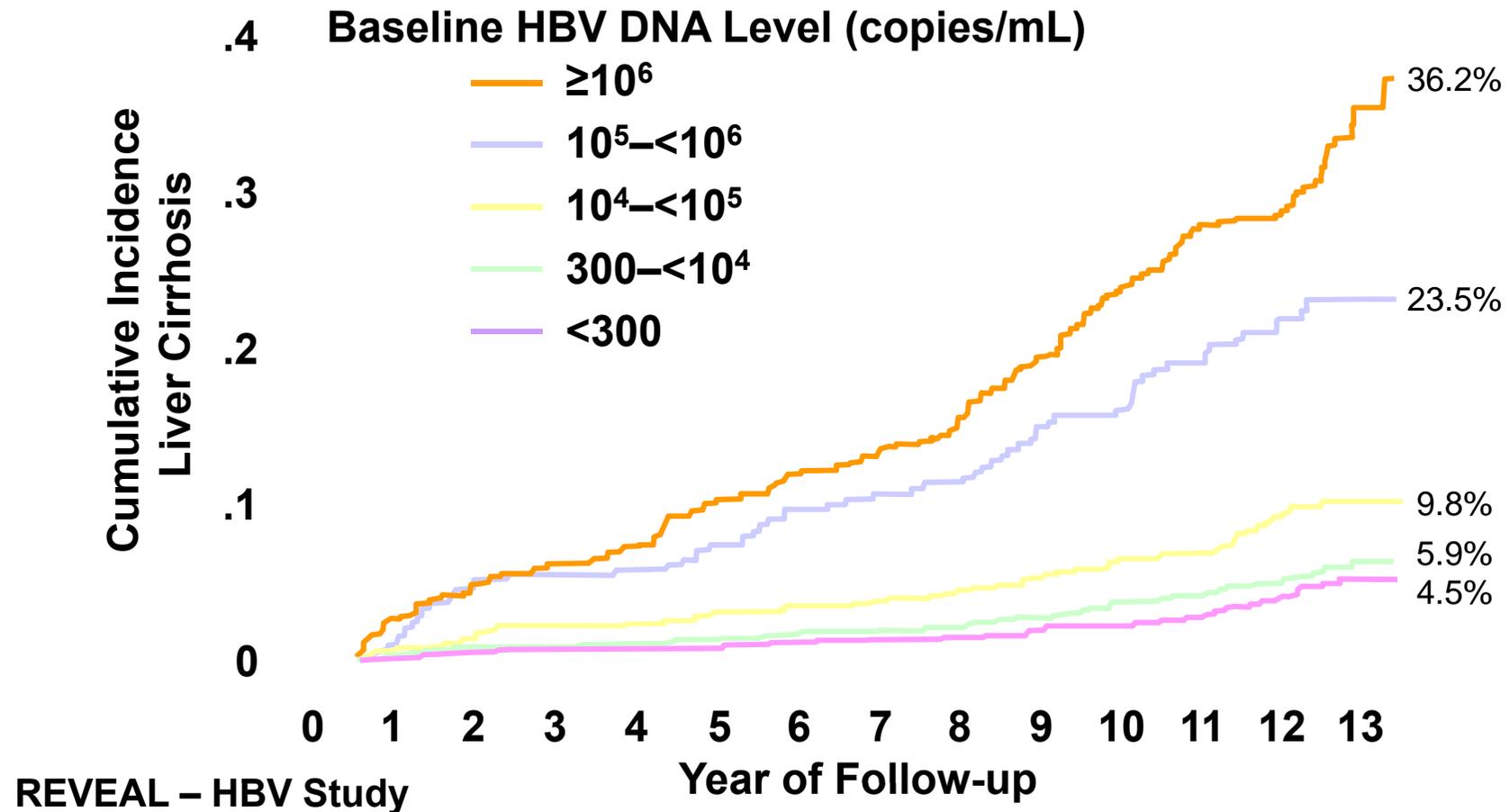


UI/ml



Influence de la réplication sur la morbidité

All participants (N=3,582)

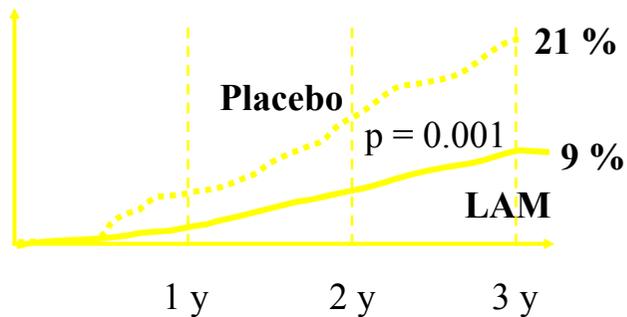


Iloeje UH, et al. Gastroenterol. 2006; 130:678–686

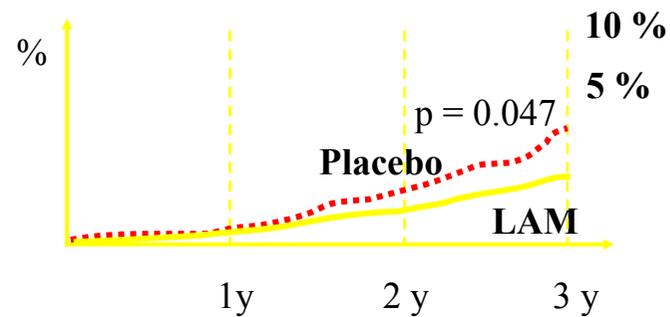
Bénéfices associés à la virosuppression

Randomized study of lam. vs placebo in 651 patients with HBV-related severe fibrosis (Ishak ≥ 4)

ITT disease progression

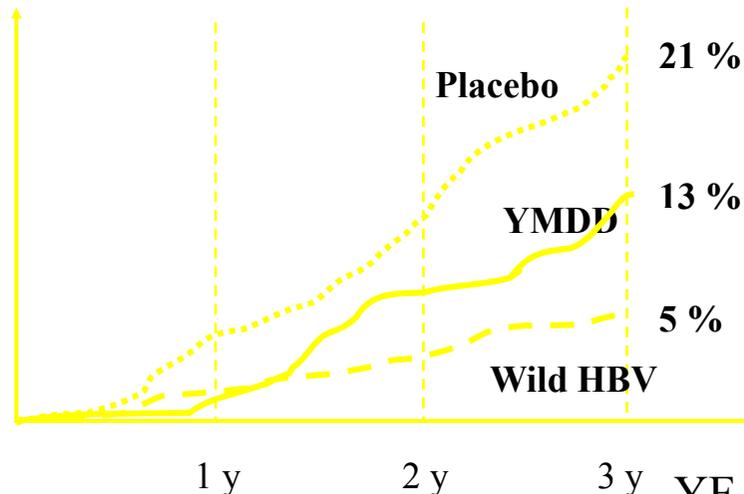


Hepatocellular carcinoma



ITT disease progression

Placebo n = 215
 YMDD n = 209 (49 %)
 Wild type n = 221



YF Liaw et al, N Engl J Med 2005

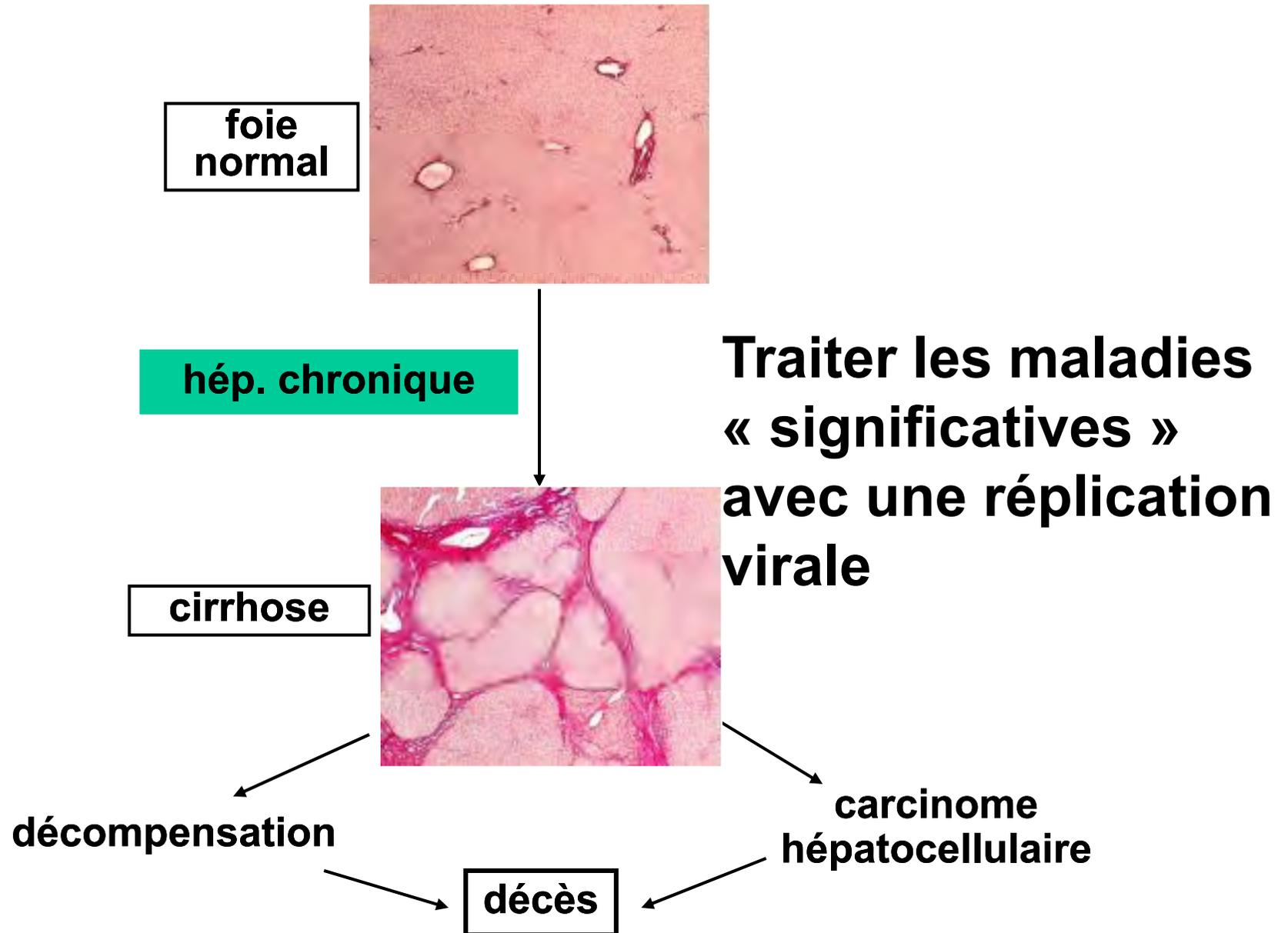
Le traitement antiviral B réduit le risque de CHC

Méta-analyse de 12 études IFN et 4 études d'analogues

	Nombre de CHC		RR	IC 95 %	p
	IFN	PBO			
Population totale	59/1292	131/1450	0,66	0,48-0,89	0,006
Cirrhotique	28/241	102/475	0,51	0,35-0,74	0,001
	Analogues	PBO			
Population totale	31/1125	117/898	0,22	0,09-0,53	0,0008
Cirrhotique	17/436	71/317	0,17	0,04-0,79	0,02
Non cirrhotique	9/488	31/386	0,21	0,10-0,47	0,0001
Sans résistance	9/313	31/410	0,36	0,17-0,77	0,009
AgHBe+	9/445	34/344	0,20	0,09-0,45	< 0,0001

Sung et al; Aliment Pharmacol Ther 2008

Histoire naturelle des hépatites virales



Indications thérapeutiques au cours du VHB chronique

Obtenir un bénéfice clinique
par une viro-suppression optimale

- au cours des hépatopathies au moins A2 F2
- et/ou aux transaminases élevées
- et/ou ayant une charge virale > 2000 UI/mL

Tests non invasifs de fibrose au cours du VHB chronique



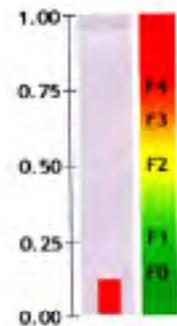
PBH FIB-4/Shasta/Fibrometre/Hepascore ...

$$\text{FIB-4} = \text{AGE} \times \frac{\text{AST}}{\text{Plaquette} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

Annotations: AGE (Années), AST (UI/L), Plaquette (10⁹/L), ALT (UI/L)

Elastometrie

Fibrotest



**Score : 0.12
(F0)**

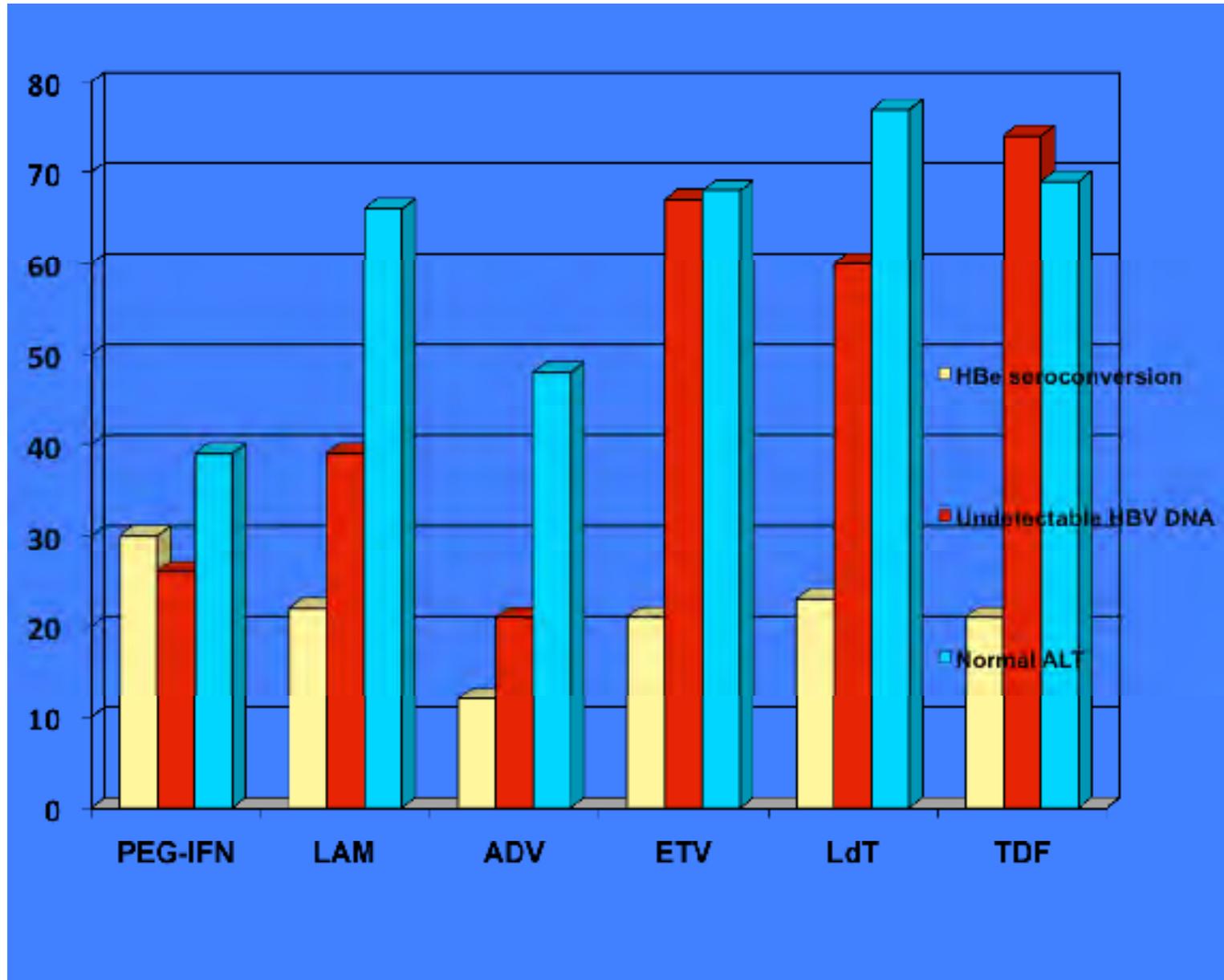


Choix du traitement antiviral B

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Interferon standard• Interferon pégylé | Traitements de durée
- limitée |
| <ul style="list-style-type: none">• Lamivudine• Adefovir• Entecavir• Telbivudine• Tenofovir• Association | - indéfinie mais
- souvent définitive |

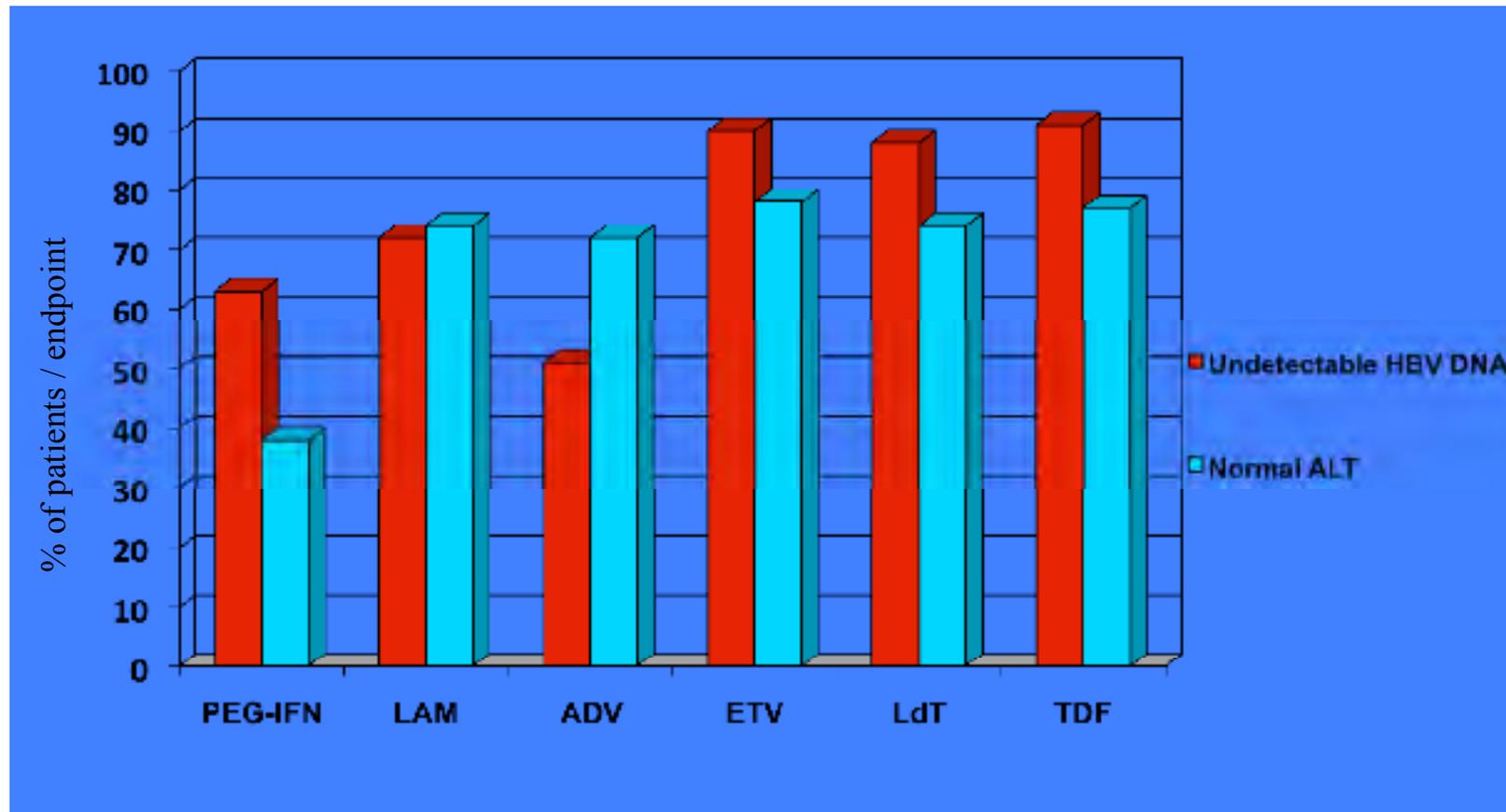
Effacité d'un an de traitement antiviral B

Ag HBe+



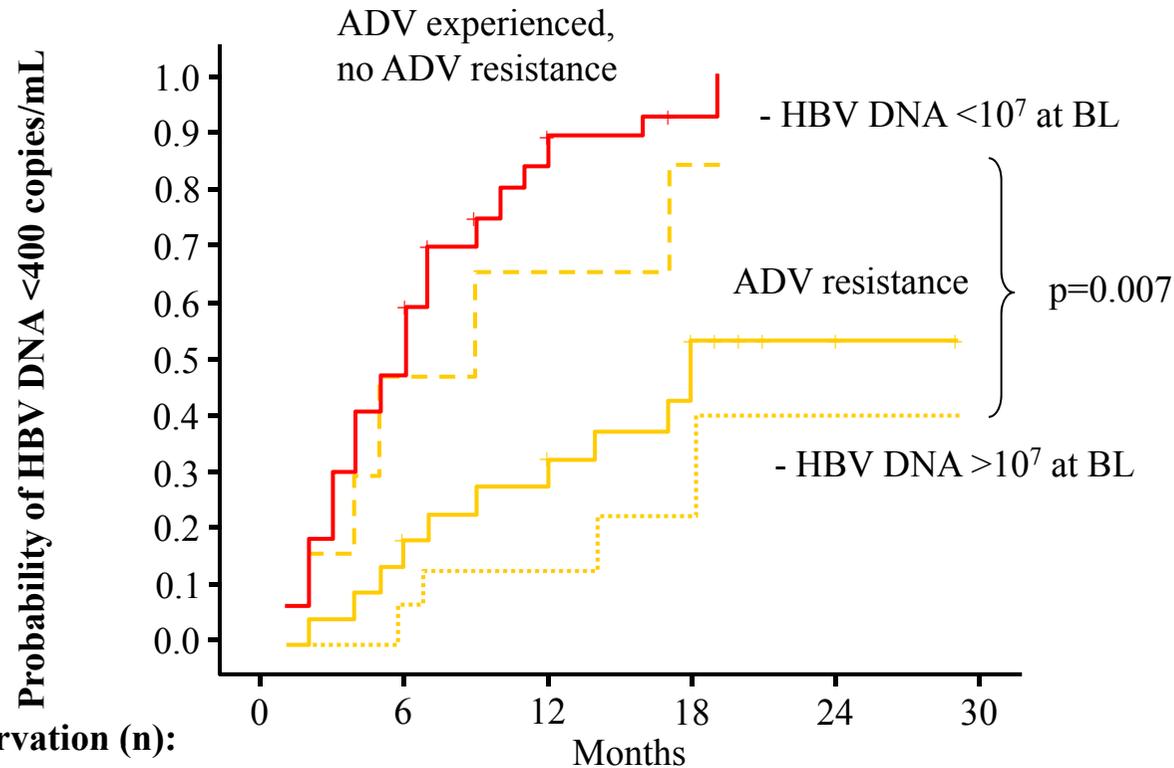
Efficacité d'un an de traitement antiviral B

Ag HBe -



Effacité du Ténofovir dans la vraie vie selon le profil de résistance initiale

110 patients* with prior treatment failure to ADV



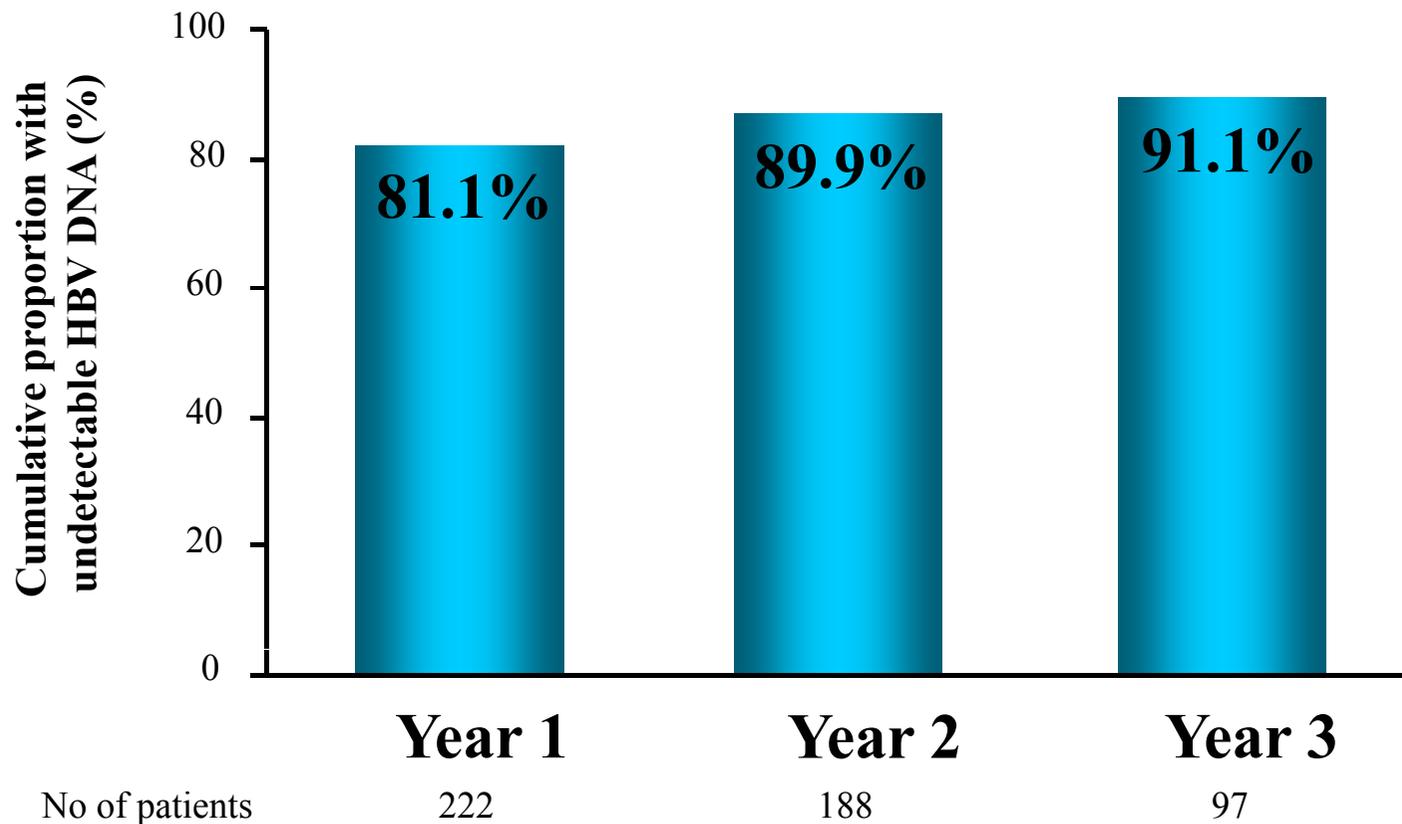
Patients under observation (n):

ADV resistance	—	21	12	3
- HBV DNA <10 ⁷ at BL	- - -	6	3	
- HBV DNA >10 ⁷ at BL	15	12	3
ADV experienced, no ADV resistance	—	89	35	

van Bömmel F, et al. Hepatology 2010;51:73-80.

Efficacité de l'Entecavir dans la vraie vie

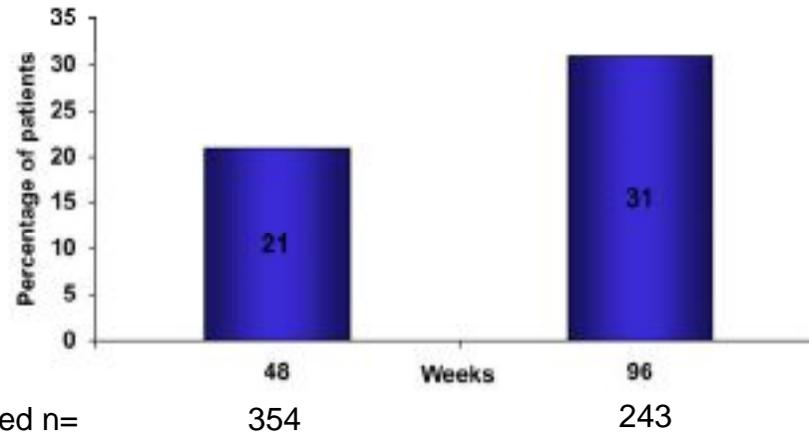
Nucleoside-naïve HBeAg (+) 40.5%: HBeAg (-) patients 59.5%



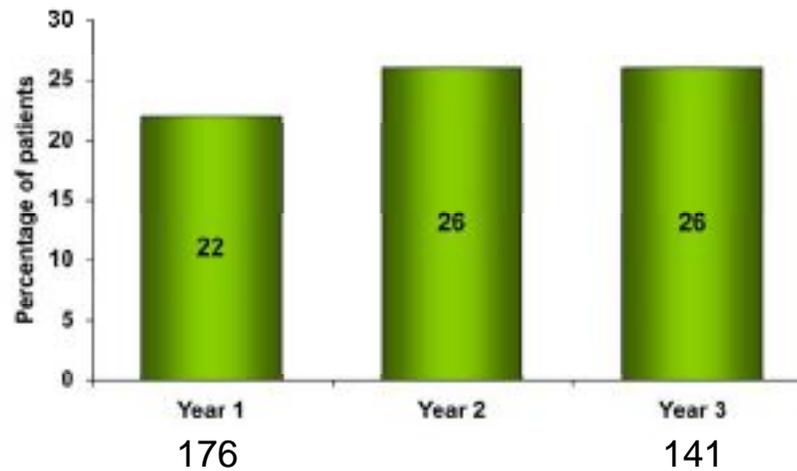
Lower limit of quantification: 60 copies/mL

Adapted from Seto WK. et al. 20th APASL

Séroconversion anti-HBe sous entecavir et tenofovir

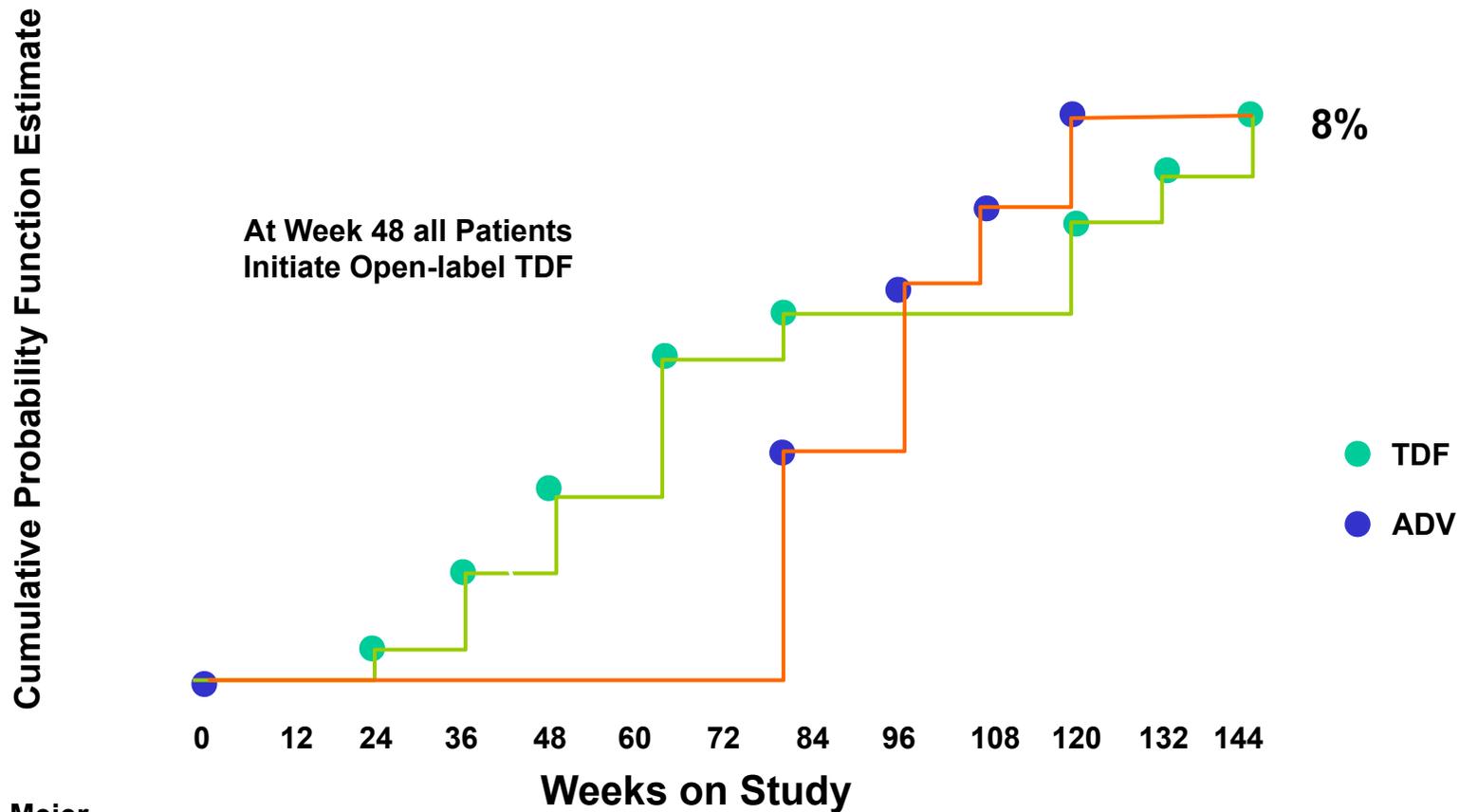


Chang, TT et al. New Engl. J Med. 2006; 354



Heathcote J, et al. 60th AASLD Meeting. October 29-November 4 2009. Boston, USA. Poster 483.

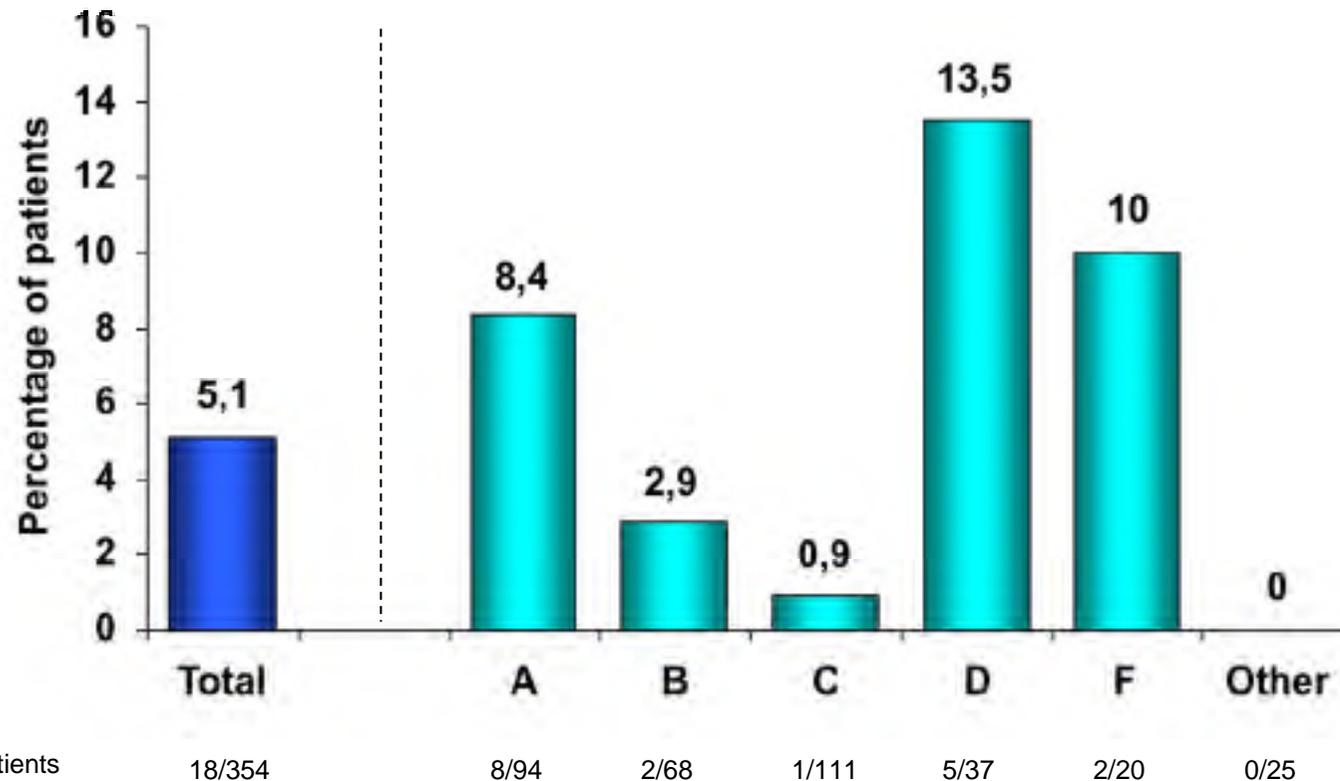
Perte de l'Ag HBs sous tenofovir



* Kaplan-Meier

Heathcote J, et al. 60th AASLD Meeting. October 29-November 4 2009. Boston, USA. Poster 483.

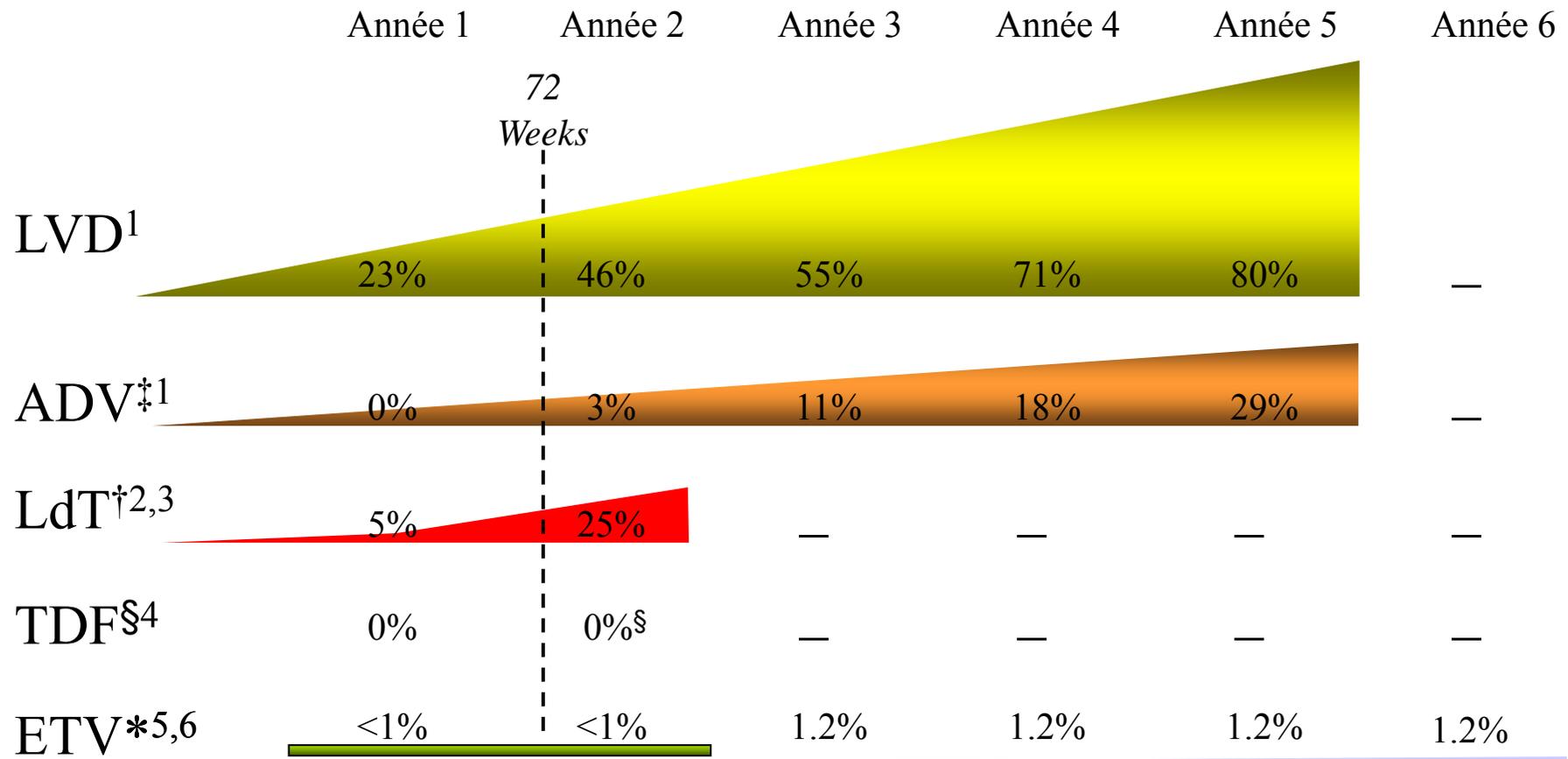
Perte de l'Ag HBs sous entecavir



6% HBsAg loss (4/65 patients) among HBeAg+ patients in the Italian entecavir cohort²

1.Gish, R et al. 60th AASLD 2009 Poster 388; 2.Lampertico P. *et al.* 60th AASLD 2009, Abstract 220. *Hepatology* 2009;50 (suppl):408A.

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

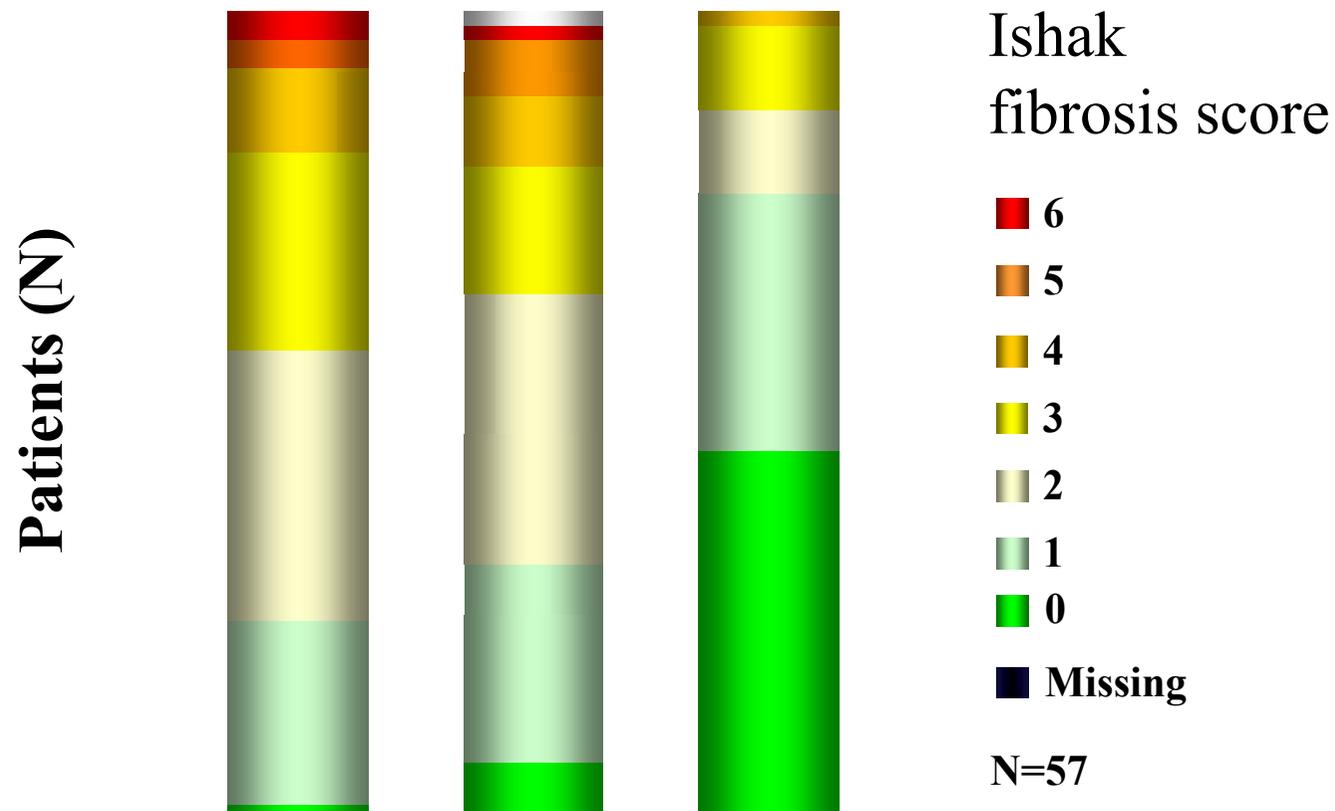


§ Patients avec ADN VHB ≥ 400 copies/mL à S72 peuvent ajouter FTC au TDF; ainsi la résistance au TDF monothérapie après 72 semaines ne peut pas être totalement certifiée^{5,6} * probabilité cumulée d'apparition de résistance; † AgHBe (+) naïf; ‡ AgHBe(-) Naïf; N/A non disponible

Choix du traitement antiviral B

	N = 190
Lamivudine (LAM)	8 %
Adefovir (ADV)	5 %
Entecavir (ETV)	24 %
Tenofovir (TDF)	11 %
Emtricitabine + TDF	6 %
LAM + ADV	25 %
LAM + TDF	8 %
ETV + ADV	4 %
ETV + TDF	9 %

Entecavir et régression de la fibrose (Ishak) chez les sujets viro-supprimés



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

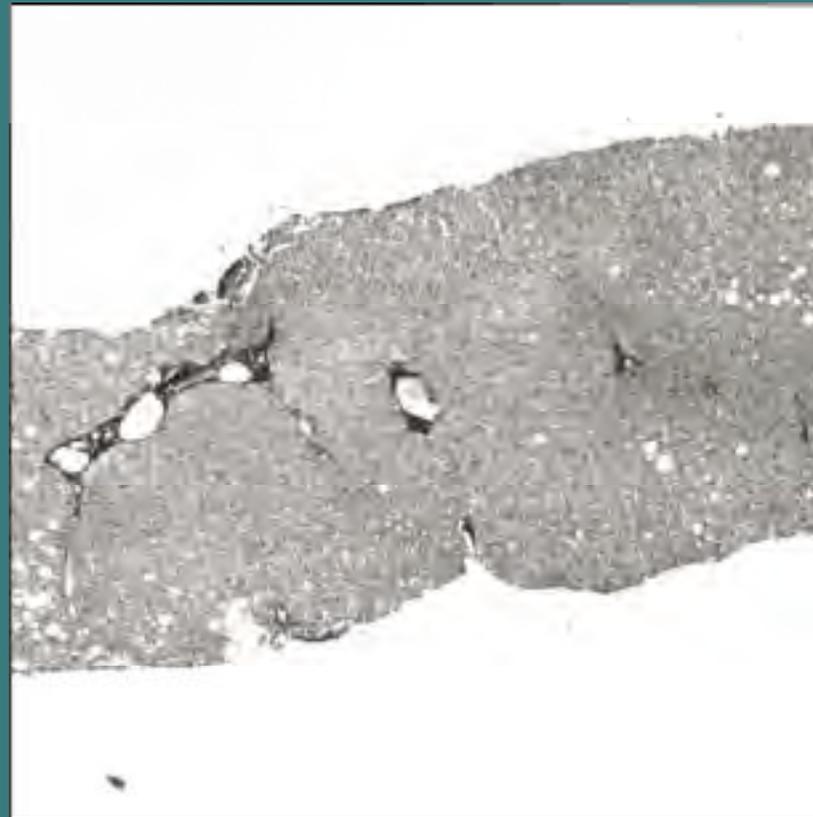
Liaw Y-F, et al. AASLD, 2008. Poster 894. Hepatology 2008;48: 706A.

Réversibilité de la cirrhose dans la co-infection VIH/VHB

A



B



Indications thérapeutiques au cours du VHB chronique

- Obtenir un bénéfice clinique par une viro-suppression optimale au cours des hépatopathies au moins A2 F2 et/ou aux transaminases élevées et/ou ayant une charge virale > 2000 UI/mL*
- Ne pas traiter:
 - les immuno-tolérants
 - les porteurs inactifs (sans infection par un mutant pré-C aux anomalies fluctuantes)
 - les hépatites chroniques « minimales »

Indications thérapeutiques au cours du VHB chronique

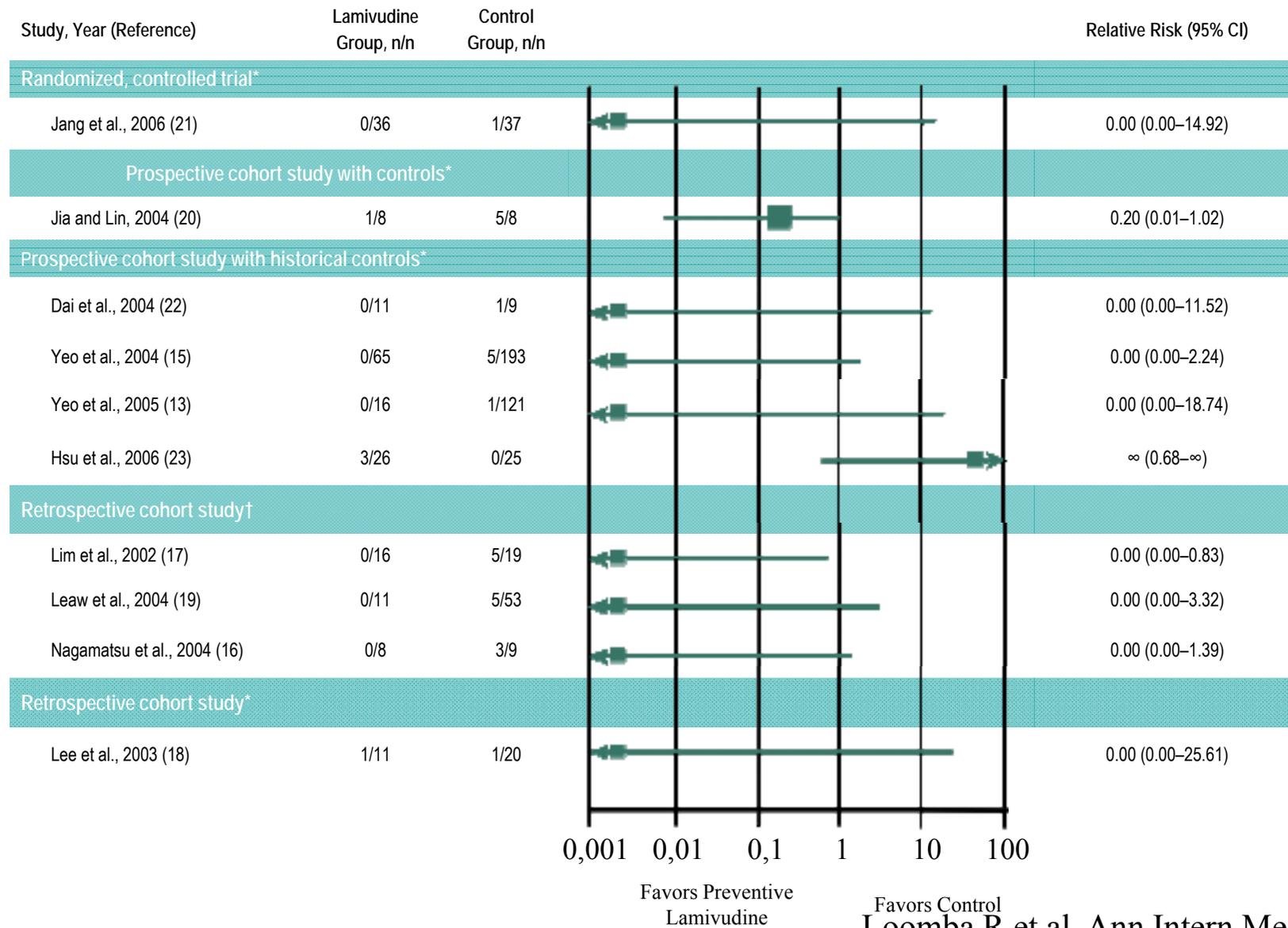
- Obtenir un bénéfice clinique par une viro-suppression optimale au cours des hépatopathies au moins A2 F2 et/ou aux transaminases élevées et/ou ayant une charge virale > 2000 UI/mL*
- Ne pas traiter:
 - les immuno-tolérants
 - les porteurs inactifs (sans infection par un mutant pré-C aux anomalies fluctuantes)
 - les hépatites chroniques « minimales »
- Situations particulières:

Indications thérapeutiques au cours du VHB chronique

- Situations particulières:
 - Les traitements «pré-emptifs»
 - La prévention de la transmission materno-fœtale
 - Les manifestations extra-hépatiques

Traitement pré-emptif de la réactivation

Réduction du risque de décès hépatique



Prévention de la transmission materno-fétale in utero des enfants nés de mères à charge virale élevée

- Pas de données européennes

-Ma recommandation: Tenofovir (ou Telbivudine) de la 26^{ème} sem. de grossesse au premier (3^{ème} ou 6^{ème}?) mois du post-partum pour réduire le risque chez les mères $> 7 \log \text{ UI/mL}$

Fréquence des malformations fœtales en fonction du trimestre d'exposition pendant la grossesse

1 ^{re} exposition		Lamivudine	TDF disoproxil fumarate	Tous les antirétroviraux
1 ^{er} trimestre	Nb malformations fœtales/naissances	91/3 089	14/606	126/4 329
	Prévalence (IC 95 %)	2,9 % (2,4- 3,6 %)	2,3 % (1,3- 3,9 %)	2,9 % (2,4- 3,5)
2 ^e /3 ^e trimestre	Nb malformations fœtales/naissances	121/4 631	5/336	145/5 618
	Prévalence (IC 95 %)	2,6 % (2,2- 3,1 %)	1,5 (0,5- 3,4 %)	2,6 % (2,2- 3,0)

Malformations fœtales dans la population générale (registre prospectif CDC) = 2,72 %

En pratique

$A > 1, F > 1 / \text{ADN VHB} > 4 \text{ log}$



Interferon pégylé
mg/j
(8-15%)

Entecavir 0,5
ou Tenofovir 1 cp/ j
(> 80%)

En pratique

$A > 1, F > 1 / \text{ADN VHB} > 4 \text{ log}$

Interferon pégylé
(8-15%)

Cinétique virale à S12

$\Delta > 2 \text{ log}$

48 semaines de traitement

Surveillance semestrielle (ADN VHB/ALT)

Si ADN VHB $< 2000 \text{ UI/mL}$ (Ag HBs)

En pratique

$A > 1, F > 1 / \text{ADN VHB} > 4 \text{ log}$

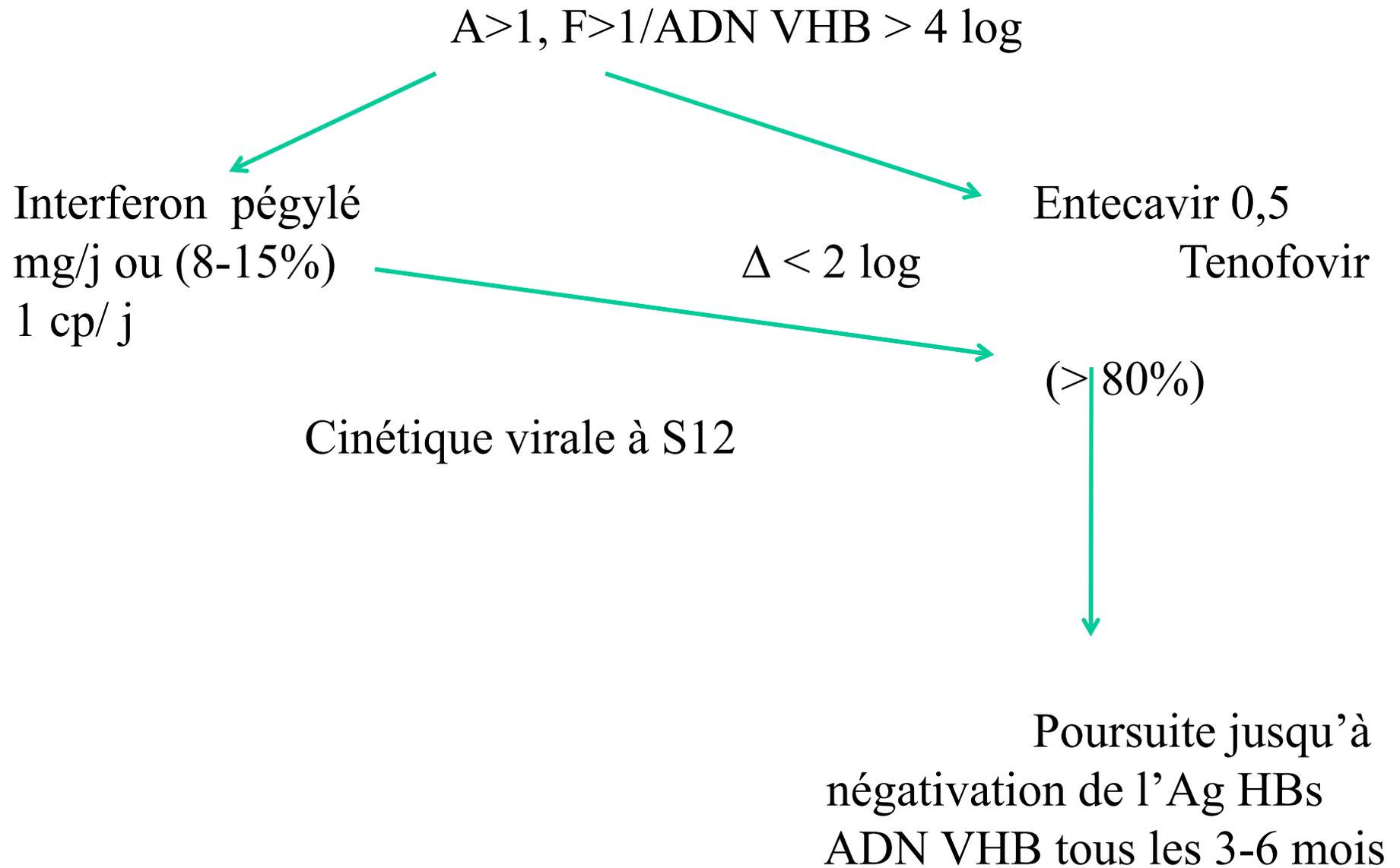
Interferon pégylé
mg/j ou (8-15%)

Entecavir 0,5
Tenofovir 1 cp/ j
($> 80\%$)

$\Delta < 2 \text{ log}$

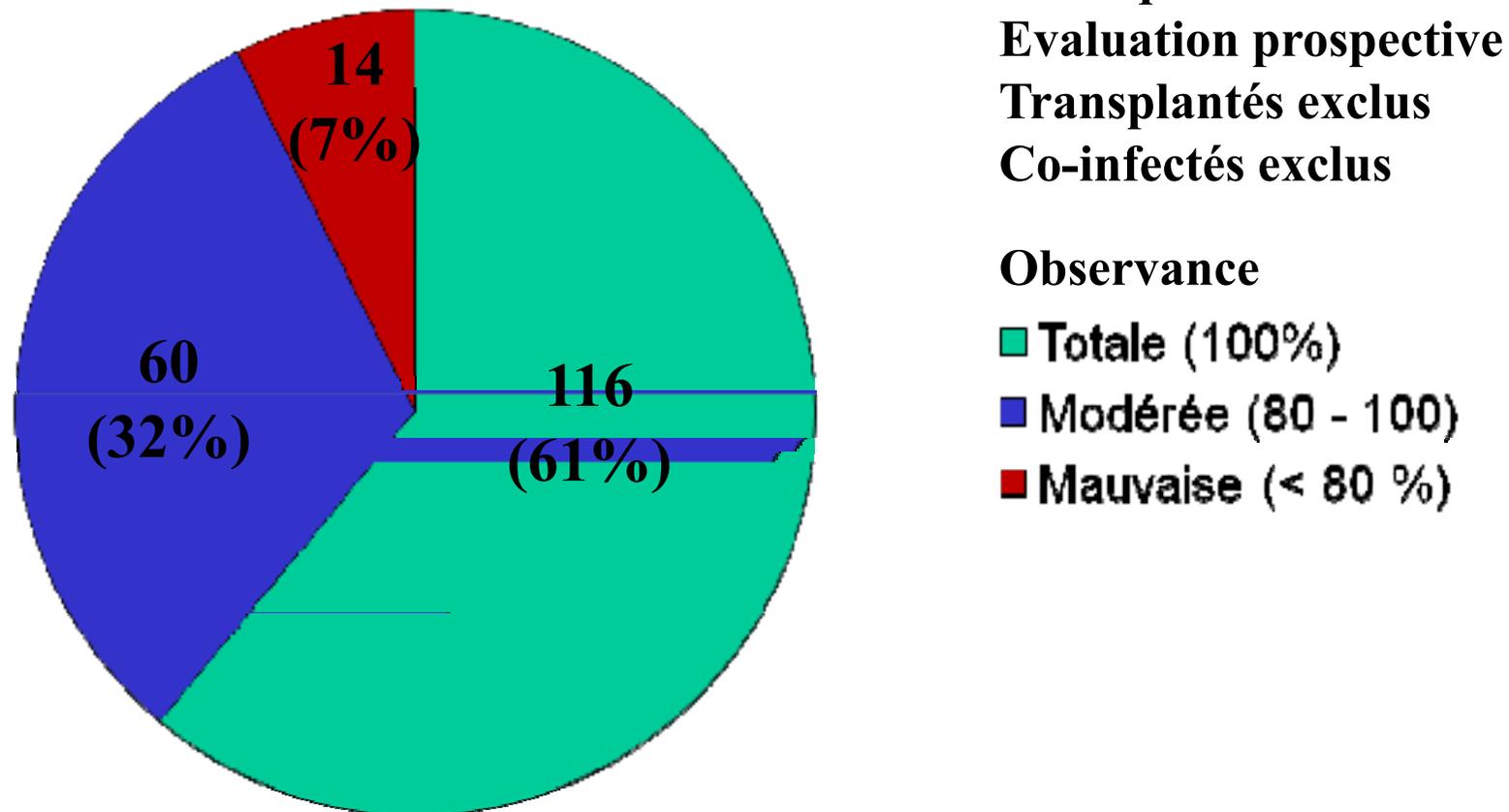
Cinétique virale à S12

En pratique



Observance aux analogues anti-VHB

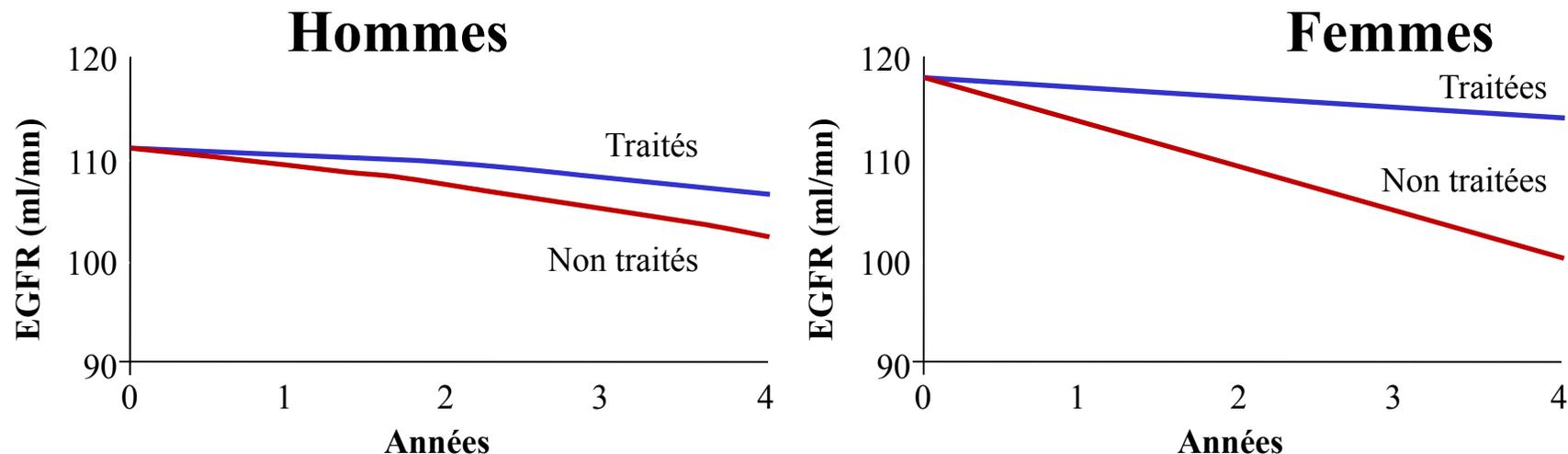
Cohorte de patients AgHBs+ traités par analogues depuis ≥ 3 mois (n=190)



Effet bénéfique du traitement du VHB sur la fonction rénale

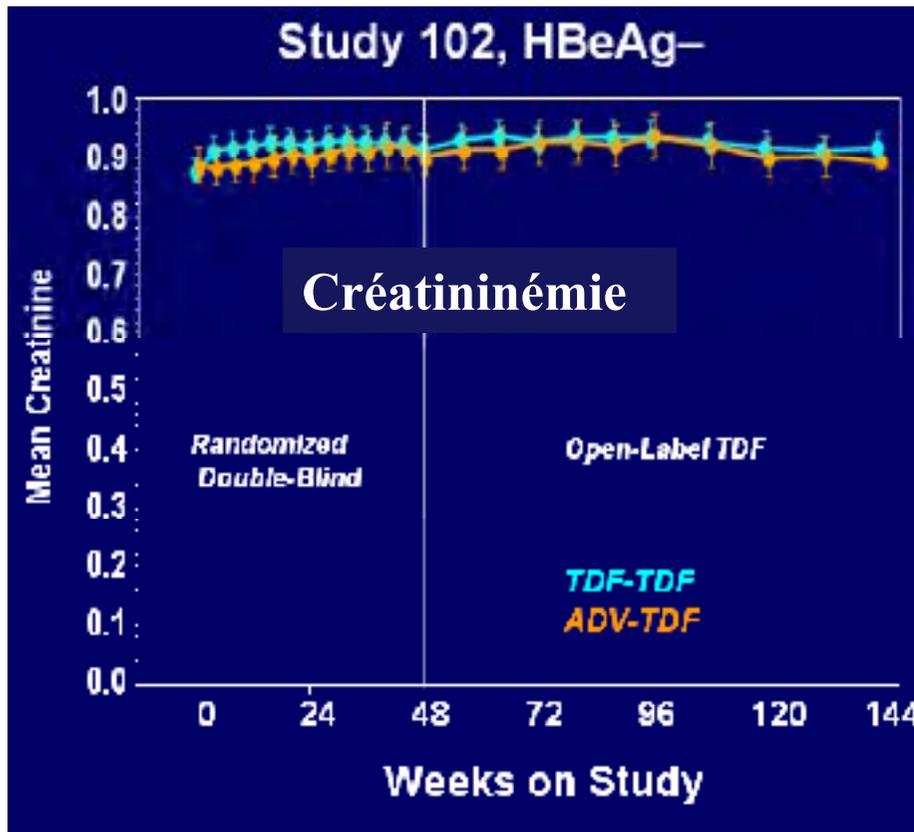
- Patients mono-infectés par le VHB, suivi prospectif de la fonction rénale
- Non traités (n = 60), traités par lamivudine (n = 36) ou par adéfovir (n = 32)

Évolution du débit de filtration glomérulaire (MDRD)

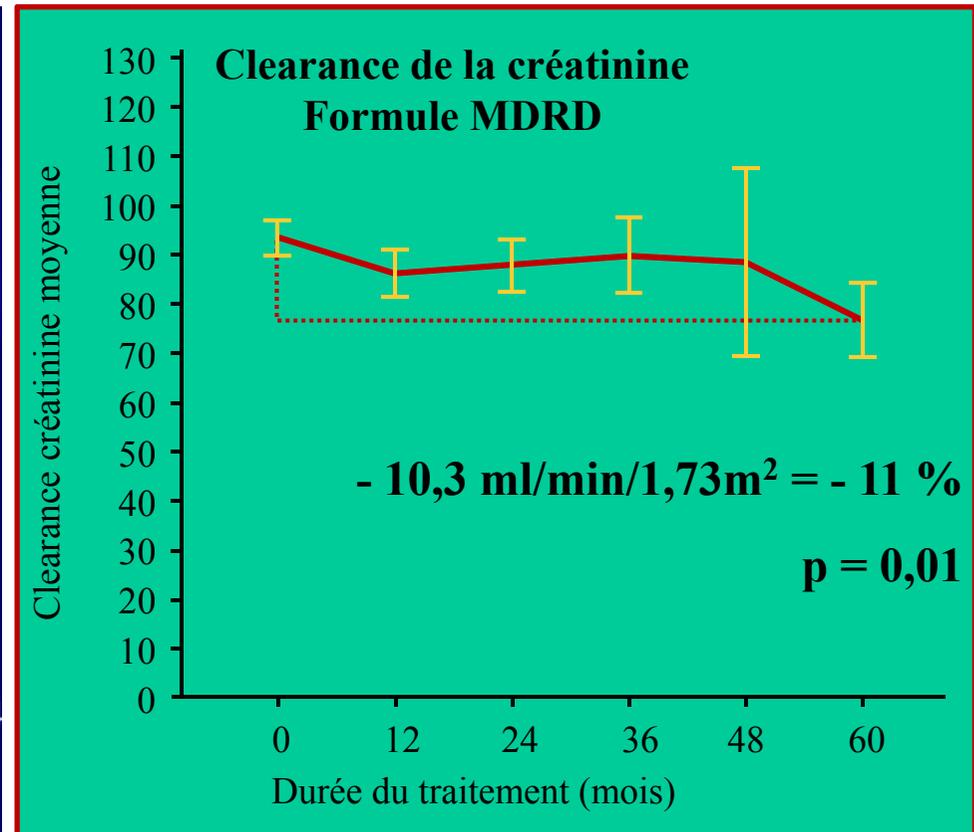


- **L'infection par le VHB altère la fonction rénale**
- **Son traitement permet de préserver la fonction rénale**

Tolérance rénale du Ténofovir chez les patients mono-infectés B



Marcellin P et al. AASLD 2009; # 481
Heathcote EJ et al. AASLD 2009; # 483



VanBoemmel F et al. AASLD 2009; # 221

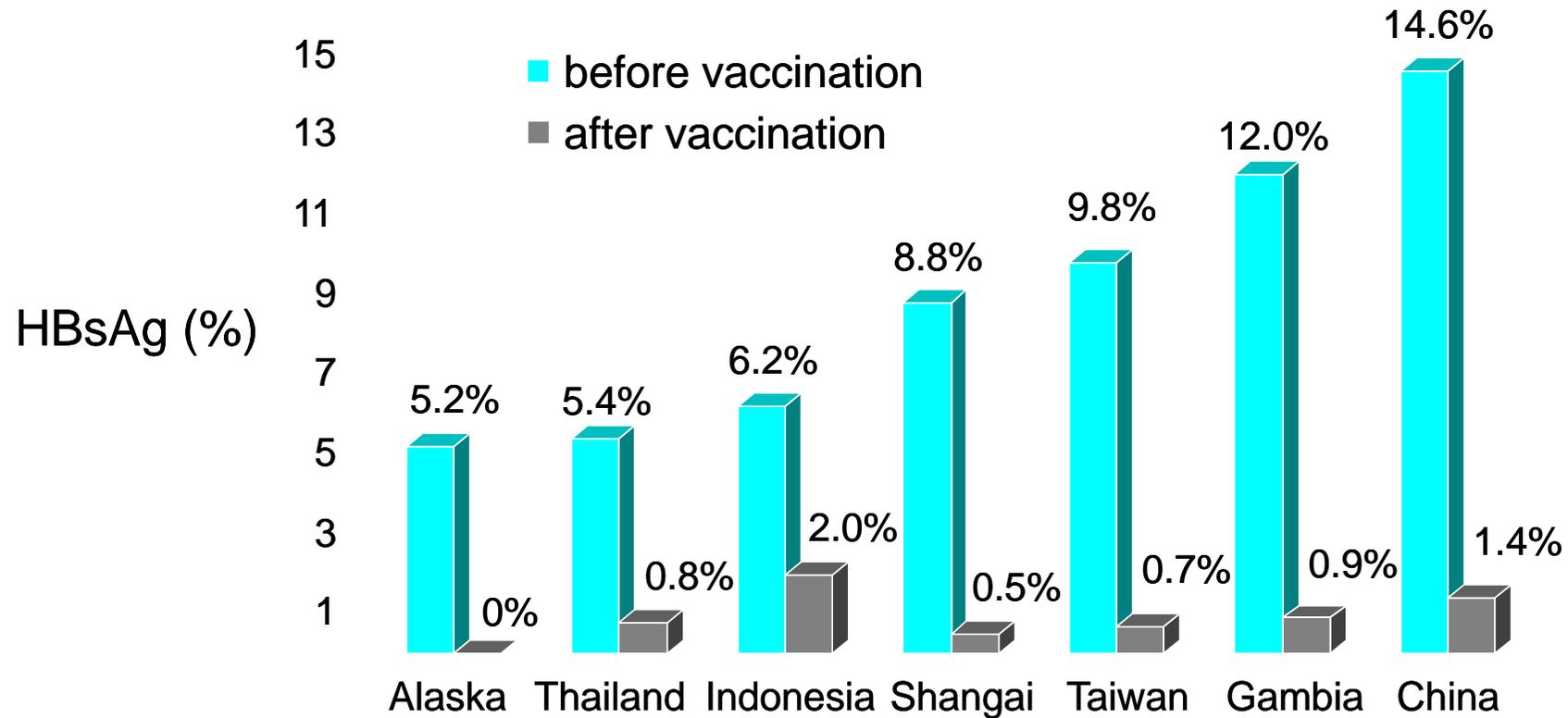
Histoire naturelle et traitements de l'infection chronique par le VHB

Conclusions

- Les éviter par une prophylaxie « activiste » car morbi-mortalité significative
- Les évaluer (impact de la fibrose et atteintes extra-hépatiques)
- Les traiter en cas de fibrose significative
- La virosuppression permet l'inactivation de l'activité nécrotico-inflammatoire, la stabilisation puis la réversibilité de la fibrose avec un bénéfice clinique clair.

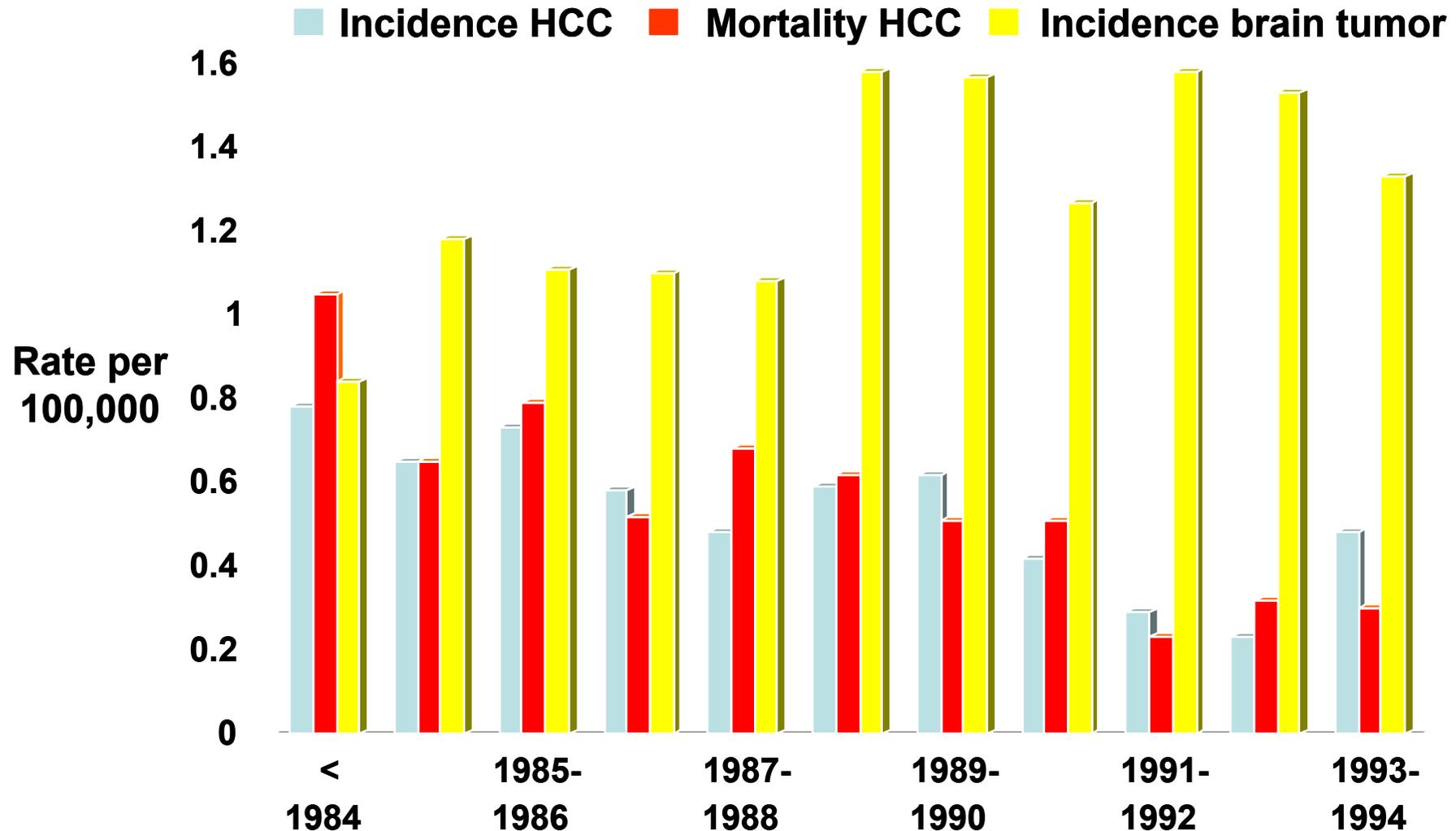
Bénéfices associés à la vaccination

Reduction of the rate of HBsAg carriage



Bénéfices associés à la vaccination

Reduction of the rate of hepatocellular carcinoma



Chang et al. N Engl J Med 1997; 336: 1855-9