



Traitement de l'hépatite B chronique et de l'hépatite Delta

Journées de Formation continue

Nouakchott, Mauritanie

5 novembre 2013



Dr Loïc Epelboin

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, France

Mail : epelboincr@hotmai.fr

Principales références

Clinical Practice Guidelines

 **EASL** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | **JOURNAL OF HEPATOLOGY**

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

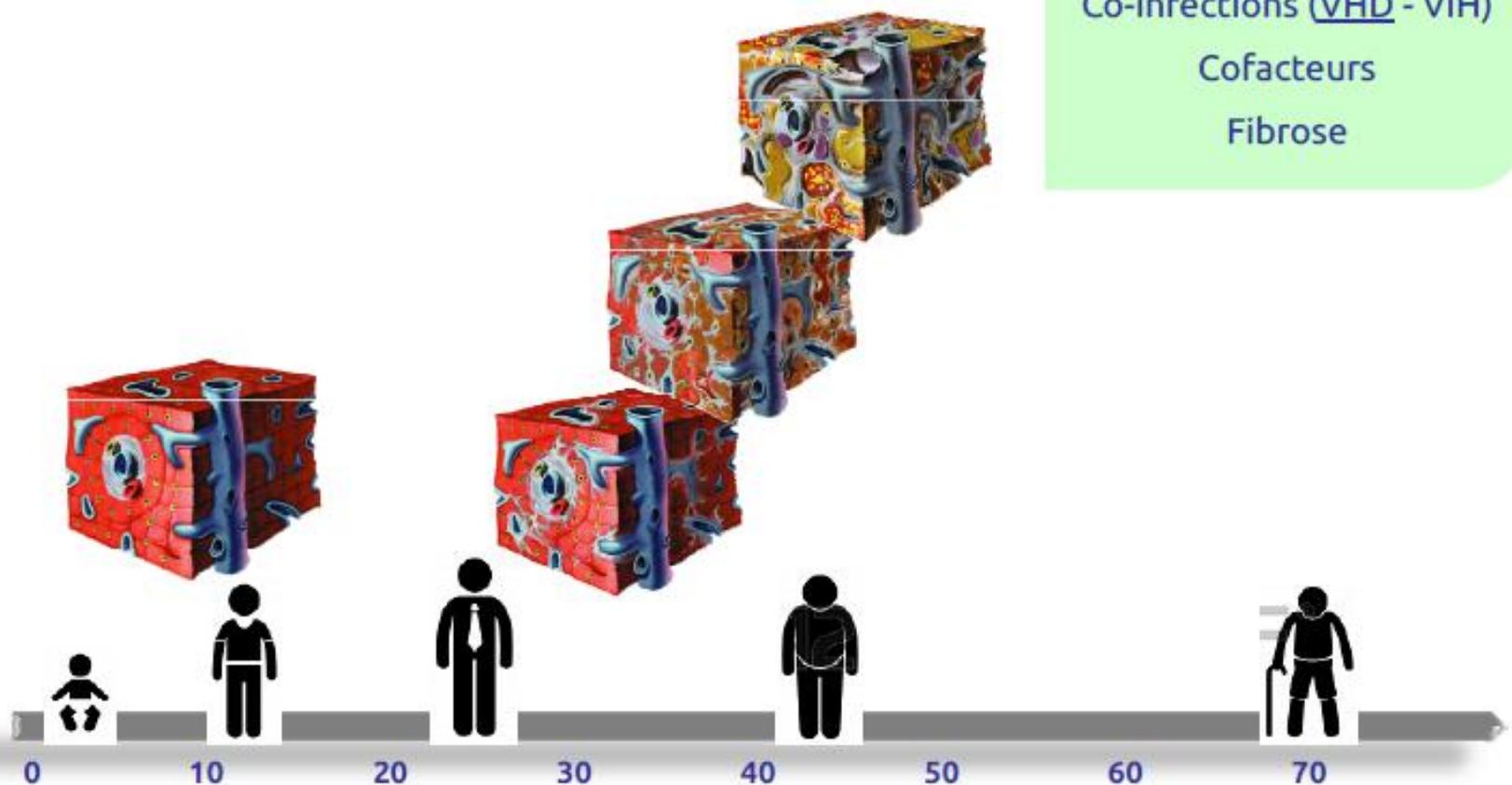


**CONFERENCE INTERNATIONALE DES ACTEURS DE LUTTE CONTRE LES
HEPATITES EN AFRIQUE
LE CONSENSUS DE DAKAR**


HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

L'hépatite B : un risque accru au fil des années

CHC



Facteurs aggravants

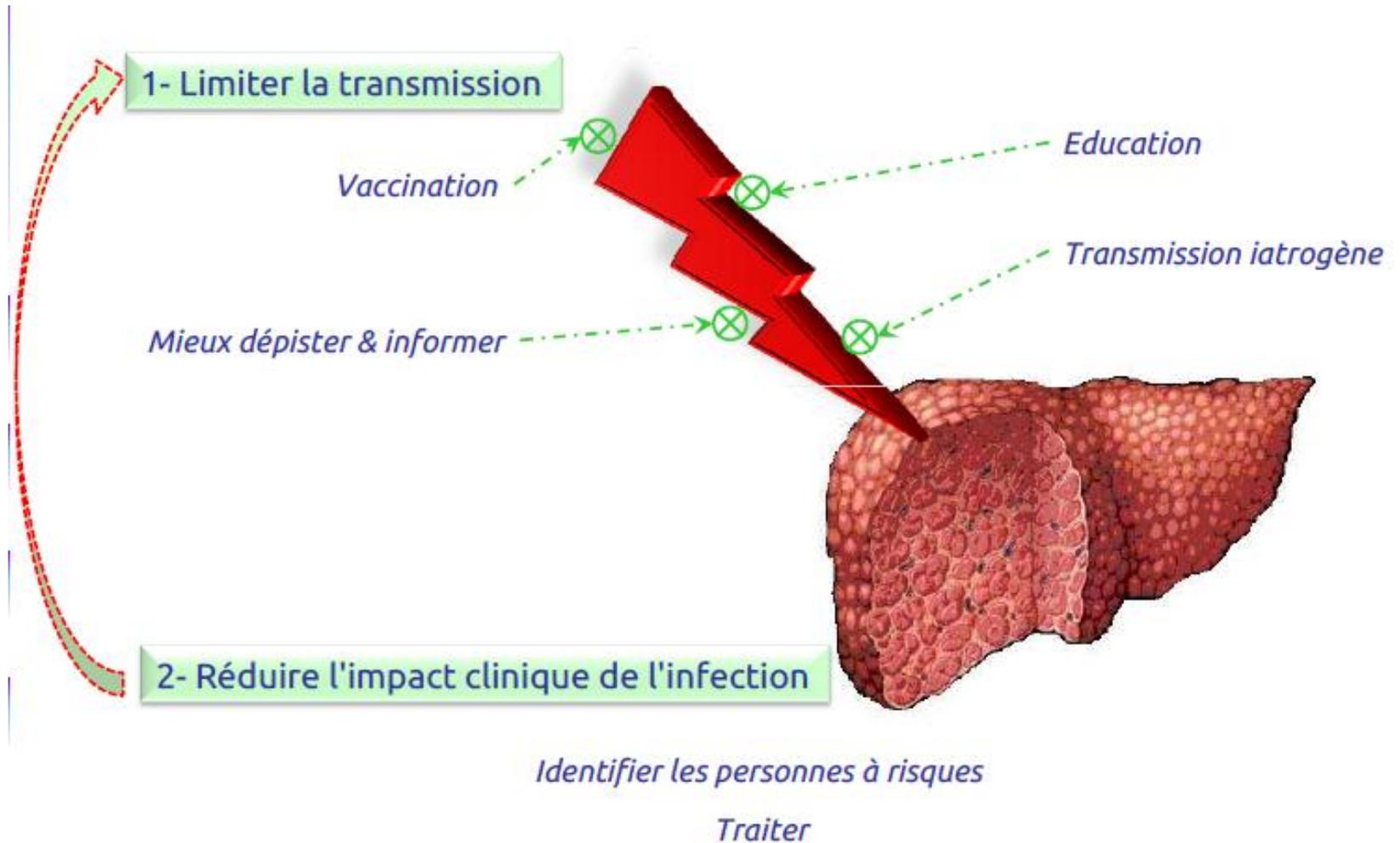
Réplication virale

Co-infections (VHD - VIH)

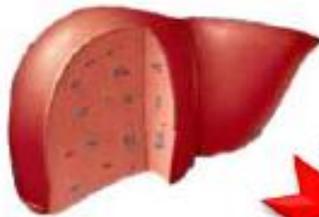
Cofacteurs

Fibrose

Les moyens d'action



Objectifs du traitement



Améliorer la qualité de la vie et la survie

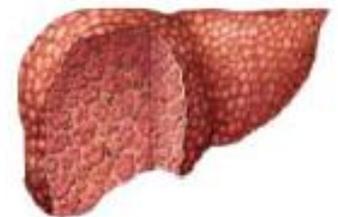
Prévenir la progression de la maladie vers :

✓ la cirrhose

✓ le cancer du foie

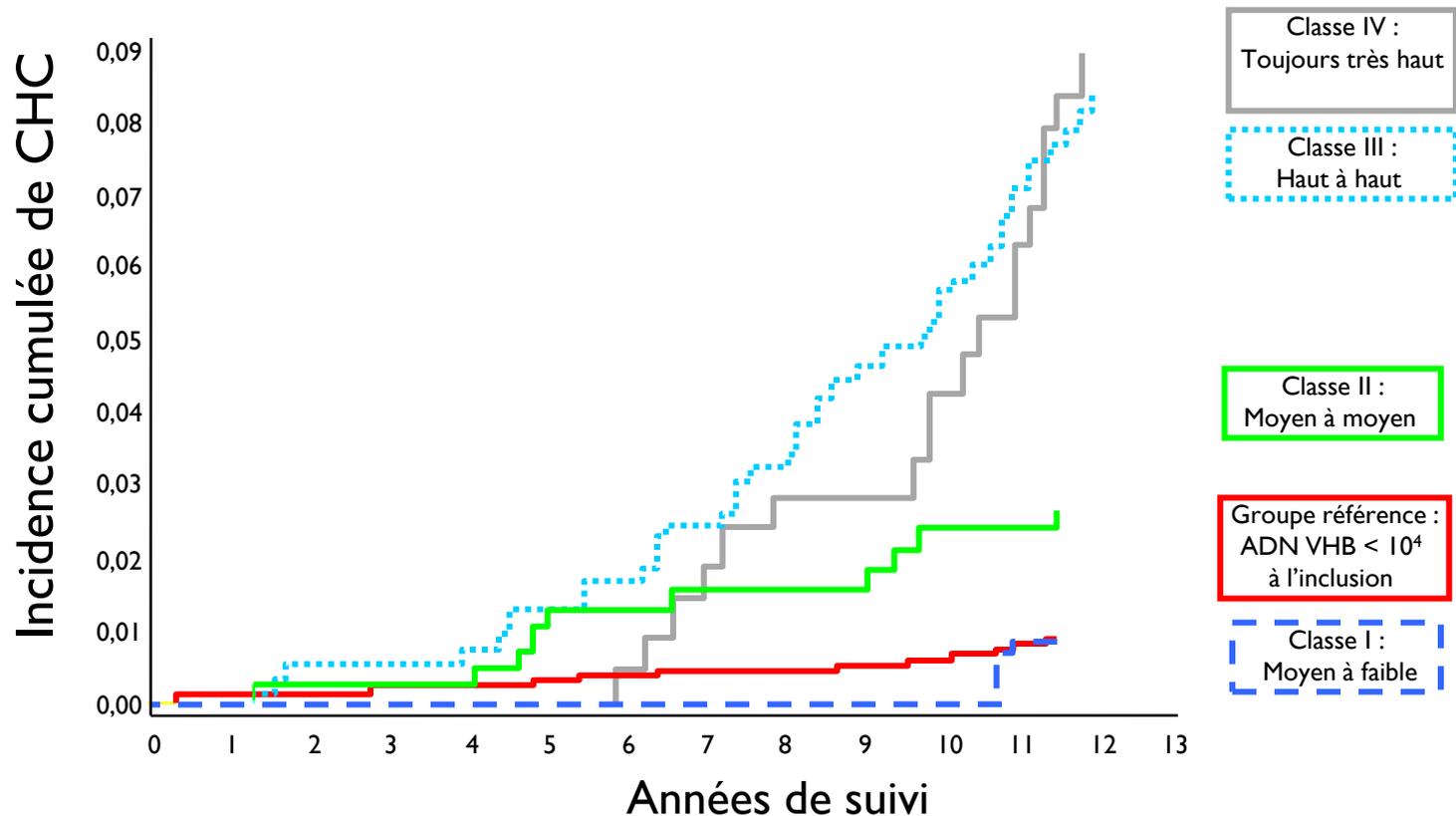
✓ le décès

Possible si contrôle de la réplication virale

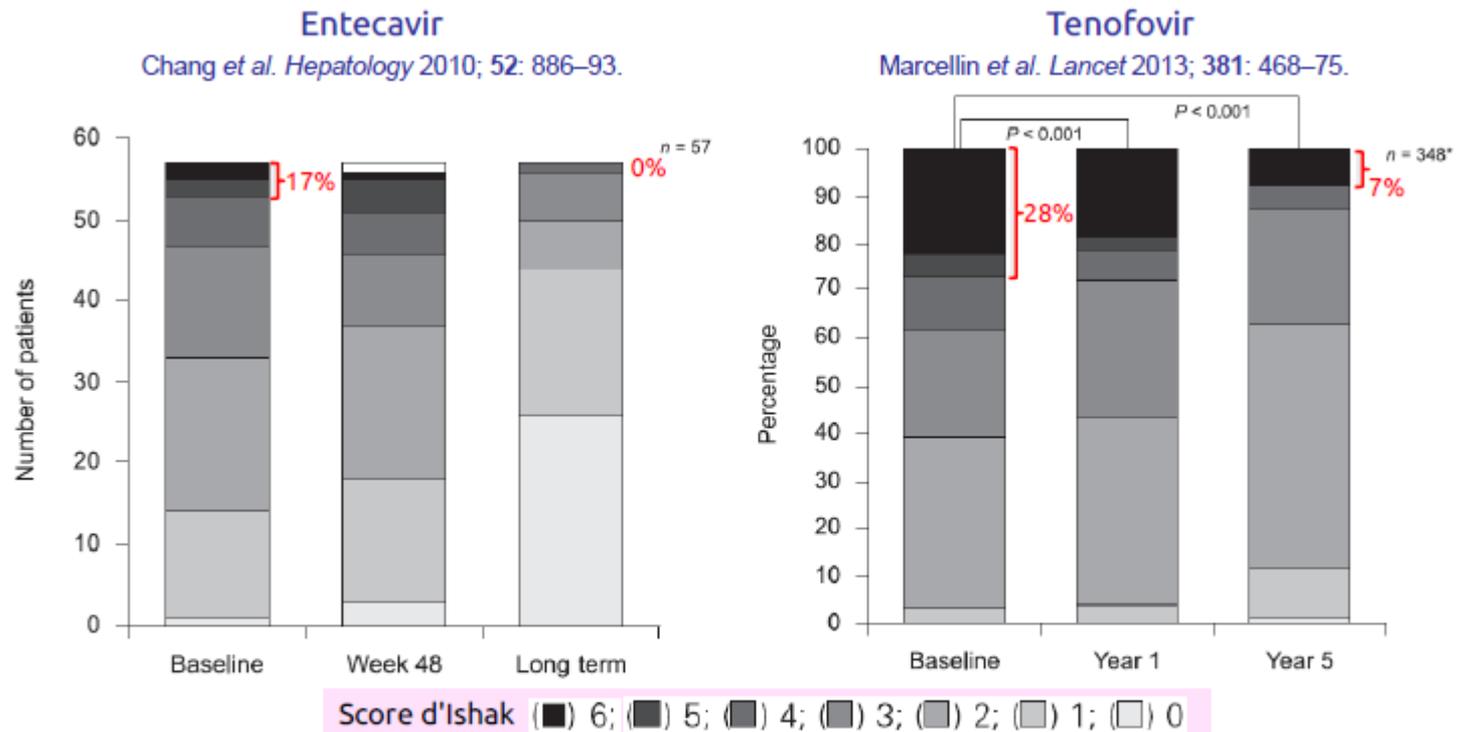


Suppression virale = diminution du risque de CHC : étude REVEAL

- Cohorte Taiwan 28 820 sujets : 3 309 patients ADN VHB+ suivi 11,4 ans
 - 86,1 % AgHBe- et 13,9 % AgHBe+
- 1 289 patients ADN VHB > 10⁴ c/ml ont eu plusieurs mesures ADN VHB
- Nouvelle analyse en tenant compte de l'évolution dans le temps ADN VHB



Traitements prolongés : régression de la cirrhose



Régression de la cirrhose : moins de transplantations hépatiques, survie améliorée

But du traitement

- Ce but peut être atteint
 - Par une suppression prolongée de la réplication virale B
 - Amélioration histologique du foie qui réduit le risque de développer une cirrhose ou un hépatocarcinome

Objectifs du traitement

Probabilité

- Idéalement : éradication virale (utopique ?)
- Réponse clinique : prévention (réversion) de la cirrhose, de la décompensation hépatique, du CHC.
- Réponse biochimique : normalisation des transaminases
- Réponse histologique : amélioration du score Métavir ou de l'index d'activité
- Réponse virologique:
 - un contrôle complet de la réplication virale : CV aussi basse que possible ("PCR" négative sous NUC ou <2000 UI/mL sous IFN à 6 mois)
 - réponse virologique soutenue chez les patients sous thérapie de longue durée sans séroconversion Hbe
 - Réponse virologique prolongée à l'arrêt du traitement
- Réponse sérologique:
 - Perte de l'Ag HBe chez patients HBe+
 - Perte prolongée de l'Ag HBs et mieux, séroconversion « s » +++
- Réponse complète ! (réponse virologique + perte Ag HBs)

Indications du traitement

- Mêmes indications pour les patients Ag Hbe positifs et négatifs
- ADN-VHB > 2000 UI/ml
- Et/ou ASAT/ALAT > Normale
- Atteinte hépatique :
 - activité nécrotico-inflammatoire modérée à sévère et/ou atteinte de fibrose au moins modérée
 - Score métavir > A2F2 (biopsie hépatique ou marqueurs indirects de fibrose)

Groupes particuliers

Patients immunotolérants

- Généralement pas d'indication au traitement
- Chez les patients Ag Hbe (+), discuter le traitement si
 - Age > 30 ans
 - Histoire familial de CHC ou de cirrhose



Patients cirrhotiques

- Si cirrhose évidente :
 - Si ALAT > 2N et PCR VHB > 20,000 IU/ml : traitement même en l'absence de biopsie
 - Biopsie contributive mais ne change pas l'indication du traitement
 - Mesure de fibrose non invasive possible
- Cirrhose compensée : traitement quelque soit le niveau d'ALAT
- Cirrhose décompensée : traitement antiviral urgent et envisager la transplantation hépatique

Quelles molécules disponibles

- **Interféron**

- Activité antivirale et immuno-modulatrice
 - Standard
 - Pegylé, forme retard (IFN- α 2a, Pegasys, 180 μ g/semaine)

- **Analogues nucléosidiques**

- Activité inhibitrice de la polymérase virale (transcription inverse)
 - **Entécavir** (Baraclude, 0,5 – 1 mg/j);
 - 3TC : **lamivudine** (Zeffix, 100 mg/j); **LdT, Telbivudine** (Sebivo, 600mg/j)

- **Analogues nucléotidiques**

- Activité inhibitrice de la polymérase virale (transcription inverse)
 - **Ténofovir** (Viréad, 280mg/j)
 - **Adéfovir** (Hepséra, 10 mg/j)

Options thérapeutiques

- Traitement d'une durée limitée avec interféron pégylé
- Traitement au long cours avec des NUCs

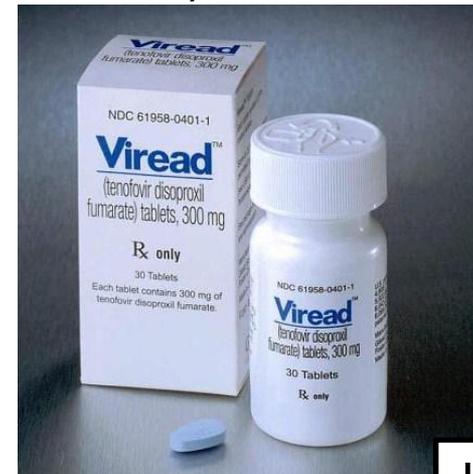
Interféron vs NUCs

Peg-interféron alfa-2a



I injection SC 180 µg I/semaine

Ténofovir (TDF) disoproxil (Viréad®)



OU

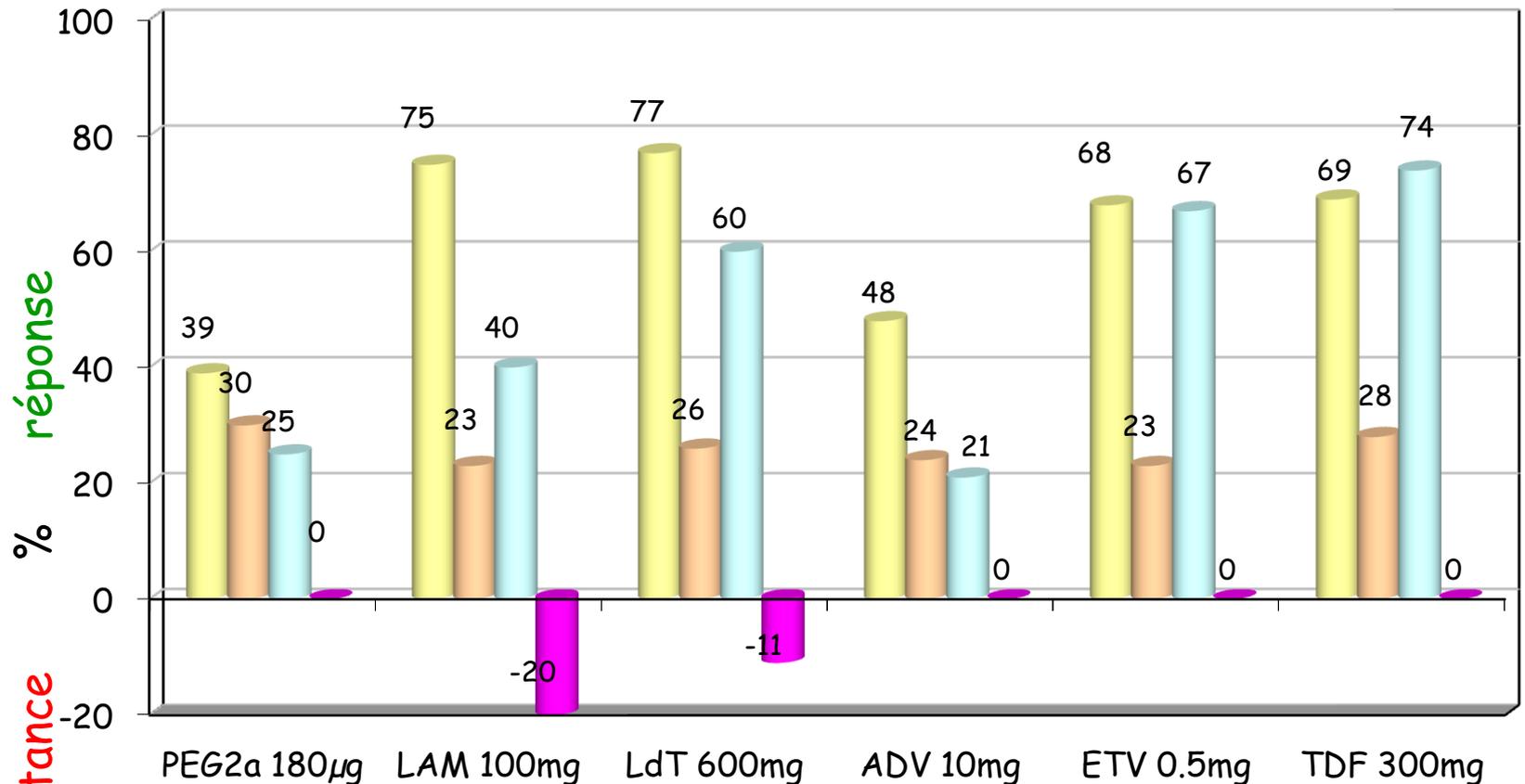
I comprimé par jour



Entecavir (ETV) (Baraclude®)

COMPARAISON DES DIFFERENTS TRAITEMENTS

■ ALAT Normal. ■ Perte HBe ■ PCR HBV négative ■ Résistance

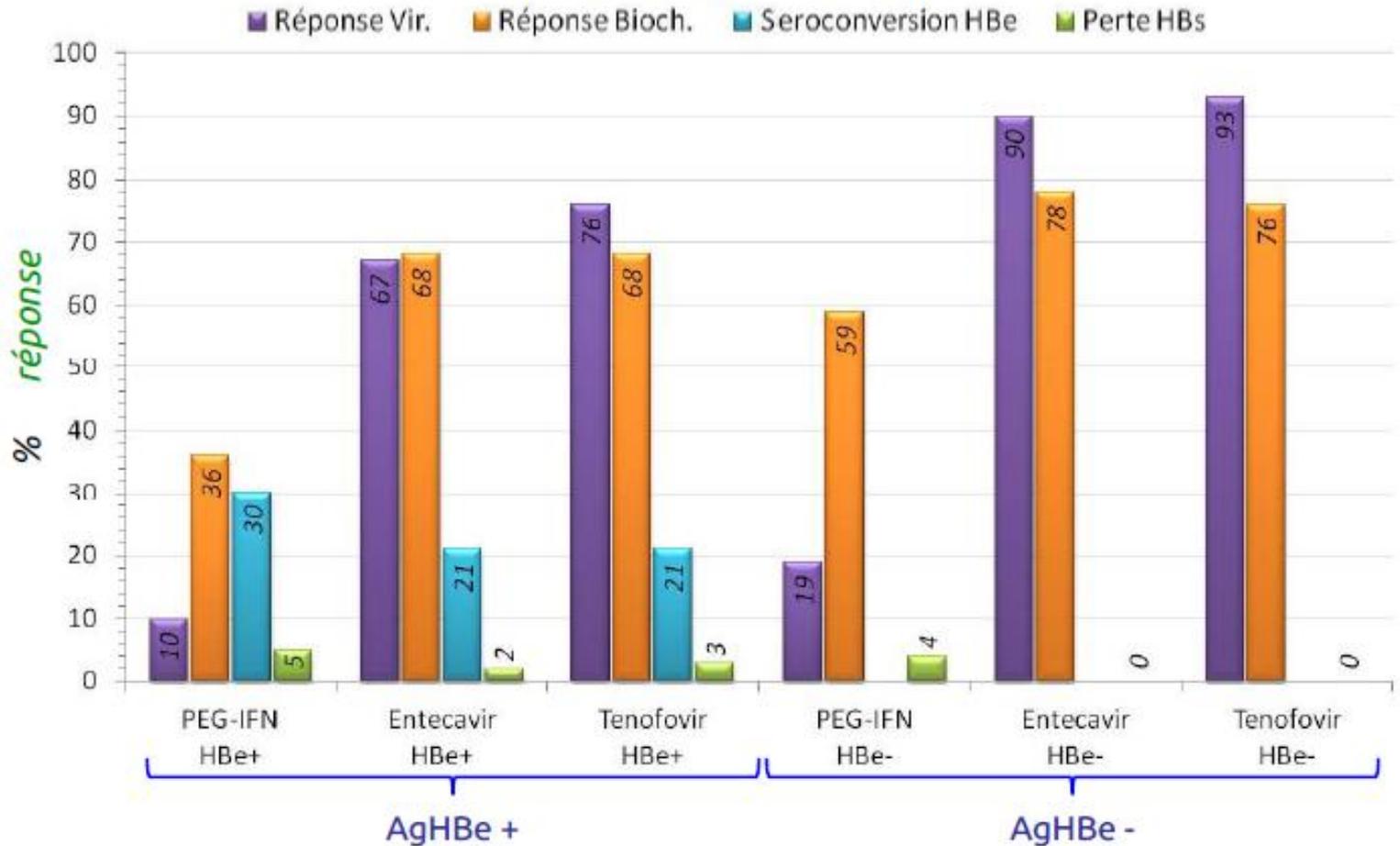


Résistance

Résistance, perte de l'Ag HBe, indétectabilité de l'ADN VHB dans les essais cliniques internationaux – 1 an de traitement

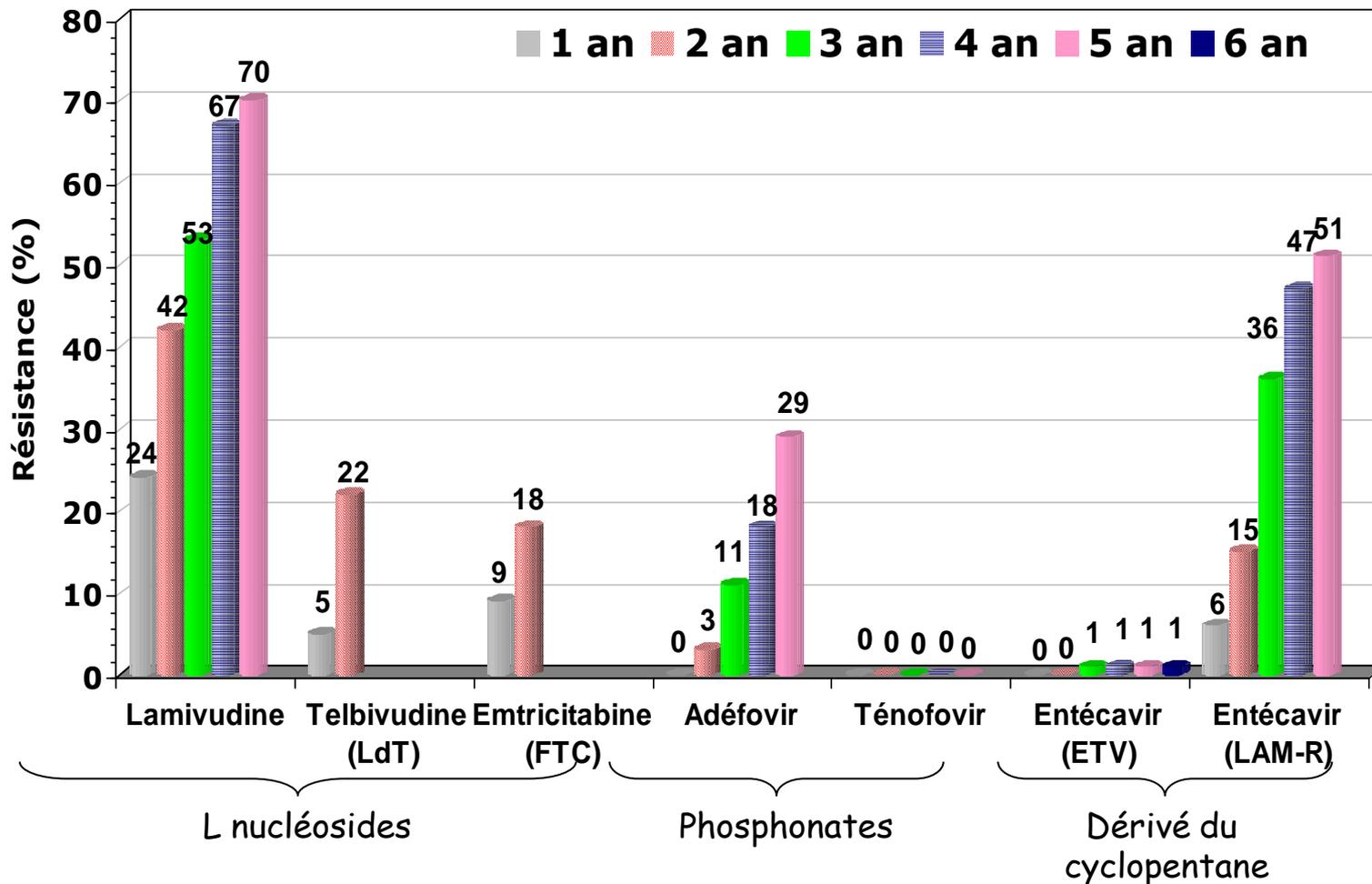
PEG-IFN ou nouveaux analogues ?

Efficacité comparée à 1 an



Acquisition d'une résistance au traitement

Près de 90% des patients observants à leurs traitements (AN de 2ème génération) ont une charge virale indétectable mais échappement



PEG-IFN ou nouveaux analogues ?

PEG-IFN

- ✓Durée limitée
- ✓Pas de résistance
- ✓Taux de séroconversion HBe et HBs

- ✓Effet antiviral modeste
- ✓Disparités HBe+/- ; génotypes
- ✓Tolérance médiocre
- ✓Effets secondaires parfois sévères
- ✓Attention chez le cirrhotique
- ✓Suivi biologique fréquent
- ✓Injectable
- ✓Conservation au réfrigérateur

Co-infection VHD

Analogues (ETV-TDF)

- ✓Efficacité antivirale indépendante du statut HBe et du génotype
- ✓Très bonne tolérance
- ✓Administration orale
- ✓Amélioration fibrose / CHC
- ✓Suivi biologique limité

- ✓Durée (à vie ?)
- ✓Tolérance à très long terme ?

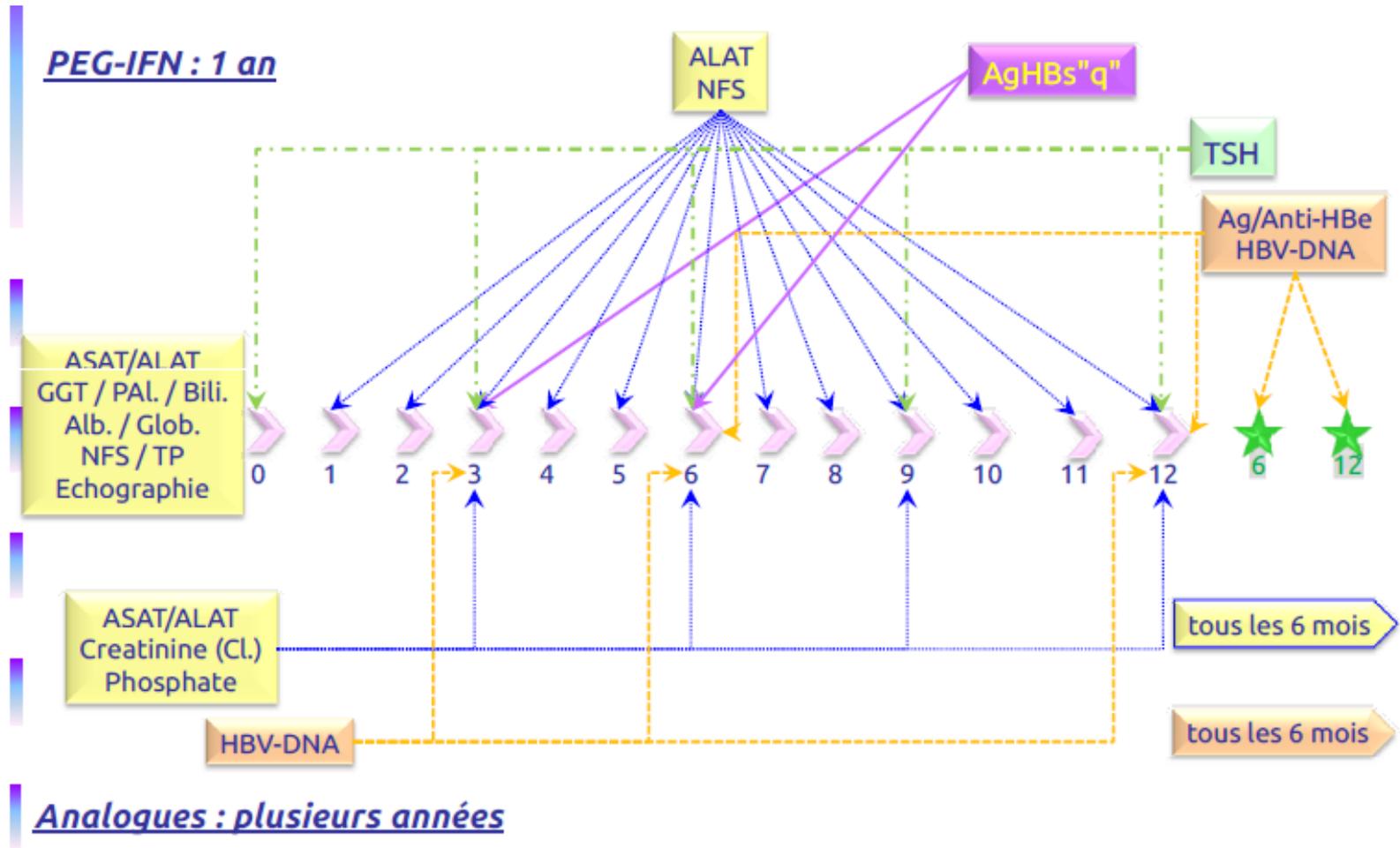
Peu d'études réalisées en Afrique

Prix

210 euro par semaine
Sur 1 an : ~10.000 euro

20 euro par mois
Sur 1 an : 240 euro

IFN ou Analogues : des différences notables de suivi



Interféron pégylé

- Durée : 48 semaines
- AgHbe positif : Séroconversion sur le système « e »
- Alat > 3N
- ADN-VHB < $2 \cdot 10^8$ IU/mL
- génotypes A et B
- PBH > A2 Mx

Suivi biologique

en cours de traitement

- **Suivi biochimique pour les patients traités par IFN alpha ou IFN PEG**
 - Transaminases, NFS à 15 jours du début du traitement, à 1 mois puis tous les mois.
 - TSH tous les 3 mois.
- **Suivi virologique quel que soit le statut de l'Ag HBe**
 - ADN du VHB tous les 3 mois.

Suivi sérologique en cours de traitement

Si patient Ag HBe positif

- Ag HBe tous les 6 mois
- si négativation de l'Ag HBe: Ag HBe et Ac anti-HBe/ 6 mois
- si Ac anti-HBe positif (séroconversion HBe), Ag HBs /6 mois
- si négativation de l'Ag HBs: Ag HBs, + Ac HBs /6 mois
- si séroconversion HBs, Ac HBs/3 mois la première année.

Si patient Ac HBe positif et Ag HBe négatif

- Ag HBs /6 mois
- si négativation de l'Ag HBs: Ag HBs, + Ac HBs /6 mois
- si séroconversion HBs, Ac HBs/3 mois la première année.

Suivi biologique

Après traitement par IFN PEG

- **Suivi biochimique**
 - Transaminases /3 mois.
- **Suivi virologique**
- ADN du VHB /3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois.
- Si diminution de l'ADN du VHB < 100 000 copies/ml : Ag HBe.
- **Suivi sérologique** : idem

Réponse à un traitement par Interféron pégylé

Absence de réponse primaire	Décroissance de la PCR VHB $< 1\log_{10}$ IU/mL à 3 mois du début du traitement (12 semaines)
Réponse virologique	Diminution de la PCR VHB < 2000 IU/mL à 6 mois de traitement (24 semaines)
Réponse sérologique	Séroconversion HBe chez les patients Ac Hbe (+)

Quantification de l'Ag HBs dans l'infection HBV

- Patients Ag Hbe (+)
 - Séroconversion Ag Hbe plus fréquente observée chez les patients avec titre Ag HBs < 1500 IU/ml à 12 ou 24 (valeur prédictive positive ~55% et négative ~75%).
 - Absence de diminution du titre à 12 semaines :VPN de 97% pour la réponse virologique soutenue et la négativation de l'Ag HBs
- Patients Ag Hbe (-)
 - Absence de diminution de l'Ag HBs de < 2 log10 à 12 ou 24 semaines est prédictif d'une absence de réponse virologique soutenue à 84–100%

- Gane E, et al. NEPTUNE study. *J Hepatol.* 2011
- Sonneveld MJ, et al. *Hepatology* 2010;
- Lampertico P, Liaw YF. *Gut* 2012

Traitement avec les NUCs

On sait quand on commence mais pas quand on s'arrête

- Durée du traitement imprévisible
- Dans la majorité des cas, traitement long...en particulier chez les patients qui ne modifient pas leur profil sérologique
- Surveillance sérologique, virologique et biochimique
 - En cas de séroconversion, poursuite du traitement 6 mois au delà de la séroconversion
 - ADN-VHB < au seuil de quantification
- Facteurs prédictifs de séroconversion si :
 - Alat > 3N
 - ADN-VHB < $2 \cdot 10^6$ IU/mL

Suivi biologique en cours de traitement



- **Suivi biochimique pour le ténofovir**
 - Transaminases /3 mois.
 - Créatininémie /3 mois
- **Suivi virologique quel que soit le statut de l'Ag HBe**
 - ADN du VHB tous les 3 mois.

Suivi sérologique en cours de traitement

Si patient Ag HBe positif

- Ag HBe tous les 6 mois
- si négativation de l'Ag HBe: Ag HBe et Ac anti-HBe/ 6 mois
- si Ac anti-HBe positif (séroconversion HBe), Ag HBs /6 mois
- si négativation de l'Ag HBs: Ag HBs, + Ac HBs /6 mois
- si séroconversion HBs, Ac HBs/3 mois la première année.

Si patient Ac HBe positif et Ag HBe négatif

- Ag HBs /6 mois
- si négativation de l'Ag HBs: Ag HBs, + Ac HBs /6 mois
- si séroconversion HBs, Ac HBs/3 mois la première année.

Réponse à un traitement avec NUCs

Réponse virologique	PCR VHB < 12 UI/L à 48 semaines (1 an)
Absence de réponse primaire	Décroissance de la PCR VHB < 1log ₁₀ IU/mL à 3 mois du début du traitement (12 semaines)
Réponse virologique partielle	Diminution de la PCR VHB >1 log ₁₀ IU/mL mais toujours détectable à 24 or 48 semaines
Echappement virologique	Elevation de la PCR VHB >1 log ₁₀ IU/mL par rapport au nadir
Résistance aux NUCs	Sélection de variants de VHB ^{porteurs} de mutation conférant une diminution de sensibilité aux NUC(s)

Suivi biologique

Patients non traités

- **Suivi biochimique**

- Transaminases /3 mois la première année puis /6 mois.
- Gamma-GT et TP/6 mois.
- Alpha-foetoprotéine / 1 an, sauf patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère.
- Marqueur de fibrose 1/an?

- **Échographie abdominale**

- 1/an, sauf patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère.

- **Suivi virologique**

- ADN du VHB et Ag HBe tous les ans.

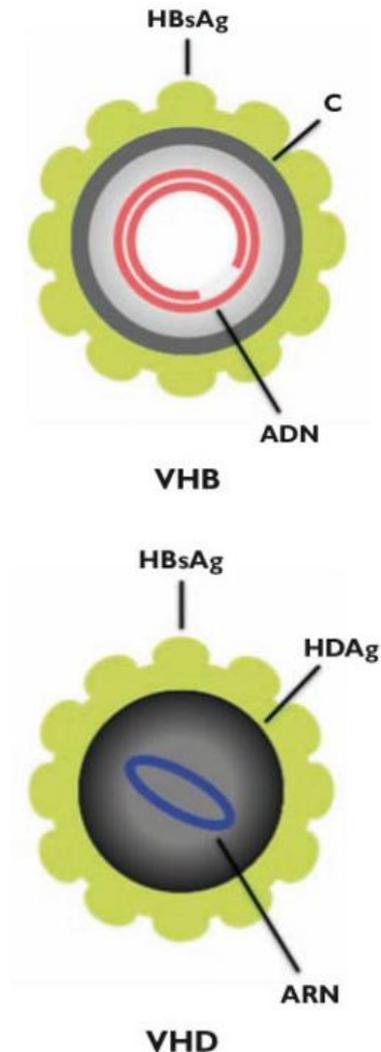
Suivi biologique

Chez les patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère (stades* F3-F4)

- Échographie abdominale et alpha-foetoprotéine /6 mois.
- Fibroscopie OGD / 1 à 3 ans (dépend du contexte clinique et notamment de la taille des varices oesogastriques).

Traitement de la co-infection VHB – VHD (hépatite delta)

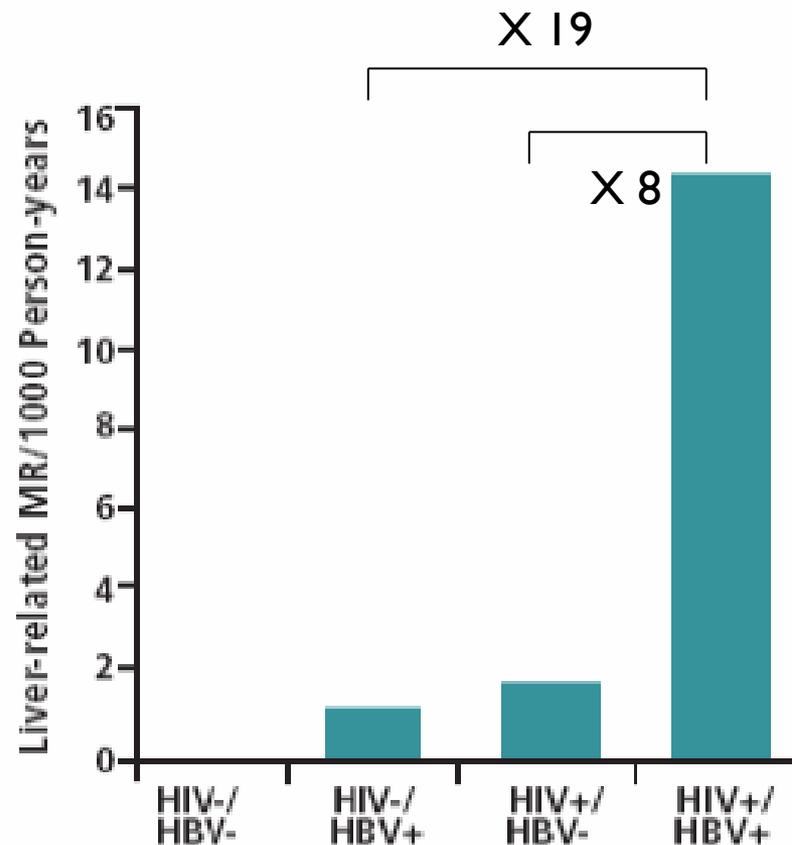
- Peu de choses dans la littérature, pas de recommandations
- Interféron alpha pégylé SC 1 fois par semaine pour > 48 semaines = seul traitement efficace
- NUCs = inefficaces
- 3 conditions :
 - réplication VHD active
 - Atteinte hépatique avec activité inflammatoire
 - Absence de contre-indications à l'IFN



Traitement de la co-infection VHB – VHD (hépatite delta)

- Réponse virologique soutenue chez 25 à 40% des patients
- Si virémie persistante à 48 semaines (PCR +) avec IgM anti-VHD (+) : peu de chance de répondre au traitement
- Si ↓ de la PCR ARN VHD et du titre des IgM anti VHD, normalisation des transaminases, diminution du titre Ag HBs : prolonger le traitement à 72 semaines voir au delà.
- Chez les patients avec AND VHB élevé, on peut rajouter un NUC pour inhiber la réplication virale
 - d'emblée
 - en l'absence de réponse à 3 ou 6 mois
 - À la fin du traitement après succès sur VHD

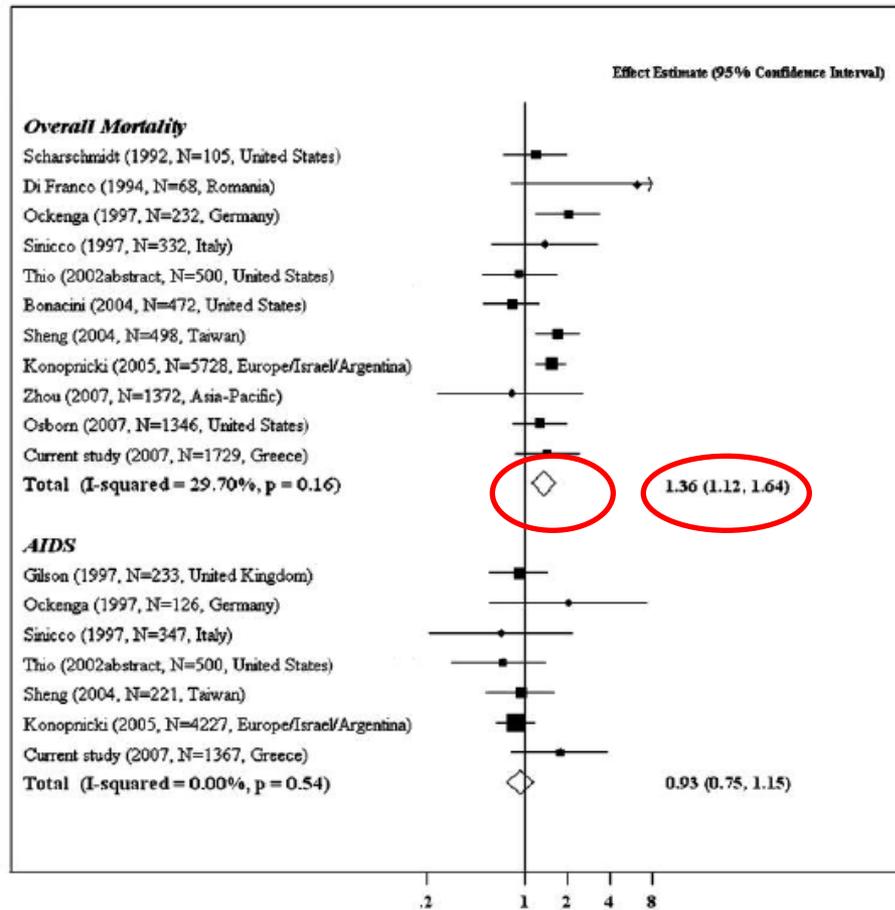
Co-infection VIH - VHB



HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)

Chloe L Thio, Eric C Seaberg, Richard Skolasky Jr, John Phair, Barbara Visscher, Alvaro Muñoz, David L Thomas

Co-infection VIH – VHB : surmortalité



multicenter cohort + meta-analysis of 12 382 patients, either HIV+ or HIV/HBV

→ 36% excess risk of dying (all cause) if HBs pos. compared to HBs neg.

Traitement de la co-infection VHB – VIH

- Ténofovir = choix préférentiel
 - si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine,
 - utilisation du ténofovir comme seul agent anti-VHB possible
- Entécavir
 - peut être utilisé chez les patients intolérants au ténofovir
 - efficacité limitée à long terme chez les patients infectés
- Ne pas utiliser l'emtricitabine ou la lamivudine en monothérapie anti-VHB

Conclusion

- Infection très fréquente en Mauritanie à potentiel évolutif létal
- Notion abstraite pour les patients
- Interféron vs. NUCs
 - Durée de traitement
 - Prix
 - Efficacité
 - Différent type de réponse
- Fréquence et gravité de la co-infection VHD
- Dépistage

Merci de votre attention!

Remerciements pour leurs diapositives:

- Dr Vincent Thibaud (virologie Pitié-Salpêtrière)
- Dr MA Valantin (MIT Pitié-Salpêtrière)



شكرا

Dr Loïc Epelboin
Service de Maladies Infectieuses
et Tropicales
Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris
epelboincerh@hotmail.fr