



The background image shows a harbor scene in Copenhagen, Denmark. In the foreground, several traditional wooden sailing boats (sloops) are docked along the quay. The boats have tall masts and complex rigging. Behind the boats, a row of colorful, multi-story buildings lines the waterfront. The buildings are painted in various colors including blue, red, yellow, and white, with many windows. The sky is overcast and grey.

TRAITEMENT HEPATITE B en 2009

**recommandations
Européennes**

**Copenhagen
Avril 2009**

Diagnostic d'une hépatite chronique B

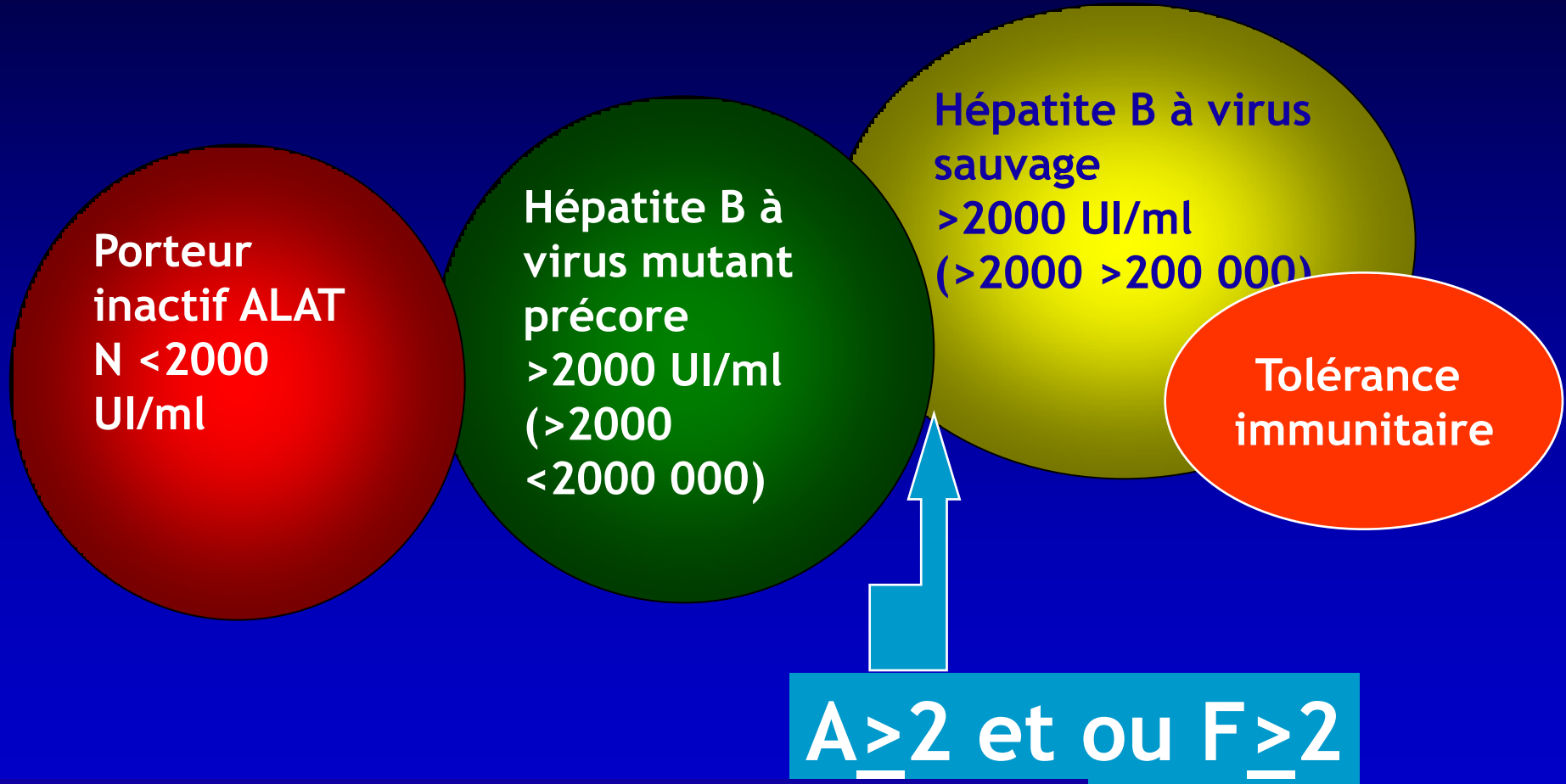
Transaminases	Ag HBe	Ac anti-HBe	ADN du VHB	Interprétation
N ou 	+	-	>2000 UI/ml (>200 000)	Hépatite chronique B (Virus sauvage)
N ou  (fluctuantes)	-	+	>2000 UI/ml (<2000 000)	Hépatite chronique B mutant précore
N (constantes)	-	+	< 2000 UI/ml	Portage inactif

Patients Ag HBe-

L'histologie reste un critère fondamental

*plusieurs dosages nécessaires

QUI ne pas traiter ?



Le suivi biochimique et virologique
L'histologie reste un critère fondamental

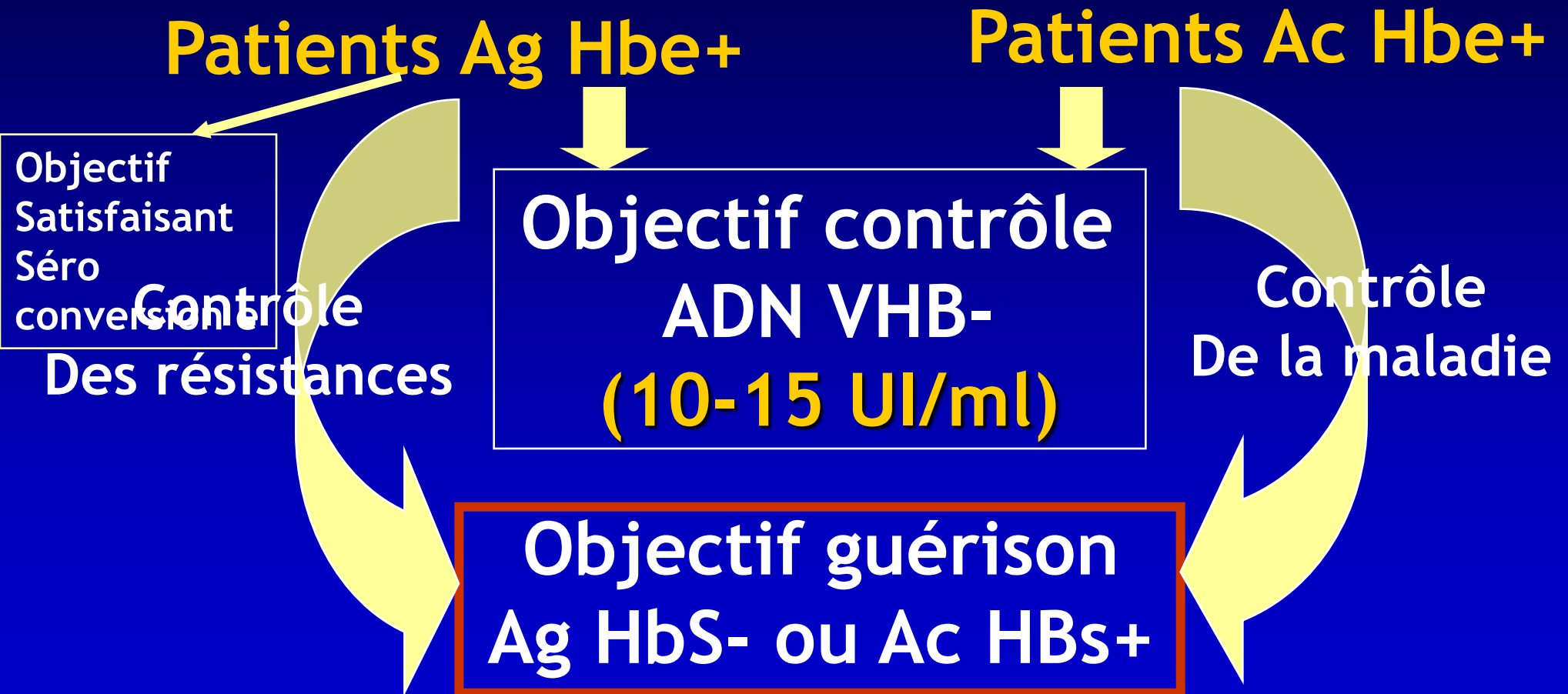
Objectif du traitement de l'hépatite B chronique

1- traiter la maladie

- Améliorer la qualité de vie et la survie en prévenant la progression de la maladie vers:
 - la cirrhose,
 - la cirrhose décompensée,
 - une hépatopathie au stade terminal,
 - un carcinome hépatocellulaire
 - le décès

Buts du traitement de l'hépatite B chronique

2- objectifs virologiques



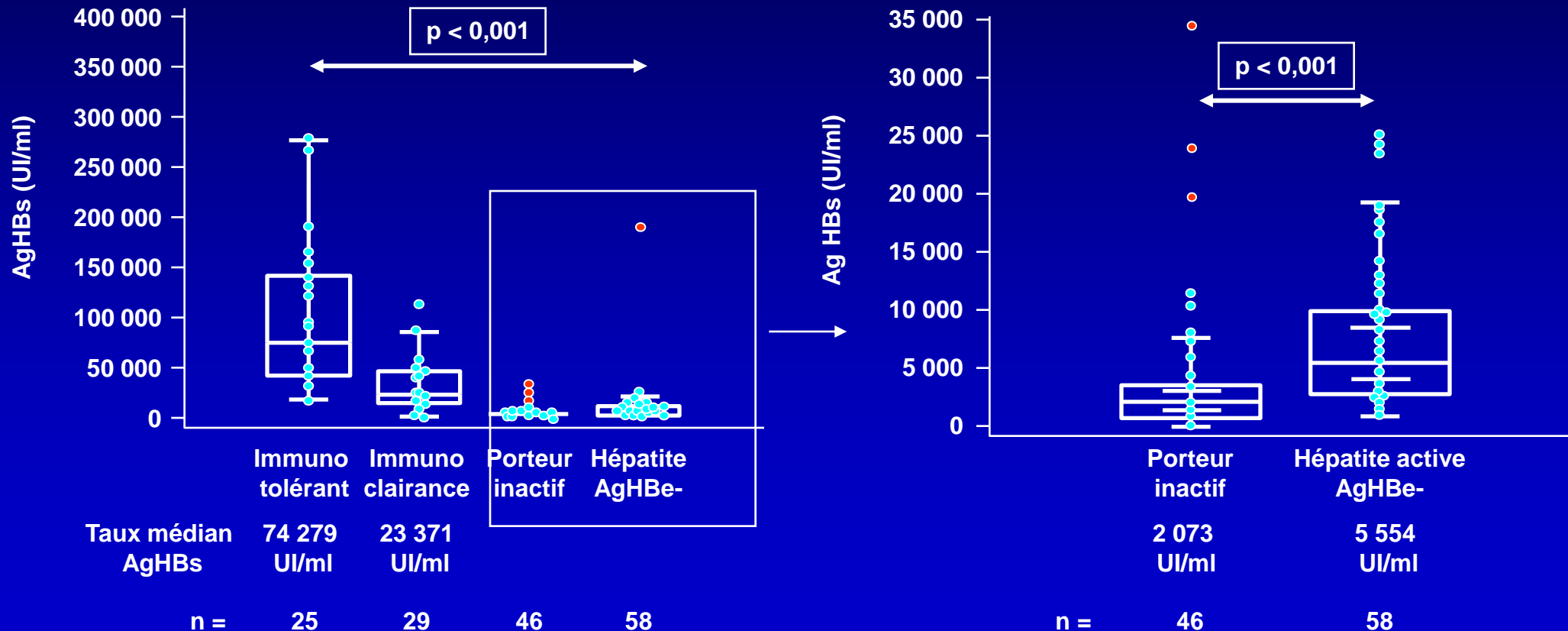
TITRAGE DE L'AG HBS



- La clearance de l'Ag HbS est l'objectif guérison
- Le taux d'Ag HBs reflète le cccDNA intra-hépatique
(Voltz T, Gastroenterology 2007)
- Différencie porteurs inactifs et mutants précocore
- Prédit la séroconversion s au cours des ttt par IFN

Le titre de l'AgHBs varie au cours des différentes phases de l'hépatite chronique B

Concentration sanguine médiane en Ag HBs (UI/ml)



Cinétique de l'Ag HBs : rôle prédictif de la réponse à l'interféron

□ Un Ag HBs préttt < 10 000 UI/ml est prédictif de la Cl de l'Ag HBs

(Chan, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462-8)

□ La baisse du taux d'Ag HBs de plus de 0,5 log UI à S12 (VPP 89% et VPN 97%) et de plus d'un log à S24 (VPP 92% et VPN 97%) sont très prédictives de la clearance de l'Ag HbS à 3 et 5 ans

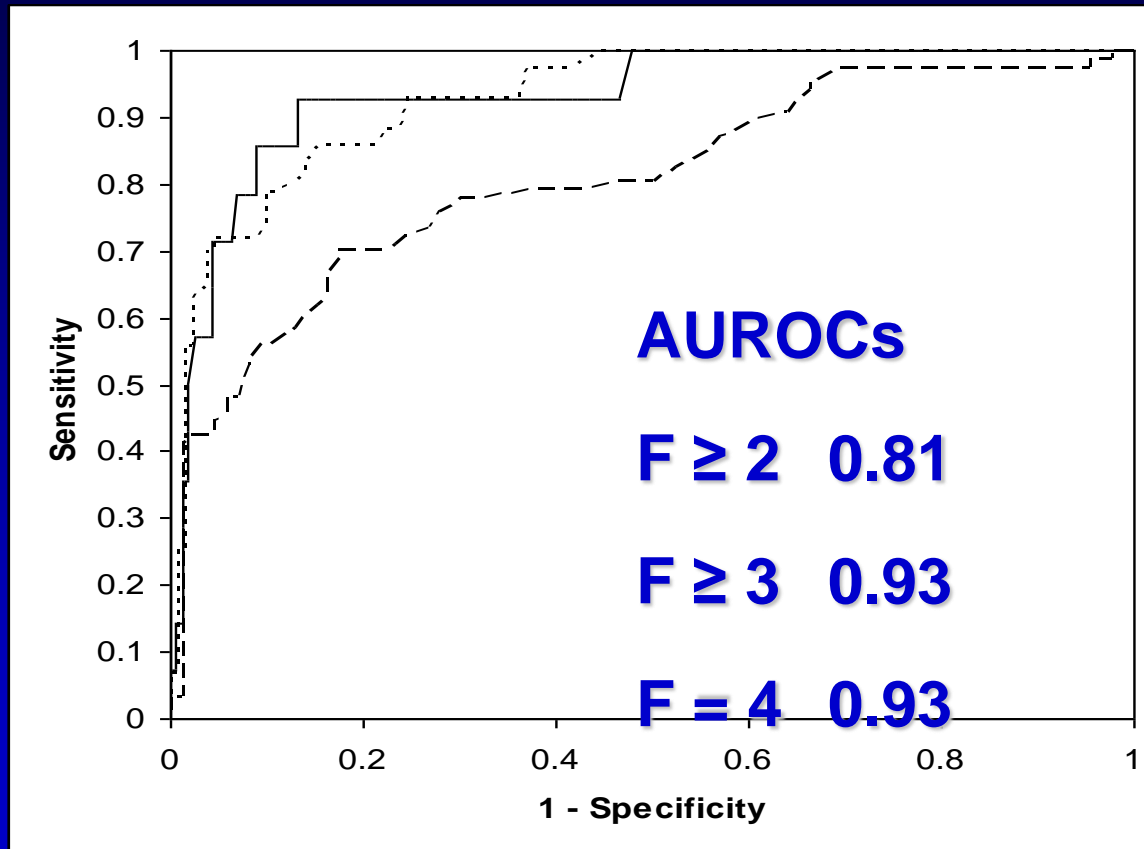
(Mouari et al, *Hepatology* 2009)

L' EVALUATION DE LA FIBROSE ET VHB

Les AMM des produits anti-viraux reposent sur un diagnostic de fibrose et/ou d'activité significative

Elastométrie et Hépatite B

performances diagnostiques



N= 173 patients VHB; F2-F4: 50%; F4: 8%

Hépatite B: seuils

VHC 7.1 / 8.7 9.5 12.5 / 14.5

PPV: 80%
NPV: 73%

PPV: 65%
NPV: 95%

PPV: 38%
NPV: 99%

7.2

8.1

11.0

3

F2

F3

F4

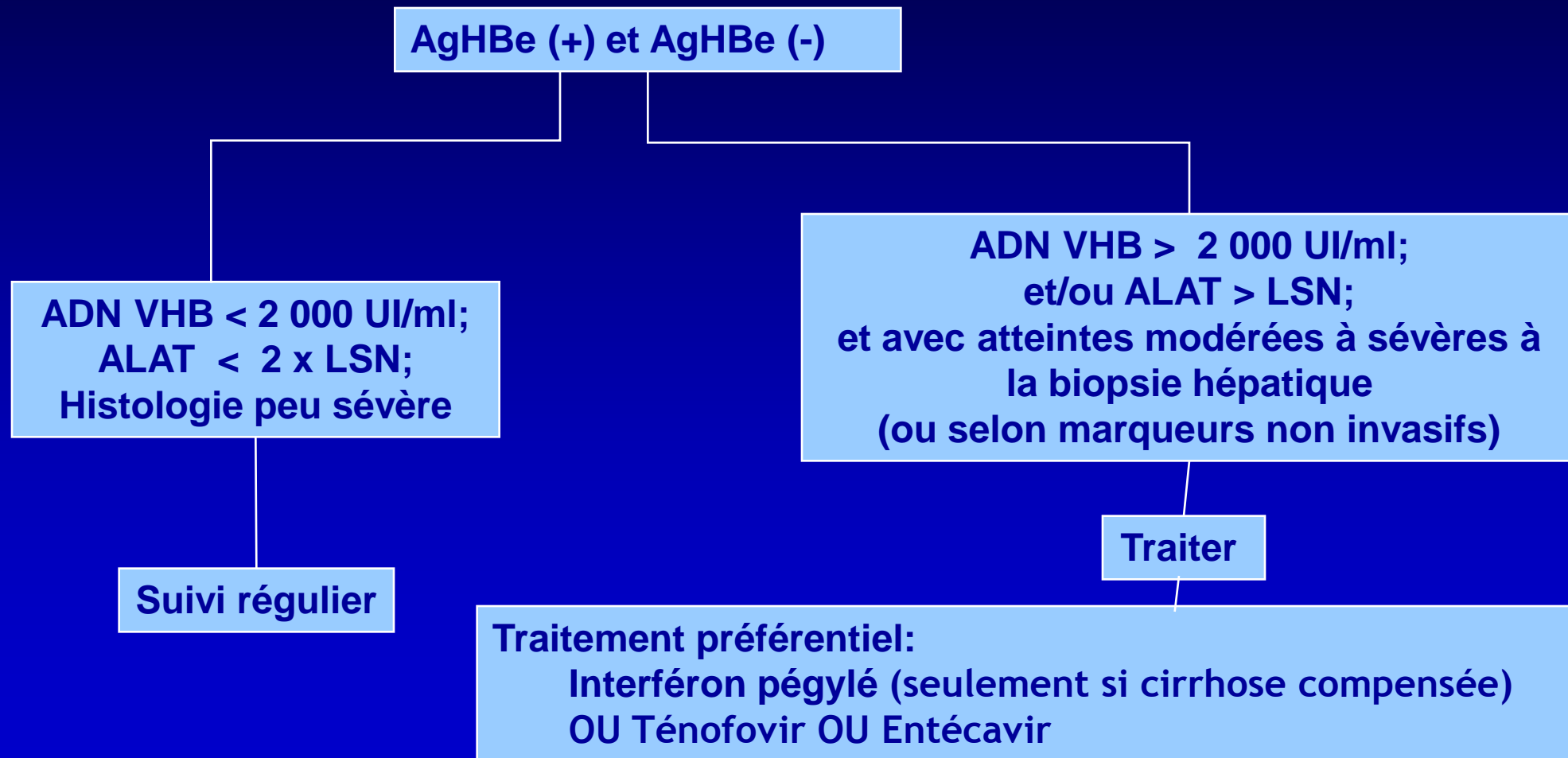
75 kPa

Conclusion

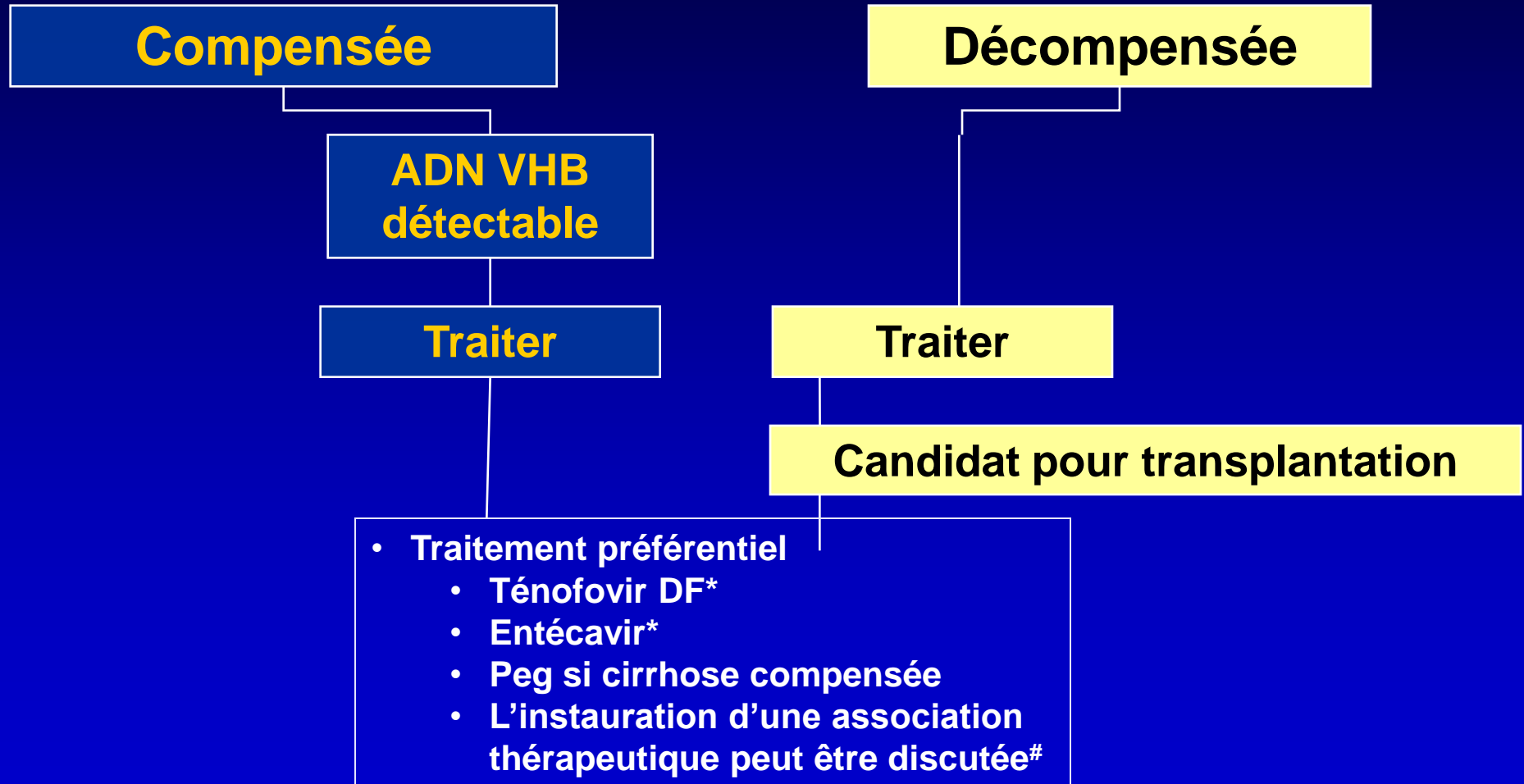
- Les tests non invasifs permettent d'aider à individualiser le portage chronique inactif (/cirrhose inactive)

ARBRES DECISIONNELS THERAPEUTIQUES

Arbre décisionnel : AgHBe positif ou AgHBe négatif



Cirrhose compensée et décompensée



*Pas de données dans la cirrhose décompensée

#Recommandé par certains experts

LES INTERFERONS

LES INTERFERONS

❖ **Taux de réponse** de 30 à 17%

Lau et al. NEJM 2005 ; Marcellin et al. NEJM 2004

❖ **Clearance de l'Ag HbS** de 11 et 10%

Marcellin EASL 2008, Abstr 103 ; Korevaar, AASLD 2007 (Abstr 991)

❖ **Facteurs prédictifs de réponse :**

charge virale <7 logs

ALAT > 3N *Lau et al. NEJM 2005*

Génotypes A et B *Janssen, Lancet 2005;365:123-129*

Activité élevée

❖ **Au cours du traitement,**

ADN VHB < 20 000 UI/ml à 12 sem

LES ANALOGUES

LES ANALOGUES DISPONIBLES

- Lamivudine (Zeffix®)
- Adefovir dipivoxil (Hepsera®)
- Entécavir (Baraclude®)
- Telbivudine (Sébivo®)
- Ténofovir (Viread®)

ANALYSE DES FACTEURS DE SURVENUE DE RESISTANCE

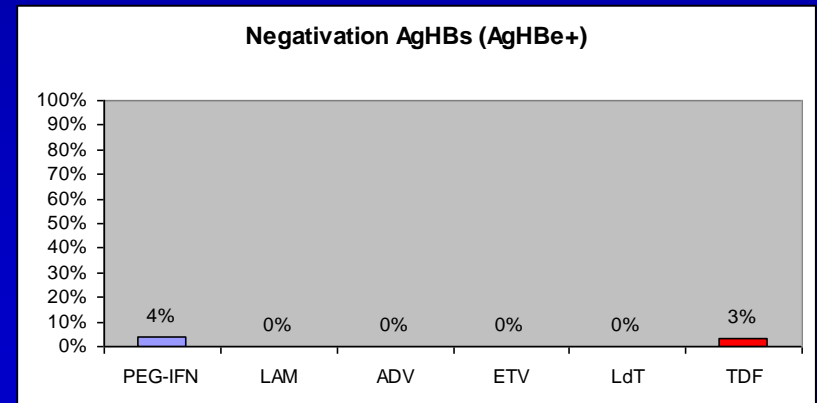
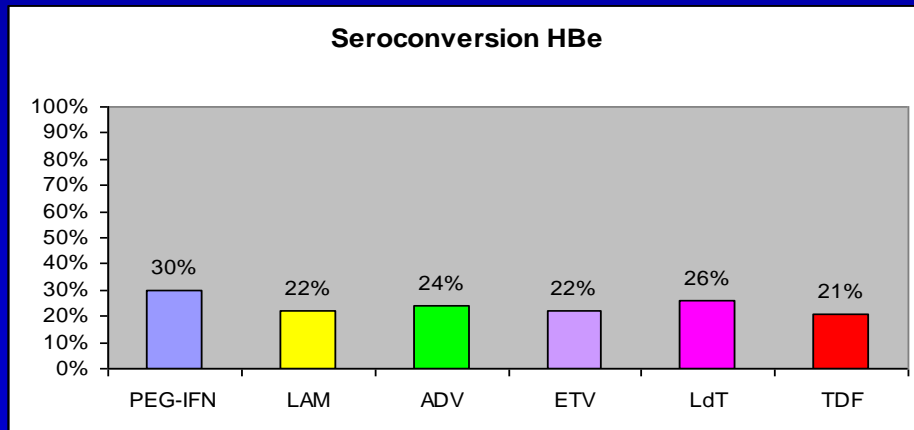
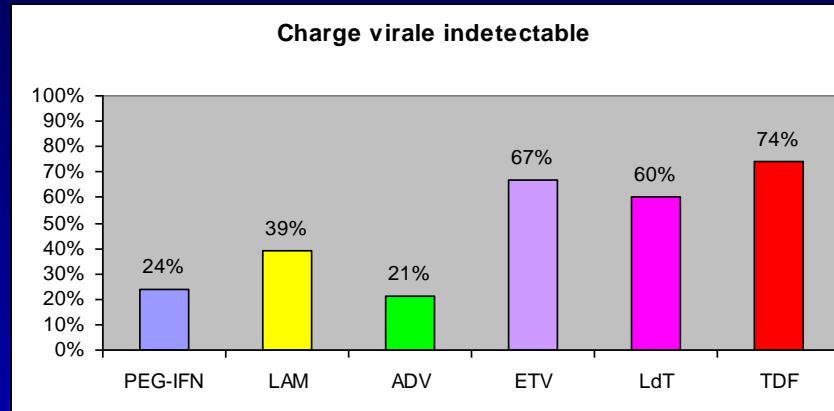
Puissance de la drogue et barrière génétique

Virémie pré-thérapeutique

Cinétique de la charge virale sous traitement

Indication des traitements

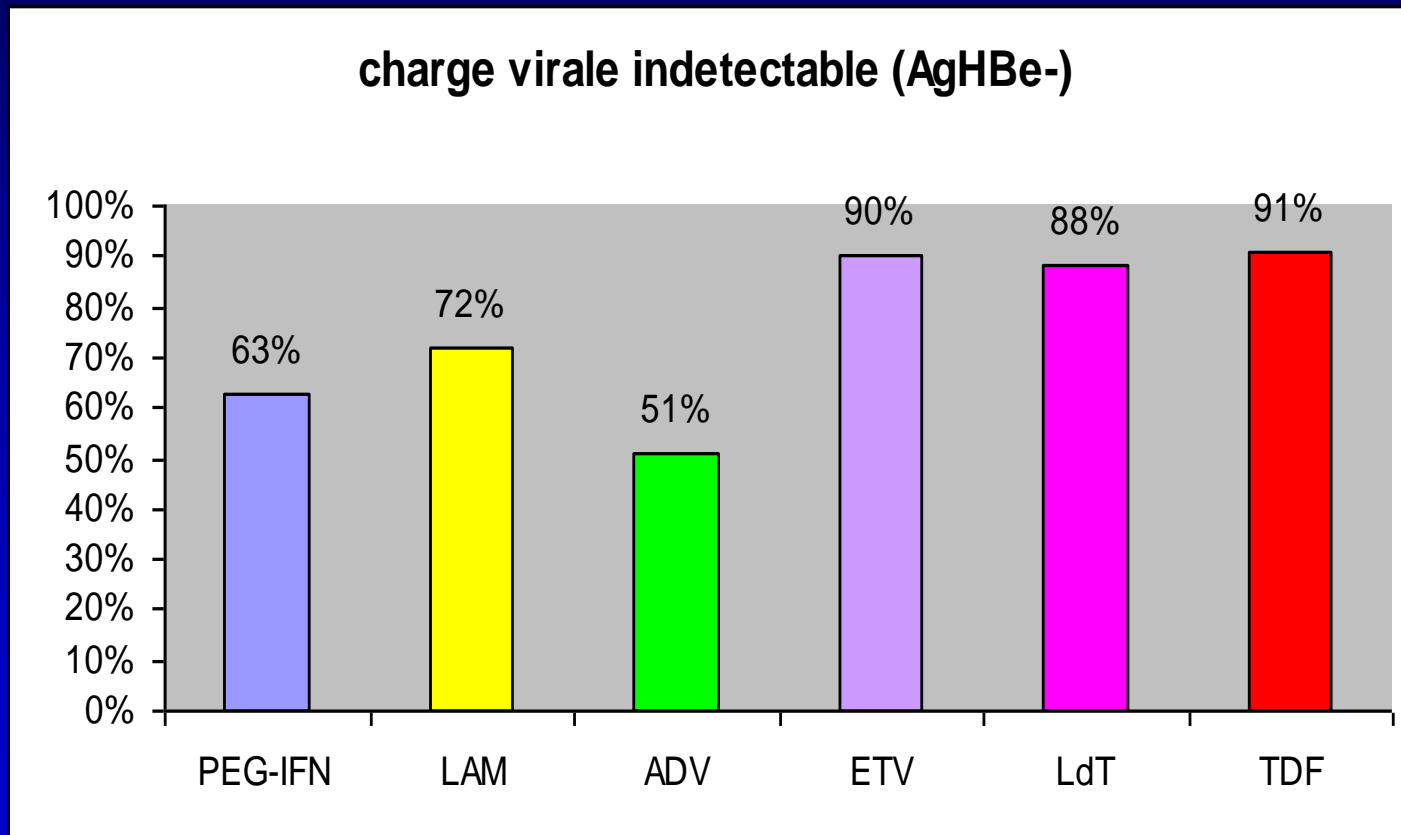
Résultats à 1 an, des thérapies actuelles population AgHBe+



Indication des traitements

Résultats à 1 an des thérapies actuelles

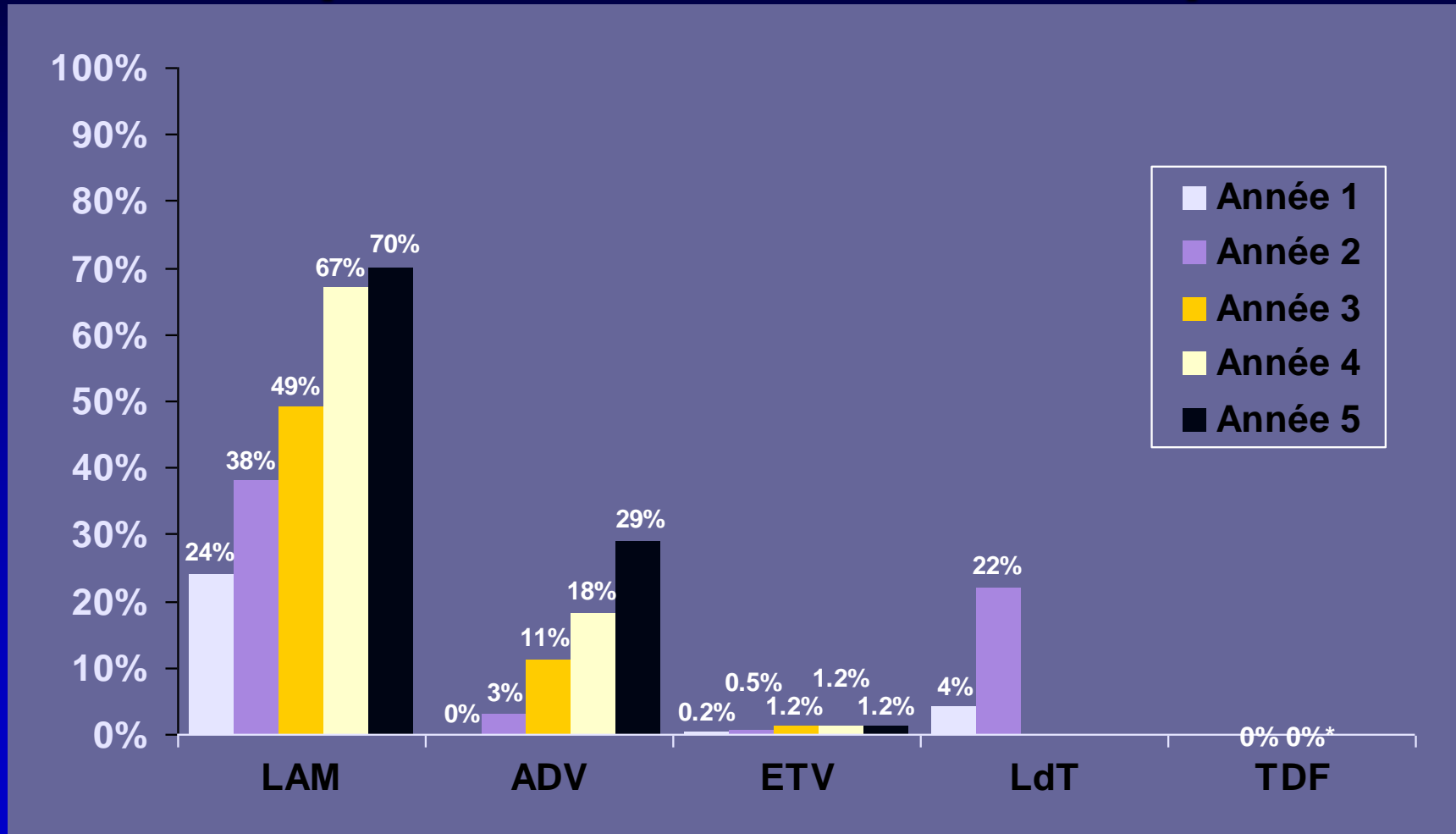
population AgHBe-



Facteurs prédictifs de réponse NUC

- Avant traitement
 - charge virale faible
 - ALAT élevée
 - Activité élevée
 - Au cours d'un traitement
 - Lamivudine, Telbivudine, ADN- 24S
 - Adéfovir, entécavir, ténofovir, ADN- 48S
- faible incidence des résistances*
séroconversion HBe
- Le génotype du VHB n'influence pas la réponse

Incidence cumulée de résistance du VHB chez des patients non traités auparavant



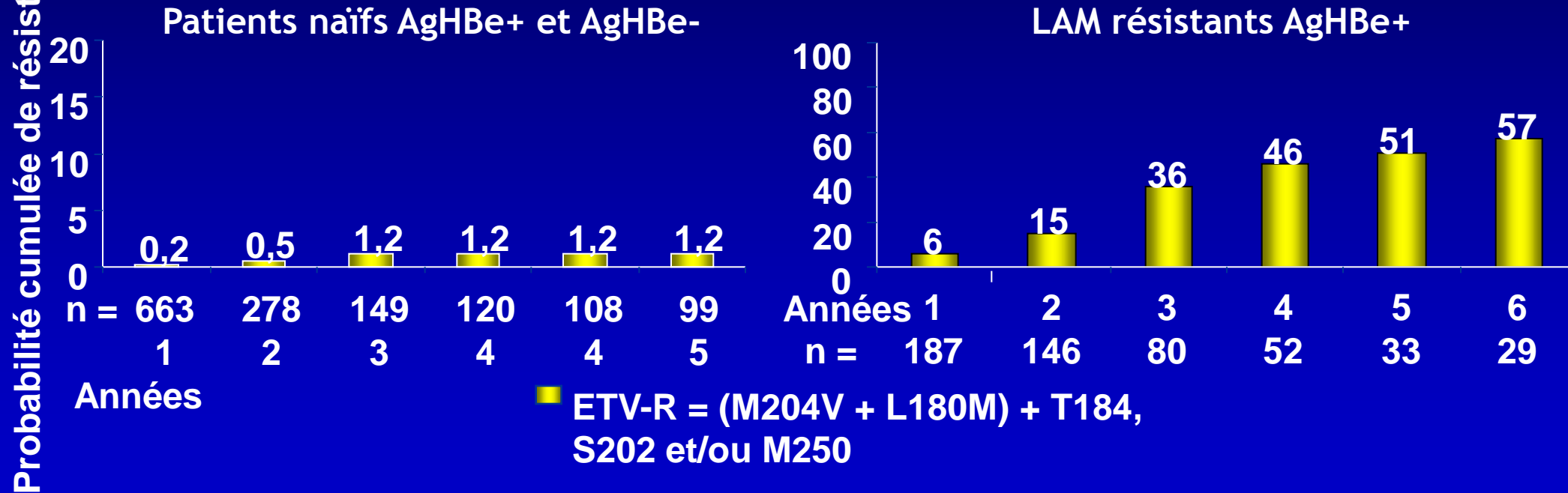
Ces essais ont été menés dans des populations différentes avec des critères de non inclusion différents et des critères d'évaluations

* les données à 96 semaines présentées à l'AASLD 2008

Profil de résistance de l'entecavir après 6 ans de traitement de l'hépatite B

- 2 cohortes de patients infectés par entecavir, naïfs (n = 663) ou lamR (n = 1326)

Résistance génotypique à l'entecavir



Effets secondaires potentiels / Que retenir?

- **ENTECAVIR**

La monothérapie entécavir doit être évitée chez les patients coinfectés VIH/VHB.

Effet carcinogène

- **TELBIVUDINE**

Augmentation du risque de myopathie et de myalgies décrite avec les statines

Augmentation du risque de neuropathie périphérique en association avec le peginterféron alpha 2a

- **TENOFOVIR :**

Tolérance établie sur 1,3 millions de patients-années d'exposition dans l'infection à VIH (6 années de données)

Tubulopathies chez le patient VIH

Monoinfecté : rien à 2 ans

Recommandations de prudence

Risque tératogène de la lamivudine et du ténofovir : des données rassurantes

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

1 ^{ère} 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 ^{ème} /3 ^{ème} 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

1° Toujours considérer la possibilité d'un traitement par peginterféron y compris chez les patients e-

génotype A ou B

taux d'ALAT élevés

HCC ou Cirrhose compensée

charge virale faible

2° En cas d'utilisation d'analogues :

Utiliser un analogue puissant avec barrière génétique de résistance élevée

Détecter soigneusement et régulièrement :

- la possibilité de survenue de résistance
- de réponse partielle
- de toxicité rénale au long cours (ADV)

Changer de stratégie avant d'avoir une remontée forte de la virémie

Reconsidérer systématiquement l'interféron dans cette nouvelle stratégie

3° Associations thérapeutiques?

Variants résistants, Cirrhose, Transplantation hépatique

Back up

**RESISTANCE COMMENT
JONGLER AVEC LES MOLECULES ?**

Résultats des tests de résistance croisée : absence de résistance croisée entre LAM et ADV, TNF

	Lamivudine ¹	Telbivudine ⁵	Entecavir ⁴	Adefovir ³	Tenofovir ⁶
Wild-type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	R	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181 T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
I169T + V173L + M250V*	R	R	R	S	S
T184G + S202II/G *	R	R	R	S	S

*: (+ L180M + M204I/V).

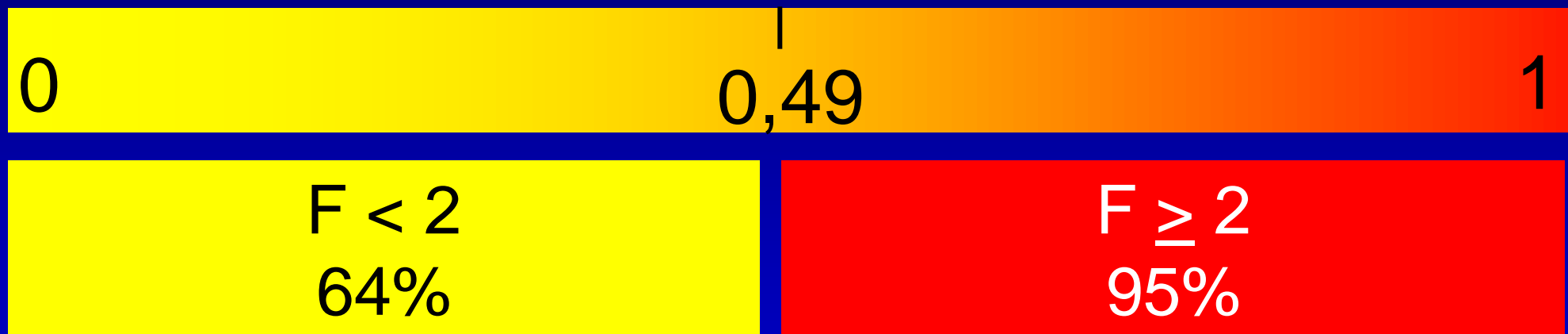
1. Allen et al. Hepatology 1998;27:1670–7; 2. Gish et al. J Hepatol 2005;43:60–6; 3. Qi et al. J Hepatol 2004;40:20–1; 4. Tenney et al. AAC 2004;48:3498–507; 5. Lai et al. Gastroenterology 2005;129:528–36; 6. Sheldon et al. Antivir Ther 2005;10:727–34; 7. Delaney et al. AAC 2006 ; 8. Schildgen et al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

S= Sensitive
R= Resistant
I= Intermediate

FibroTest et hépatite B

performance diagnostique $F \geq 2$

AUROC = 0,85

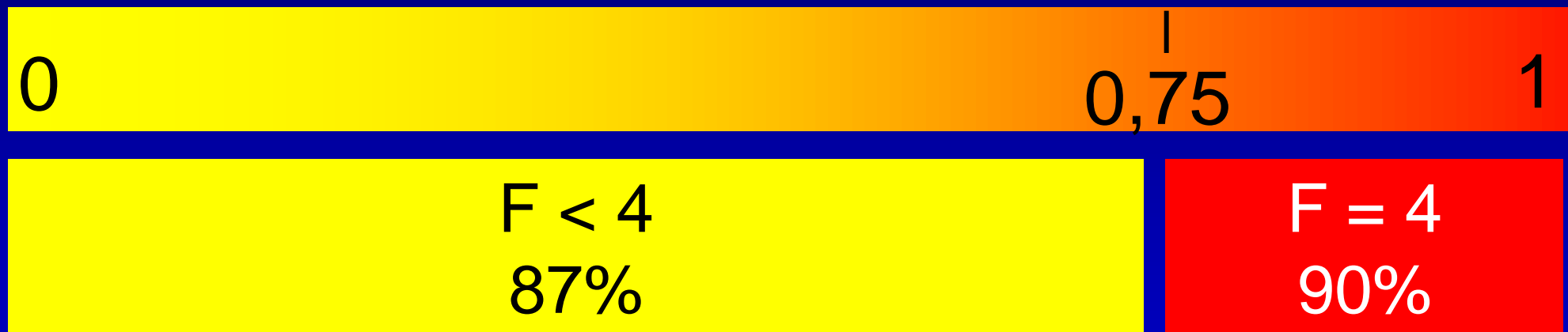


N = 110 patients (AgHBe -) **68%** F2-F4

FibroTest et hépatite B

performance diagnostique F=4

AUROC = 0,76



N = 110 patients (AgHBe -) 68% F2-F4