



# PEC ACTUELLE DE L'HEPATITE CHRONIQUE VIRALE B

---

O. Naili - T. Hammada  
CHU Dr Ibn Badis  
Constantine

# Introduction

---

- L'hépatite virale B = problème de santé publique
  - 1/3 population mondiale infecté par le HBV
  - 350 millions = porteur chronique du HBV
- Forme à AgHbe négatif en augmentation (de 28% en 1994 à 72% en 2006)\*
- Vaccination efficace → éradication = pas encore
- Séroprévalence Ag Hbs en Algérie 2,18% (1998)

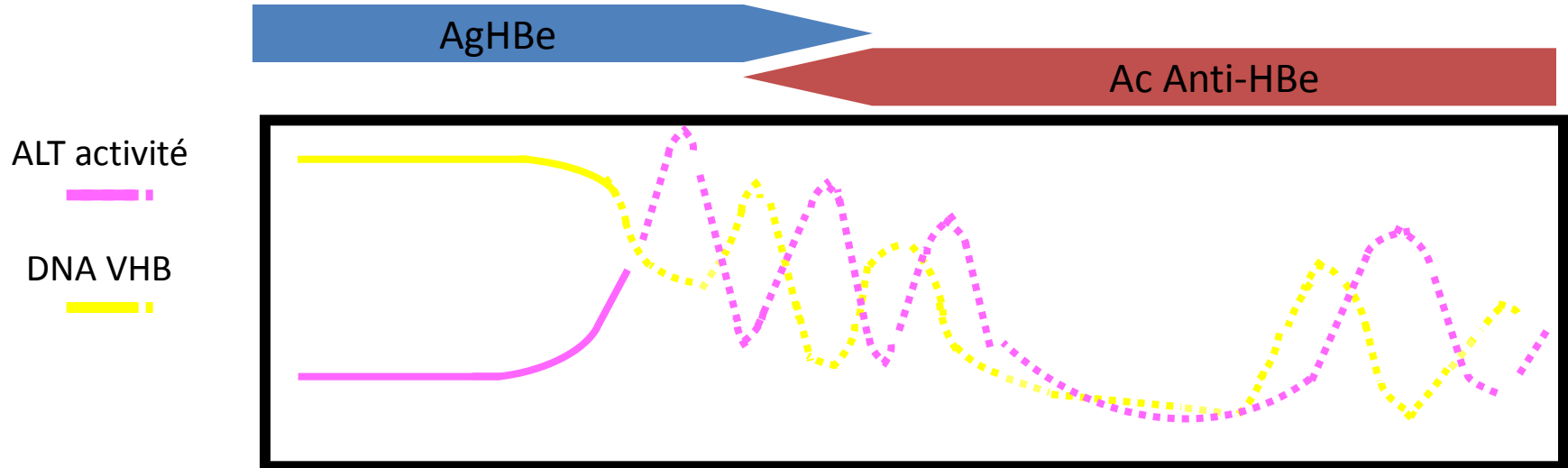
*\*:Zarski et al. J Hepatol 1994  
et Zarski et al. 2006*

# Intérêt

---

- La persistance de la réplication virale, la cirrhose et le CHC font toute la gravité de la maladie
- Sa guérison reste rare
- Plusieurs recommandations (choix ??)
  - AASLD
  - EASL ➔ **Simple + plusieurs points communs +++**
  - APASL

# Histoire naturelle

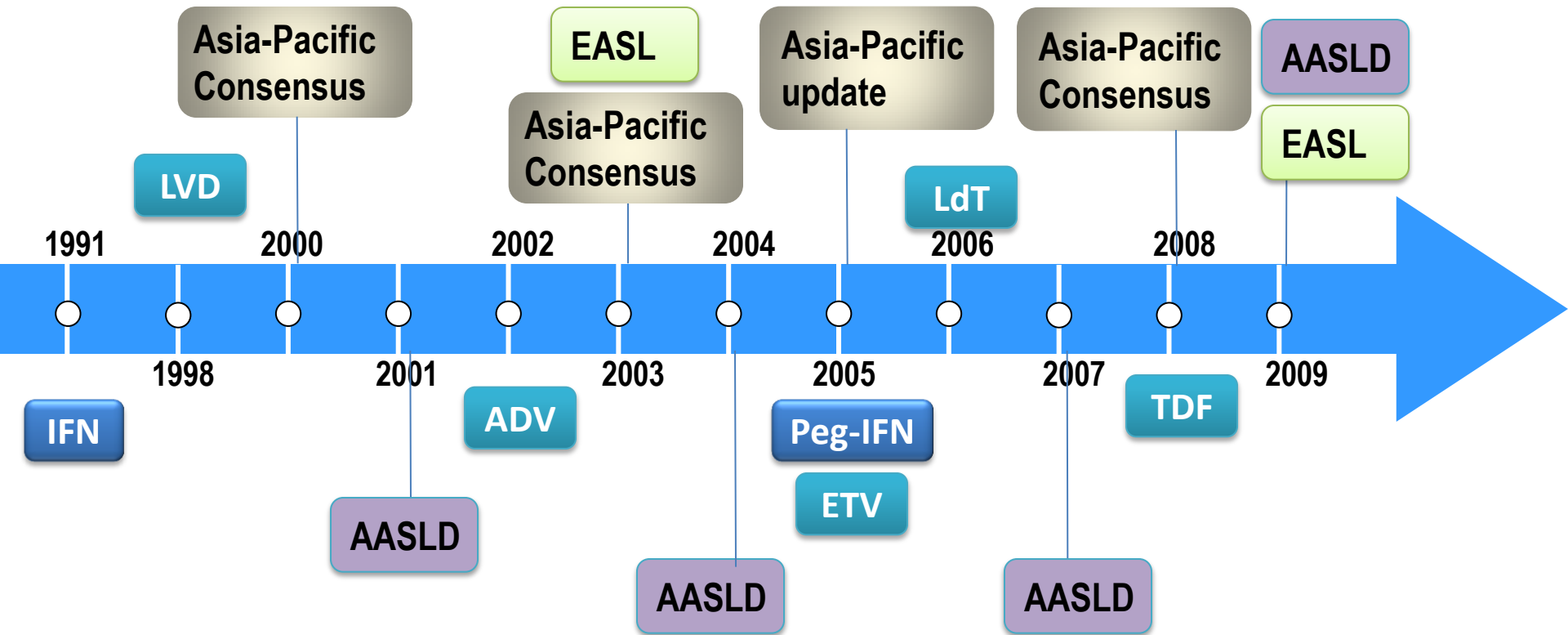


Phase	Immuno-Tolérance	Clairance Immune	Etat de portage inactif	Réactivation
Foie	Inflammation et fibrose minimales	Inflammation chronique active	Hépatite modérée et fibrose minime	Inflammation active

  
 Indications optimales du traitement

Yim HJ, et al. Hepatology. 2006;43:S173-S181.

# Guidelines



1. APASL working party. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(8):825-41; 2. Lok AS & McMahon BJ. *Hepatology* 2001;34:1225-41; 3. Prati D, et al. *Ann Intern Med* 2002;237:1-10; 4. Liaw YF, et al. *Liver Int*. 2005;25:472-89; 5. The EASL Jury. *J Hepatol*. 2003;39:S3-25; 6. Lok AS & McMahon BJ. *Hepatology* 2004;39:857-61; 7. Liaw YF, et al. *Liver Int*. 2005;25:472-89; 8. Lok AS & McMahon BJ. *Hepatology* 2007;45:507-39; 9. Cornberg M, et al. *Gastroenterology* 2007;45:1281-328; 10. <http://www.tasl.org.tr/UserFiles/File/HBV-kilavuz-13092007.pdf>, accessed April 2008; 11. Balik I, Tabak F. Viral Hepatitis Savaşım Derneği (VHSD) Guidelines 2007; 12. Carosi G, Rizzetto M. Italian Guidelines 2008.

# Objectifs du traitement

---

- Améliorer la qualité de vie et la survie
- Empêcher la progression de la maladie vers
  - la cirrhose
  - La cirrhose décompensée
  - La maladie hépatique en phase terminale
  - Le CHC
  - Le décès
- Ses objectifs sont obtenus par une réduction soutenue de la charge virale, une séroconversion, mais jamais une éradication virale (cccDNA)

# Moyens thérapeutiques -1-

Agent	Classe	↘ CV *		SC AgHBe (S48)	SC AgHBs (S48)	Cout (\$ / an)
		HBe +	HBe -			
Lamivudine	L-nucléoside	5.5	4.7	21%	< 1%	3445
Telbivudine	L-nucléoside	6.4	5.2	22%	< 1%	6848
Adéfovir	Nucléotide acyclique	3.5	3.9	12%	< 1%	7832
Ténofovir	Nucléotide acyclique	6.2	4.6	21%	3%	5560
Entécavir	Analogue de la Guanosine	6.9	5.0	21%	2%	8297
Interféron pégylé	Immuno- modulateur	4.5	4.1	27%	3%	20222

\*:log UI/ml / 48 snes

AASLD Guidelines 2010

# INF Vs NUCs

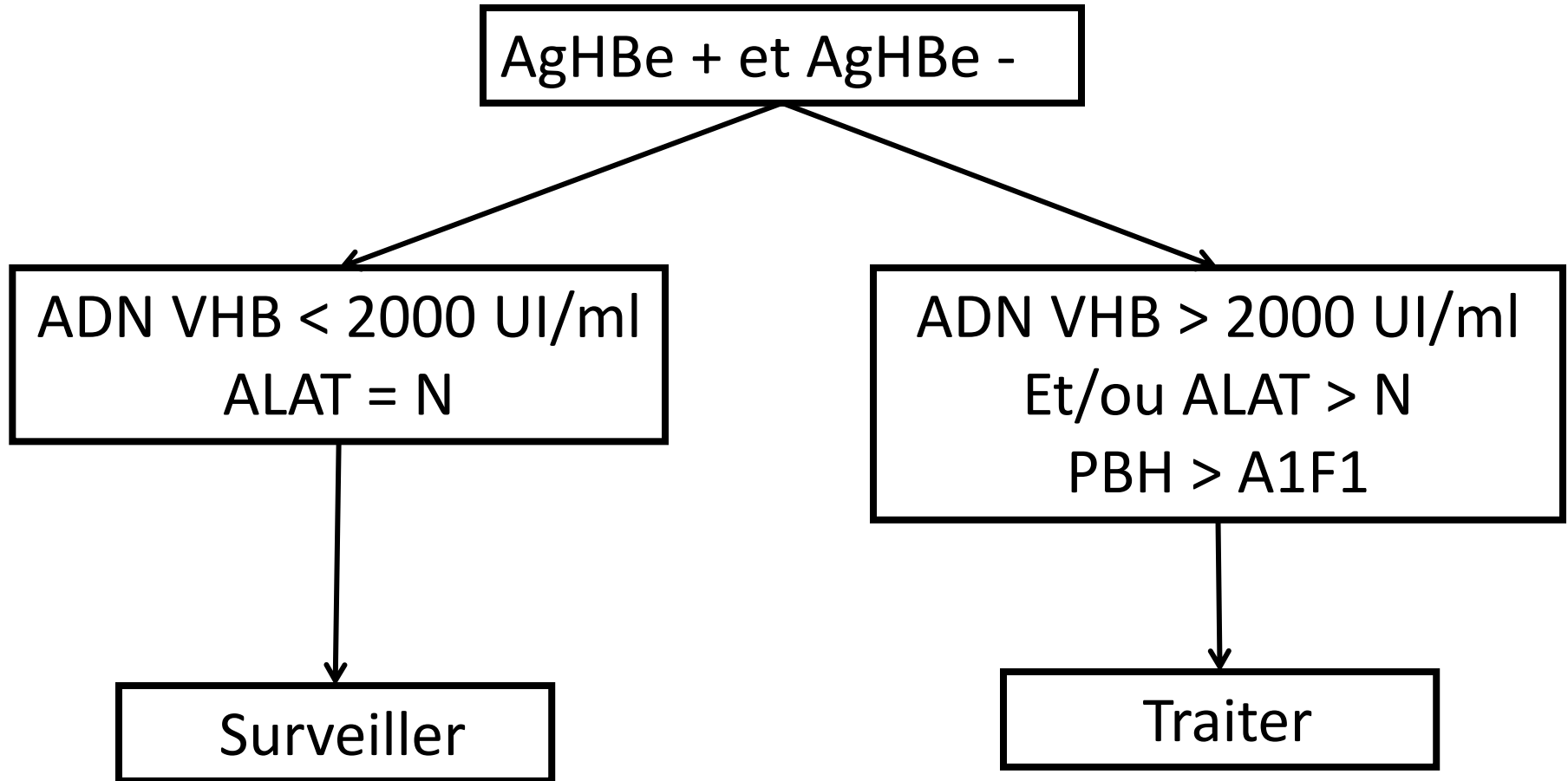
	INF pégylé	NUCs
Avantages	Durée limitée	Effet antiviral puissant
	Absence de résistance	Bonne tolérance
	Séroconversions HBe et HBs ↗	Prise per os
Inconvénients	Effet antiviral modéré	Durée illimitée
	Tolérance médiocre	Risque de résistance
	Injections s/cut	Séroconversions HBe et HBs ↘
Contre-indications	Cirrhose décompensée	Sans
	Maladie auto-immune	
	Dépression ou psychose sévère	

# Définition des réponses

Classe	Type de réponse	Définition
INF	Non réponse primaire	$\nabla$ de $< 1$ log UI/mL de la CV à S12 du
	Réponse virologique	CV $< 2000$ UI/mL à S24
	Réponse sérologique	Séroconversion HBe en cas d'AgHBe positif
NUCs	Non réponse primaire	$\nabla < 1$ log UI/mL de la CV à S12
	Réponse virologique	ADN indétectable à S48
	Réponse virologique partielle	$\nabla > 1$ log UI/mL de la CV mais détectable
	Echappement virologique	$\nearrow$ de la CV $\geq 1$ log UI/mL par rapport au nadir
	Résistance	VHB avec diminution de la sensibilité aux NUCs

# Indications

---



# Facteurs prédictifs de bonne réponse (1)

---

## Traitement par interféron alpha

- Les facteurs prédictifs de la séroconversion HBe \*
  - ADN  $<10^7$  UI/mL
  - ALAT  $> 3$  N
  - Activité  $\geq A2$
- Durant le traitement \*\*
  - $\searrow$  ADN du VHB  $< 20000$  UI/mL à S12
  - $\searrow$  de l'AgHBe à S24  $\rightarrow$  SC HBe
  - Quantification de l'antigène HBs ?
- Génotypes A et B\*\*\*

SC HBe = 50%

RVS = 50% (AgHBe -)

\*: Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol 2008;48

\*\* : Fried MW, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2008;

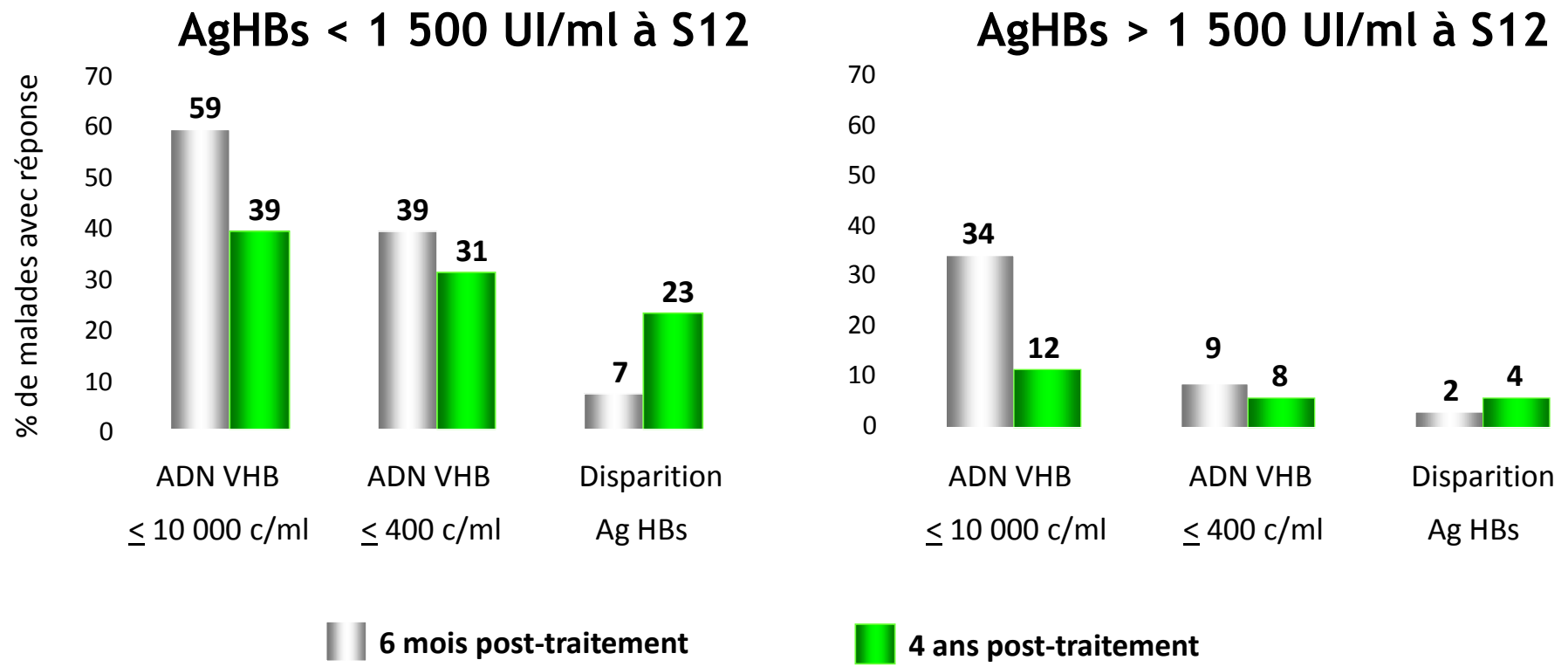
\*\*\*: Flink HJ, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol 2006;

# Facteurs prédictifs de réponse (2)

## AgHBs à S12 ?

à confirmer

Étude rétrospective, 156 patients



# Facteurs prédictifs de bonne réponse (3)

---

## Traitement par NUCs

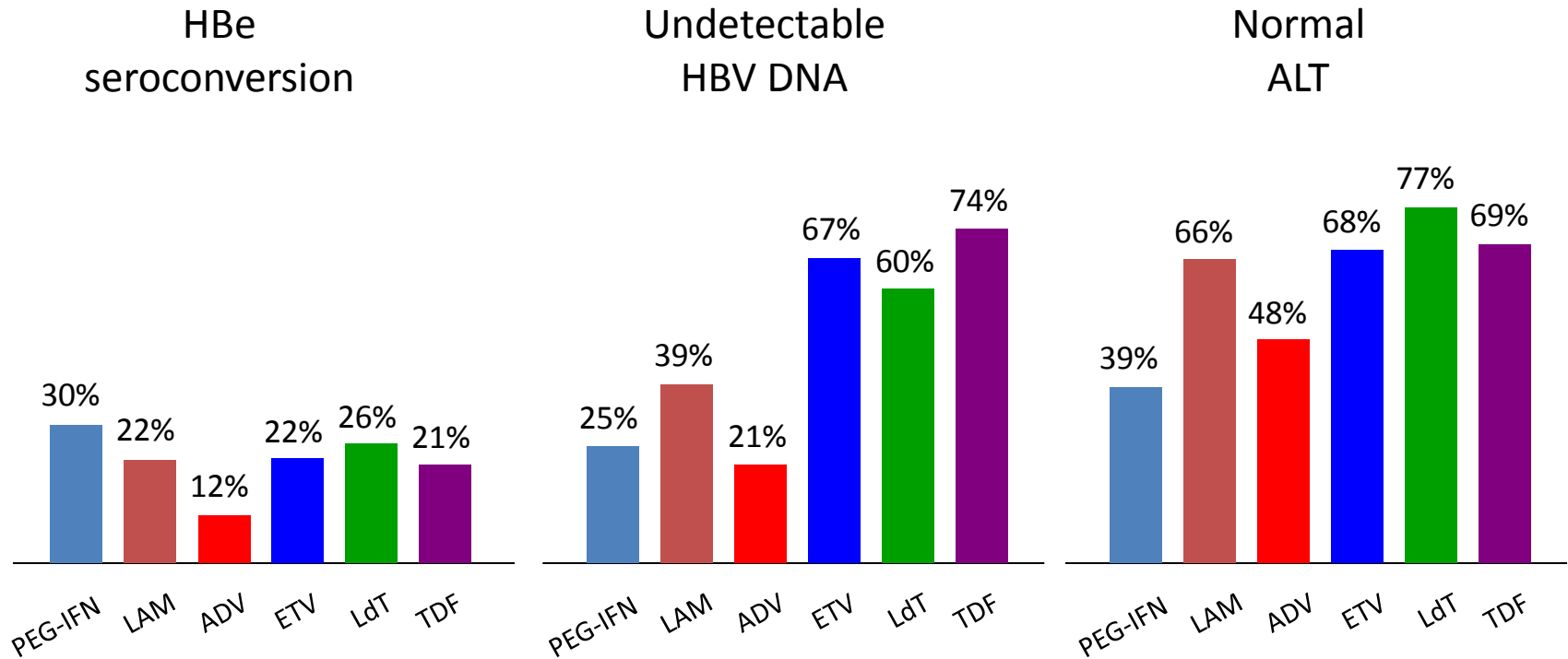
- Les facteurs prédictifs de la séroconversion HBe\*
  - ADN  $<10^7$  UI/mL
  - ALAT  $> 3$  N
  - Activité  $\geq$  A2
- Durant le traitement un ADN indétectable à S24 et S48  $\rightarrow$   $\searrow$  incidence de résistance \*\*
- Le génotype viral n'influence la réponse d'aucun NUC

\*: Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol 2008;48

\*\* : Lai CL, et al. N Engl J Med 2007/ Hadziyannis et al. Gastroenterology 2006/ Yuen MF, et al. Hepatology 2007;

# Résultats

# AgHBe positif

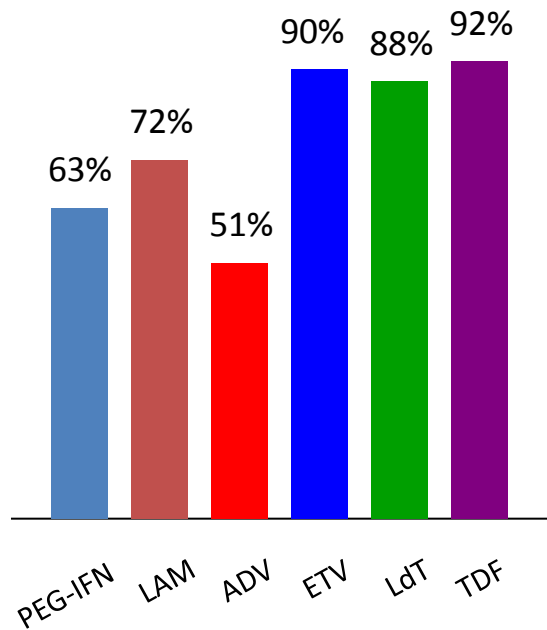


EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009

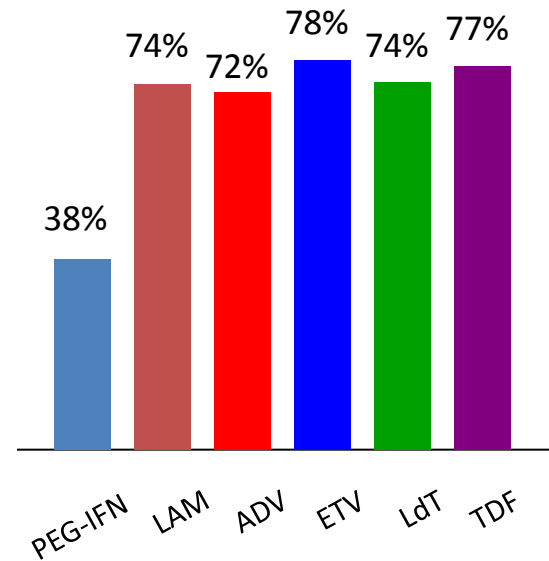
# AgHBe négatif

---

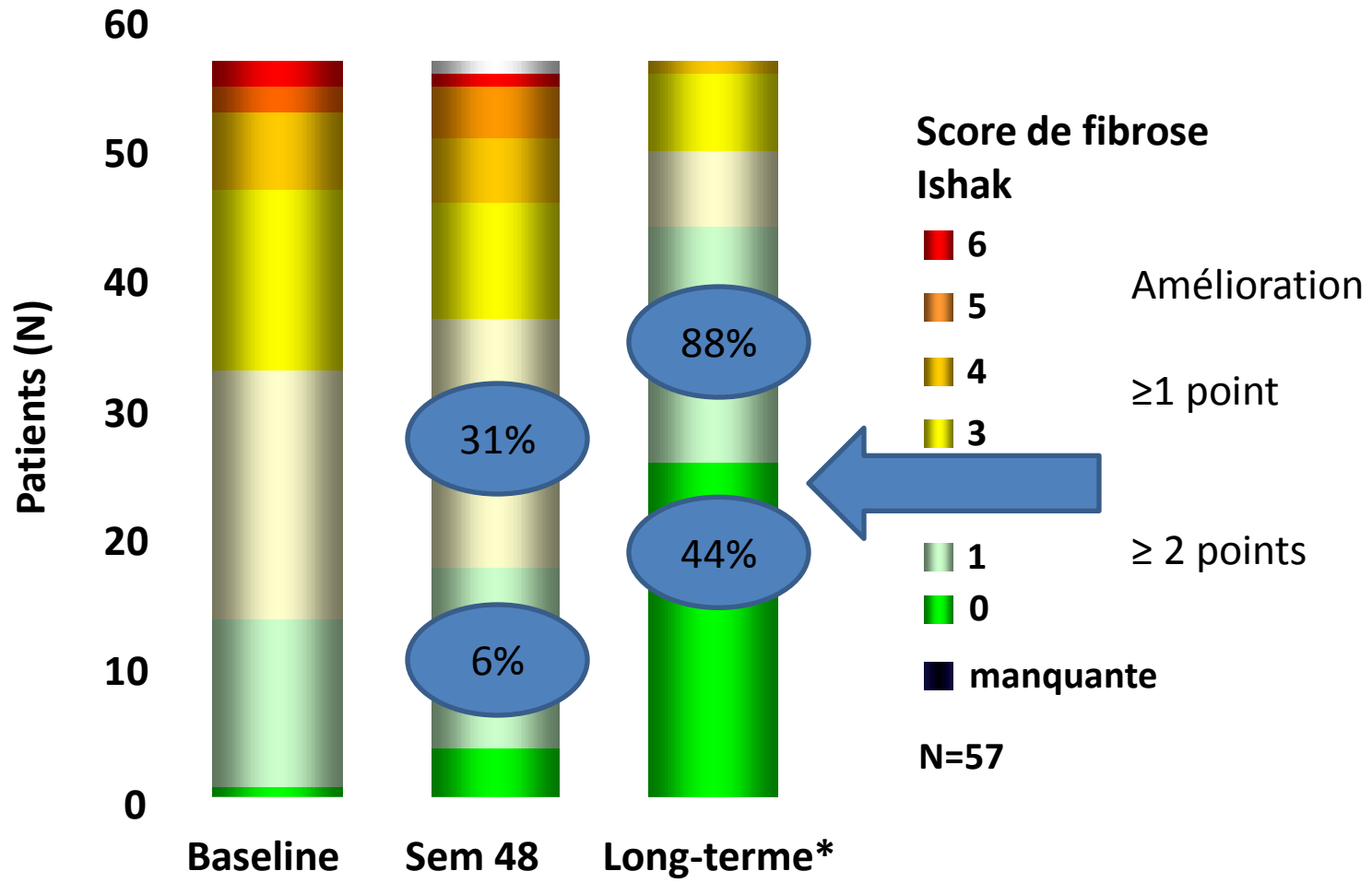
Undetectable HBV DNA



Normal ALT



# Régression de la fibrose sous ETV

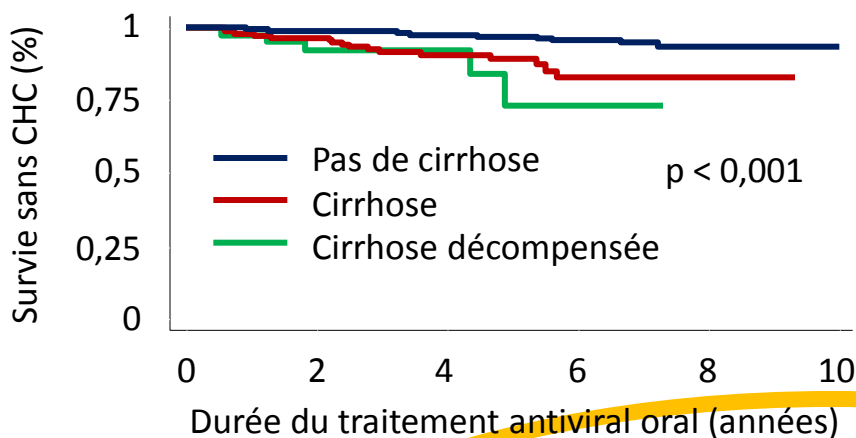


\* Median time of long-term biopsy: 6 years (range: 3–7 years)

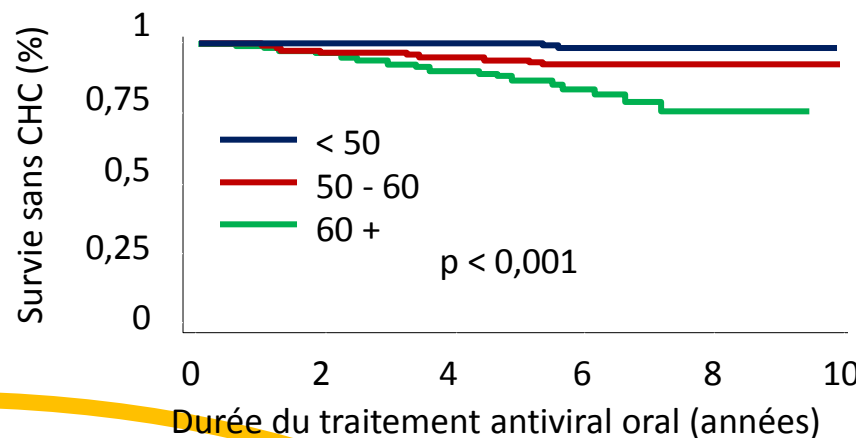
# Risque de CHC sur hépatite B

## sous antiviraux per os

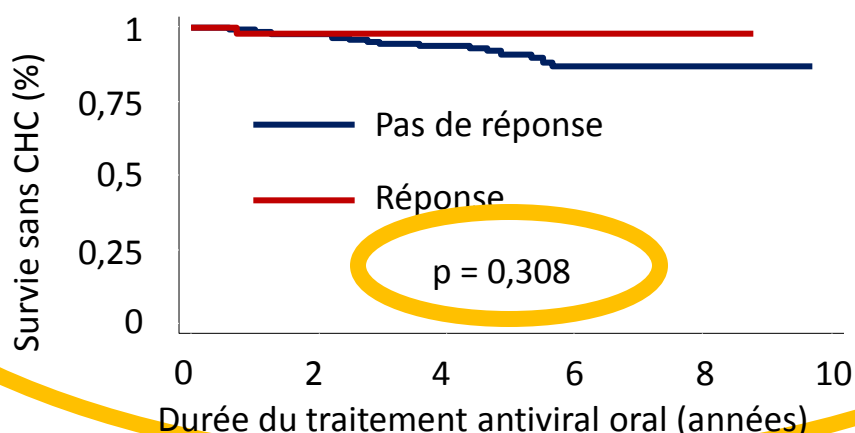
### Risque cumulé de CHC en fonction de la sévérité de la maladie



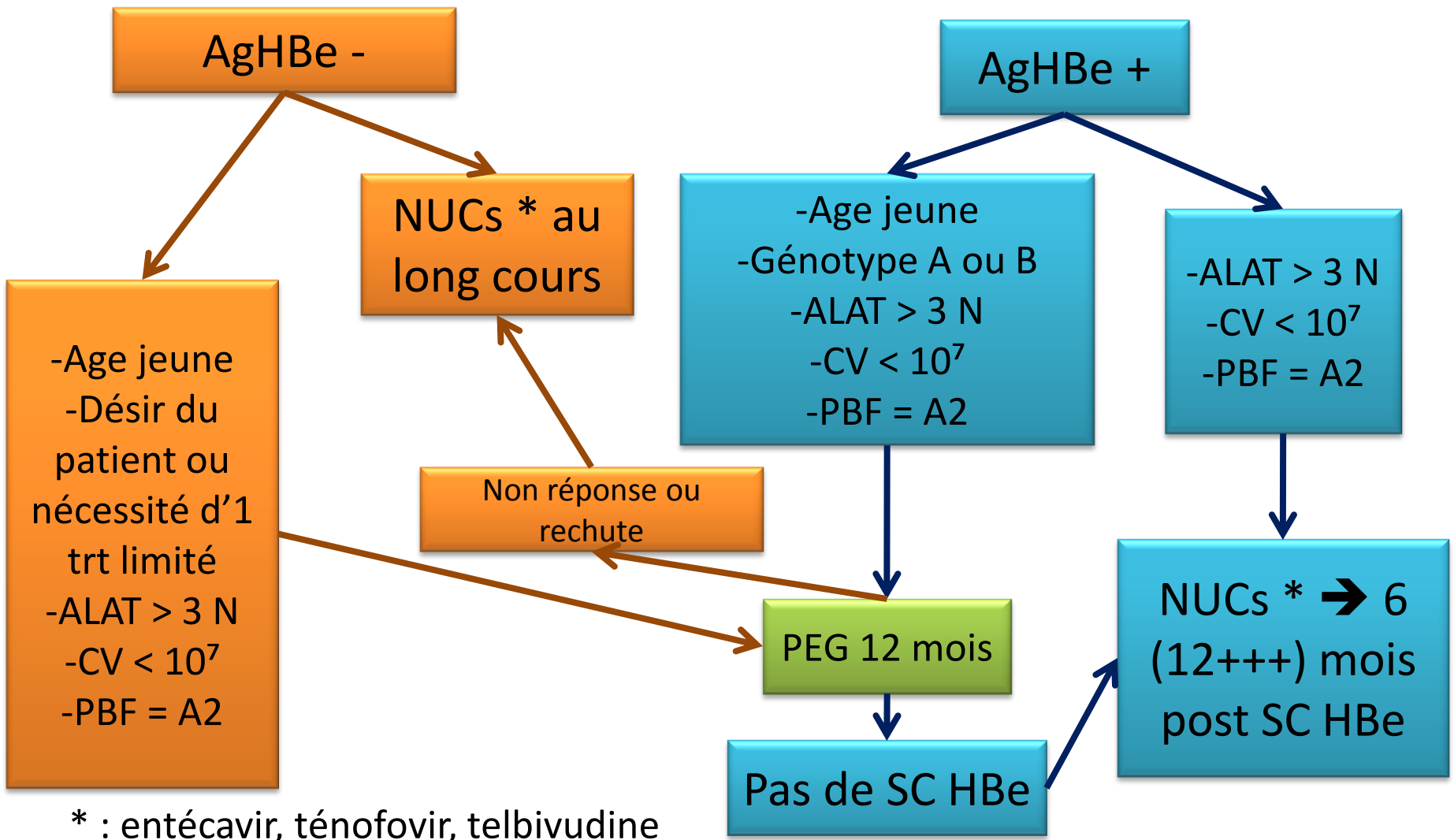
### Risque cumulé de CHC en fonction de l'âge



### Risque cumulé de CHC en fonction de la réponse virologique chez les cirrhotiques

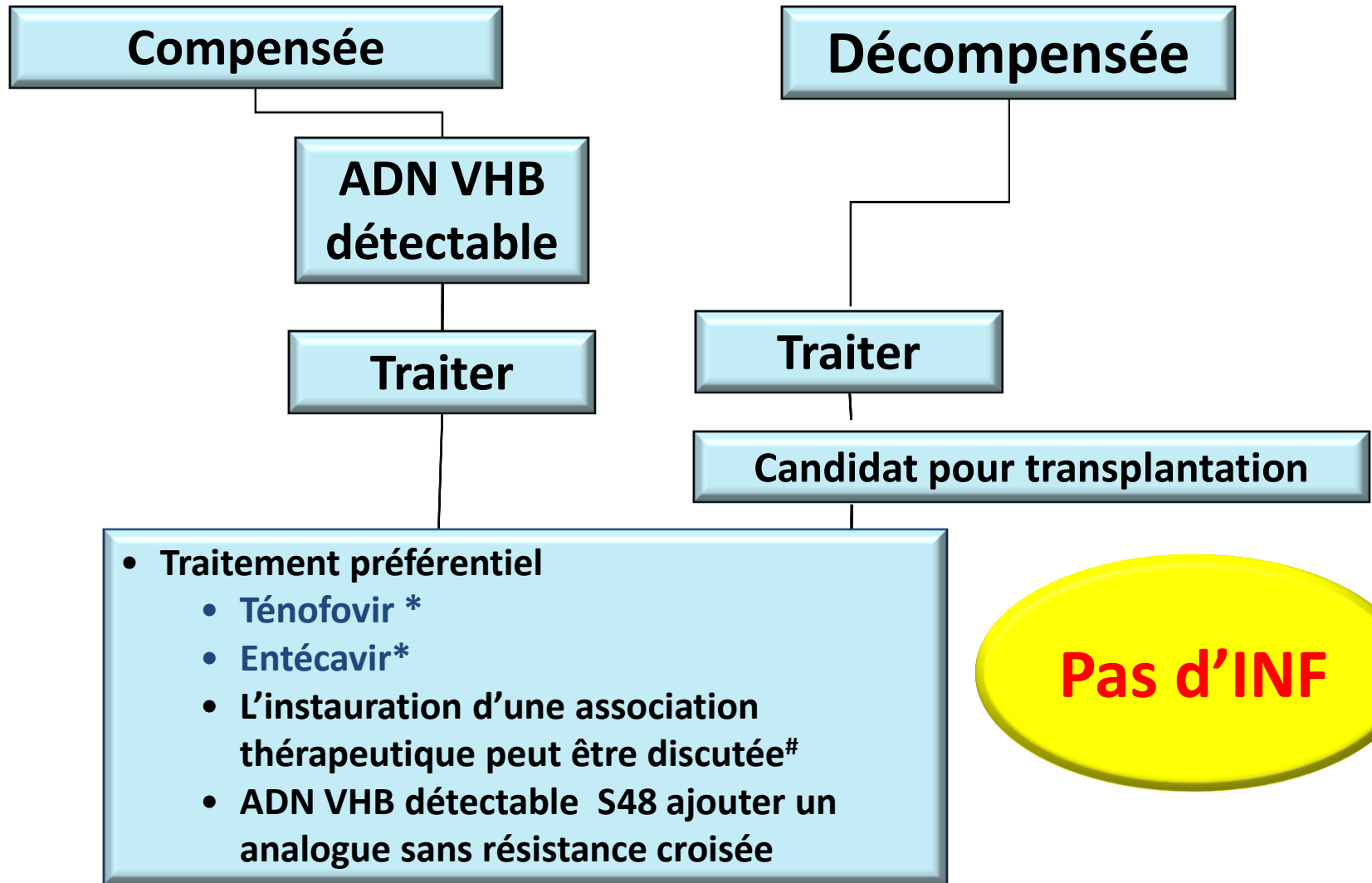


# Stratégie thérapeutique



\* : entécavir, ténofovir, telbivudine

# Stratégie thérapeutique (cirrhose)



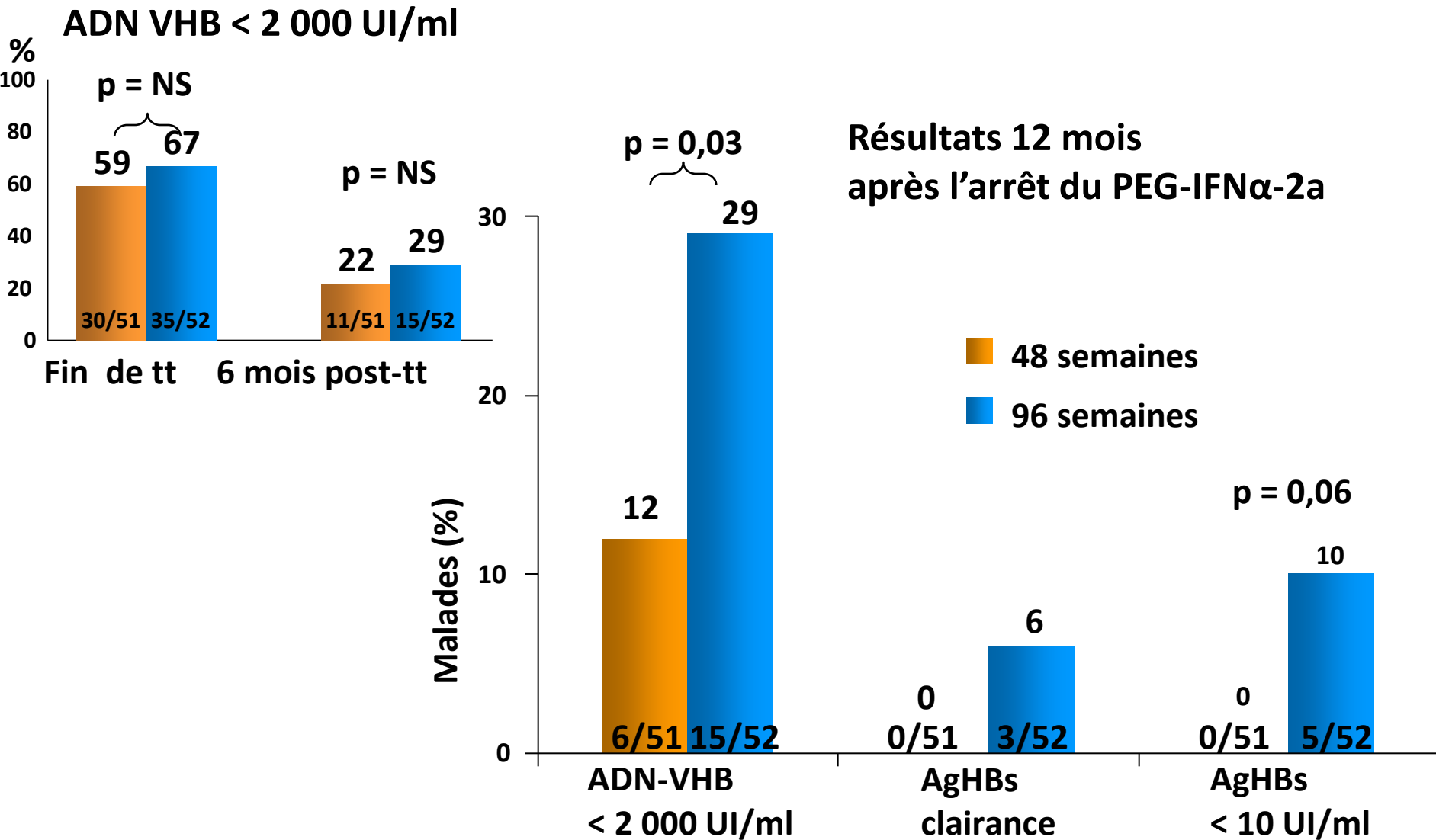
**Pas d'INF**

\*Pas de données dans la cirrhose décompensée

#Recommandé par certains experts

EASL Guidelines for management of chronic hepatitis B, J Hepatol 2009; GCB 2009.

# Hépatite B AgHBe négatif génotype D : PEG-IFN $\alpha$ -2a, 96 mieux que 48 semaines ?



# Suivi du traitement

---

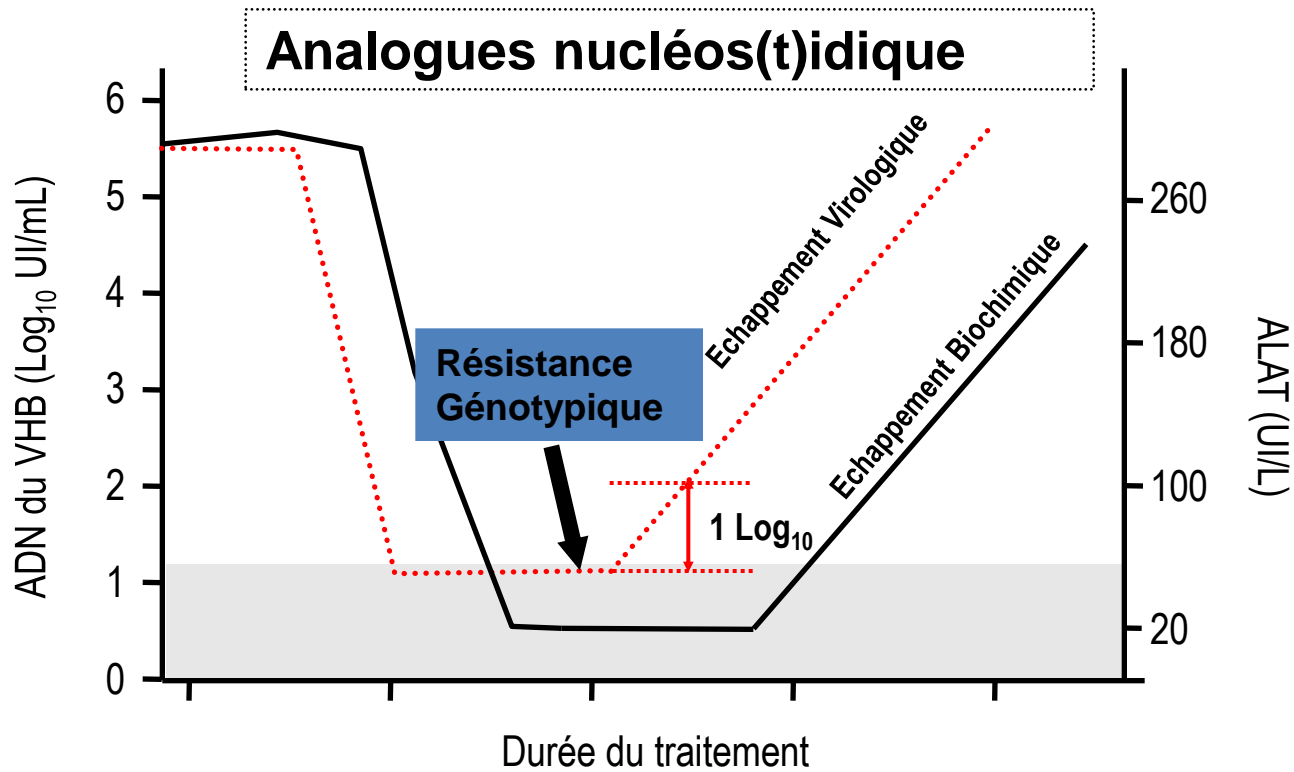
- Par PEG INF
  - NFS complète + ALAT / mois
  - ADN VHB sérique à S12 et S24 (la réponse primaire)
  
- Par NUCs
  - ADN VHB à S12 (la réponse virologique) →  
chaque 12 semaines

# Résistance (1)

---

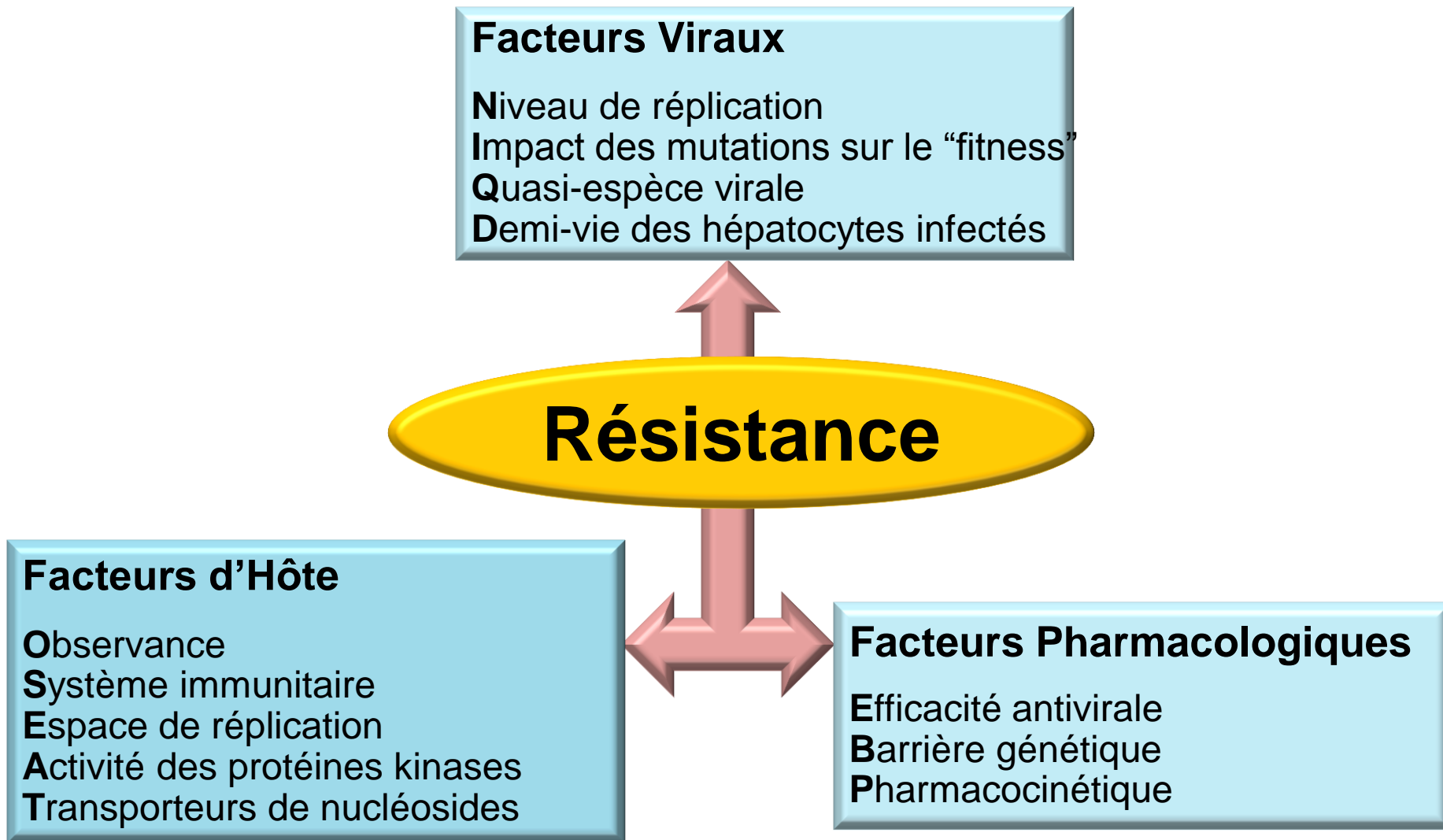
- **Définition**
  - Sélection de variants viraux portant des substitutions aminoacidiques responsables d'une diminution d'efficacité antivirale de la molécule par altération de sa cible
- **Conséquences = échecs thérapeutiques**
  - Primaires (non-réponse)
  - Secondaires (échappements virologiques)

# Résistance (2)

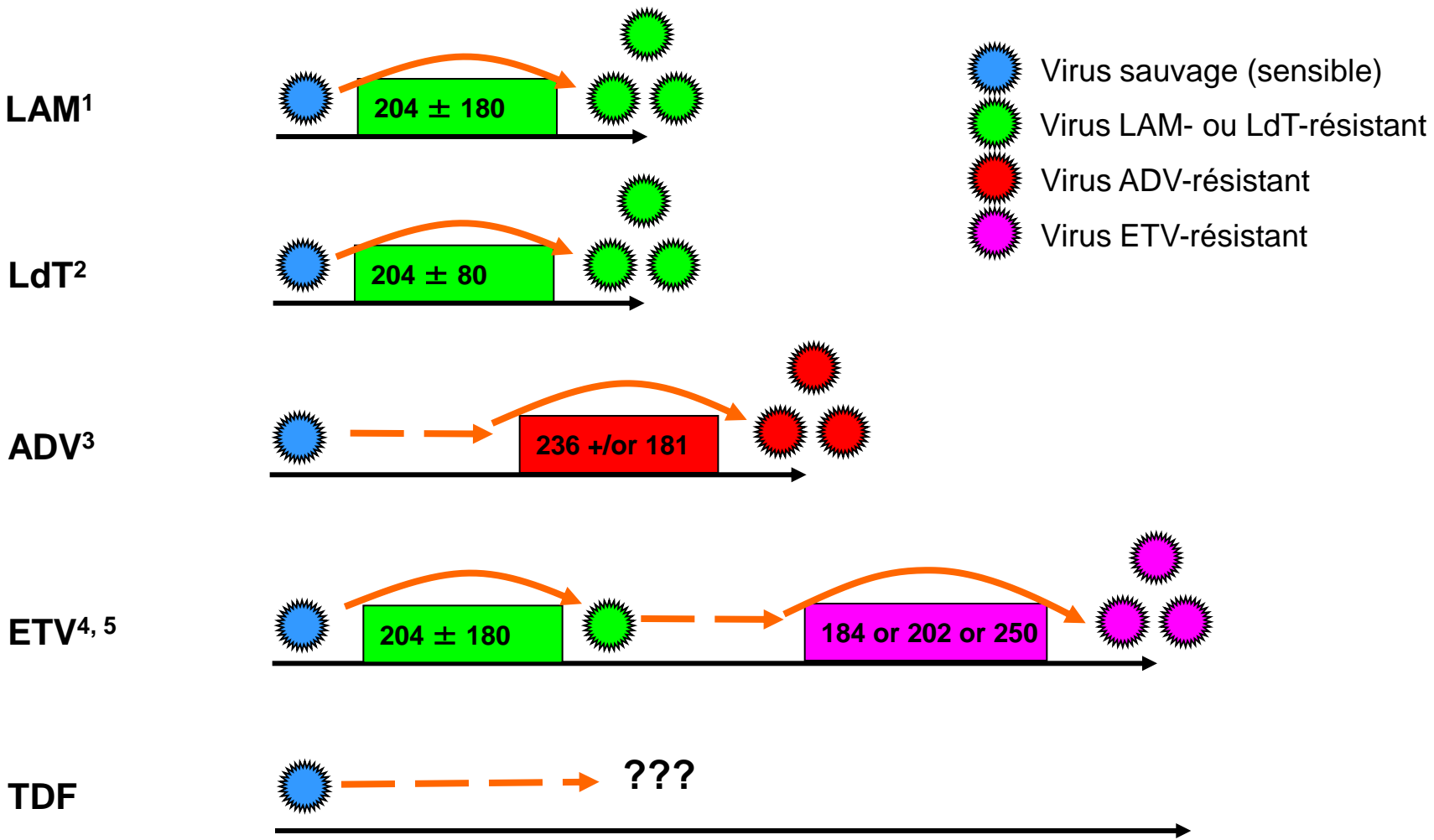


# Résistance (3)

---



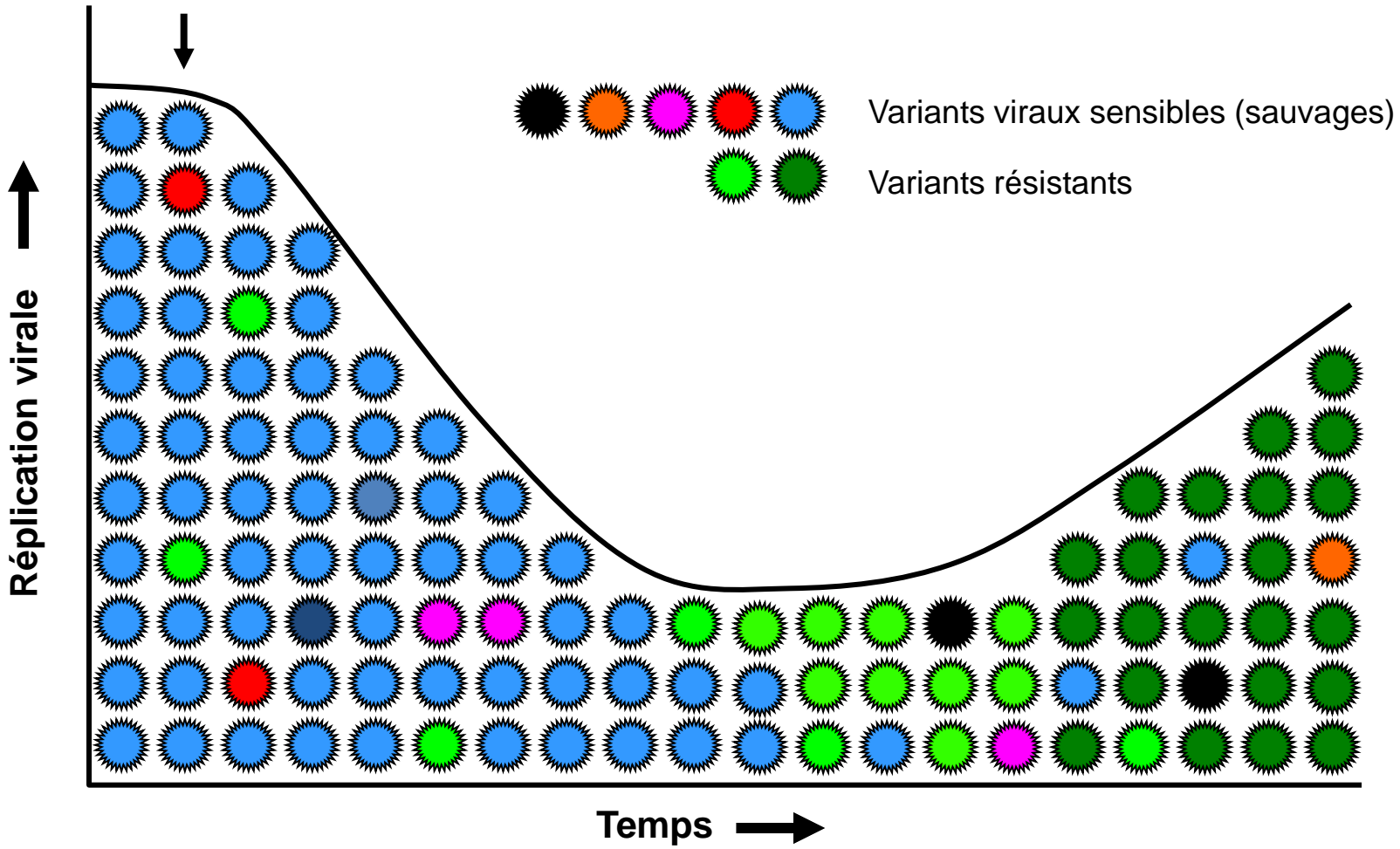
# Résistance (4)



<sup>1</sup>Locarnini et al. J Hepatology. 2006;44:422–31; <sup>3</sup>Hepasera [RCP] 3. Lee Y-S, et al. Hepatology. 2006;43:1385–91; <sup>4</sup>Guo et al., Antiviral Res 2008, 81(2):180-3; <sup>5</sup>Baraclude® [RCP]; Zoulim and Locarnini, Gastroenterology 2009, 137: 1593-1608.

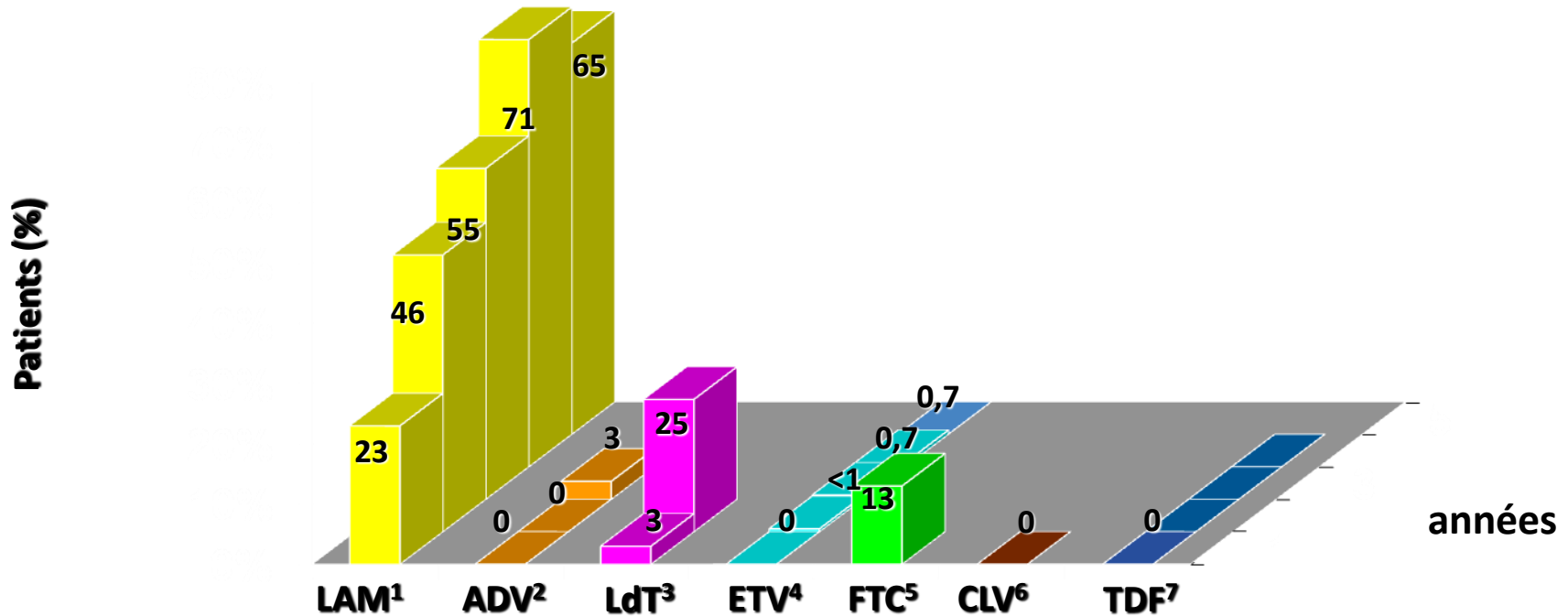
# Résistance (5)

Début du traitement



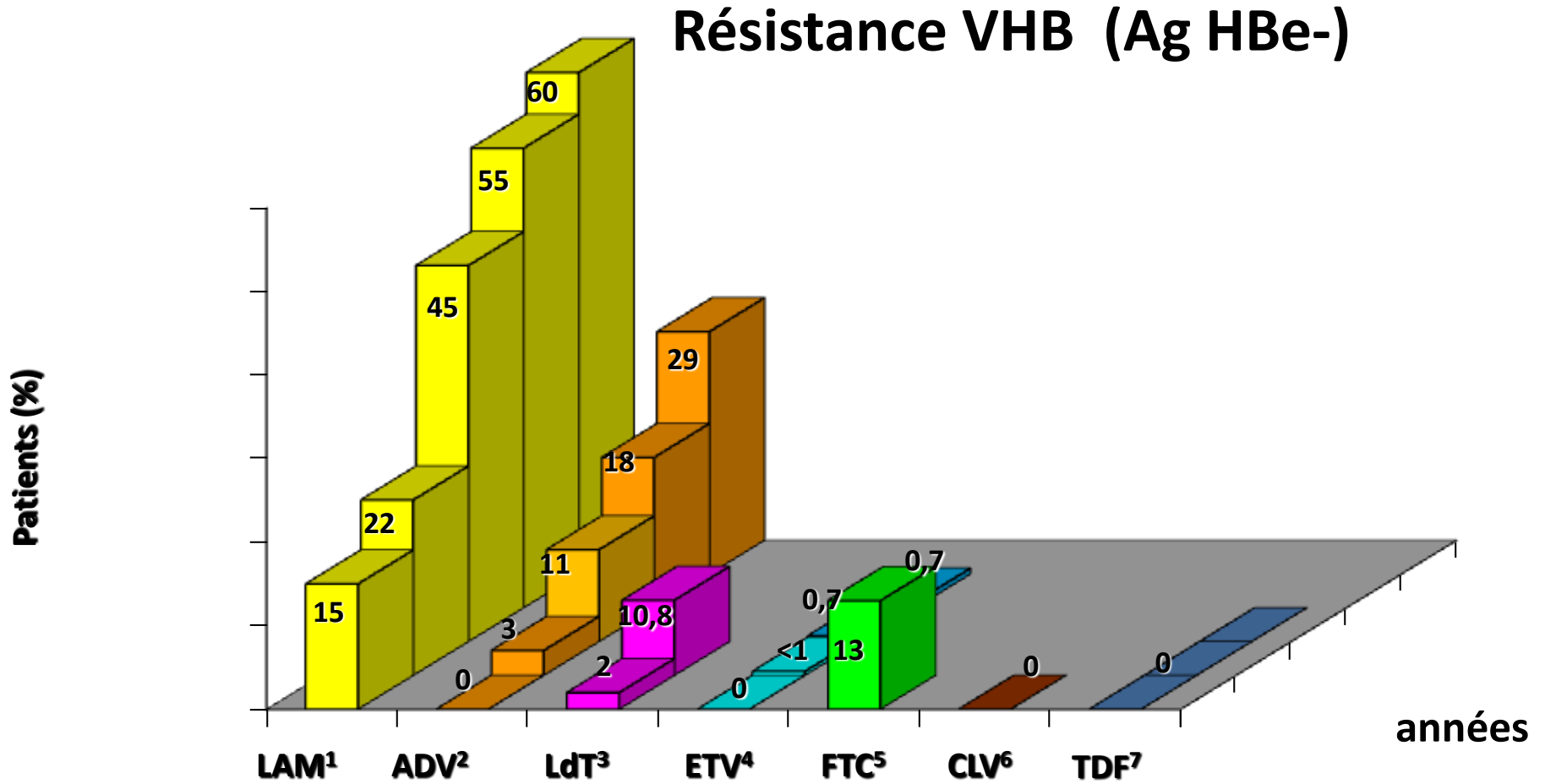
# Résistance (6)

## Résistance VHB (Ag Hbe+)



1. Lok A. Gastroenterology 2003.
2. Marcellin P, et al. J Hepatol 2005;42 (suppl2):31-32.
3. Lai CL, et al. Hepatology. 2006;44(suppl):222A. Liaw YF et al. Gastroenterology 2009; 136: 485-496
4. Colonno R et al. Hepatology 2006; 44 (suppl): 229A.EASL 2007
5. Shiffman ML et al. Hepatology 2004; 40(suppl):172A.
6. Chung YH. Hepatology 2006; 44 (suppl):698A.
7. Heathcote J et al Hepatology 2007; 46 ( suppl 1) 861A.

# Résistance (7)



1. Di Marco V et al. Hepatology 2004; 40:883-891.
2. Hadziyannis S, et al. J Hepatol 2006;44 (suppl2):S184.
3. Lai CL, et al. Hepatology. 2006;44(suppl):222A . Liaw YF et al. Gastroenterology 2009; 136: 485-496.
4. Colonna R et al. Hepatology 2006; 44 (suppl): 229A.
5. Shiffman ML et al. Hepatology 2004; 40(suppl):172A.
6. Chung YH. Hepatology 2006; 44 (suppl):698A.
7. Marcellin P et al. Hepatology 2007; 46 (suppl1)290A.

# Résistance (8)

## Résistances Croisées

	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Virus sauvage	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
L180M + M204V	Résistance	Résistance	Sensibilité réduite	Sensible	Sensible
M204I	Résistance	Résistance	Sensibilité réduite	Sensible	Sensible
A181T/V	Sensibilité réduite	Résistance	Sensible	Résistance	Sensibilité réduite
N236T	Sensible	Sensible	Sensible	Résistance	Sensibilité réduite
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G ± M250V	Résistance	Résistance	Résistance	Sensible	Sensible



EASL CPG, J Hepatol. 2009, 50(2):227-42; Gastroenterol Clin Biol 2009, 33(6-7):539-54; Zoulim & Locarnini., Gastroenterology 2009, 137: 1593-1608.

# Résistance (9)

Résistance	Options thérapeutiques (Add-on ou Switch-on)
Lamivudine	TDF (si non ADV)
Adéfovir	TDF + - LAM, Ldt ou ETV (N236T) - FTC (Truvada®) (N236T) - ETV (A181T/V) - FTC (Truvada®) (A181T/V)
Entécavir	TDF
Telbivudine	TDF
Ténofovir	→ génotypage et un phénotypage (résistance croisée) → ETV, Ldt, LAM ou FTC

# Cas particuliers

Situation	Indication	Traitement
Grossesse (fin) <sup>1</sup>	ADN $\nearrow \nearrow \nearrow$	LAM durant la fin de la grossesse
Enfant <sup>2</sup>	Idem (adulte)	LAM / INF- $\alpha$
HVB + HVC <sup>3</sup>	HVC	PEG + Riba
HVB + HVD <sup>4</sup>	HVD +	INF- $\alpha$ $\nearrow$ / PEG / 1 an
HVB + HIV <sup>2</sup>	AgHBs + / AgHBc + / ADN + / CD4 > 200	PEG, ADV, Tdf + LAM ou FTC (pas de LdT)
HVB + IS <sup>2</sup>	Trt IS ou cytotoxique	Traitement anti viral prophylactique : LAM ou LdT si courte durée, si non ETV ou Tdf
HVB aigue <sup>2</sup>	HVBA sévère	LAM ou LdT si courte durée, si non ETV (INF = CI)

<sup>1</sup>: Y. Bacq; GECB 32 (2008) S12–S19 <sup>2</sup>: AASLD Guidelines 2009. Hepatology, Vol. 50, No. 3, 2009 <sup>3</sup>: Liu CJ, et al. GECB 2009; <sup>4</sup>: Farci, et al. GECB 2004. <sup>5</sup>:

# vaccination

---

- Indications
  - personnes à risque élevé d'exposition (programme de rattrapage)
  - Nourrisson (3 inj à M0, M1, puis après 6 mois.  
→ Efficacité de 95 %)

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France, 14 décembre 2007.

Calendrier vaccinal 2008 - Avis du Haut conseil de la santé publique. Bull Epidémiol Hebd 2008;16-17:129-48

# Perspectives

---

- Inhibiteurs d'entrée virale
- Molécules ciblant la morphogenèse virale et la sécrétion du virus
- Les immunomodulateurs (thymosine-alpha1, interleukine-2)
- Vaccins thérapeutiques

# Conclusion

---

- La virosuppression permet l'inactivation de l'activité nécrotico-inflammatoire, la stabilisation puis la réversibilité de la fibrose avec un bénéfice clinique clair
- Eviter au maximum la survenue d'une résistance (NUCs)
- Vaccination ++++