

Alger 13 décembre 2010
Journée commune AFEF-SAHGE

CAS CLINIQUE
Symposium BMS

Nabil DEBZI
CHU MUSTAPHA

Observation

- Janvier 2009 : H 60 ans , fonctionnaire retraité , consulte dans le cadre du dépistage familial de l'infection à virus B
ALAT 3 dosages sur 6 mois dans les normes .
Hygiène de vie correcte
L'examen clinique ne montre pas de signes d'hépatopathie chronique , IMC 22
- Biologie standard : ALAT 20 (Nle 40) , TP 90 % , NFS sans anomalies plaquettes 240 giga , AFP 5 UI (< 10)
- Sérologie : Ag Hbs + , Ag Hbe + , AC Hbc + , AC Hbe -
- Echo-Doppler : Pas d'hépatopathie , pas de nodule , HTP(-)

- **Charge virale : 8.91 log**
- **PBH : A 2 F 3**
- **Juin 2009 : Traitement : Entécavir 0.5 : 1cp/j**
- **S 12 Septembre 2009 : HBV DNA : 4.71 log
ALAT Normales**
- **S 24 Décembre 2009 : HBV DNA : 3.71 log
ALAT Normales**

Q 1 : Quelle est votre attitude ?

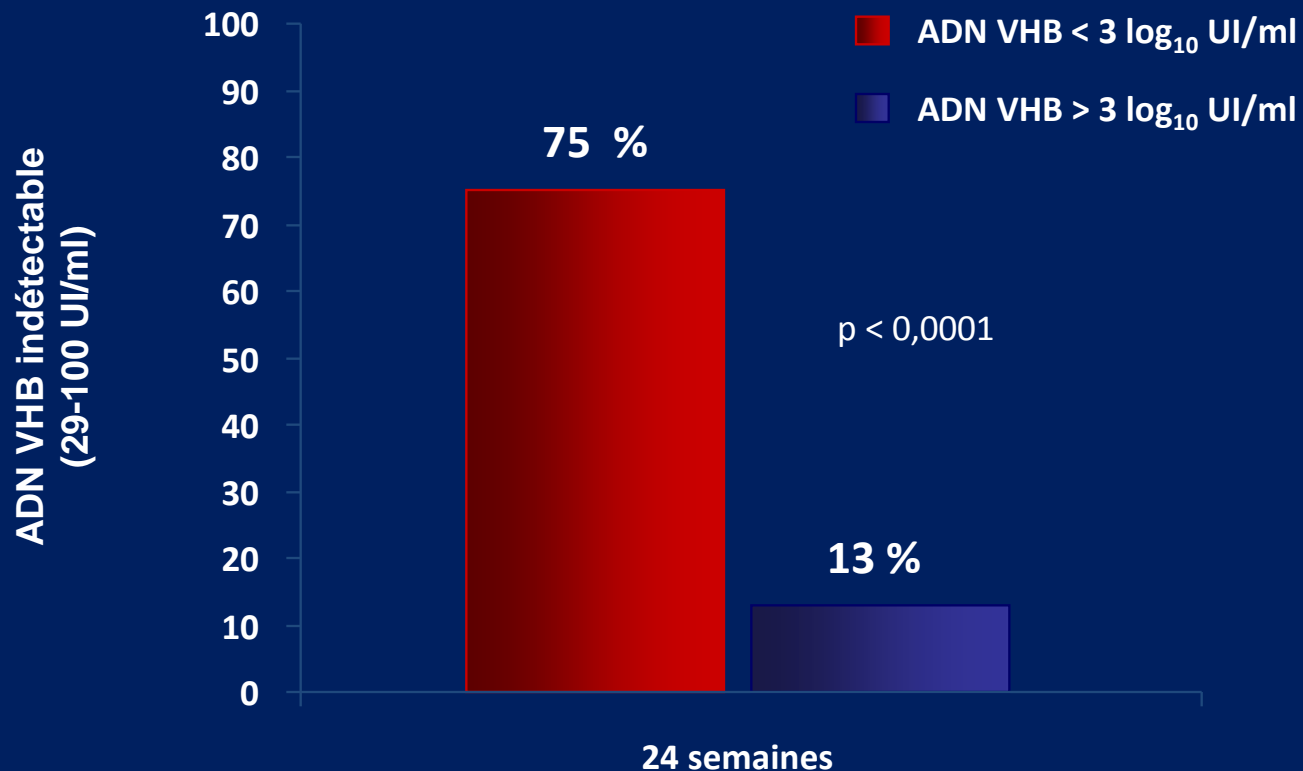
- Augmenter l'ETV à 1mg
- Continuer à 0.5 mg

Q 1 : Quelle est votre attitude ?

- Augmenter l'ETV à 1mg
- Continuer à 0.5 mg

Réponse partielle à ETV : intérêt d'augmenter les doses ?

- 31 patients asiatiques consécutifs étaient traités par ETV 0,5 mg/j pendant une durée médiane de 12 mois (6-24) : 68 % hommes, âge moyen 36 ans, 90 % AgHBe+, tous génotypes B/C.
- La baisse moyenne d'ADN VHB avant le changement par ETV 1 mg/j était de $4,4 \log_{10}$ UI/mL par rapport à la charge initiale. La durée médiane de traitement par ETV 1 mg/j était de 12 mois (6-30).

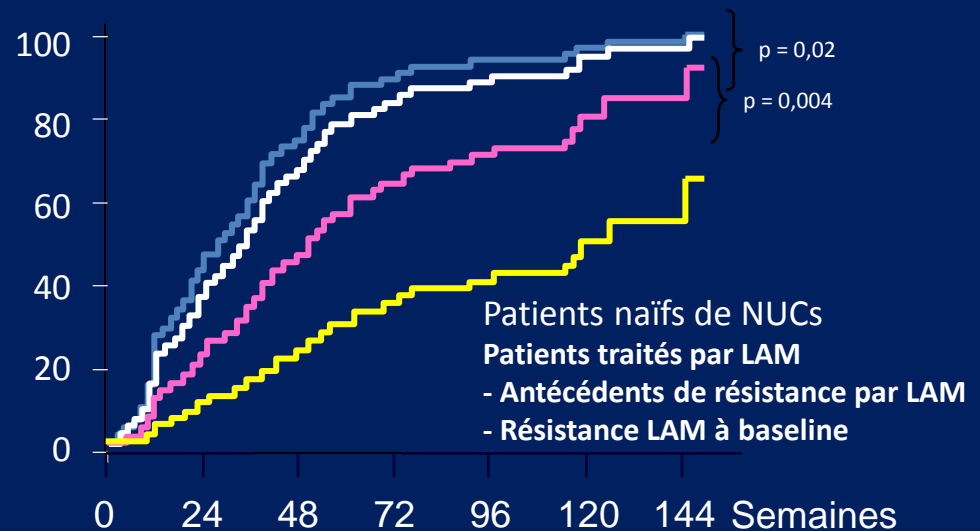
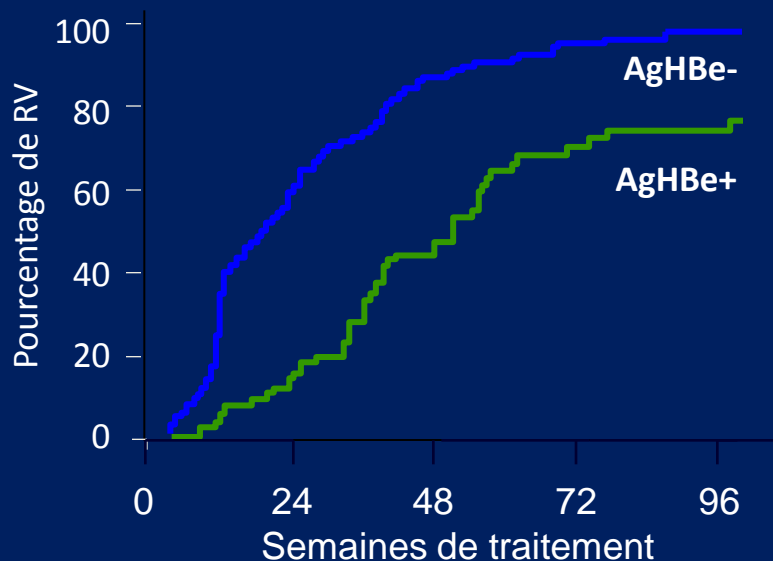


Que faire chez les répondeurs partiels à l'entécavir ? (1)

- 331 patients VHB traités par entécavir dans 10 centres Européens
 - 242 patients naïfs de NUC, 89 patients pré-traités (80 % LAM)
 - Age moyen 42 ± 14 ans, 75 % hommes, 48 % caucasiens, 43 % AgHBe+, 27 % cirrhose
 - Suivi médian : 18 mois (3-50)
- Réponse virologique partielle : ADN VHB > 80 UI /ml à S48 avec diminution > 1 log de la CV par rapport à CV initiale

Probabilité de réponse virologique (ADN VHB < 80 UI/ml) par la méthode de Kaplan Meier

Patients naïfs de NUCs



Que faire chez les répondeurs partiels à l'entécavir ? (2)

- Chez les patients naïfs de NUC :
 - une RV est obtenue chez 81 % des patients après 6 (1-37) mois de traitement
 - 13 patients (15 %) perte d'AgHBe, 2 patients (1 %) perte d'AgHBs
- Chez les patients pré-traités par NUC :
 - une RV est obtenue chez 62 % des patients après 8 (1-45) mois de traitement
p = 0,008 versus patients naïfs de NUC
 - 11 patients (19 %) perte d'AgHBe, 1 patient (1 %) perte de l'AgHBs
 - 10 patients (11 %) ont développé une résistance et 10 patients (11 %) ont eu une non réponse primaire
- 44 patients ont une RV partielle : 61 % des patients ont obtenu une RV après 56 (0-133) semaines après S48 en poursuivant l'entécavir

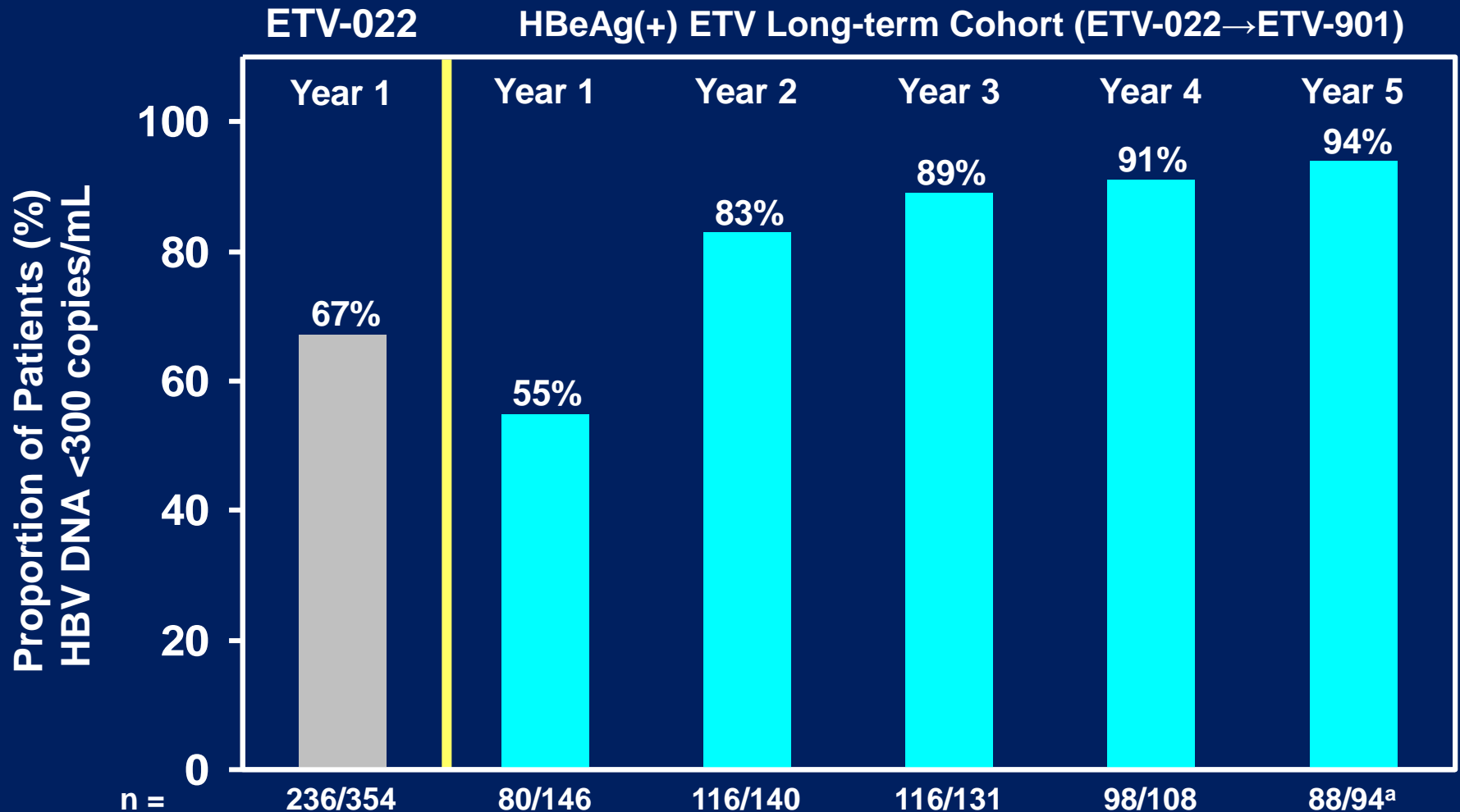
Suivi des patients ayant une RV partielle à S48

ADN VHB à S48 (UI/ml)	Patients avec PVR	Switch/add-on	Réponse à S72	Réponse à S96
< 1 000	22	0	13 (59 %)	16 (72 %)
≥ 1 000	14	3 (21 %)*	1 (7 %)	2 (14 %)

* 2 sous truvada 1 sous ténofovir

Proportion of Patients Achieving HBV DNA <300 copies/mL Through 5 Years

Han S, et al
Poster 893



^a 5 patients who remained on treatment at the Year 5 visit had missing PCR values (NC=M)

**Le patient continue son traitement à la
posologie de 0.5 mg**

S 36 Mars 2010 HBV DNA : 2.47 log (294 UI)

ALAT 2 fois la Normale

S 48 Juin 2010 HBV DNA : Indétectable

Sérologie virale : Séroconversion e

ALAT Normales

S 72 , Septembre 2010 : HBV DNA indétectable

ALAT Normales

Actuellement toujours sous ETV 0.5 mg

Q 2: Avait –il des facteurs prédictifs de bonne réponse?

- Oui
- Non

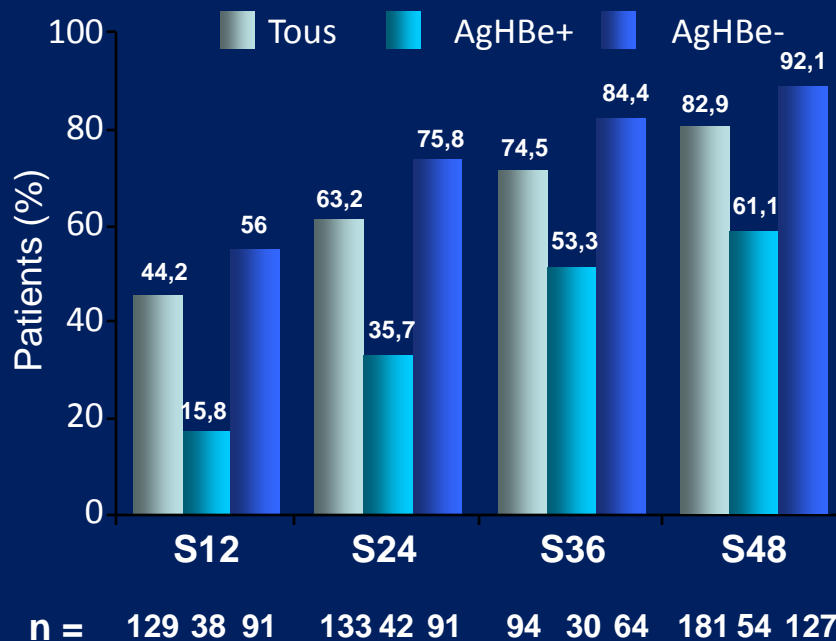
Q 2: Avait –il des facteurs prédictifs de bonne réponse?

- Oui
- Non

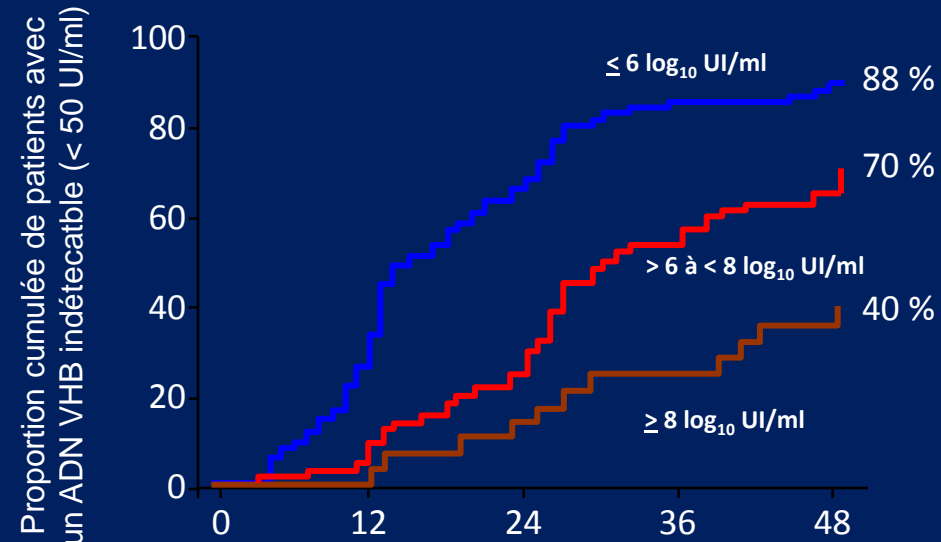
Entécavir dans la vraie vie en Espagne (1)

- Etude de cohorte observationnelle rétrospective sur 190 patients traités par entécavir à la dose 0,5 mg/j dans 25 centres Espagnols
 - 57 patients Ag HBe+, 133 patients Ag HBe-
 - Suivi médian de 50 semaines

% de patients ayant ADN VHB < 50 UI/ml en fonction du statut HBe



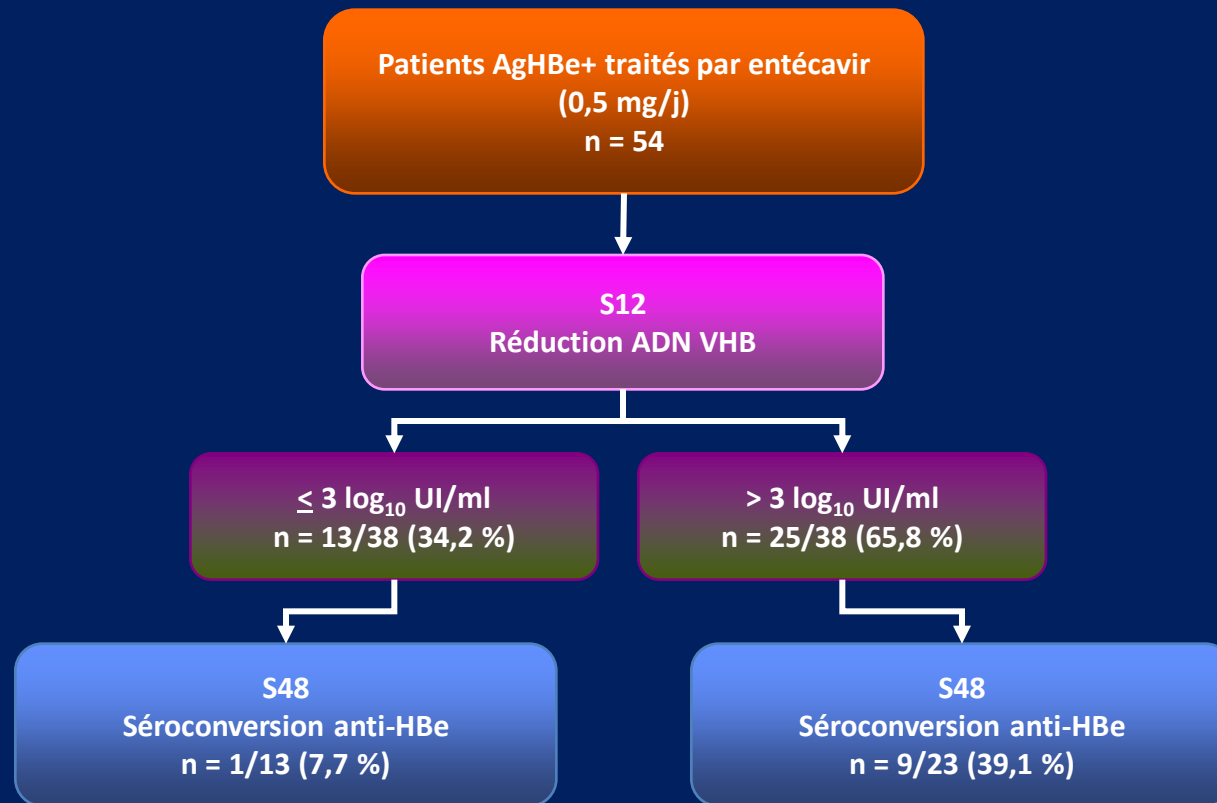
Temps pour atteindre ADN VHB < 50 UI/ml en fonction de la charge virale initiale



Patients à risque	0	12	24	36	48
≤ 6 log ₁₀ UI/ml	97	64	30	14	9
> 6 à < 8 log ₁₀ UI/ml	65	59	45	27	15
≥ 8 log ₁₀ UI/ml	28	27	24	21	14
Patients suivis, n	190	189	188	182	181

Entécavir dans la vraie vie en Espagne (2)

Valeur prédictive de la chute de l'ADN VHB après 3 mois de traitement pour la séroconversion HBe



Q 3 : Peut on arrêter le traitement chez notre patient ?

- OUI
- NON

Q 3 : Peut on arrêter le traitement chez notre patient ?

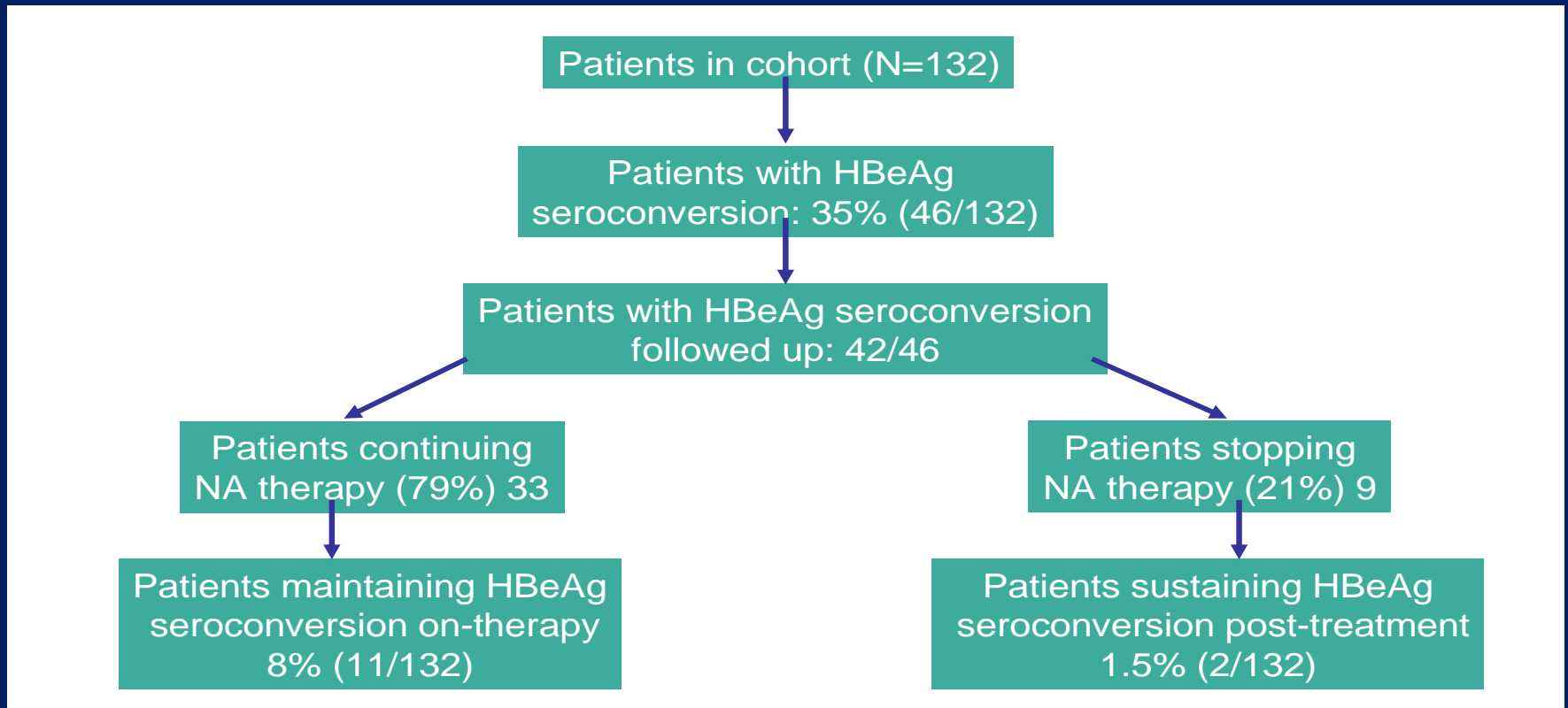
- OUI
- NON
- Je ne sais pas

Durée du traitement

- **Analogues nucléos(t)ides**
 - AgHbe +: jusqu'à séroconversion AgHBe, arrêt après **consolidation** de 6 à 12 mois
 - AgHbe (-): **durée indéfinie**, du moins jusqu'à la **disparition de l'Ag Hbs**
 - Cirrhose : **à vie** quelque soit l'Ag Hbe

HBeAg seroconversion is less appropriate for assessing efficacy of NAs

HBeAg seroconversion induced by NAs (including LAM, ADV, ETV and TDF) shows low durability



Durabilité de la séroconversion HBe sous analogues

- Etude rétrospectives de cohorte sur 835 patients AgHBe+ suivi de 1990 à 2010
 - 427 non traités
 - 408 traités par analogues (lamivudine : 202 ; adéfovir : 100 ; entécavir : 106)
- 149 séroconversion (SC) HBe spontanée
- 129 séroconversion (SC) HBe sous traitement
 - Lamivudine (70 patients)
 - Adéfovir (30 patients)
 - Entécavir (29 patients)
- SC HBe induite par les analogues entraîne moins de rémission soutenue que la SC spontanée : 69 % vs 83 % à 5 ans
- Taux de séroréversion HBe plus important après SC sous analogue vs SC spontanée : 16 % vs 6,5 % à 5 ans
- Taux de réactivation (ADN VHB+ et ALAT) plus important après SC sous analogue vs SC spontanée : 38 % vs 13 % à 5 ans

Traitement du VHB :

les nucléos(t)ides pour combien de temps ? (1)

- Etude monocentrique (2003-2009), titrage AgHBs chez 75 patients traités par entécavir ou ténofovir et ayant une réponse virologique (RV) (ADN VHB < 100 UI/ml)
- Suivi médian de 28 mois (14-41) après début du traitement et titrage AgHBs tous les ans après la RV

Caractéristiques des malades à l'inclusion

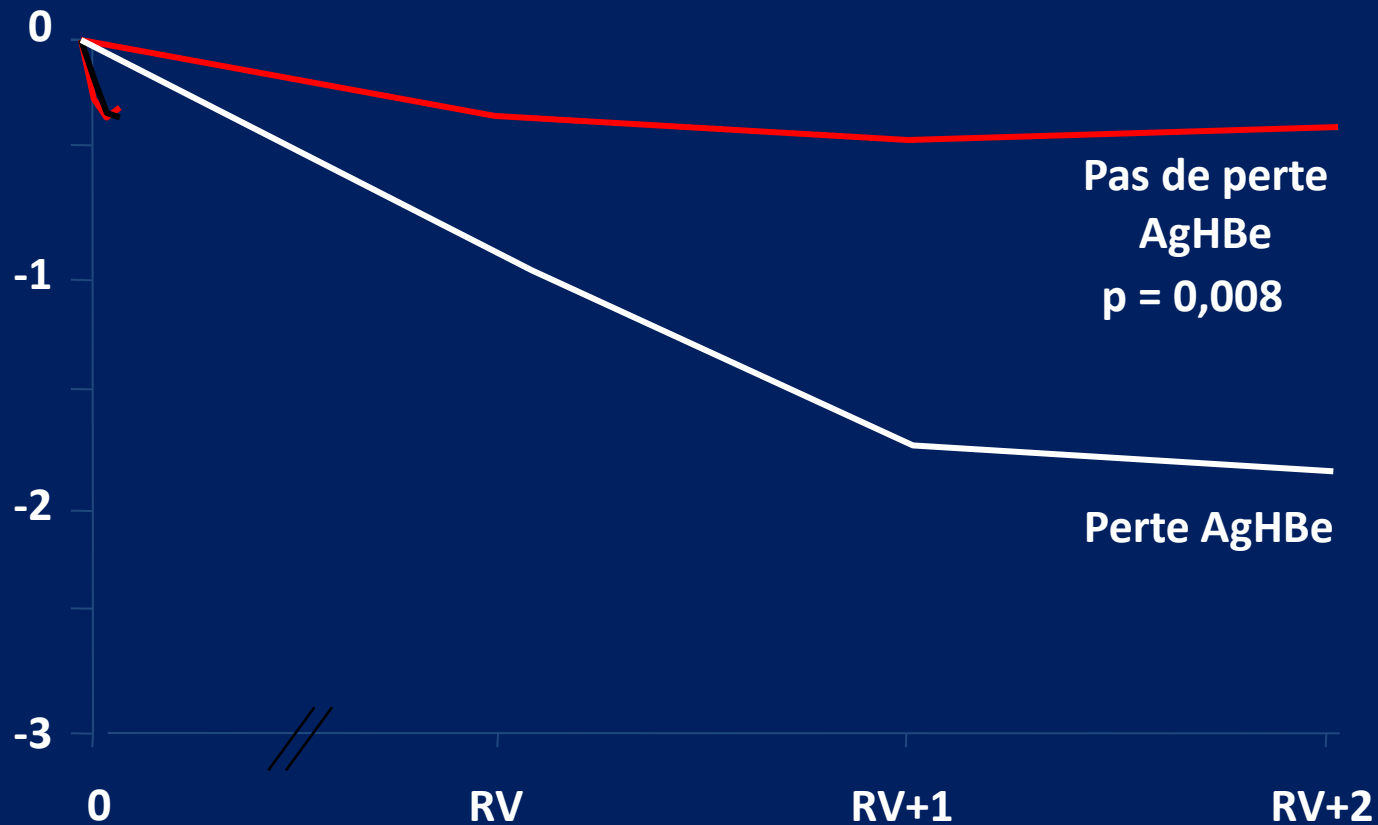
Résultats des traitements

	AgHBe+ (n = 32)	AgHBe- (n = 43)	p
Age moyen (DS)	32 (15)	43 (12)	0,04
ETV	63 %	84 %	0,08
ADN VHB (DS)	5,4 (2,2)	4,3 (1,8)	0,03
Titre Ag HBs moyen log UI/ml	4,1 (0,6)	3,4 (0,7)	0,001

- Perte de l'AgHBe : 11/32 (34 %)
- Perte de l'AgHBs : 3/75 (4 %)
- Temps médian pour la RV :
 - 6 mois (2-10) pour AgHBe+
 - 3 mois (2-4) pour AgHBe-

Traitement du VHB : les nucléos(t)ides pour combien de temps ? (3)

Cinétique de décroissance du titre de l'AgHBs
selon la perte de l'AgHBe



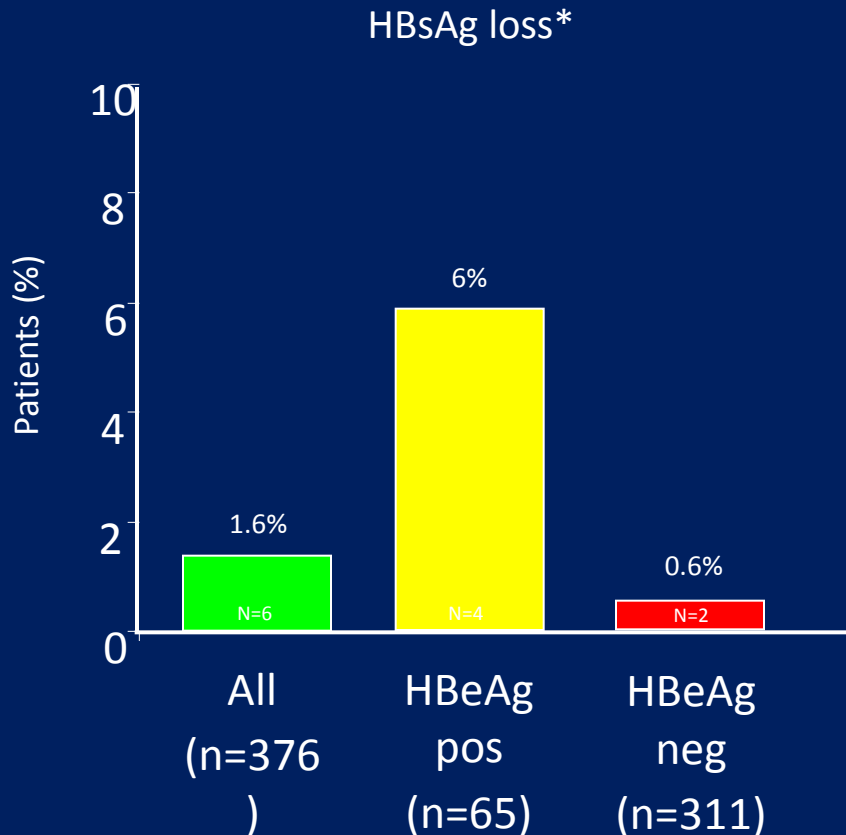
Traitement du VHB :

les nucléos(t)ides pour combien de temps ? (4)

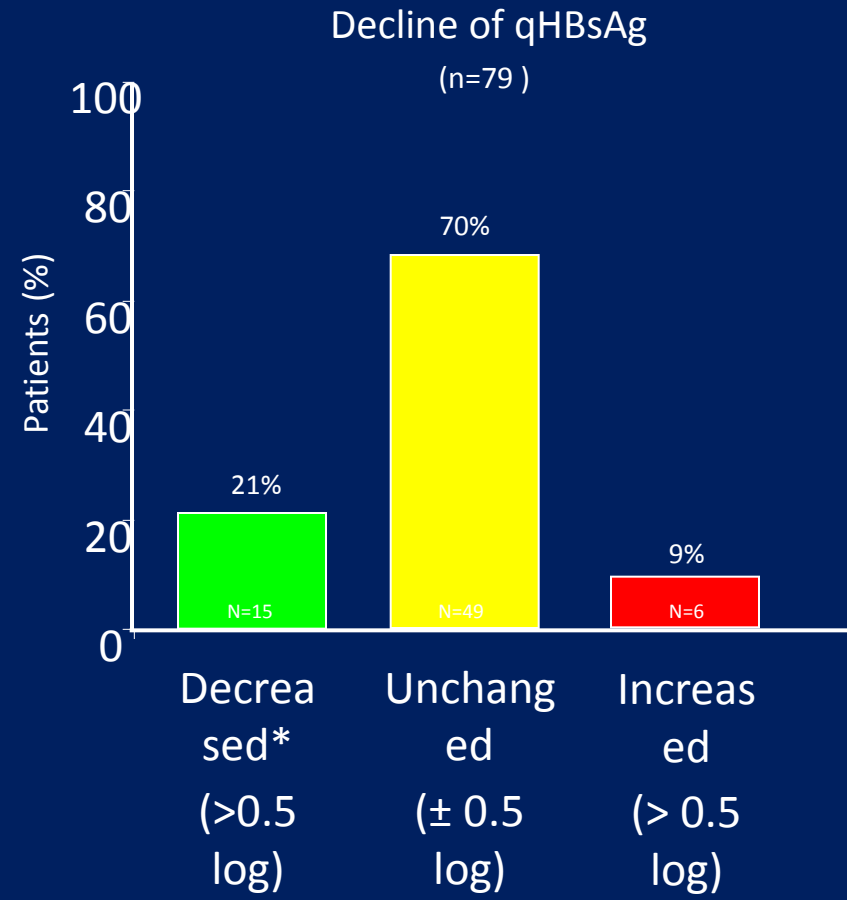
Prédiction de la perte de l'AgHBs
Par analyse de régression

	AgHBe+	AgHBe-	AgHBe+ ALAT élevés
Médiane (EC)			
Diminution titre AgHBs (log/année)	0,1 (0,0 - 0,3)	0,1 (0,0 - 0,2)	0,3 (0,1 - 0,8)
Temps jusqu'à une baisse d'1 log (années)	6,6 (1,7 - 17,5)	8,0 (0,5 - 14,9)	3,6 (1,3 - 16,7)
Temps jusqu'à perte de l'AgHBs (années)	36,4 (9,6 - 98,3)	38,9 (1,3 - 80,5)	19,5 (7,3 - 99,9)

Serological response - HBsAg loss and qHBsAg



*4 patients seroconverted to anti-HBs and stopped ETV



*3 patients cleared HBsAg
2 patients with HBsAg < 10 IU/ml

