

Comment traiter une hépatite chronique B Par analogues?

JP ZARSKI
CHU de Grenoble

Cas clinique

- Un homme âgé de est vu en consultation pour une hépatite chronique B en 2008
- L'antigène HBs est positif, associé aux anti-Hbe (+)
- Les ALT sont à 2,1N et les ASAT à 1,8N
- La PBF montre une hépatite chronique A2F2

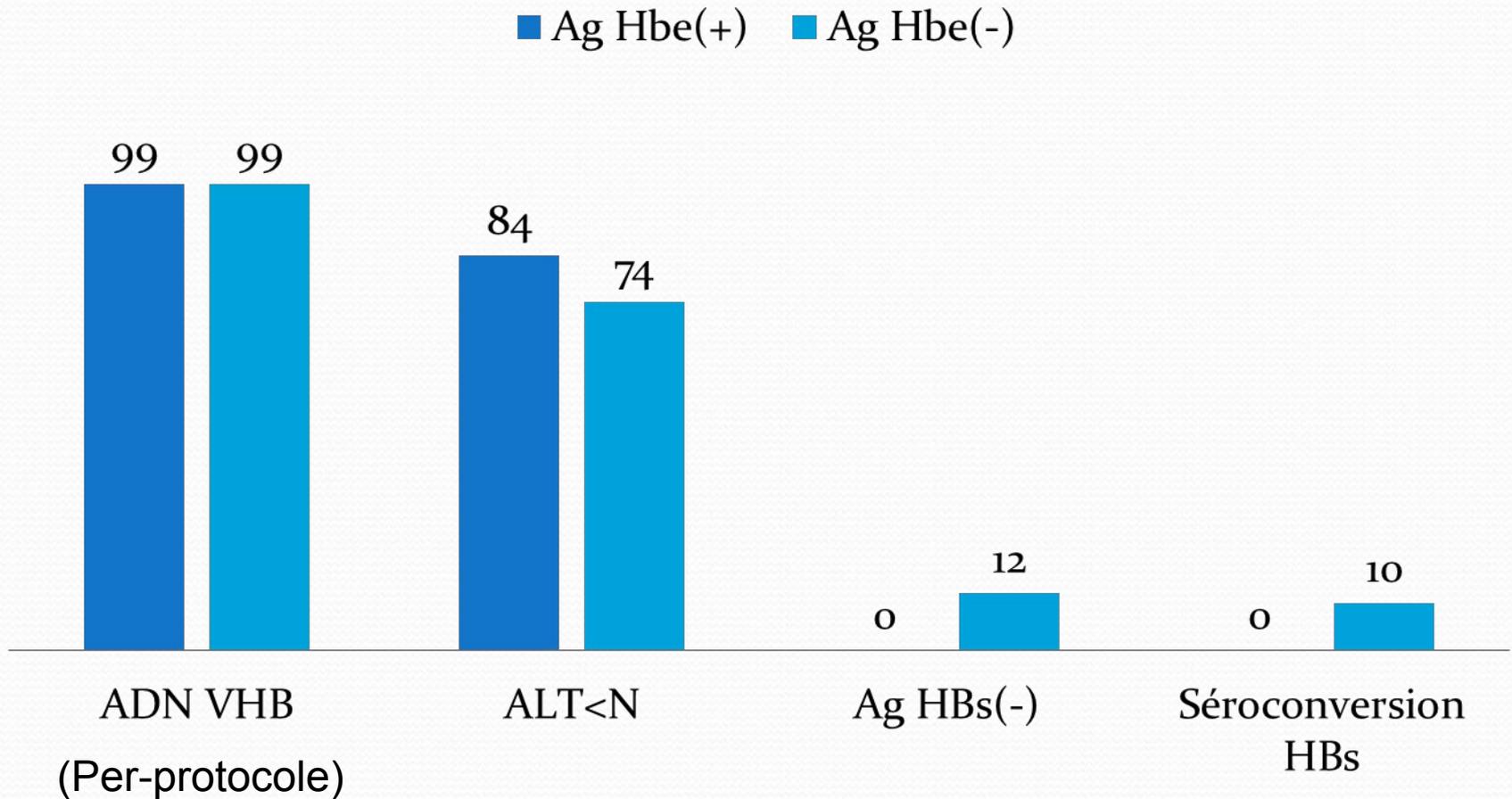
Quel traitement proposez vous?

- Un analogue (Entécavir) ou (Ténofovir)
- L'interféron alfa pégylé
- Les deux dès le début
- Un analogue puis l'interféron pégylé après arrêt de la multiplication virale

Quel traitement proposez vous?

- Un analogue (Entécavir) ou (Ténofovir)
- L'interféron alfa
- Les deux

Ténofovir à 7 ans?



Effacité à 8 ans

%	HBeAg- n=375		HBeAg+ n=266	
	ITT ¹	Observed ²	ITT	Observed
HBV DNA				
<69 IU/mL	75	99.6	58	98
<29 IU/mL	74	99	58	97
HBeAg				
Loss / seroconversion	NA	NA	32 / 21	47 / 31
HBsAg	KM³	Markov 2-State	KM	Markov 2-State
HBsAg loss / seroconversion	1.1 / 0.7	1.1 / 0.7	12.9 / 10.3	11.5 / 8.5

¹Missing/addition of FTC = failure [LTE-TDF]); ²Missing=excluded/addition of FTC = included.; ³Kaplan-Meier (KM-ITT); NA = not applicable

Tolérance rénale

n (%)	Total N=585
Dose reduction, treatment interruption, or discontinuation for a renal event*	20 (3.4)
Confirmed renal events:	
Creatinine ≥ 0.5 mg/dL above baseline	13 (2.2)
Phosphate < 2.0 mg/dL	10 (1.7)
Creatinine clearance < 50 mL/min	6 (1.0)

*Dose reduction (n=18), temporary treatment interruption or drug discontinuation (1 patient each).

Pendant le traitement, le malade est ADN VHB (-) après 6 mois mais fait une petite rechute à M15 (ADN VHB=99UI/mL) et à M22 (ADN VHB=126UI/mL). Quel est votre diagnostic?

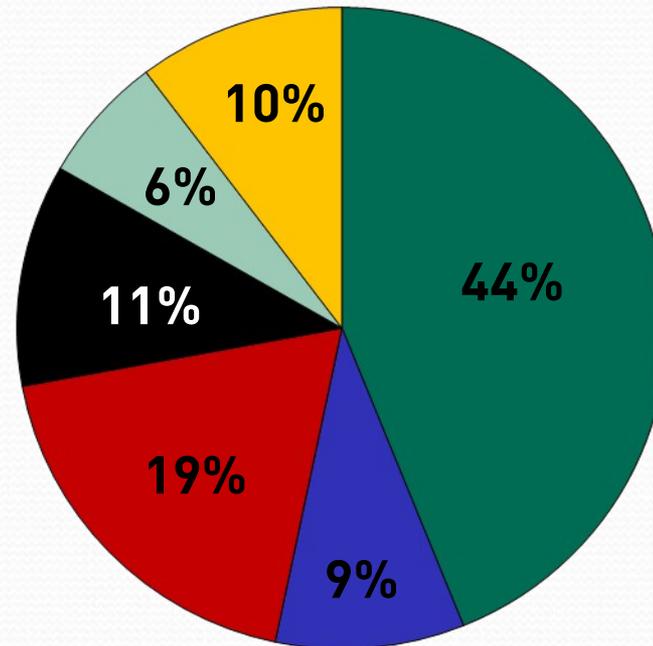
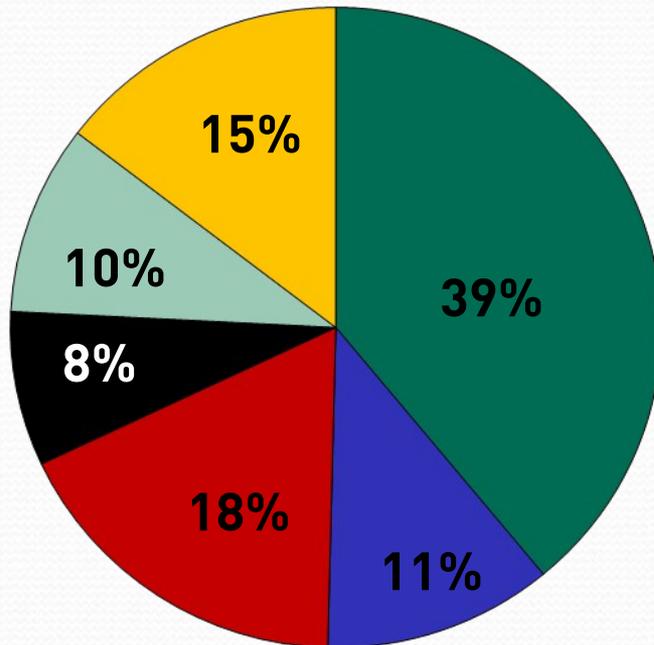
- Une rechute
- L'apparition d'une résistance
- Une mauvais compliance
- Un blip sans conséquence

Observance aux analogues anti-VHB

- Observance au traitement mesurée par délivrance de pharmacie
- Cohorte US 2007-2008 : traitement par LAM, ADV ou ETV (n = 7.784)

Nouveaux (n = 387)

En cours (n = 7.170)



Observance

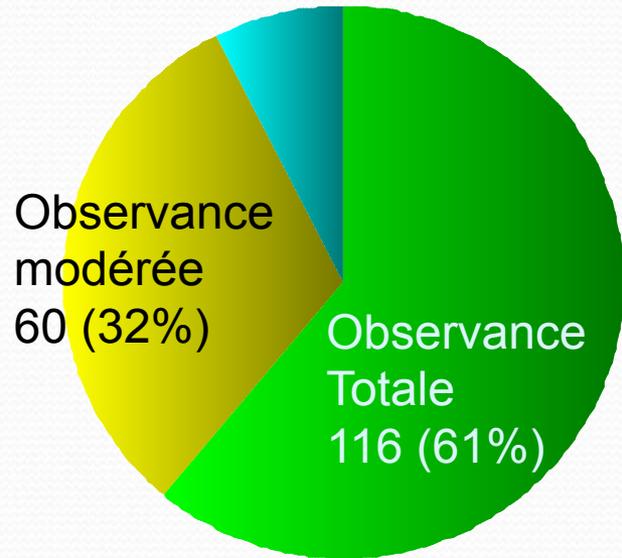
- >95%
- 91-95%
- 81-90%
- 71-80%
- 61-70%
- <60%

- Poursuite du traitement (2007 – 2008) : $86 \pm 3 \%$
- Observance moyenne (2007 – 2008) : $87 \pm 19 \%$

L'observance aux analogues dans l'hépatite chronique B

- cohorte française monocentrique (n = 190 ; suivi médian 58 mois)
- Evaluation de l'observance par auto-questionnaire

Non-observance
14 (7%)

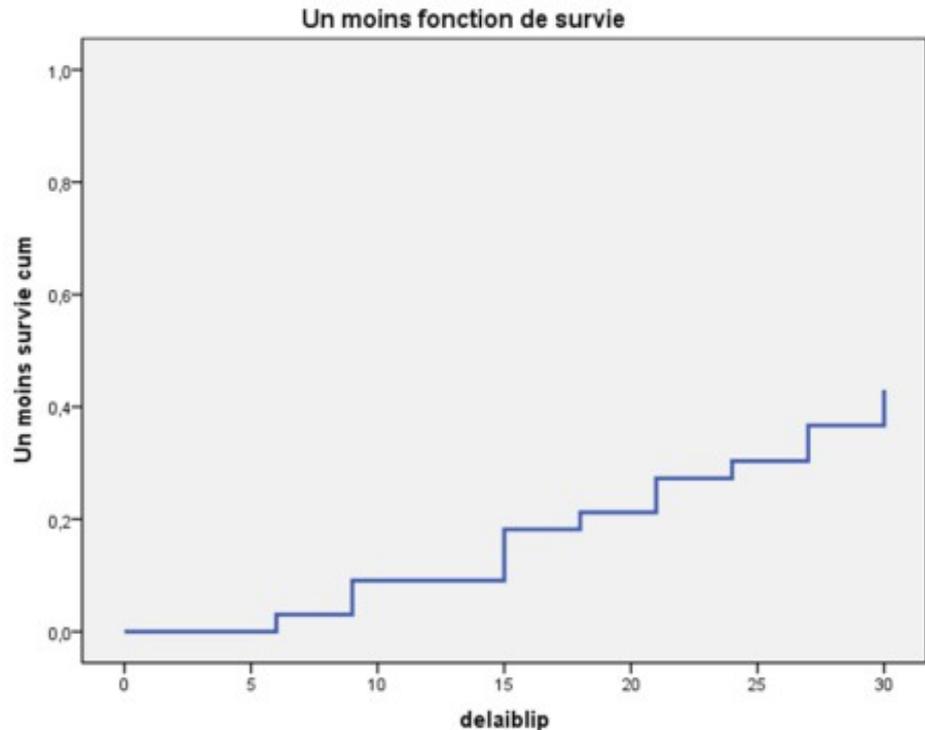


Facteurs associés à la viro-suppression
(ADN VHB < 12 UI/ml)

Analyse multivariée	OR	IC ₉₅	p
ADN du VHB initial	0,74	0,64 – 0,98	0,035
Au moins 1 changement d'analogue(s)	3,03	1,19 – 7,69	0,021
non - observance	0,23	0,06 – 0,91	0,036

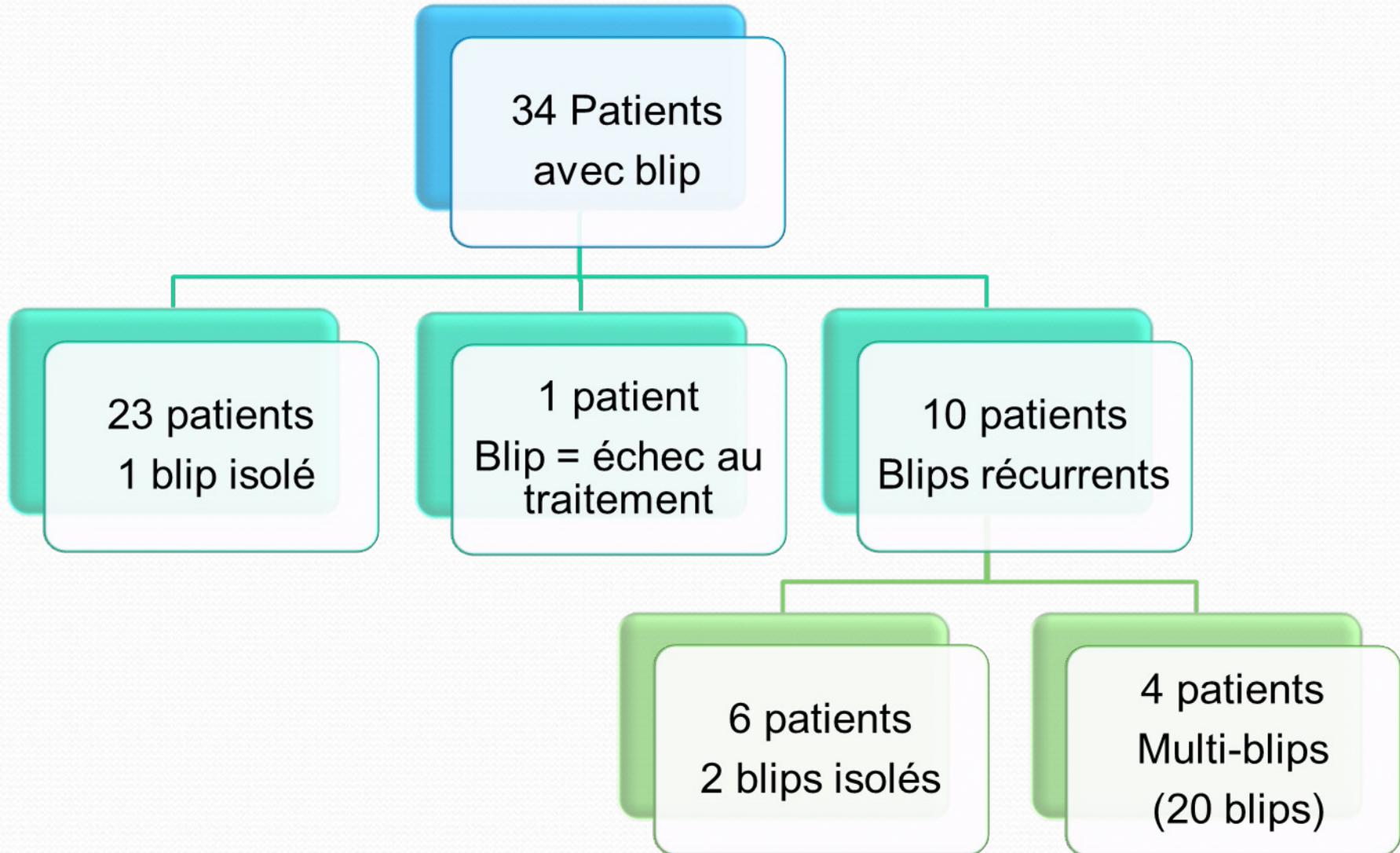
Fréquence des blips

- Suivi médian après réponse virologique: 48 mois
- 34 patients ont fait aux moins 1 blip (24,1%)
- Délai médian de survenue du blip : 28,5 mois
- Incidence cumulée des blips à 3 ans est de 40%
- Charge virale médiane : 29 UI/mL



Incidence cumulée des blips

Evolution après un blip



Facteurs prédictifs de blips

	Patients avec blips (n=34)	Patients sans blip (n=107)	p
Charge virale HBV (log UI/mL)	4.6 (1.3-8.8)	2.6 (1.3-9.43)	0.04
AgHbe(+)	14 (41,2%)	22 (20,6%)	0.016
Délai de négativation (en mois)	6.3 (0 - 46.8)	2.7 (0 - 97.1)	0.007
Charge virale positive à M12	16 (47%)	11 (10,3%)	<0.001

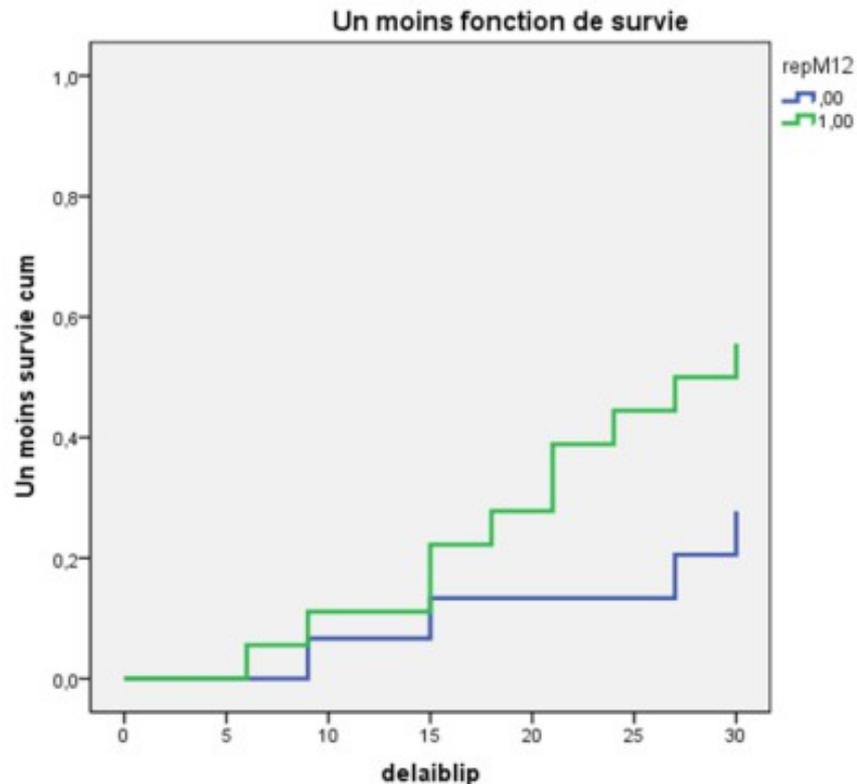
Facteurs prédictifs de blips

- En analyse multivariée, le seul critère significatif est l'absence de réponse virologique M12
 - OR = 8,8 (IC 95

Incidence des blips
selon la réponse à M12

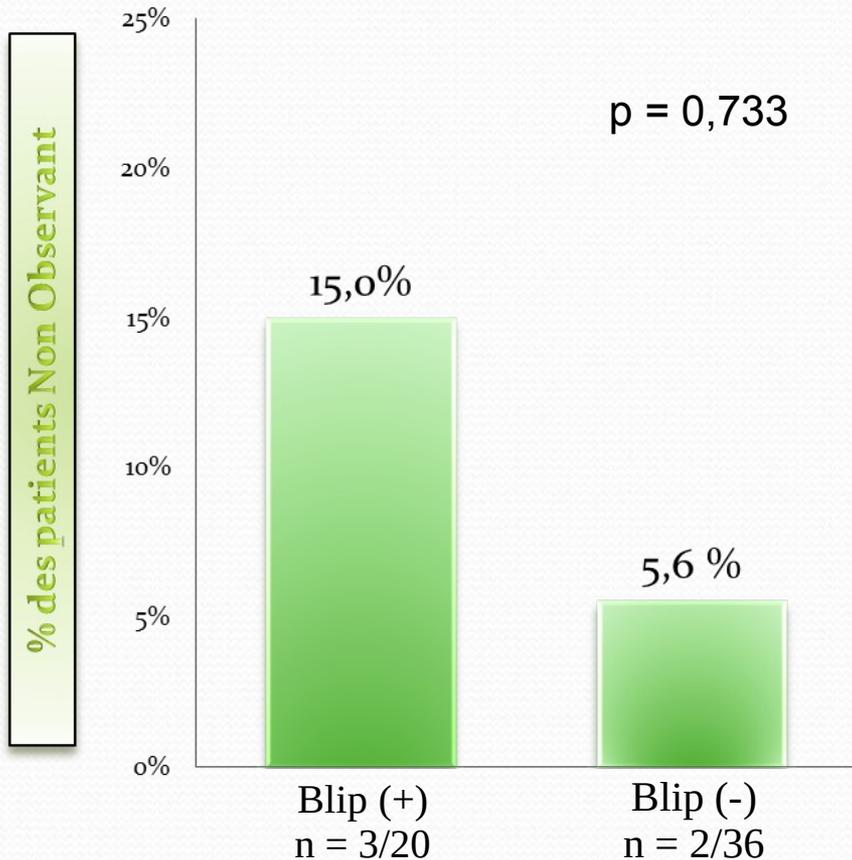
Si CV M12 (+) : 59,3 %

Si CV M12 (-) : 15,8 %

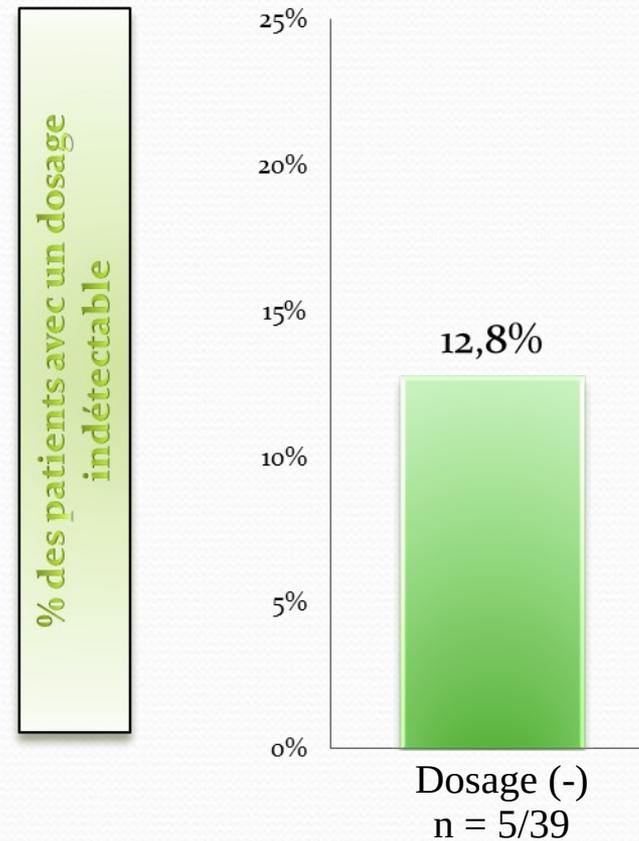


Les blips sont-ils liés à un défaut d'observance ?

Evaluation de l'observance par score de MORISKY- GREEN
(n = 56)



Evaluation par dosage pharmacologique au moment des blips
(n = 39)



Jusqu'à quand traiter?

- ADN VHB (-) depuis 1 an
- ADN VHB (-) depuis 2 ans
- Perte de l'antigène HBs
- Séro-conversion HBs

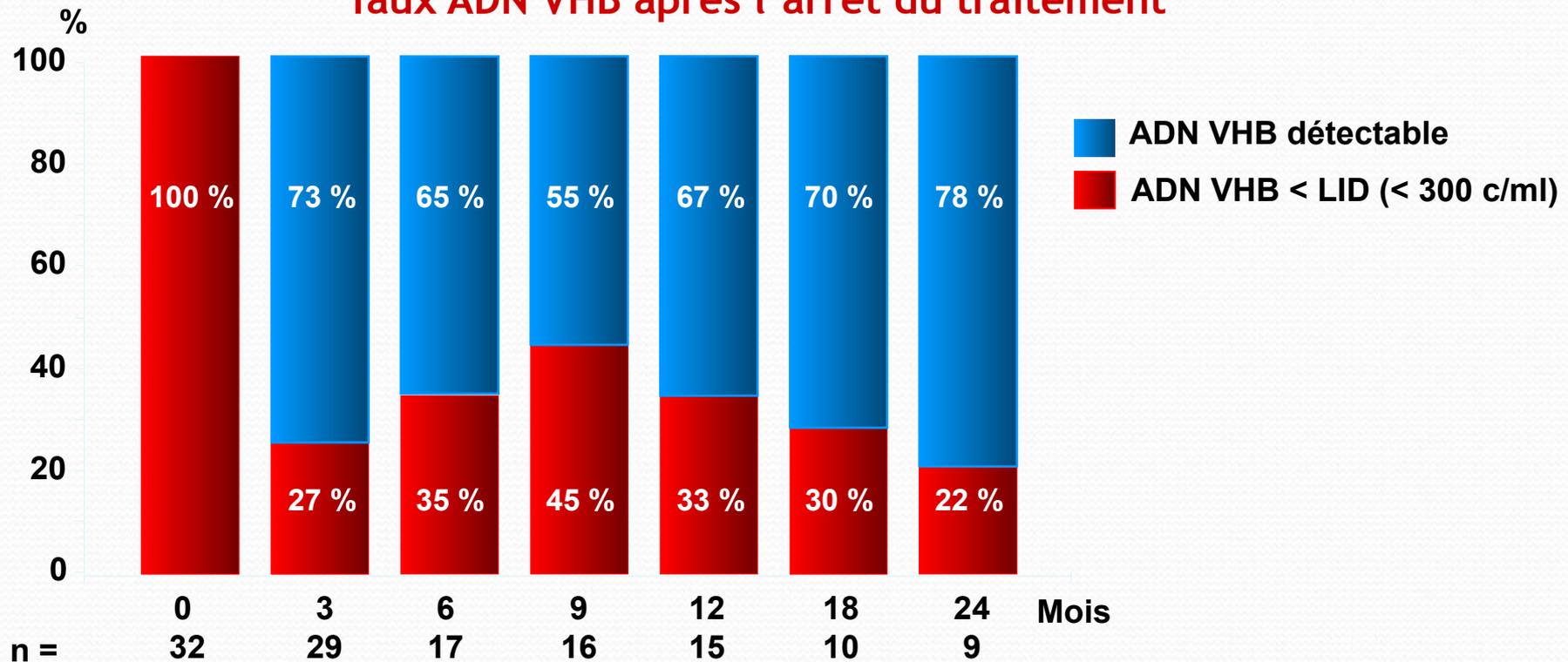
Jusqu'à quand traiter?

- ADN VHB (-) depuis 1 an
- ADN VHB (-) depuis 2 ans
- Perte de l'antigène HBs
- Séro-conversion HBs

Peut-on arrêter les traitements par analogues chez les patients VHB AgHBe négatif ?

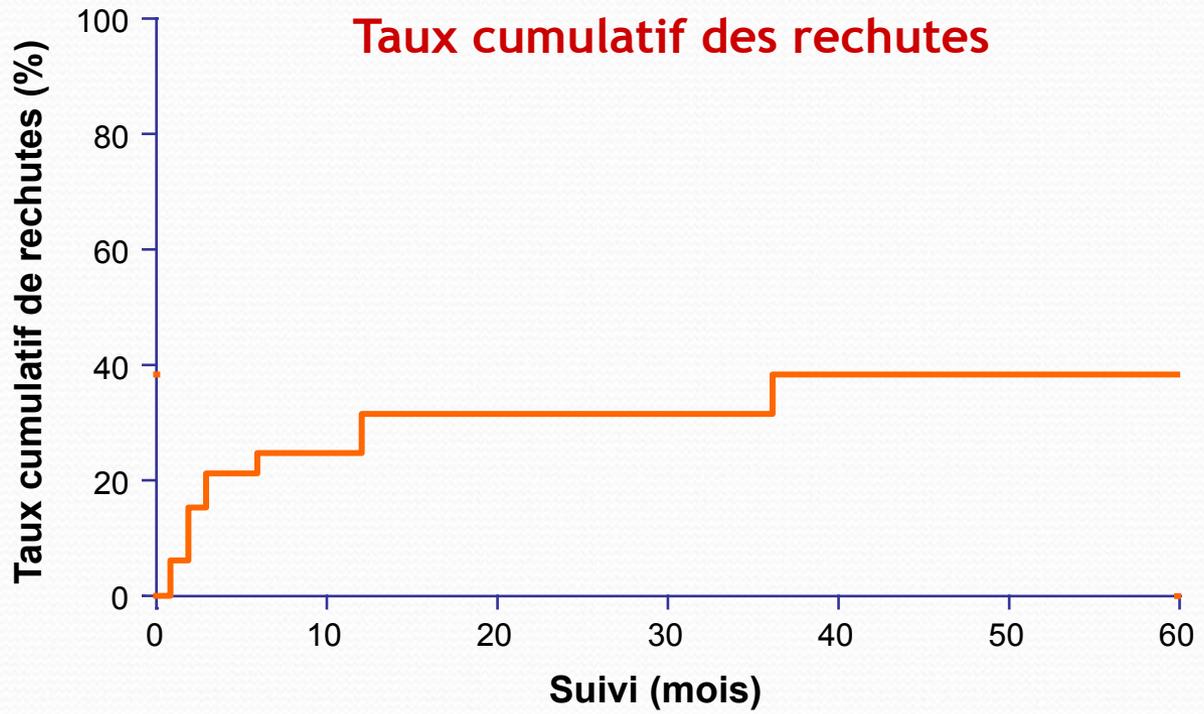
- 32 patients VHB, Ag HBe négatif, sous analogues depuis 46 mois (médiane) avec un ADN VHB indétectable
- Pas de lésion histologique sévère
- Lamivudine, Adéfovir, Ténofovir et Entécavir

Taux ADN VHB après l'arrêt du traitement



Peut-on arrêter un traitement par analogues ?

- Suivi de 33 malades non-cirrhotiques antigène HBe négatif qui ont arrêté leur traitement par analogues après plusieurs mois de virosuppression
- Durée moyenne de traitement: 5 ans
- Rechute : 33 % des cas
- Séroconversion HBs : 2 patients (6 %)



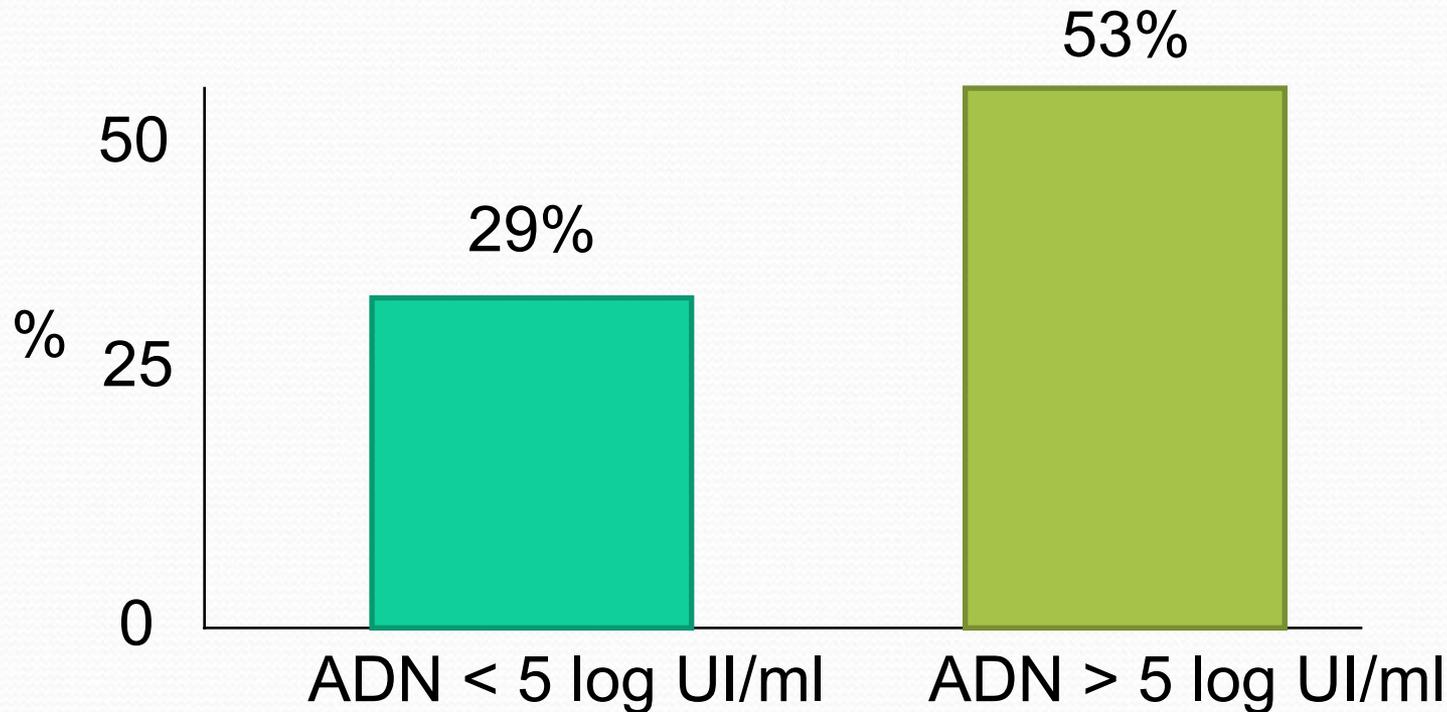
Devenir à long terme après arrêt des analogues chez les patients AgHBe négatif sans négativation AgHBs

- Suivi au long court après l'arrêt des analogues chez 14 patients AgHBe négatif restant ADN VHB indétectable dans la première année de suivi

Patients	Trt antérieur/mois	Titre AgHBs Arrêt Trt	Titre AgHBs 48 mois	ADN VHB 48 mois (UI)
1	LAM/74	930	946	6 900
2	LAM/62	140	AgHBs-/Ac anti-HBs : 105	< 20
3	LAM/80	453	536	350
4	LAM/50	0,5	AgHBs-/Ac anti-HBs-	< 20
5	LAM/49	1 800	1 250	20 000
6	LAM/62	1 250	1 460	450
7	LAM/47	4 270	2 350	980
8	ADV/64	18	AgHBs-/Ac anti-HBs : 177	< 20
9	ADV/52	49	AgHBs-/Ac anti-HBs-	< 20
10	ADV/49	240	438	< 20
11	LdT/54	nd	AgHBs-/Ac anti-HBs-	< 20
12	ETV 0,5/37	nd	398	< 20
13	ETV 0,5/42	432	AgHBs-/Ac anti-HBs-	< 20
14	ETV 1,0/48	121	AgHBs-/Ac anti-HBs : 78	< 20

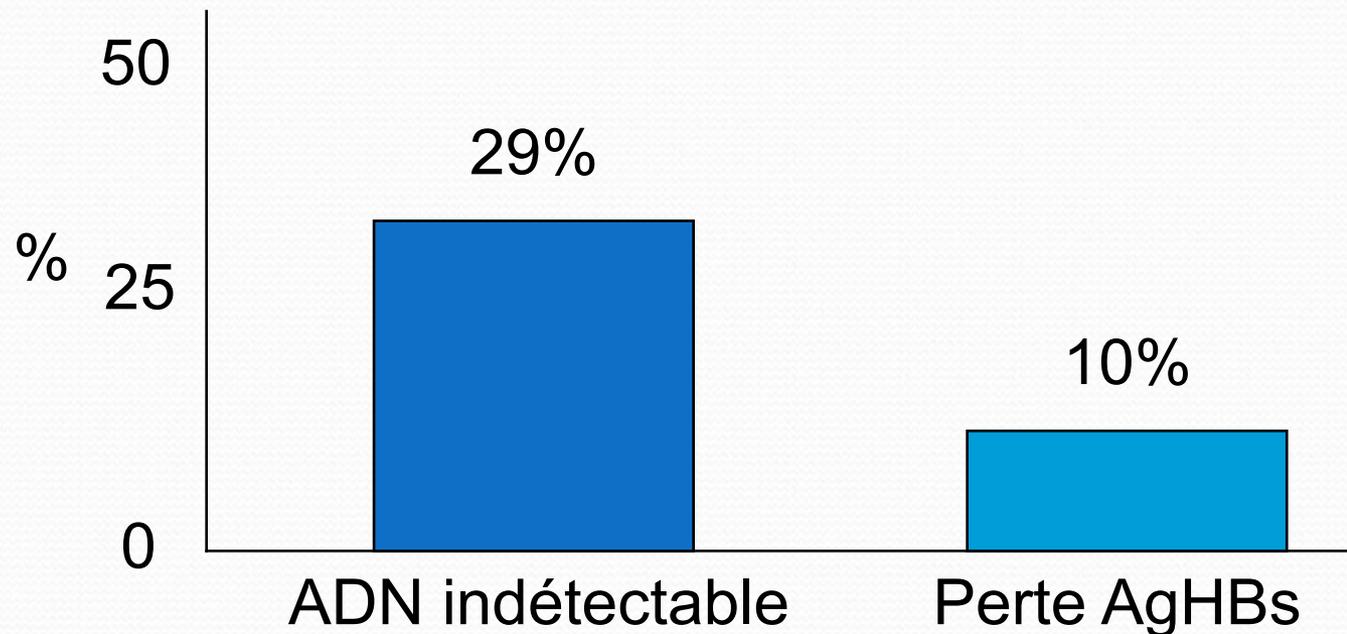
AgHBe(-) : peut-on arrêter ?

- 95 malades AgHBe(-) sous ETV (2 ans) (39 cirrhotiques)
- Arrêt du traitement
- Evaluation du risque de réactivation (1 an de suivi)



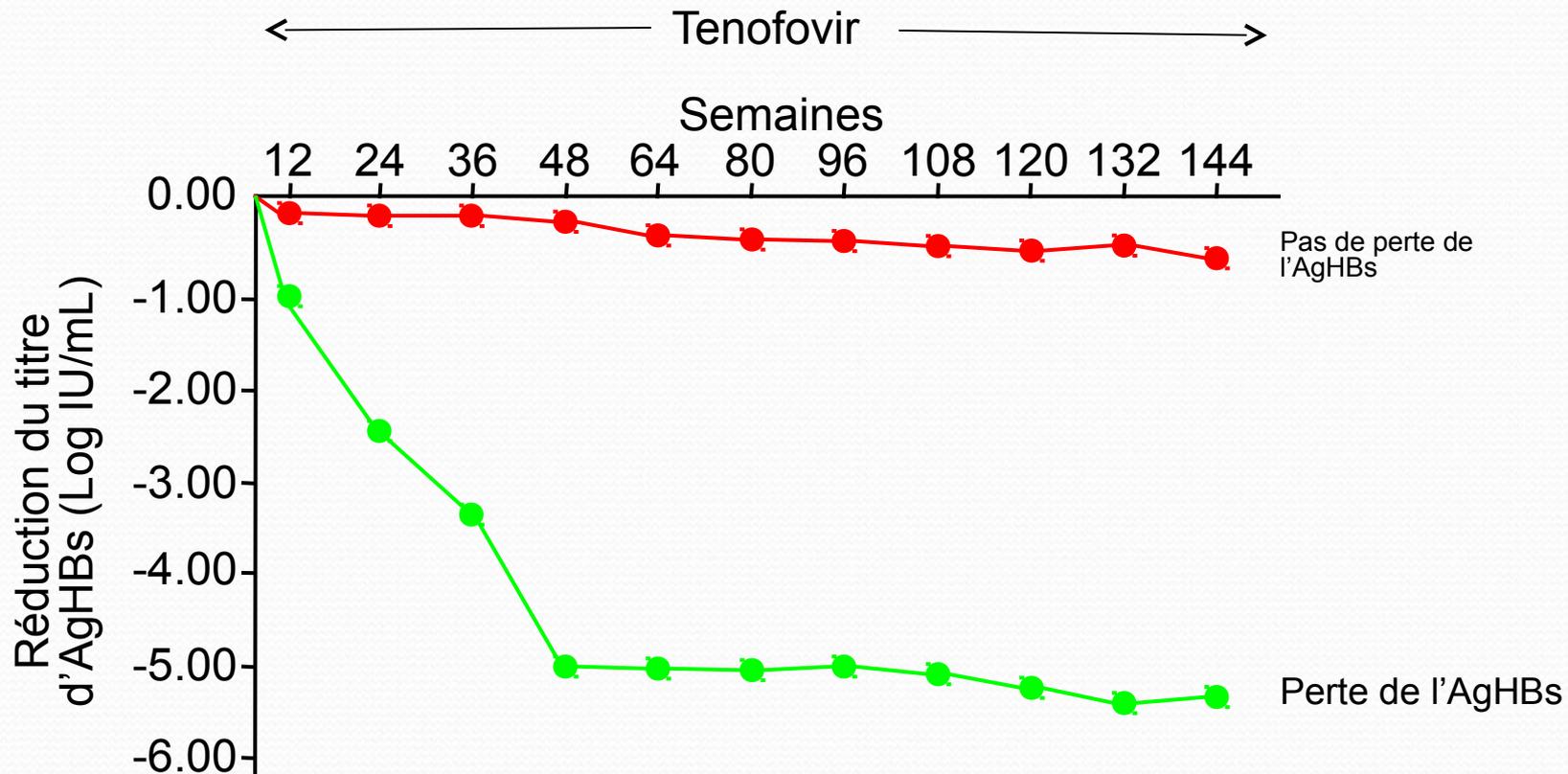
Arrêt du traitement : rebond immunitaire ?

- 28 malades AgHBe(-) contrôlés par analogues (45 mois)
- Arrêt du traitement
- Suivi entre 3,5 et 5,5 ans



Cinétique de l'AgHBs

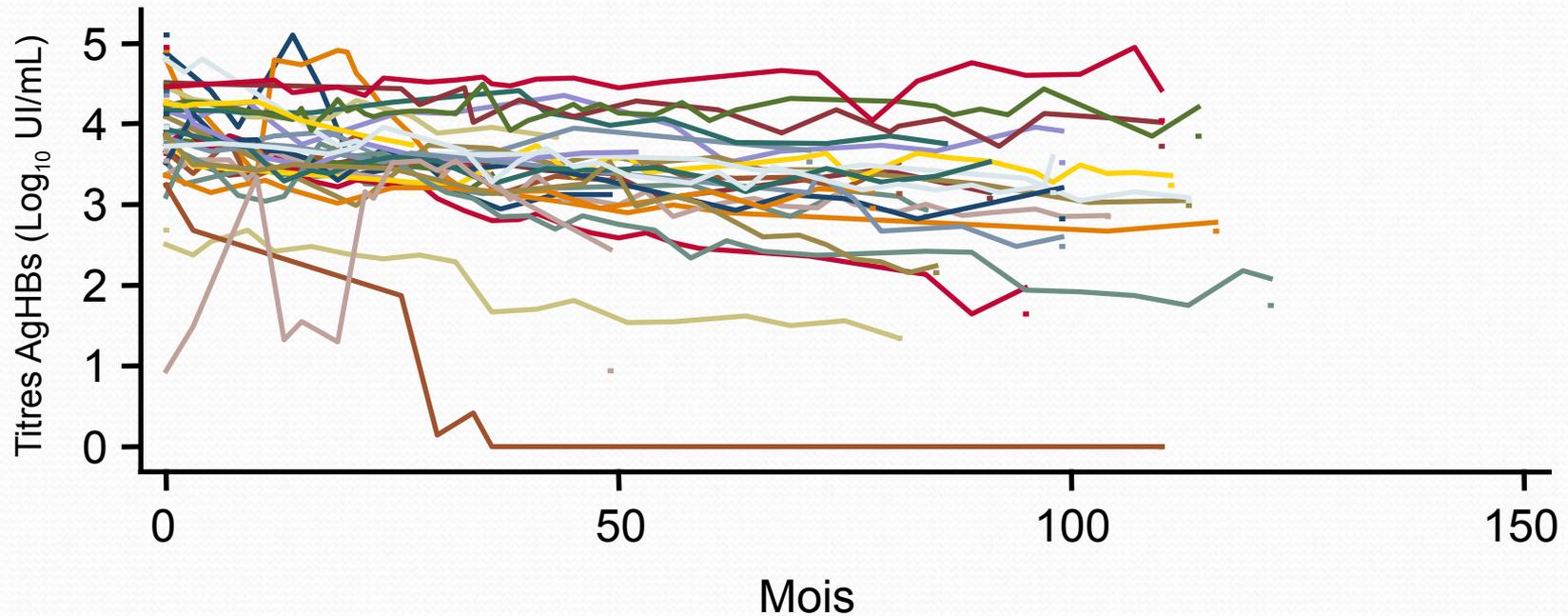
Malades traités par ténofovir



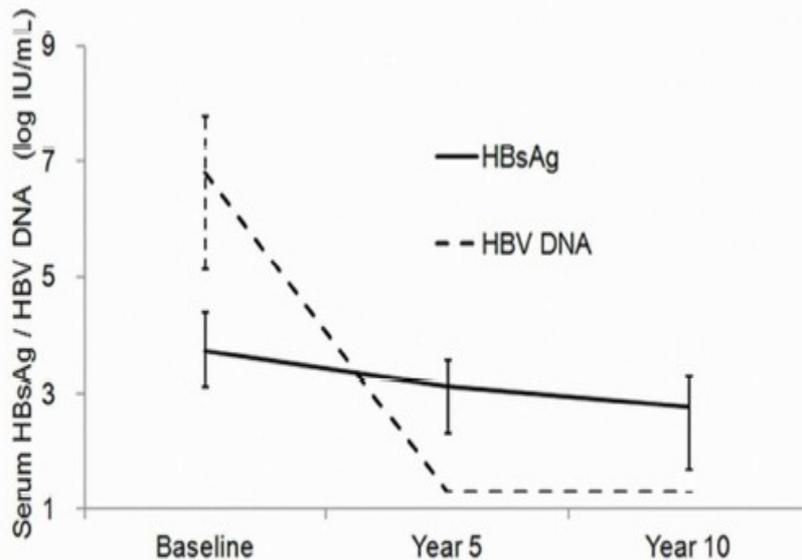
Heathcote E.J. et al, AASLD 2009; Gane E., et al, EASL 2010)

Cinétiques à Long Terme de l'AgHBs sous NUCs

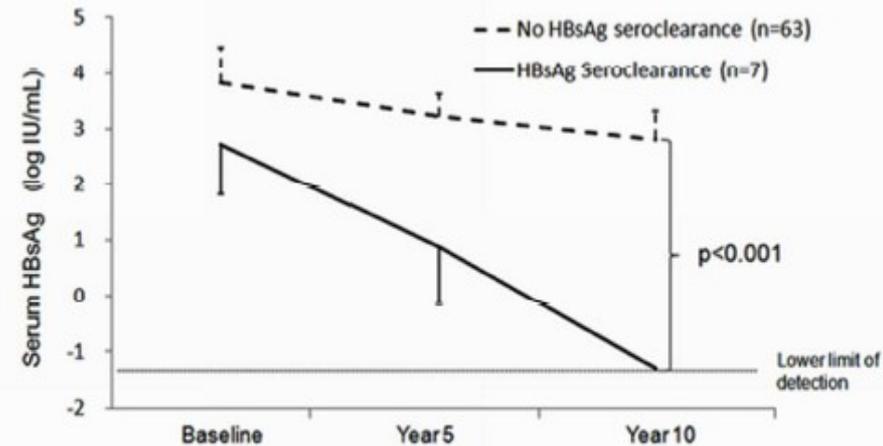
30 malades, suivi médian: 102 mois (IQR: 88-119 mois)



Antigène HBs à 10 ans?



Median HBsAg levels (IU/mL)	4,780	1,332	603
Median HBV DNA levels (IU/mL)	6.38×10^6	20	20



No HBsAg seroclearance	6,390	1,657	649
HBsAg seroclearance	531	7.54	0.05 (lower limit of detection)

Cinétiques à Long Terme de l'AgHBs sous NUCs

- Décroissance moyenne de l'AgHBs:
= -0.007 ± 0.007 Log UI/mL/mois
- Délai médian pour perdre l'AgHBs:
= 52,2 ans (IQR: 30,8-142,7)

Recommandations d'arrêt

Recommandations	EASL	APASL	AASLD
Ag Hbe(+)	Anti-Hbe et ADN VHB(-): 12 mois	Anti-Hbe(-) et ADN VHB(-): 12 mois	Anti-HBe et ADN VHB(-): 6 mois
Ag Hbe(-)	Non	ADN VHB:2 ans	Perte de l'Ag HBs

Conclusions

1. Un traitement par analogue peut toujours être débuté, surtout chez les patients HBe (-)
2. Il est habituellement bien supporté
3. Les effets indésirables sont rares
4. La compliance doit être surveillée (20-30%)
5. La séro-conversion HBs reste exceptionnelle bien que possible