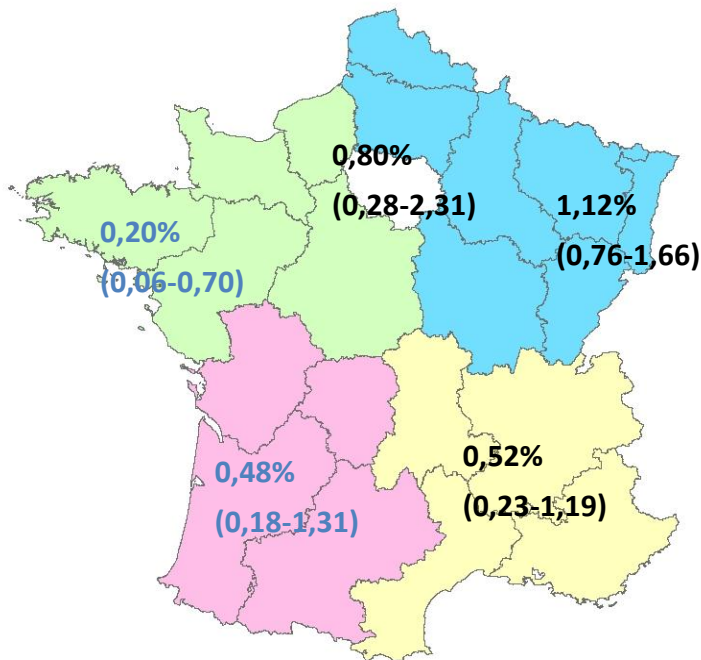


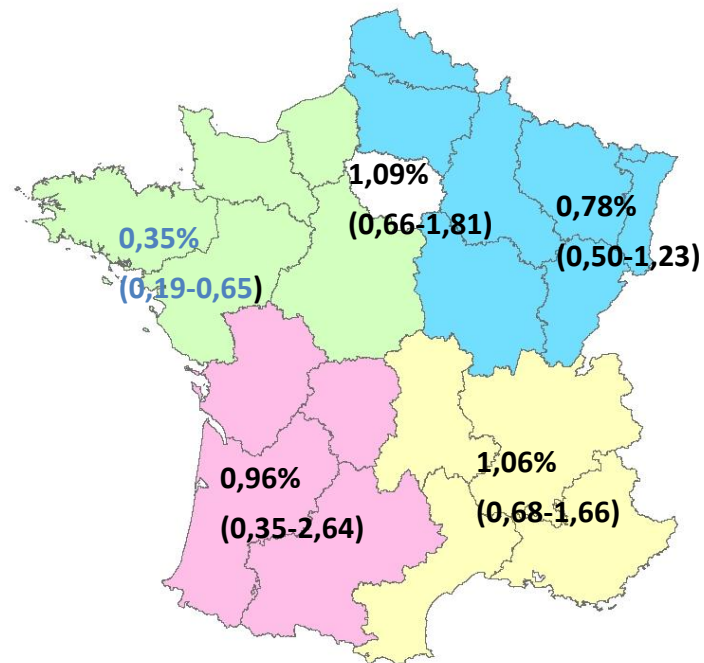
Actualités sur **les hépatites B et C en 2009**

Prévalence de l'antigène HBs et des anti-VHC selon l'inter-région

Prévalence de l'antigène HBs



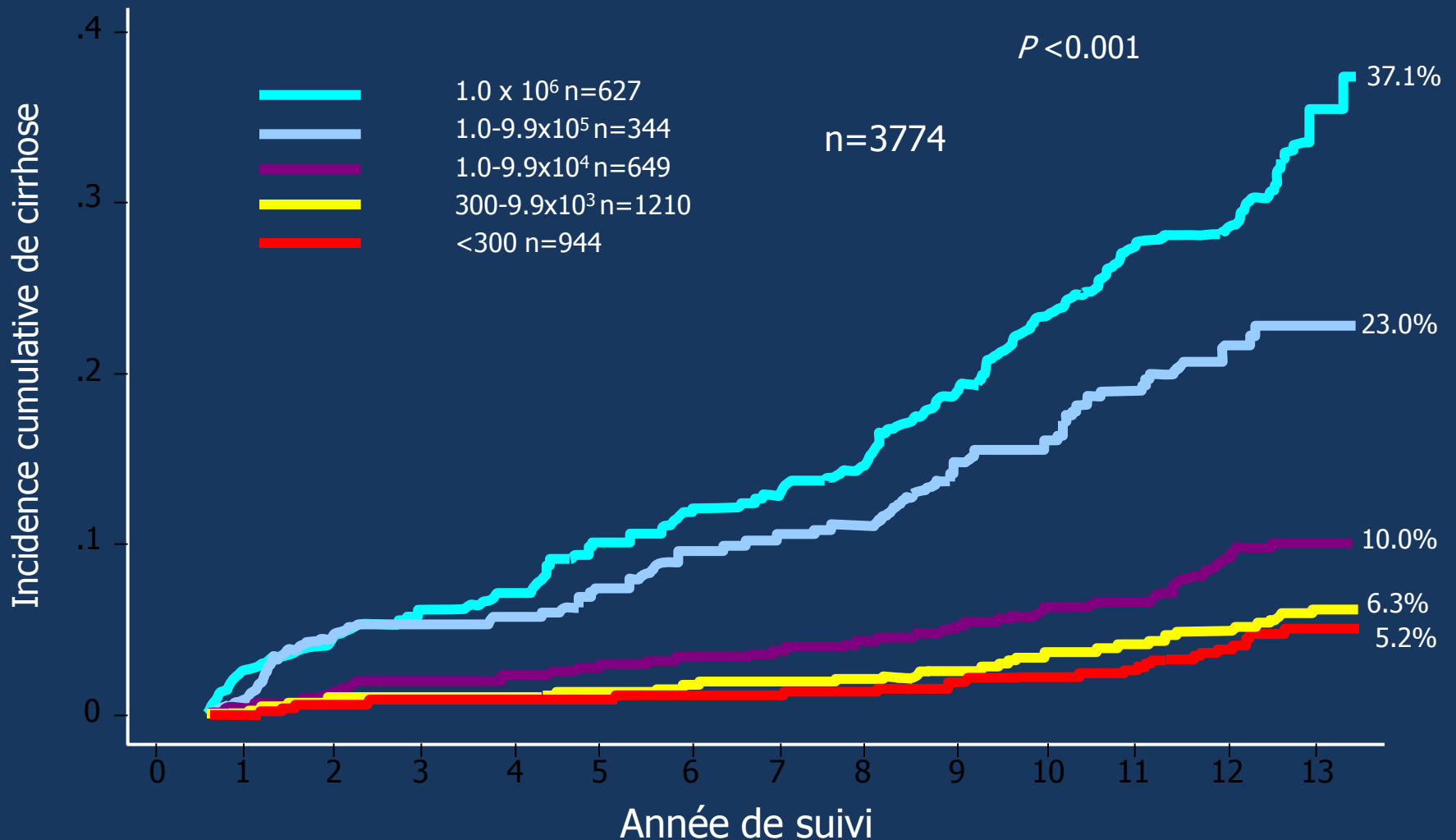
Prévalence des anticorps anti-VHC



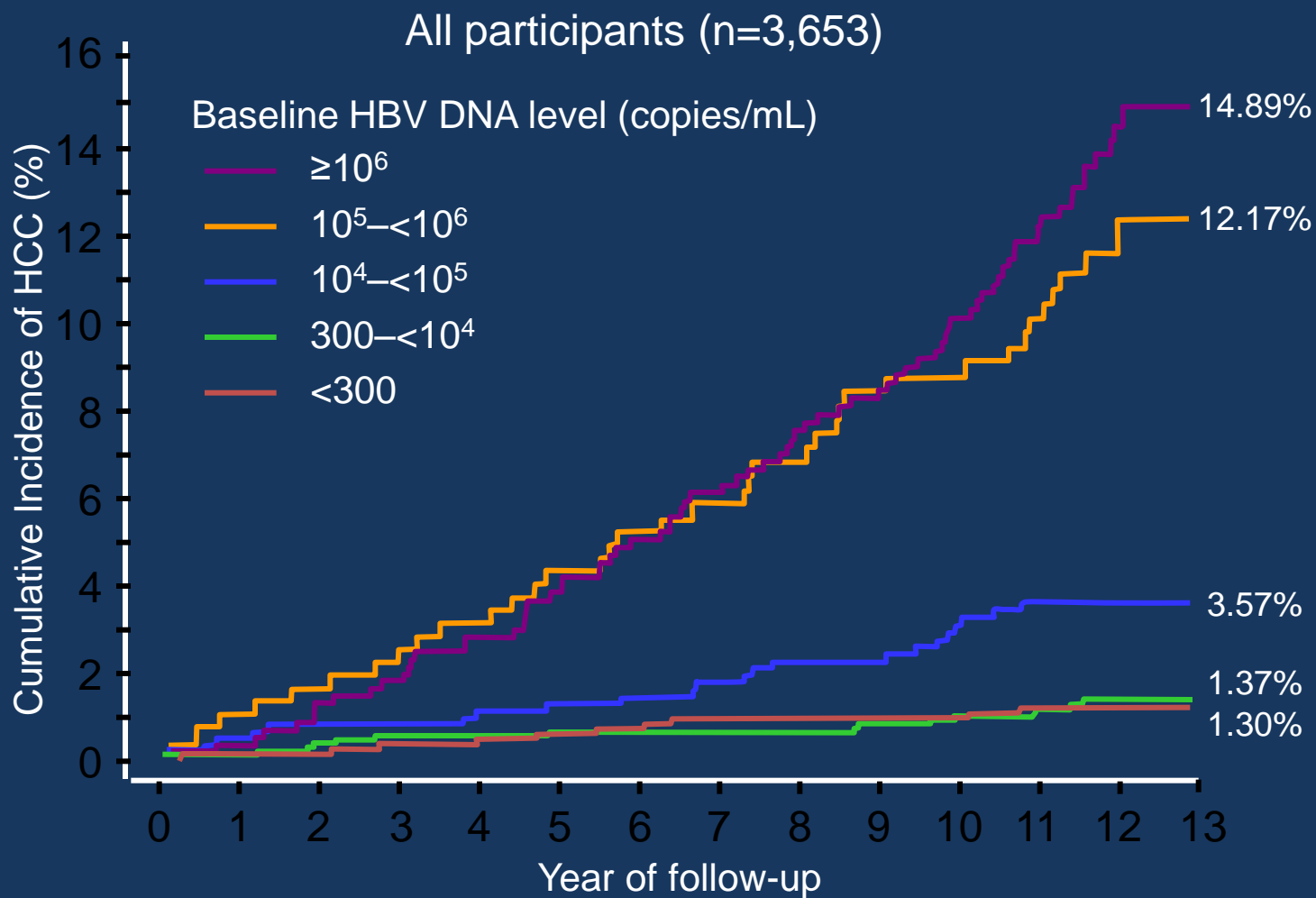
VHB : quelques messages !

- Virémie et évolution de la maladie
- Bien définir le porteur inactif
- Quelle évaluation de la fibrose ?
- Les traitements en 2009
- Quelques situations particulières

I. Charge virale et incidence de la cirrhose



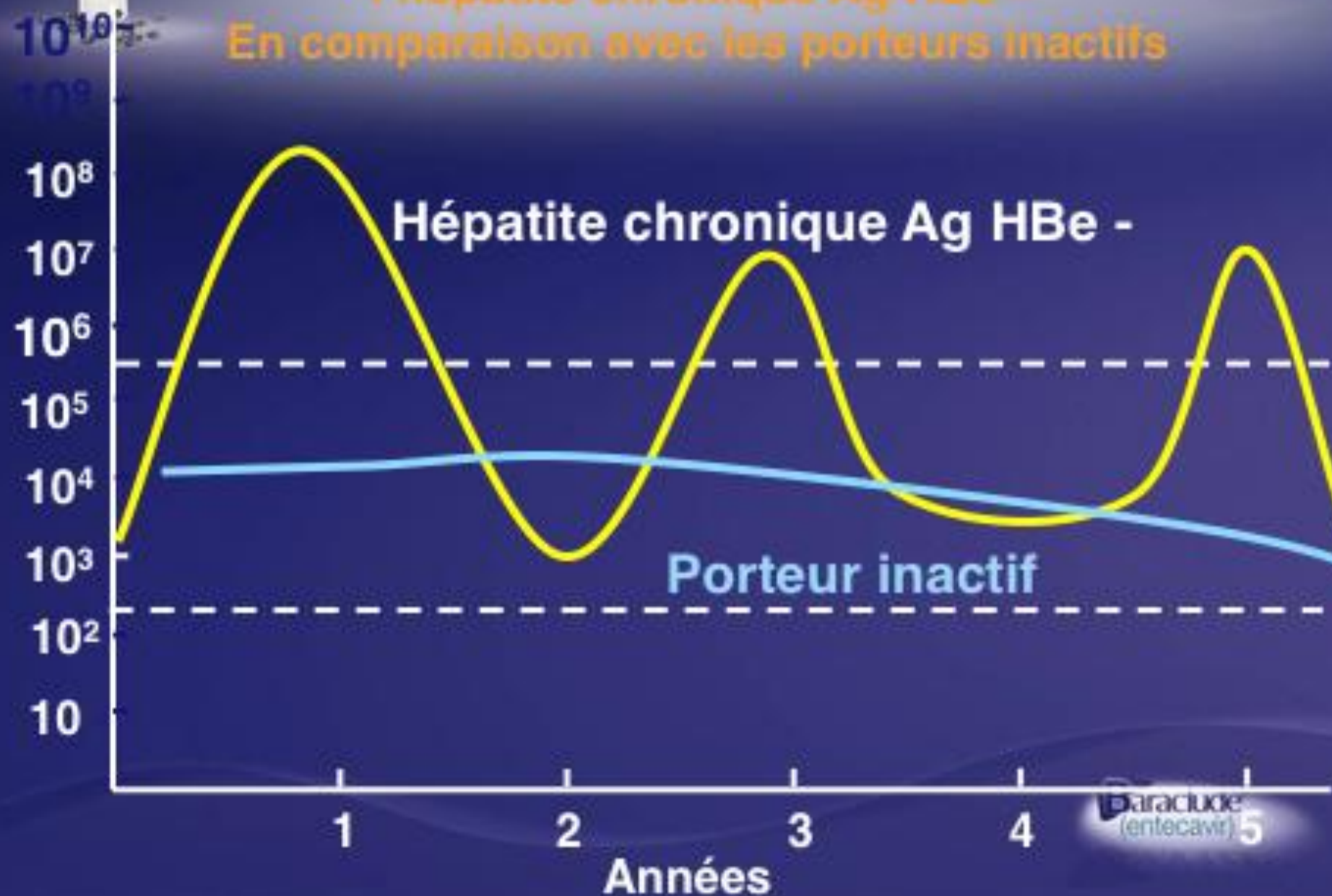
Charge virale et incidence du CHC



II. Le porteur inactif

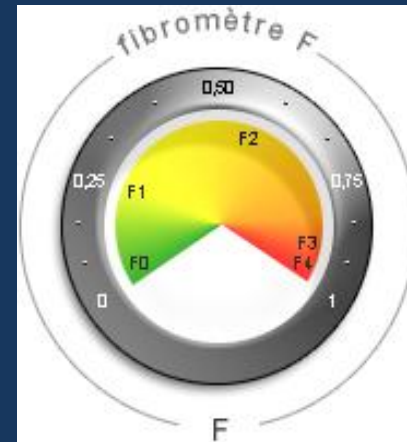
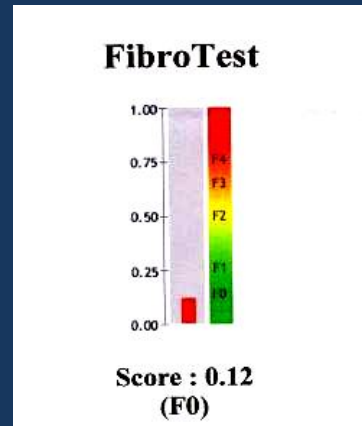
- Transaminases constamment normales
- *et* AgHBs +, AgHBe –
- *et* ADN du VHB < 2000 UI/ml
- ... mais attention aux formes quiescentes de VHB muté (« variant méditerranéen ») ...
- D'où l'intérêt d'une évaluation de la fibrose !

Evolution de la répllication virale (ADN VHB) au cours de
l'hépatite chronique Ag HBe -
En comparaison avec les porteurs inactifs



III. Evaluation de la fibrose hépatique

Comment mesurer ?



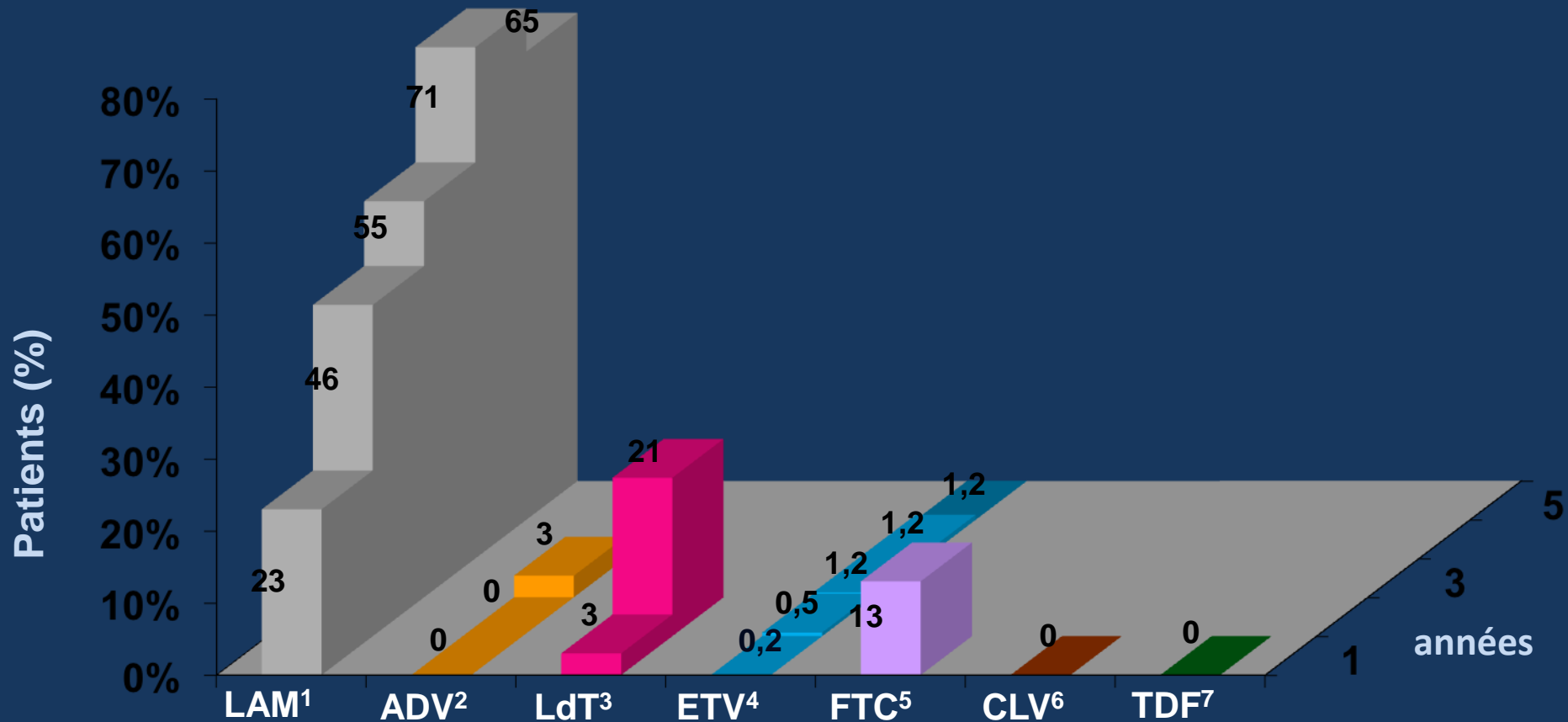
Evaluation de la fibrose

- Les recommandations sont claires...
- En pratique, la réalité incite à plus de nuances !
- 2 messages:
 - * Il est recommandé de réaliser une **biopsie hépatique en cas de cytolysse chronique** associée à un portage viral B pour définir l'activité (A) et le degré de fibrose (F) selon le score Metavir
 - * mais en cas de **suspicion de portage inactif, on peut proposer une technique non invasive** et ne discuter la biopsie que si discordance

IV. Quel traitement proposer ?

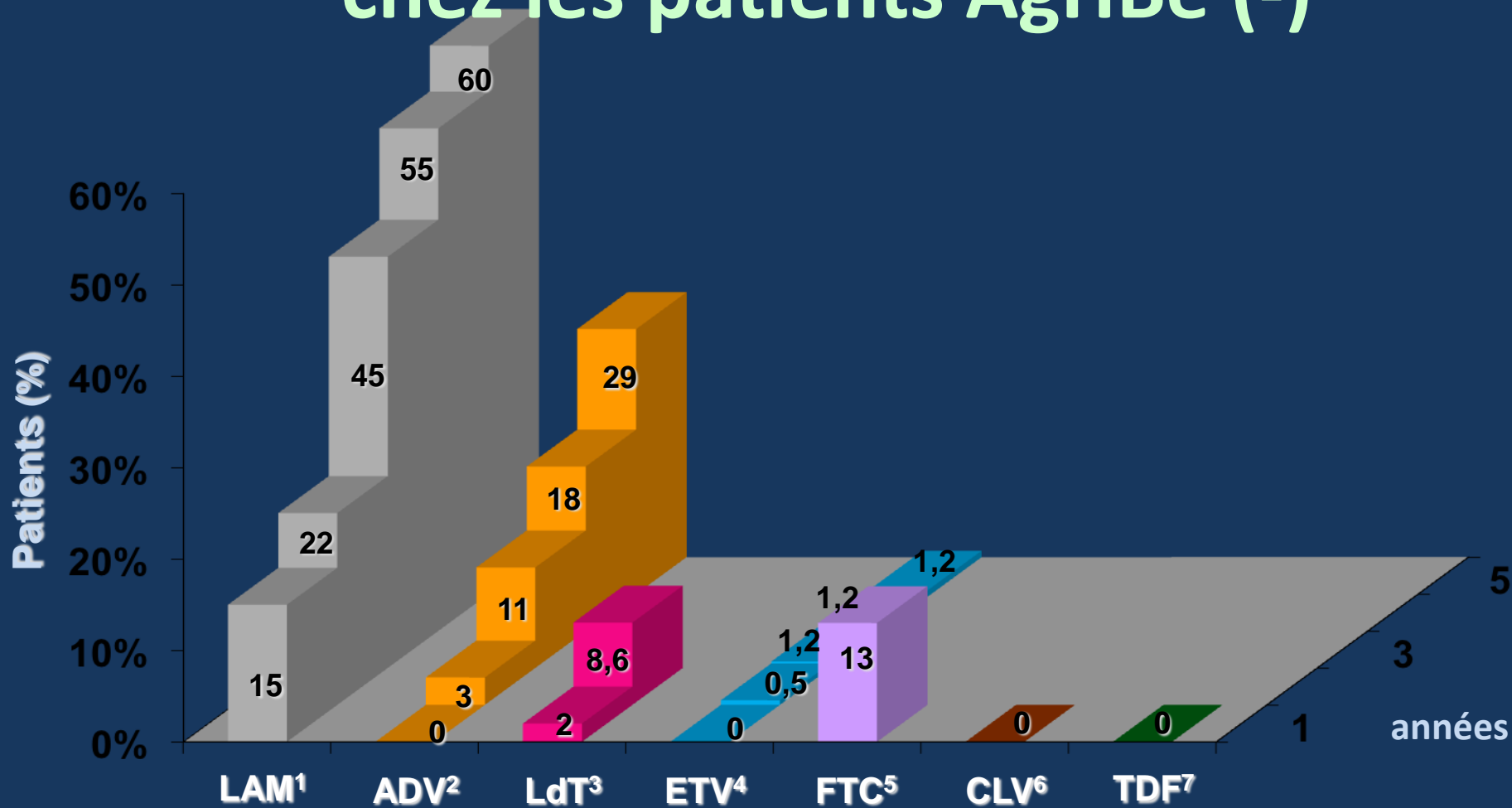
- On « oublie » les analogues de première génération (Lamivudine-Zeffix[®], adéfovir dipivoxil - Hepsera[®])
- ... au profit des analogues de nouvelle génération : Entécavir- Baraclude[®], Ténofovir – viread[®] plus puissant et source de moindre résistance
- Place de la Telbivudine- Sebivo[®] ??

Résistance VHB chez les patients AgHBe (+)



1. Lok A. *Gastroenterology* 2003. 2. Marcellin P et al. *J Hepatology* 2005 ; 42 (suppl2) : 31-2. 3. Lai CL et al. *Hepatology*. 2006 ; 44 (suppl) : 222A. 4. Colonna 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) 861.

Résistance VHB chez les patients AgHBe (-)



1. Di Marco V et al. *Hepatology* 2004 ; 40 : 883-91. 2. Hadziyannis S et al. *J Hepatology* 2006 ; 44 (suppl2) : S184.
 3. Lai CL et al. *Hepatology* 2006 ; 44 (suppl) : 222A . 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.

Qui traiter?

Présence d'une **cytolyse fluctuante** associée à une activité nécrotico-inflammatoire **A>1** et à une fibrose significative (**F>1**)

Importance du **contexte** clinique et épidémiologique

Importance de la **virémie** (à la différence du VHC)

Faible incidence de la présence ou non de l'AgHBe dans la décision du traitement

Evaluer les facteurs de **co-morbidité** qui inciteront à mieux appréhender la décision

Comment traiter ?

- *Situation classique:*
- Cytolyse/ AgHBe+/-;fibrose >F1
- soit Baraclude[®], soit Viread[®] car :
 - très importante activité antivirale
 - barrière génétique très limitée
 - remarquable tolérance !
 - Mais traitement au (très) long cours...

Comment traiter(2) ?

- L'un ou l'autre des 2 NUC dans les situations standards
 - Baraclude[®] 0,5 mg /jour ou viread[®] 300mg/j
au long cours sans arrière pensée de l'arrêter
avant de nombreuses années
- d'où l'intérêt d'une évaluation histologique,
d'une bonne observance du traitement, sinon
... risque de mutations et donc de résistance !

Comment suivre le traitement?

- Surveillance de la tolérance du traitement
- Surveillance de l'efficacité antivirale :
 - suivi de la virémie tous les 3 mois pour apprécier la cinétique virale
 - en même temps que le suivi des transaminases

L'élévation de la charge virale en cas de résistance précède la remontée des transaminases

V. Quelques situations particulières (toujours chez un patient naïf)

a- selon le profil virologique

- Forte cytolysse ; cv peu élevée (< 6 log)
- Profil « sauvage » AgHBe +: peut-être préférer l'interféron pégylé (Pégasys® 180µg/semaine pendant 12 mois) aux NUC pour obtenir une réponse immunitaire durable ?? Et notamment obtenir l'éradication de l'AgHBs

b -selon le profil clinique

Chez la femme enceinte l'ETV est contre
indiqué (expérience dans cette situation du
TDF chez la patiente VIH traitée)

Birth Defect Rates By Trimester of Earliest Exposure to TDF Regimens and All ARV Regimens in APR*

CDC MACDP Birth Defect Rate = 2.72%

Earliest Exposure to ARVs		LAM Regimens	TDF Regimens	All ARV Regimens
1 st Trimester	Number of Defects/ Live Births	91/3089	14/606	126/4329
	Prevalence (95% CI)	2.9% (2.4-3.6%)	2.3% (1.3-3.9%)	2.9% (2.4 - 3.5)
2 nd /3 rd Trimester	Number of Defects/ Live Births	121/4631	5/336	145/5618
	Prevalence (95% CI)	2.6% (2.2-3.1%)	1.5 (0.5-3.4%)	2.6% (2.2 - 3.0)

*Data collected January 1, 1989 – July 31, 2008; APR interim report issued December 2008

Chez l'insuffisant rénal il importe d'adapter la posologie du TDF à la clairance de la créatinine (risque de tubulopathie proximale – diabète phosphoré)

- Chez le patient cirrhotique les deux analogues sont bien tolérés et il n'y a pas lieu d'adapter la posologie, résultats similaires en terme de réponse biologique et virologique

Que proposer en cas de cirrhose décompensée ?

Un traitement par NUC peut parfois éviter une transplantation hépatique MAIS il faut débiter rapidement, bien surveiller la fonction rénale et, au cas échéant, surveiller (+++) la dégénérescence hépatocellulaire

Que faire en cas de résistance aux antiviraux de première génération?

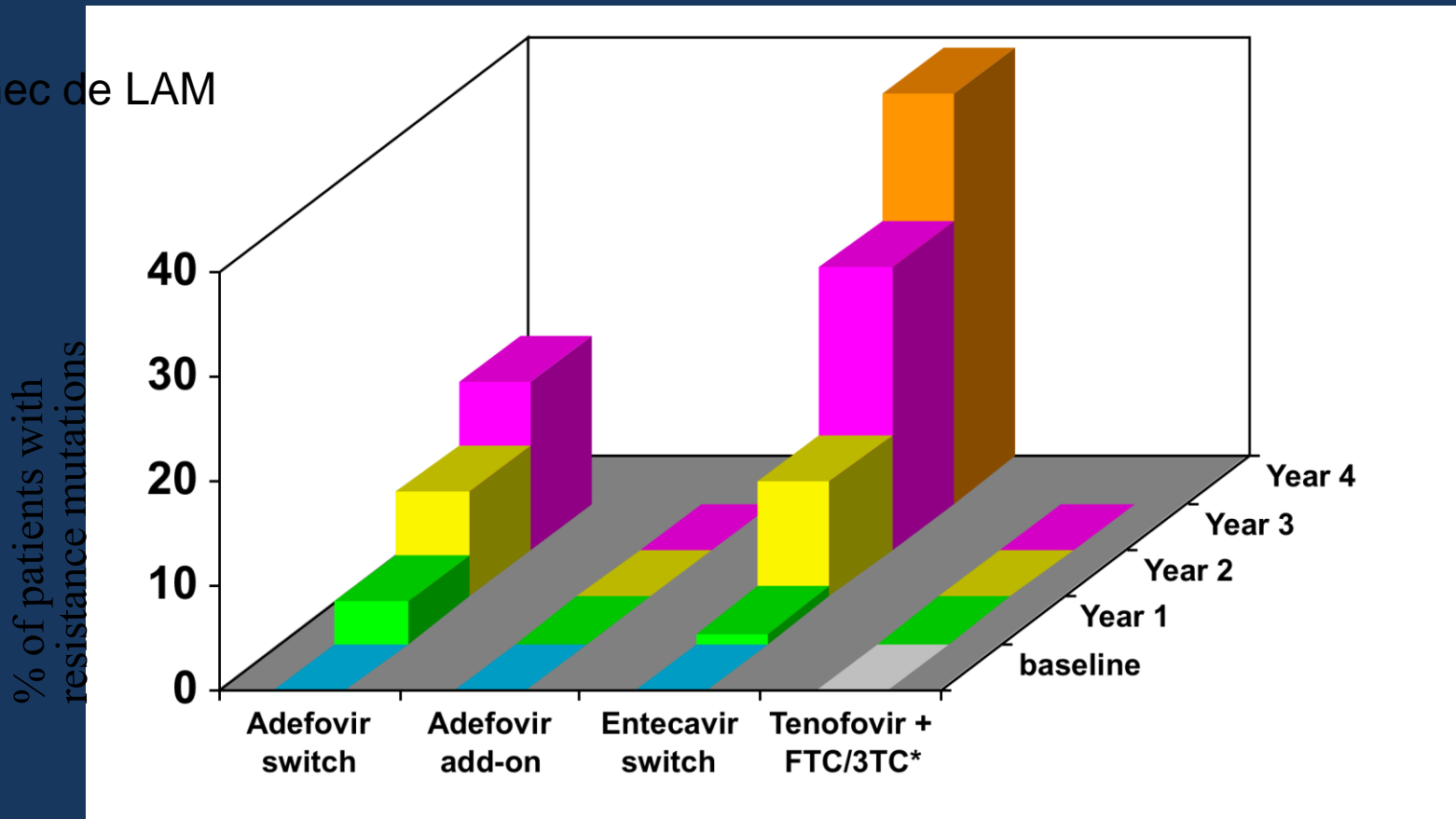
Lam-R (zeffix®)

- Avant : lamivudine remplacée ou associée à l'ADV
- Maintenant : efficacité du TDF donc simple « switch »
- en cas de contre-indication rénale , utiliser l'ETV à double dose (1mg/j), mais plus de résistance à long terme !

Résistance VHB

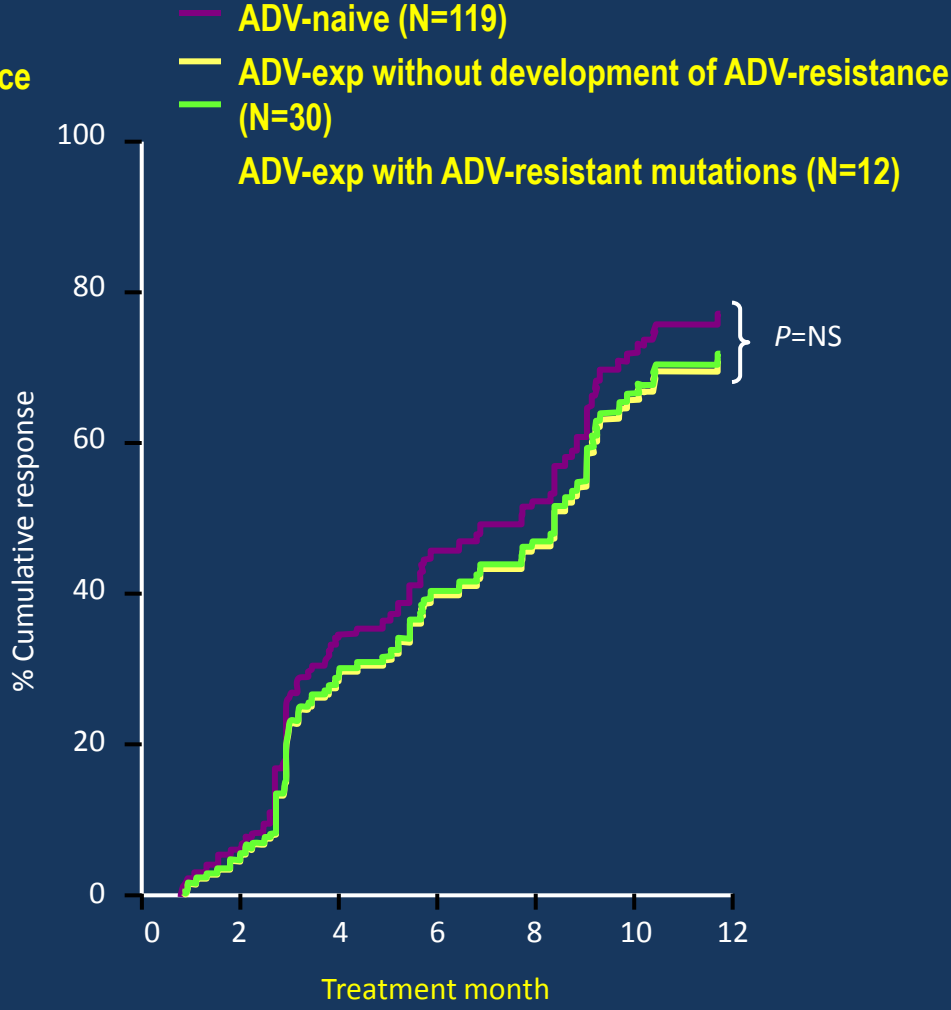
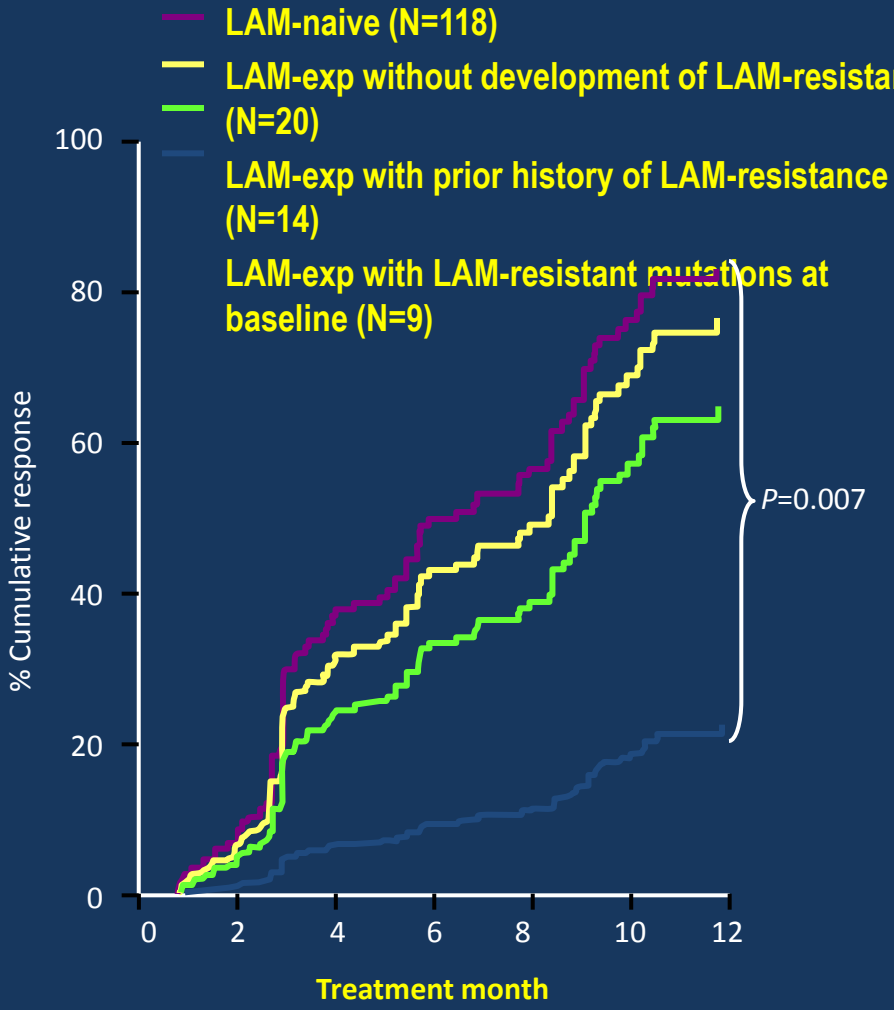
chez les patients LAM-R (2ème ligne Tx)

Echec de LAM





Prior Treatment with LAM and ADV



Que faire en cas de résistance aux antiviraux de première génération?

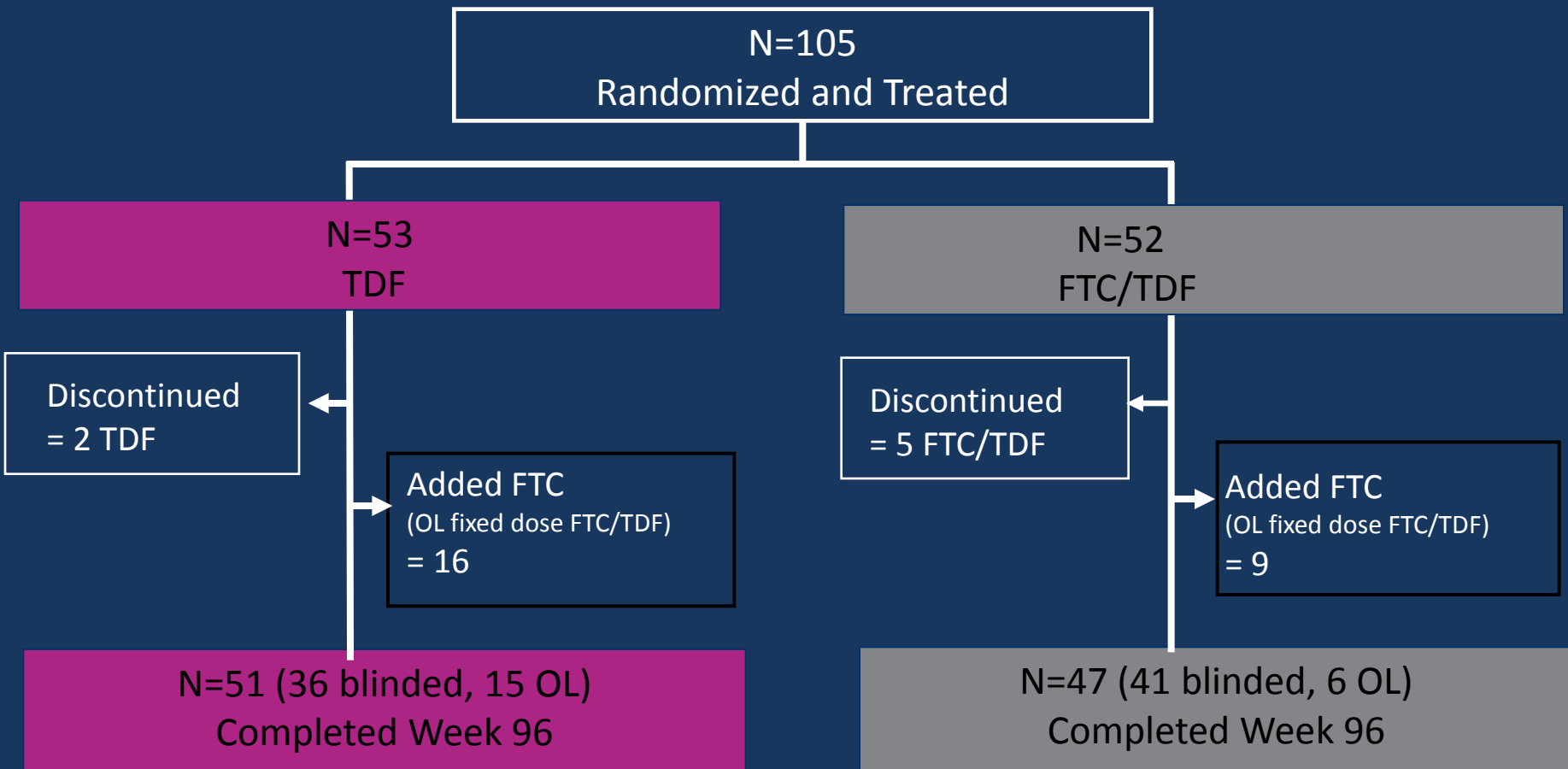
ADV-R (Hepsera®)

ADV-R: efficacité de l'ETV et du TDF

Lam-R et réponse insuffisante à l'ADV : que proposer ?



Patient Disposition at 2 years



Ténofovir = emtricitabine (truvada®)

Savoir faire une recherche de résistance pour adapter le traitement dans certaines situations

	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	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 + S202I/G *	R	R	R	S	S

*: (+ L180M + M204I/V)

En résumé :

- Il est certainement plus simple de traiter un patient « naïf » en 2009
- La prise en charge d'un patient résistant à un traitement antérieur est plus délicate
- Il est essentiel que le patient ne soit pas perdu de vue car le risque est double : résistance virologique et progression de la fibrose

Qu'en est-il du VHC?

Les principaux messages

- L' épidémiologie en France s'est modifiée
- Les facteurs de co-morbidités sont essentiels dans la prise en charge du patient
- La bithérapie pégylée ne peut plus guère progresser
- Les nouvelles molécules: lesquelles et pour quand?

I . Epidémiologie : répartition du VHC en France

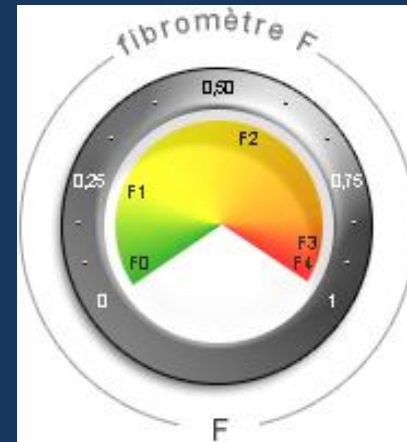
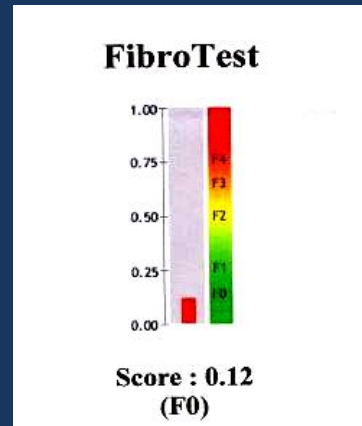
- Entre 3500 et 5000 nouveaux cas /an
- Les nouveaux cas sont surtout des toxicomanes (actifs surtout) et des patients immigrés provenant de zones d'endémie
- → moins de patients « simples » à gérer (sur le plan médical et social)

Aspects cliniques

- Les **co-morbidités** sont plus fréquentes (alcool, stéato-hépatite non alcoolique, co-infections)
 - Attention aux contaminations anciennes dont **l'évolution sournoise** se fait vers la cirrhose puis vers le CHC +++!
- ➔ Il faut donc être prudent et savoir proposer une surveillance attentive de ces patients traités ou non

II. Evaluation de la fibrose hépatique

Comment mesurer ?



L'évaluation de la fibrose

- La biopsie hépatique n'est plus vraiment le gold standard (spécificité française)
- L'HAS recommande :
 - l'utilisation possible d'une des **3 méthodes non invasives** (fibrotest-actitest[®], fibromètre[®], élasticité impulsionnelle) dans le bilan initial d'une hépatite virale C (sans facteur de co-morbidité) sinon PBH requise
 - Apprendre à **bien interpréter ces tests !**

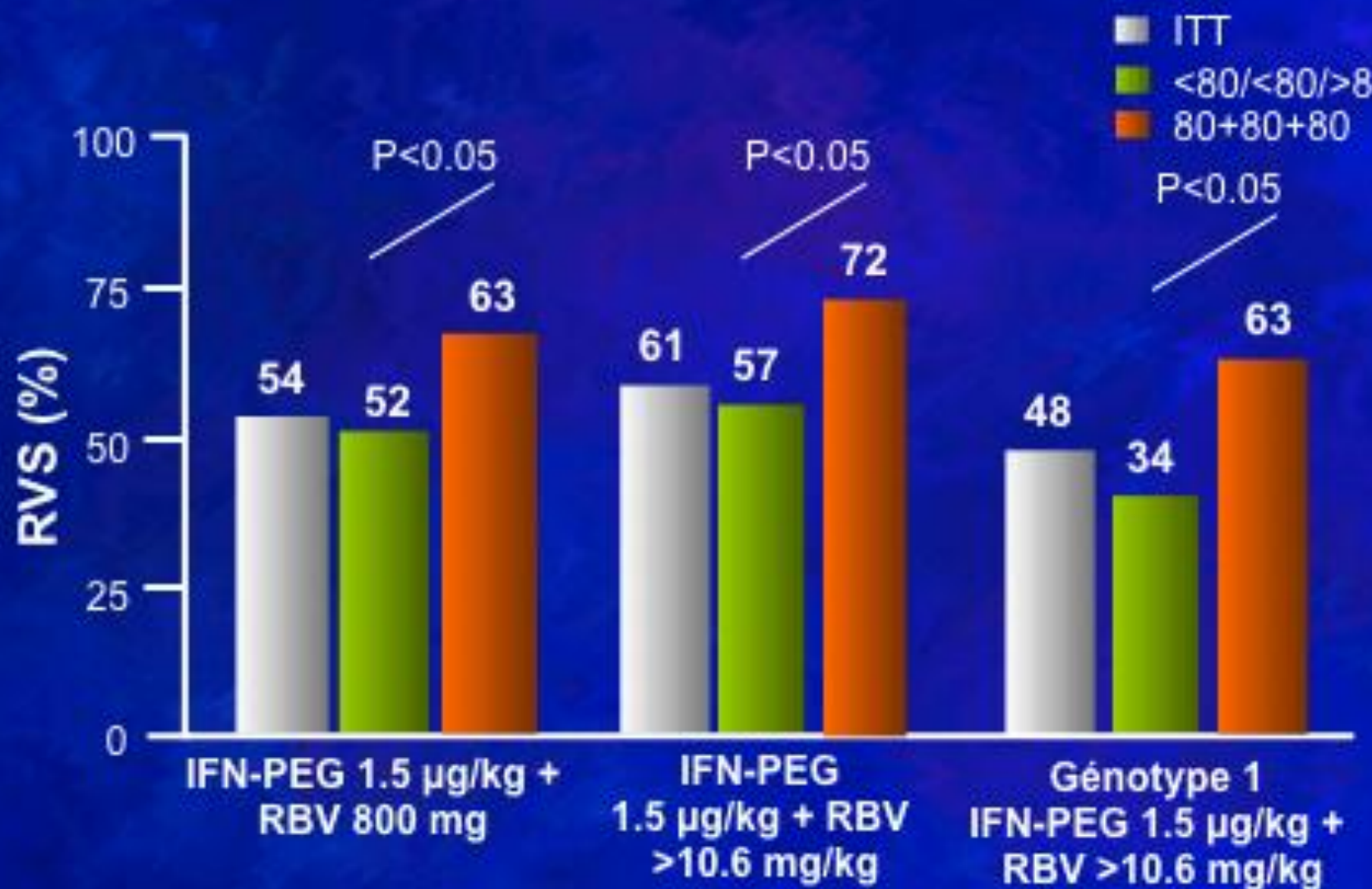
L'évaluation de la fibrose (2)

- Lors du suivi de la maladie (traitée ou non) , utilisation possible du Fibrotest-actitest[®] ou de l'élastométrie ; recul encore insuffisant pour le fibromètre[®] mais cette position sera certainement amenée à changer
- Aucun des autres tests n'est retenu (APRI, Fib4, hepascore..)

III. La bithérapie : un traitement encore d'actualité !

- Les résultats des études sont bien connus car déjà anciens et dépendent de plusieurs paramètres (ceux liés au VHC et ceux liés à l'hôte)
- Tout a été fait pour optimiser le traitement:
 - - améliorer l'observance
 - - modifier la durée
 - - modifier les doses ?

Observance au traitement

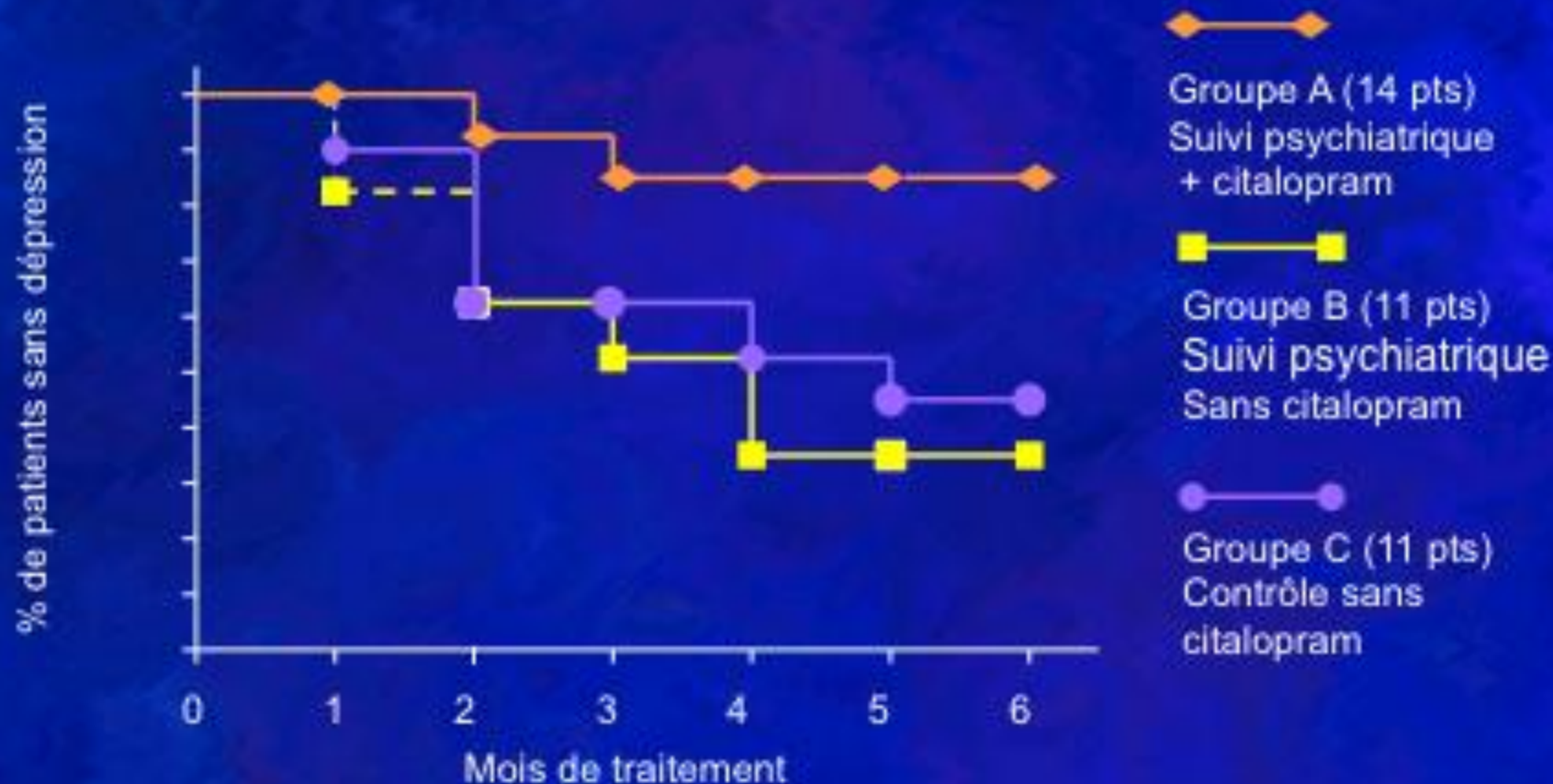


Améliorer l'observance

- Préparer le patient au traitement :
physiquement et psychologiquement
- « coaching » ou éducation thérapeutique
- Proposer des traitements complémentaires
(préparations cutanées, IRS, EPO)

Hépatite C : Peg-IFN α 2b +RBV

Dépression et citalopram



Quelques recommandations

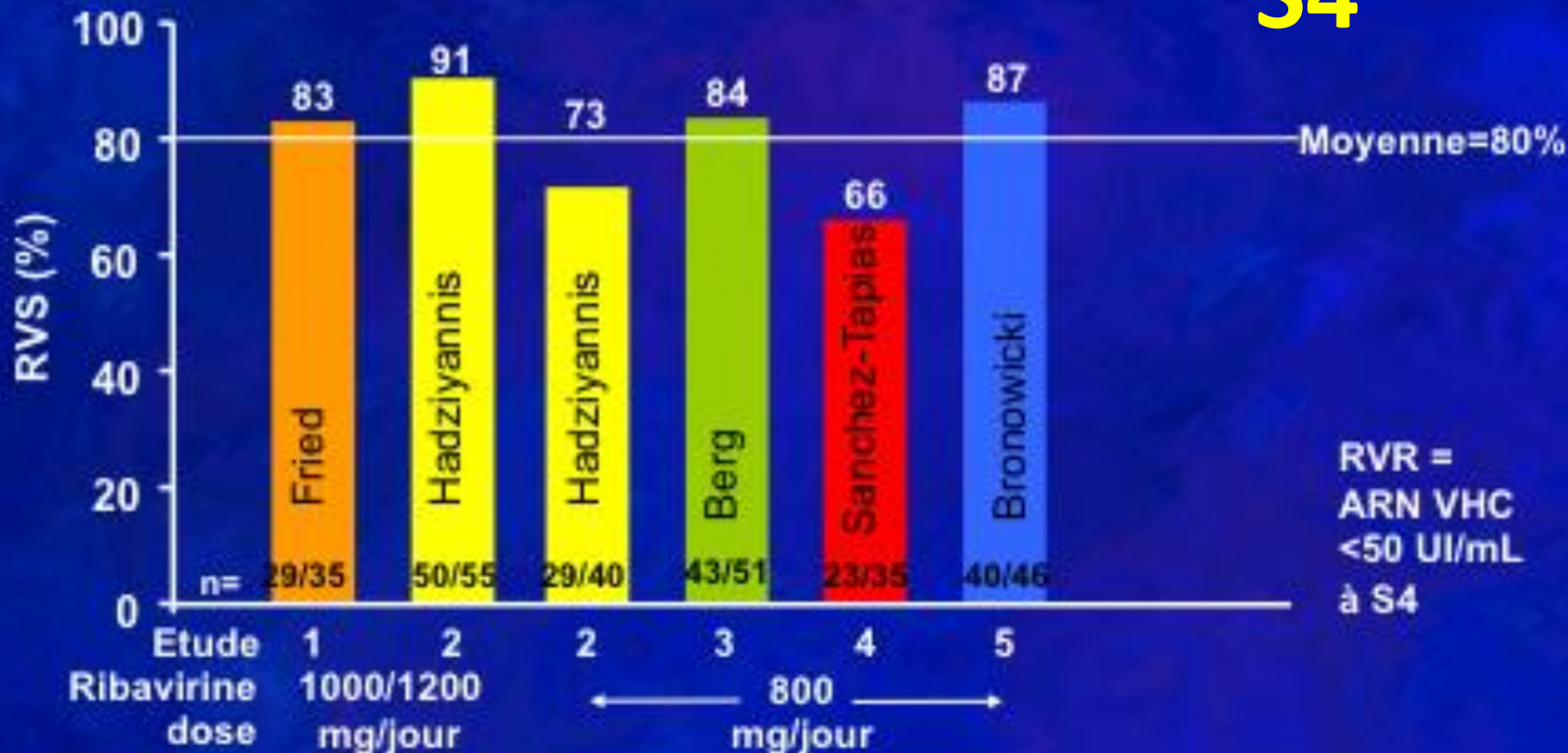
- 1) Ne jamais se précipiter pour débiter un traitement
- 2) Importance de la cinétique virale évaluée à S4 et M3
- 2) Rester rigoureux dans le suivi (notamment biochimique et virologique) pour mieux définir la réponse

Génotype 1/4

Taux de RVS chez des malades G1 avec réponse virologique à S4

Marcellin - EASL 2007

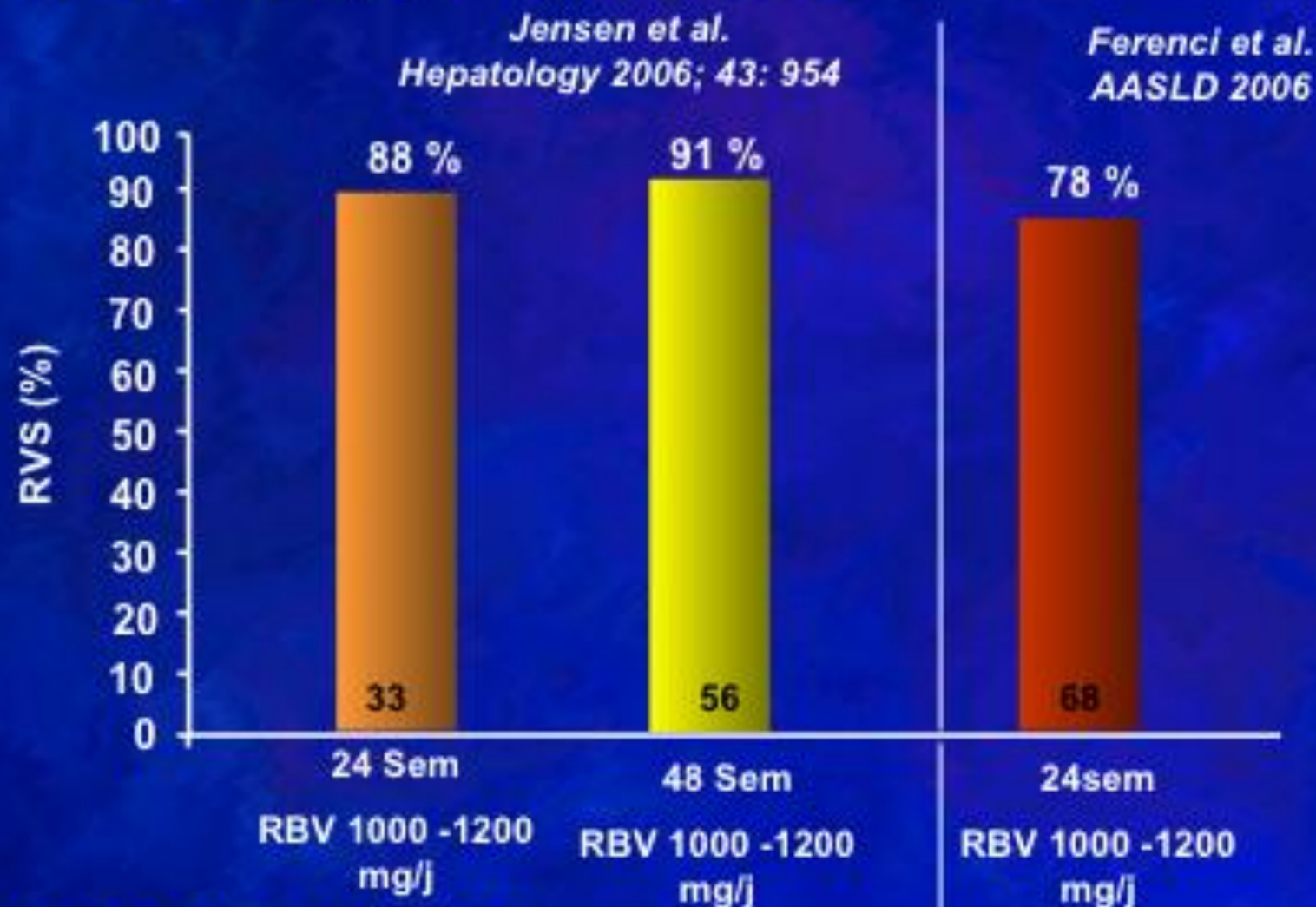
S4



IFN-Peg alfa-2a (40KD) 180 µg/sem plus ribavirine pendant 48 semaines

Les malades G1 qui obtiennent une RVR peuvent être traités 24 semaines

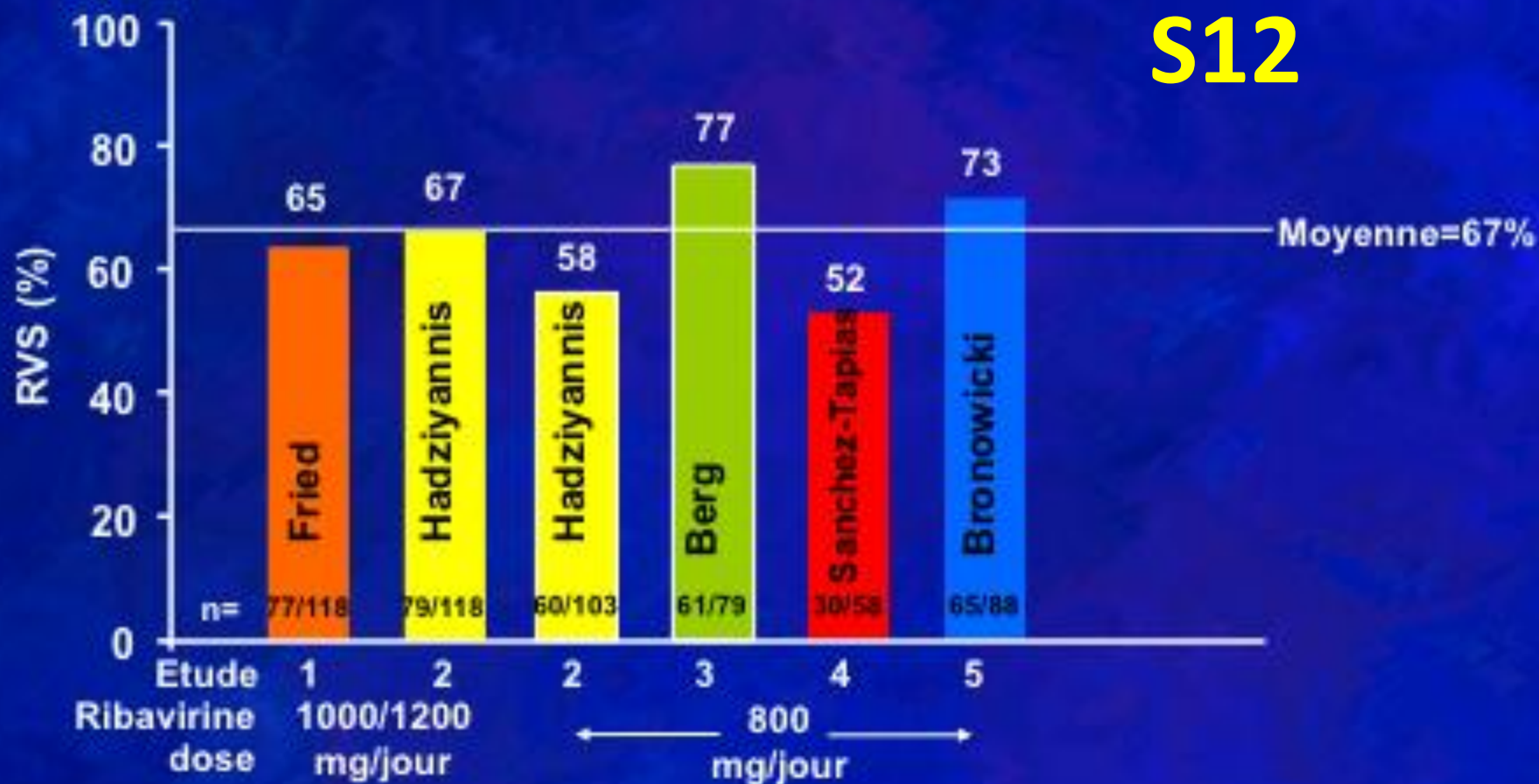
IFN-PEG alfa-2a 180 µg/sem plus ribavirine



RVR = ARN VHC <50 UI/mL à la semaine 4

RVS chez les malades G1 avec RVP complète (ARN VHC indétectable à S 12) *Marcellin EASL 2007*

S12

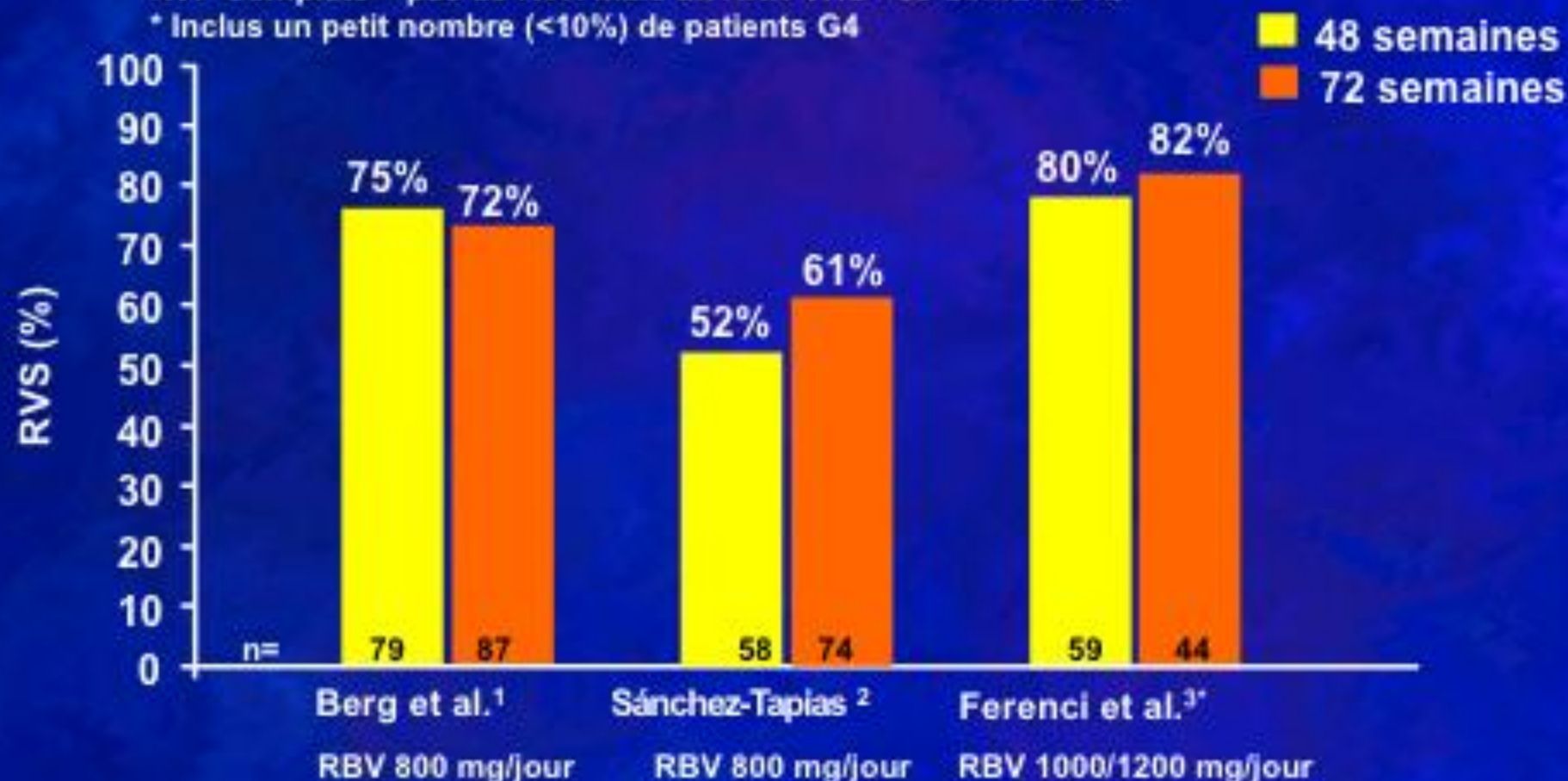


IFN-Peg alfa-2a (40KD) 180 µg/semaine plus ribavirine pendant 48 semaines

Taux de RVS chez les malades avec une RVPc (ARN neg à S12)

RVP Complète = pas de RVR mais un ARN VHC <50 UI/mL à S12

* Inclus un petit nombre (<10%) de patients G4



1. Berg T. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086

2. Sánchez-Tapias J. *Gastroenterology* 2006; 131: 451

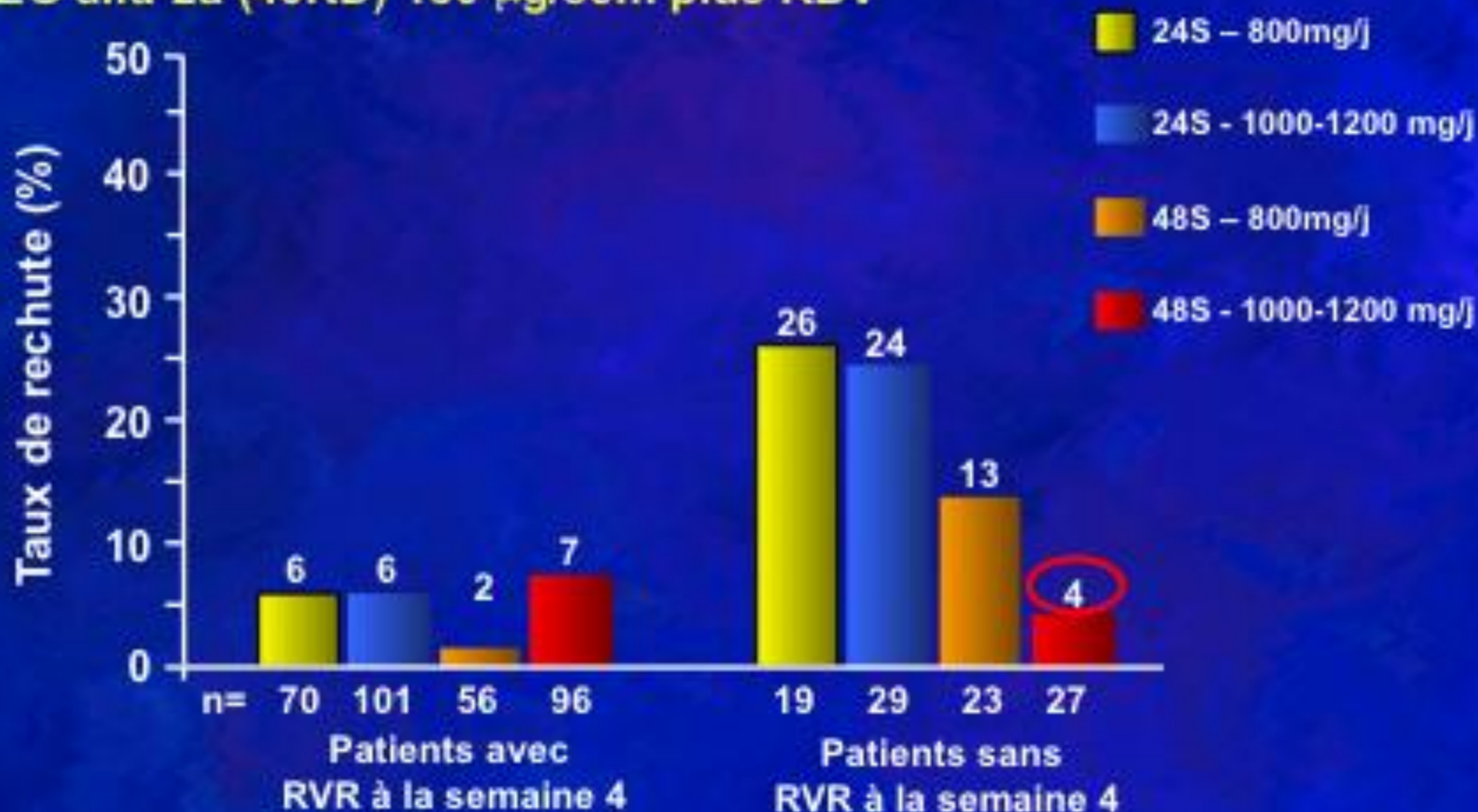
3. Ferenci P, *AASLD* 2006; Abstract 390

Génotype 2/3

Diminution du taux de rechute avec 48 semaines de traitement chez les patients G2/3 sans RVR

Willems - EASL 2007

IFN-PEG alfa-2a (40KD) 180 µg/sem plus RBV



RVR = ARN VHC <50 UI/mL à la semaine 4

Données étude Hadziyannis

Modifier les doses?

De l'interféron ?

« efficacité virologique immédiate mais rechute
(un peu plus tardive)

Problème de tolérance clinique et biologique

De la ribavirine?

Adaptation des doses administrées en fonction de
la pharmacocinétique de la ribavirine pour
obtenir une concentration suffisante: ceci mérite
d'être évalué dès le début du traitement

Augmentation de la RVS avec des doses de ribavirine plus élevées

- Étude prospective randomisée
- 146 malades VHC+
- génotype 1 naïfs

PEG-IFN α -2b + ribavirine environ 13,3 mg/kg/j

PEG-IFN α -2b + ribavirine environ 13,3 mg/kg/j
+ EPO

PEG-IFN α -2b + ribavirine environ 15,2 mg/kg/j
+ EPO

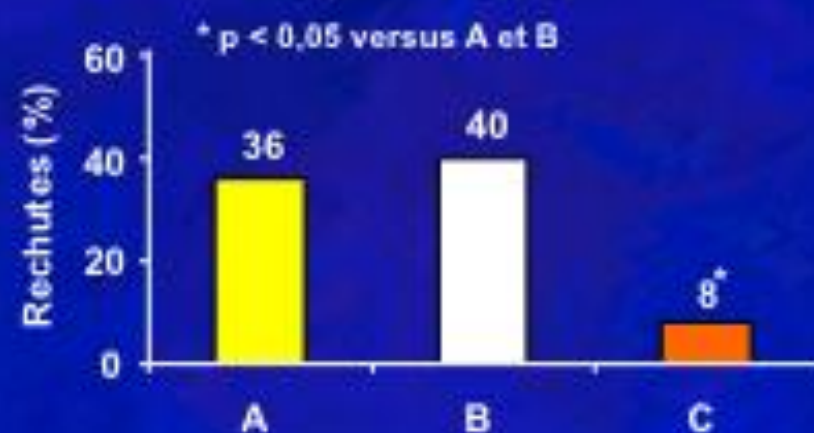
12

24

48

72

Semaines



Que faire en cas d'échec du traitement ?

- Définir le type d'échec
- Evaluer la sévérité de la maladie

Faut-il reprendre une bithérapie en cas d'échec à un premier traitement ?

- **Sans aucun doute** si le 1^{er} traitement a été de l'IFN standard
- **Ou si rechute à l'arrêt** du traitement d'une bithérapie standard ou pégylée; selon le génotype : 1 = 27% , 2 et 3 = 61%.
- **Beaucoup plus discutable** en cas de « non réponse » à une bithérapie bien suivie en particulier en cas de génotype 1 (10%)

Faut-il proposer un traitement d'entretien ?

- Dans tous les cas de maladie sévère (F 3 et F4), la **surveillance du patient est nécessaire** pour prévenir ou intervenir rapidement en cas de complications
- Résultats décevants des traitements d'entretien par antiviraux

EPIC : traitement d'entretien chez les patients cirrhotiques : intérêt si HTP

- 626 patients cirrhotiques n'ayant jamais présenté de complications de la maladie hépatique
 - Génotype 1 = 90 %
 - Âge moyen = 52 ans
- Randomisation entre un groupe traité par PEG-IFN α 2b 0,5 μ g/kg/sem. et un groupe non traité pendant une durée moyenne de 32 mois
- Objectif principal :
 - Délai de survenue d'une complication de la maladie hépatique (hémorragie par rupture de VO, encéphalopathie, ascite, CHC, transplantation ou décès)

EPIC : traitement d'entretien chez les patients cirrhotiques : intérêt si HTP

	Contrôle	PEG-IFN α2b
Événements, n (%)	n = 315	n = 311
Sujets avec événements cliniques	36 (11)	27 (9)
Ascite	13 (4)	10 (3)
Child-Pugh C	1 (< 1)	4 (1)
VO hémorragiques	10 (3)	1 (< 1)
CHC	13 (4)	12 (4)
EH grade \geq 2	3 (1)	4 (1)
TH	4 (1)	2 (< 1)
Décès	6 (2)	7 (2)

HALT-C

- Cohorte de 604 patients
- Fibrose évoluée ou cirrhose
- Absence de réponse virologique après 20 semaines de bithérapie; randomisation entre Peg IFN et simple suivi
- Traitement à faible dose (Pegasys 90)pendant 3,5 ans
- Résultats : **PAS DE DIFFÉRENCE SIGNIFICATIVE**
décès (6,6% vs 4,6%) ; progression vers la cirrhose (28,2 vs 31,9 %) ou de CHC (2,3% vs 2,8%)
- Abandon de traitement: 30,4% !

Etude CO-PILOT

- Cohorte de 555 patients comparant IFN peg α 2b 0,5 μ g à la colchicine (0,6 mg x2/j) pendant 4 ans
- Résultat: pas de différence significative sauf sur les complications de l'HTP en ITT (rupture de VO, indépendamment de la charge virale)

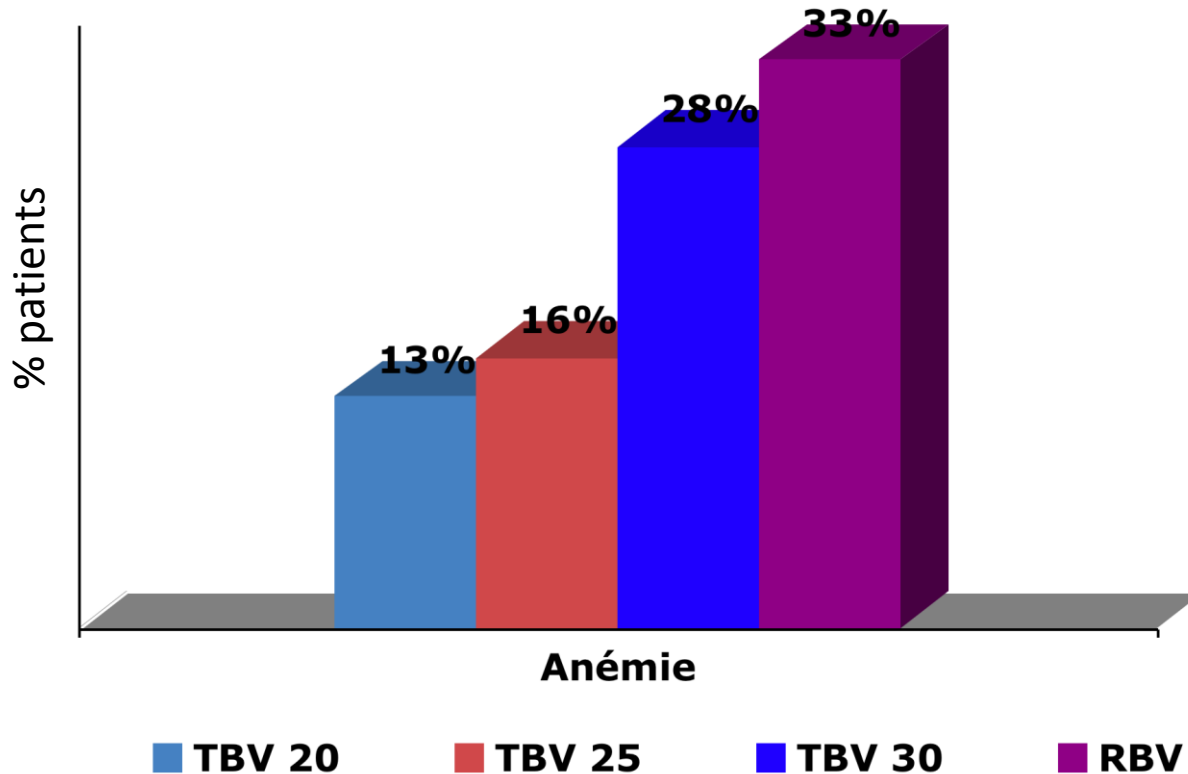
IV. Les nouvelles molécules

- Traitements associés à la bithérapie
- Antiprotéases ou antipolymérases : risque de résistance précoce et de condamner le traitement (ou ceux de même classe)
- Gain d'efficacité significatif
- Tolérance parfois problématique...

Quelles sont-elles?

- La Taribavirine (prodrogue de la ribavirine)
- Le Télaprévir
- Le Bocéprévir
- De nombreuses autres molécules en cours d'expérimentation !

G1 naïfs : P-IFN a2b + Taribavirine (TBV) ou Ribavirine (RBV) adaptées au poids



Autres EI :

-Fatigue

-Céphalées

-Nausées

-Diarrhées X2 si
TBV

Anémie significativement moins fréquente avec TBV 20 et 25 mg/kg/j qu'avec RBV

efficacité/tolérance de Bocéprévir chez patients VHC + G1 naïfs

SPRINT-1 : étude phase II

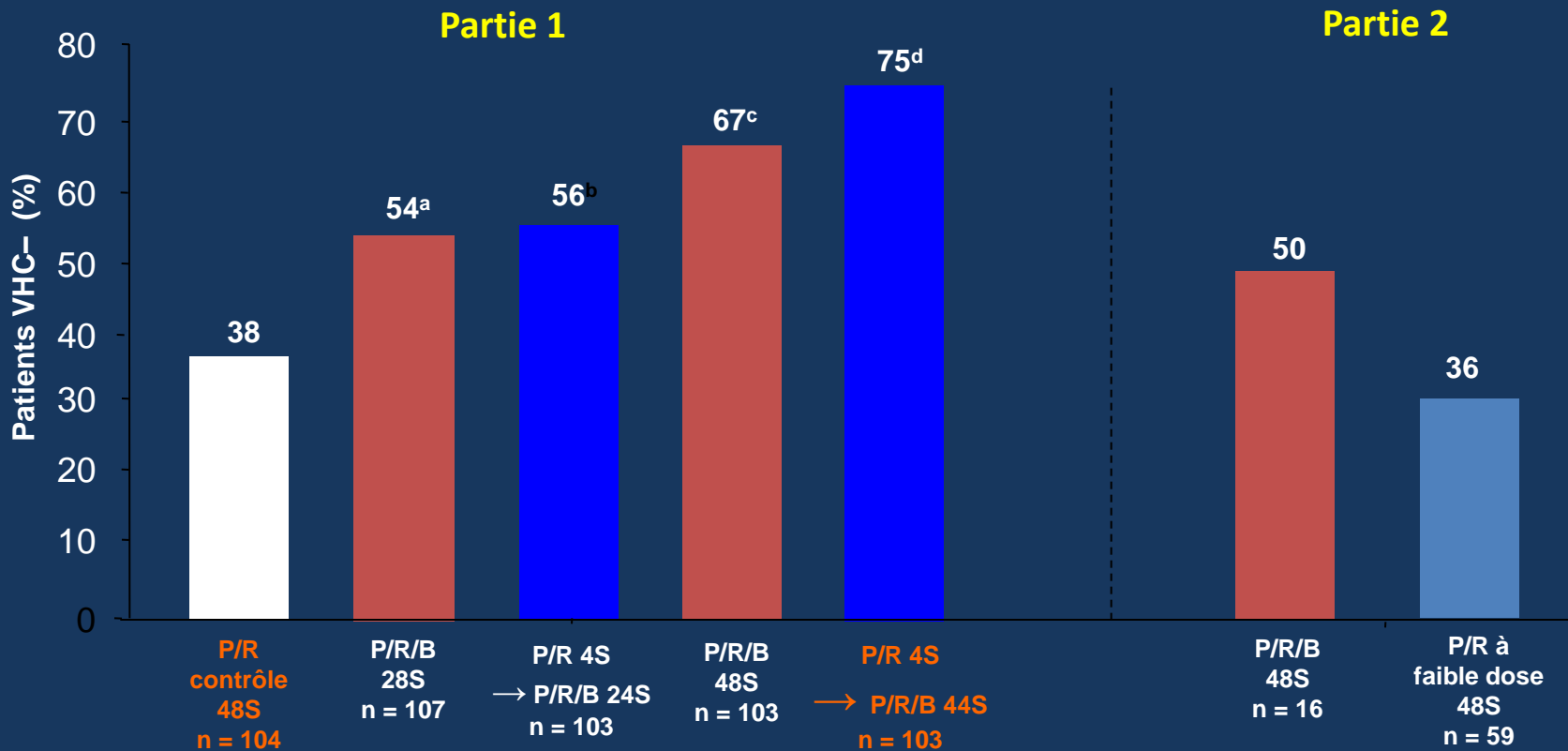
SPRINT-1 efficacité/tolérance de Bocéprévir chez patients G1 naïfs

		S4	S28	S48		
Partie 1	Contrôle	PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 800-1 400 mg/j pendant 48 semaines			24 semaines de suivi	n = 104
	Stratégie « lead-in »	PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 800-1400 mg/j	PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 800-1 400 mg/j + BOC 800 mg x 3/j pendant 24 semaines	44 semaines de suivi		n = 107
		PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 800-1400 mg/j	PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 800-1 400 mg/j + BOC 800 mg x 3/j pendant 44 semaines		24 semaines de suivi	n = 103
	Pas de stratégie « lead-in »	PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 800-1 400 mg/j + BOC 800 mg x 3/j pendant 28 semaines		44 semaines de suivi		n = 103
		PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 800-1 400 mg/j + BOC 800 mg x 3/j pendant 48 semaines			24 semaines de suivi	n = 103
		PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 400-1000 mg/j + BOC 800 mg x 3/j pendant 48 semaines			24 semaines de suivi	n = 16
Partie 2	Stratégie RBV faible dose	PEG-IFN $\alpha 2b^*$ + RBV 400-1 000 mg/j + BOC 800 mg x 3/j pendant 48 semaines			24 semaines de suivi	n = 59

* PEG-IFN $\alpha 2b$ à la dose de 1,5 μ g/kg/sem.

SPRINT-1 efficacité/tolérance de Bocéprévir chez patients G1 naïfs

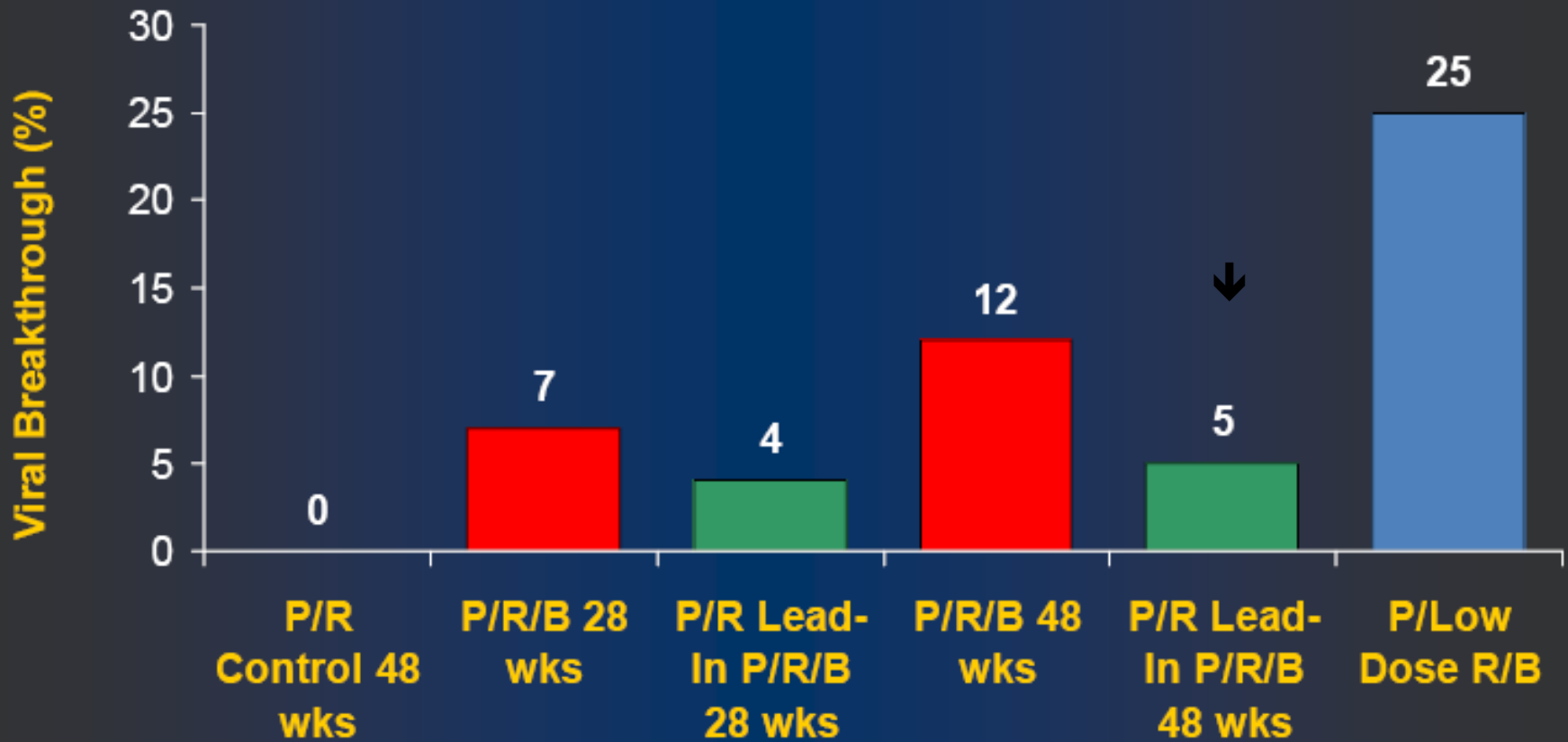
RVS



^ap = 0,013, ^bp = 0,005, ^cp < 0,0001, ^dp < 0,0001 comparé au bras contrôle

SPRINT-1 efficacité/tolérance de Bocéprévir chez patients G1 naïfs

Échappements



SPRINT-1 efficacité/tolérance de Bocéprévir chez patients G1 naïfs

Arrêts de traitement

	P/R Control, n=104 (%)	P/R/B 28 wks n=107 (%)	P/R lead-in → P/R/B 28 wks n=103 (%)‡	P/R/B 48 wks n=103 (%)	P/R lead-in → P/R/B 48 wks n=103 (%)‡	P/R/B 48 weeks n=16
Total Discontinued	16 (15)	30 (28)	27 (26)	40 (39)	27 (26)	8 (50)
Adverse Events	8 (8)	12 (11)	15 (15)	20 (19)	9 (9)	4 (25)
Other**	8 (8)	18 (17)	12 (12)	20 (19)	18 (17)	4(25)

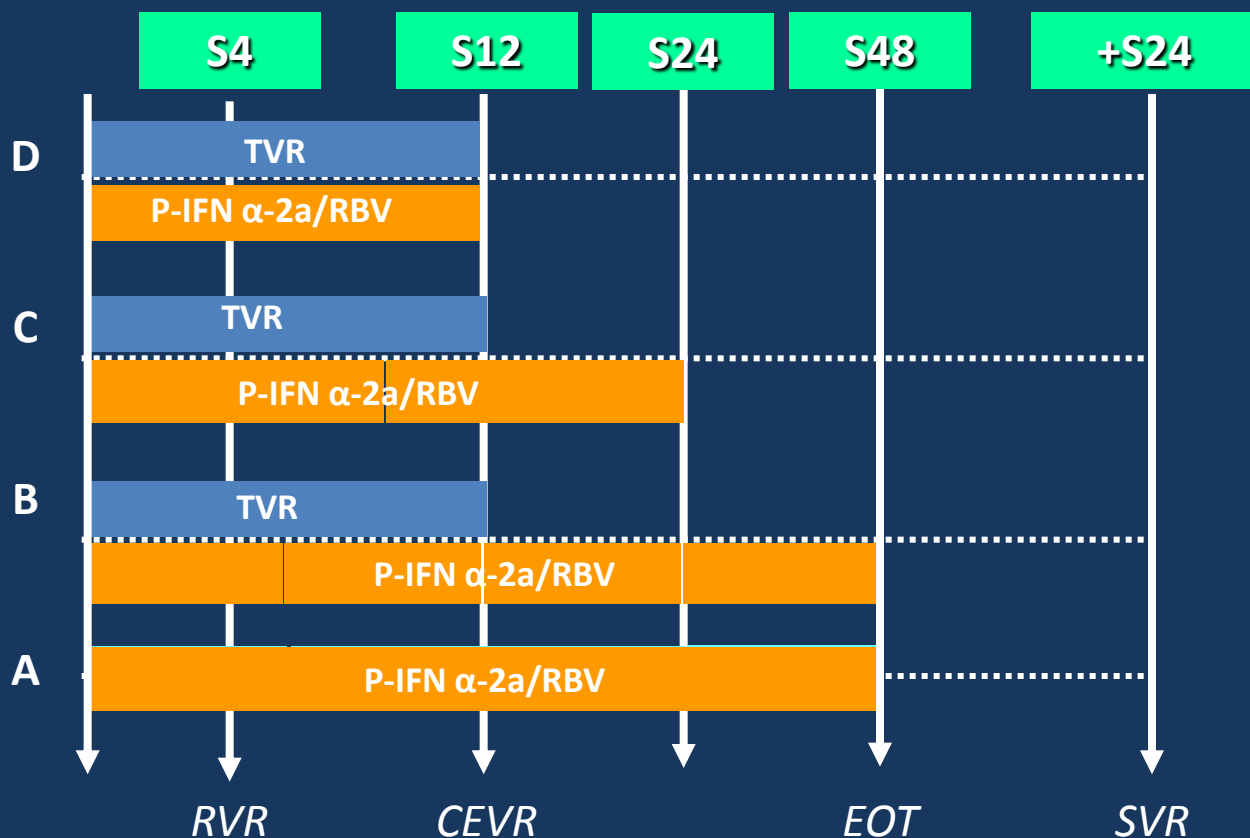
* Persistent $\geq 2 \log_{10}$ increase from nadir and $\geq 50,000$ IU/mL

**Lost to Follow Up, Subject Did Not Wish to Continue, Non-compliance with Protocol

‡ Boceprevir added to treatment regimen after 4 week lead-in of PEG-IFN α -2b + ribavirin.

**PROVE 1 : étude phase II Telaprevir
+ PIFN α -2a + RBV chez patients
avec hépatite C chronique naïfs**

PROVE 1 : Telaprevir + PIFN α -2a/RBV chez patients VHC+ naïfs



PROVE 1

Etude phase II, randomisée, placebo contrôlé

Patients naïfs G1

3 groupes TVR n=175

TVR (750 mg/8H + P-IFN α -2a (180 μ g/S) + RBV WBD (1-2g/j), 12S suivis par P-IFN α -2a/RBV

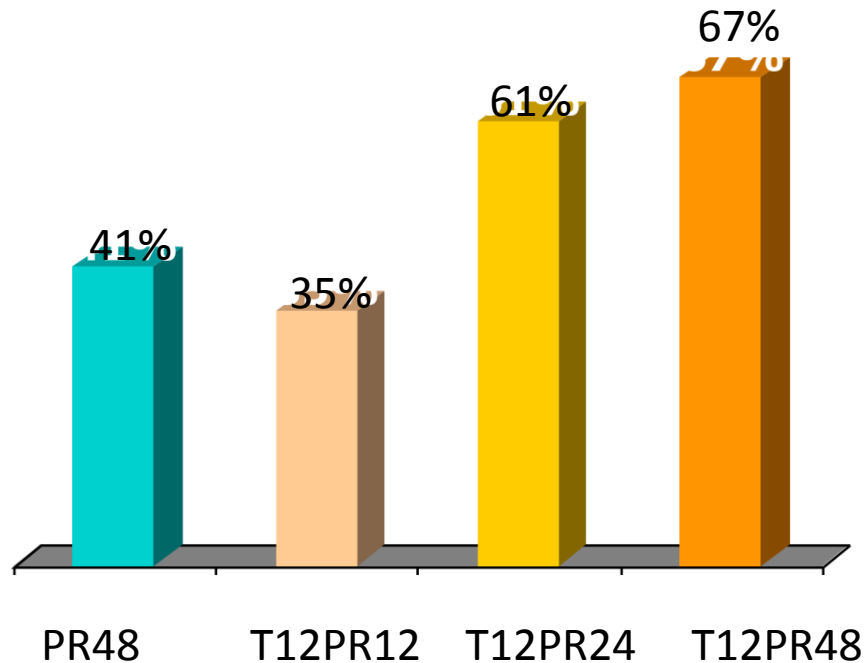
- Groupe D 0S n=17 (12S)
- Groupe C 12S n=79 (24S)
- Groupe B 36S n=79 (48S)

1 groupe contrôle

- Groupe A n=75
P-IFN α -2a/RBV, 48S

RVR, CEVR, EOT, SVR : HCV RNA indétectable (LOD 10 UI/ml)

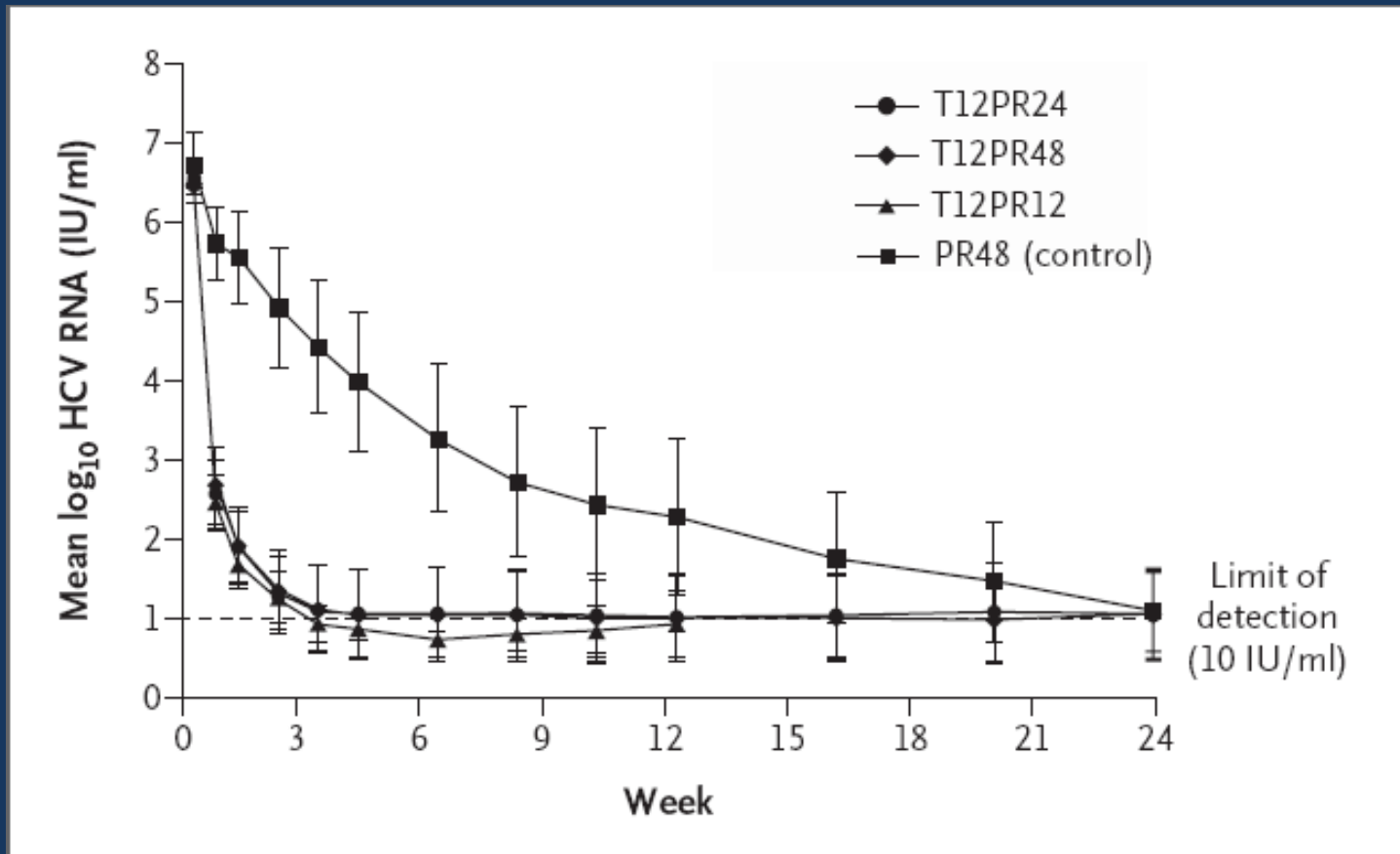
PROVE 1 : Telaprevir + PIFN α -2a/RBV chez patients VHC+ naïfs



Amélioration des taux de SVR avec traitement à base de TVR

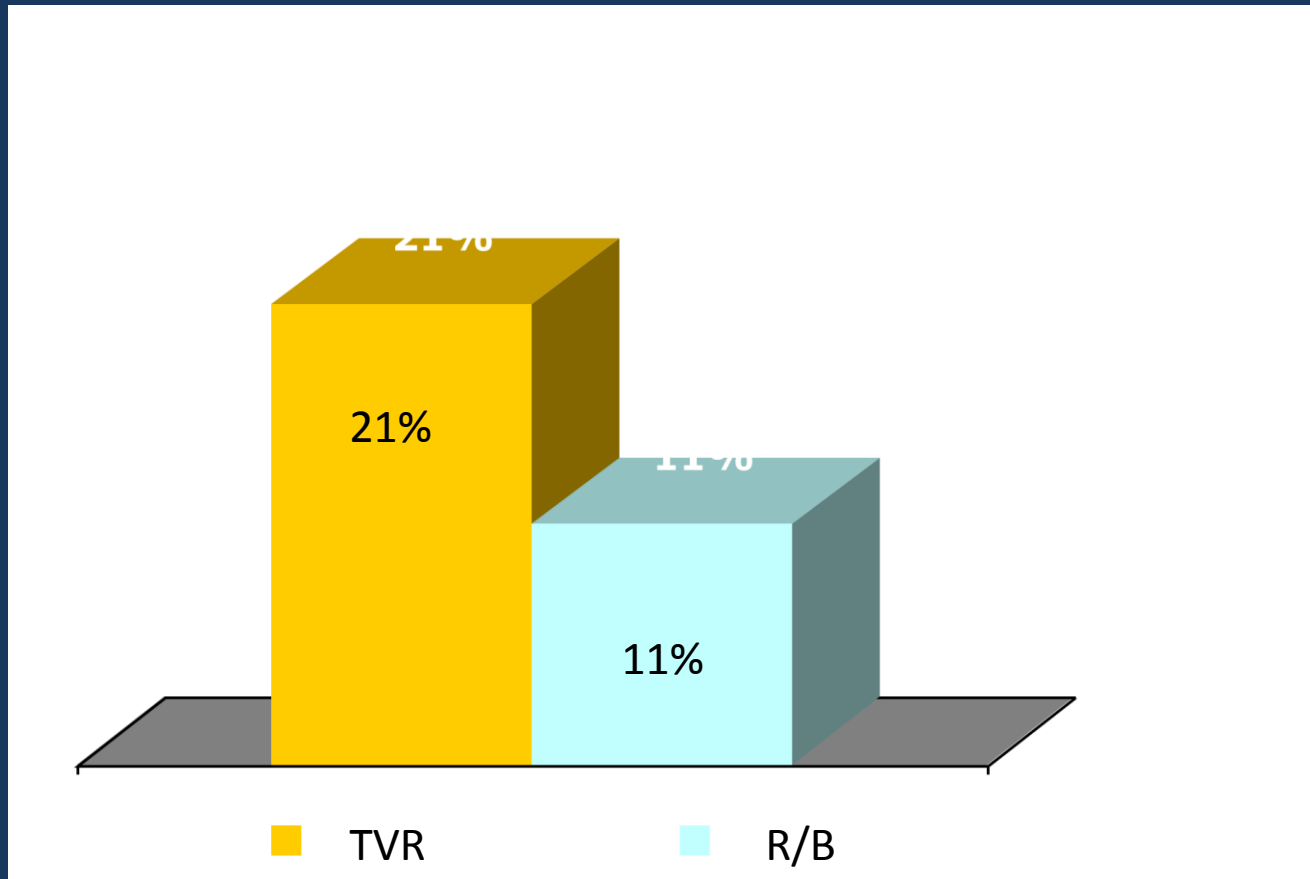
PROVE 1 : Telaprevir + PIFN α -2a/RBV chez patients VHC+ naïfs

Moyenne ARN-VHC au cours du traitement (log IU/ml)



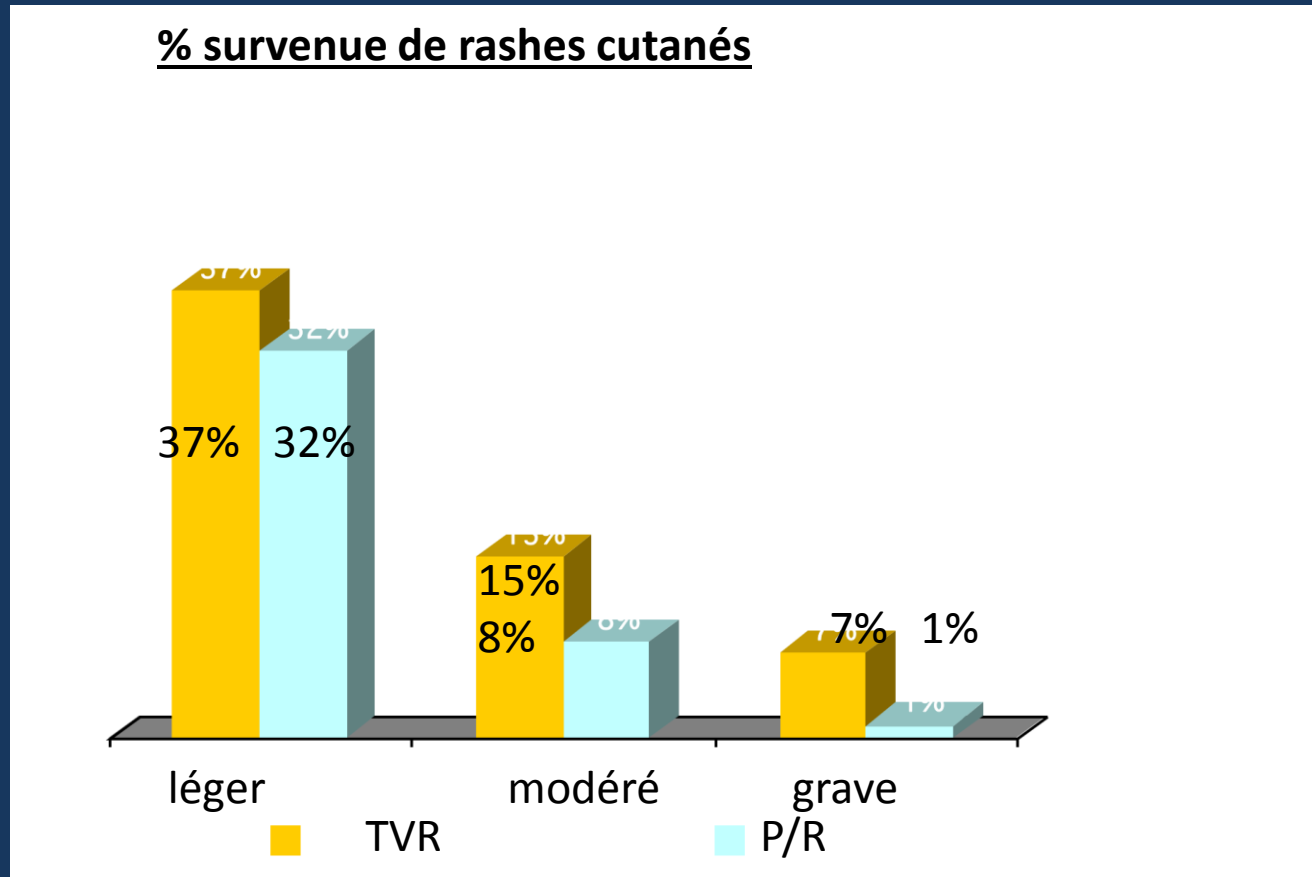
PROVE 1 : TVR + P/R chez VHC+ G1 naïfs

Tolérance



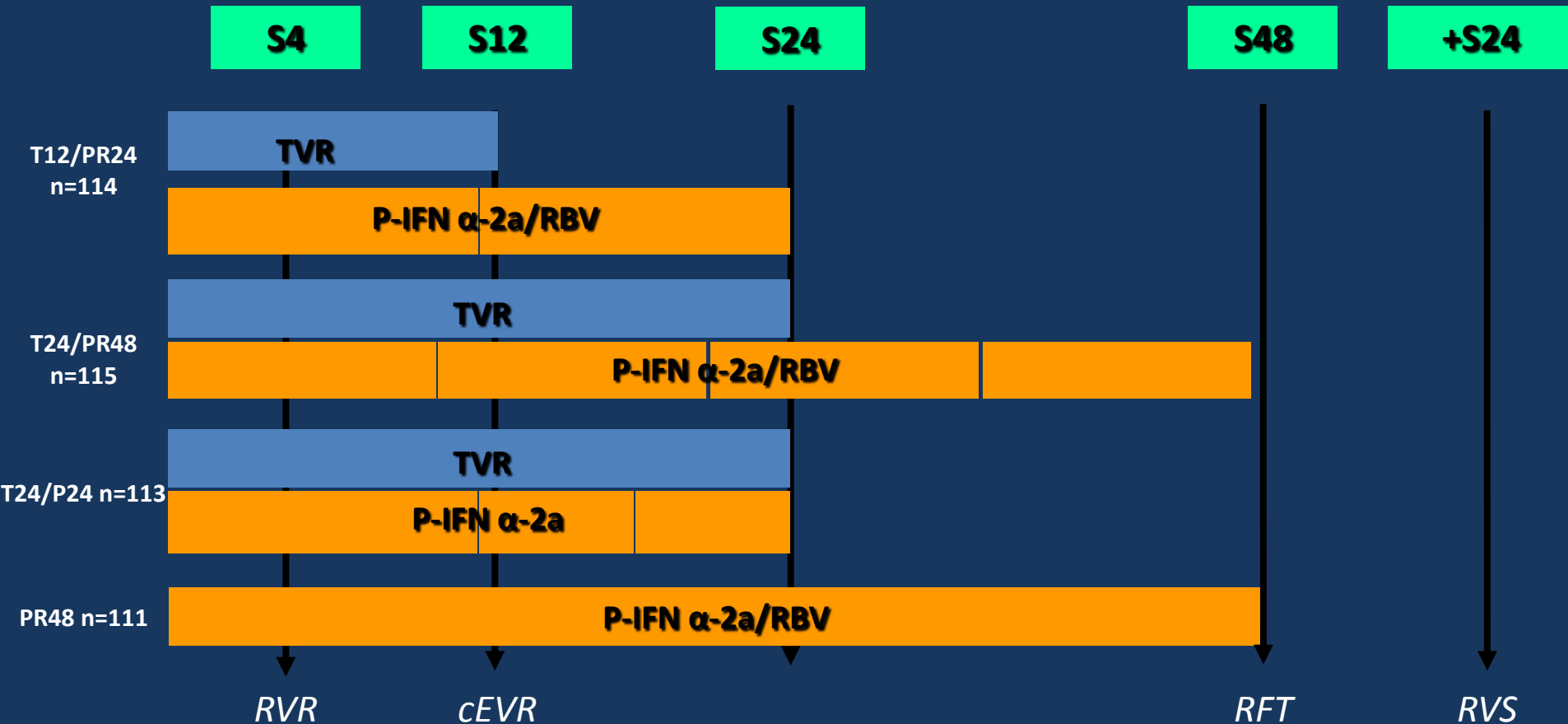
Effets secondaires plus fréquents dans les bras TVR

PROVE 1 : TVR + P/R chez VHC+ G1 naïfs



Effets secondaires plus fréquents dans les bras TVR (rashes cutanés, troubles gastr-intestinaux, anémie)

PROVE 3 : TVR + PIFN α -2a/RBV chez 453 patients VHC+ en échec de traitement

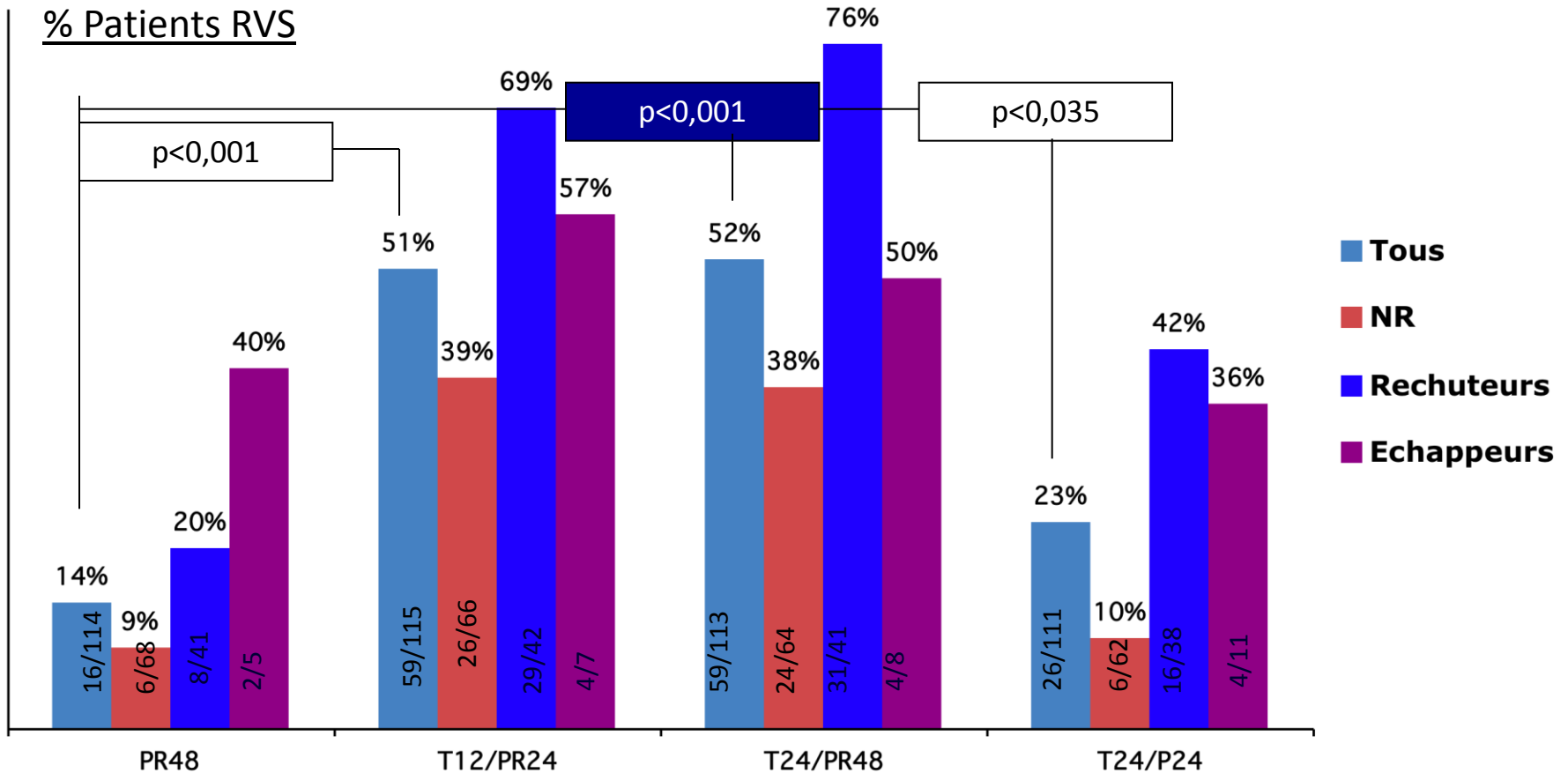


92% ARN VHC $\geq 800,000$ IU/ml

43% F3:4

9% afro-amérHezode, *N Engl J Med* 2009 360; 18 : 1839-1cains

% Patients RVS



RVS : bras TV/P/R > P/R (\neq significative)

**Autres molécules anti-VHC en
développement
Antiprotéases +/- Antipolymérases**

EASL 2009

En conclusion :

- Le traitement du VHB se simplifie
- Celui du VHC se complique