

# Recommandations EASL 2009 pour la prise en charge de l'hépatite chronique B

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 50, 2009

Stanislas Pol, MD, PhD  
Université Paris Descartes  
Pôle d'HGE médico-chirurgical et Unité  
d'Hépatologie Inserm U-567  
Hôpital Cochin, Paris, France



# Evaluation pré-thérapeutique de la maladie du foie (Section 4.1)

- La détection de l'ADN VHB et sa quantification sont essentielles pour le diagnostic, la décision de traiter et le suivi des patients. (A1)
- Le suivi en utilisant la méthode de quantification PCR en temps réel (RT-PCR) est fortement recommandé compte tenu de ses spécificité, sensibilité et gamme. (A1)
- Une biopsie est recommandée pour déterminer le degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose. (A1)
- Commentaire : intérêt grandissant pour l'utilisation de méthodes non invasives de fibrose incluant les marqueurs sériques et l'élastométrie pour compléter ou éviter la biopsie.

# Tests non invasifs de fibrose au cours du VHB chronique

PBH



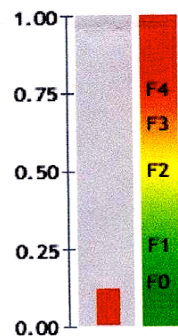
FIB-4/Shasta/Fibrometre/Hepascore ...

$$\text{FIB-4} = \text{AGE} \times \frac{\text{AST}}{\text{Plaquette} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

Annotations: AGE (Années), Plaquette (10<sup>9</sup> / L), AST (UI / L), ALT (UI / L)

Elastometrie

Fibrotest



Score : 0.12  
(F0)



# But du traitement (Section 4.2)

---

- Le but du traitement de l'hépatite B est d'améliorer la qualité de vie et la survie en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose décompensée, le CHC et le décès.
- Ce but peut être atteint si la réplication virale est contrôlée de façon durable (viro-suppression) et suivie d'une réduction de l'activité histologique qui réduit le risque de progression de la maladie.

# Objectifs thérapeutiques (Section 4.3)

---

- Réduire l'ADN VHB au taux le plus bas, idéalement en dessous du seuil de détection par RT-PCR (10–15 IU/ml), pour permettre la viro-suppression qui conduira à la rémission biochimique, l'amélioration histologique et à la prévention des complications.
- Chez les patients AgHBe+ et AgHBe-, l'objectif idéal du traitement est la perte durable de l'AgHBs avec ou sans séroconversion anti-HBs
- Chez les patients AgHBe+ qui n'ont pas de séroconversion HBe et chez les patients AgHBe-, le maintien du taux d'ADN VHB indétectable au cours du traitement est l'objectif principal. (A1)

# Définitions de la réponse aux analogues nucléos(t)idiques (Section 4.4)

- Non-réponse primaire : réduction de moins d'un  $1 \log_{10}$  UI/ml à S12
- Réponse virologique : ADN VHB indétectable à S48
- Réponse virologique partielle : réduction de l'ADN VHB supérieure à  $1 \log_{10}$  UI/l mais ADN VHB détectable
  - à S24 : modifier le traitement par analogues de puissance modérée ou à faible barrière génétique (lamivudine et telbivudine)
  - à S48 : modifier le traitement par analogues puissants à barrière génétique élevée ou ayant un risque d'apparition de résistance lent (entecavir, adefovir et tenofovir)
- Echappement virologique : augmentation confirmée de l'ADN VHB de plus d'  $1 \log_{10}$  IU/ml comparée au nadir



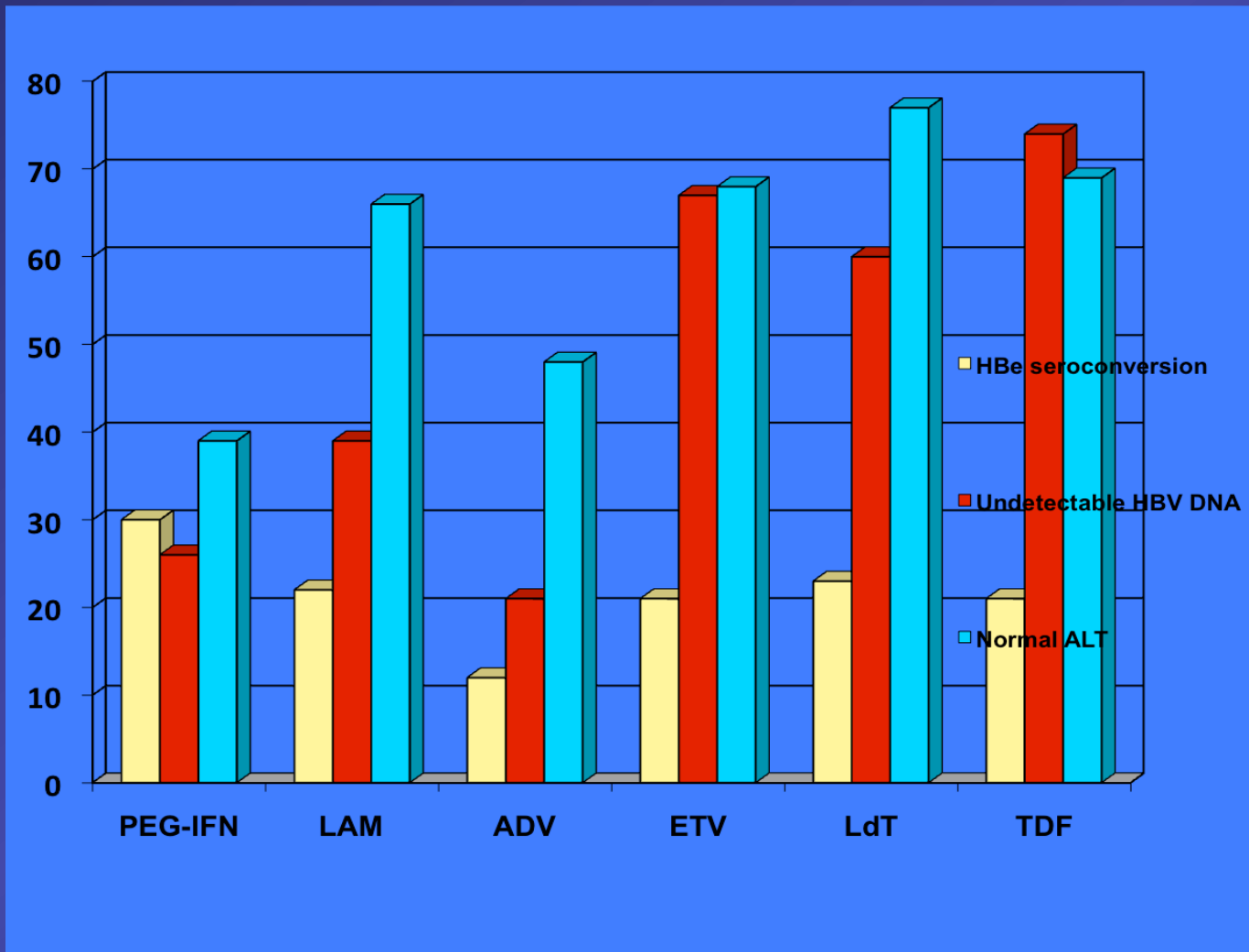
# Traitements disponibles

---

- Interféron Alpha standard et pégylé
- Analogues Nucléosidiques :
  - Lamivudine
  - Telbivudine
  - Entecavir
- Analogues Nucléotidiques :
  - Adéfovir
  - Ténofovir

# Résultats avec les traitements actuels\* (Section 4.5)

Ag HBe+

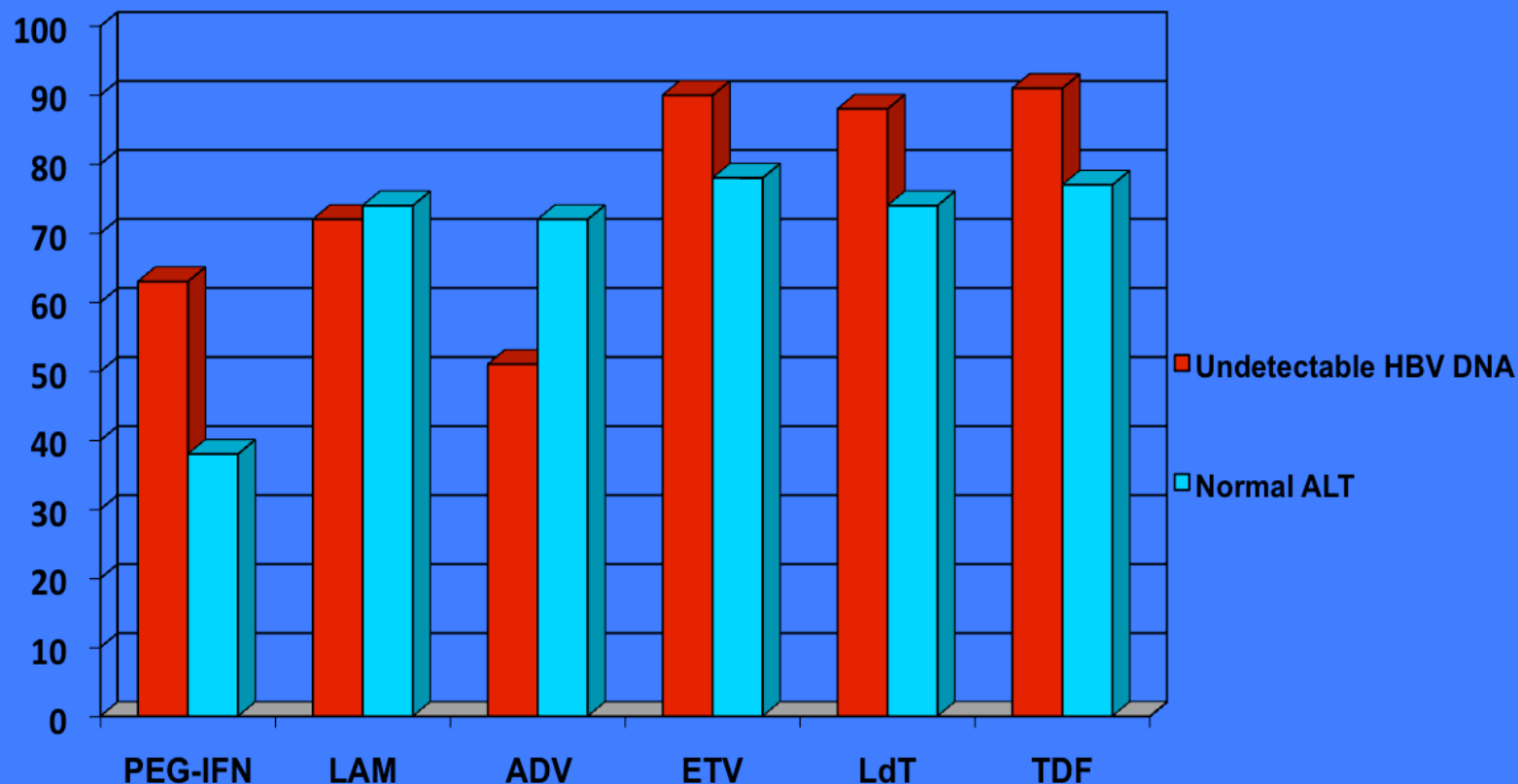


\* Ces études ont utilisé des méthodes différentes pour l'évaluation de l'ADN VHB et il ne s'agit pas d'études directement comparatives.



# Résultats avec les traitements actuels\* (Section 4.5)

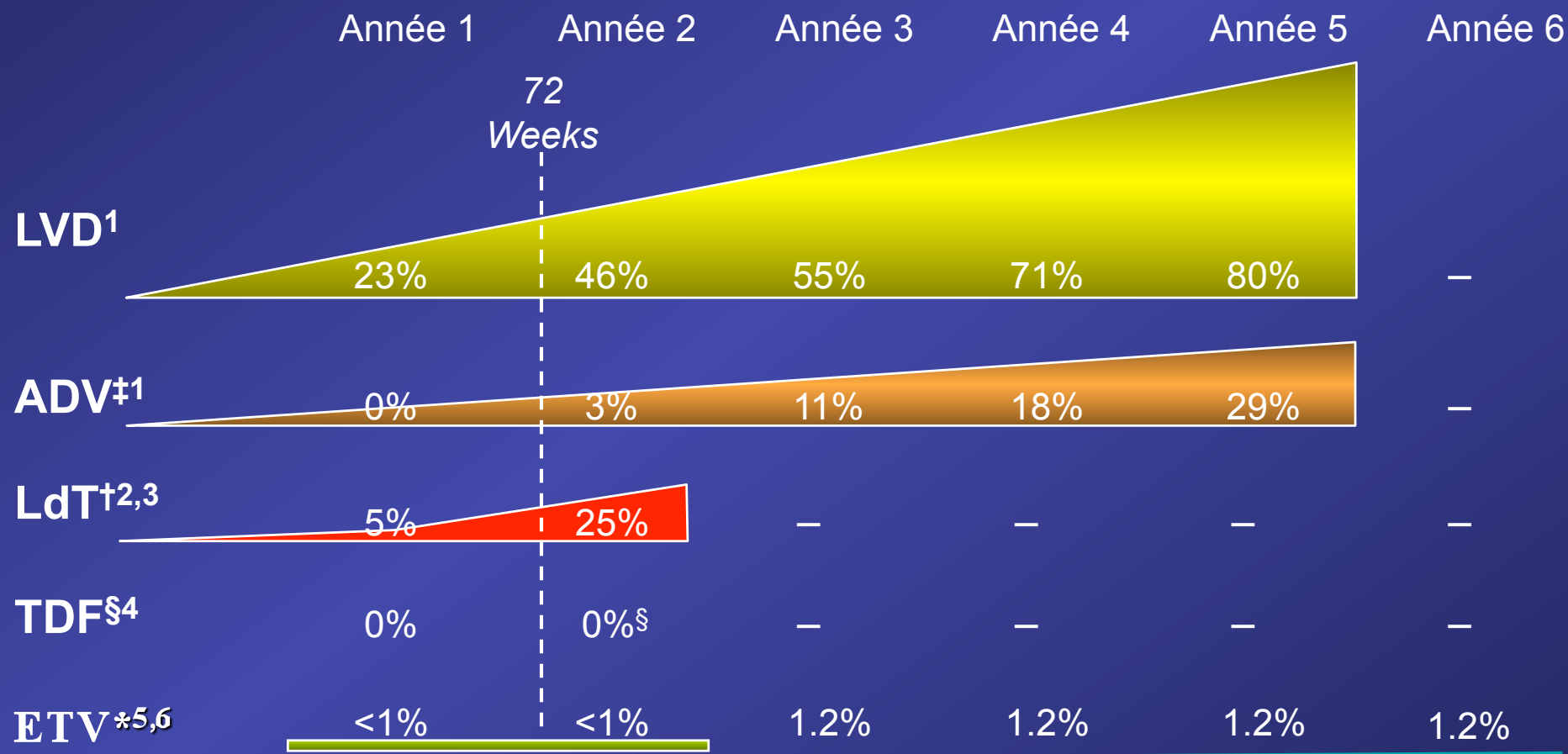
Ag HBe -



\* Ces études ont utilisé des méthodes différentes pour l'évaluation de l'ADN VHB et il ne s'agit pas d'études directement comparatives.

# Résultats avec les traitements actuels (Section 4.5)

## Résistance à 6 ans chez les patients naïfs de nucléos(t)ides



1. Locarnini S. *Hepatol Int.* 2008;2:147-51. 2. Lai CL, et al. *N Engl J Med*, 2007;357:2576-8; 3. Liaw YF, et al. *Gastroenterology* 2009;136:486-95. 4. Snow-Lampart A, et al. AASLD Oct 31–Nov 4, 2008, San Francisco, USA. Oral Presentation 977 *Hepatology* 2008;48:745A. 5. Baraclude EU SmPC, February 2009. 6. Tenney et al. EASL April 22–26, 2009, Copenhagen, Denmark, Oral Presentation 1761.

# Indications au Traitement (Section 4.6)

- Un traitement doit être envisagé pour les patients ayant des taux d'ADN VHB  $>2000$  UI/ml (i.e. environ 10 000 copies/ml)

**ou**

- Des ALAT  $>$  limite supérieure de la normale

**et**

- Une biopsie hépatique montrant une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère (grade  $A>1$  ou stade  $F>1$  avec le score METAVIR). (A1)

# Indications au Traitement (Section 4.6)

---

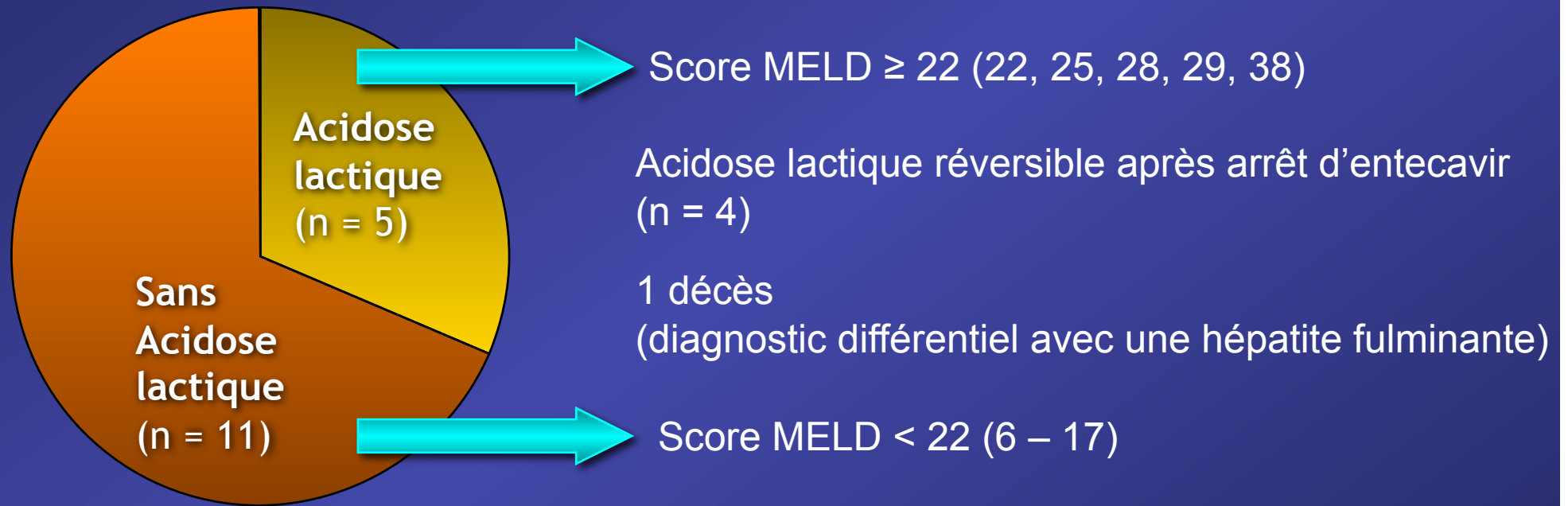
- Les patients avec une cirrhose compensée et des taux d'ADN VHB détectables doivent être traités même si les taux d'ALAT sont normaux et/ou les taux d'ADN VHB en-dessous de 2000 UI/ml (i.e. environ 10 000 copies/ml). (B1)

# Traitement des Patients avec Cirrhose (Section 4.11.1-2)

- L'utilisation de puissants analogues avec un très faible risque de résistance, i.e. tenofovir ou entecavir, est particulièrement justifiée dans ce groupe de patients. (B1)
- Si la lamivudine doit être prescrite (du fait de la réglementation locale), elle doit être utilisée en association avec adefovir ou de préférence tenofovir. (B1)
- Cirrhose décompensée
  - De puissants analogues avec de bon profils de résistance (entecavir ou tenofovir) doivent être utilisés. Cependant, il existe peu de données sur la tolérance de ces traitements dans la cirrhose décompensée. (B1)

# Acidose lactique durant un traitement par entecavir

- 16 patients atteints de cirrhose liée au VHB, entecavir 0,5-1 mg/j



→ Une surveillance accrue de ces malades sous entecavir ayant un MELD élevé est nécessaire

Hepatonews



# Facteurs prédictifs de réponse (Section 4.7)

- **Traitement par analogues:**

- Les facteurs prédictifs pré-thérapeutiques de séroconversion HBe sont une charge virale faible (ADN VHB  $< 10^7$  UI/ml), des ALAT élevées ( $> 3 \times$  LSN), des scores d'activité élevés à la PBH ( $A > 1$ ).
- Lors d'un traitement par lamivudine, adefovir ou telbivudine, une réponse virologique à 24 ou 48 semaines (ADN VHB indétectable) est associée à une moindre incidence de résistance, i.e. une meilleure chance de réponse virologique maintenue, et à une séroconversion HBe chez les patients AgHBe(+). (B1)
- Le génotype VHB n'influence pas la réponse aux analogues.

- **Traitement par interféron:**

- Une meilleure réponse à l'interféron est obtenue avec les génotypes A et B qu'avec les génotypes C et D. Cependant, le génotype VHB a une faible valeur prédictive individuelle et actuellement, le génotype seul ne doit pas prévaloir pour le choix du traitement. (B2)

# Stratégies thérapeutiques: Comment traiter (Section 4.8)

- Les avantages théoriques de l'interféron alpha
  - Absence de résistance, possibilité d'un contrôle immunologique de l'infection VHB et d'un maintien de la réponse immuno-virologique après l'arrêt du traitement, traitement de durée déterminée
  - Chance d'avoir une perte de l'AgHBs chez les patients qui ont des taux d'ADN VHB indétectables.
- Entecavir et tenofovir sont de puissants inhibiteurs du VHB et ils ont une barrière génétique élevée : traitements de 1<sup>ère</sup> ligne en monothérapie. (A1)
- Pour un traitement de durée déterminée, l'analogue le plus puissant et avec la barrière génétique la plus élevée (entecavir ou tenofovir) doit être utilisé pour réduire rapidement les niveaux de virémie à des taux indétectables et éviter les rebonds dus à une résistance au VHB.

# Stratégies thérapeutiques: Comment traiter (Section 4.8)

- L'adefovir est plus cher que le tenofovir, est moins efficace, et engendre des taux de résistance plus élevés. (A1)
- La telbivudine est un inhibiteur HBV puissant, mais, en raison d'une faible barrière génétique à la résistance, une incidence élevée de résistance a été observée chez des patients ayant au départ une forte réplication et un ADN VHB détectable après 24 semaines de traitement. (A1)
  - Doit être utilisée pour les patients ayant de bons facteurs prédictifs de réponse ( $<2 \times 10^6$  UI/ml, au départ) avec vérification de la suppression de l'ADN VHB au-dessous de la limite de détection en PCR temps réel à 24 semaines
- La lamivudine est un traitement peu cher, mais elle entraîne des taux de résistance très élevés en monothérapie. (A1)

# Stratégies thérapeutiques: Comment traiter (Section 4.8)

## Traitement à long terme avec les analogues

- Les médicaments les plus puissants, avec le meilleur profil de résistance, i.e. tenofovir ou entecavir, doivent être utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne en monothérapie. (A1)
- Maintenir la suppression de l'ADN VHB à des taux indétectables en PCR temps réel, quelquesoit l'analogue utilisé. (B1)
- Les effets à long terme, la tolérance et la tolérabilité de l'entecavir et du tenofovir (i.e. après 5 à 10 ans) sont encore inconnus.
- Il n'y a pas encore suffisamment de données pour poser l'indication d'une association d'analogues en 1<sup>ère</sup> intention chez des patients naïfs recevant soit l'entécavir soit le tenofovir. (C1)...les données à long terme d'une telle association, en particulier l'association d'entecavir et de tenofovir sont inconnues et cette approche coûte cher. (B2)
- Il y a peu d'information sur l'efficacité et la tolérance d'une association interféron pegylé plus analogue et actuellement ce type d'association ne doit pas être recommandée.

# Echappement virologique (Section 4.9)

- En cas de résistance, un traitement approprié doit être initié, avec l'effet antiviral le plus puissant et le risque minimum d'induire des souches multi-résistantes. Ainsi l'ajout d'une seconde molécule sans résistance croisée est la seule stratégie efficace.

**Cross-resistance data for the most frequent resistant HBV variants. The amino-acid substitution profiles are shown in the left column and the level of susceptibility is given for each drug: S (sensitive), I (Intermediate/reduced susceptibility), R (resistant) [64].**

HBV variant	Level of susceptibility				
	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I/R	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S



# Echappement virologique (Section 4.9)

Resistance	Traitement recommandé
Lamivudine	Ajouter tenofovir (ajouter adefovir si tenofovir n'est pas encore disponible). (B1)
Adefovir	<p>-remplacer par tenofovir et ajout d'un second traitement sans résistance croisée</p> <p>-Si présence de la substitution N236T, ajouter lamivudine, entecavir ou telbivudine ou remplacer par tenofovir plus emtricitabine (en un comprimé). (C1)</p> <p>- Si présence de la substitution A181T/V, ajouter entecavir (la tolérance de l'association tenofovir–entecavir n'est pas connue) ou remplacer par tenofovir plus emtricitabine. (B1)</p>
Telbivudine	Ajouter tenofovir (ajouter adefovir si tenofovir n'est pas encore disponible). La tolérance à long terme de ces associations n'est pas connue. (C1)
Entecavir	Ajouter tenofovir (La tolérance de cette association n'est pas connue). (C1)
Tenofovir	<p>La résistance au tenofovir n'a pas encore été décrite. Il est recommandé d'effectuer un génotypage et un phénotypage dans un laboratoire spécialisé pour déterminer le profil de résistance croisée.</p> <p>Entecavir, telbivudine, lamivudine ou emtricitabine pourraient être ajoutés (La tolérance de ces associations n'est pas connue). (B1)</p>



# Surveillance et arrêt du traitement (Section 4.10)

## **Surveillance du traitement par Interferon Pegylé**

- Patients AgHBe+
  - Rechercher l'AgHBe et les anticorps anti-HBe aux semaines 24 et 48 et 24 semaines après l'arrêt du traitement (la séroconversion, la normalisation des ALAT et l'ADN VHB <2000 UI/ml sont les objectifs à atteindre)
  - Un suivi à long-terme est requis du fait de la possibilité d'une séro-réversion HBe ou d'une hépatite chronique B AgHBe-négative. Rechercher l'antigène HBs à intervalle de 6 mois après la séroconversion HBe si l'ADN du VHB est indétectable.
  - En cas de non réponse primaire, i.e. échec à obtenir une réduction de 1 log10 par rapport à la valeur initiale après 12 semaines, le traitement par interferon doit être arrêté et remplacé par un analogue. (B1)
- Patients AgHBe-
  - Evaluer l'efficacité et la tolérance pendant les 48 semaines de traitement. Une réponse virologique avec ADN VHB <2000 UI/ml est généralement associée à une rémission de la maladie hépatique.

# Surveillance et arrêt du traitement (Section 4.10)

## **Traitement de durée limitée avec les analogues**

- Patients AgHBe+
  - L'objectif d'un traitement de durée limitée est la séroconversion HBe. L'ADN VHB doit être mesuré toutes les 12 semaines.
  - Les études suggèrent que le traitement par analogue peut être arrêté 24 à 48 semaines après la séroconversion HBe. (B1)
  - L'AgHBs doit être contrôlé à intervalles de 6 mois après la séroconversion HBe.
  - La perte de l'AgHBs est cependant rarement observée après traitement par analogue.

# Surveillance et arrêt du traitement (Section 4.10)

## **Traitement à long terme avec les analogues**

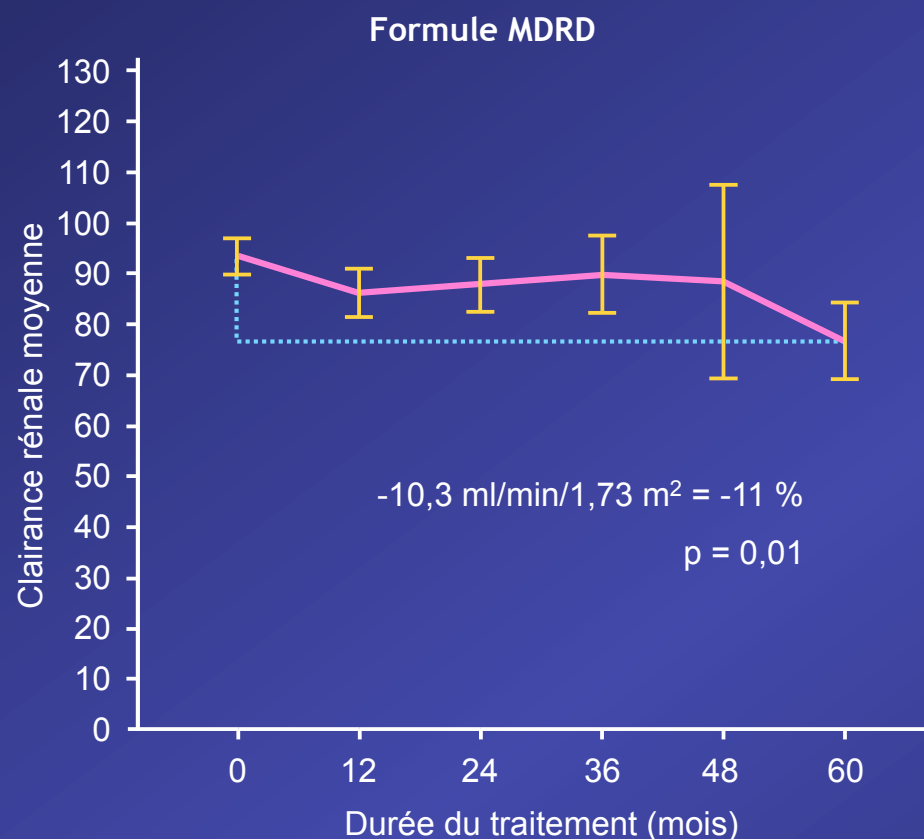
- L'ADN VHB doit être quantifié initialement, à la semaine 12 pour s'assurer de la réponse virologique puis toutes les 12 à 24 semaines.
- La réduction de l'ADN VHB jusqu'à l'indétectabilité en RT-PCR (i.e. <10–15 UI/ml) doit idéalement être atteinte pour éviter l'apparition de résistances. La surveillance de l'ADN VHB est donc déterminante pour détecter un échec au traitement. (A1)
- Chez les patients AgHBe+, l'AgHBe (et par la suite les anticorps anti-HBe quand l'AgHBe est négatif) doit être mesuré à intervalles de 6 à 12 mois.

# Surveillance et arrêt du traitement (Section 4.10)

- Une altération de la fonction rénale a dans de rares cas été rapportée chez les patients infectés par le VIH recevant des traitements anti-VHB, ou chez les patients recevant des médicaments néphrotoxiques et traités par tenofovir ou adefovir 10mg/jour. Un suivi de la néphrotoxicité et un ajustement des doses est nécessaire.
- Des diminutions de la densité minérale osseuse ont dans de rares cas été rapportées chez les patients infectés par le VIH traités par tenofovir. (B2) Une étude à long terme est nécessaire.
- Un suivi à long terme de la carcinogénèse sous entecavir est en cours.
- Des myopathies ont dans de rares cas été rapportées chez les patients traités par telbivudine. Des neuropathies périphériques ont été observées chez les patients traités par interféron pegylé et telbivudine; cette association doit être évitée. (B1)

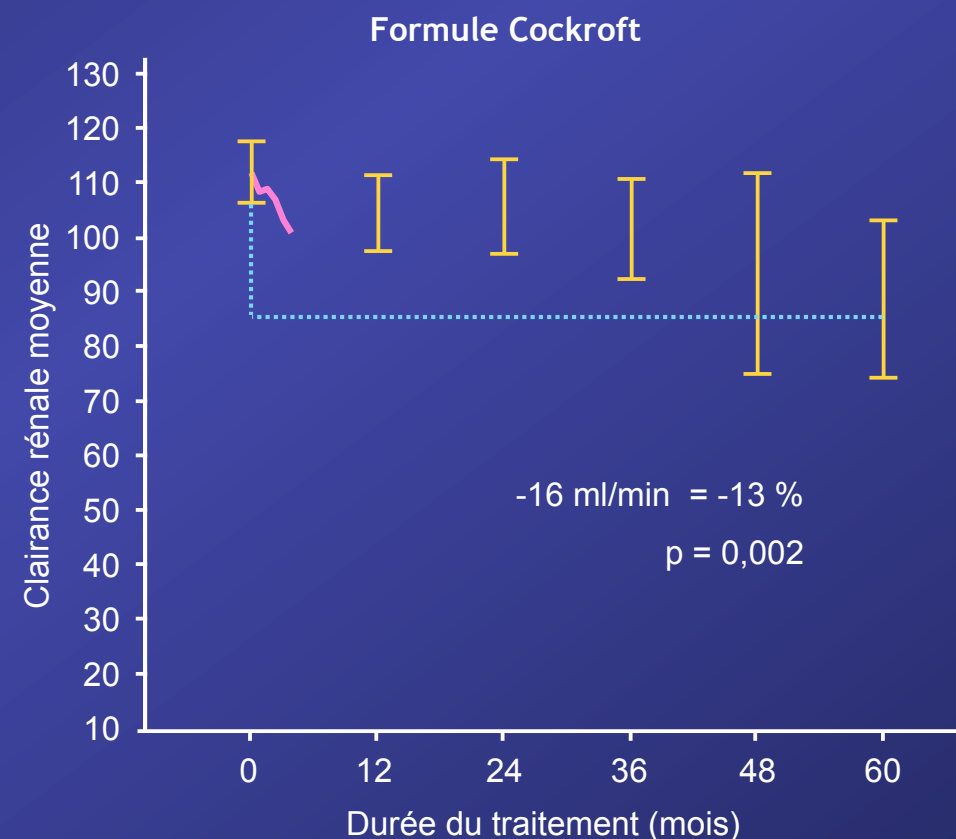
# Tenofovir en pratique courante

## Fonction rénale (MDRD et Cockcroft) sous TDF



Patients sous observation (n) :

181 131 124 97 54 34



Patients sous observation (n) :

181 131 124 97 54 34

# Grossesse

---

- Lamivudine, adefovir et entecavir sont répertoriés par la FDA comme des médicaments de catégorie C, et telbivudine et tenofovir\* comme des médicaments de catégorie B.
- Tenofovir ou tenofovir avec emtricitabine ou entecavir pourraient être envisagés. Bien que apparemment sûrs ces protocoles nécessitent des confirmations supplémentaires. (B2)

\* Données de tolérance disponibles chez des femmes enceintes HIV-positives qui ont reçu tenofovir et/ou lamivudine ou emtricitabine.



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

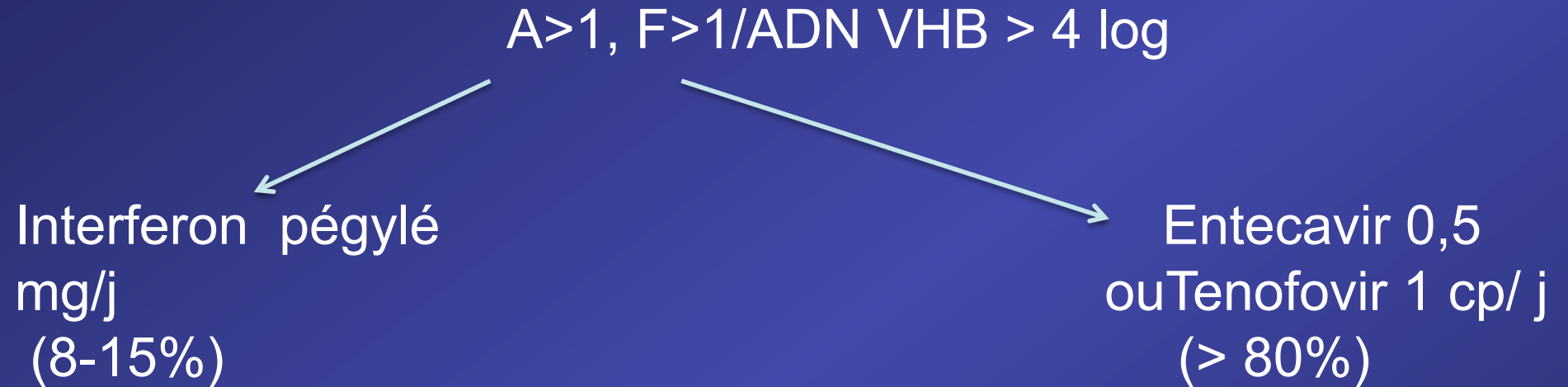
## Fréquence des malformations fœtales en fonction du trimestre d'exposition pendant la grossesse

<b>1<sup>re</sup> exposition</b>		<b>Lamivudine</b>	<b>TDF disoproxil fumarate</b>	<b>Tous les antirétroviraux</b>
<b>1<sup>er</sup> trimestre</b>	<b>Nb malformations fœtales/naissances</b>	<b>91/3 089</b>	<b>14/606</b>	<b>126/4 329</b>
	<b>Prévalence (IC 95 %)</b>	<b>2,9 % (2,4- 3,6 %)</b>	<b>2,3 % (1,3- 3,9 %)</b>	<b>2,9 % (2,4- 3,5)</b>
<b>2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestre</b>	<b>Nb malformations fœtales/naissances</b>	<b>121/4 631</b>	<b>5/336</b>	<b>145/5 618</b>
	<b>Prévalence (IC 95 %)</b>	<b>2,6 % (2,2- 3,1 %)</b>	<b>1,5 (0,5- 3,4 %)</b>	<b>2,6 % (2,2- 3,0)</b>

**Malformations fœtales dans la population générale (registre prospectif CDC) = 2,72 %**

# En pratique

$A > 1$ ,  $F > 1$  / ADN VHB  $> 4 \log$




Interferon pégylé  
mg/j  
(8-15%)

Entecavir 0,5  
ou Tenofovir 1 cp/ j  
( $> 80\%$ )

# En pratique

$A > 1$ ,  $F > 1$  / ADN VHB  $> 4 \log$



Interferon pégylé  
(8-15%)

Cinétique virale à S12  
 $\Delta > 2 \log$



48 semaines de traitement  
Surveillance semestrielle (ADN VHB/ALT)  
Si ADN VHB  $< 2000 \text{ UI/mL}$  (Ag HBs)

# En pratique

$A > 1$ ,  $F > 1$  / ADN VHB  $> 4 \log$

Interferon pégylé  
mg/j ou (8-15%)

Entecavir 0,5  
Tenofovir 1 cp/ j  
( $> 80\%$ )

$\Delta < 2 \log$

Cinétique virale à S12

# En pratique

