

# VHB : Observance, tolérance et échecs thérapeutiques

Philippe Sogni

Université Paris Descartes, INSERM U567 & unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin



# Analogues anti-VHB

## Définitions des réponses thérapeutiques

Réponse	ADN du VHB
Non-réponse primaire	↓ < 1 log à S12
Réponse partielle	↓ > 1 log mais ADN-VHB détectable à S48*
Echappement virologique	↑ > 1 log ADN-VHB en cours de traitement
Réponse virologique	ADN-VHB < 10 – 15 UI/ml à partir de S48*

\* avec analogues de 2<sup>ième</sup> génération

# Analogues anti-VHB

## Prise en charge à long terme (1)

ADN-VHB  
< 10 – 15 UI/ml

↓ activité  
histologique

↓ fibrose  
Régression cirrhose

Prévention des  
complications

...temps de traitement par analogues...

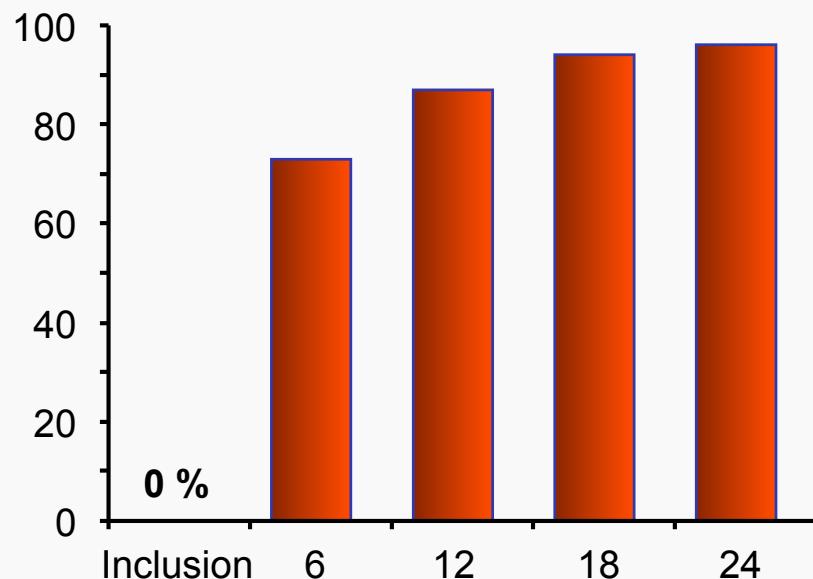
- Séroconversion HBe
- Séroconversion HBs
- Titrage AgHBs
- cccDNA

**En pratique : ADN du VHB < 10 – 15 UI/ml sur le long terme**

# Efficacité des analogues de 2<sup>ième</sup> génération dans la vrai vie

## ENTECAVIR

% de réponse virologique  
(ADN VHB < 12 UI/ml)

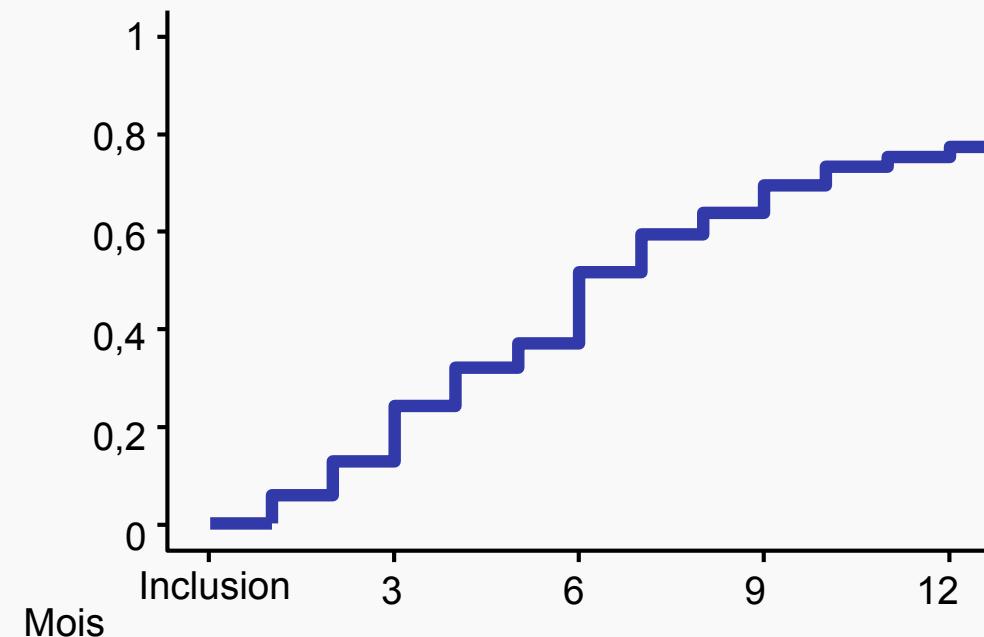


*Lampertico et al. AASLD 2009*

Sogni

## TENOFOVIR

Probabilité de réponse virologique  
(ADN VHB < 400 copies/ml)



*Van Boemmel et al. AASLD 2009*

# **Analogues anti-VHB**

## **Prise en charge à long terme (2)**

---

- Analogues de 2<sup>ième</sup> génération :  
(Entécavir = Baraclude®, Ténofovir = Viread®)
  - Efficacité virologique élevée
  - Barrière génétique élevée
- Efficacité à long terme :
  - Observance
  - Tolérance à long terme

# Observance : Facteurs associés

---

## Facteurs associés au malade

- Âge
- Origine ethnique
- Niveau socio-culturel
- Facteurs économiques
- État de santé ressenti

## Facteurs associés au traitement

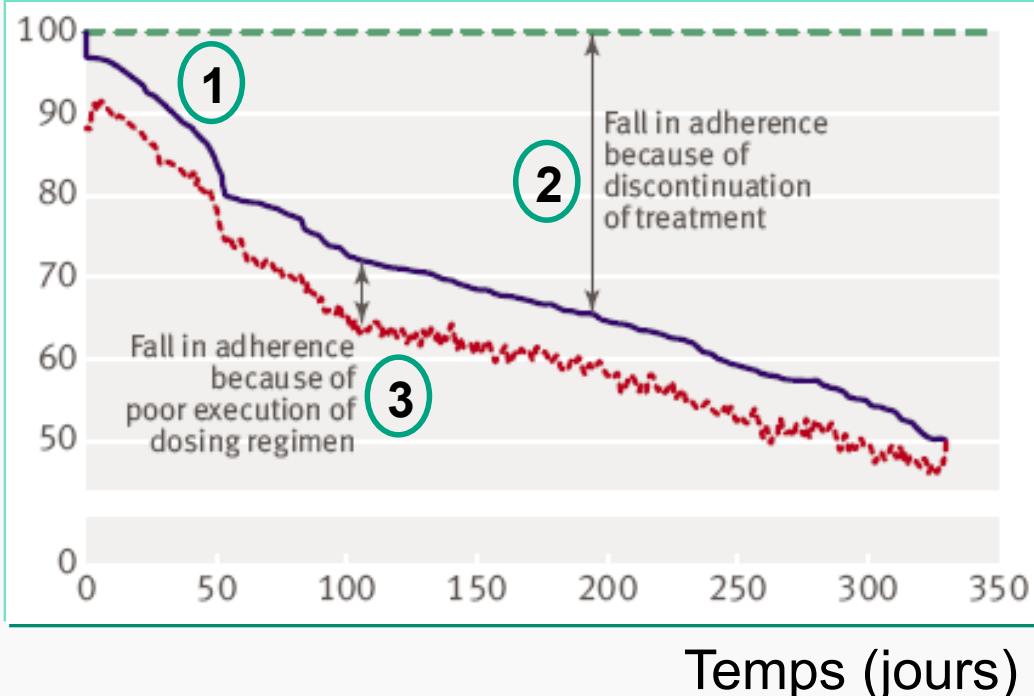
- Effets secondaires
- Fréquence des prises
- Traitements multiples
- Complexité des prises
- Coût

## Facteurs associés au médecin

- Conviction
- Expérience...

# Les défauts d'observance en pratique

Pourcentage de patients



## Etude par pilulier automatique

- 21 études de phase IV
- 4783 patients traités pour HTA
- Traitement en 1 prise par jour
- 43 molécules différentes

## Défauts d'observance

1. Refus du traitement
2. Arrêt du traitement
3. Prise irrégulière

- 2 % n'ont pas débuté le traitement
- 1 / 2 ont arrêté au cours de la 1<sup>ière</sup> année
- Parmi ceux qui ont continué, 43 % l'ont arrêté pendant au moins 3 j.

# QUESTIONNAIRE D'OBSERVANCE DES ANALOGUES HEPATITE CHRONIQUE B

**1-Au cours des 4 derniers jours, vous est-il arrivé de manquer la prise de tout (ou partie) de votre traitement anti-viral ? (cochez une seule case)**

oui, 1 jour  oui, 2 jours  oui, 3 jours  oui, 4 jours  non, jamais

**2-Dans le tableau ci-dessous, cochez le (ou les) médicament(s) anti-viral (anti-viraux) prescrit(s) et dont vous avez manqué la prise**

Nom du médicament anti-viral B	Combien de comprimés ou gélules avez-vous manqué ?			
	Ecrivez « 0 » si vous n'en avez manqué aucun			
	Hier	Avant-hier	Il y a 3 jours	Il y a 4 jours

**3-Avez-vous manqué la prise de tout (ou partie) de votre traitement anti-viral le week-end dernier (Samedi ou Dimanche) ? (cochez une seule case)**

- oui
- non
- je ne sais pas

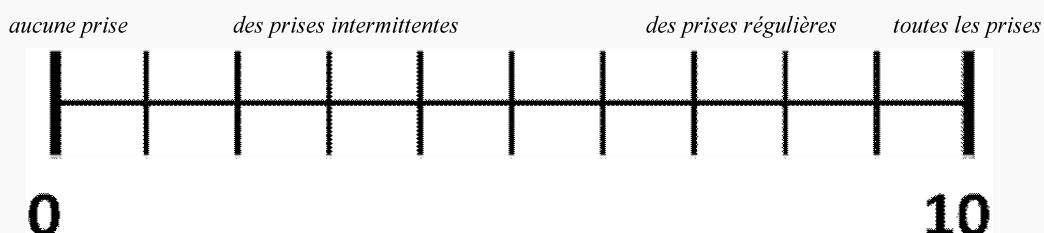
#### 4-Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ? (cochez une seule case)

- respecté strictement toutes les prises (rythme et quantité)
- respecté globalement les prises hormis quelques écarts
- souvent modifié les prises
- rarement respecté les prises
- arrêté tout traitement à la demande du médecin
- arrêté tout traitement de ma propre initiative
- arrêté tout traitement pour d'autres raisons

dans ce cas, précisez...

**5-Au cours des 3 derniers mois, avez-vous eu l'impression de prendre régulièrement votre traitement contre l'hépatite B ?**

Mettre une marque sur l'Echelle Visuelle Analogique de 0 à 10 (de 0 : pas de prise du traitement à 10 : aucun oubli des médicaments)



# Méthodes

# Pour tous les patients en consultation

Rempli par le patient  
Sinon :

Aidé par l'accompagnant  
Aidé par le médecin

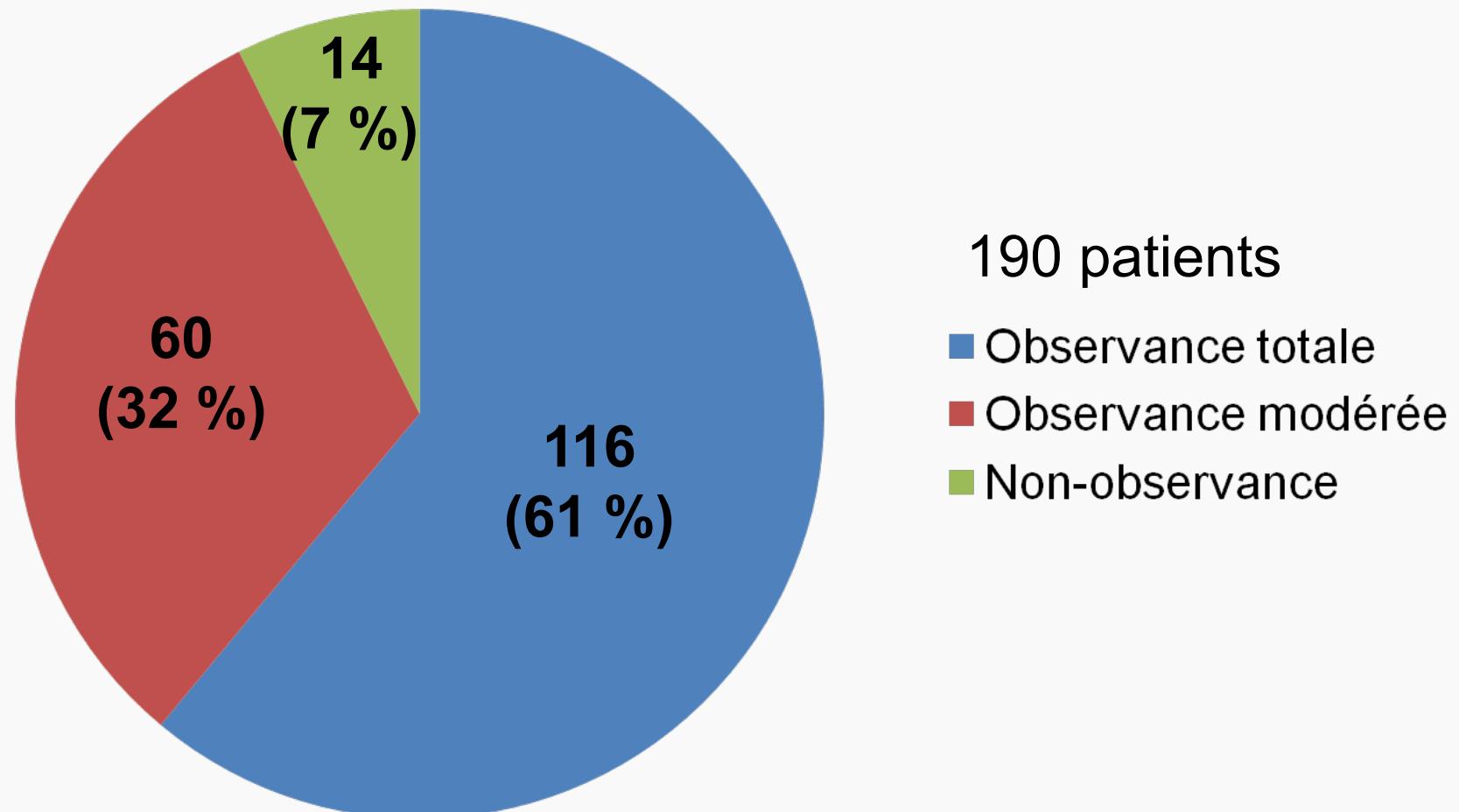
*Carrieri P et al.  
J Acquir Immune Defic Synd 2001*

Chesney MA et al.  
AIDS Care 2000

*Sogni et al. AFEF 2009  
& AASLD 2009*

# Classes d'observance

---



# Facteurs associés à ADN-VHB < 12 UI/ml

## Analyse multivariée

Facteurs inclus dans l'analyse multivariée (p < 0,10) :

- Traitements incluant un analogue de 2° génération
- ADN du VHB initial (avant traitement)
- Changement d'analogue(s)
- Classes d'observance

	OR	Intervalle de confiance 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

# Optimisation nécessaire de l'observance à long terme

---

- 39 % des patients AgHBs + traités depuis au moins 3 mois par analogues ne sont pas totalement observants
- La viro-suppression complète (ADN du VHB < 12 UI/ml) est associée à :
  - ADN du VHB initial peu élevé (< 6.0 log)
  - Au moins 1 changement d'analogues
  - Être totalement ou modérément observant (/ non-observant)

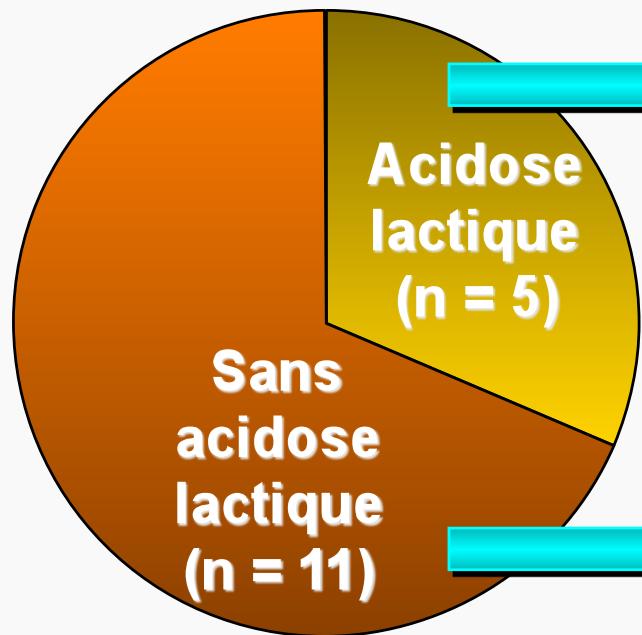
# Tolérance à long terme

---

- Effets secondaires inattendus
  - Pharmacovigilance
  - Populations ou situations particulières
- Effets secondaires connus
  - Études de phase IV (cohortes...)
  - En apprécier la fréquence et la gravité exacte

# Acidose lactique durant un traitement par Entécavir

16 patients atteints de cirrhose VHB traités par Entécavir 0,5 – 1 mg/j



Score MELD  $\geq 22$  (22, 25, 28, 29, 38)

4 cas d'acidose lactique réversible après arrêt de l'Entécavir et 1 décès (diagnostic différentiel avec une hépatite fulminante)

Score MELD  $< 22$  (6 – 17)

→ Une surveillance accrue des malades décompensés traités par Entécavir est nécessaire

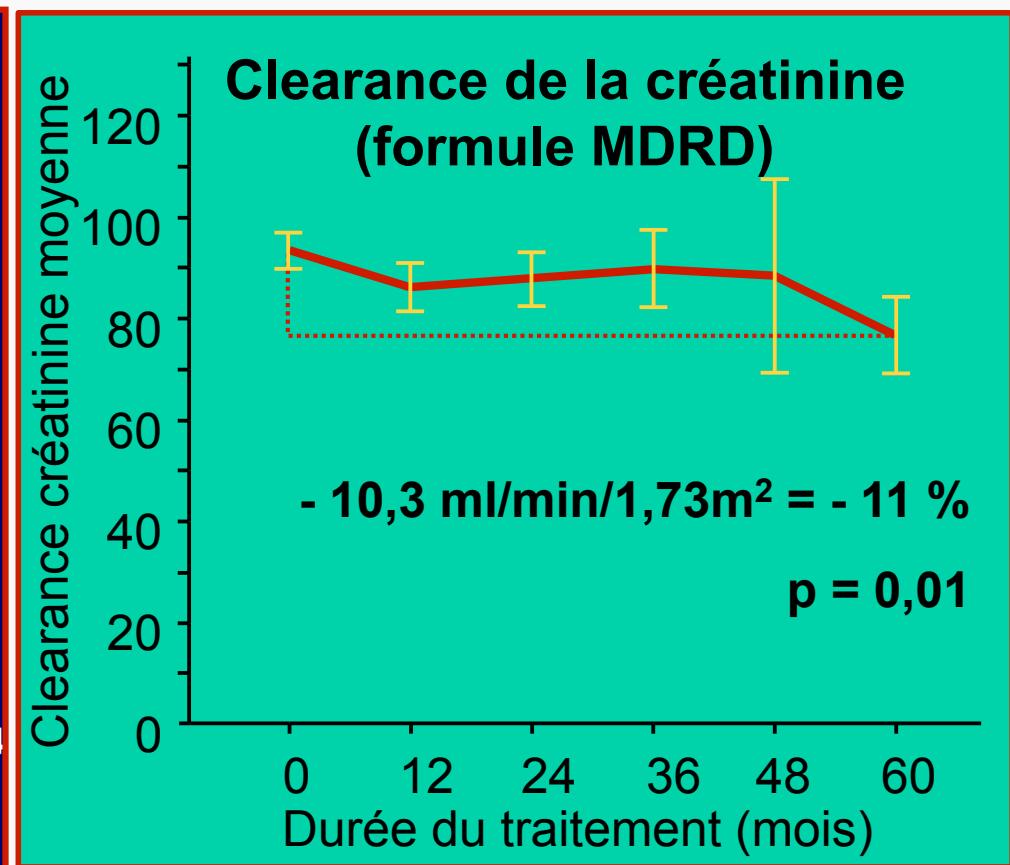
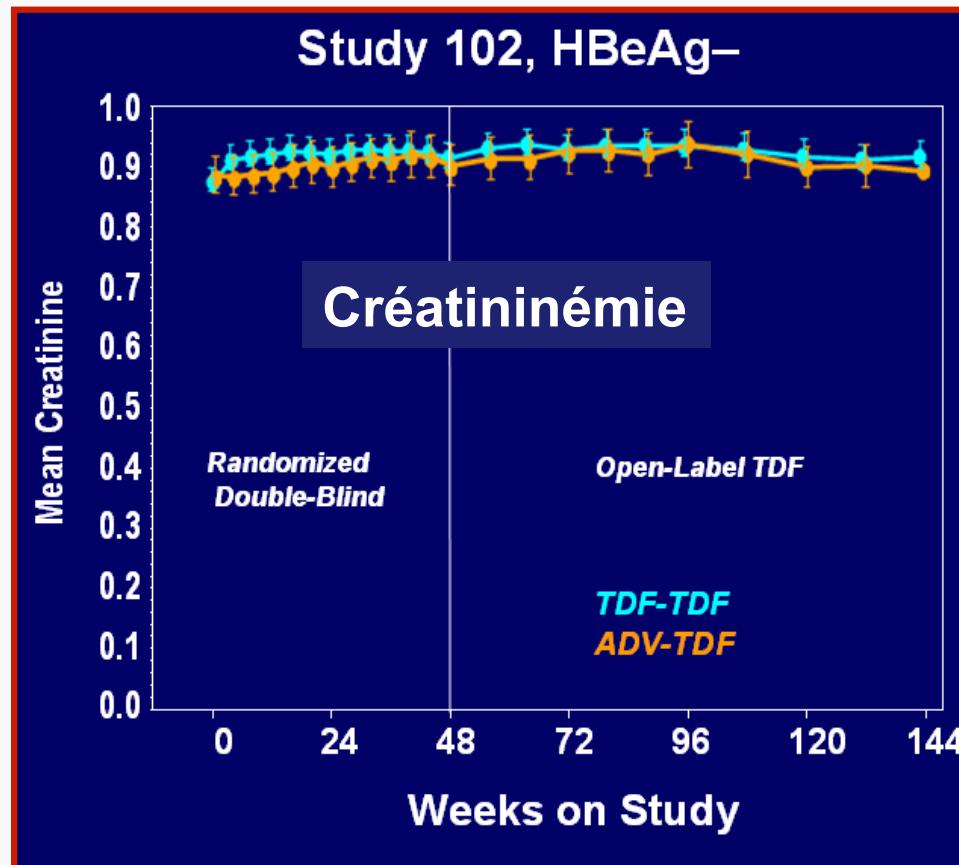
# Tolérance rénale à long terme du Ténofovir chez le patient VIH +

Study	TDF Pts (N)	Percent (%) Discontinuation		Follow-up (Weeks)	Reference
		TDF	Control		
EFV-Based					
GS-903	299	0	1	144	JAMA 2004
GS-903E (Switch)	85	1	NA	288	ICAAC/EACS 2007
<b>GS-903E (6-Year)</b>	<b>86</b>	<b>0</b>	<b>NA</b>	<b>288</b>	<b>IAS 2007</b>
GS-934	257	0	0	144	IAS 2007
Boosted PI-Based					
Abbott 418 (LPV)	190	1	NA	96	JAIDS 2006
GEMINI (SQV vs LPV)	337	0	NA	48	EACS 2007
BMS 045 (ATV)	243	1.3	NA	96	AIDS 2006
BATON (ATV)	100	1	N/A	48	EACS 2007
<b>ALERT (FPV)</b>	<b>106</b>	<b>3</b>	<b>NA</b>	<b>48</b>	<b>IAS 2007</b>
ARTEMIS (DRV vs LPV)	689	0	NA	48	ICAAC/EACS 2007

## Discontinuation for kidney Adverse Events related to TDF (0 – 3 %)

Gallant JE et al. JAMA 2004 ;292:191–201. Pozniak et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 535-540. Johnson et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 153-160. Johnson et al. AIDS 2006; 20: 711-718. Walmsley et al. 11<sup>th</sup> EACS; 2007; Madrid. PS1/4, Arribas JR et al. 4<sup>th</sup> IAS; 2007; Sydney. Abstract WEPEB029. Madruga JV et al. 47th ICAAC; 2007; 14 Chicago. Poster H-364; Smith K et al, 4th IAS, Sydney, 2007.

# Tolérance rénale du Ténofovir chez les patients mono-infectés B



Marcellin et al. AASLD 2009; # 481  
Heathcote et al. AASLD 2009; # 483

Van Boemmel et al. AASLD 2009; #221

# Conclusion

---

- Sous analogues de 2° génération, une viro-suppression complète est obtenue dans la majorité des cas
- Les échecs sont habituellement dus à une mauvaise observance
- Pour l'avenir :
  - L'observance des patients doit être optimisée
  - La tolérance à long terme doit être systématiquement évaluée

...et le virus persiste dans la majorité des cas  
(cccDNA, intégration dans le génome de l'hôte...)