

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^{ème} génération

Analogue 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...

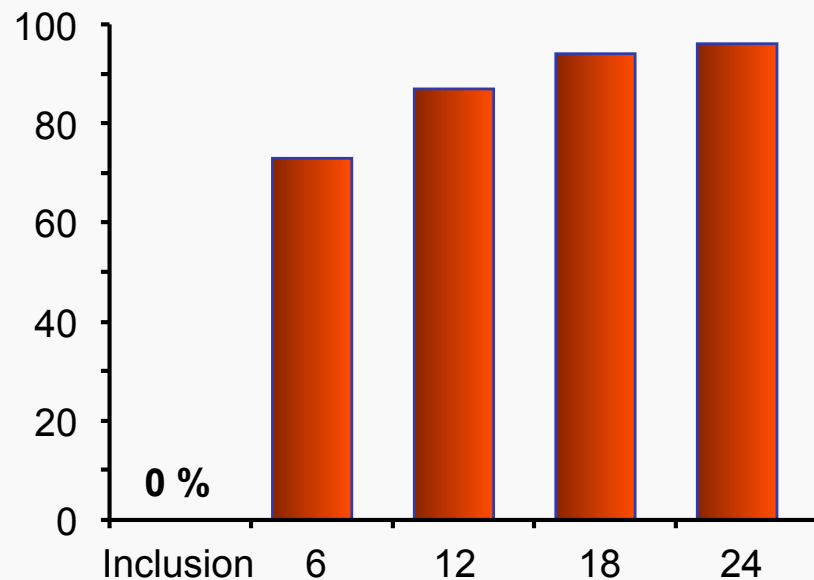
- Séroconversion HBe
- Séroconversion HBs
- Titrage AgHBs
- cccDNA

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

Effacité des analogues de 2^{ème} génération dans la vrai vie

ENTECAVIR

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

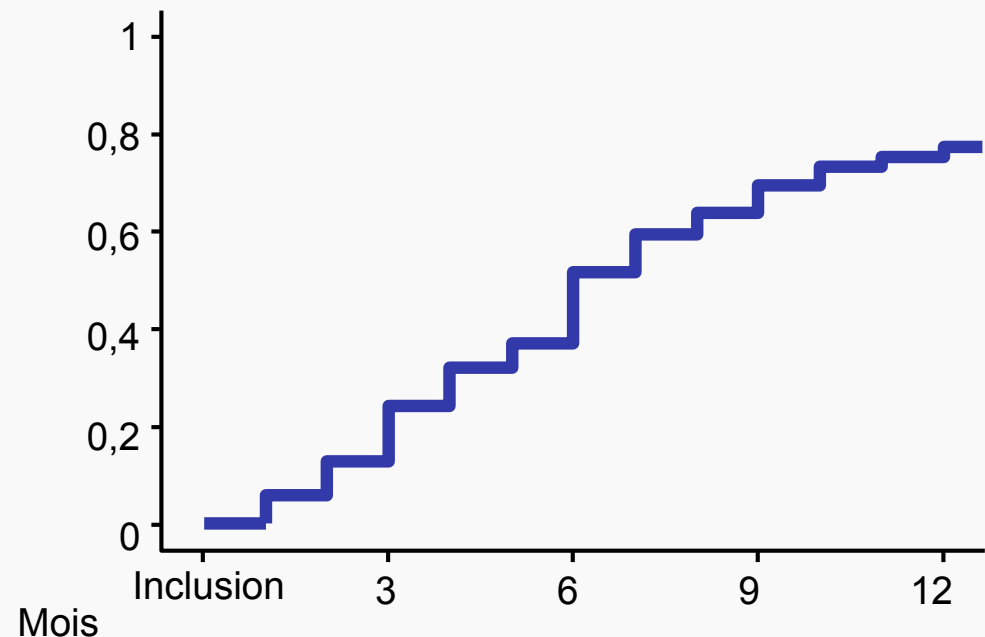


Lampertico et al. AASLD 2009

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^{ième} 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

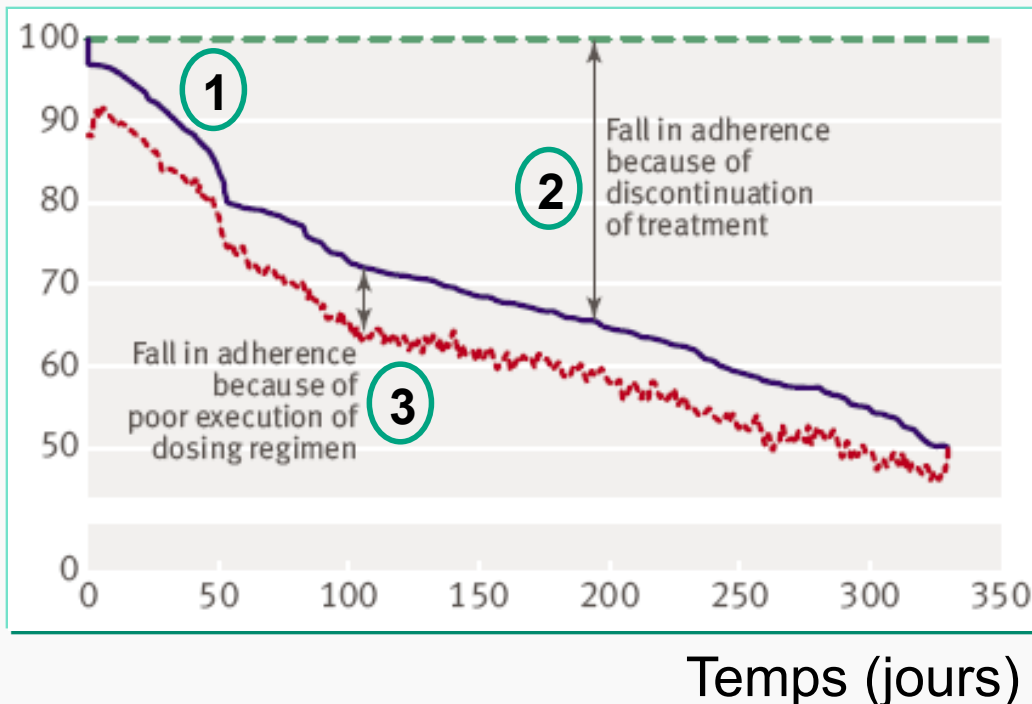
- Effets secondaires
- Fréquence des prises
- Traitements multiples
- Complexité des prises
- Coût

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^{ère} 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)

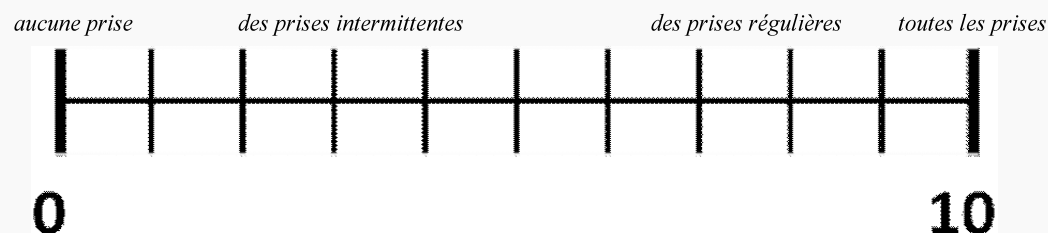
☐ oui
☐ non
☐ je ne sais pas

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

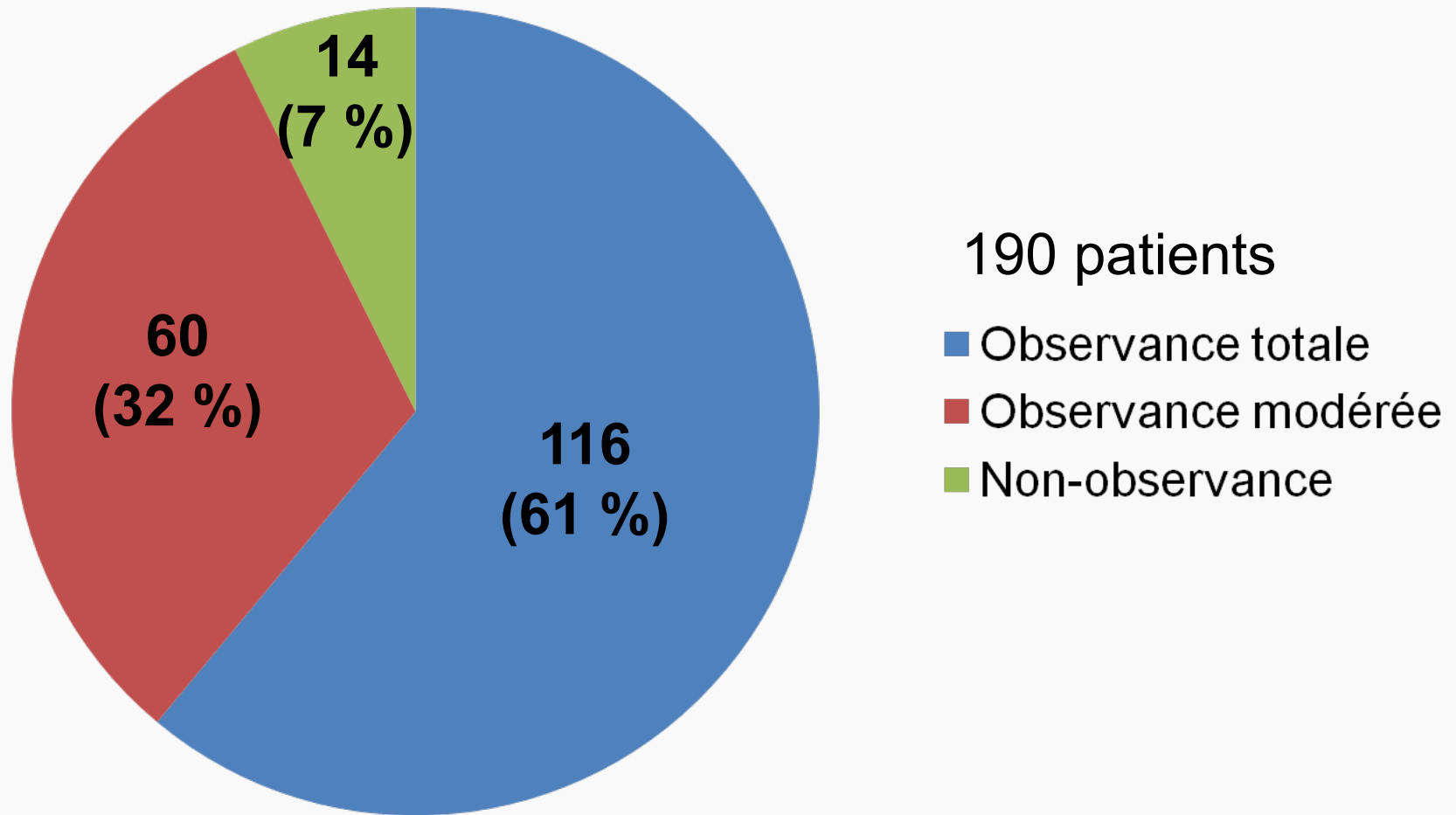
Chesney MA et al.

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^o 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 |

Sogni et al. AFEF 2009 & AASLD 2009

Optimisation nécessaire de l'observance à long terme

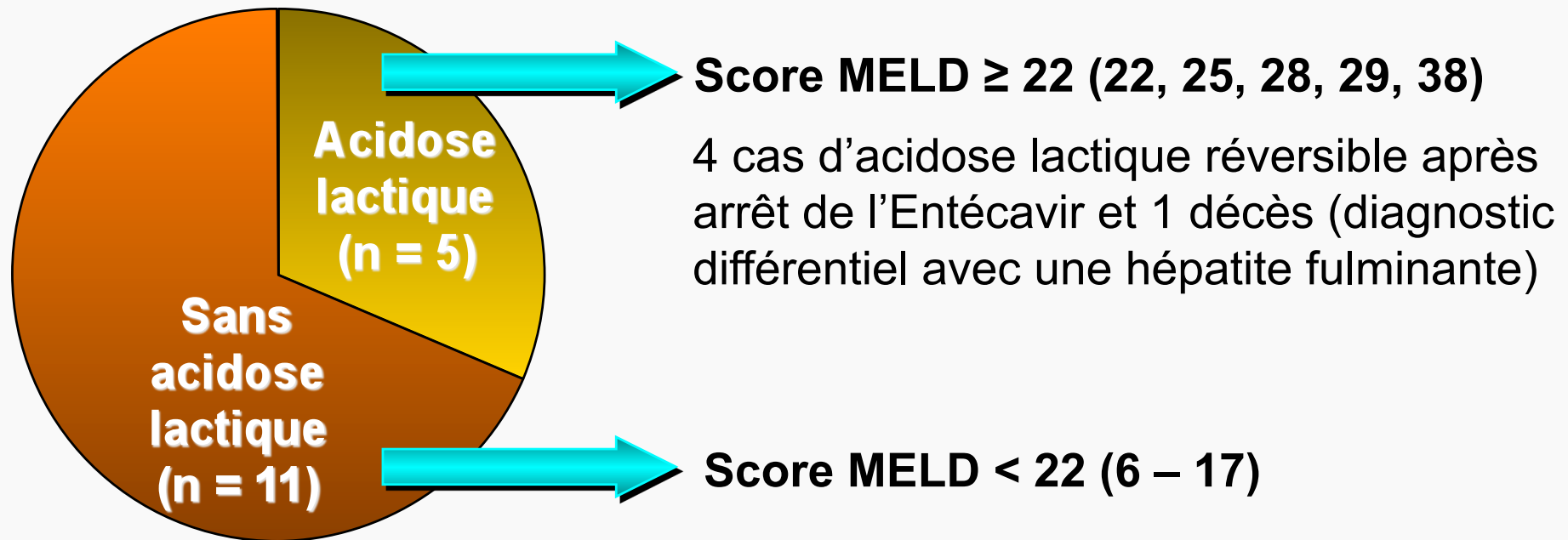
- 39 % des patients AgHBs + traités depuis au moins 3 mois par analogues ne sont pas totalement observants
- La viro-suppression complète (ADN du VHB < 12 UI/ml) est associée à :
 - ADN du VHB initial peu élevé (< 6.0 log)
 - Au moins 1 changement d'analogues
 - Être totalement ou modérément observant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



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

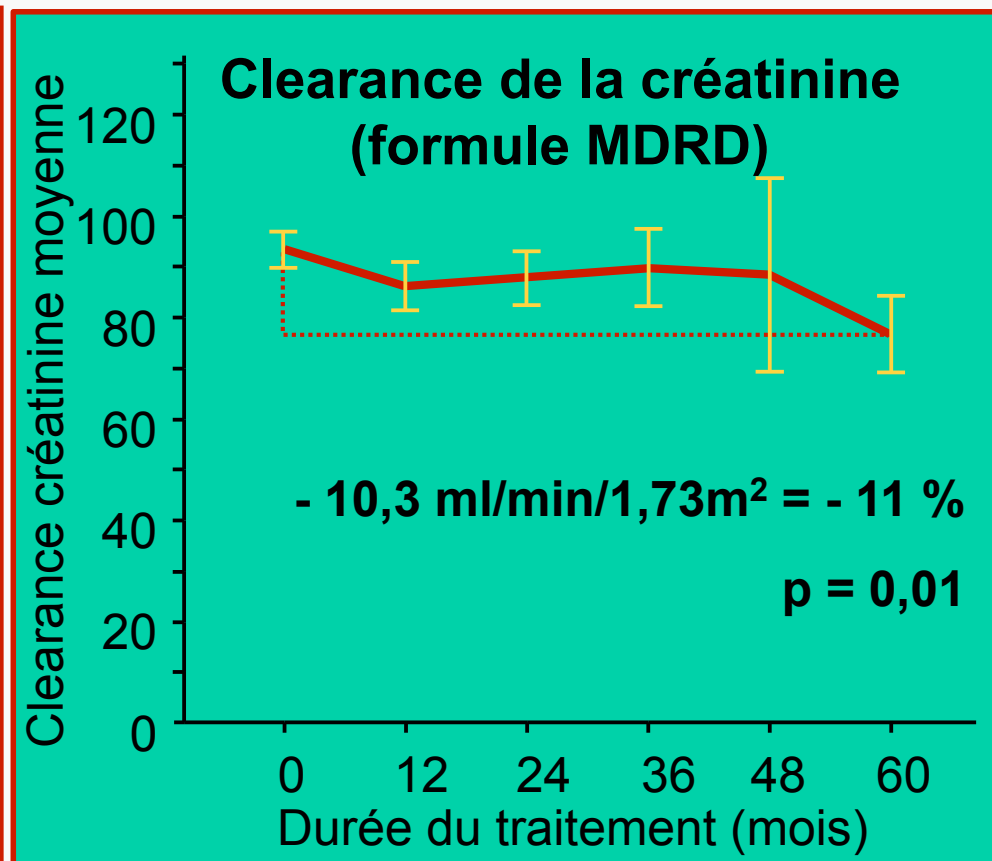
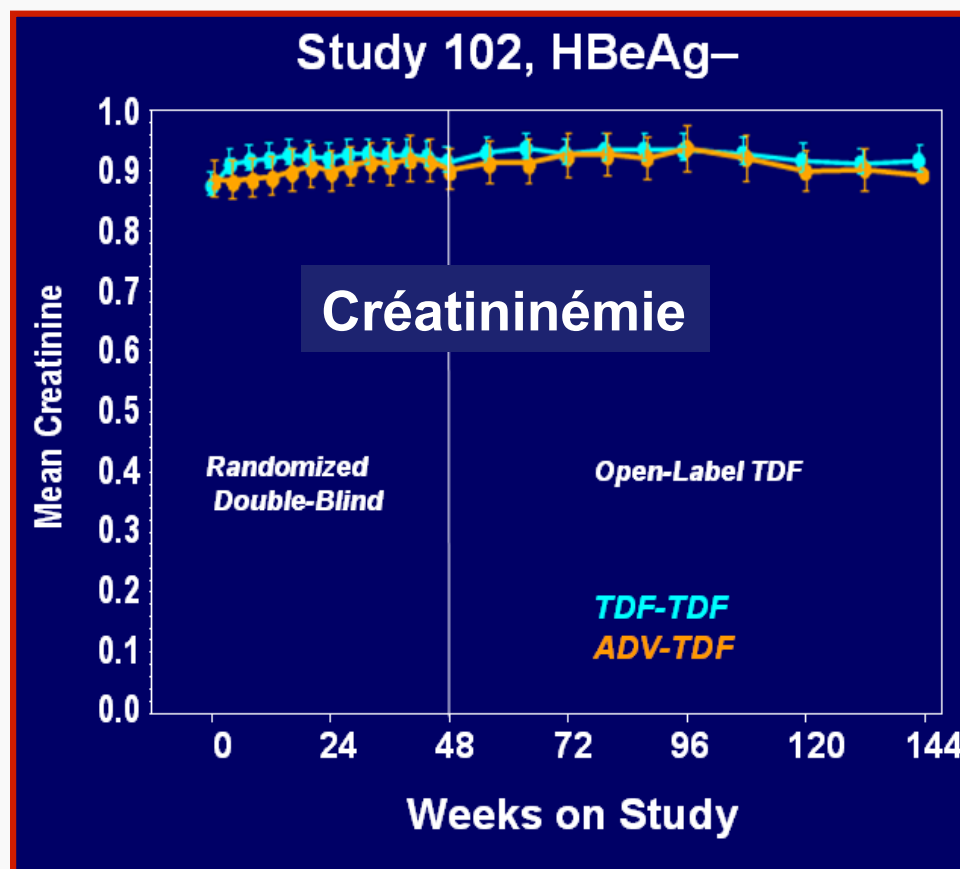
Tolérance rénale à long terme du Ténofovir chez le patient VIH +

| Study | TDF Pts (N) | Percent (%) | | Follow-up (Weeks) | Reference |
|----------------------|----------------|------------------------|---------|----------------------|-----------------|
| | | Discontinuation TDF | Control | | |
| EFV-Based | | | | | |
| GS-903 | 299 | 0 | 1 | 144 | JAMA 2004 |
| GS-903E (Switch) | 85 | 1 | NA | 288 | ICAAC/EACS 2007 |
| GS-903E (6-Year) | 86 | 0 | NA | 288 | IAS 2007 |
| 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 |
| ALERT (FPV) | 106 | 3 | NA | 48 | IAS 2007 |
| 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. 11th EACS; 2007; Madrid. PS1/4, Arribas JR et al. 4th 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^o 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...)