

Nouveaux traitements du VHB : la place de l'entécavir

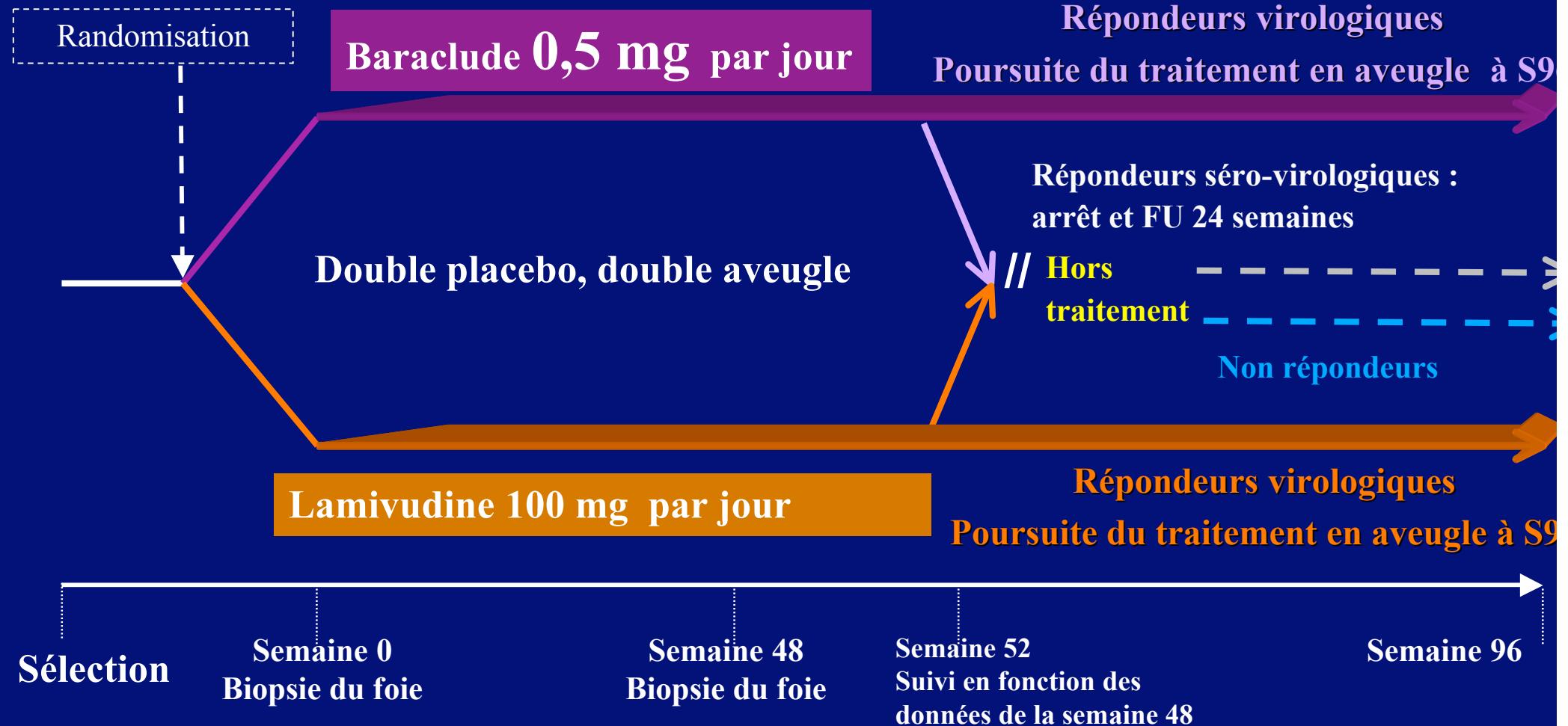
H. Fontaine, Unité d'Hépatologie clinique, Hôpital Cochin

Traitements disponibles en AMM

- Interféron standard 3 MUI x 3/semaine 6 à 12 mois ou pégylé alpha-2a 180 µg/semaine pendant 12 mois
- Lamivudine (Zeffix®) 100 mg/j
- Adéfovir Dipivoxil (Hepsera®) 10 mg/j
- Entécavir (Baraclude®) 0,5 mg/j en l'absence de résistance à la lamivudine et 1 mg/j si résistance à la lamivudine

Résultats chez les patients Ag HBe+

AI463-022



Résultats à 48 semaines

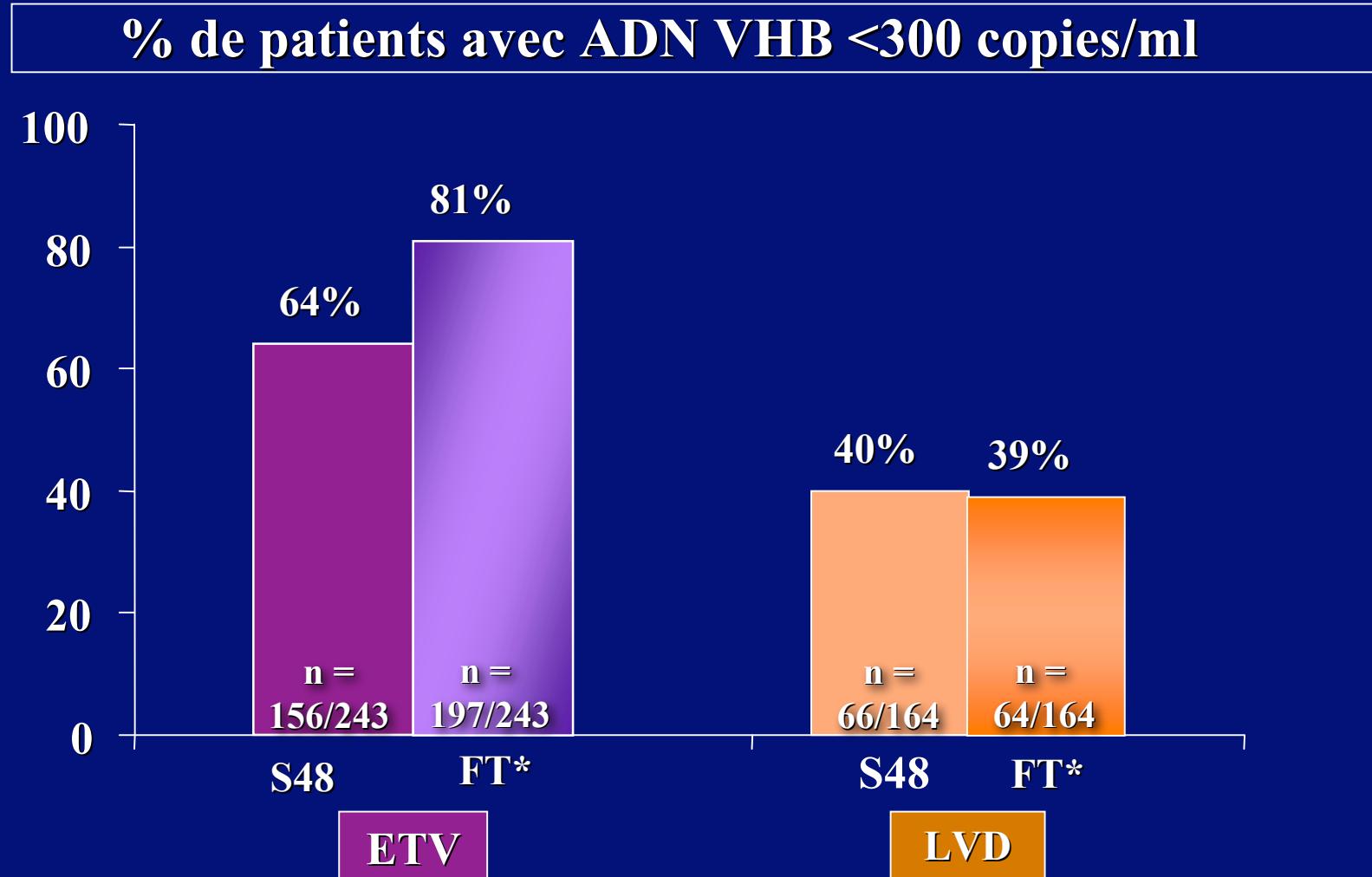
	ETV N = 354	LVD N = 355	p
Amélioration histologique*†	72%	62%	p = 0,009
ADN VHB <300 copies/ml	67%	36%	p < 0,001
↓ Moyenne de l'ADN VHB (log₁₀)	-6,9 (+/-2)	-5,4 (+/-2,6)	p < 0,001
ALAT ≤1N	68%	60%	p = 0,02
Séroconversion HBe	21%	18%	p = 0,33
RSV / RV / NR	74 / 247 / 19	67 / 165 / 94	

*Amélioration histologique : diminution ≥2 points du score nécrotico-inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

†ETV N = 314, LVD N = 314 en raison du nombre de biopsies évaluables.

Chang TT et al A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. NEJM 2006 ;354:1001-10

Patients traités la 2ème année (RV)



*FT (fin de traitement) défini comme la dernière observation.

Données cumulées de tolérance jusqu'à S96

	N (%)	
	ETV N = 354	LVD N = 355
Sous traitement jusqu'à 96 semaines		
Tout effet indésirable (EI)	308 (87)	297 (84)
EI de grade 3–4	51 (14)	59 (17)
EI Grave	28 (8)	29 (8)
Poussée d'ALAT en cours de traitement*	12/352 (3)	23/346 (7)
Interruption due à EI	1 (< 1)	9 (3)
Toutes causes de décès†	2 (< 1)	4 (1)
Poussée d'ALAT hors traitement‡	4/174 (2)	13/147 (9)

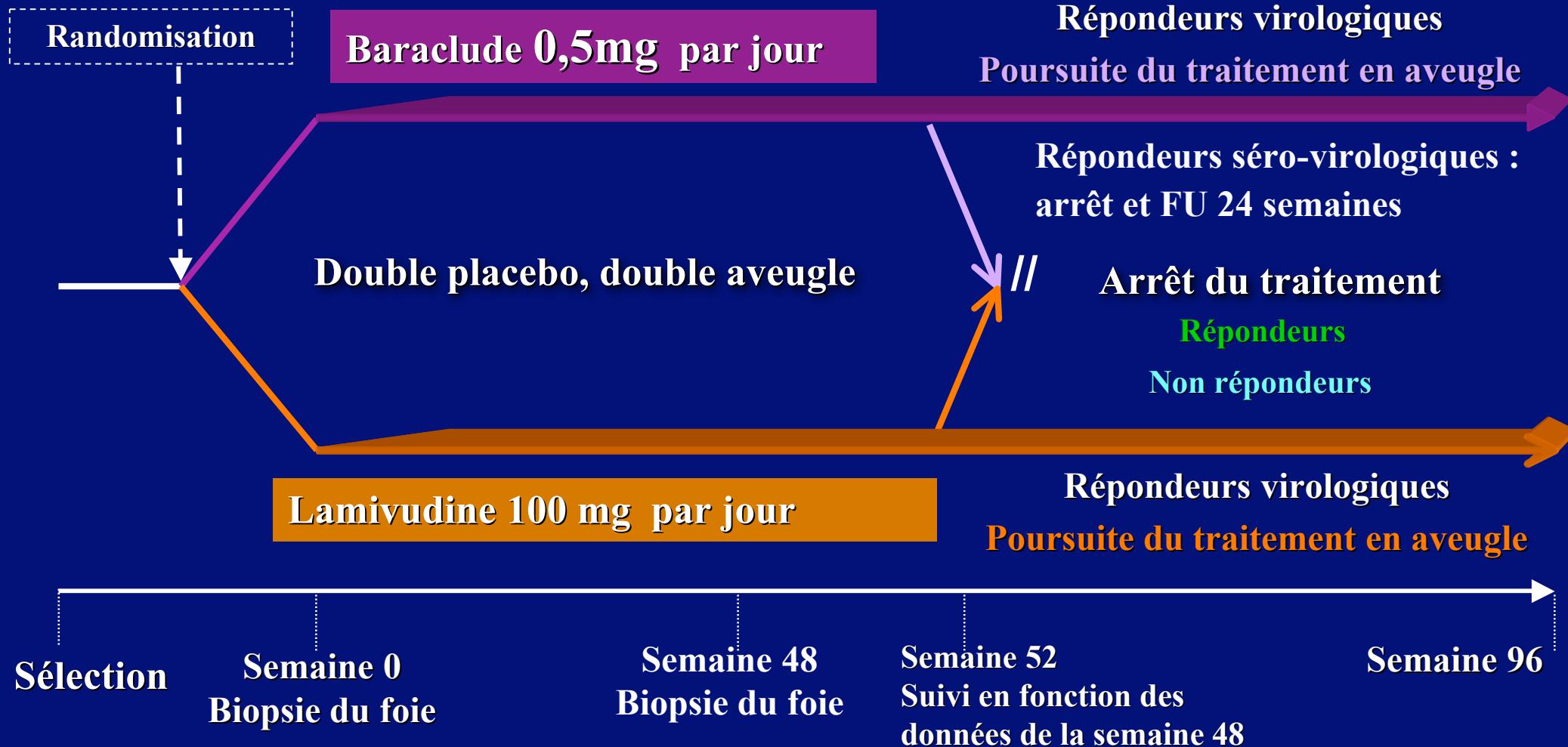
*Poussée d'ALAT en cours de traitement = ALAT >2 x la BL et >10 x LSN.

†En cours de traitement et pendant le suivi.

‡Poussée d'ALAT hors traitement = ALAT >2 x la référence et >10 x LSN.

Résultats chez les patients Ag HBe -

AI463-027



Résumé des résultats à S48

	AI463-027		Valeur p
	ETV n=325	LVD n=313	
Amélioration histologique*†	70%	61%	p=0,014
ADN VHB <300 copies/ml	90%	72%	p<0,001
ADN VHB réduction moyenne (\log_{10})	-5,0 ($\pm 1,7$)	-4,5 ($\pm 1,9$)	p<0,001
ALAT $\leq 1 \times N^*$	78%	71%	p=0,045
RC / RV / NR	275 / 34 / 3	245 / 34 / 18	

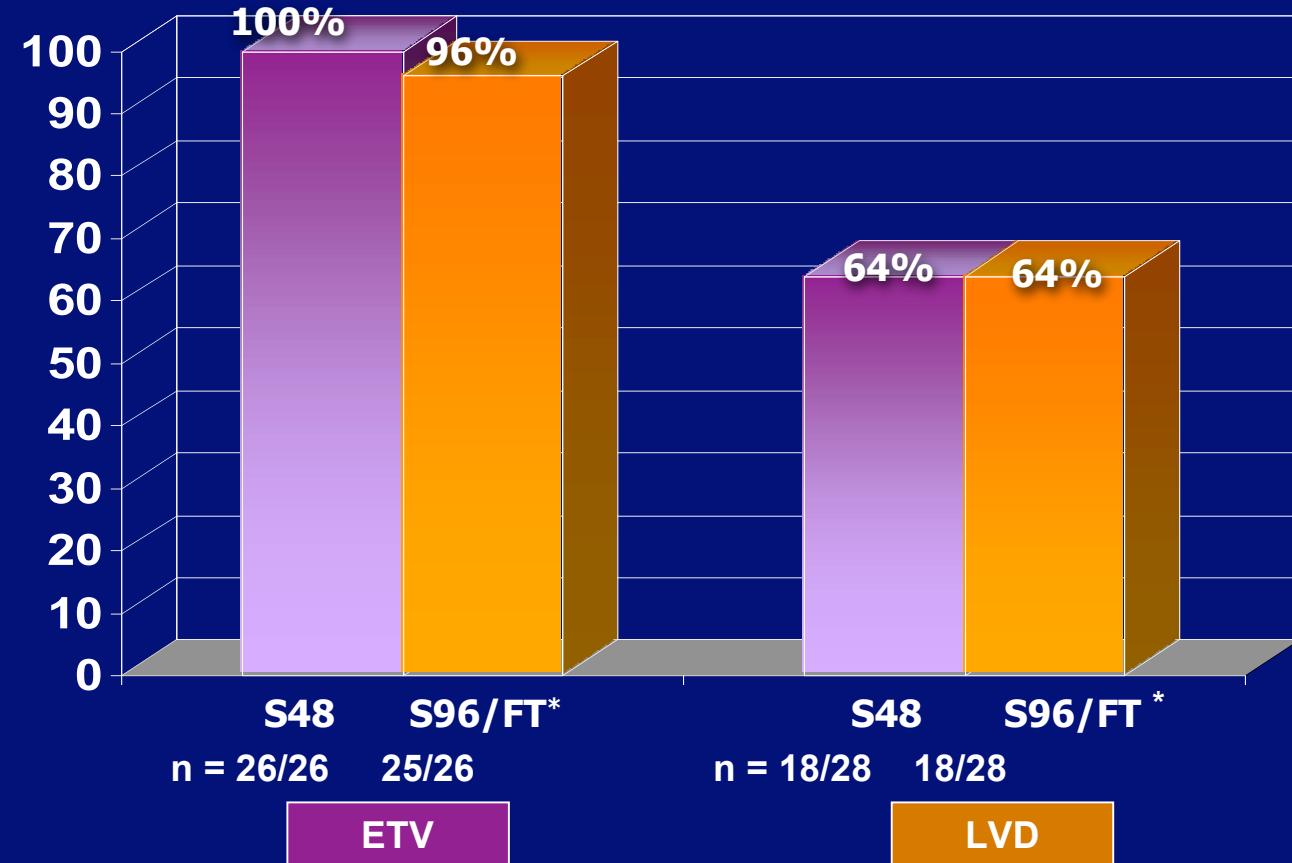
*Amélioration histologique : diminution ≥ 2 points du score nécrotico-inflammatoire sans aggravation du score de fibrose selon Knodell.

†ETV N=296, LVD N=287 en raison du nombre de biopsies appariées.

Lai *et al*, Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis BNEJM 2006 ;354:1011-1020

Patients traités la 2ème année (RV)

% ADN VHB <300 copies/ml



*FT (fin de traitement) défini comme la dernière observation.

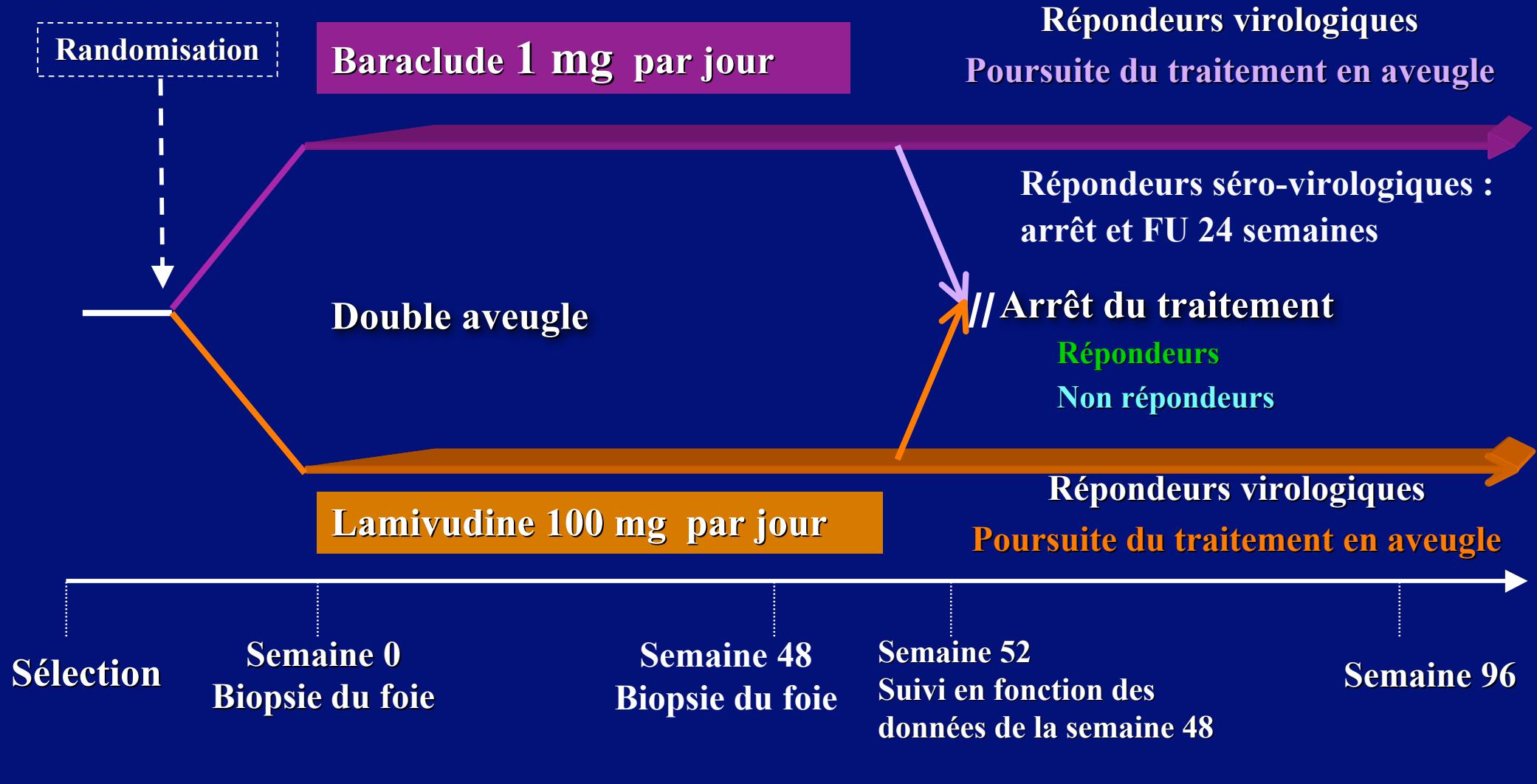
Tolérance jusqu'à 96 semaines

	n (%)	
	ETV n=325	LVD n=313
Tout effet indésirable (EI)	246 (76)	249 (80)
EI de grade 3-4	27 (8)	36 (12)
EI Grave	21 (6)	24 (8)
Interruption due à EI	6 (2)	9 (3)
Toutes causes de décès*	3 (<1)	0
Poussée d'ALAT en cours de traitement†	3/324 (<1)	5/311 (2)
Poussée d'ALAT hors traitement†	24/302 (8)	30/270 (11)

*En cours de traitement et pendant le suivi

†Poussée d'ALAT = ALAT >2 x la baseline et >10 x LSN

Résultats chez les patients infectés par une souche résistante à la lamivudine

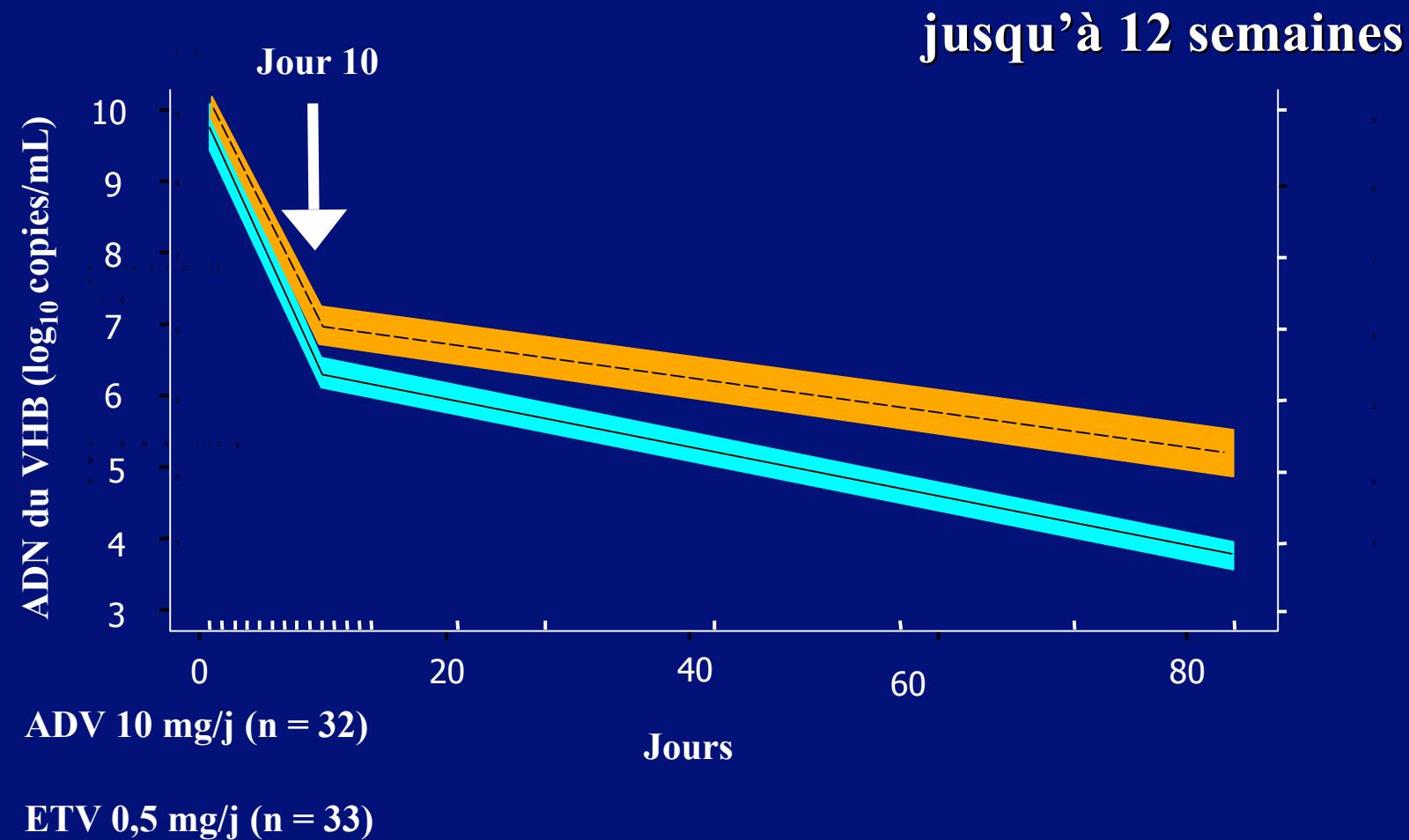


Résultats à 48 semaines

	ETV N = 141	LVD N = 145	p
Amélioration histologique*†	55%	28%	p < 0,0001
ADN VHB < 300 copies/ml	19 %	1 %	p < 0,0001
ADN VHB < 0,7 MEq/ml	72 %	17 %	
↓ Moyenne de l'ADN VHB (\log_{10})	-5,11	-0,48	p < 0,0001
ALAT \leq 1N	61 %	15 %	p < 0,0001
Négativation de l'Ag HBe	10 %	3 %	p < 0,0278
Séroconversion HBe	8 %	3 %	p = 0,06
Rebond viro 2° à 1 mutation à l'ETC	2/141		
Mutation à l'ETC sans échappement viro	10/141		
RVP quand réponse viro + séro à S48 = 38 %			

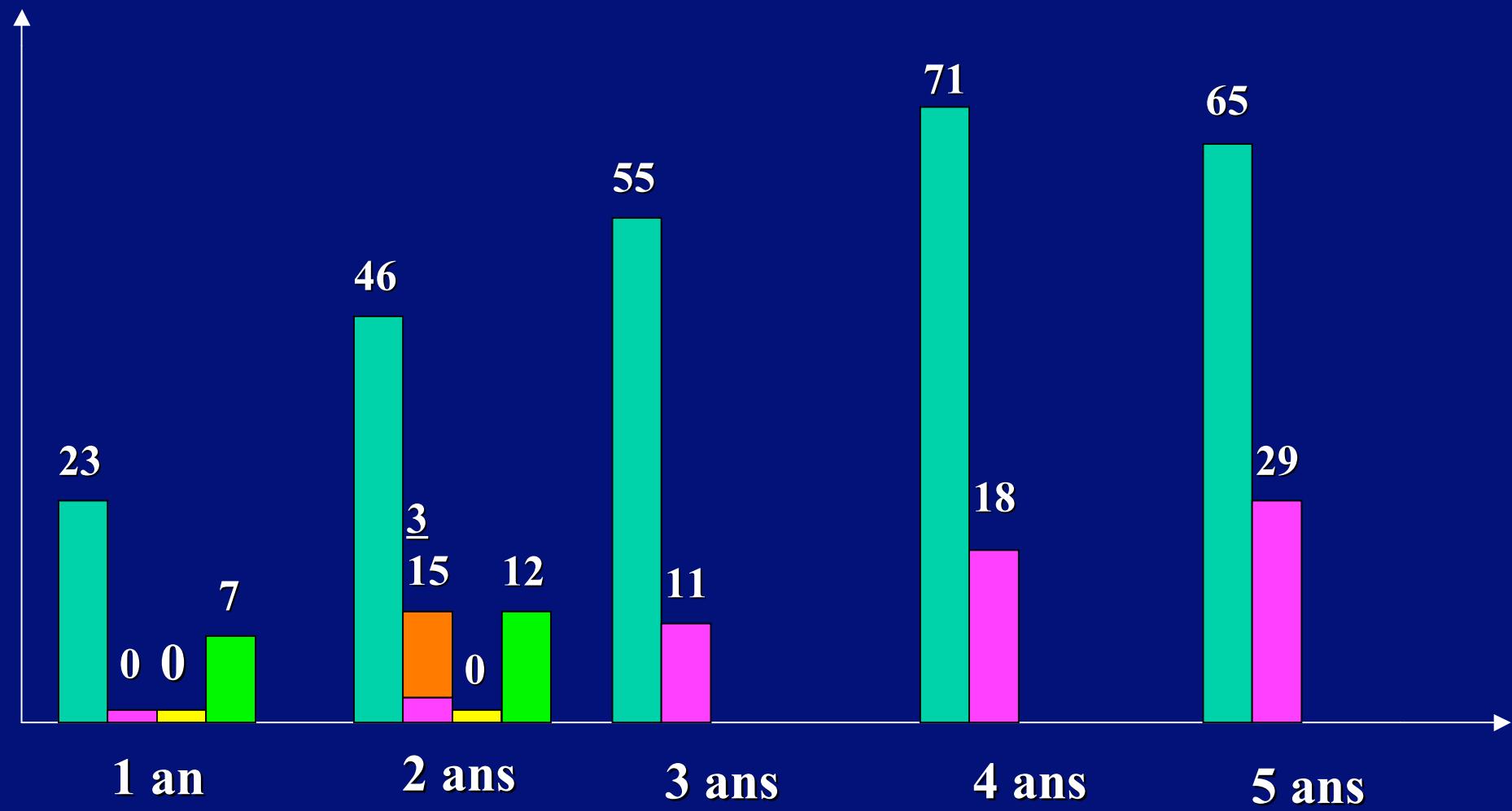
*Amélioration histologique : diminution ≥ 2 points du score nécrotico-inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

ETV/ADV chez les patients naïfs Ag HBe+

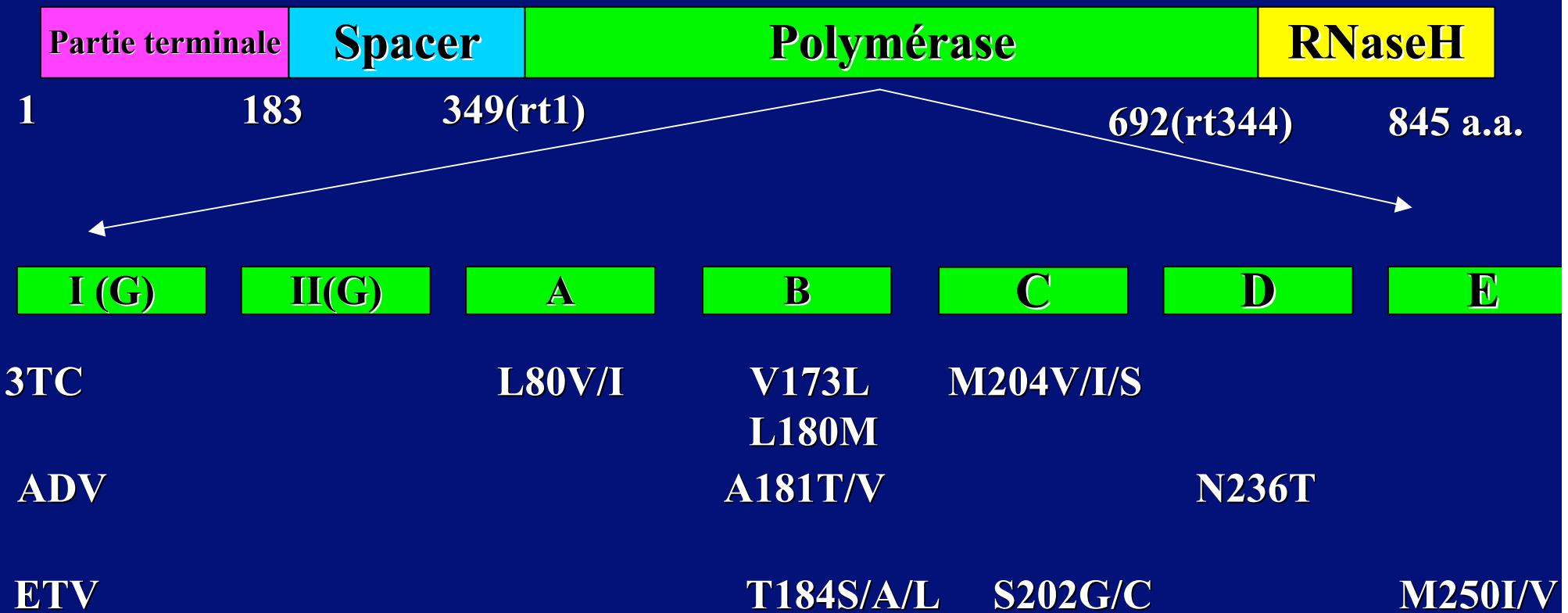


Echappements virologiques

- lamivudine
- adéfovir / pop généra
- adéfovir/Ag HBe-
- entécavir/sauvage
- entécavir/YMDD



Mutations génotypiques aux analogues



Résistance à l'ETV

		ETVr* génotypique	Rebonds dus à l'ETVr	Echec biochimique** (ALT>10N et >2réf)
Patients naïfs de nucléosides	Année 1	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Année 2	1 (<1%)	0	0
	Année 3	1 (<1%)	1 (<1%)	0

- ETVr évidente chez 3 patients seulement (variants pré-existants LVDr or LVDr + ETVr?)
- Faible fréquence due à une puissante inhibition de la réplication virale et à une forte barrière génétique requérant 3 substitutions

	Inclusion	10 (6%)		
Patients résistants à la lamivudine	Année 1	11 (6%)	2 (1%)	0
	Année 2	12 (8%)	14 (9%)	0
	Année 3	15 (18%)	13 (15%)	0

- Substitutions primaires T184, S202 and M250 (ETVr) nécessaires pour une résistance de haut niveau
- Sélection possible de ces modifications pendant un traitement par LVD
- Variants LVDr/ETVr altérés par la croissance, 63% avec des rebonds

Colombo, et al. Hepatology 2006

- patient âgé
- cirrhose
- transplantés, hémodialysés
- réactivations sévères (FHC)
- pré-emptif

1° ligne: analogues

Analogues Nucléos(t)idiques
> 52 semaines

Durée?

Dépistage et prévention des résistances

Combinaisons thérapeutiques ?

1° ligne : PEG-IFN

↓ significative à M3
de l'ADN VHB ($> 2 \log$)

Non

oui

Peg-IFN 12 mois

ADN VHB $< 10^5$
cp/ml à M6

ADN VHB
>100.000 copies/ml
6 mois après

Suivi

- patient jeune
- fibrose modérée
- virémie faible
- ALT élevées
- génotype A

Conclusions

- **Traitement efficace et bien toléré avec résistances peu fréquentes chez :**
 - patients Ag HBe+
 - patients Ag HBe-
 - patients infectés par une souche résistante à la lamivudine
- **Utilisation dans l'arsenal des analogues nucléos-tidiques**
 - en 1^o intention chez les patients naïfs d'analogues ?
 - chez des patients résistants à l'ADV
 - en association à l'ADV pour une souche résistante à la lamivudine ?
 - si bithérapie, association avec un analogue sans résistance croisée = ADV et AMM
 - avenir : bithérapie avec le TDF ?