

Traitements préemptifs de la réactivation virale B

Vincent Mallet, MD, PhD

Université Paris Descartes

Unité d'Hépatologie, INSERM. 567

Hôpital Cochin - Paris

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs +
- o Question: quels examens avant de débuter la chimiothérapie?

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs +
- o Question: quels examens avant de débuter la chimiothérapie?
 - ⇒ Ag HBe, Ac anti-HBe, ADN du VHB, Autres virus épidémiologiquement liés
 - ⇒ Bilan de la sévérité de la maladie : Tests hépatiques, TP, Albuminémie, NFS, Plaquettes
 - ⇒ Échographie hépatique, évaluation de la fibrose

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs+: Porteur inactif
 - ⇒ Ac anti-HBc +, Ag-HBe -, Ac anti-HBe +, ADN du VHB=357 UI/ml
 - ⇒ TP=94%, Albuminémie 40 g/L, NFS et plaquettes Normales
 - ⇒ Echographie normale, Metavir F0

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs+: Porteur inactif
- o Chimiothérapie d'induction puis cures de Rituximab
- o Question: que proposer pour le VHB?

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs+: Porteur inactif
- o Chimiothérapie d'induction puis cures de Rituximab
 - ⇒ Traitement préemptif de la réactivation virale B par Lamivudine 1cp / jour

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs+: Porteur inactif
- o Chimiothérapie d'induction puis cures de Rituximab
- o Lamivudine 1cp / jour
- o Question: quelle surveillance?

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs+: Porteur inactif
- o Chimiothérapie d'induction puis cures de Rituximab
- o Lamivudine 1cp / jour
- o Question: quelle surveillance?
 - ⇒ ADN VHB, Tests hépatiques tous les 3 mois

La problématique

- o Homme de 65 ans, né au Laos
- o Lymphome folliculaire stade IV
- o AgHBs+: Porteur inactif
- o Chimiothérapie d'induction puis cures de Rituximab (rémission complète)
- o Le patient arrête la Lamivudine (myalgies)

La problématique

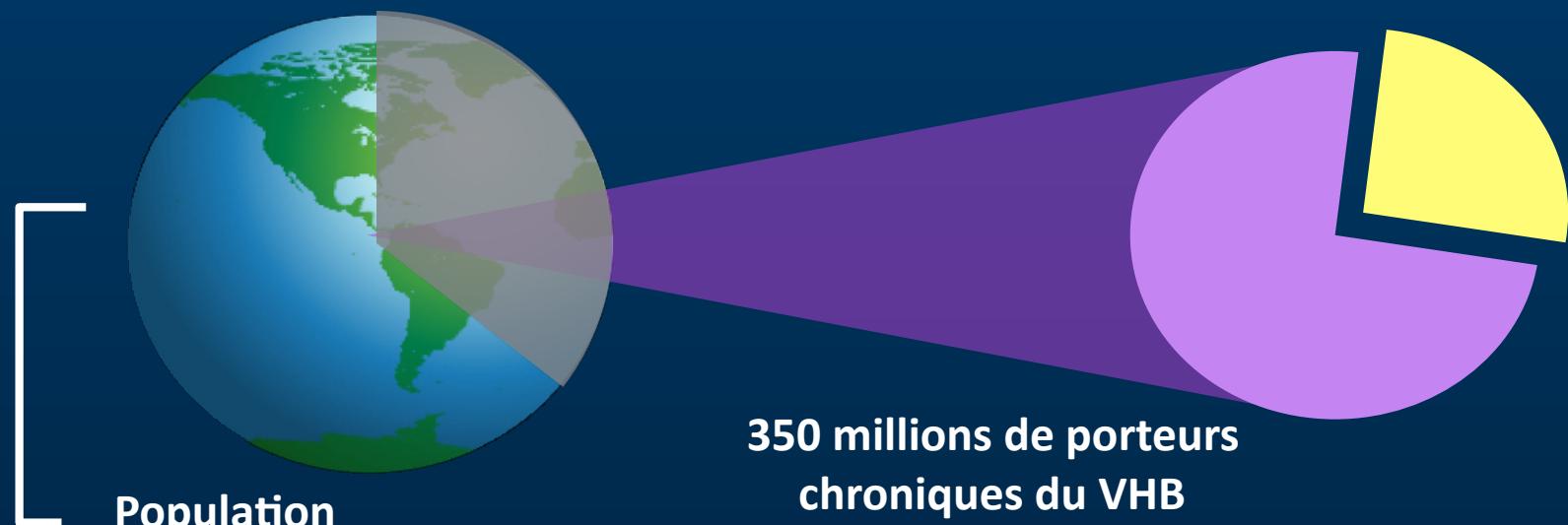
- o Homme de 65 ans, né au Laos
 - o Lymphome folliculaire stade IV
 - o AgHBs+: Porteur inactif
 - o Chimiothérapie d'induction puis cures de Rituximab (rémission complète)
 - o Le patient arrête la Lamivudine (myalgies)
- ⇒ Trois mois plus tard, hépatite fulminante, ADN VHB > 8 log UI/ml, Transplantation hépatique, pas de cirrhose sur l'explant

Le message

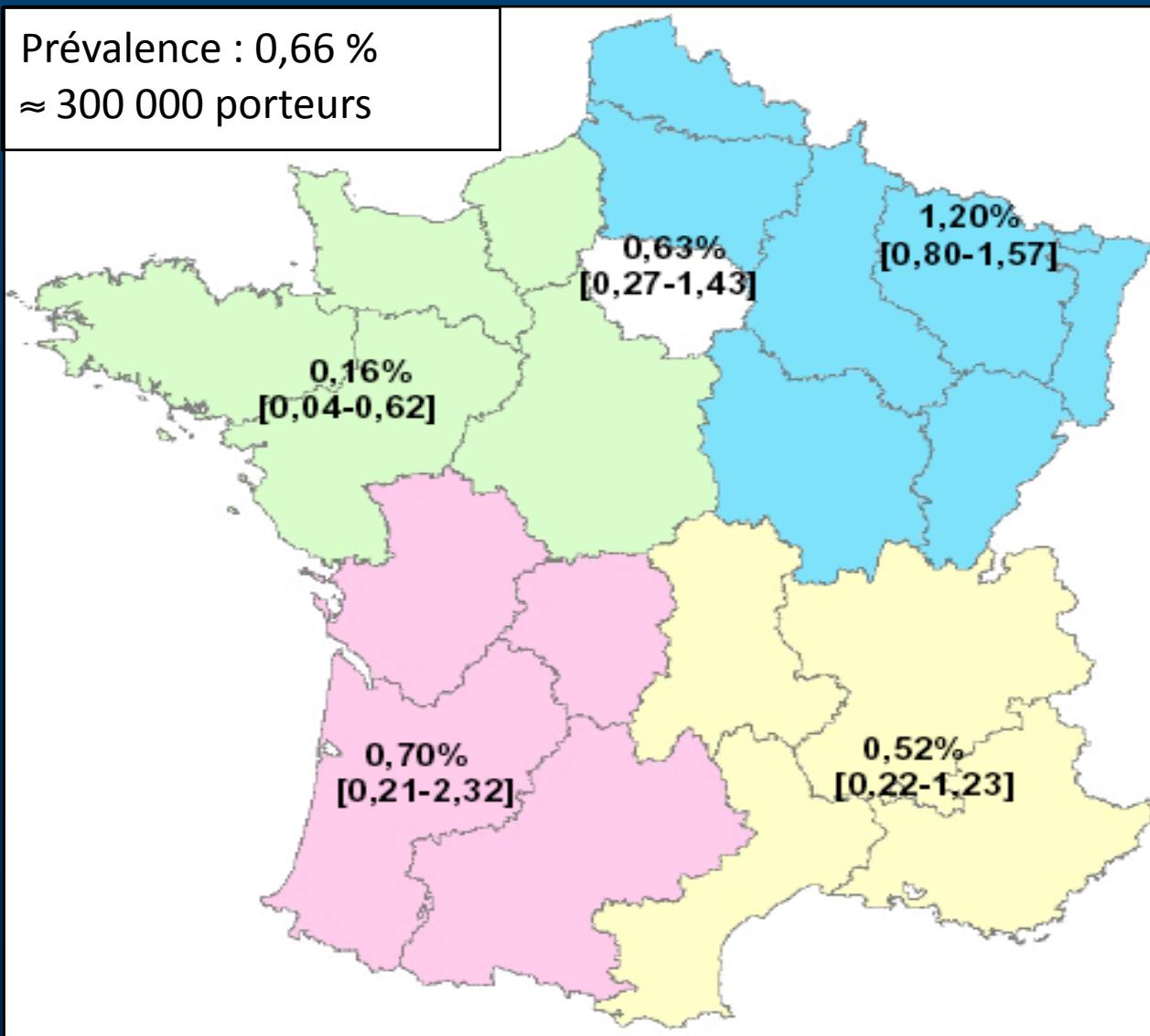
Un petit traitement préemptif vaut mieux qu'une grosse réactivation

L'hépatite concerne 1/3 de la population mondiale

½ de la population mondiale vit dans une zone de prévalence élevée

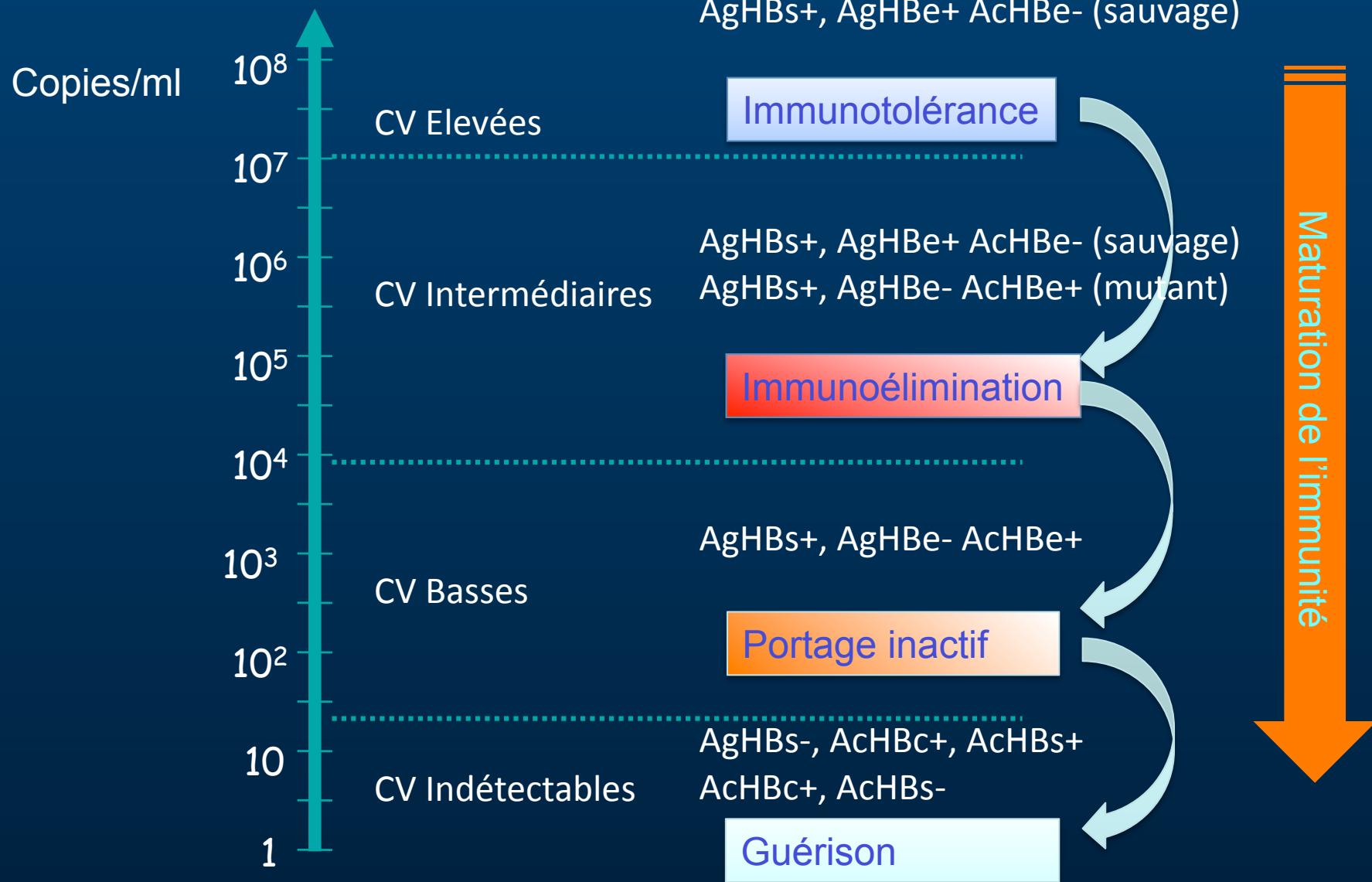


Prévalence AgHBs + en France

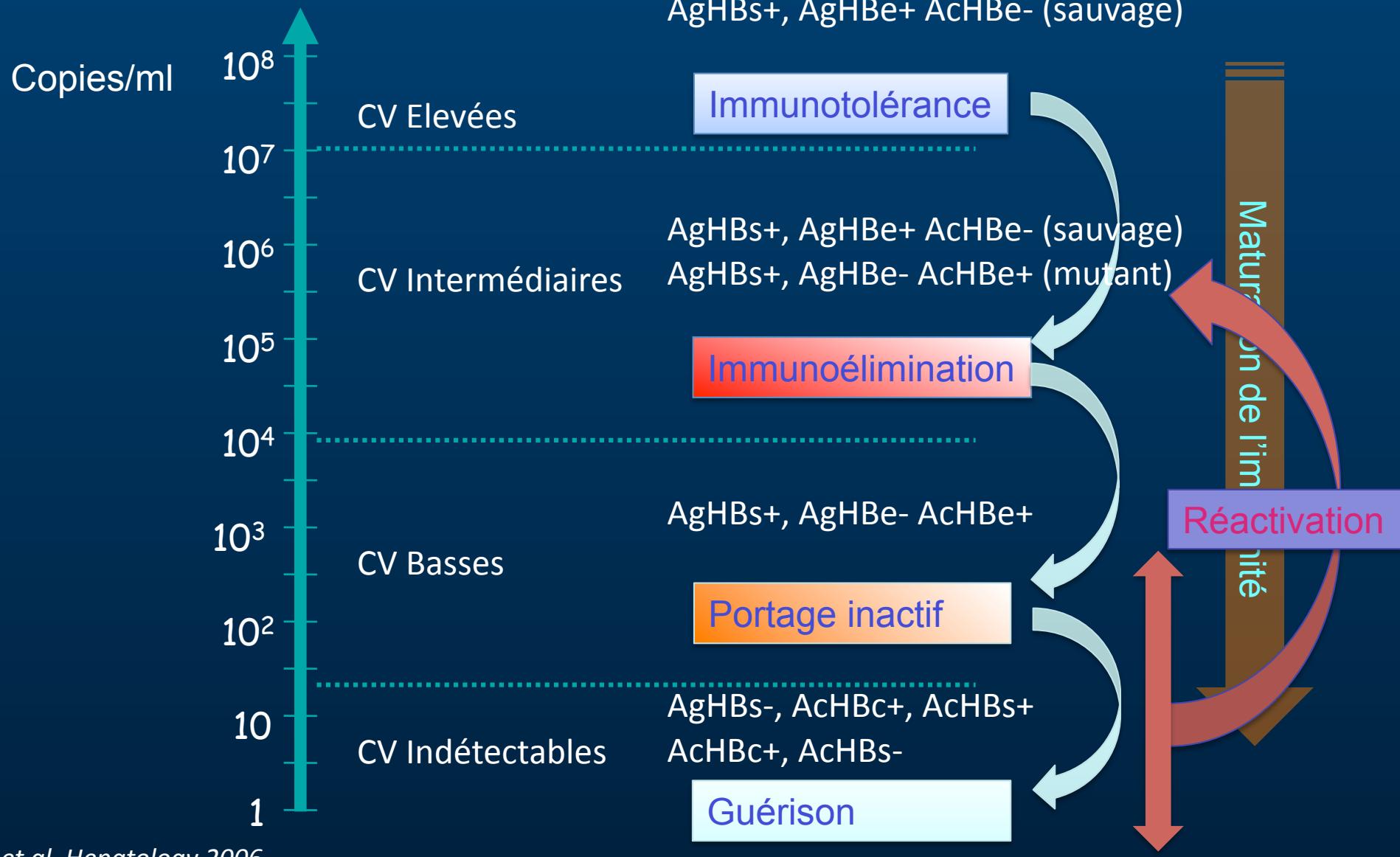


Patients ayant
« rencontrés » le VHB
Ac antiHBc + : 8,18 %

Histoire naturelle de l'hépatite B



Histoire naturelle de la réactivation



Fréquence des réactivations

Patients AgHBs +

| | Fréquence | Extrêmes |
|----------------------------|---------------------|-----------|
| Réactivations | 46 % (193 / 424) | 24 – 88 % |
| Hépatites | 33 % (159 / 476) | 24 – 88 % |
| Décompensations hépatiques | 13 % (21 / 162) | 5 – 33 % |
| Décès dus au foie | 5 % (27 / 494) | 0 – 33 % |

Fréquence des réactivations AgHBs -, Ac antiHBs +, Ac antiHBc +

| Références | Fréquence | |
|--|-----------|--------|
| Lok AK et al. Gastroenterology 1991 | 5 % | 2 / 33 |
| Huy CK et al. Gastroenterology 2006 | 5 % | 1 / 21 |

Fréquence des réactivations au-delà de l'AgHBs...

100 patients chinois traités pour un lymphome non-hodgkinien

| Patients | AgHBs + (n = 27) | AcHBc + (n = 18) | AcHBs + (n = 33) | Négatif (n = 27) |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Hépatite (%) | 67 % | 21 % | 11 % | 5 % |
| Réactivation (%) | 72 % | 9 %* | 5 %* | 0 % |

* : séro-réversion

Bénéfice du traitement pré-emptif sur le risque tumoral (méta-analyse)

Absence d'effet secondaire rapporté à la Lamivudine (8 études)

| | Nombre d'études | Lamivudine | Contrôles |
|-------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Arrêt de chimiothérapie | 6 | 17 %* (27 / 156) | 39 % (127 / 322) |
| Décès de cause tumorale | 4 | 26 %* (11 / 42) | 35 % (15 / 43) |
| Décès de toute cause | 8 | 18 %* (21 / 118) | 36 % (57 / 157) |

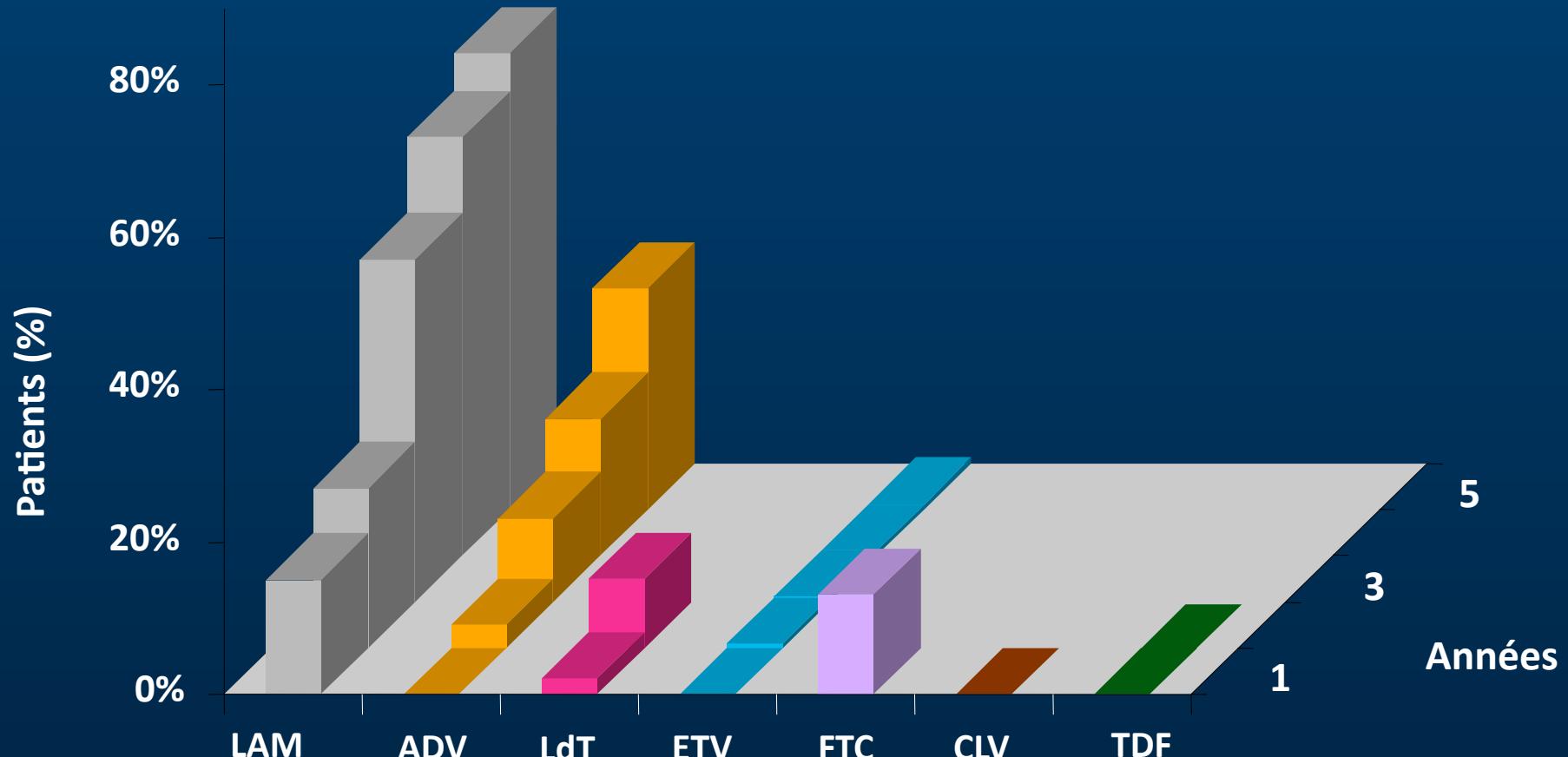
* : p < 0,05 vs. contrôles

Traitements anti-VHB disponibles

| | | |
|------|---------------------|--|
| 1991 | Interféron (IFN) | |
| 1998 | Lamivudine (LAM) | Zeffix* (100 mg/j) |
| 2000 | Interférons pégyrés | Pegasys* (180 µg/sem) ViraféronPeg* (1,5 µg/kg/sem) |
| 2002 | Adéfovir (ADV) | Hepsera* (10 mg/j) |
| 2006 | Entécavir (ETV) | Baraclude* (0,5 ou 1,0 mg/j) |
| 2007 | Telbivudine (LdT) | Sebivo* (600 mg/j) |
| 2008 | Ténofovir (TDF) | Viread* (245 mg/j) |



Résistance chez les patients naïfs



Di Marco V et al. Hepatology 2004; 40: 883-891.

Lai CL et al. Hepatology 2006; 44 (Suppl.): 222A (91).

Shiffman ML et al. Hepatology 2004; 40 (Suppl.): 172A (22).

Marcellin P et al. Hepatology 2007; 46 (Suppl. 1): 290A-291A (abstract LB2).

Hadziyannis S et al. J Hepatol 2006; 44 (Suppl. 2): S184 (abstract 494).

Colombo R et al. Hepatology 2006; 44 (Suppl.): 229A-230A (abstract 110).

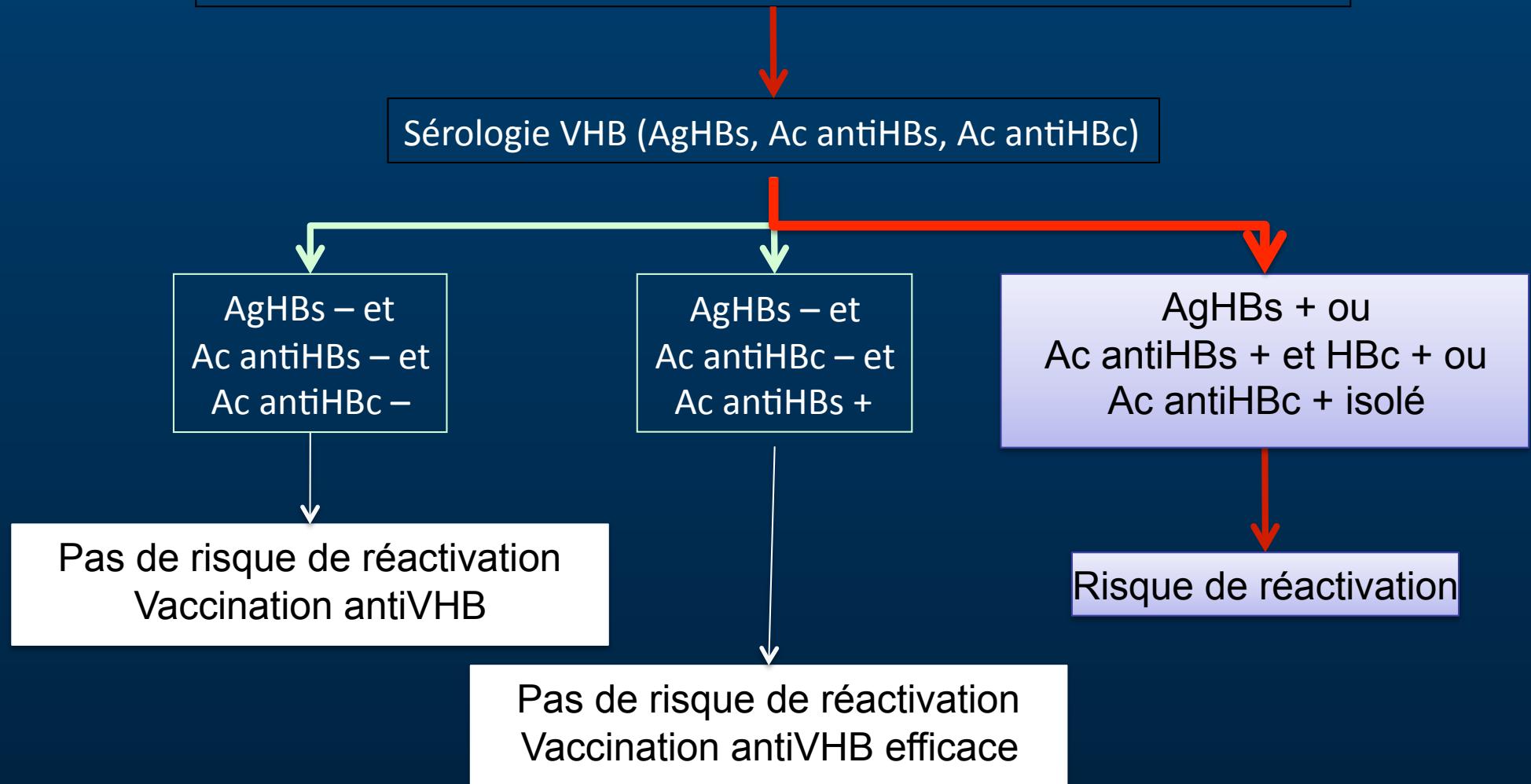
Chung YH. Hepatology 2006; 44 (Suppl.): 698A (abstract LB19).

Marcellin P et al, study 102, AASLD 2008, Oral presentation #146

EASL Clinical Practice Guidelines Management of chronic hepatitis B.

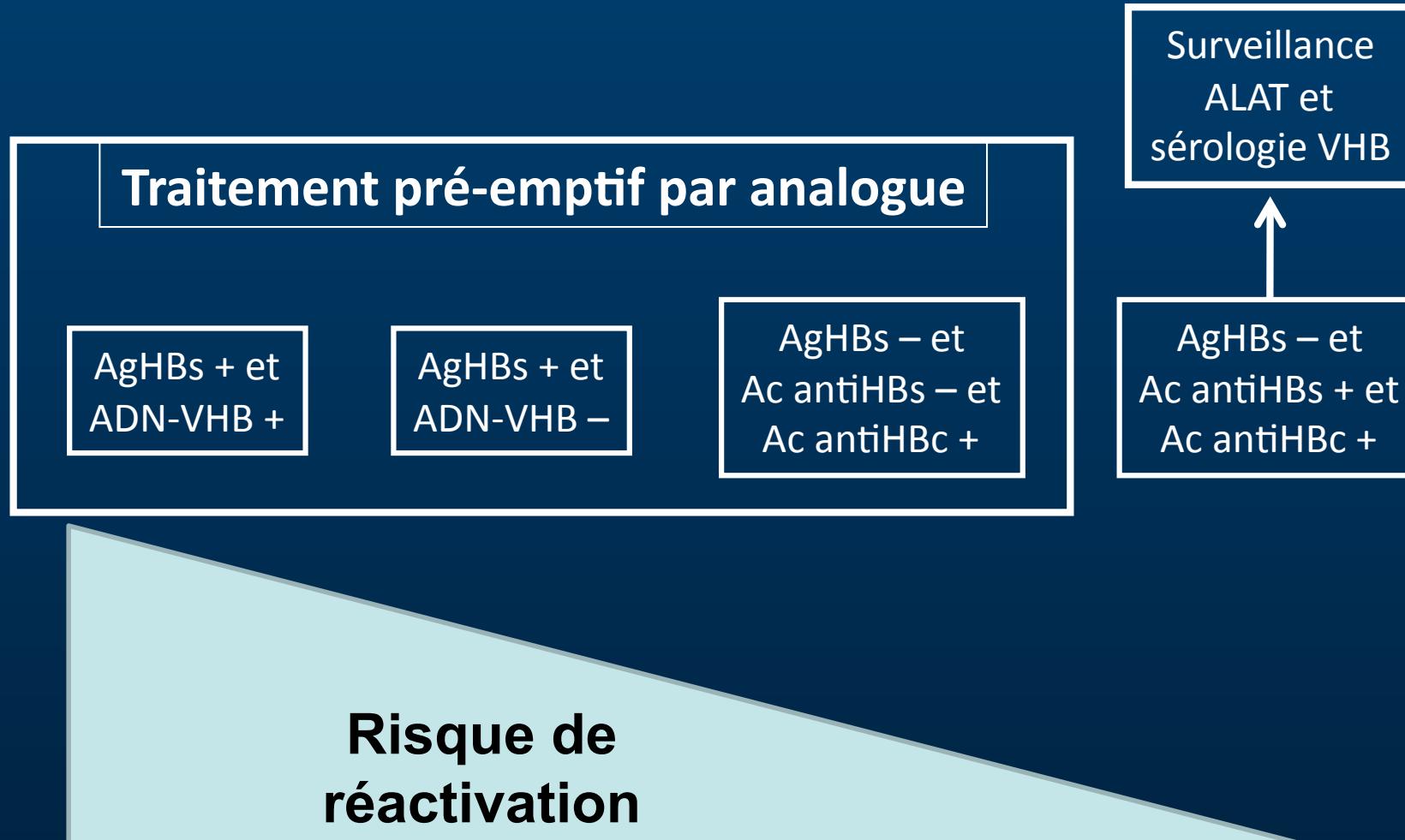
doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001

Traitemen^t immuno-supresseur programmé

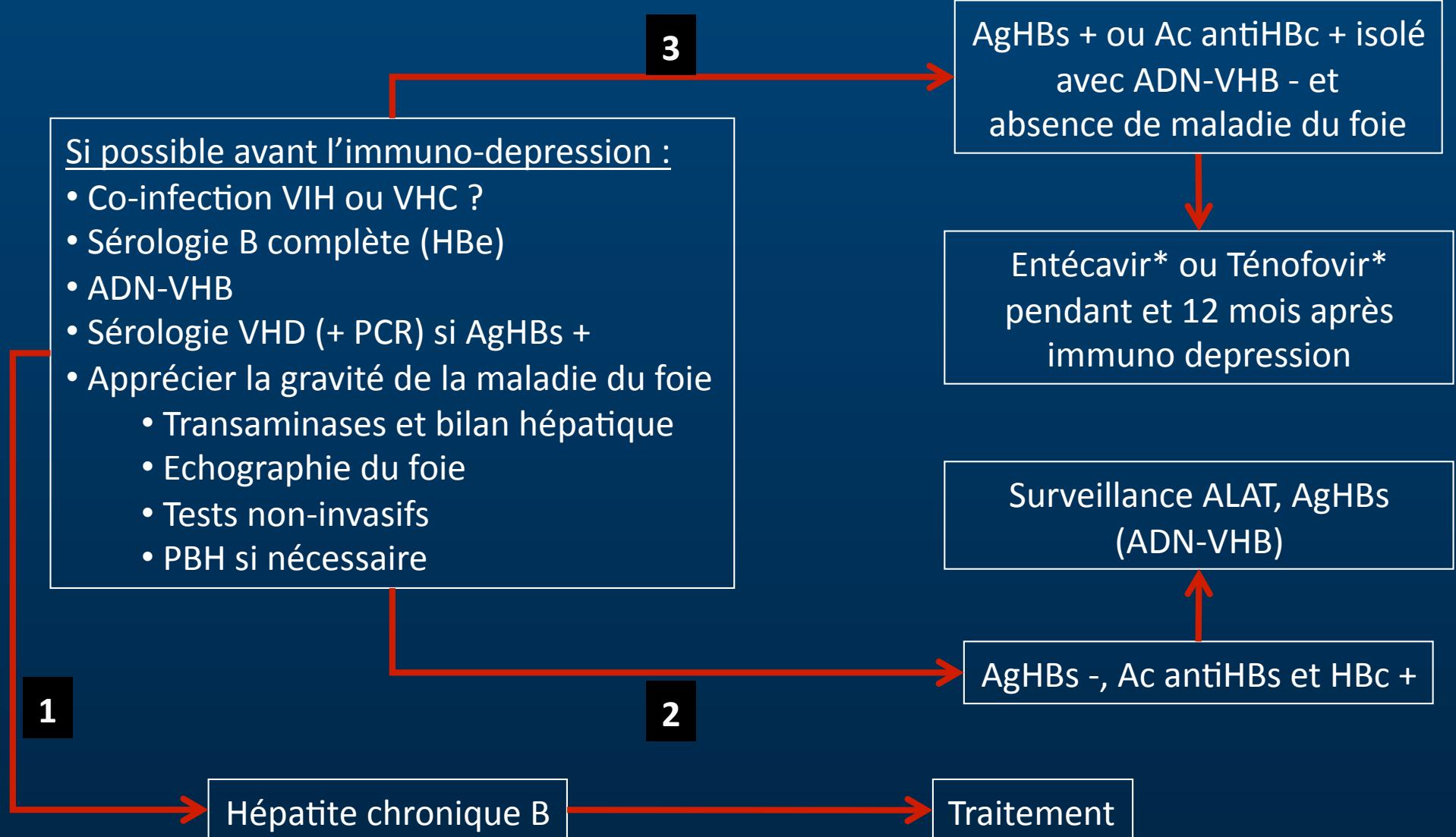


EASL Clinical Practice Guidelines Management of chronic hepatitis B.

doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001



En pratique



*Entécavir et Ténofovir n'ont pas l'AMM dans l'indication du traitement préemptif

Le message

Un petit traitement préemptif vaut mieux qu'une grosse réactivation