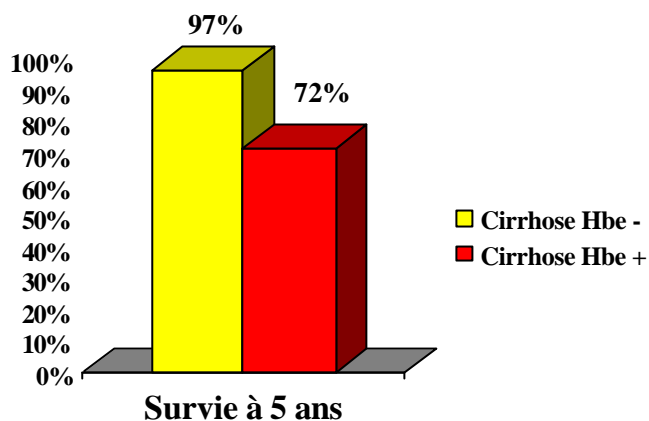


# **TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B**

**P Mathurin**  
**Service d'Hépatogastroentérologie Pr Paris**  
**Hôpital Claude Hurriez**  
**CHRU Lille**

## **CRITERES VIROLOGIQUES ET HISTOIRE NATURELLE**

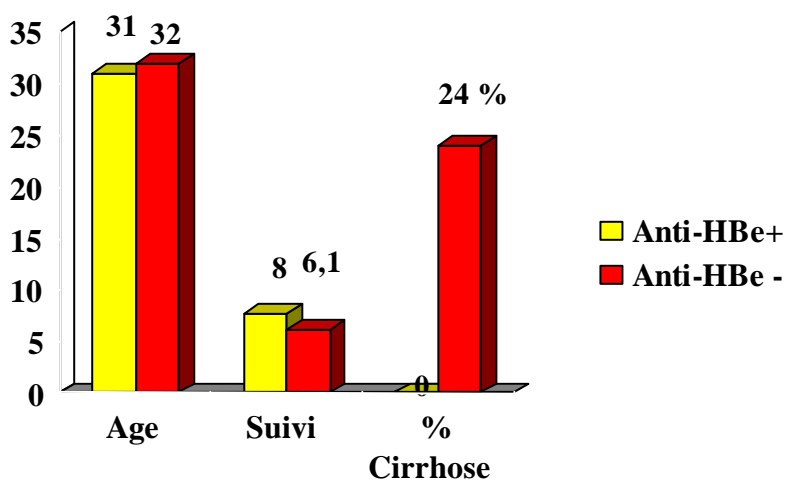
## OBJECTIF THERAPEUTIQUE: Séroconversion HBe



Pdt le suivi : Séroconversion anti-HBe β 50% risque décès

De Jongh FE et al, Gastroenterology 1992

## SÉROCONVERSION HBe Bénéfice histologique



Lin SM et al, Hepatology 1999

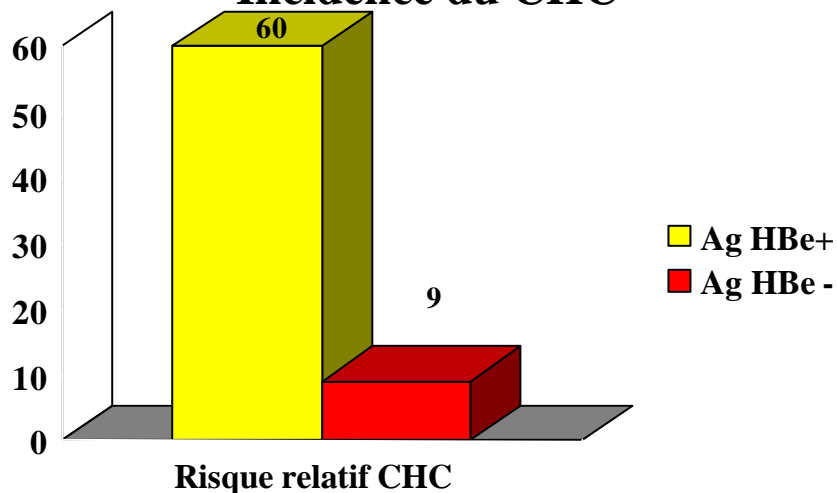
## SÉROCONVERSION HBe Histoire naturelle

**Facteur prédictif indépendant de maladie hépatique décompensée**

Variable	Risque relatif	P
Séroconversion HBe	<b>0.06 (0.01-0.61)</b>	<b>0.02</b>
Age	<b>1.75 (1.09-2.79)</b>	<b>0.02</b>
ALAT	<b>0.81 (0.65-1.01)</b>	<b>0.06</b>
Cirrhose	2.9 (0.96-8.77)	0.06
Durée infection	0.93 (0.76-1.13)	0.44
Sexe	0.59 (0.14-2.46)	0.47
HBV DNA	1 (0.9-1.1)	0.99

Niederau et al, N Engl J Med 1996

### Perte de l'Ag HBe Incidence du CHC



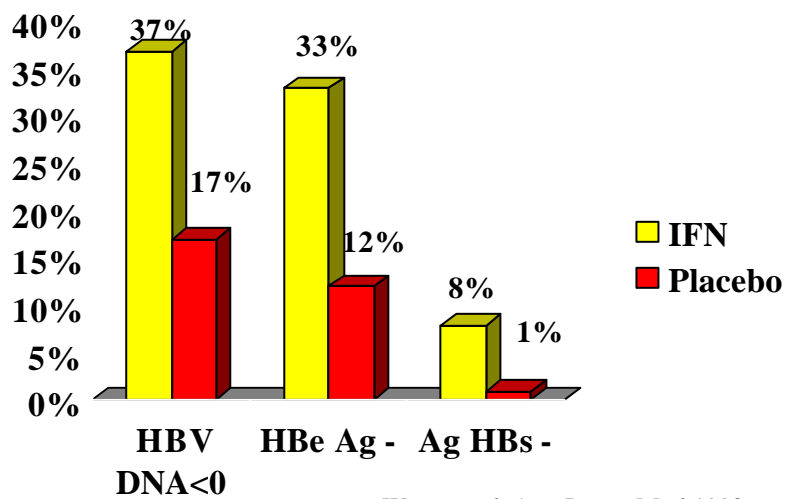
Yang H, N Engl J Med 2002

# IFN

## DONNEES ACQUISES

### INTERFERON

#### Méta-analyse des essais



Wong et al, Ann Intern Med 1992

## INTERFERON

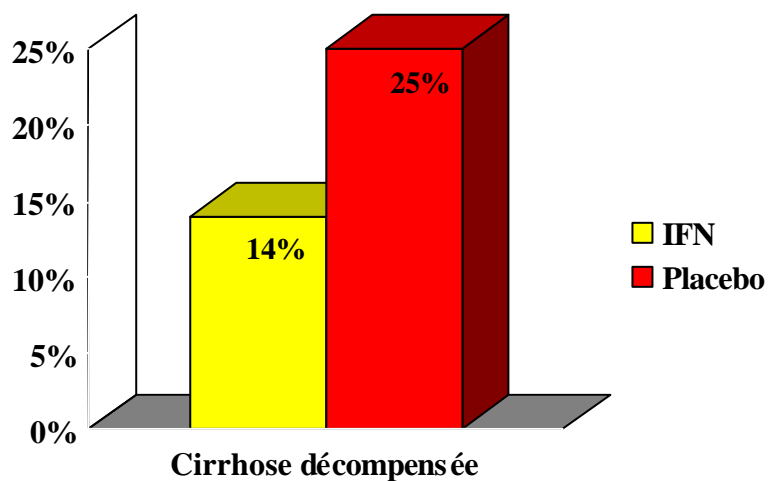
### Critères prédictifs de bonne réponse

Variables associées à la séroconversion HBe

- HIV négatif
- Taux sériques de transaminases élevés avant le traitement
- Taux faible d'ADN du virus B
- Une durée brève d'évolution
- Origine asiatique ↓ efficacité

## INTERFERON

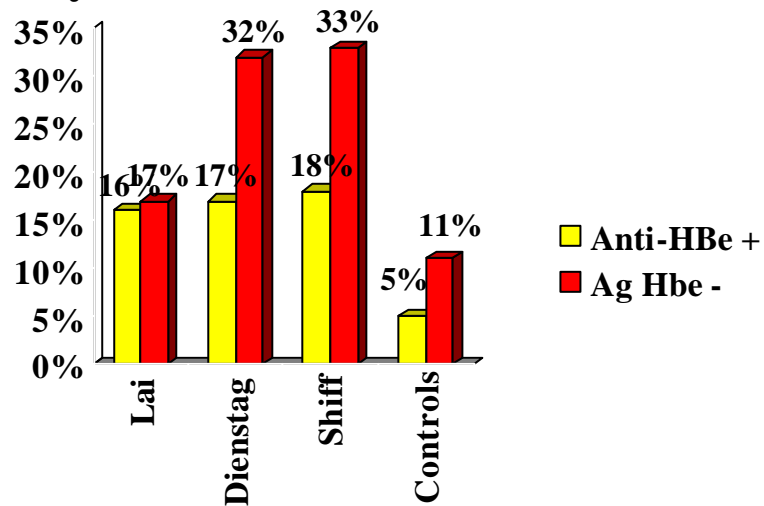
### Influence sur l'histoire naturelle

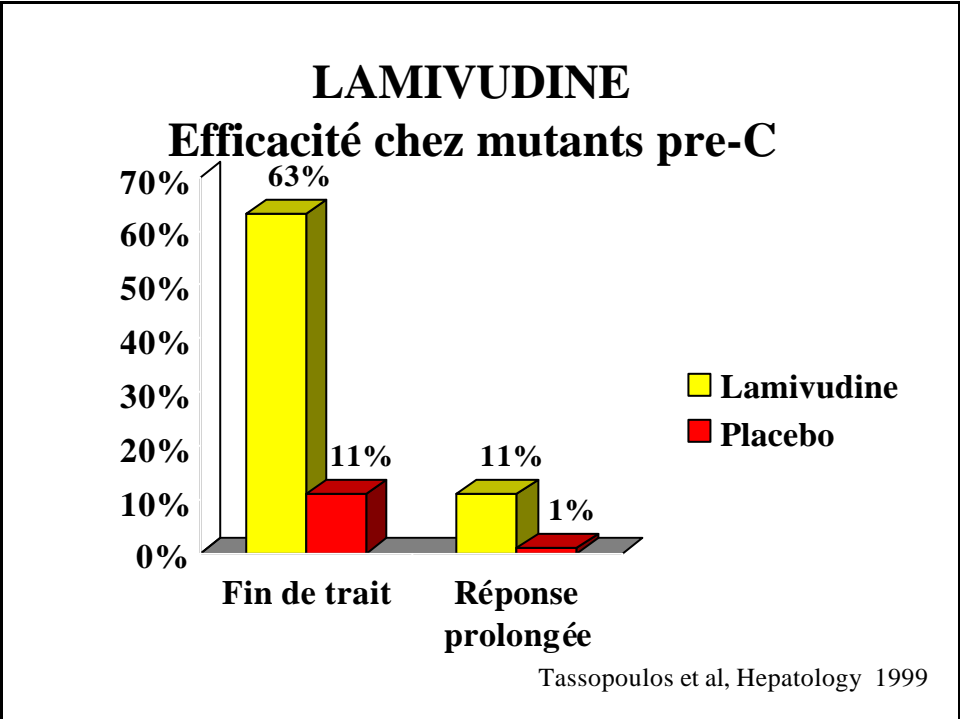
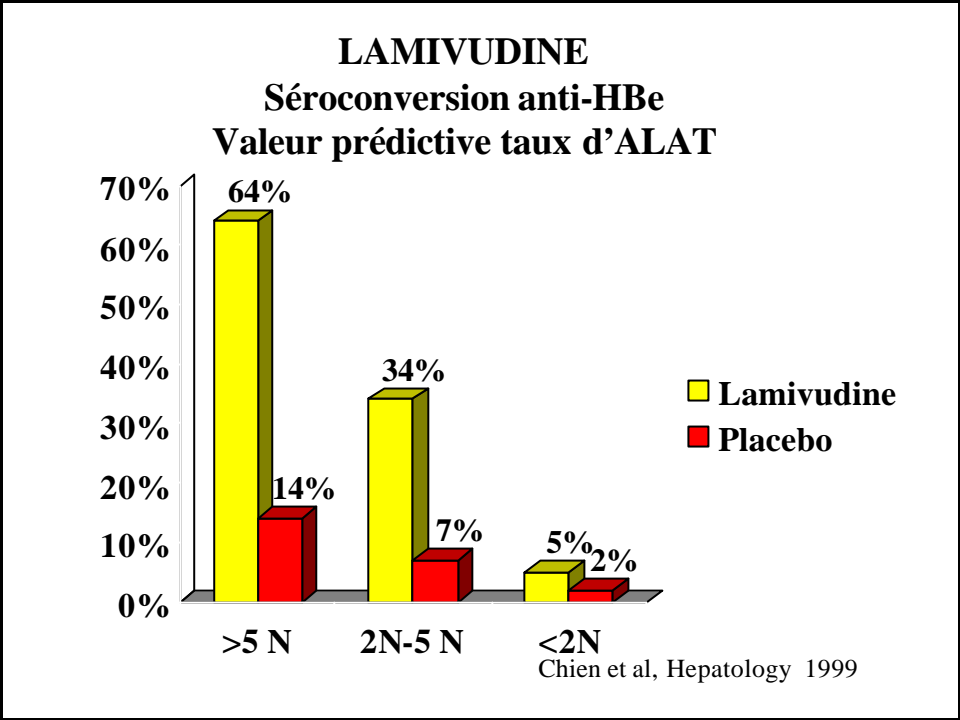


Niederau et al, N Engl J Med 1996

# LAMIVUDINE DONNEES ACQUISES

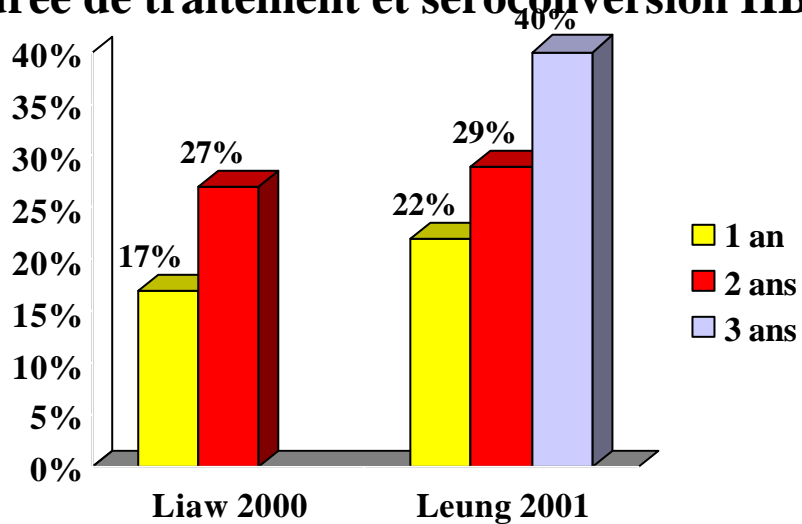
## LAMIVUDINE Analyse des essais randomisés 1 an

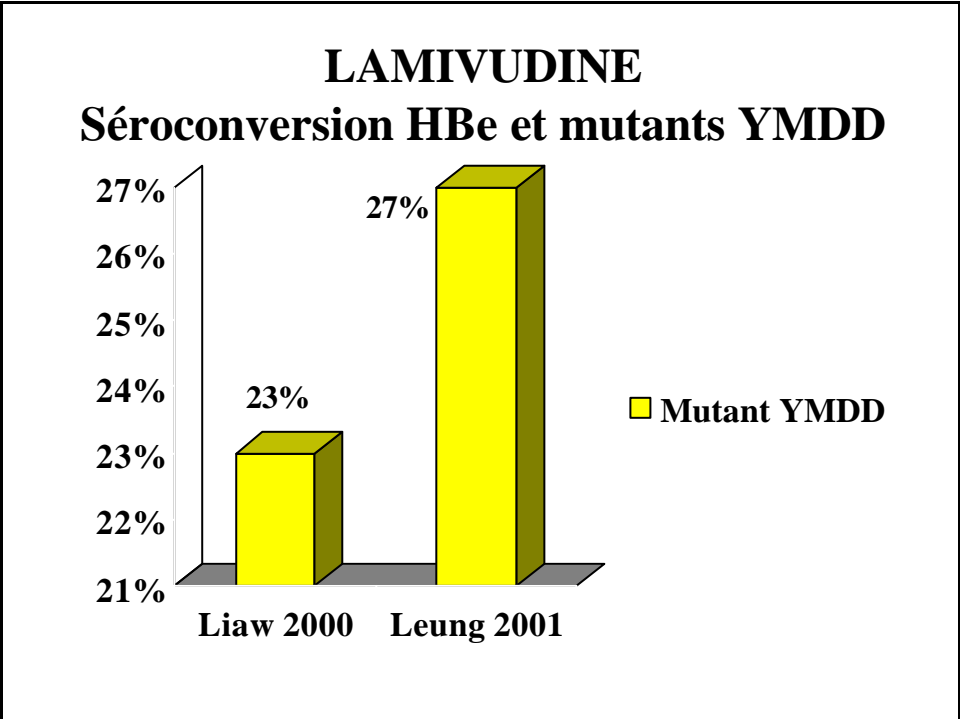
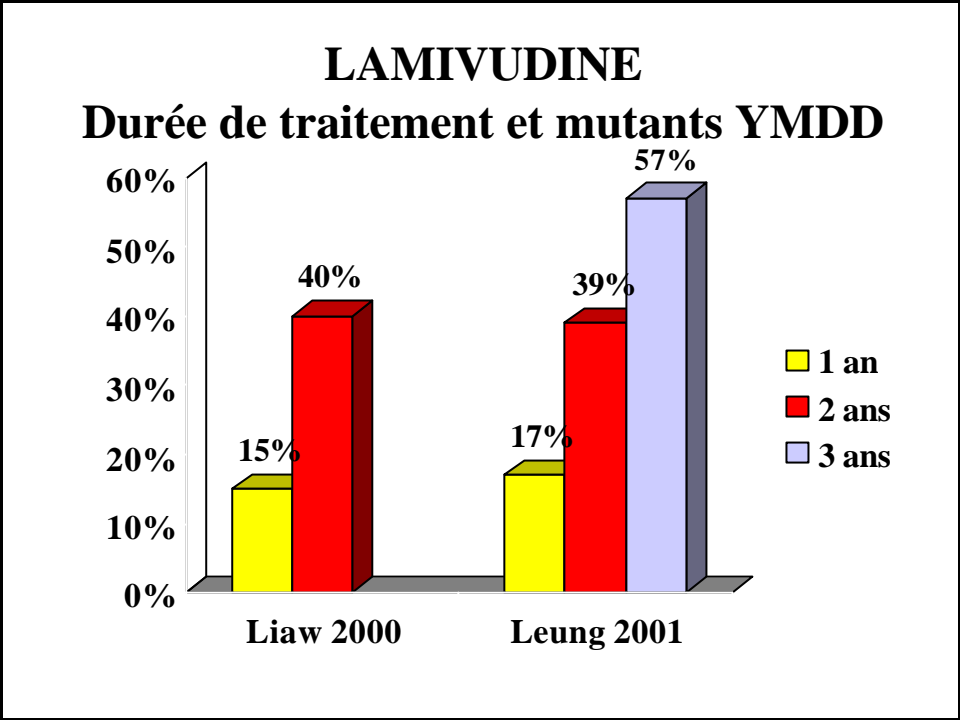


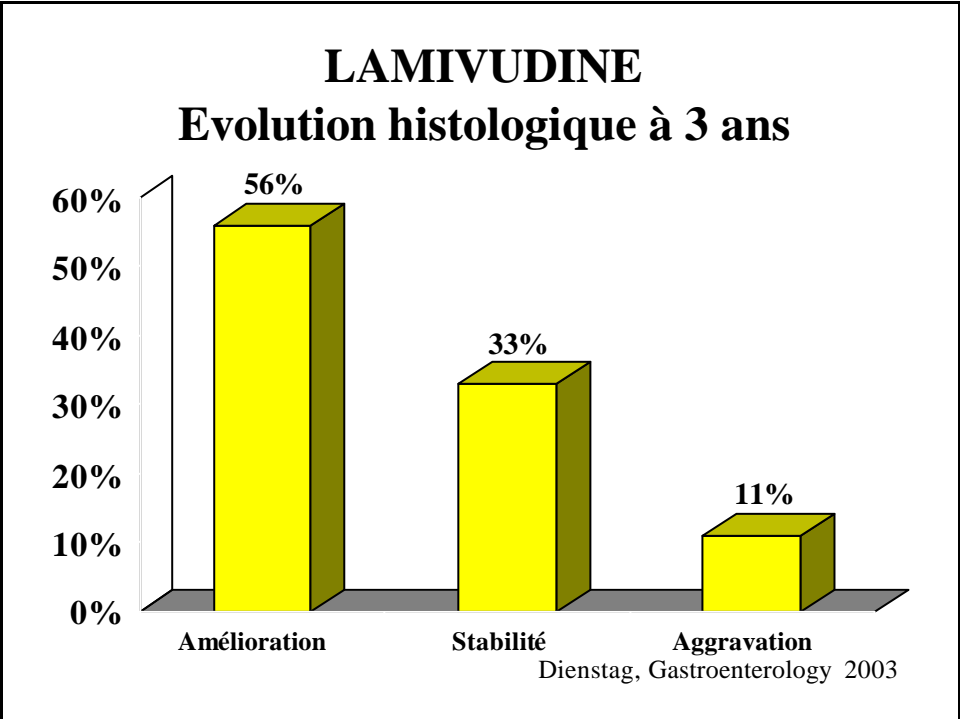
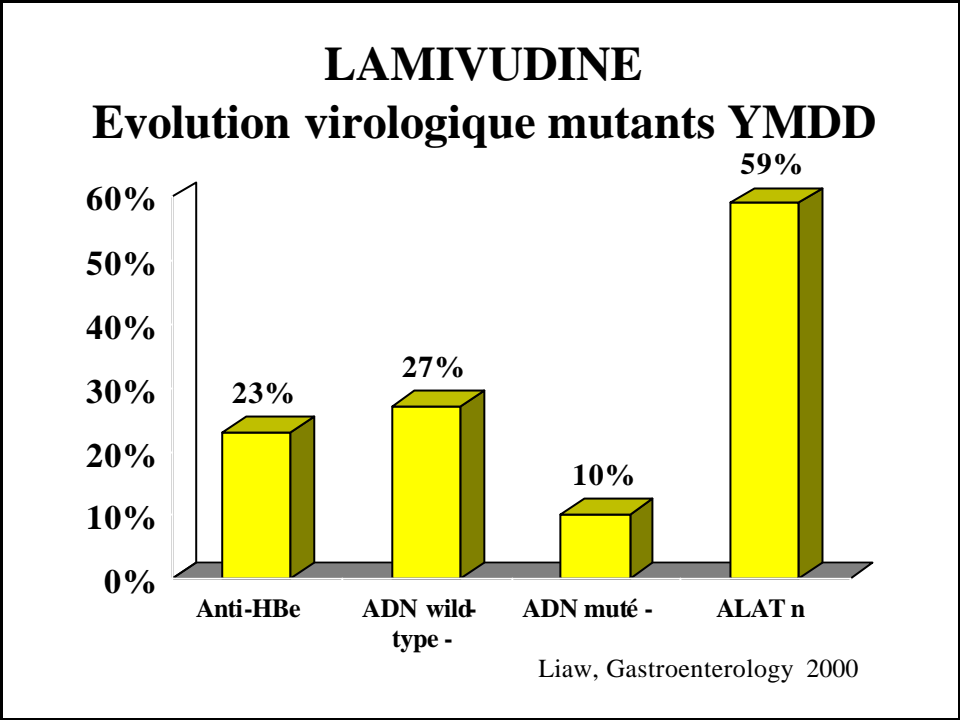


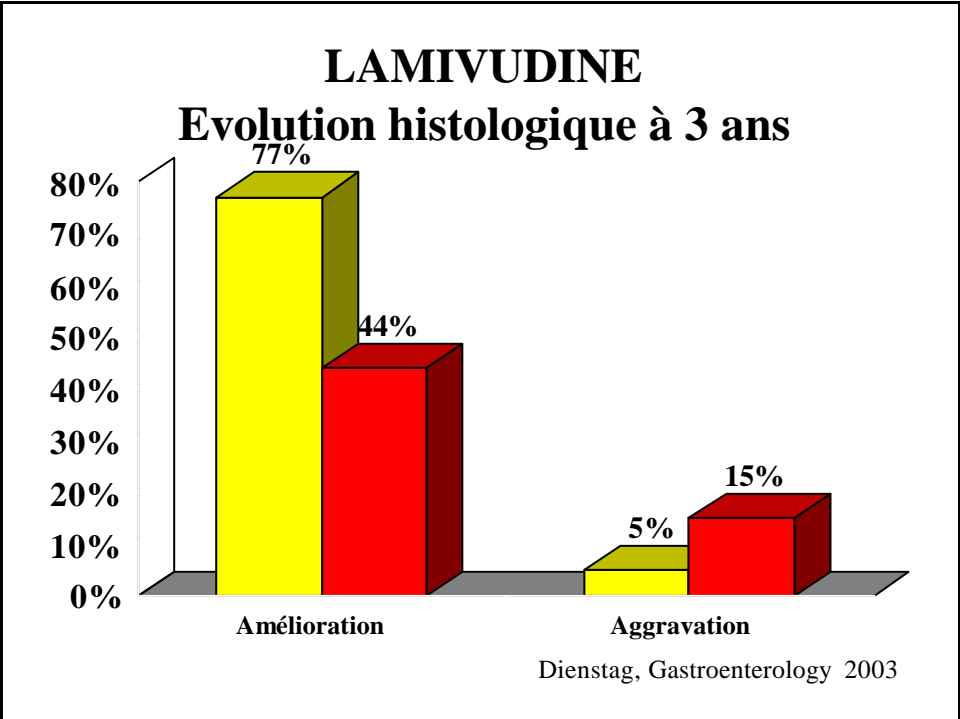
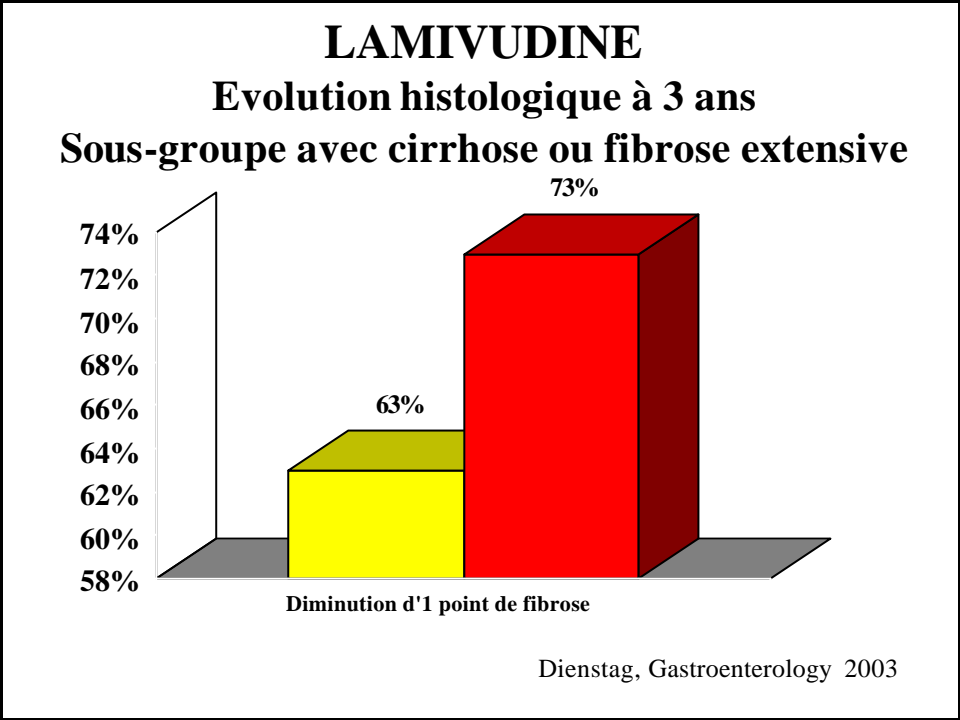
## Durée traitement Lamivudine

### LAMIVUDINE Durée de traitement et séroconversion HBe



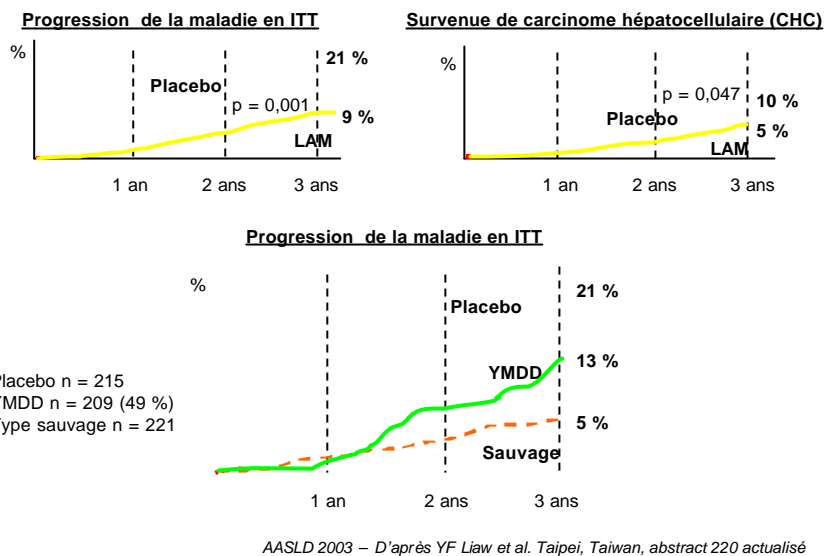






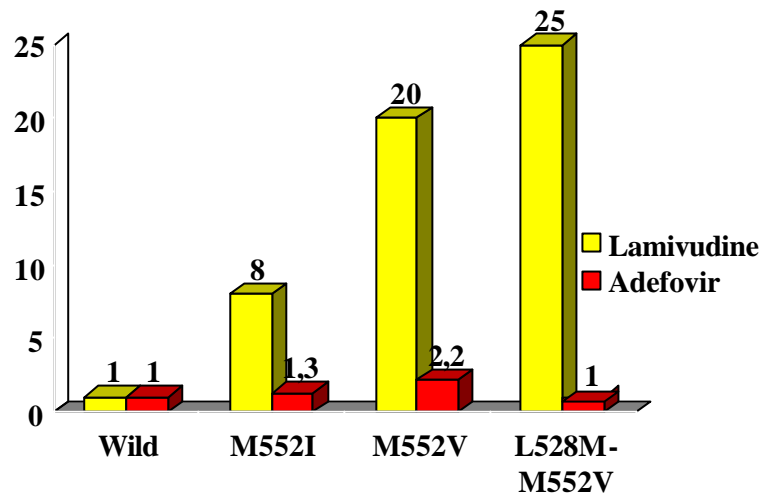
# LAMIVUDINE

## Bénéfice à long terme



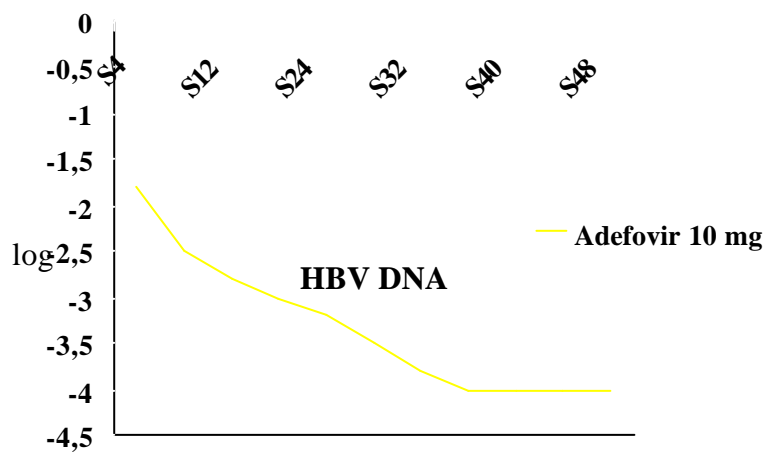
# ADEFOVIR DIPIVOXIL

## Adefovir Dipivoxil Efficacité in vitro et mutants YMDD



Xiong X, Hepatology 1998

## Adefovir Dipivoxil 35 patients HIV/HBV avec mutants YMDD



Benhamou Y, Lancet 2001

## Adefovir Dipivoxil Mutants résistants

39 patients traités pendant 60 semaines par Adefovir Dipivoxil

Après 1 an la diminution moyenne d'ADN = 3,4 log<sub>10</sub> copies/ml

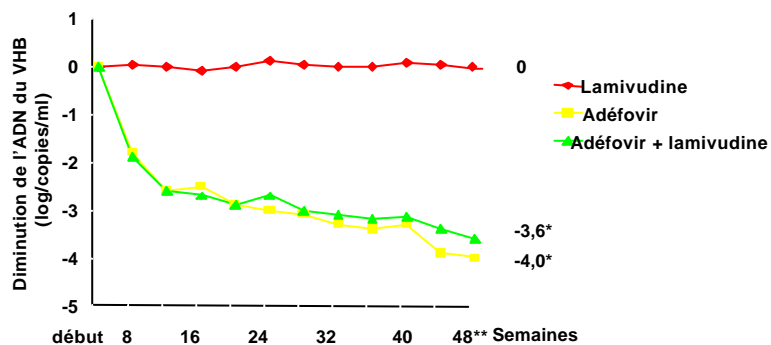
Comparison of baseline and posttreatment sequences identified 3 types of mutations: (1)

- ◆ previously observed polymorphisms
- ◆ conserved site changes,
- ◆ novel residues at polymorphic sites n=7

Pas de relation entre survenue des mutations et échappement virologique ou résistance à l'adefovir in vitro

Yang H, Hepatology 2002

## HÉPATITE B Adefovir Dipivoxil et mutants résistants Lamivudine



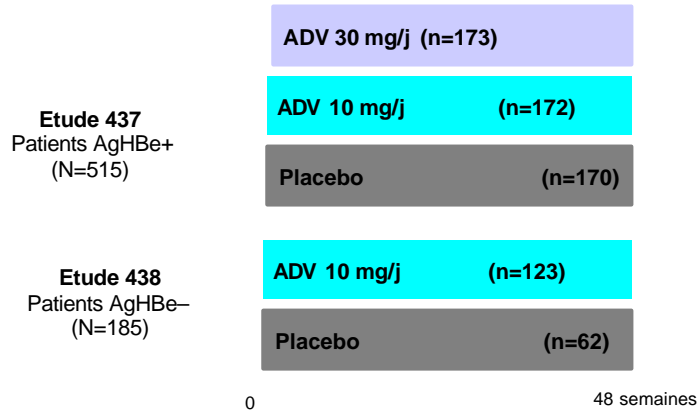
\* p < 0,001 comparé à la lamivudine

\*\* Lamivudine (n = 19) – Lamivudine + adefovir (n = 20) – Adefovir (n = 19)

AASLD 2002 - D'après M Peters et al, San Francisco, États-Unis, abstract 845 actualisé

# Adefovir dipivoxil

Marcellin et al. N Engl J Med 2003; 348: 806-14  
 Hadziyannis et al. N Engl J Med 2003; 348: 798-805



# Adefovir dipivoxil

Marcellin et al. N Engl J Med 2003; 348: 806-14  
 Hadziyannis et al. N Engl J Med 2003; 348: 798-805

- AgHBs positif  $\geq 6$  mois, VIH, VHC et VHD négatifs
- Fonction hépatique compensée et fonction rénale normale
- Biopsie dans les 6 mois précédents la randomisation

	AgHBe + (Etude 437)	AgHBe – (Etude 438)
ADN VHB	$\geq 10^6$ copies/mL	$\geq 10^5$ copies/mL
ALAT x ULN	$\geq 1.2-10$	$\geq 1.5-15$

# Adefovir dipivoxil

Marcellin et al. N Engl J Med 2003; 348: 806-14  
Hadziyannis et al. N Engl J Med 2003; 348: 798-805

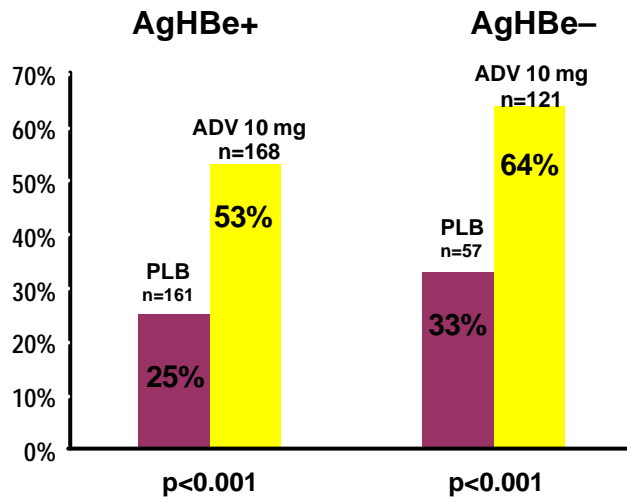
	<b>AgHBe+ (n=511)</b>	<b>AgHBe - (n=184)</b>
ADN VHB médian (log <sub>10</sub> copies/mL)	8.4	7.1
ALT médiane (IU/L) x ULN	94 2.3	98 2.3
Score de Knodell total médian	10	10
Cirrhose	6%	11%

# Adefovir dipivoxil

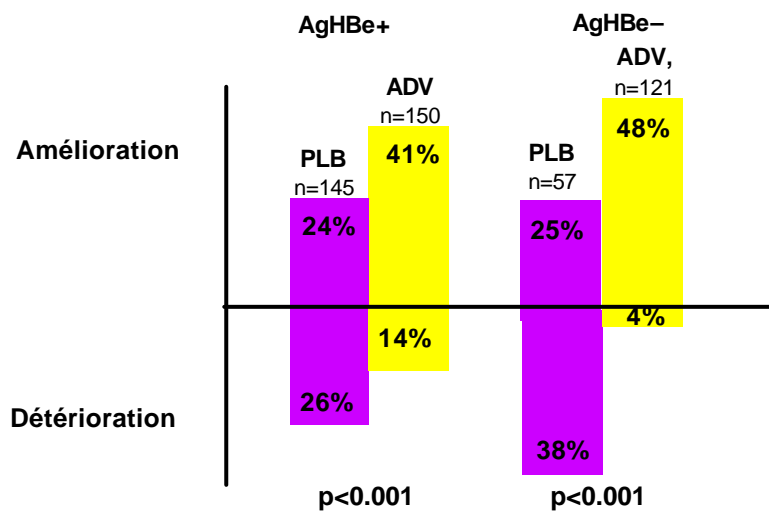
Marcellin et al. N Engl J Med 2003; 348: 806-14  
Hadziyannis et al. N Engl J Med 2003; 348: 798-805

	<b>AgHBe+ (n=511)</b>	<b>AgHBe - (n=184)</b>
Age Médian (ans)	33	46
Sexe masculin	74%	83%
Asiatiques	59%	30%
Caucasiens	36%	66%
Noirs	3%	3%
IFN Précédemment	24%	41%
LAM Précédemment	2%	8%

## Adefovir dipivoxil Amélioration histologique

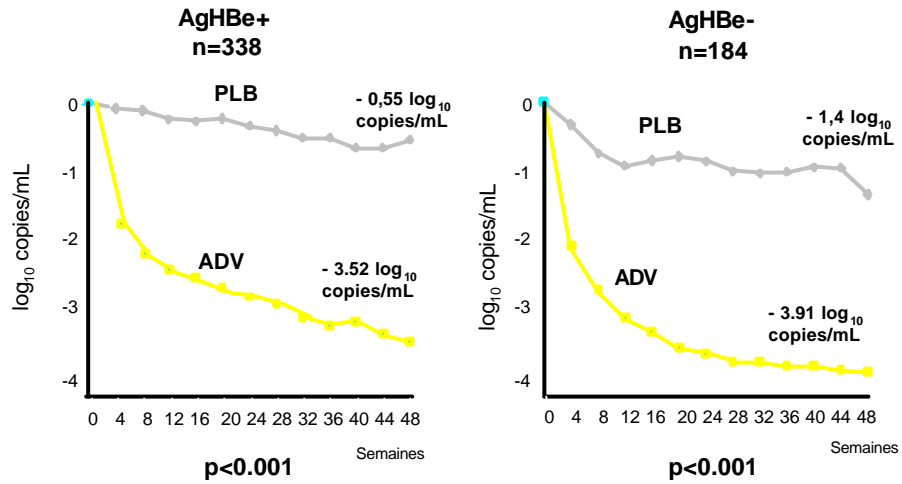


## Adefovir dipivoxil Amélioration de la fibrose à S48



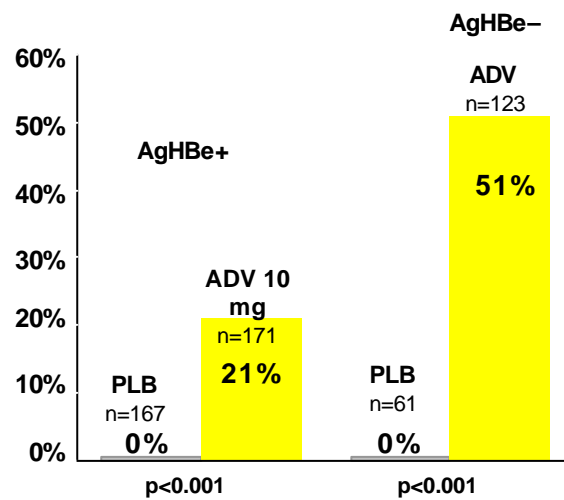
# Adefovir dipivoxil

## Evolution virologique à S48



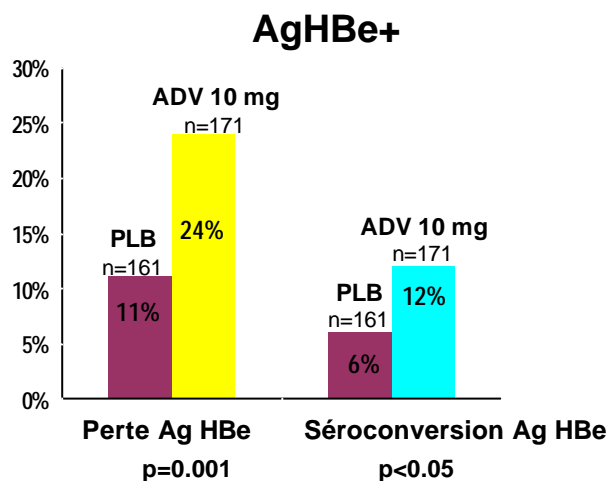
# Adefovir dipivoxil

## ADN du VHB < 400 copies/mL à S48\*



## Adefovir dipivoxil

Perte de l'AgHBe et séroconversion AgHBe



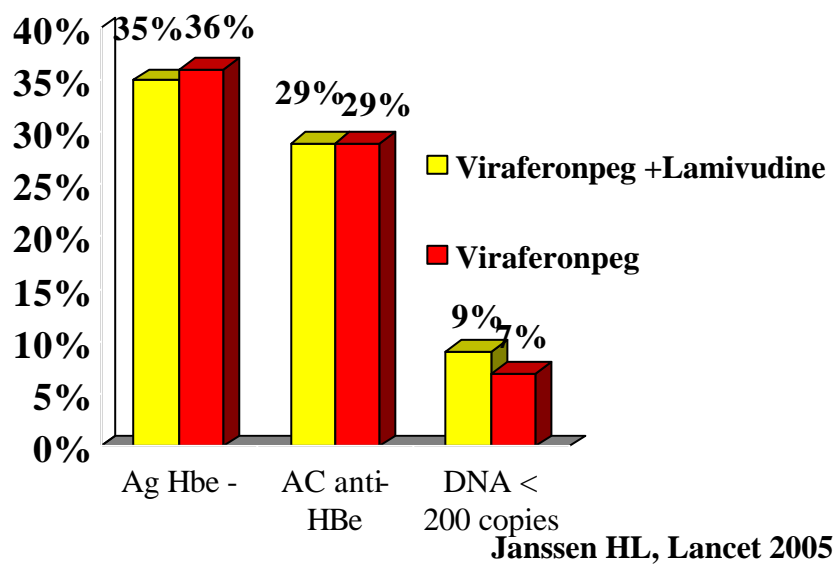
## Adefovir dipivoxil

Fonction rénale

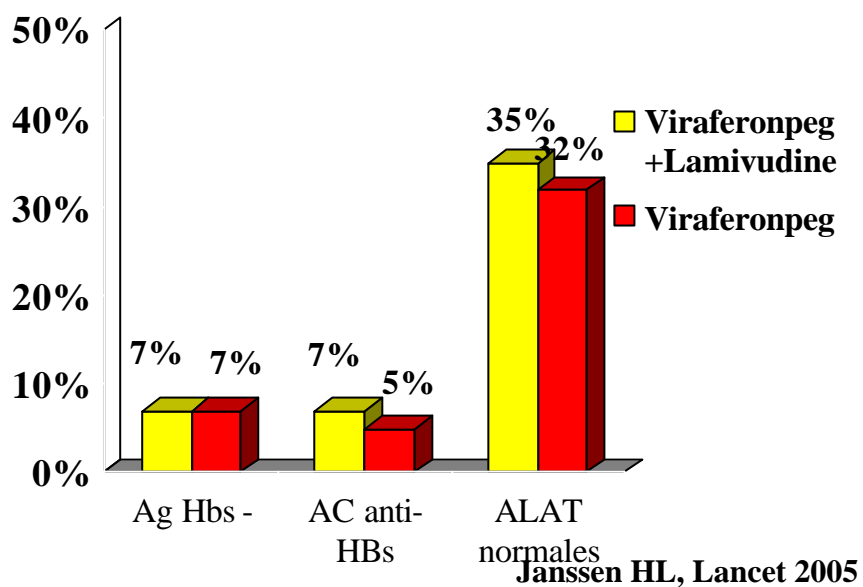
	ADV 10 mg (n= 294)	Placebo (n=228)
Augmentation médiane de la créatininémie (mg/dL)	0,00	0,00
Diminution médiane de la phosphorémie (mg/dL)	0,05	0,10

# INTERFERON PEGYLE

## INTERFÉRON PEGYLÉ

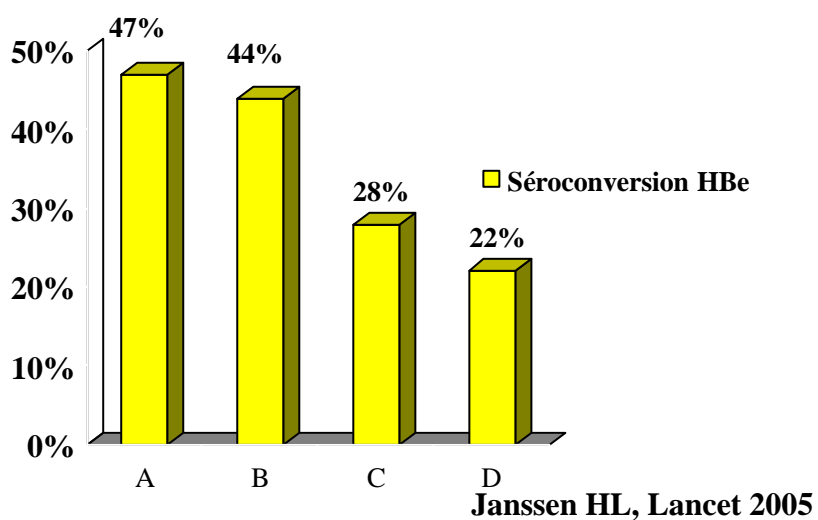


## INTERFÉRON PEGYLÉ



## INTERFÉRON PEGYLÉ

### Influence génotype



# INTERFÉRON PEGYLÉ

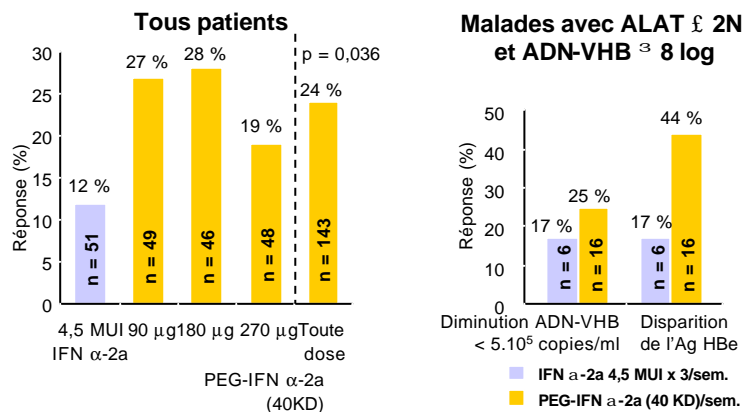
## Critères prédictifs de bonne réponse

Variables associées à la séroconversion HBe

- Taux sériques de transaminases élevés avant le traitement
- Taux faible d'ADN du virus B
- Génotype
- Absence de traitement antérieur par IFN

# HÉPATITE B

## Interféron pegylé



Définition de la réponse : perte de l'antigène HBe, ADN du VHB  $< 5 \cdot 10^5$  copies/ml et ALAT normales.

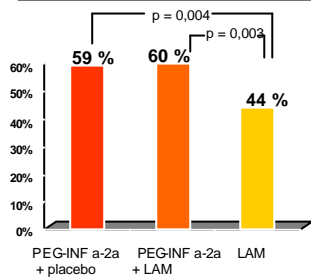
AASLD 2002 - D'après WGE Cooksley et al, Brisbane, Australie, abstract 846 actualisé

## HÉPATITE B

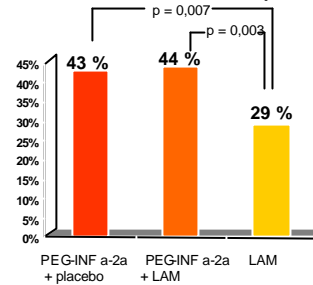
### Interféron pegylée

- Étude de phase III randomisée contrôlée en partie double aveugle chez 537 malades hépatite B Ag HBe négatif :
  - n = 177 PEG-INF a2a 180 µg /sem + placebo
  - n = 179 PEG-INF a2a 180 µg /sem + LAM 100 mg/j sur 24 sem
  - n = 181 Lamivudine : 100 mg/j

**% Patient transaminase normale S72**



**% Patient ADN VHB < 20.000 cp/ml S72**



### Telbivudine (LdT) vs lamivudine (LAM) vs LdT + LAM

#### Résultats à 1 an de traitement

Étude randomisée, contrôlée, multicentrique phase II b évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement chez les patients avec une hépatite chronique B

104 malades Ag HBe positifs traités pendant 52 semaines

- LAM : 100 mg/j
- LdT : 400 mg/j
- LdT : 600 mg/j
- LdT 400 mg/j + LAM 100 mg/j
- LdT 600 mg/j + LAM 100 mg/j

	LAM	LdT	LdT + LAM
Diminution ADN-VHB	- 4,57 log	- 6, 09 log*	- 5,99 log*
ADN-VHB – (PCR)	32 %	64 %*	49 %
Normalisation ALAT	63 %	86 %*	78 %
Ag HBe négatif	28 %	33 %	17 %

AASLD 2003 - D'après CL Lai et al.  
Hongkong, Chine, abstract 219 actualisé

## **Nouveaux analogues nucléosidiques Emtricitabine, Entecavir, Tenofovir disoproxil fumarate**

Emtricitabine: étude pilote: Gish et al., Hepatology 2000

- ↓ 2-3 Log d'HBV DNA: doses idéales 100-200 mg/J

Lobucavir: arrêt du développement pour cancer vaginaux dans les modèles aniamux

Entecavir: étude pilote: De Man RA et al., Hepatology

- ↓ 2 Log d'HBV DNA: doses idéales 0,5-1 mg/J

Tenofovir: étude pilote Ristig MB et al., J Infect Dis 2002:

- ↓ 4.3 Log à M6

étude pilote Nelson M et al., AIDS 2003

- ↓ 4 Log à M12 (efficacité similaire virus sauvage et mutants YMDD)

## **CONCLUSION**

Ne pas oublier le bénéfice du malade en terme d'histoire naturelle

La sélection des patients doit prendre en compte les critères prédictifs de réponse

Il existe un bénéfice clair des analogues nucléosidiques dans l'hépatite chronique B

Les données sur la Lamivudine et l'émergence des mutants YMDD sont controversées....

## CONCLUSION

L'Interféron pegylé remplace l'IFN standard

L'adefovir est efficace sur les mutants YMDD in vitro et in vivo

L'Adefovir est considéré comme le traitement de première ligne de l'hépatite B par de nombreux experts mais cela n'est démontrée

**Les premiers essais sur bi-thérapie Interféron pégylé + analogues nucléosidiques sont décevants**