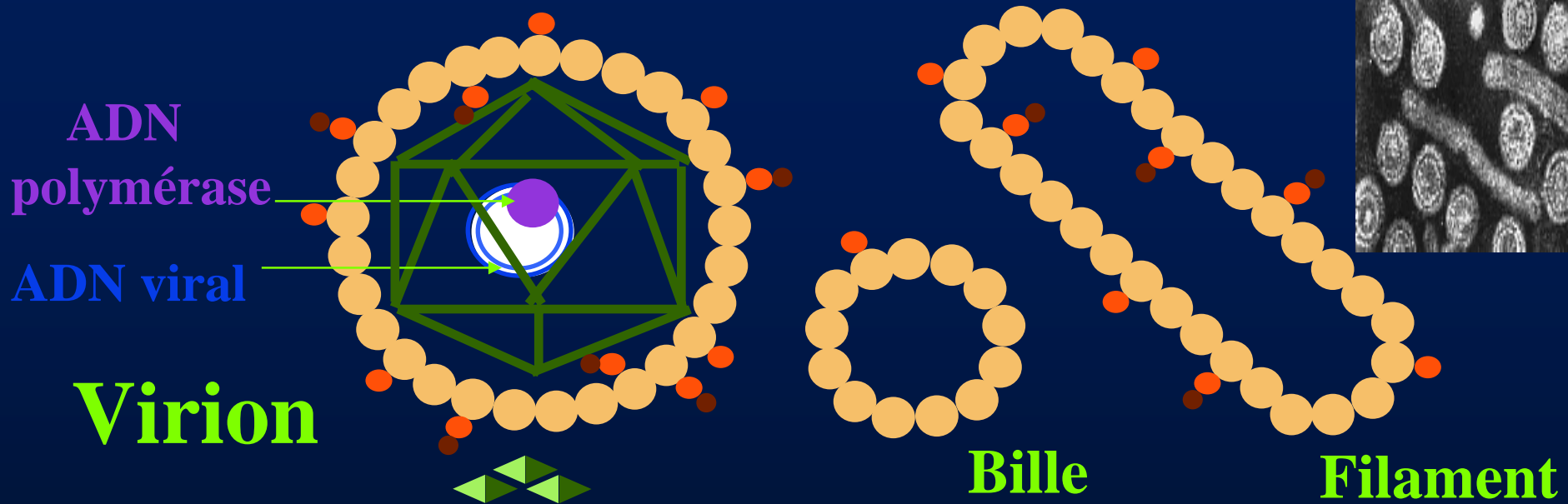
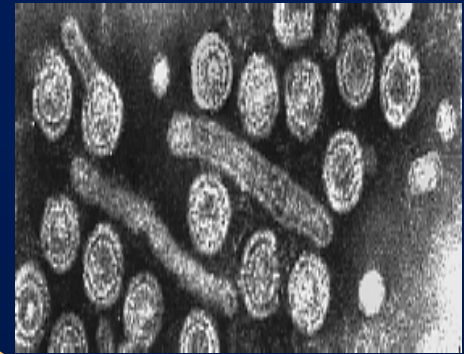


Traitement de l'hépatite B

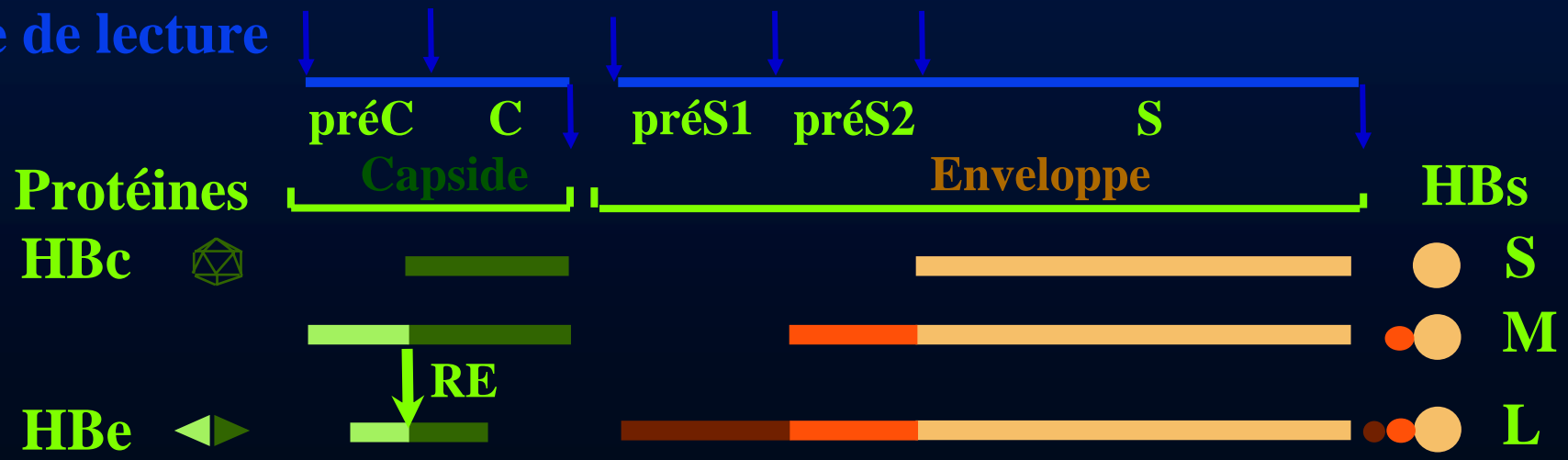
Jeanne Serpaggi
Paris, 11 Janvier 2005

- **Virologie**
- **Epidémiologie**
- **Physiopathologie**
- **Histoire naturelle de l'infection virale B**
- **Traitement**
- **Vaccination**

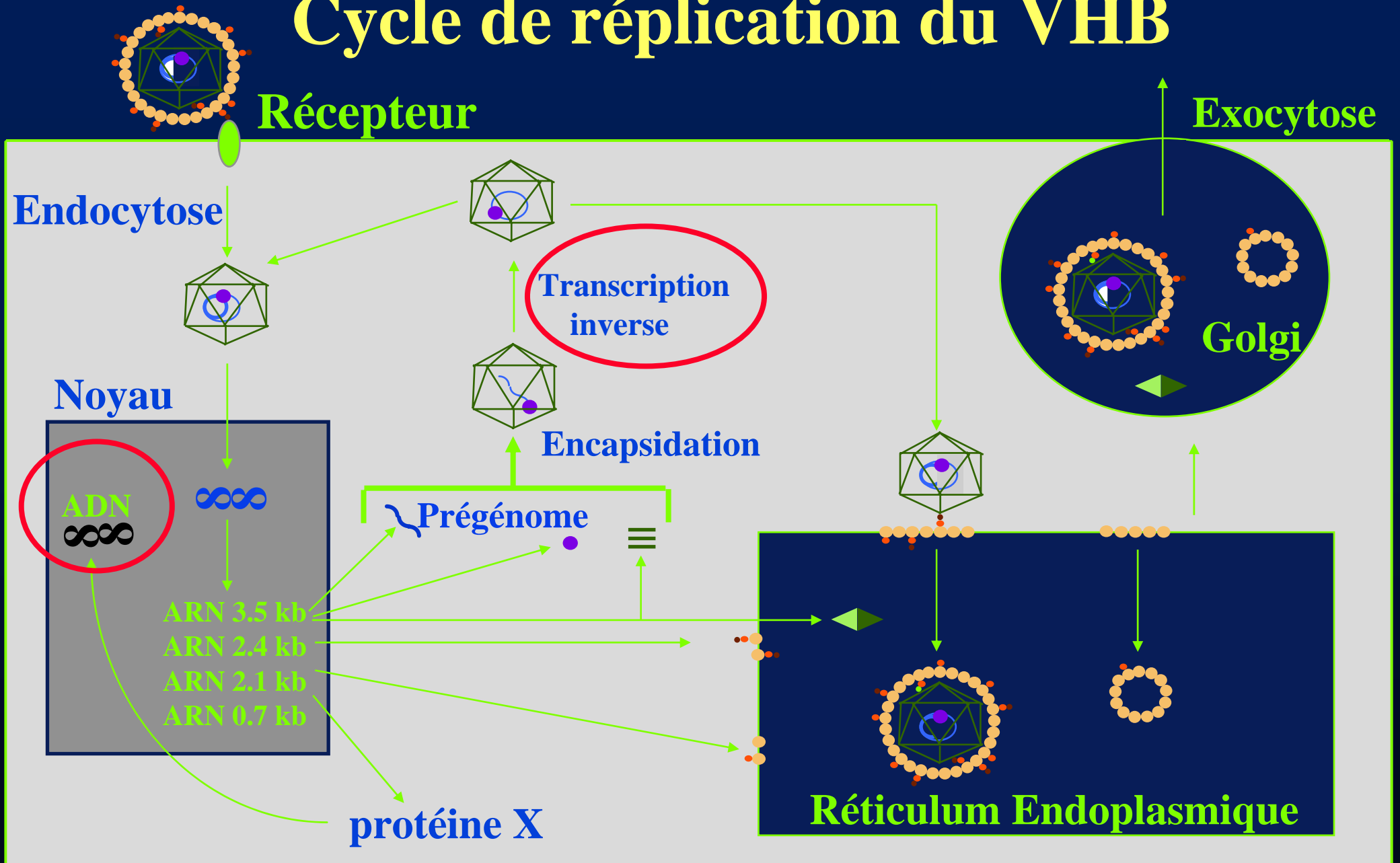
Le Virus de l'Hépatite B



Cadre de lecture



Cycle de réplication du VHB



Modes de transmission du VHB

Parentéral

Sexuel

Materno-foetal

Communautaire



Populations à risque

ABSENCE DE FACTEUR DE RISQUE CHEZ 35%

Populations à risque pour le VHB

Toxicomanes IV
Transfusés (<1980)
Transplantés
Hémophiles
Hémodialysés
Hémopathes

**Homosexuels et hétérosexuels
à partenaires multiples**

Personnel de santé

Originaires de zones endémiques

En France: 100 000 porteurs chroniques de l'AgHBs
2000 à 3000 hépatites aiguës par an en 2002

Histoire naturelle de l'infection virale B

Incubation : 6 sem à 6 mois

Contage

Hépatite aiguë

70% asymptomatique

30% symptomatique

1% fulminante → TH

90-95%

5-10%

Guérison

Ag HBs-
AntiHBs+ & HBc+

Infection chronique

Ag HBs+

70%

Hépatite chronique

30%

20%

Cirrhose

CHC

20% (3-5%/an)

Portage sain

Physiopathologie VHB (1)

- Virus à tropisme hépatocytaire mais peu cytotoxique
- Intensité du conflit virus-réponse immunitaire détermine la gravité de l'infection et le polymorphisme de l'hépatite B
 - lymphocytes T : destruction des cellules infectées
 - lymphocytes B : production Acs neutralisant les virus circulant

Aspects physiopathogéniques des hépatites B

Phase de tolérance immune

Marqueurs

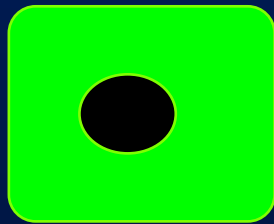
Ag Hbe +

ADN VHB+++

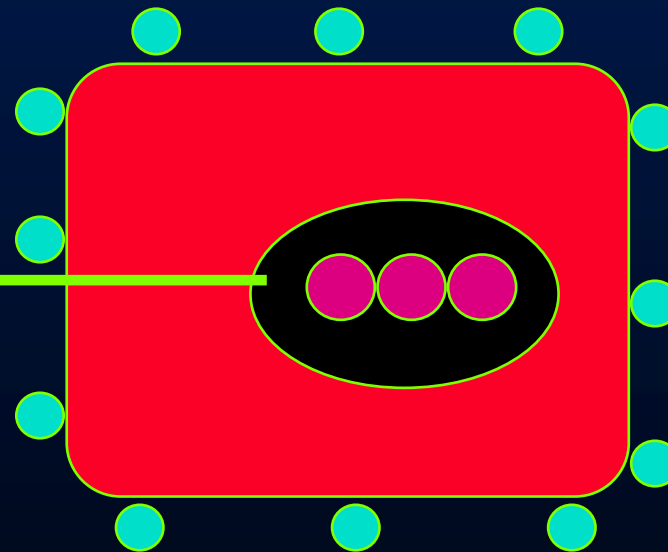
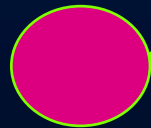
ALAT = N

Foie = N

Hépatocyte non infecté



HBV



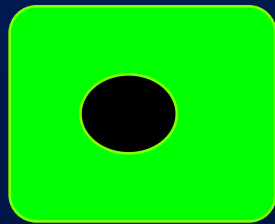
HBc/e Ag

Hépatocyte infecté

Aspects physiopathogéniques des hépatites B

Phase de clairance immune: hépatite chronique

HEPATOCYTE NON INFECTE

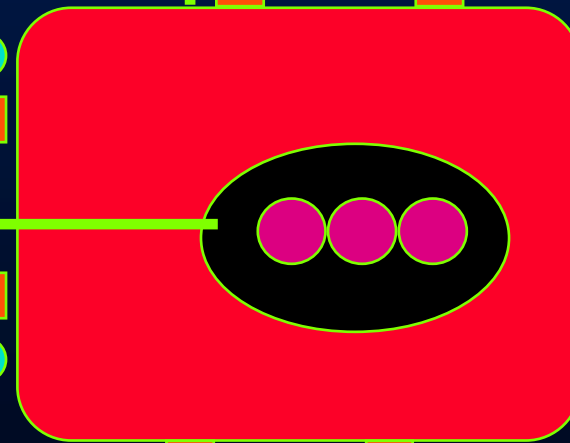


CTL

perforine

Fas

HBV



HBc/e Ag

HLAI

HEPATOCYTE INFECTE

Marqueurs

AgHBe +

DNA VHB +

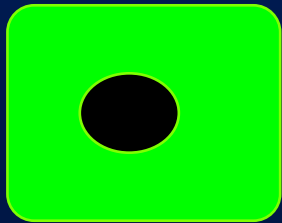
ALAT +++

FOIE = HCA

Aspects physiopathogéniques des hépatites B

Phase de portage inactif (rémission/intégration)

HEPATOCTYTE
NON INFECTE



Markers

HBeAg -

anti-HBe +

HBV DNA - ($< 10^4$)

ALT = N

Liver = remission

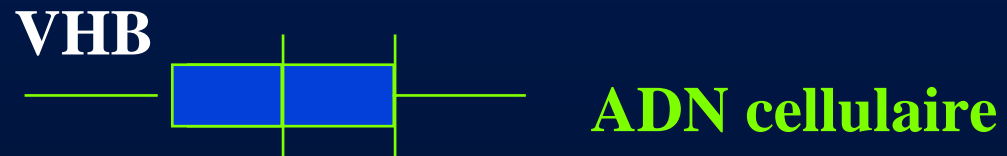
HBs Ag



HEPATOCTYTE NON INFECTE



1. Mutagénèse par insertion



2. Réarrangements chromosomiques au site d'intégration

3. Transactivation **Prés2/S délétés**
Protéine X

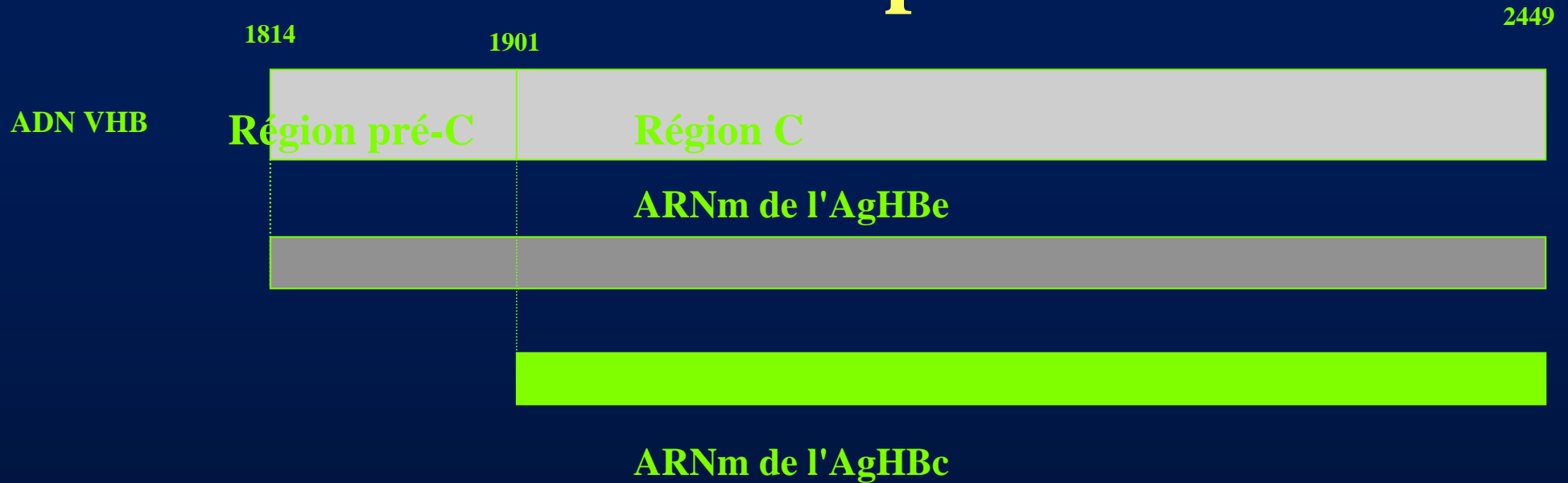


Diagnostic du VHB

Marqueurs sériques

- Contact : anti-HBc
- Marqueurs d'infection
 - ↑ AgHBs : présence du virus
 - ↑ IgM anti-HBc : ancienneté de l'infection
 - ↑ AgHBe / ADN du VHB : intensité de réplication
- Guérison
 - ↑ disparition de l'AgHBs
(suivie ou non de l'apparition des anti-HBs)
- Protection : anti-HBs (anticorps vaccinaux)

Mutants pré C



Mutation A 1896 1901



ADN du VHB

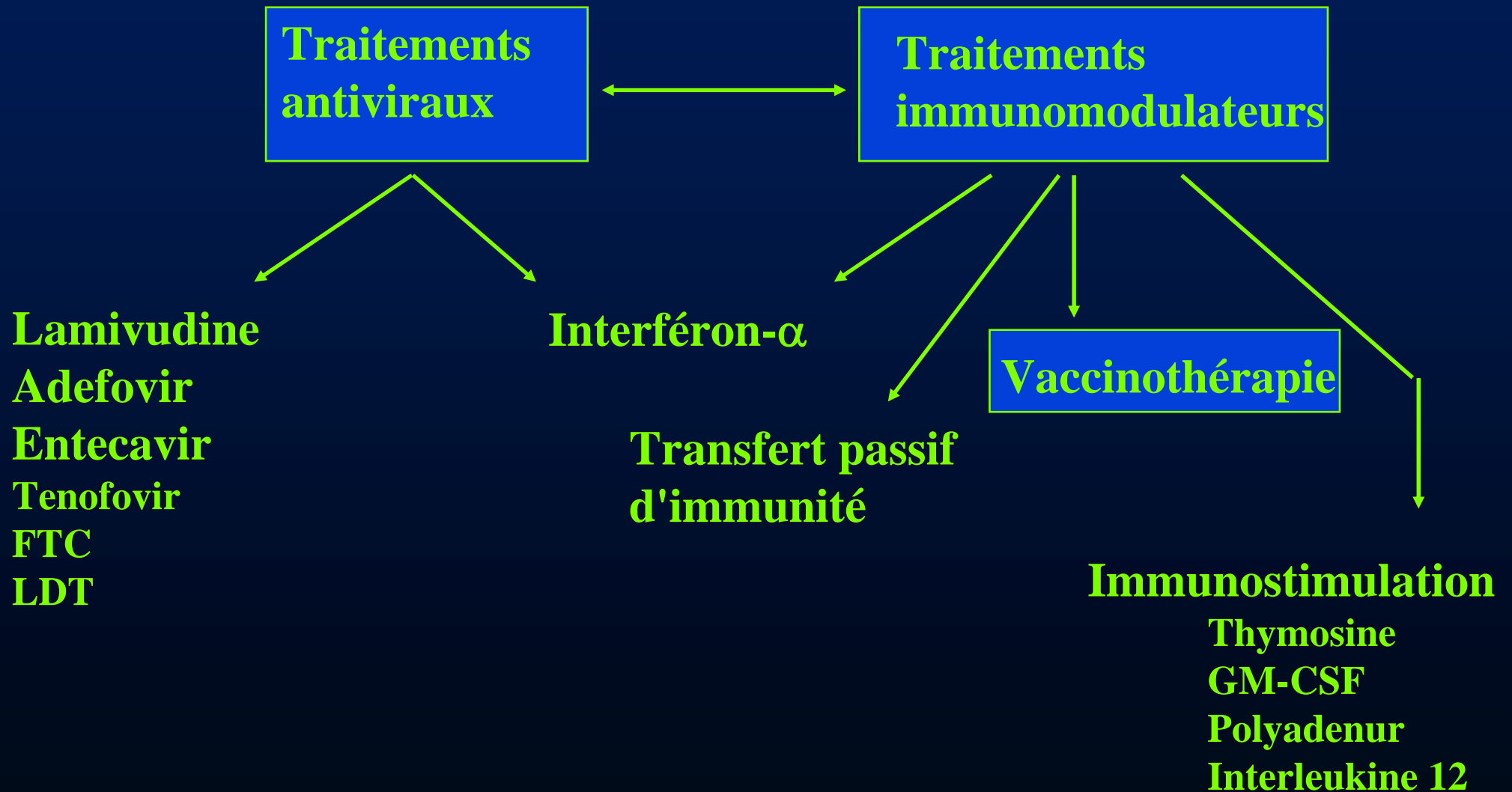
Indications

- **Distinction entre porteurs inactif de l'Ag HBs , porteurs chroniques asymptomatiques et infection par un virus mutant pré-C**
- **Détection précocement une réactivation du VHB en particulier chez les immuno-déprimés**
- **Marqueur d 'efficacité thérapeutique**
- **Marqueur prédictif de réponse au traitement**
- **Sérologie non informative : Ac anti-HBc isolé**

Traitement
des hépatites chroniques B

Aspects thérapeutiques des hépatites B

L'hépatite B est immuno-médiée

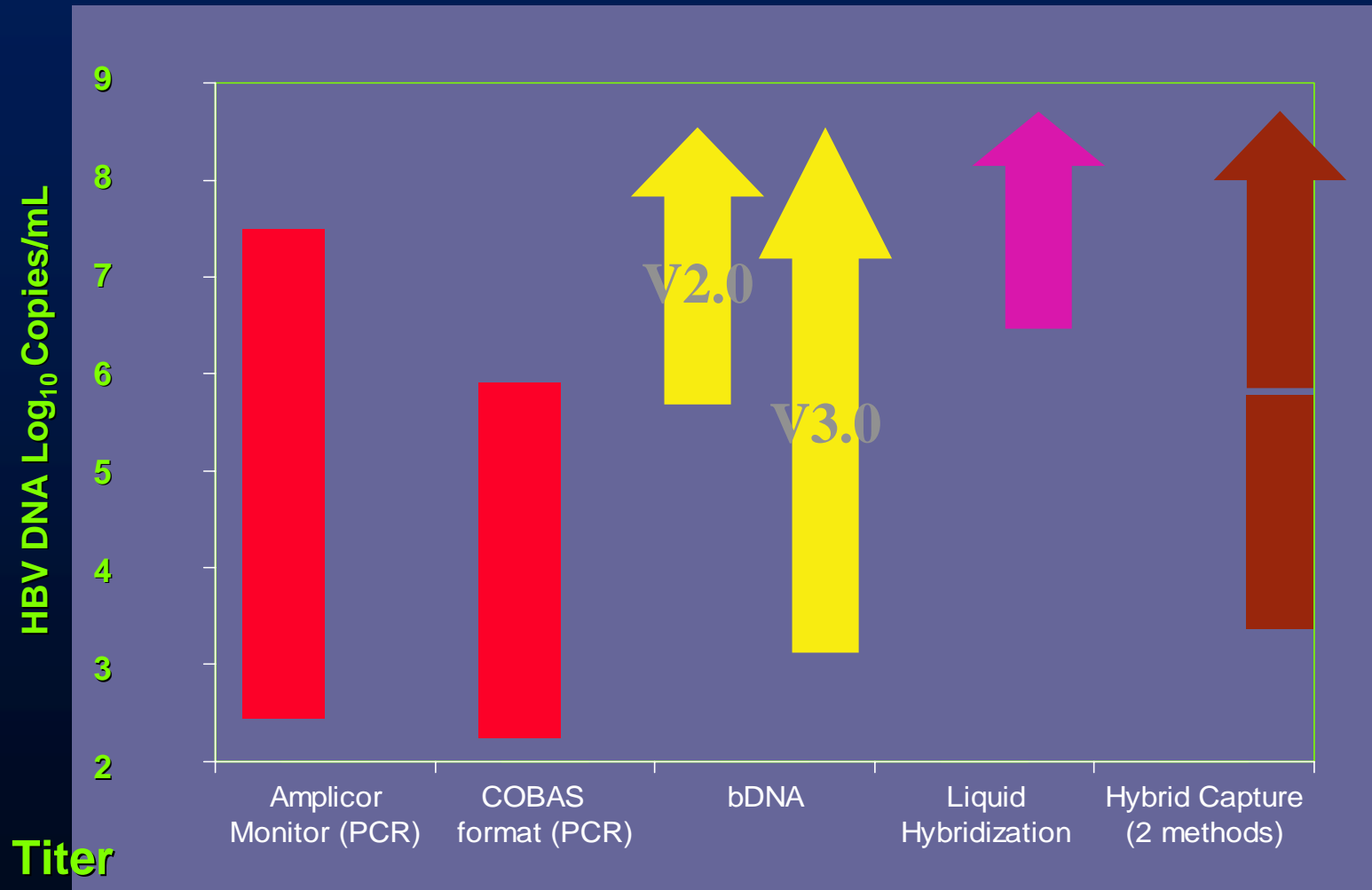


Aspects thérapeutiques des hépatites B

Buts

- **Normalisation des transaminases**
- **Arrêt de la multiplication virale:**
 - **ADN du VHB indétectable (problème du seuil)**
 - **séroconversion HBe/**
= “réponse virologique” antiHBe
 - **séroconversion HBs**
- **Amélioration voire guérison histologique**
- **Prévention de l'évolution vers la cirrhose et ses complications**
- **Eradication virologique définitive ? (clairance ccc DNA)**

Seuil de detection de l'ADN VHB



Traitement de l'hépatite chronique B en 2004: efficacité prouvée

- **Intérféron-alpha standard et pégylé**
- **Lamivudine (Zéffix®)**
- **Adéfovir (Hepséra®)**

Interféron-alpha standard et pégylé (IFN)

Traitement de l'hépatite B

Facteurs de mauvaise réponse à l'interféron alpha

- Infection ancienne
- Déficit immunitaire
- Infection VIH associée
- Forte multiplication virale
- VHB mutant (AgHBe-/antiHBe+)
- Transaminases basses
- Activité histologique faible

INF- α : 5-10MU 3x/sem

4 à 6 mois

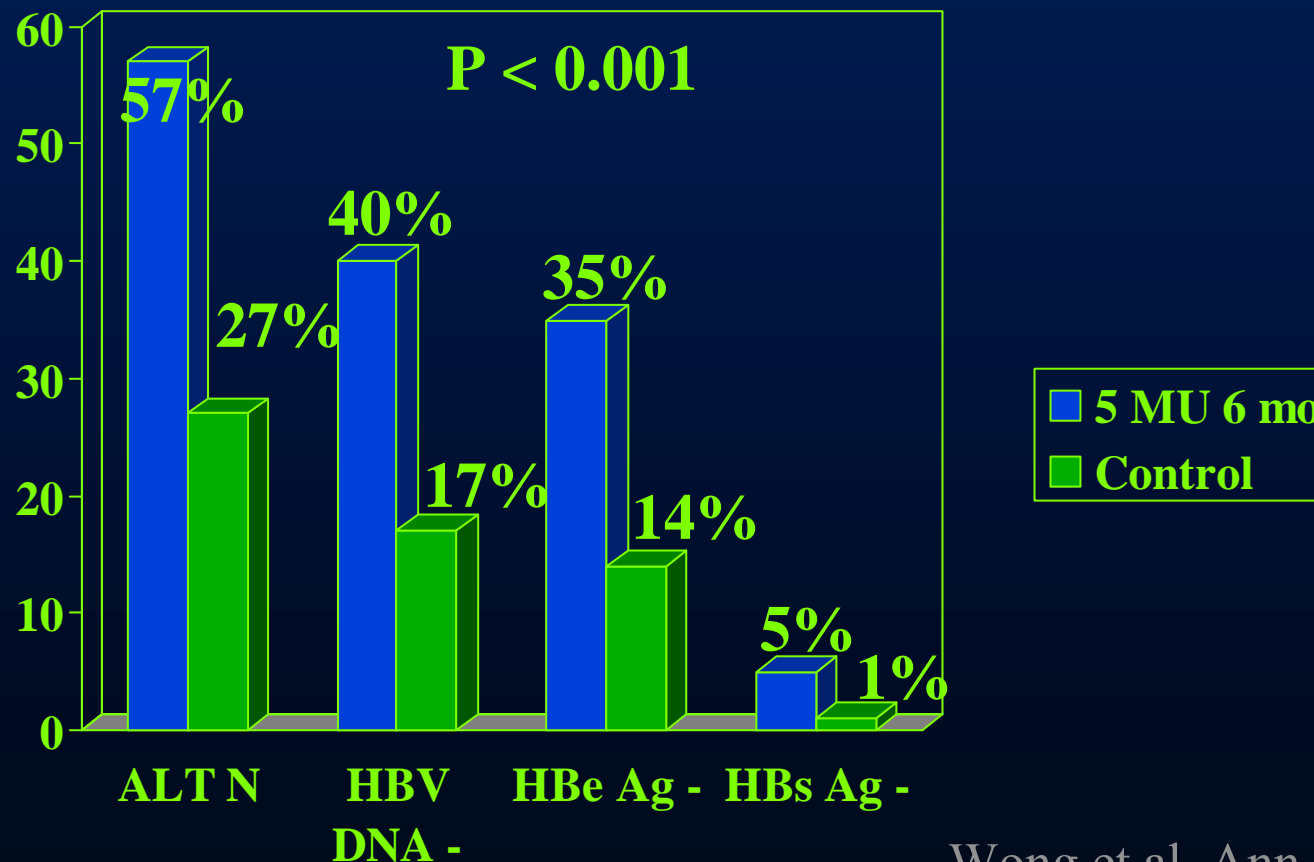
“Réponse virologique”

variant de 5 à 50%

dans les 12 mois post-Tt

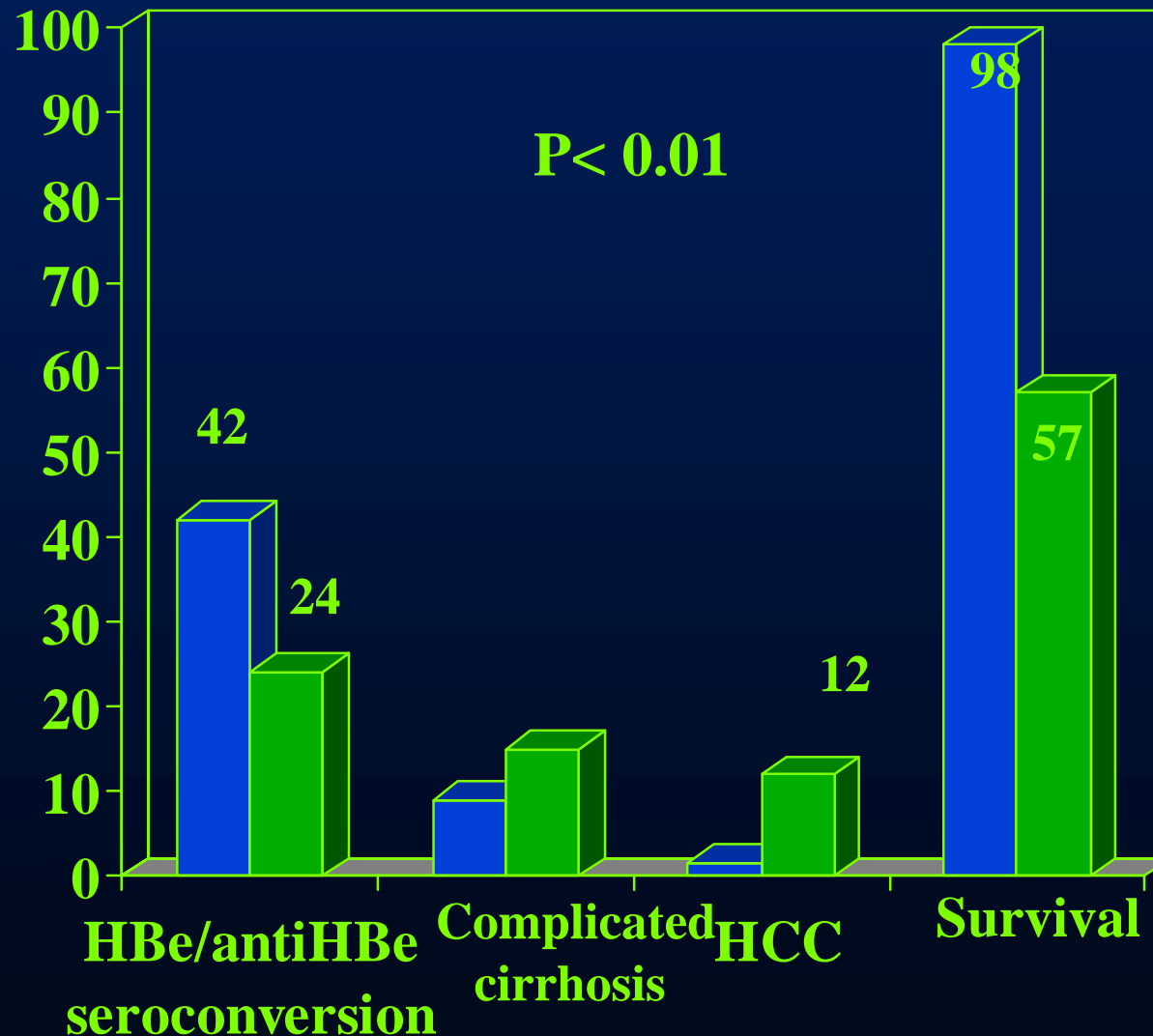
Traitement du VHB

Méta-analyse: 5 MU Interferon- α 3x/w 6 mois



Traitement du VHB

Bénéfices = amélioration clinique

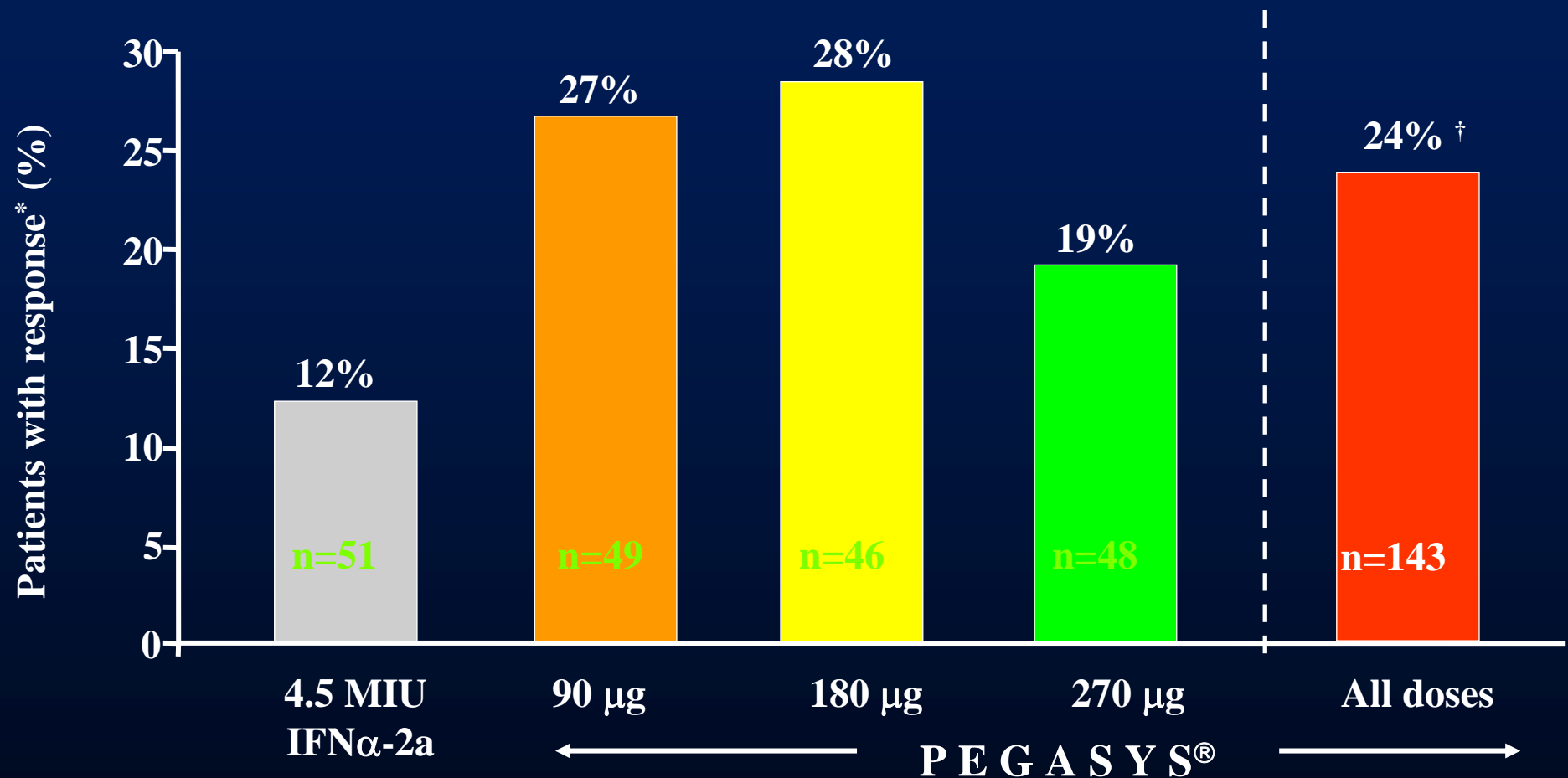


homme Ag Hbe +
Suivi médian: 9 ans

■ traités
■ non traités

Lin et al. Hepatology 1999

Interféron pégylé: réponse à S 48



*perte de AgHBe, DNA VHB <500,000 copies/mL, et ALAT normale

[†] $p=0.036$

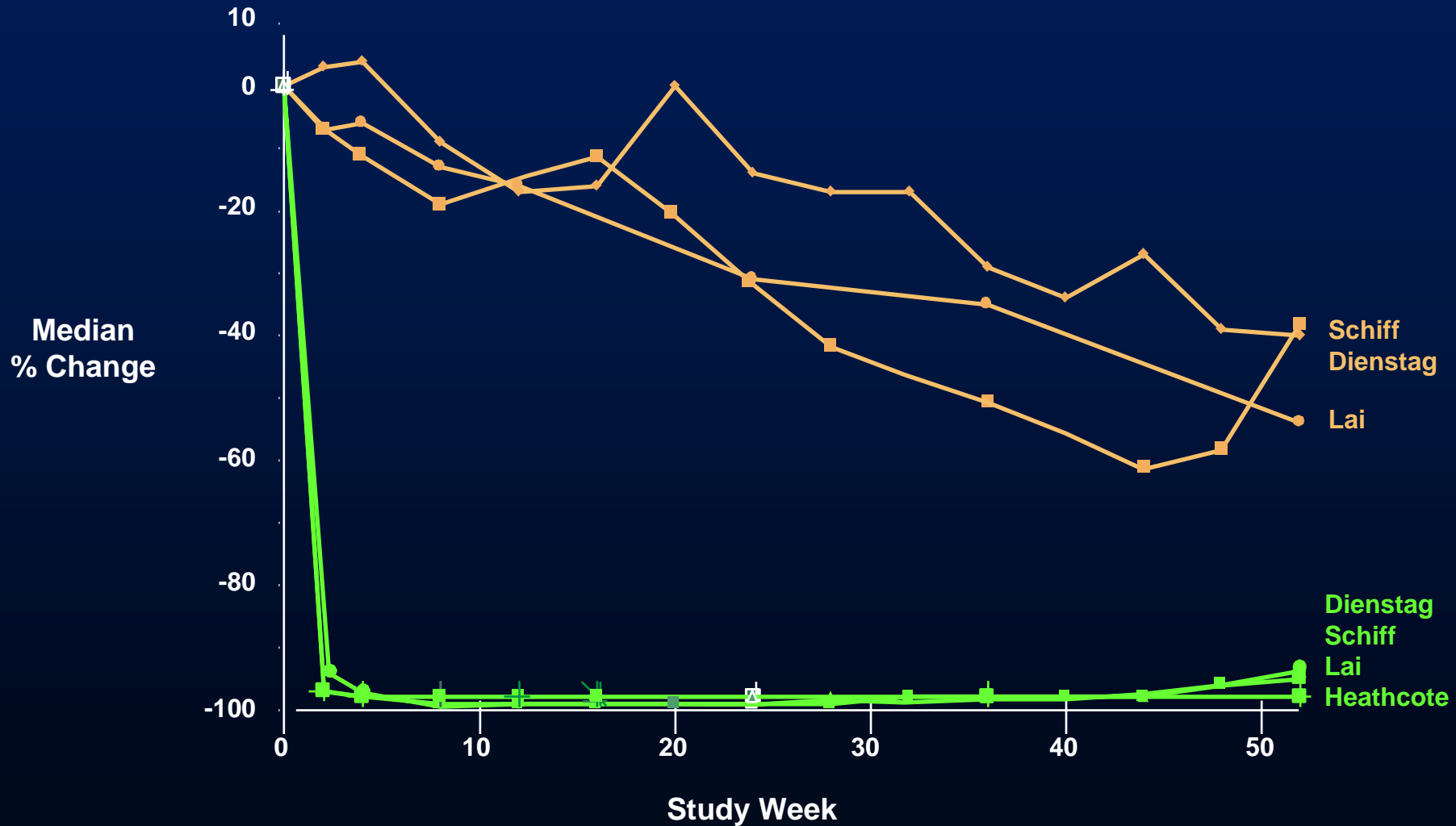
Cooksley et al. J Viral Hepatitis 2003

Lamivudine (Zeffix®)

Traitement de l'hépatite B

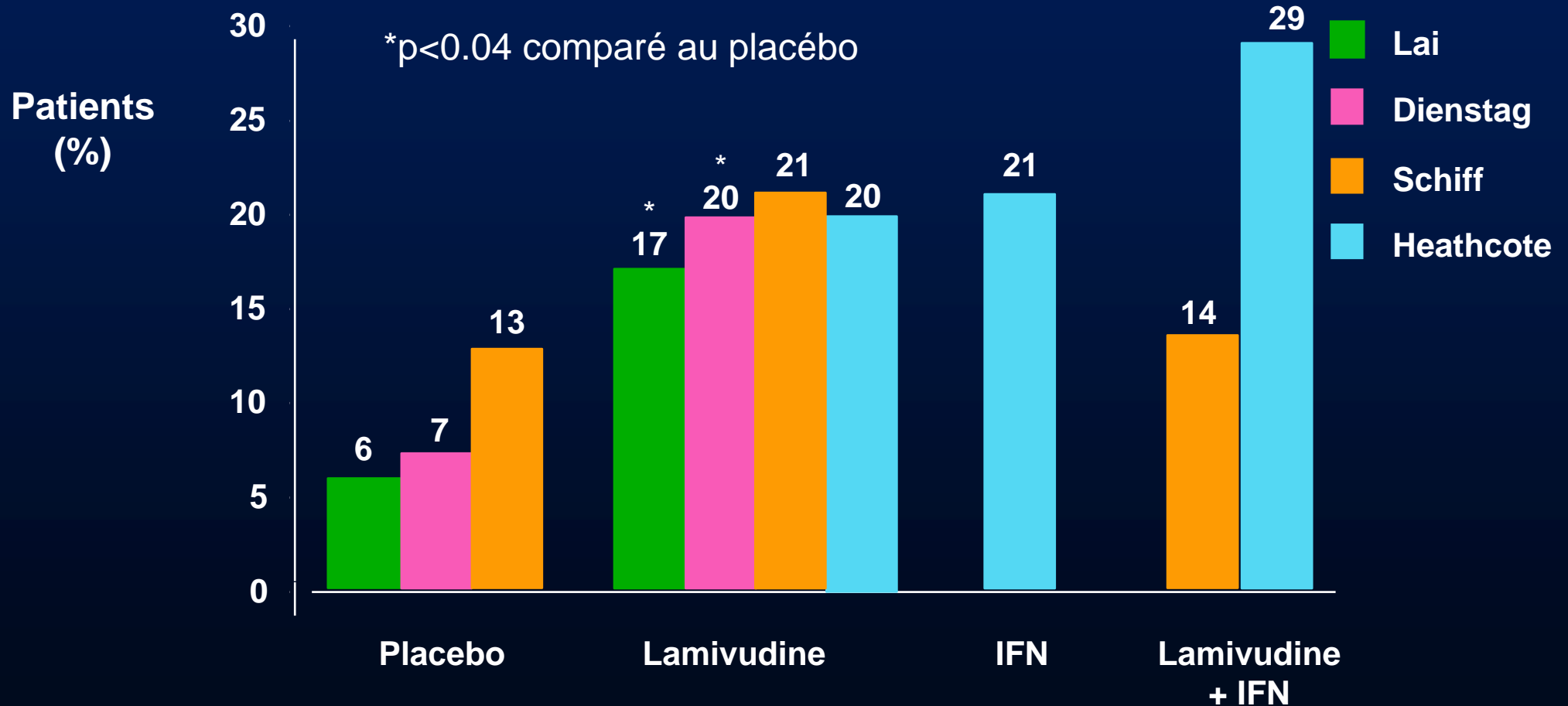
Lamivudine (Zeffix®)

■ Lamivudine
■ Placebo



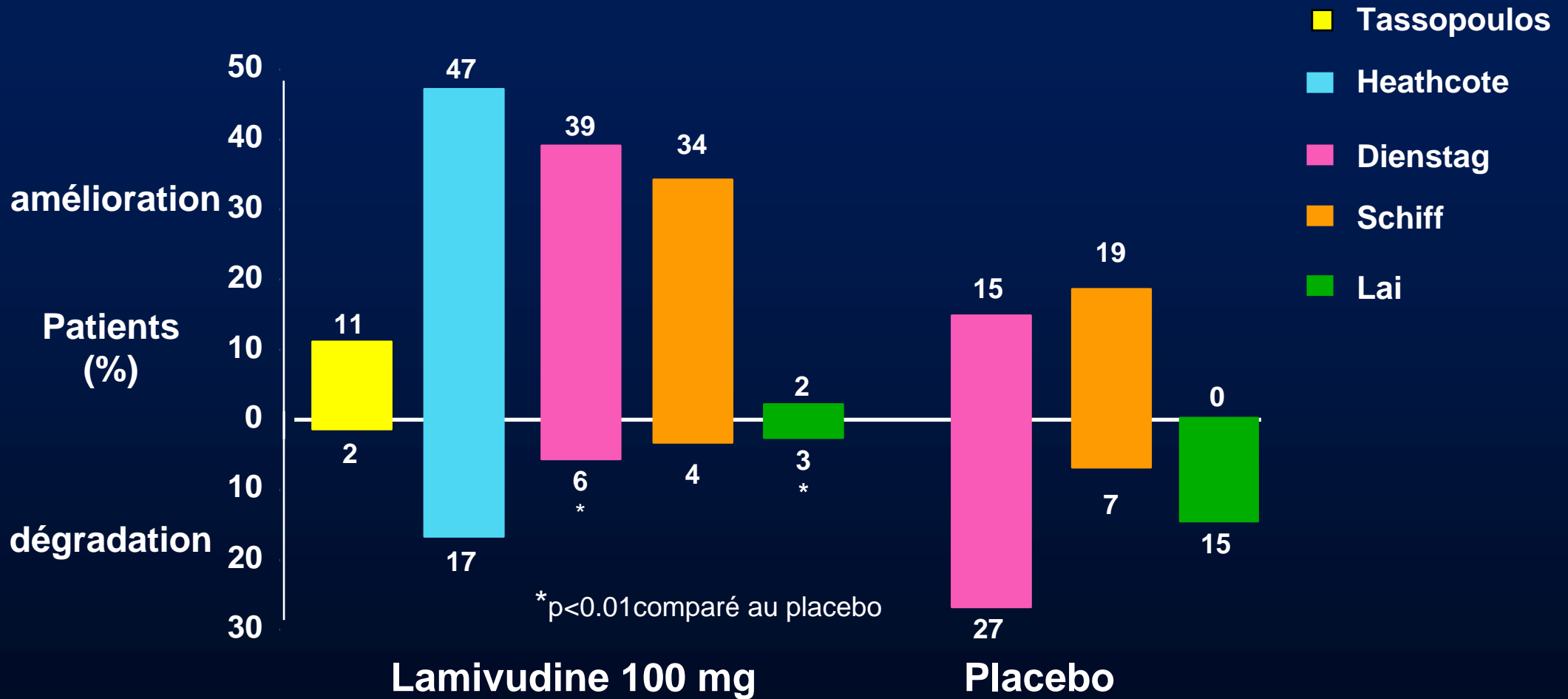
Traitement de l'hépatite B

Lamivudine: séroconversion HBe/antiHBe



Traitement de l'hépatite B

Lamivudine: réduction de la fibrose



- Ranked assessment of changes in liver fibrosis
- ITT_m population: patients lacking either biopsy excluded
- All treatment arms for 52 weeks

Limites du traitement de l'hépatite B par lamivudine

- **Rechutes à l'arrêt à 1 an (75%)**

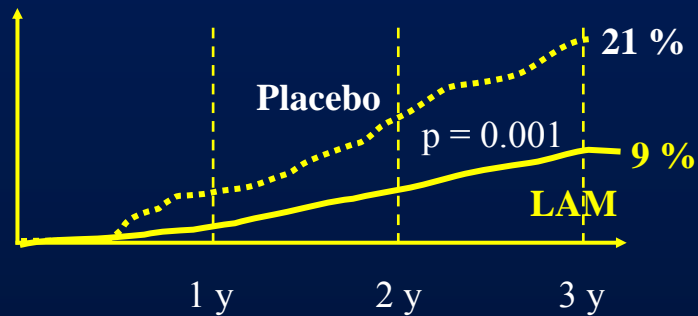
- **Résistance virale (mutation YMDD): 15%/an**

	% séroconversion HBe/antiHBe	% Echappement (YMDD)
1 an	20	24
2 ans	30	38
3 ans	40	53
4ans	47	67

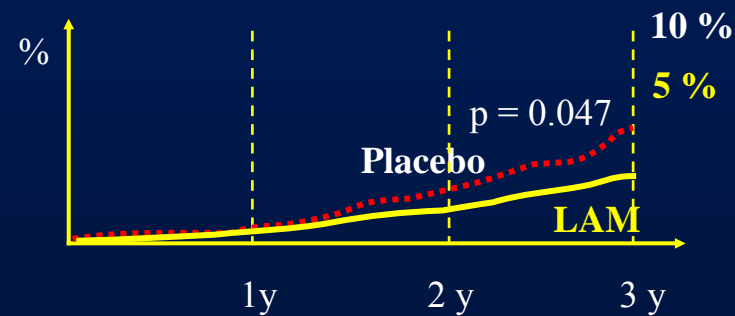
Effacité long terme de la lamivudine

Randomized study of lam. vs placebo in 651 patients with HBV-related severe fibrosis (Ishak ≥ 4)

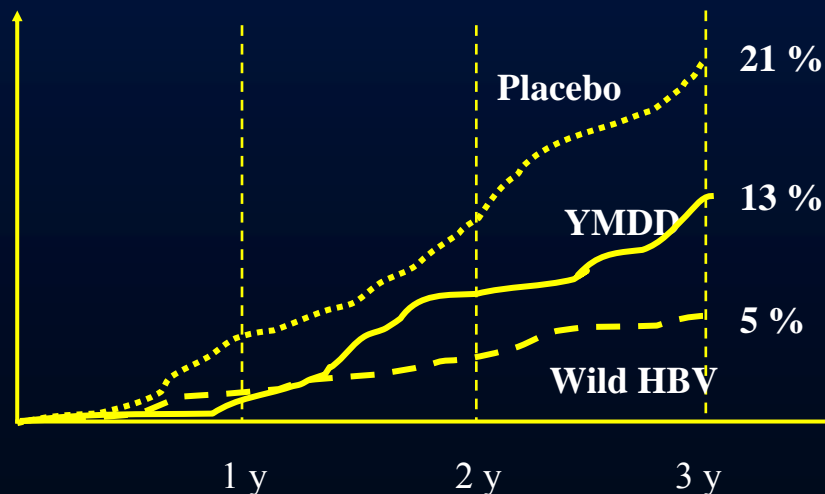
ITT disease progression



Hepatocellular carcinoma



ITT disease progression

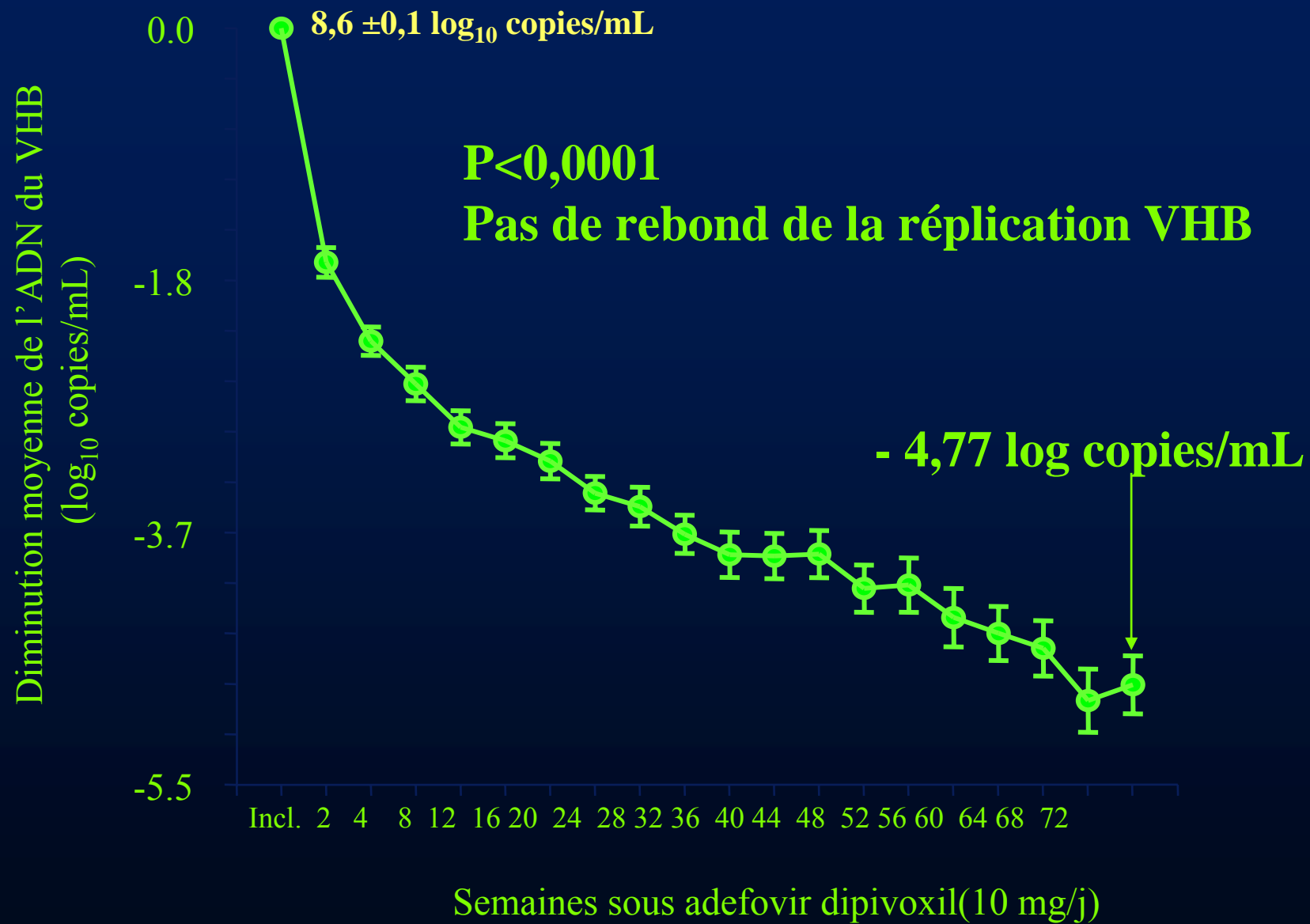


Placebo n = 215
YMDD n = 209 (49 %)
Wild type n = 221

YF Liaw et al, Abstract 220 AASLD 2003

Adéfovir (Hepséra®)

VIH/VHB et Adéfovir: résistance à la lamivudine



Adefovir en primo-traitement

	AgHBe+	Ag HBe-
Diminution de l'ADN VHB (log)	- 3,5	- 3,9
Normalisation ALT	48 vs 16%	72 vs 29%
Séroconversion HBe	12 vs 6%	-----
Amélioration Histologique	53 vs 25%	64 vs 33%

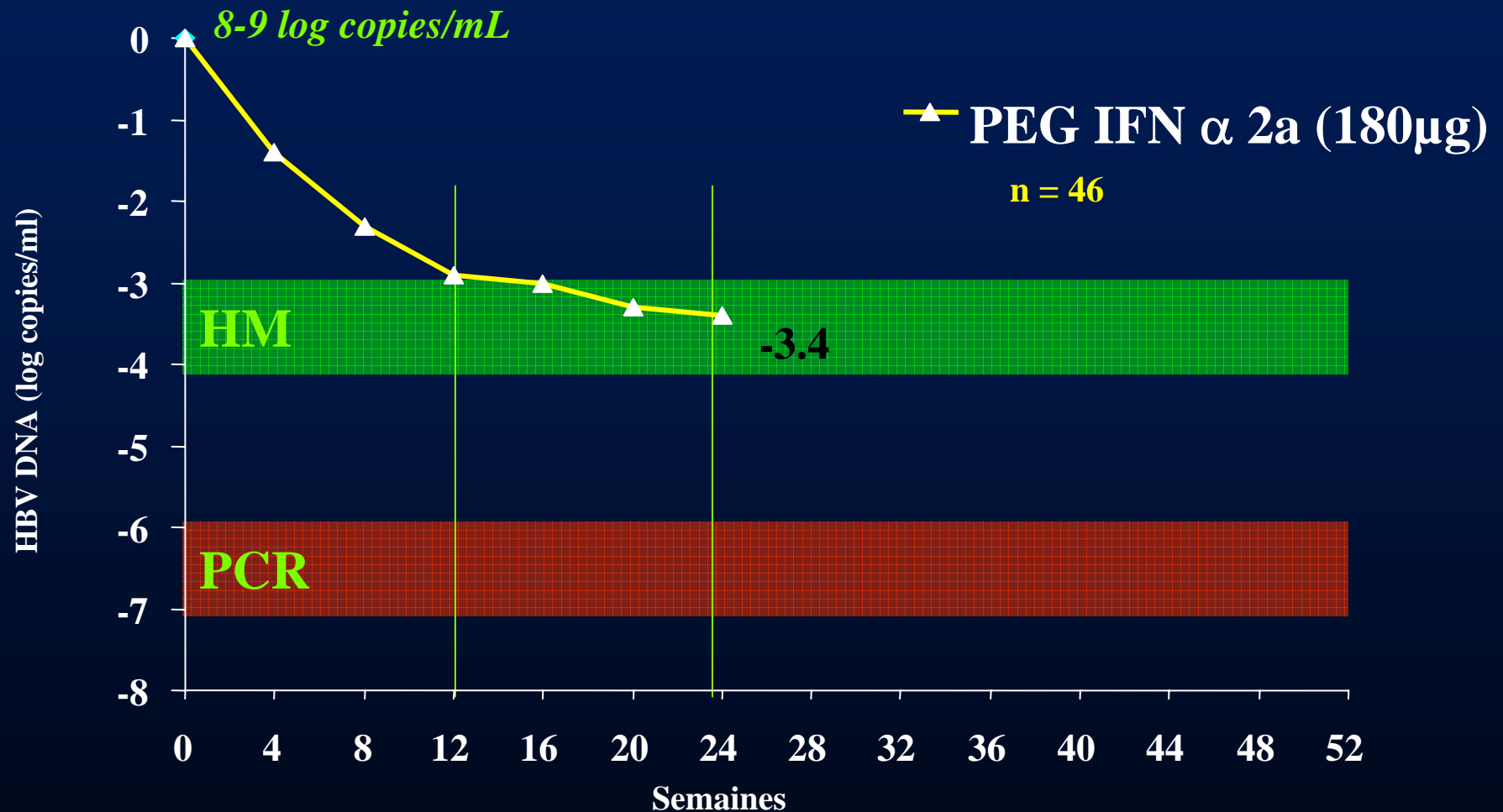
Pas de mutation significative à 48, 72 & 94 semaines

3.9 % de résistance génotypique détectée à 144 semaines

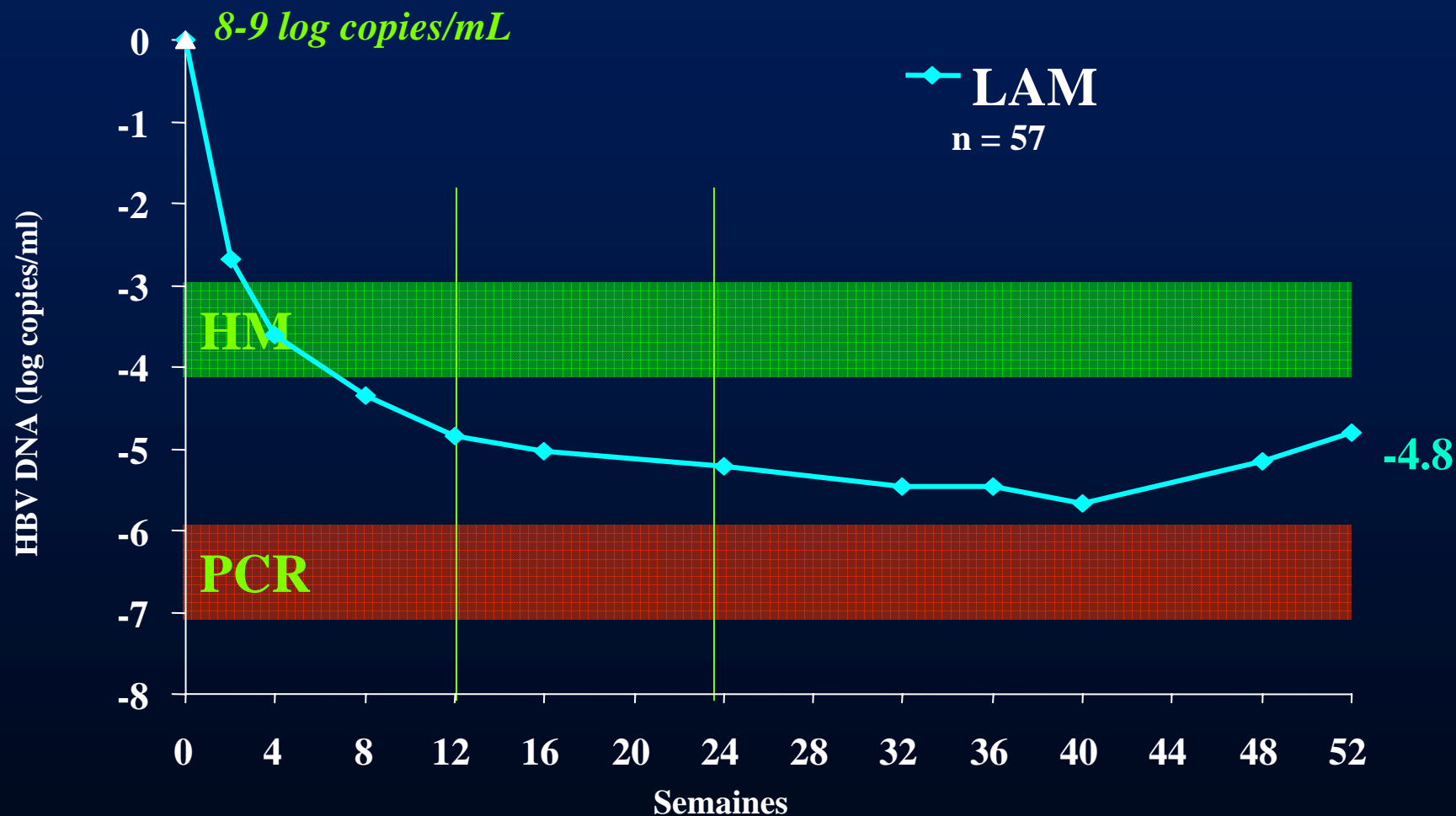
Marcellin et al. N Engl J Med 2003

Interféron/lamivudine/Adéfovir: en résumé

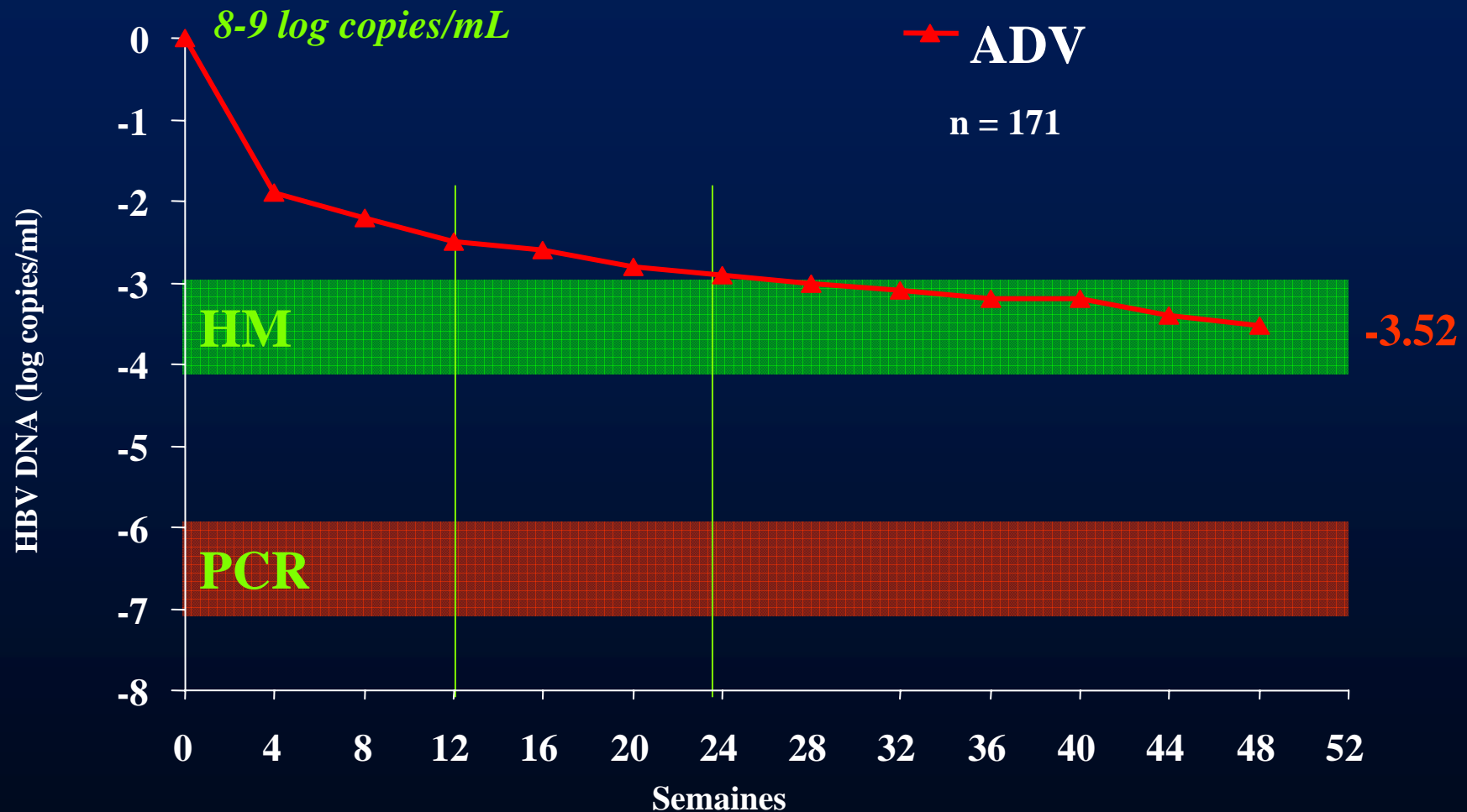
Efficacité virologique: Diminution du DNA VHB (patients Ag Hbe +)



Efficacité virologique: Diminution du DNA VHB (patients Ag Hbe +)



Efficacité virologique: Diminution du DNA VHB (patients Ag Hbe +)

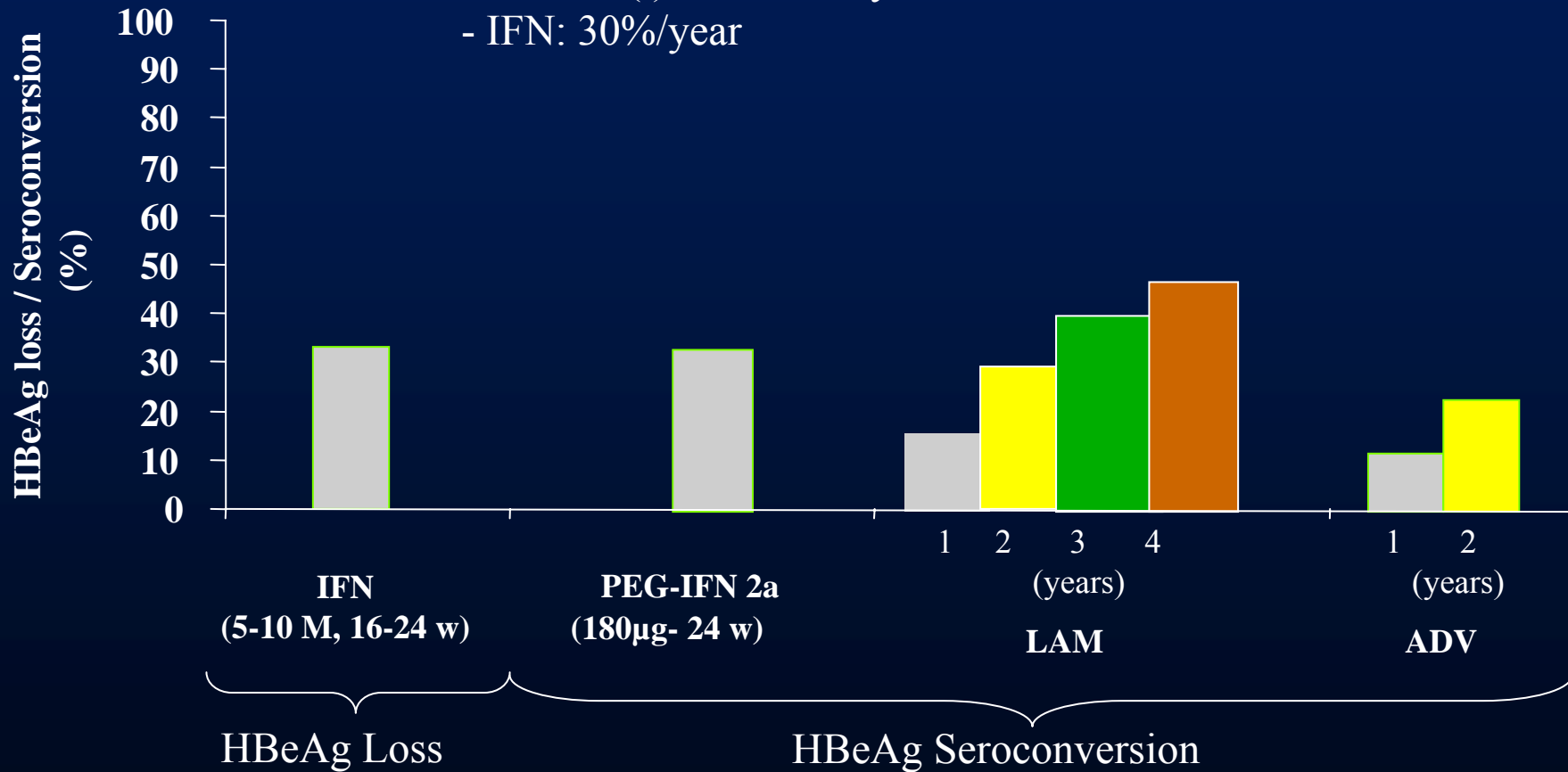


Effacité “sérologique”: perte de l’Ag HBe

HBe/antiHBe seroconversion: control of replication

- Nucleos(t)ides: 10% / year

- IFN: 30%/year

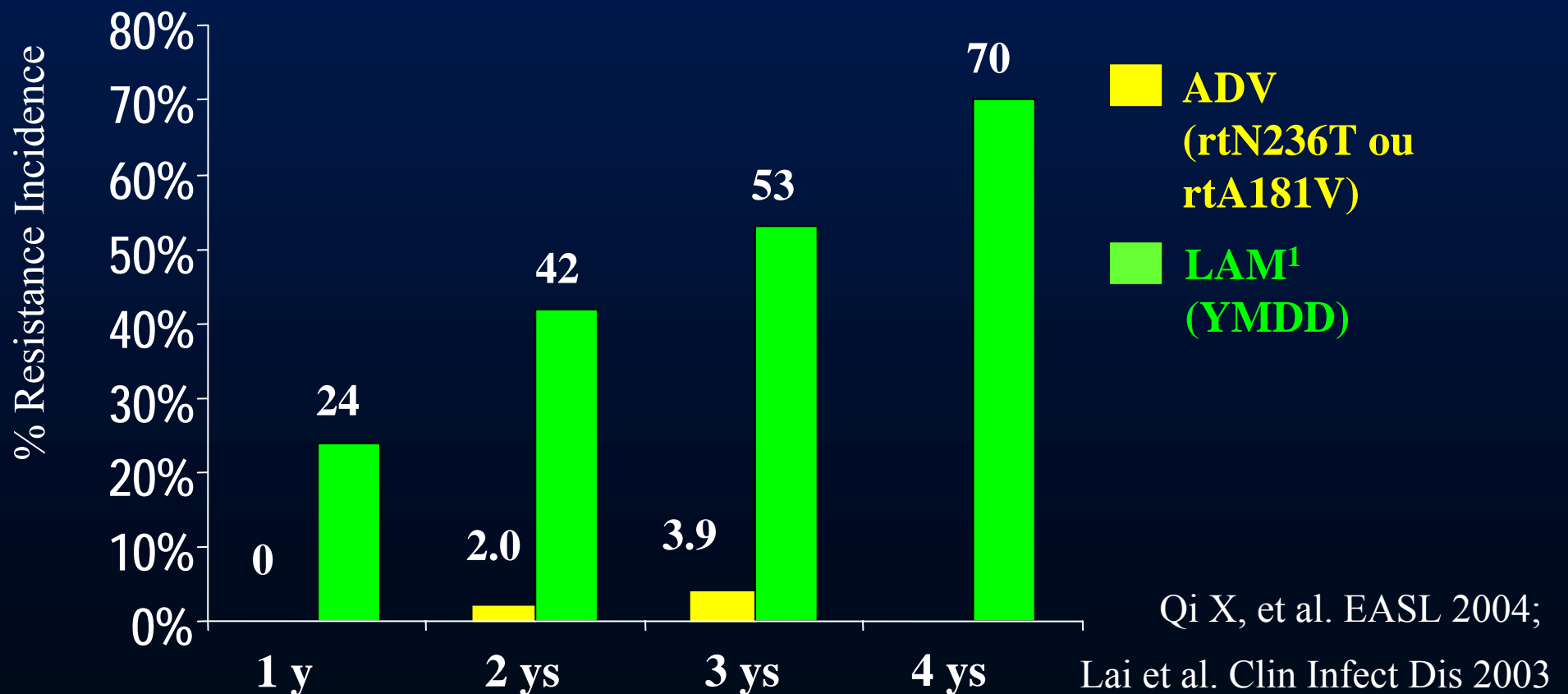


Wong DKH et al. *Ann Intern Med.* 1993. Cooksley et al. *EASL.* 2002.

Marcellin P et al. *N Engl J Med.* 2003. Lai CL et al. *N Engl J Med.* 1998.

Analogues nucléos/tidiques: limites

- rechute après arrêt du trt conduit 1 an (75 %)
- Résistance virale



Comment traiter une hépatite chronique B en 2004

Peg-Interferon

Lamivudine

Adéfovir

**Efficacité
virologique**

++

++

++

**bénéfice
histologique**

++

+++

+++

Durabilité

+

?

?

Effet secondaire

+

0

0

Coût

++

++

+++

Nouveaux traitements de l'hépatite B

Analogues nucléos(t)idiques

- **Entécavir**
- **Emtricitabine (FTC)**
- **Tenofovir**
- **Clevudine (L-FMAU)**
- **B-L-nucléosides (L-dT, L-dC, L-dA)**

Combinaison thérapeutique

- **combinaison d'analogues ?**
- **combinaison IFN pegylé –analogue**
- **trt séquentiel IFN pégylé/analogues**

Antisens

Ribozymes

Immunomodulation (vaccinothérapie ADN)

Réponse virologique chez les patients HBeAg+

Entecavir

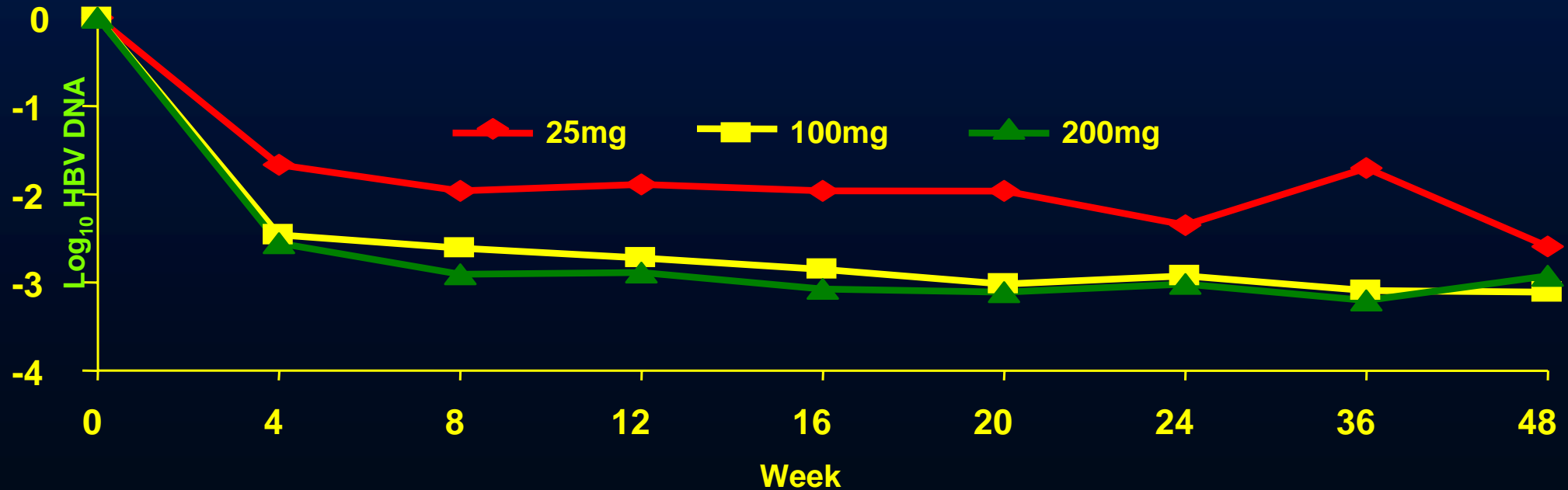
- Étude de phase II randomisée, contrôlée en double aveugle entécavir vs placebo
- 216 patients, hépatite chronique B, Ag HBe + (96 %)
 - Entécavir (ETV) : 0,1 mg/j per os pendant 28 jours : n = 69
 - Entécavir (ETV) : 0,5 mg/j per os pendant 28 jours : n = 72
 - Placebo : n = 71

	Réponse virologique à J28		
	ETV : 0,1 mg	ETV : 0,5 mg	Placebo
Diminution ≥ 2 log par bDNA ou non détectable par bDNA et diminution ≥ 2 log en PCR	59/69 (86 %)	67/72 (93 %)	2/71 (3 %)*

* ETV vs placebo, $p < 0,0001$

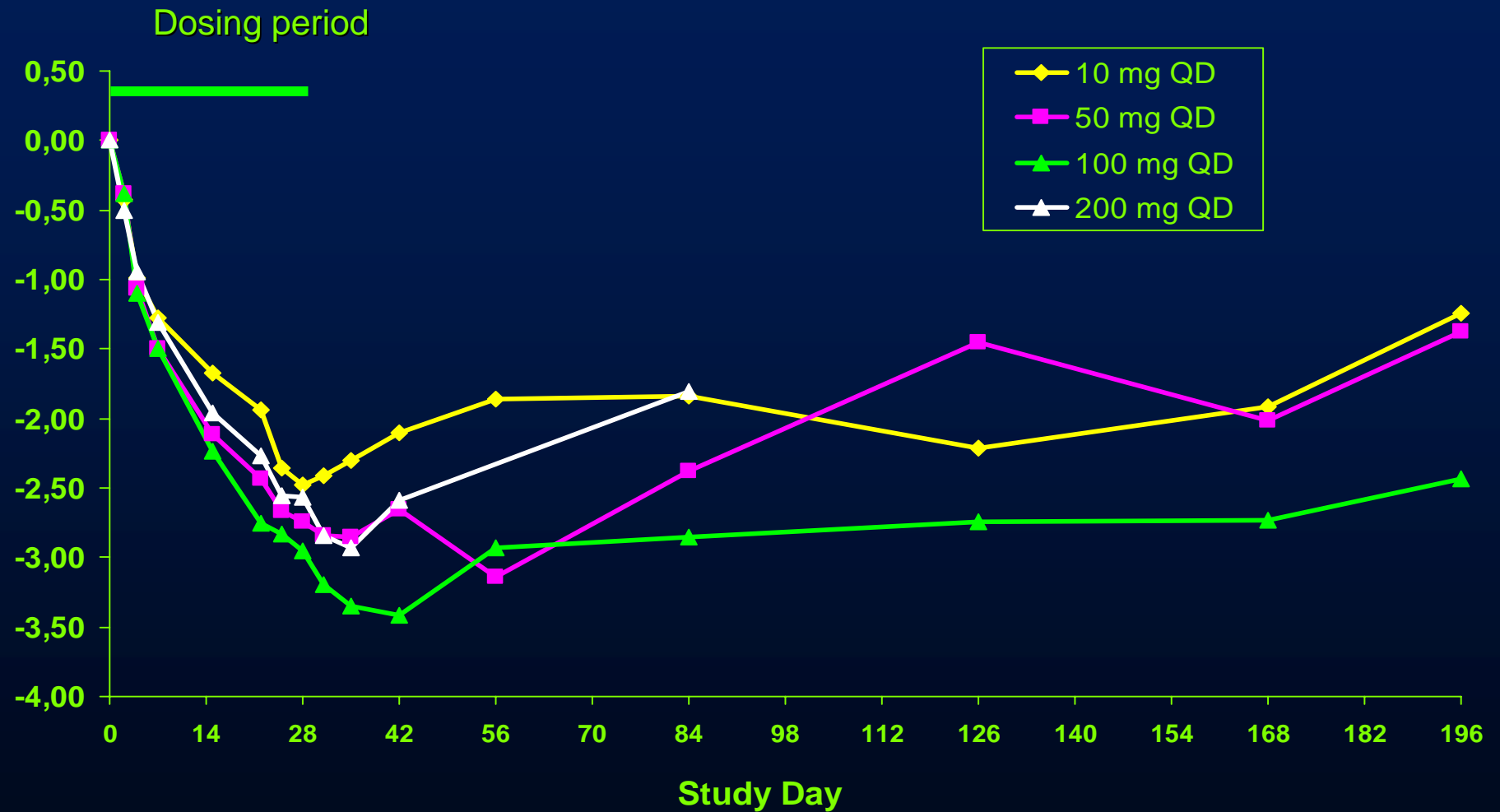
FTC - Emtricitabine (Essai FTCB-102)

Parameter	FTCB-102 Cohort			Total
	25 mg	100 mg	200 mg	
HBV DNA < LOD (4700)	12/32 (38%)	14/33 (42%)	20/33 (61%)	46/98 (47%)
HBeAg loss (W48)	7/22 (32%)	11/29 (38%)	13/26 (50%)	31/77 (40%)
Seroconversion to anti-HBe (W48)	5/22 (23%)	7/29 (24%)	6/26 (23%)	18/77 (23%)

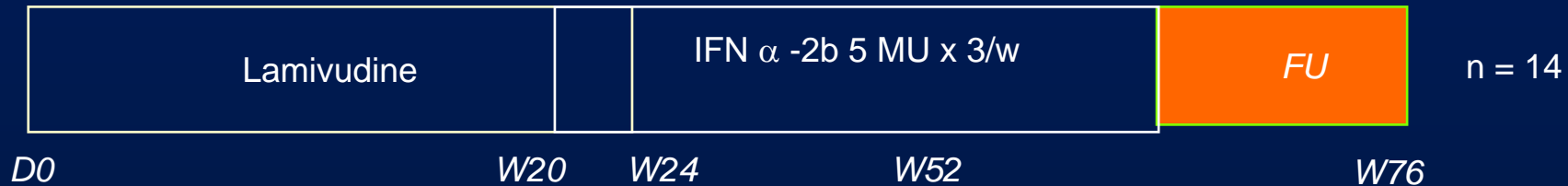


Hépatite B

Clevudine (L-FMAU)

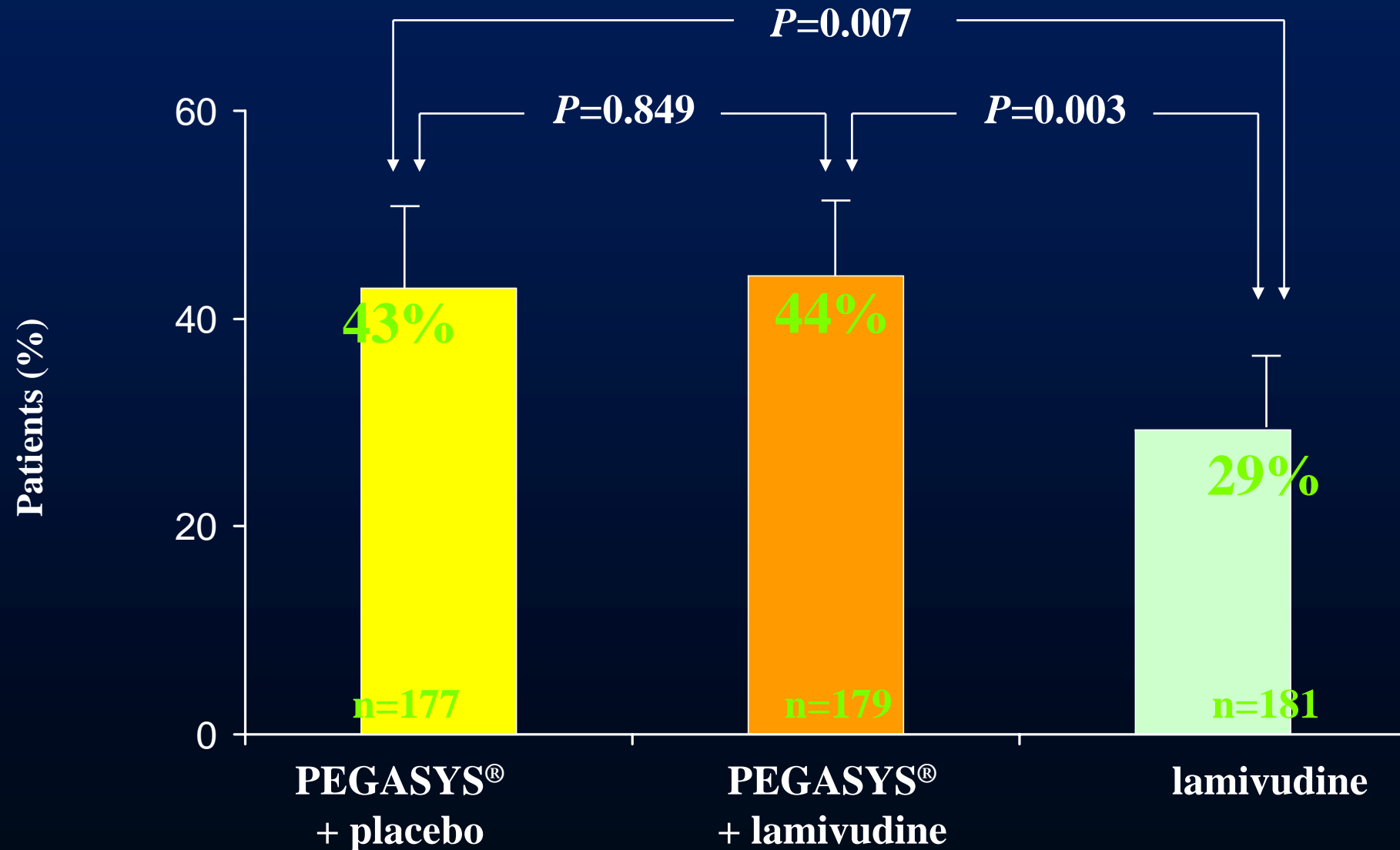


Traitement séquentiel Interféron/ lamivudine



	M6 <u>End of lam</u>	M12 <u>End of IFN</u>	M18 <u>Post tt</u>
Normal ALT	8/14	8/14	8/14
HBV-DNA-	13/14	9/14	8/14
HBe	2/11	5/11	5/11
seroconversion			
HBs	0/14	3/14	3/14
seroconversion			

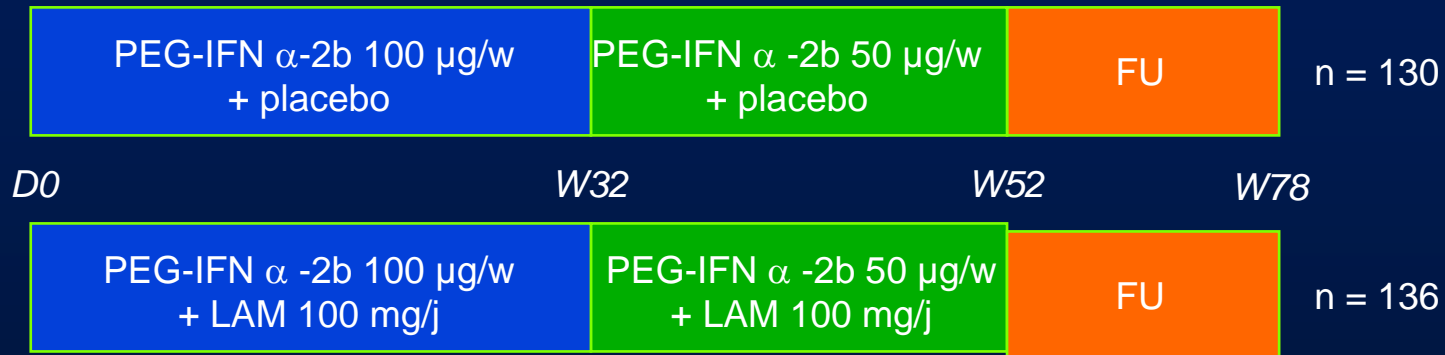
HBV DNA <20,000 cp/mL at End of Follow-up (Week 72)



Peg-IFN vs Lam in HBe+

Randomized controlled study PEG-IFN α -2b vs PEG-IFN α -2b + LAM

266 patients Ag HBe+, ALT > 2N



	Week 52		Week 78	
	PEG-IFN α -2b	PEG-IFN α -2b + LAM	PEG-IFN α -2b	PEG-IFN α -2b + LAM
ADN-VHB < 400	10 %	33 %	7 %	9 %
normal ALT	34 %	51 %	32 %	35 %
HBe- negat.	29 %	44 %	36 %	35 %
HBs-Ag negat.	5 %	7 %	7 %	7 %

Combinaison d'analogues

Telbivudine (LdT) vs lamivudine (LAM) vs LdT + LAM Results at 1 year of therapy

● Phase II b randomized controlled study evaluating efficacy and safety of a 52 weeks-Tt in 104 patients with Hbe+ chronic hepatitis B

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

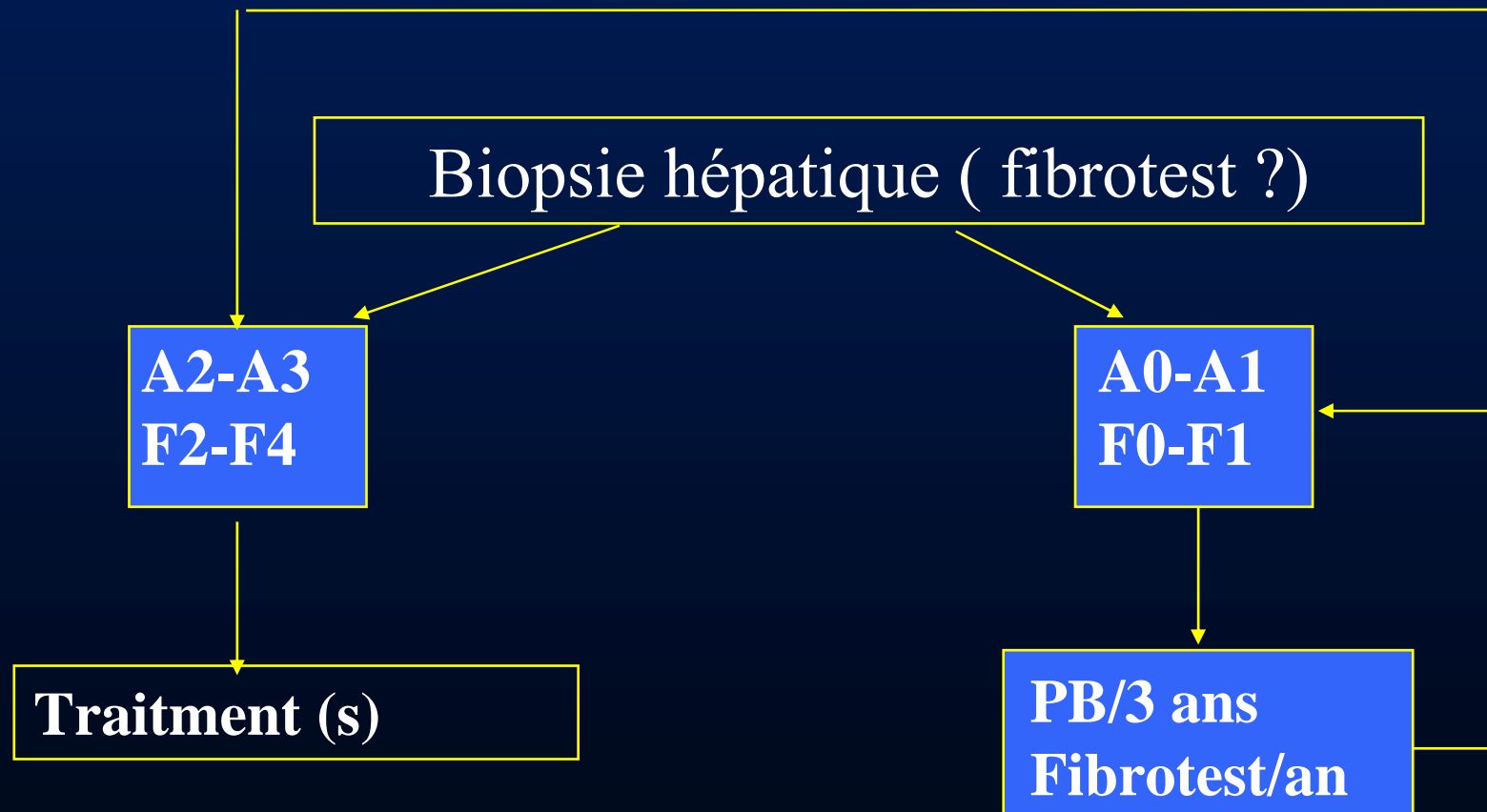
	LAM	LdT	LdT + LAM
HBVDNA decrease	- 4.57 log	- 6.09 log*	- 5.99 log*
PCR -	32 %	64 %*	49 %
Normal ALT	63 %	86 %*	78 %
Ag HBe neg.	28 %	33 %	17 %

*p = 0.05 vs LAM

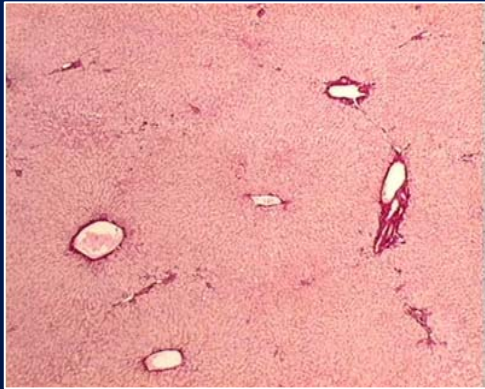
Lai CL et al, abstract 219, AASLD 2003

En pratique

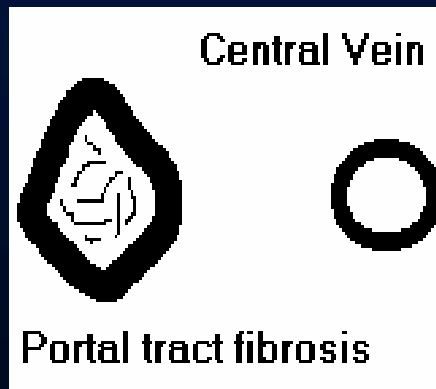
Prise en charge d'une hépatite chronique B



METAVIR : Fibrose



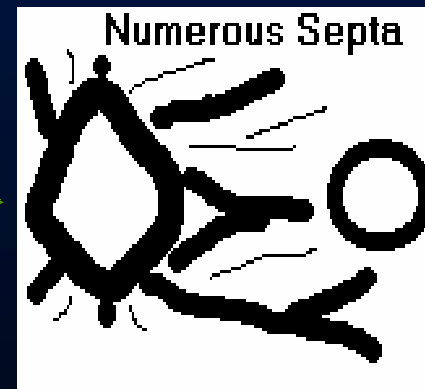
F0



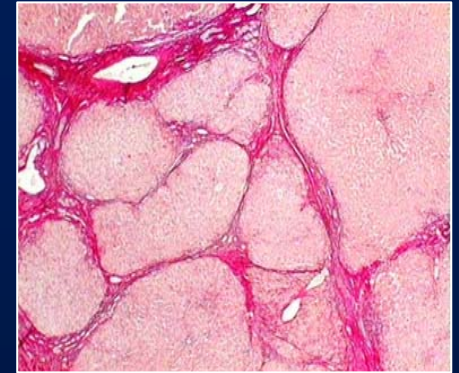
F1



F2



F3



F4

Traitement de l'hépatite B: que proposer ?

Première ligne : interféron pégylé

M3

Décroissance significative
du DNA viral (>2 log)

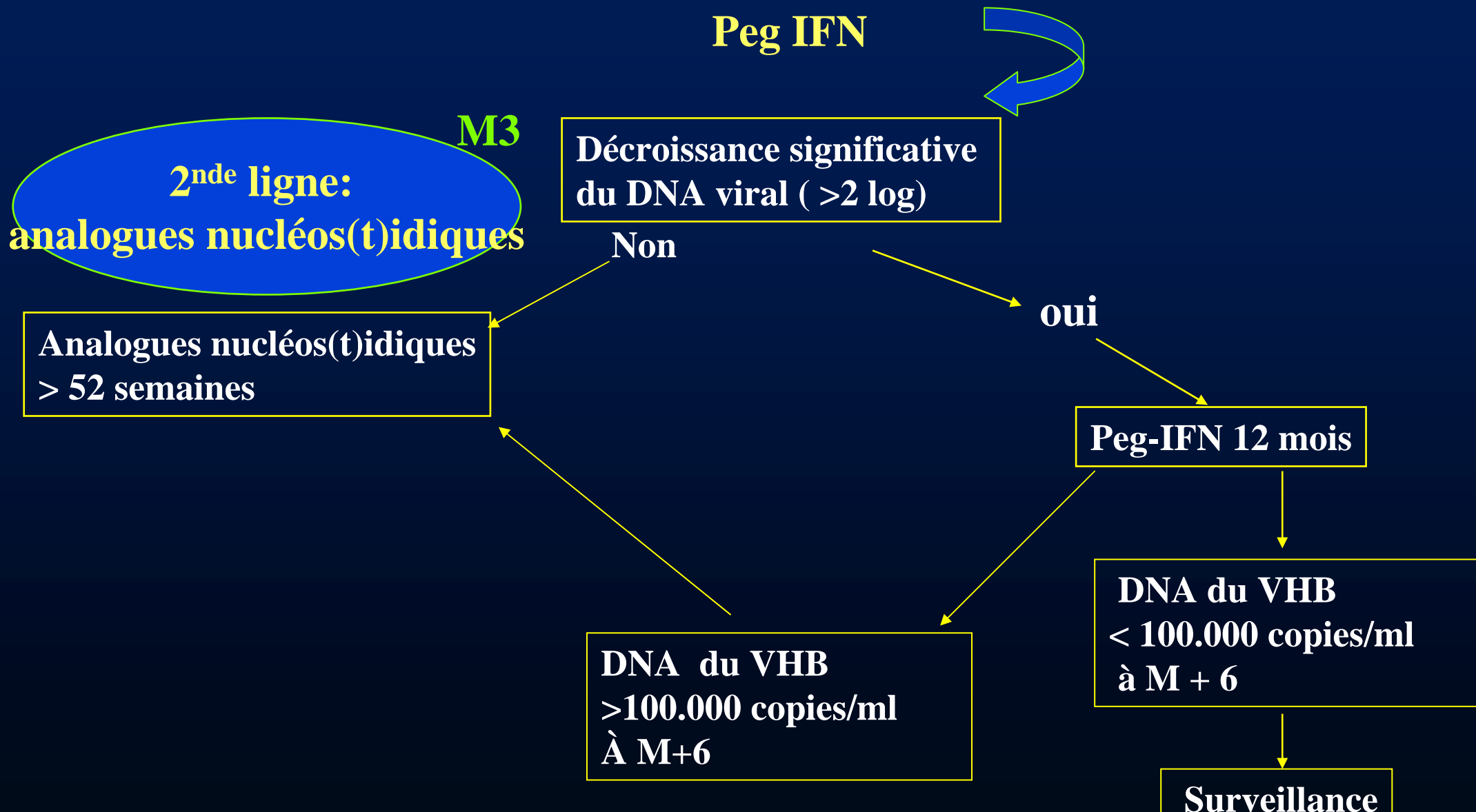
oui

Peg-IFN 12 mois

DNA du VHB
< 100.000 copies/ml
à M + 6

Surveillance

Traitement de l'hépatite B: que proposer ?



Traitement de l'hépatite chronique B

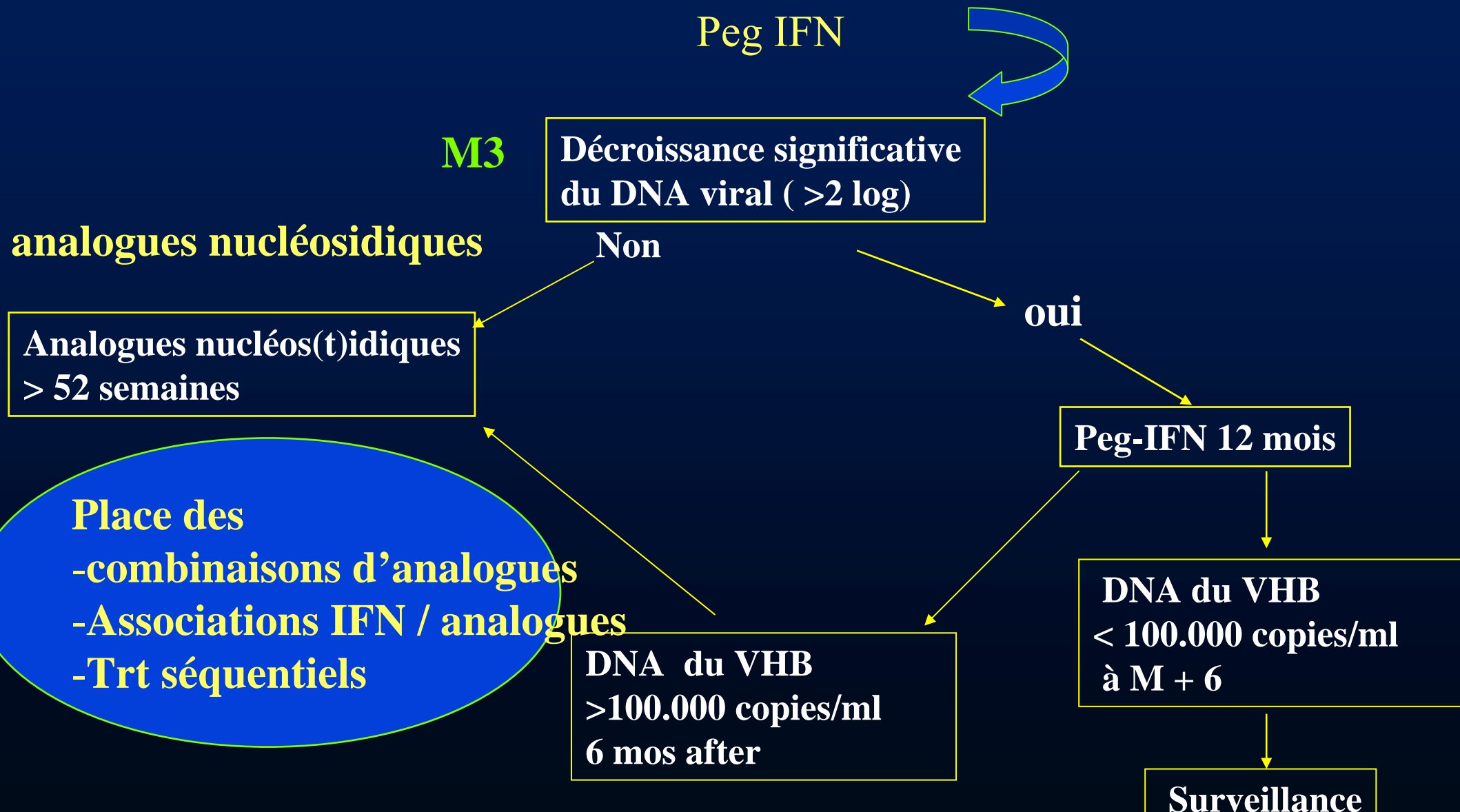
Première lignes:
analogues nucléosidiques

Nucleosidic > 156 weeks
analogs

Quand?

- Patients cirrhotiques (ou F3)
- Patients immunodéprimés (transplantés, VIH, etc)
- CI à l'interféron
- Échec IFN antérieur
- Refus IFN

Traitement de l'hépatite B: que proposer ?



Hépatite B

Conclusions

- L'infection par le VHB est grave et fréquente
- Sa physiopathogénie est immuno-médiée
- L'infection chronique justifie une biopsie hépatique pour évaluer les indications thérapeutiques éventuelles (interféron pégylé, adéfovir ou lamivudine)
- La vaccination antiVHB est efficace
 - Eradication du VHB

Vaccination anti VHB

Rationnel pour une prophylaxie active

	<u>Fréquence</u>	<u>Hépatite fulminante</u>	<u>Chronicité</u>
<u>VHB*</u>	0,3-15%	1/100	2,5-90%
<u>VHD</u>	5-70% AgHBs+	5% (coinfection)	90% (surinfection)

* 350 000 000 porteurs chroniques du VHB

* 2 milliards en contact

Vaccination anti VHB

Rationnel

Quelques chiffres

en France 0,2% portage chronique du VHB
(100 000)

7800 hépatites aiguës en 1994, 3100 en 1996, 2000 en 2002

100 nouveaux cas/an d'hépatites chroniques

15 hépatites fulminantes/an

>1000 décès/an

dans le monde

350 millions de porteurs chroniques

Carcinome hépatocellulaire = 7^{ème} cancer

1 200 000 des enfants nés en 1985 mourront du VHB

Vaccination anti VHB

efficacité

- Sérovaccination des nouveaux-nés: réduction de 85% du portage
65-90% → 3-15%

- Réduction de l'incidence après AES
33% (Ig) → 4% (vaccin)

- Réduction de l'incidence du carcinome hépatocellulaire

Singapour § 27,8* 1978-82

19* 1988-92

Taiwan §§ 0,7* 1981-86

0,57* 1986-90

0,36* 1990-94

* pour 100 000

§ hommes

§§ enfants de 6-14 ans

Vaccination anti VHB et Affection démyélinisante Conférence de consensus 2003

- **Chez l'enfant:** aucun signal de pharmacovigilance et aucun argument en faveur d'une association entre la vaccination contre le VHB et les pathologies démyélinisantes.
- **Chez l'adulte:** les études épidémiologiques publiées et de qualité méthodologiques fiables n'ont pas montré d'association convaincante, mais ne permettent pas d'exclure formellement d'exclure une association de faible ampleur entre la vaccination contre le VHB et les pathologies démyélinisantes.
- Absence de preuve expérimentale.
- **Evaluation du rapport bénéfice risque en faveur de la vaccination**

Vaccination antiVHB: qui vacciner?

- **Légale:** personnel de santé
nouveaux-nés de mère infectée
- **Recommandée:** nouveaux-nés
pré-adolescents
usagers de drogues
sexualité “à risque”, sujets adeptes de piercing....
voyageurs et famille de patient AgHBs +
sujets "médicalisés"
Personne infectées par le VIH ou le VHC
Patients transfusés chroniques, hémodialysés
Patients en attente de greffe
Personne travaillant dans structures pour handicapés mentaux
- **Idéale:** **universelle** (vaccination de tous les nourissons)
→ **Bénéfice collectif et individuel**

Vaccinations et virus hépatotropes

Avantages et inconvénients

Vaccination antiVHB: schémas vaccinaux

	JO	M1	M3	M 6	M18	
• Enfants de mère Ag HBs -	*	*		*		
• Enfants de mère A Hbs + >2Kg	*	*		*] + Ig HBV 0,5 ml
• Enfants de mère A Hbs + <2Kg	*	*	*	*		
• Enfant/adolescent < 20ans	*	*		*		
• Enfants 11-15 ans	*		*			
• Adulte	*	*		*		

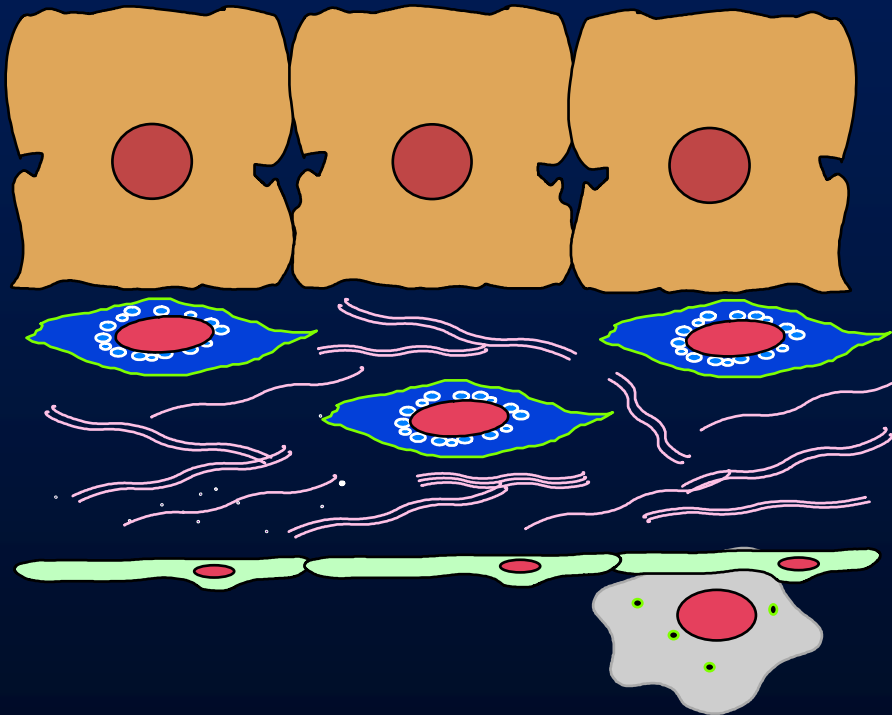
Patients immunodéprimés, hémodialysés, non répondeur à la vaccination

- Distinguer les non répondeur des « perdus » de l'ac HBs (réponse anamnestic)
 - Refaire une injection de vaccin et dosage Tx Ac HBs à S4-12 (> 10 UI ?)
 - Si Ac HBs⁺ → refaire schéma vaccinal (3 injections) et doses Ac HBs .
 - Si échec: schéma vaccinal avec haute doses (40 microg)
schéma vaccinal en intradermo (?)

Fibrotest-Actitest

In Situ

Liver Injury



Scar Matrix

Activated Stellate Cells

In Serum

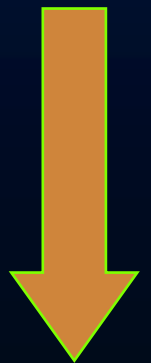
Alpha2Macroglobulin

Total Bilirubin

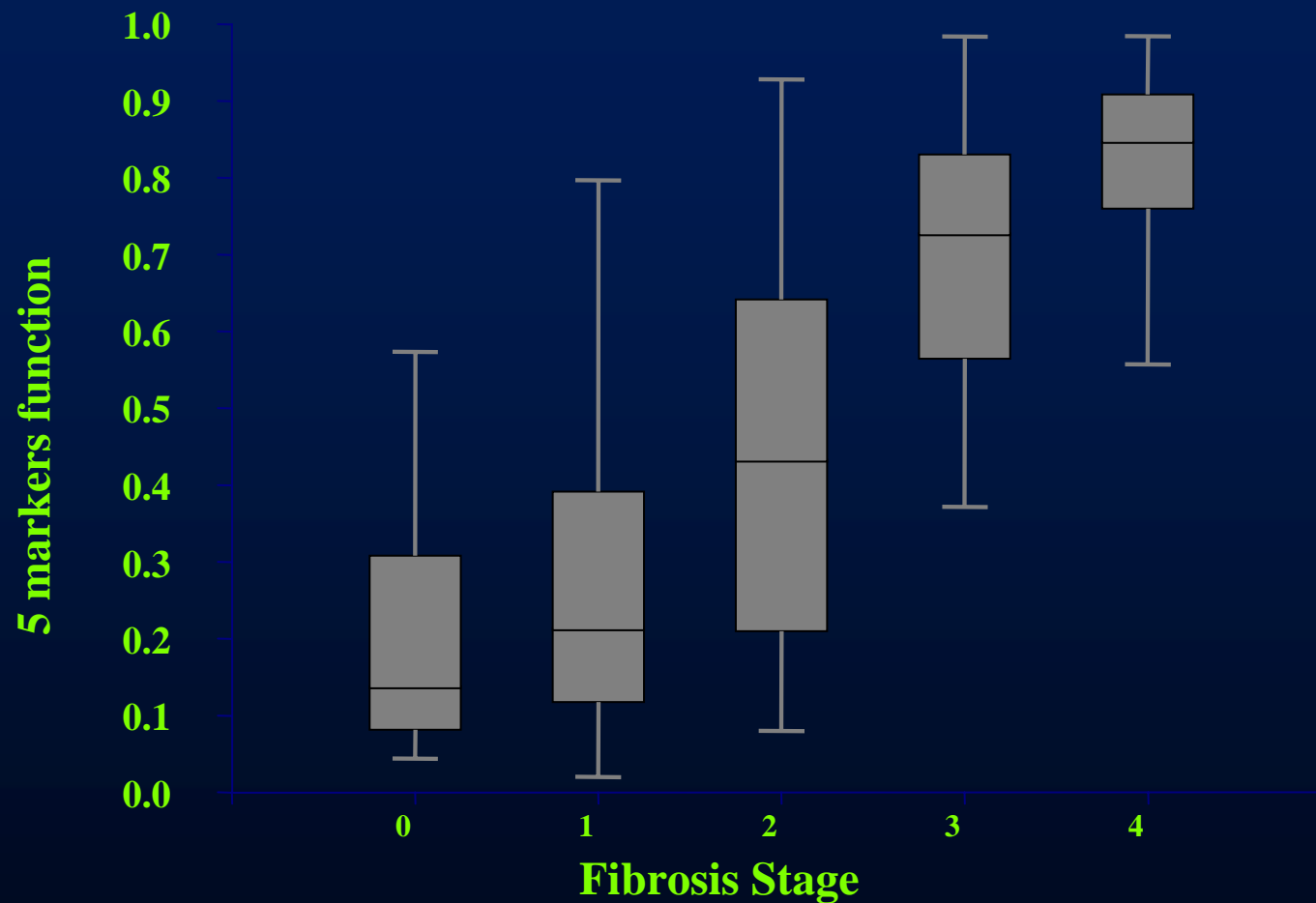
Gamma GT

Apolipoprotein A1

Haptoglobin



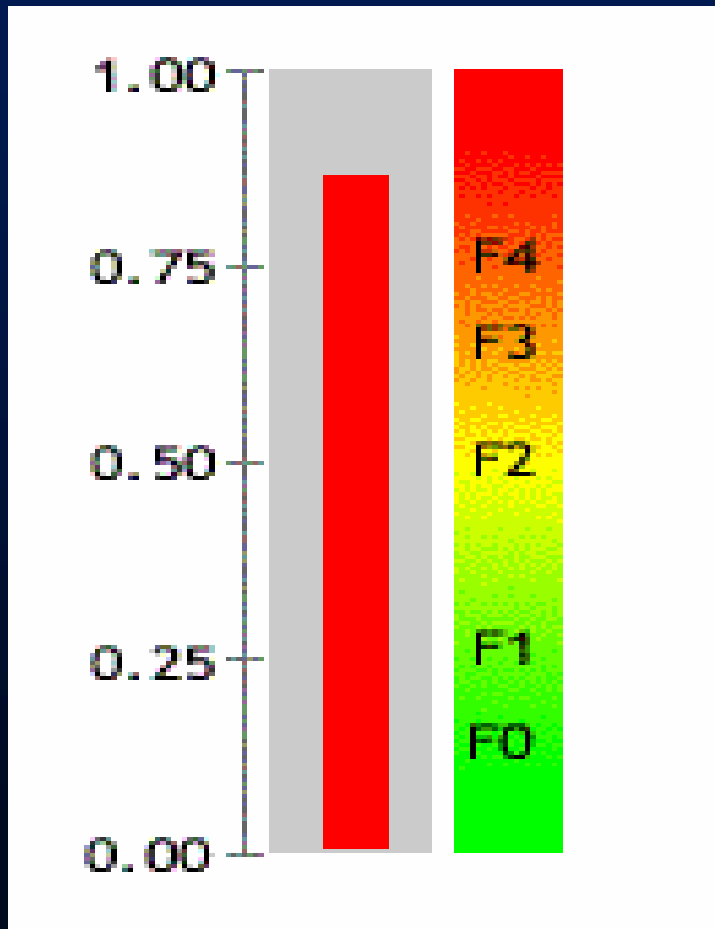
Fibrotest et score de fibrose



Imbert-Bismut et al. Lancet 2001;357:2069-75

Fibrotest: Rendus des résultats

Fibrotest



Actitest

