

Traitement préemptif de la réactivation virale B

Vincent Mallet, MD, PhD
Université Paris Descartes
Unité d'Hépatologie, INSERM. 567
Hôpital Cochin - Paris

La problématique

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

La problématique

- Homme de 65 ans, né au Laos
- Lymphome folliculaire stade IV
- AgHBs +
- Question: quels examens avant de débiter 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

- Homme de 65 ans, né au Laos
- Lymphome folliculaire stade IV
- **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

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

La problématique

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

La problématique

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

La problématique

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

La problématique

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

La problématique

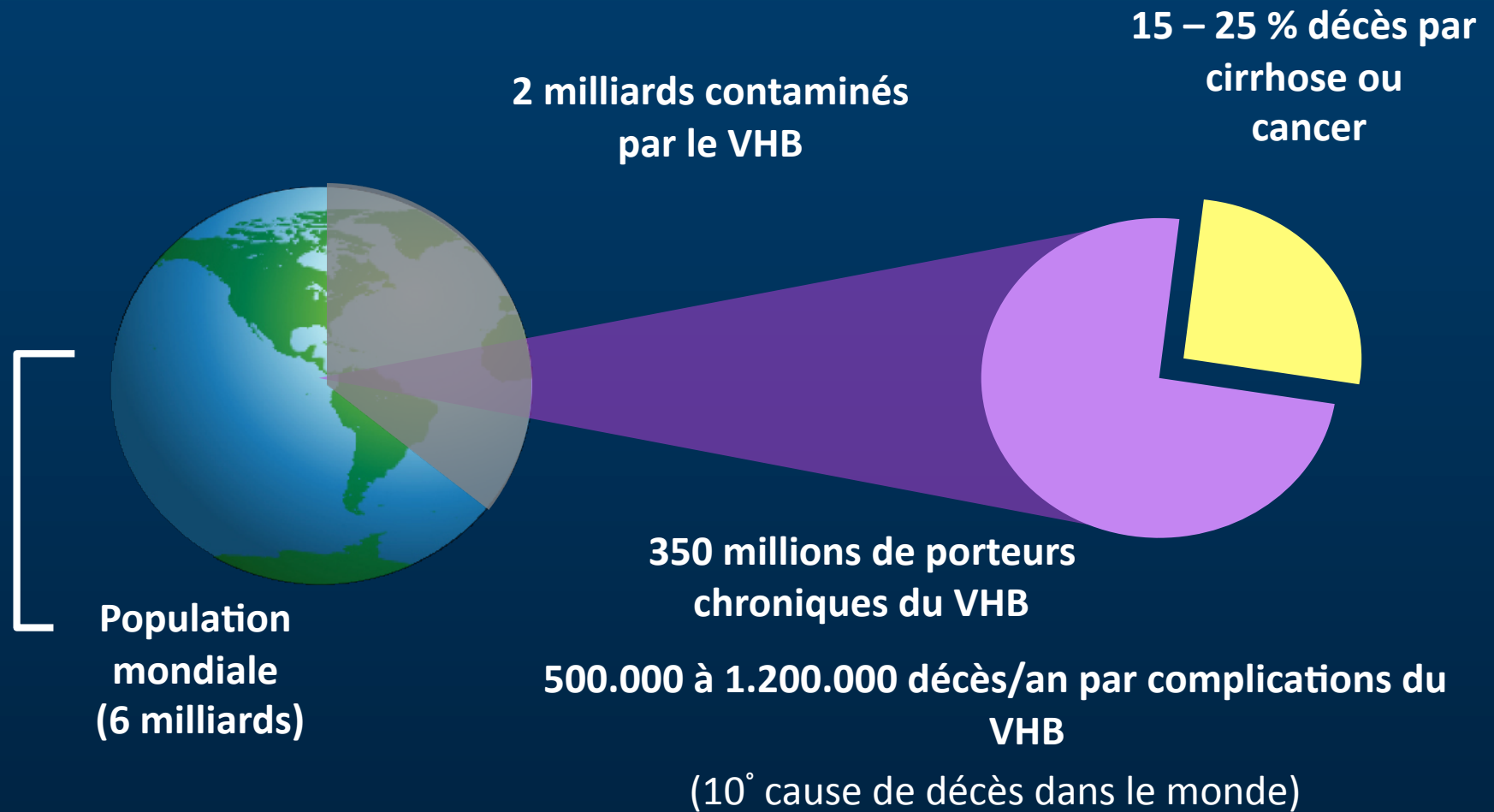
- Homme de 65 ans, né au Laos
- Lymphome folliculaire stade IV
- **AgHBs+: Porteur inactif**
- Chimiothérapie d'induction puis cures de Rituximab (rémission complète)
- Le patient arrête la Lamivudine (myalgies)
 - ⇒ Trois mois plus tard, hépatite fulminante, ADN VHB > 8 log UI/ml, Transplantation hépatique,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

Le message

Un petit traitement préemptif vaut mieux qu'une grosse réactivation

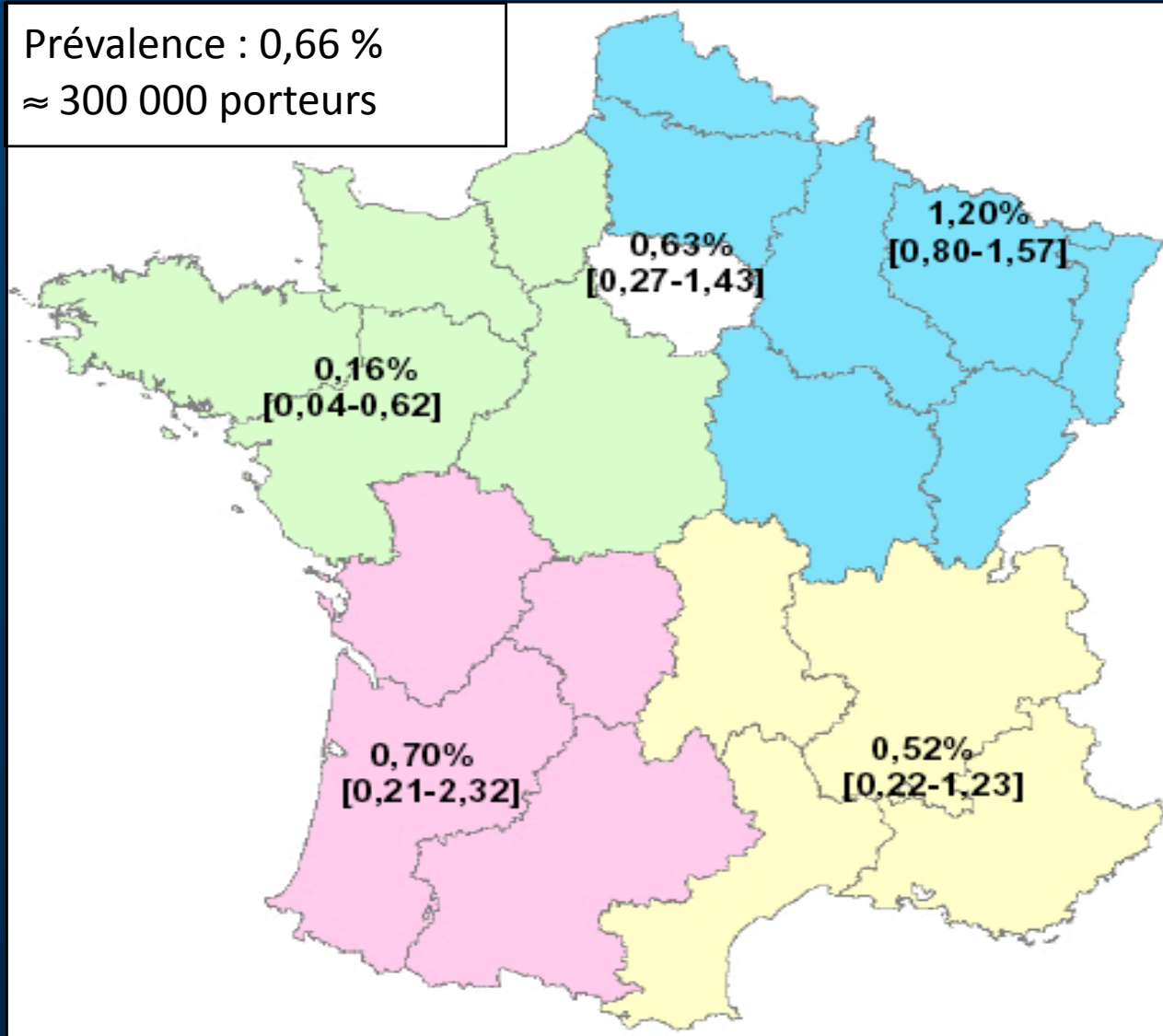
L'hépatite concerne 1/3 de la population mondiale

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



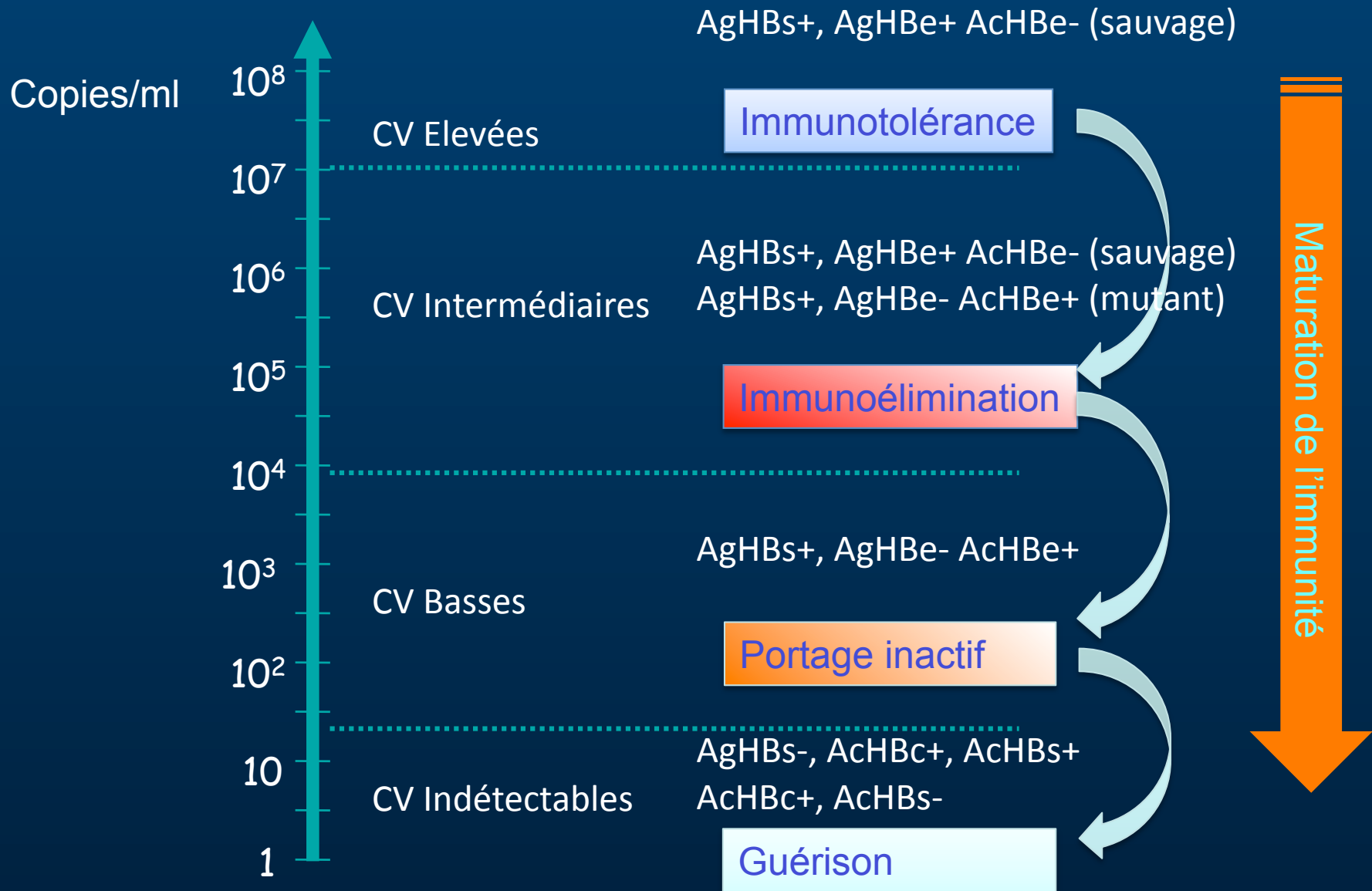
Prévalence AgHBs + en France

Prévalence : 0,66 %
≈ 300 000 porteurs

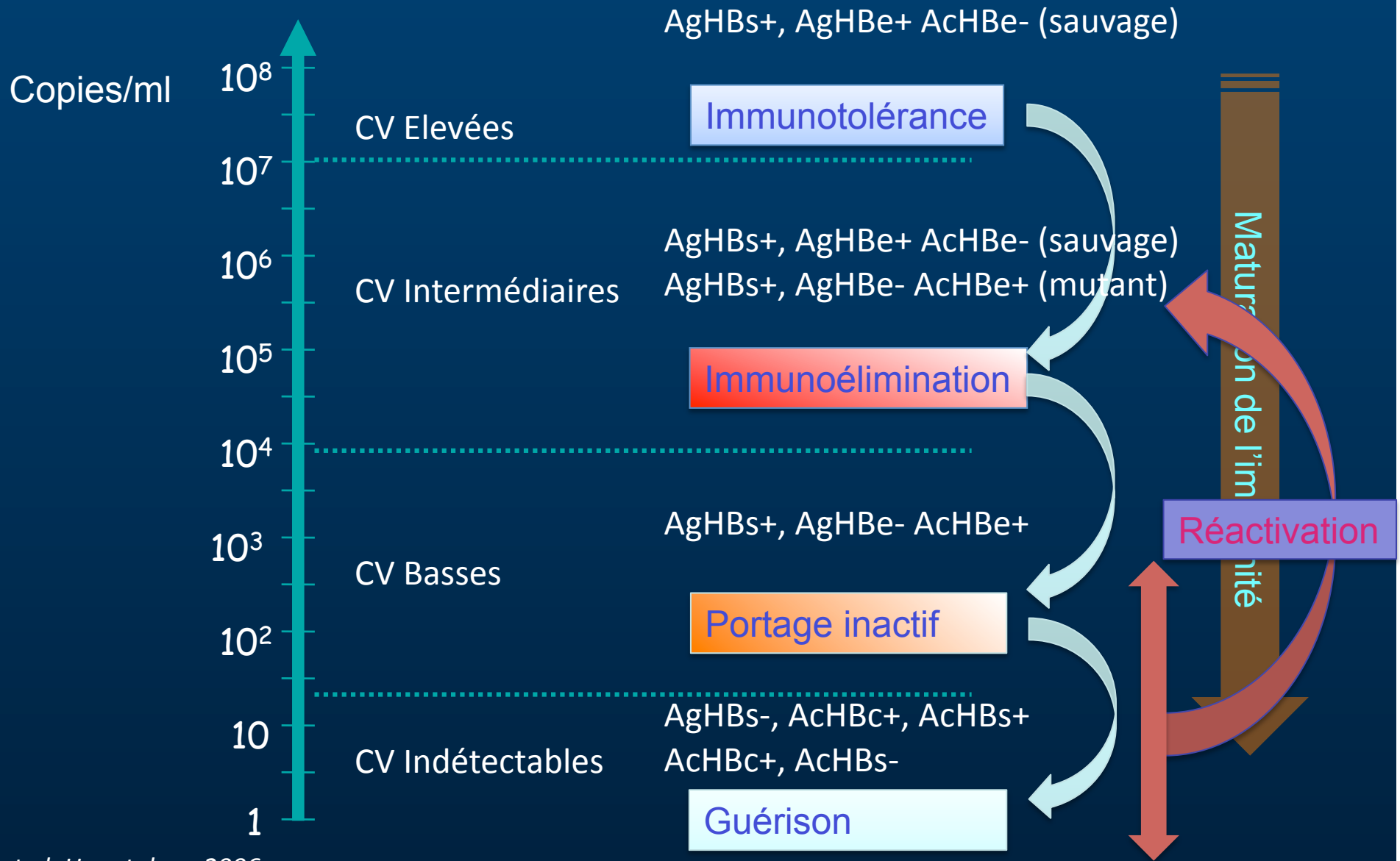


Patients ayant
« rencontrés » le VHB
Ac antiHBc + : 8,18 %

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)

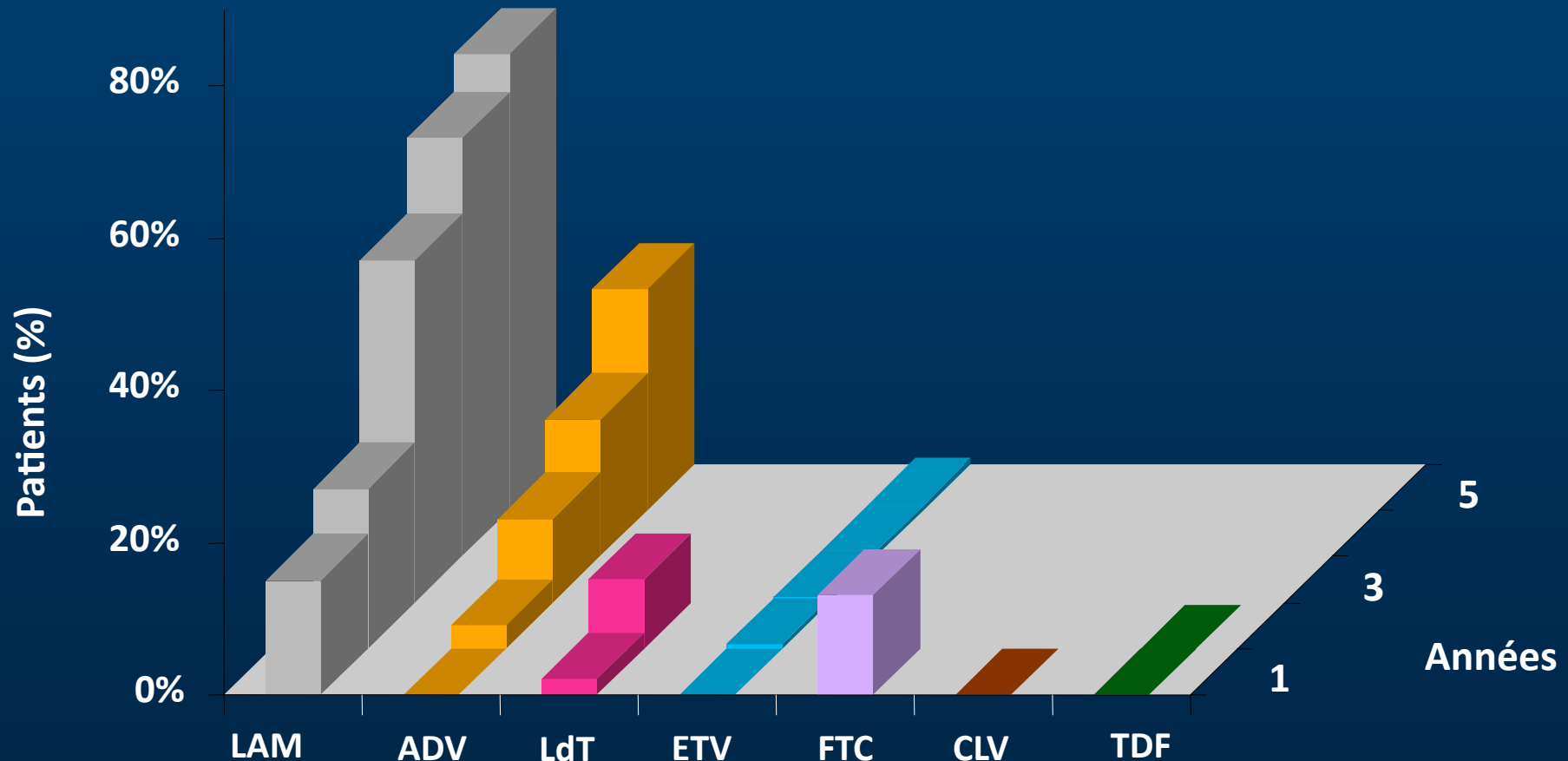
* : $p < 0,05$ vs. contrôles

Traitements anti-VHB disponibles



1991	Interféron (IFN)	
1998	Lamivudine (LAM)	Zeffix* (100 mg/j)
2000	Interférons pégylés	Pégasys* (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).

Colonno 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

Traitement immuno-suppresseur programmé

Sérologie VHB (AgHBs, Ac antiHBs, Ac antiHBc)

AgHBs – et
Ac antiHBs – et
Ac antiHBc –

Pas de risque de réactivation
Vaccination antiVHB

AgHBs – et
Ac antiHBc – et
Ac antiHBs +

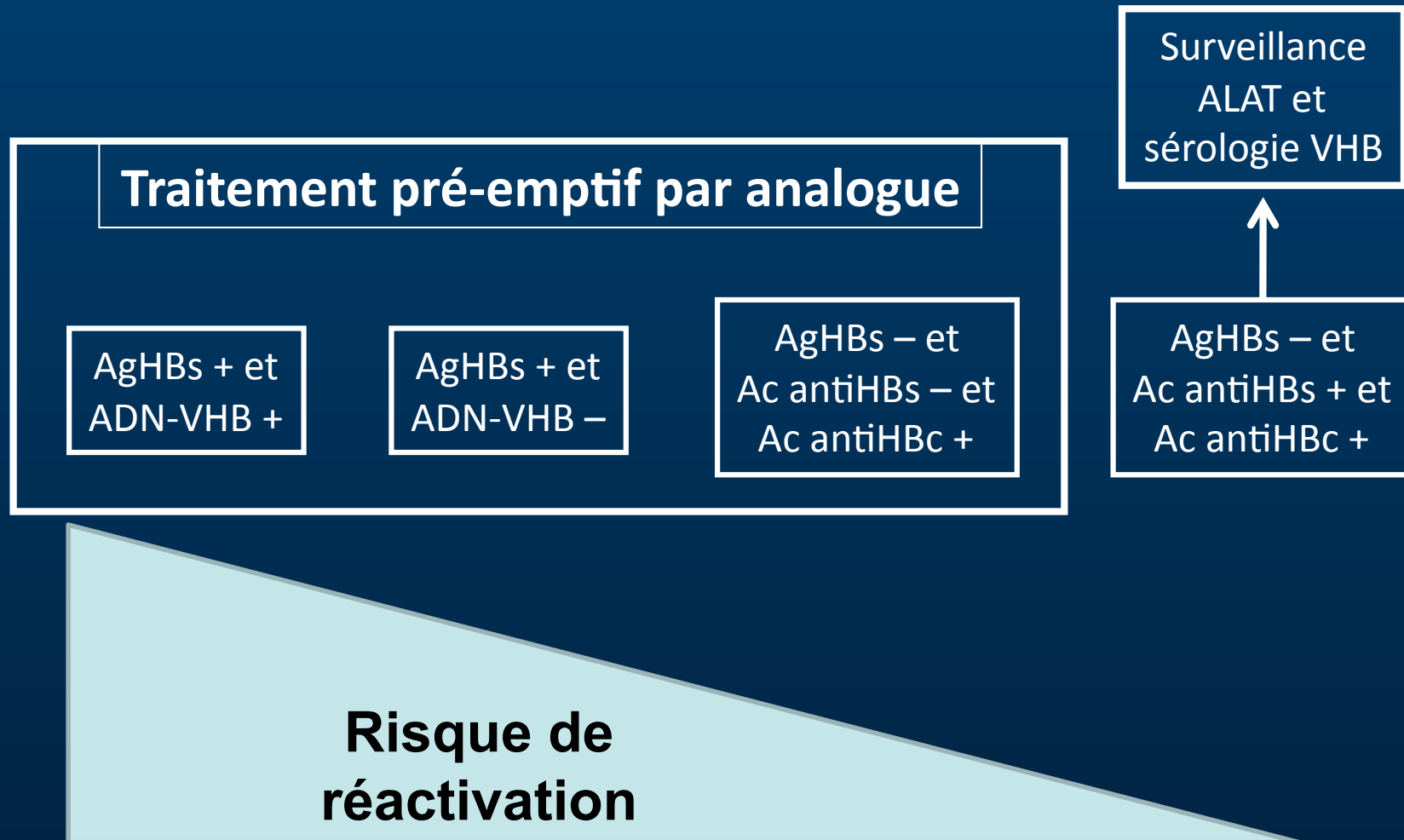
Pas de risque de réactivation
Vaccination antiVHB efficace

AgHBs + ou
Ac antiHBs + et HBc + ou
Ac antiHBc + isolé

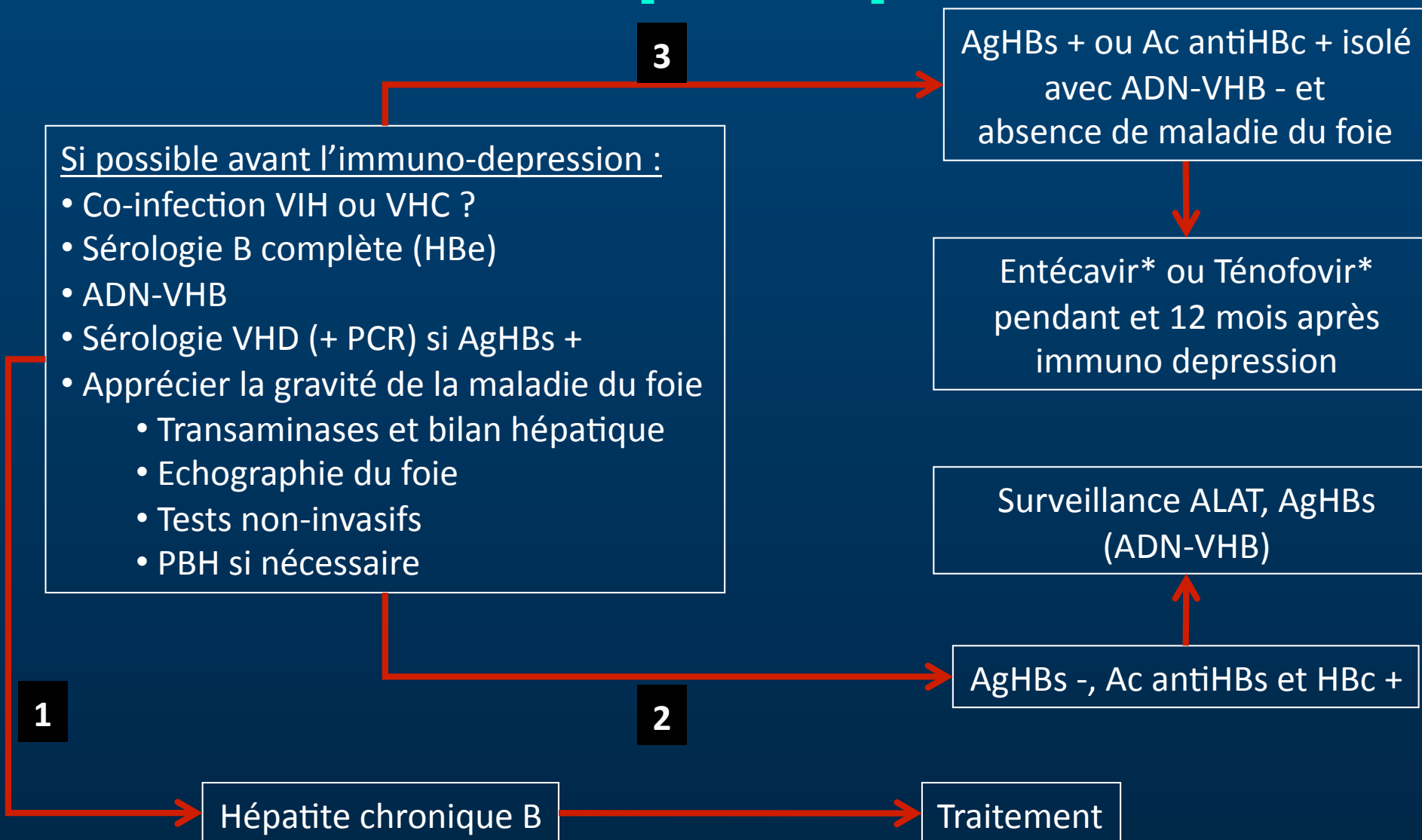
Risque de réactivation

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