

# CAS CLINIQUE COMMENTE

Lamia Golli

Service d'Hépatogastroentérologie

CHU Sahloul

Sousse, 14 mars 2009

# Observation

Mme S.Z, 46 ans, secrétaire, mariée, 3 enfants

- Découverte d'une HCB devant une asthénie
- Transfusion: accouchement hémorragique en 1994
- Dépression: conflit professionnel (traitée, évolution favorable)
- Examen physique: normal
- Poids = 77 Kg                      Taille = 165 cm

# Observation

- ASAT/ALAT: 2N (2 bilans)
- GGT, PA, BT: N      TP = 100%
- Hb: 14g/dl, GB: 5860 elts/mm<sup>3</sup>, PLq: 240000
- Ag HBs positif, **Ag HBe négatif**, AC anti HBe positif
- CV: 6 987 139 UI/ml
- PBF: fibrose disséquante suggestive de cirrhose

**Faut -il traiter cette  
patiente?**

# Indications du traitement

identique pour Ag HBe positif et Ag Hbe négatif

- ADN VHB  $\geq$  2000 UI/ml **et /ou**
- ALAT  $>$  LSN **et**
- Score Métavir A2 ou F2

Recommandations

EASL 2009

# Observation

- Quelle est votre attitude thérapeutique?
  - Début du traitement au décours de cette consultation
  - Décision du traitement après réalisation d'un bilan pré thérapeutique complémentaire
  - Décision de tt après discussion des modalités thérapeutiques et des effets secondaires
  - Décision de prendre un avis psychiatrique

# Observation

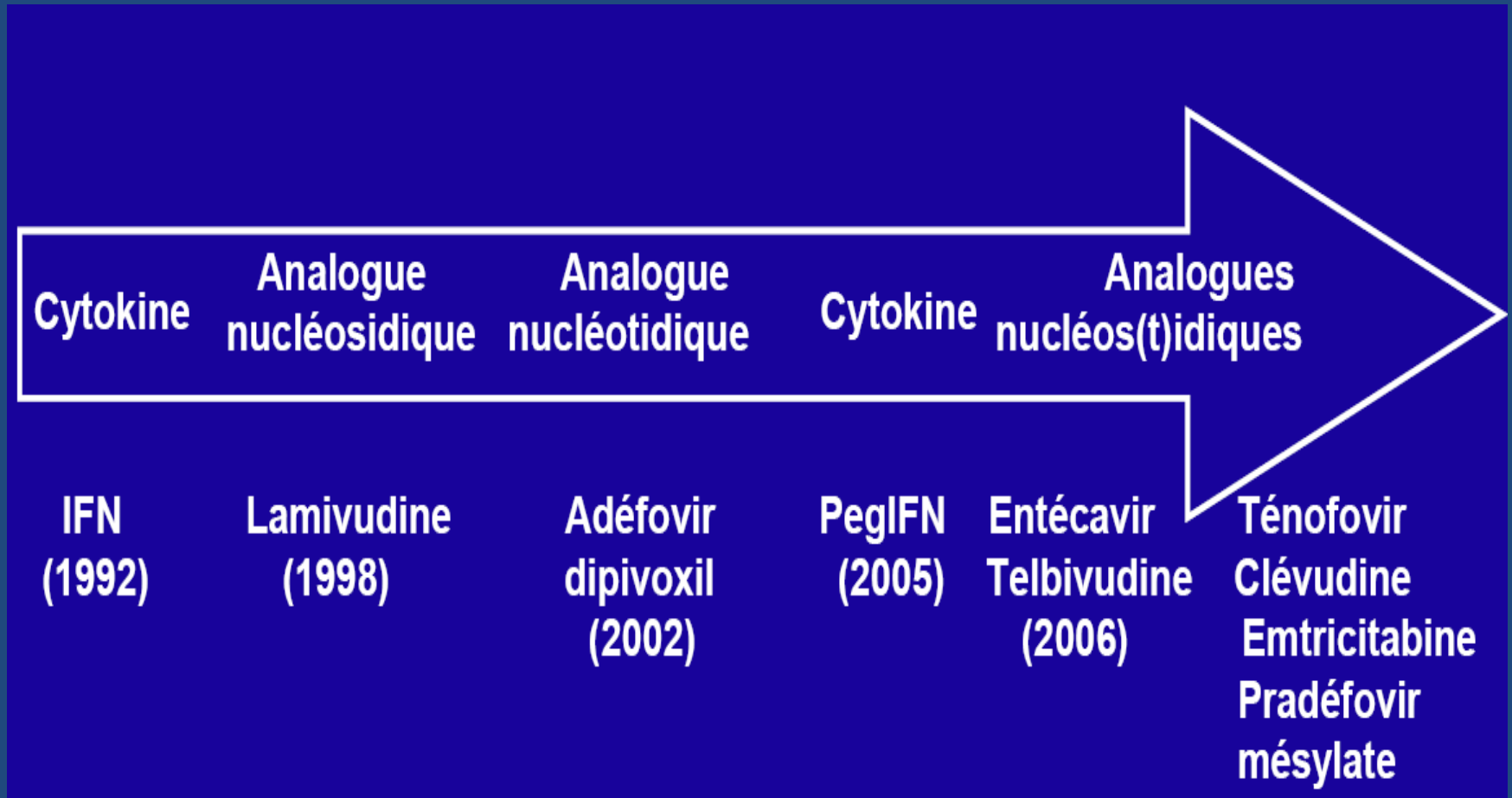
- Quelle est votre attitude thérapeutique?
  - Début du traitement au décours de cette consultation
  - Décision du traitement après réalisation d'un bilan pré thérapeutique complémentaire
  - Décision de tt après discussion des modalités thérapeutiques et des effets secondaires
  - Décision de prendre un avis psychiatrique

# Observation

- Début du traitement
  - Bilan pré thérapeutique
  - Pas de proposition pour voir un psychiatre
  - Pas d'explication des effets secondaires probables (d'après la patiente)
- Par quoi on peut traiter cette patiente?



# Par quoi, on peut traiter notre patiente?



# Choix thérapeutique

- Monothérapie: attitude validée
- Bithérapie: essais thérapeutiques en cours
- Deux stratégies thérapeutiques:
  - Traitement court (interféron)
  - Traitement long (analogues)

# Traitement VHB naïfs

- Traitement court (interféron)
  - Si pas de cirrhose décompensée
  - ALAT > 3 x N
  - ADN VHB < 8 log UI/ml
- Traitement long (analogues)
  - Privilégier efficacité virologique  
sérologique  
histologique
  - Bon profil de résistance
- Souhait du patient et sa compliance

**Entécavir**  
**ou**  
**Ténofovir**

# Observation

- Traitement choisi: interféron standard
  - Début du traitement: septembre 2006
  - Dose: 9 millions UI 3x/semaine
- A 5 mois de traitement
  - Patiente triste, elle a des idées noires
  - Perte de 7 Kg
  - ASAT/ALAT: 2N
  - CV: 24 000 UI/ml
- Interprétez ce bilan

# Observation

- CV à S 12 non faite
- Dépression active +++
- Perte de poids (perte 10 kg en un an sous IFN)
- Absence de réponse biologique
- Réponse virologique: diminution  $>2$  log

# Quelle est votre attitude devant cette situation?

- Vous réduisez les doses de l'interféron
- Vous arrêtez le traitement par l'interféron
- Vous demandez un avis psychiatrique

# Quelle est votre attitude devant cette situation?

- Vous réduisez les doses de l'interféron
- Vous arrêtez le traitement par l'interféron
- Vous demandez un avis psychiatrique

# Manifestations neuropsychiques de l'interféron

- Dépressions +++
- Incidence: 20-30%
- Responsable: réduction des doses ou arrêt de l'interféron
- Tt anti dépresseur: efficace (arrêt progressif)
- Prise en charge conjointe avec un psychiatre
  - Yournoussi Z, Hepatology 2007; 45: 806-16
  - Fried, Hepatology 2002
  - Estebam, NEJM 1998



# Observation

- Notre patiente
  - a refusé de voir le psychiatre
  - a voulu arrêter le tt par l'interféron
- Que faut-il faire?
  - Arrêter l'interféron et le remplacer par un analogue
  - Garder l'interféron et ajouter un analogue

# Observation

## Garder l'interféron et ajouter un analogue

- Etude phase III (552 patients)
- S24:
  - Réponse virologique (43 vs 44%)
  - Réponse biochimique (59 vs 60%)
- A 3 ans:
  - Réponse virologique (30 vs 31%)
  - Réponse biochimique (31%)
  - Négativisation de l'Ag HBs: (4 vs 3%)
    - » Marcellin. N Engl.J Med 2004; 351: 1206-17

# Observation

Arrêter l'interféron et le remplacer par un analogue

# Pourquoi nous devons traiter nos patients Ag Hbe – par les analogues?

CV indétectable chez 90% des patients à 1 an

- La résistance peut être identifiée et traitée
- Absence de contre indication
- Tolérance excellente
- Normalisation des transaminases
- Prévention de la décompensation de la maladie
- Réduction du taux de CHC

# Observation

- Adévofir non disponible en Tunisie
- Entécavir n'a pas encore l'AMM
- Traitement par la Lamuvidine
  - Début: mai 2007
  - Dose: 100 mg/j
- Comment vous allez suivre cette patiente?

# Suivi du traitement par analogues

Début du traitement



**S12: ADN VHB**

Evaluation de la réponse primaire



**S24: ADN VHB**

Prédiction de l'efficacité anti virale



**Réponse complète**

ADN VHB < 300 copies/ml



**Réponse inadéquate**

ADN VHB < 2 log



**Réponse partielle**

ADN VHB > 2 log

# Suivi du tt par analogues

Mesure de l'ADN du VHB sérique à S 12  
Puis toutes les 12 semaines

Recommandations EASL 2009

# Observation

- A S 12 du traitement:
  - CV = 1000 UI/ml
  - transaminases: N
- A S 24 du traitement:
  - CV = 982 UI/ml
  - Transaminases: N
- A S 36 du traitement:
  - CV = 750 UI/ ml
  - Transaminases: N



# Observation

- Octobre 2008 (S 60)
  - CV = 100 000 UI/ml
  - Transaminases: N
- Comment vous interprétez ce bilan?

# Échec thérapeutique

- Echappement virologique
  - Un échappement virologique chez un patient **observant** est lié à une **résistance virale**
  - La résistance doit être identifiée dès que possible avant un échappement clinique (augmentation d'ALAT) au moyen d'une surveillance de l'ADN VHB
  - **Le traitement doit être adapté dès la remontée de la charge virale.**

# Quelle est votre CAT?

- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Adéfovir
- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Entécavir
- Ajouter l'adéfovir à la Lamivudine
- Ajouter l'Entécavir à la lamivudine
- Ajouter Ténofovir

# Quelle est votre CAT?

- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Adéfovir
- Arrêter Lamivudine et la remplacer par l'Entécavir
- Ajouter l'adéfovir à la Lamivudine
- Ajouter l'Entécavir à la lamivudine
- Ajouter Ténofovir

# Observation

- En pratique:
  - Si résistance à un nucléoside: ajouter un nucléotide et vice versa
- Ténovofir et Adévofofir non disponible en Tunisie
- Ajouter Entécavir: risque de résistance croisée (30%)

# Observation

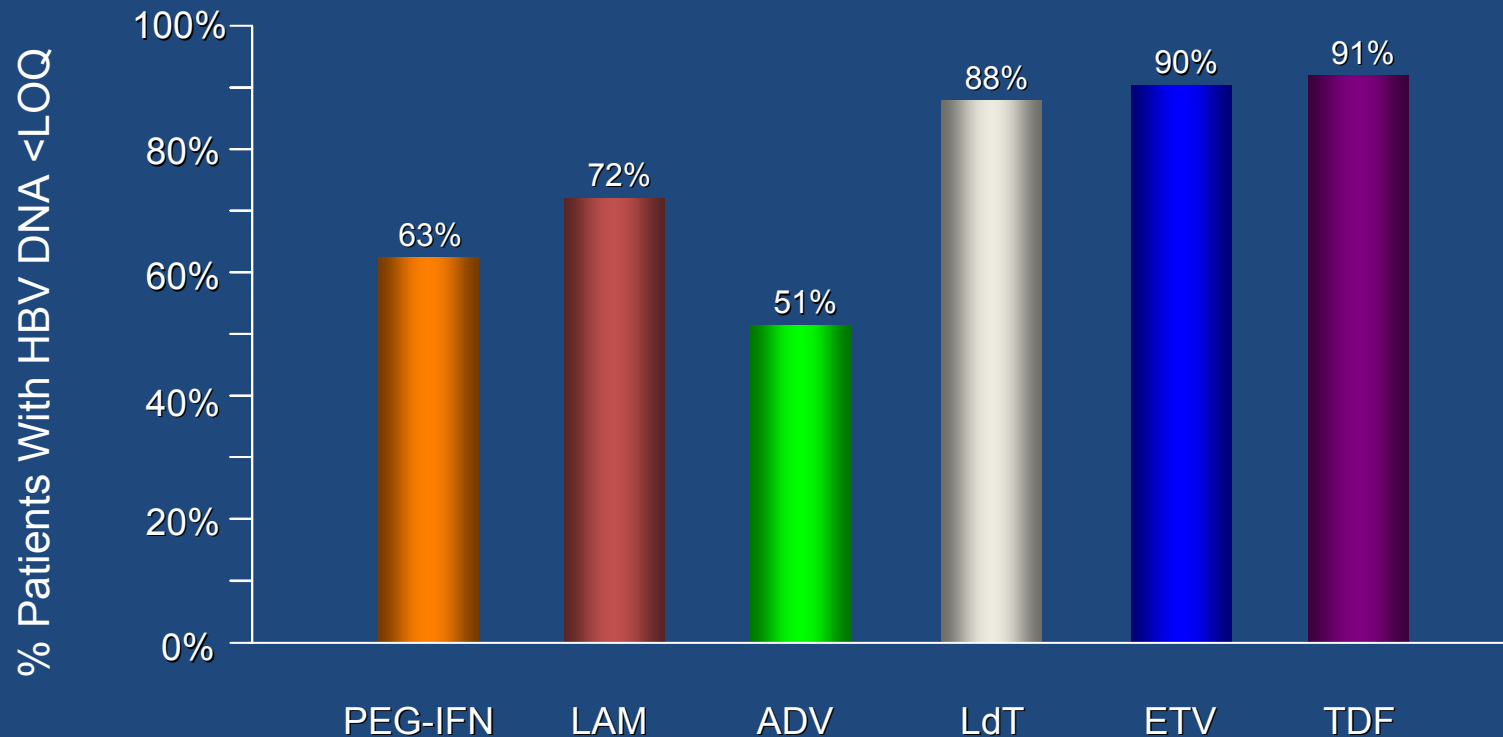
- Janvier 2009:
  - CV: 1 000 000 UI/ml
  - ASAT/ALAT: N
  - Entécavir: 1 mg/j

A suivre...

# 48-wk therapy in nuc-naive HBeAg-neg CHB

## Virological Response

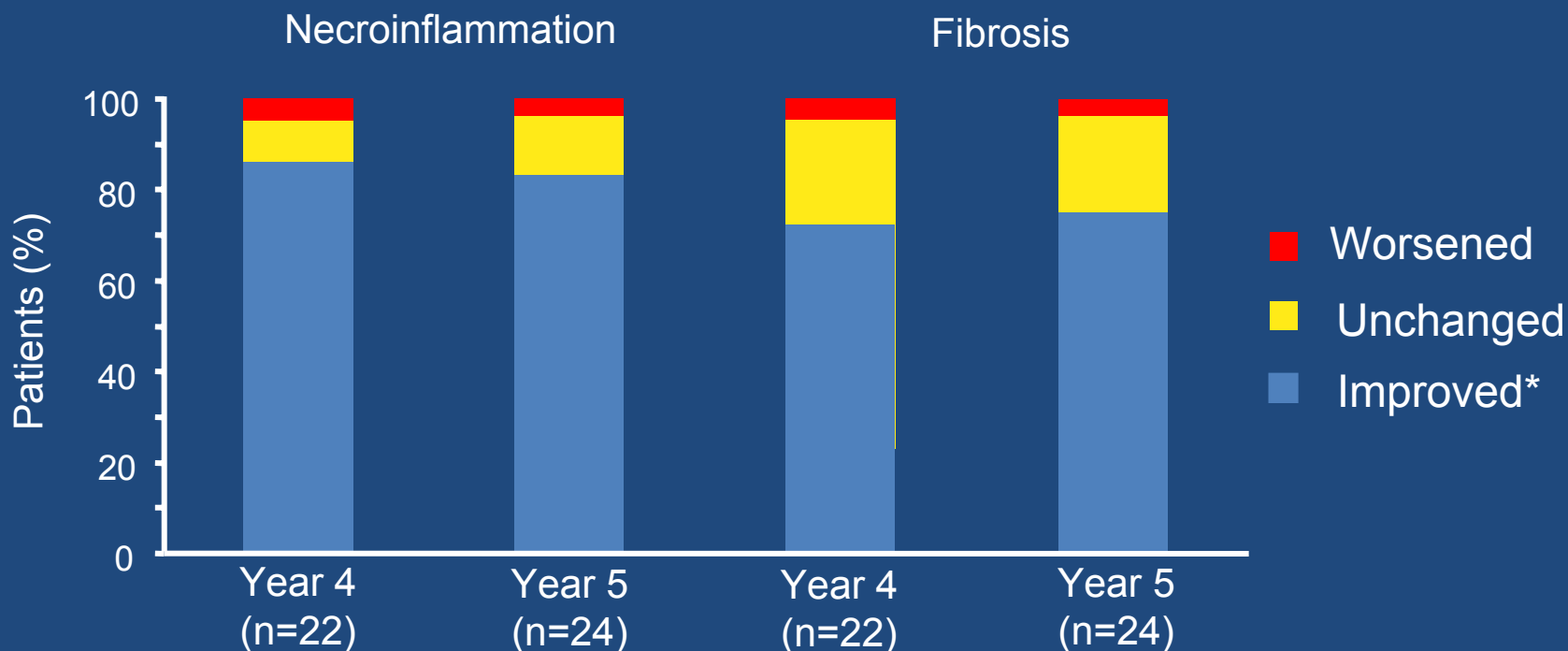
\*Collation of currently available data – not from head-to-head studies  
(LLQ of HBV DNA assays: 300-400 copies/ml)



Adapted from EASL CPG HBV, J Hepatol 2009, in press

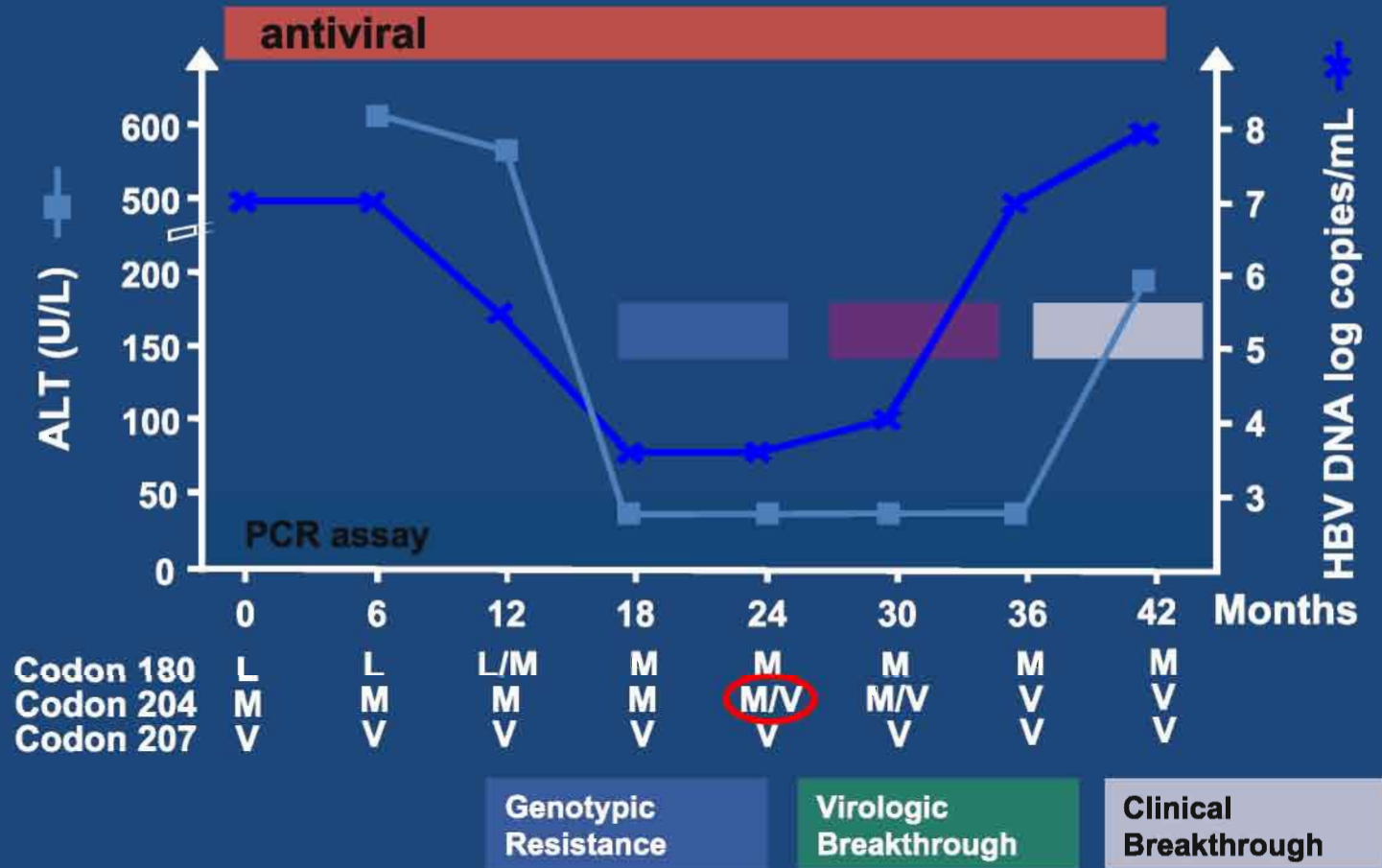


# patients HBe Ag- traités par ADV pendant 5 ans amélioration histologique

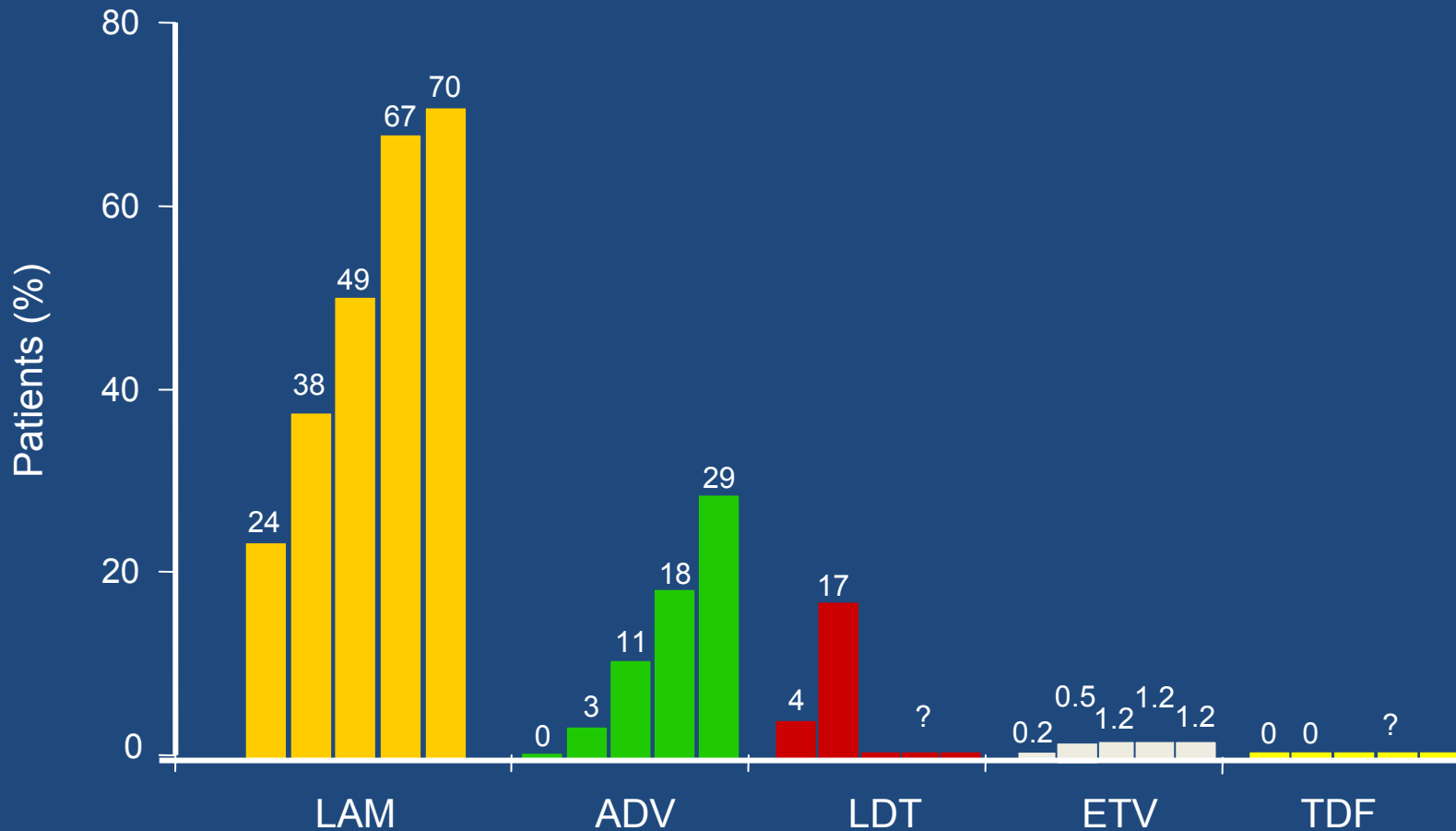


\*Greater than or equal to two point improvement in Knodell score with no worsening fibrosis

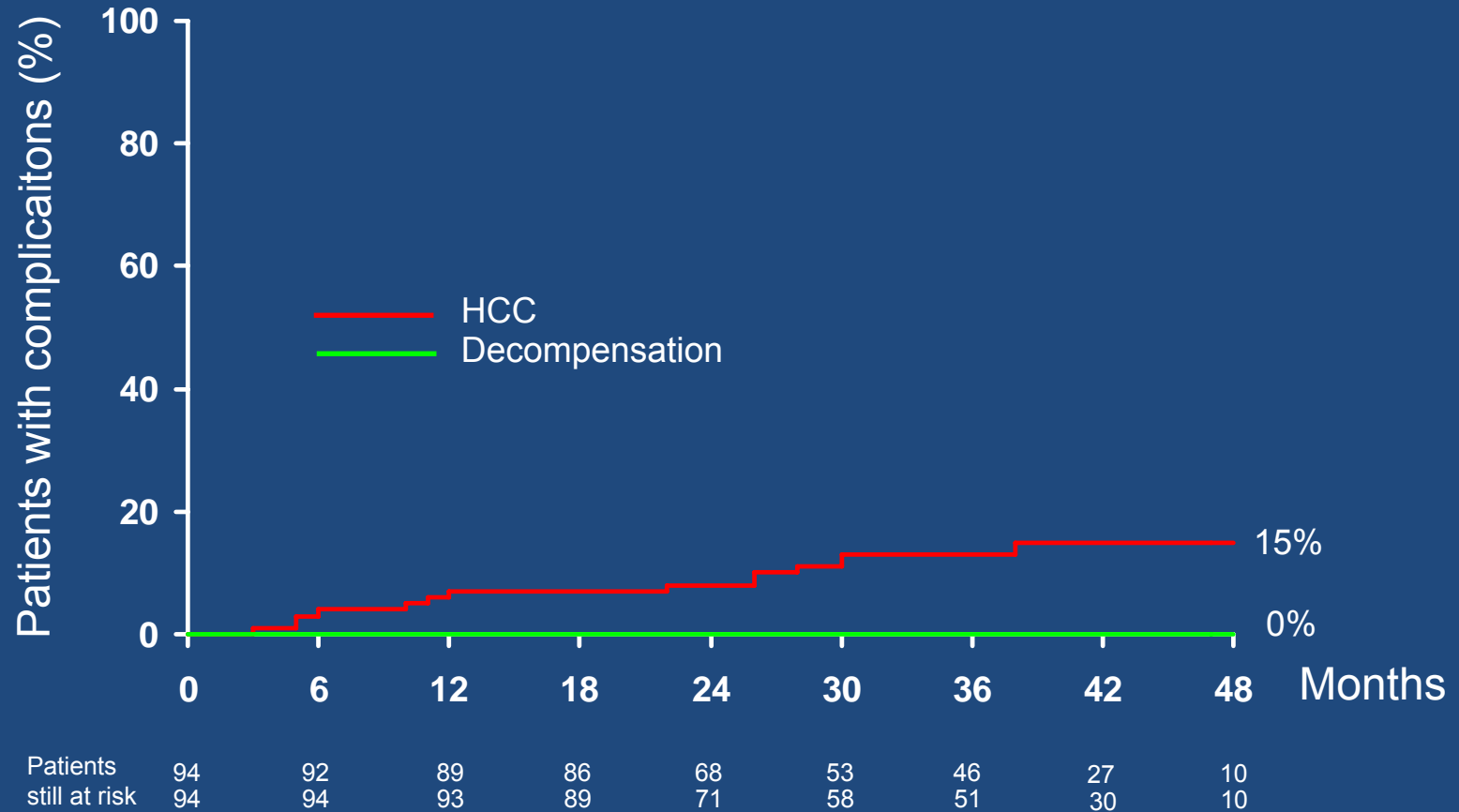
# Définition clinique de la résistance



# Incidence de résistance des analogues (patients naïfs)



# ADV+LAM en cas de R-LAM chez patients cirrhotiques



# Résistance du VHB aux antiviraux

## Recommandations de traitement

| Résistance                             | Traitement de sauvetage   |
|--|---|
| Lamivudine-R                           | ajouter Ténofovir   |
| Adéfovir-R                             | → Remplacer par Ténofovir et ajouter : <ul style="list-style-type: none"><li>- Lamivudine, Entécavir ou Telbivudine si N236T</li><li>- Entécavir si A181T/V</li></ul> → Remplacer par Ténofovir/Emtricitabine |
| Telbivudine-R                          | ajouter Ténofovir   |
| Entécavir-R                            | ajouter Ténofovir   |
| Ténofovir-R<br>(non observé à ce jour) | ajout Entécavir, Telbivudine, Lamivudine ou Emtricitabine   |