

# Traitement de l'hépatite B au cours de la co-infection VIH-VHB

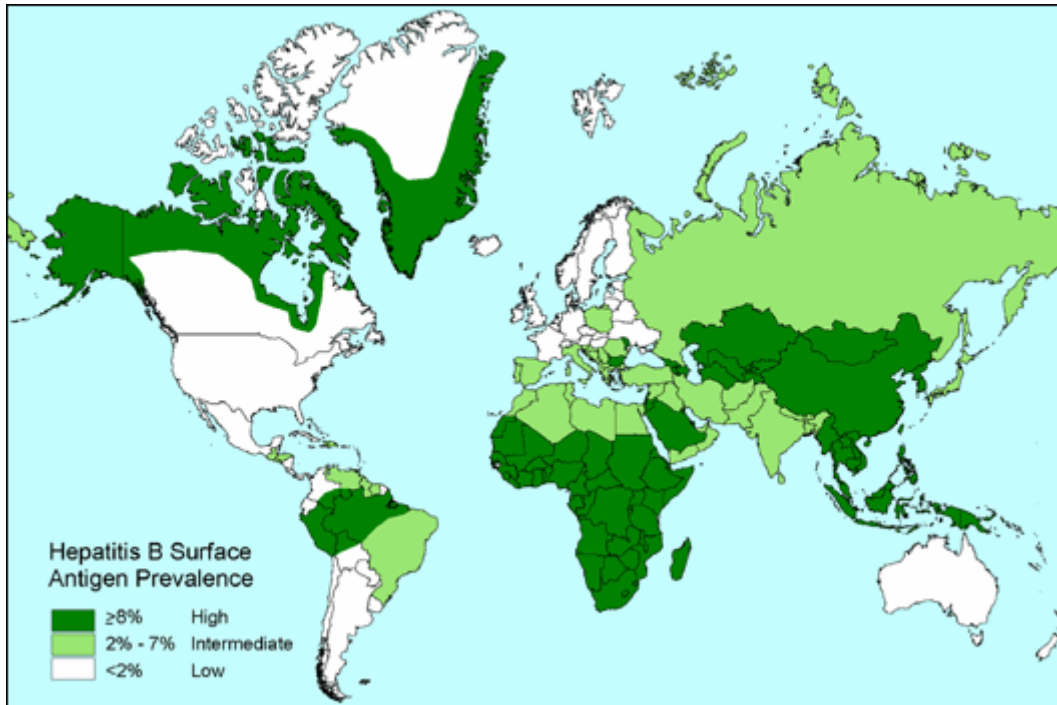
**Dominique Salmon, MD, Ph D**

Infectiologie, Hôpital Cochin,  
Université Paris Descartes  
Paris, France

Séminaire Tunis, 15/12/2008

# Traitement de l'hépatite B

- **Pourquoi traiter ?**
- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quels patients traiter ?
- Comment initier le traitement ?
- Quel est le suivi standard sous traitement ?



Nb VIH+

Nb VHB+

33,2 M

400 M

Prévalence  
VIH-VHB = 2 – 4 M

↪ Hépatite B chronique = 1ère cause de mortalité par CHC  
620 000 décès annuels

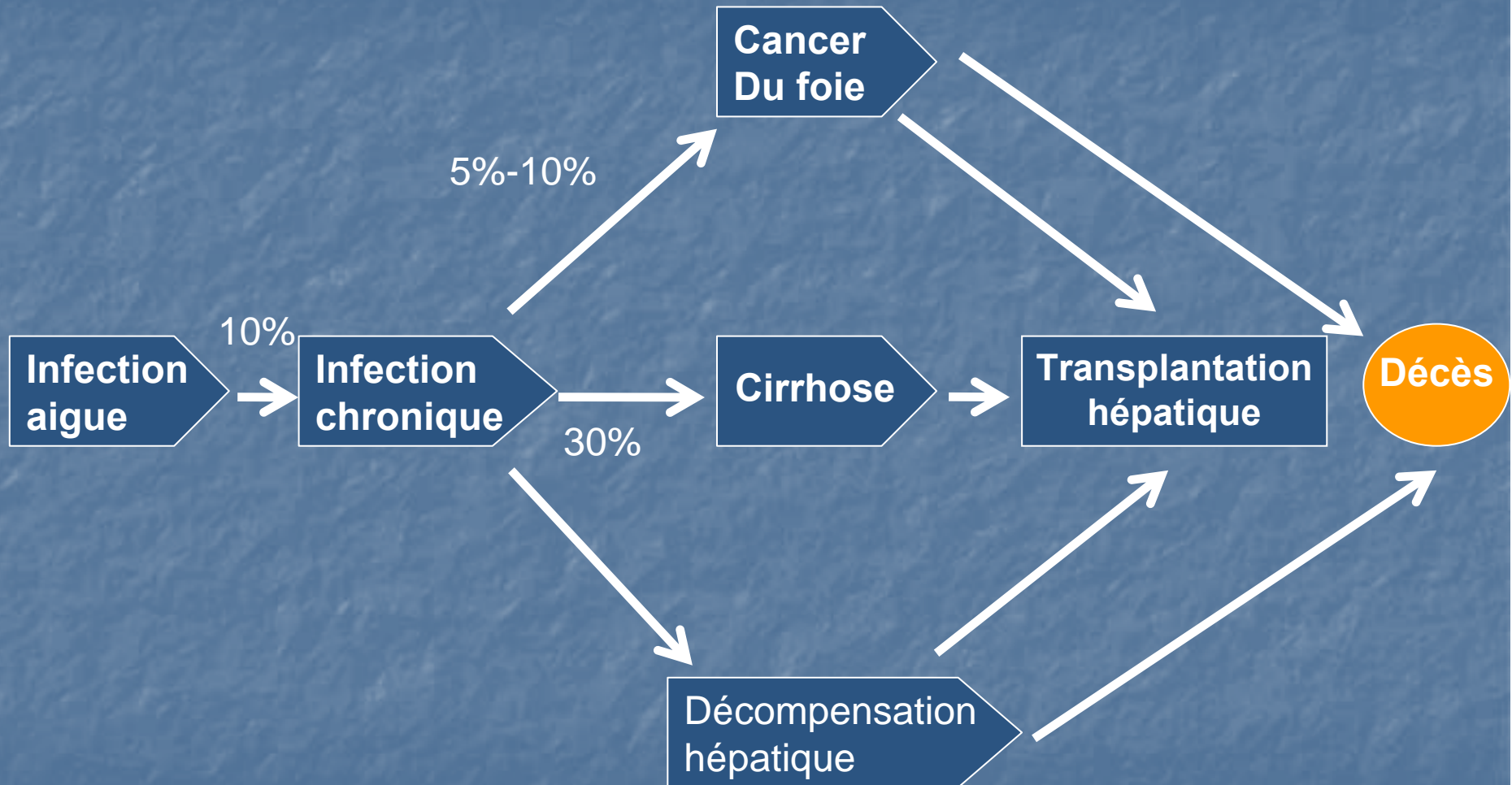
↪ depuis HAART, hépatites chroniques = cause majeure de décès  
chez patients VIH+ dans les pays du Nord

↪ dans les pays du Sud, accès de plus en plus large HAART +  
prévalence élevée + surveillance plus difficile des complications =

**ATTENTION !!**

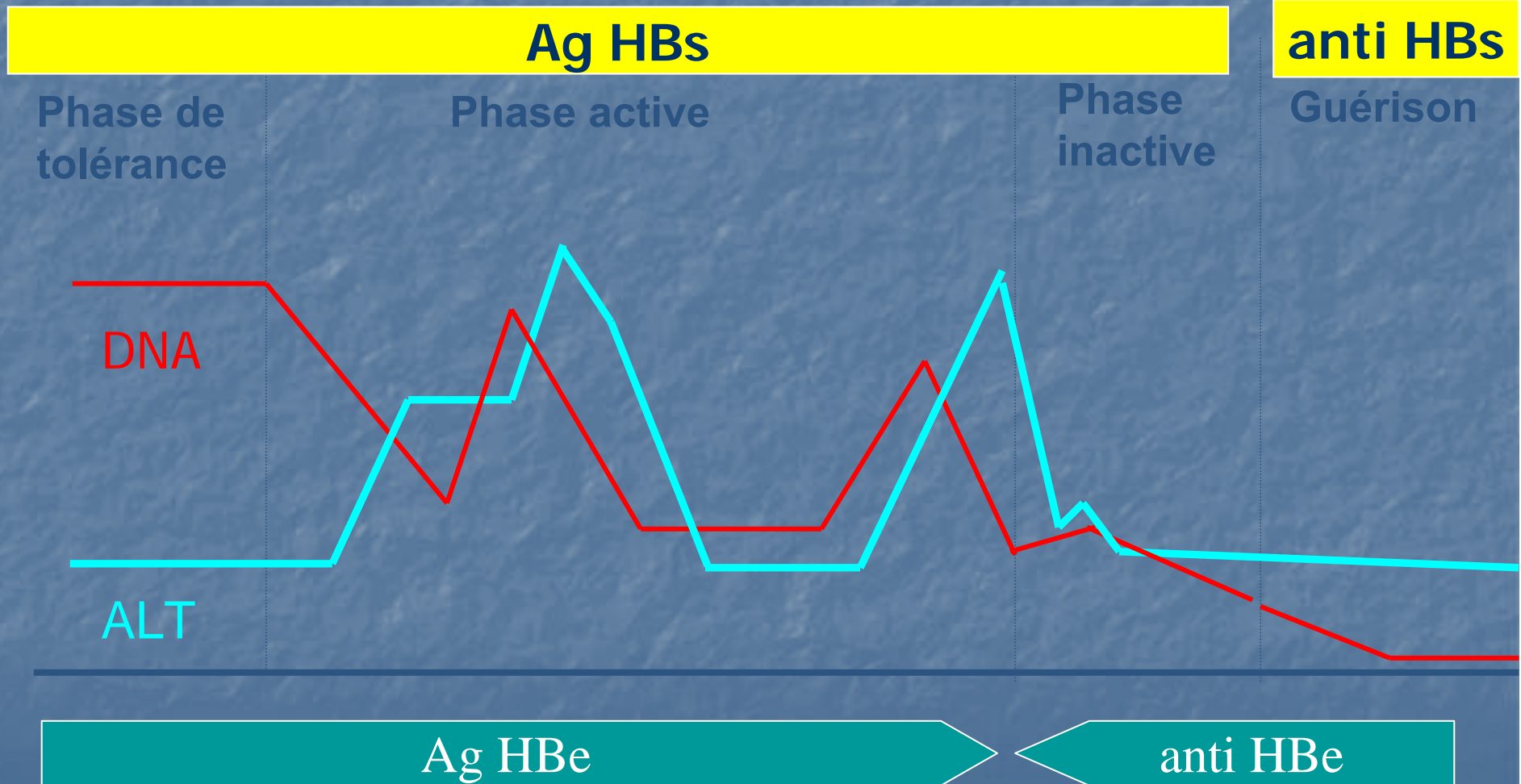


# Histoire naturelle de l'hépatite B



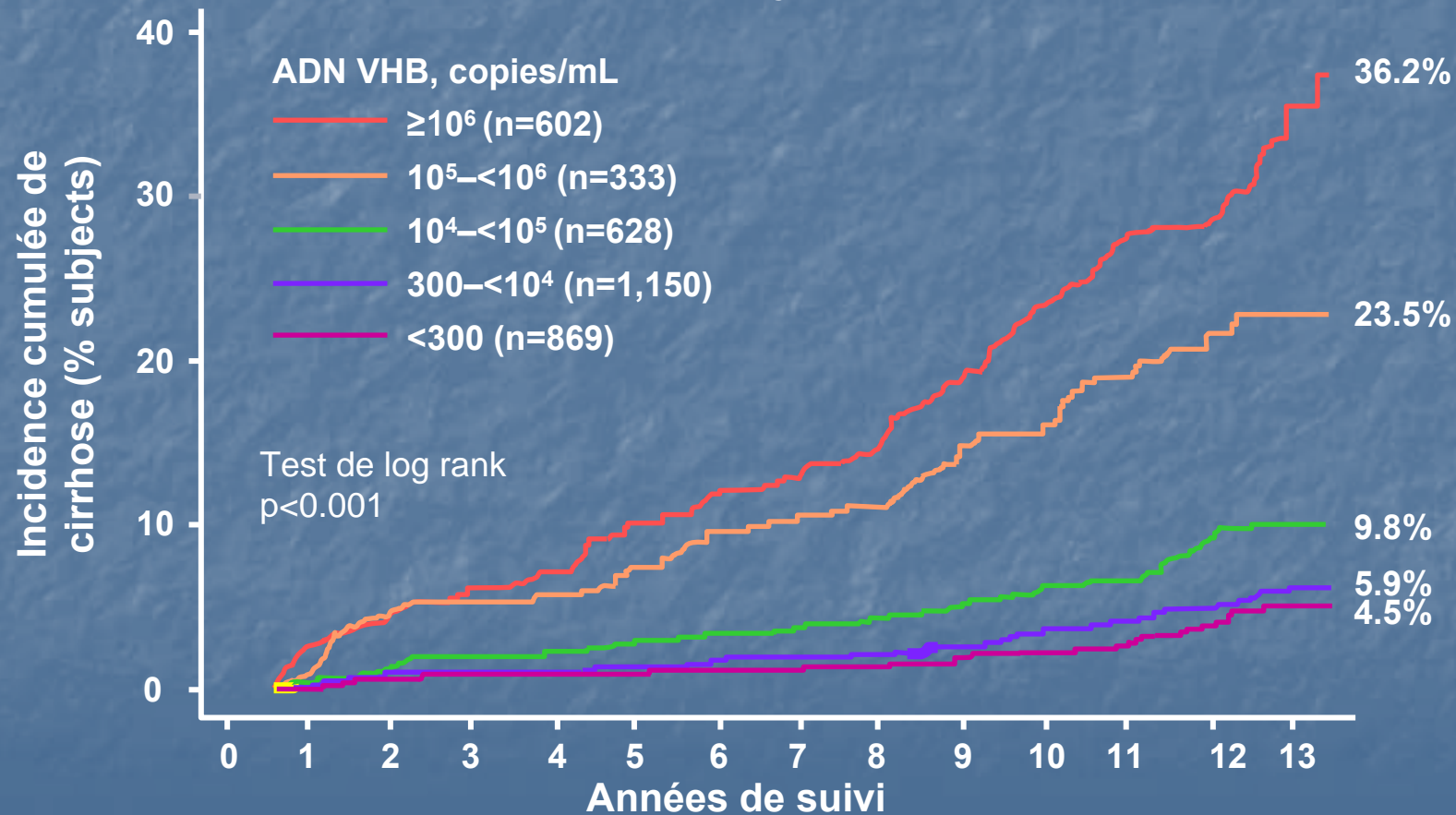
23% des patients décompensent dans les 5 ans suivant le diagnostic de cirrhose

# Histoire naturelle de l'infection VHB chronique



# R.E.V.E.A.L: une charge virale VHB élevée est associée à une incidence accrue de cirrhose

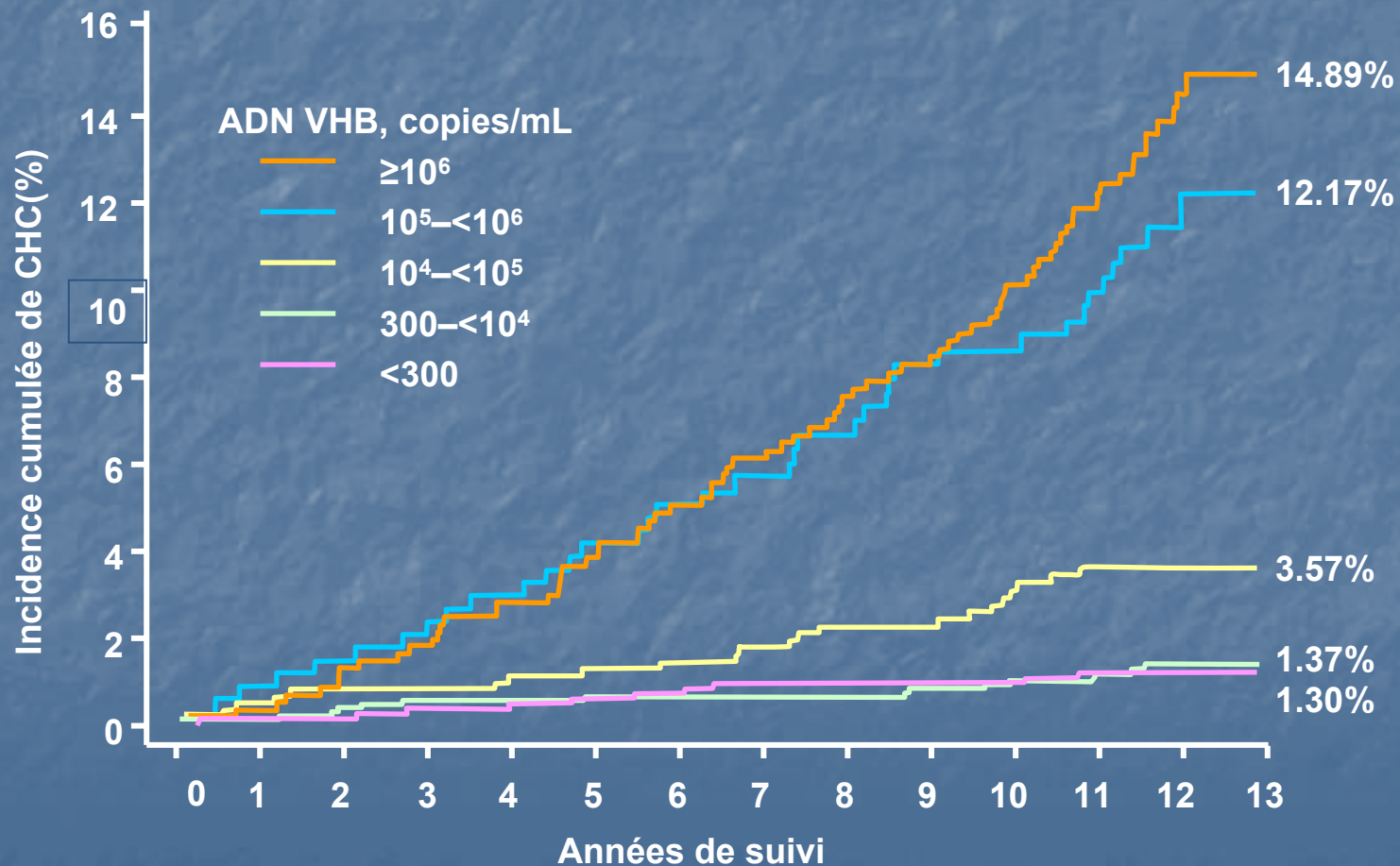
Incidence cumulée de cirrhose  
Tous sujets (n=3,582)





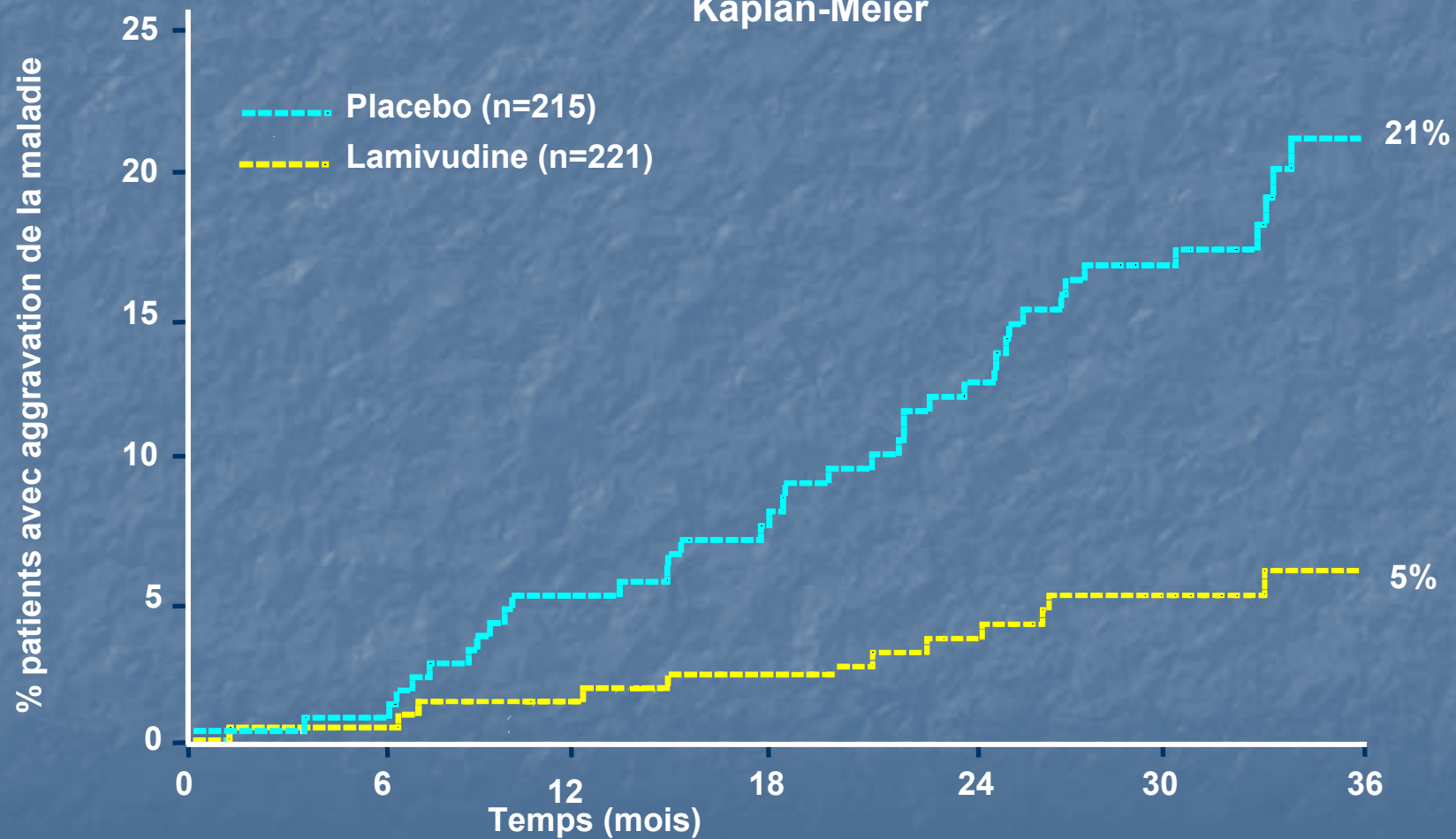
# R.E.V.E.A.L: une charge virale VB élevée est associée à une incidence accrue de CHC

Incidence cumulée de CHC  
Tous sujets (n=3,653)



# La suppression de la réplication virale ralentit la progression de la maladie hépatique

Estimation du délai de progression en Asie  
Kaplan-Meier





# Histoire naturelle du VHB en présence du VIH

## ① Incidence élevée de l'hépatite B aiguë chez les patients VIH+

→ cohorte de 12248 patients VIH+ suivis pendant 3 ans :  
incidence de l'AgHBs+ = 12,2 cas/ 1000 PA  
(Kellerman et al. JID 2003)

## ② Passage fréquent de la phase aiguë à la phase chronique

→ cohorte de 140 patients VIH+  
25% d'évolution vers la chronicité  
après une hépatite B aiguë  
(Gatanaga et al. EJCMID 2000)

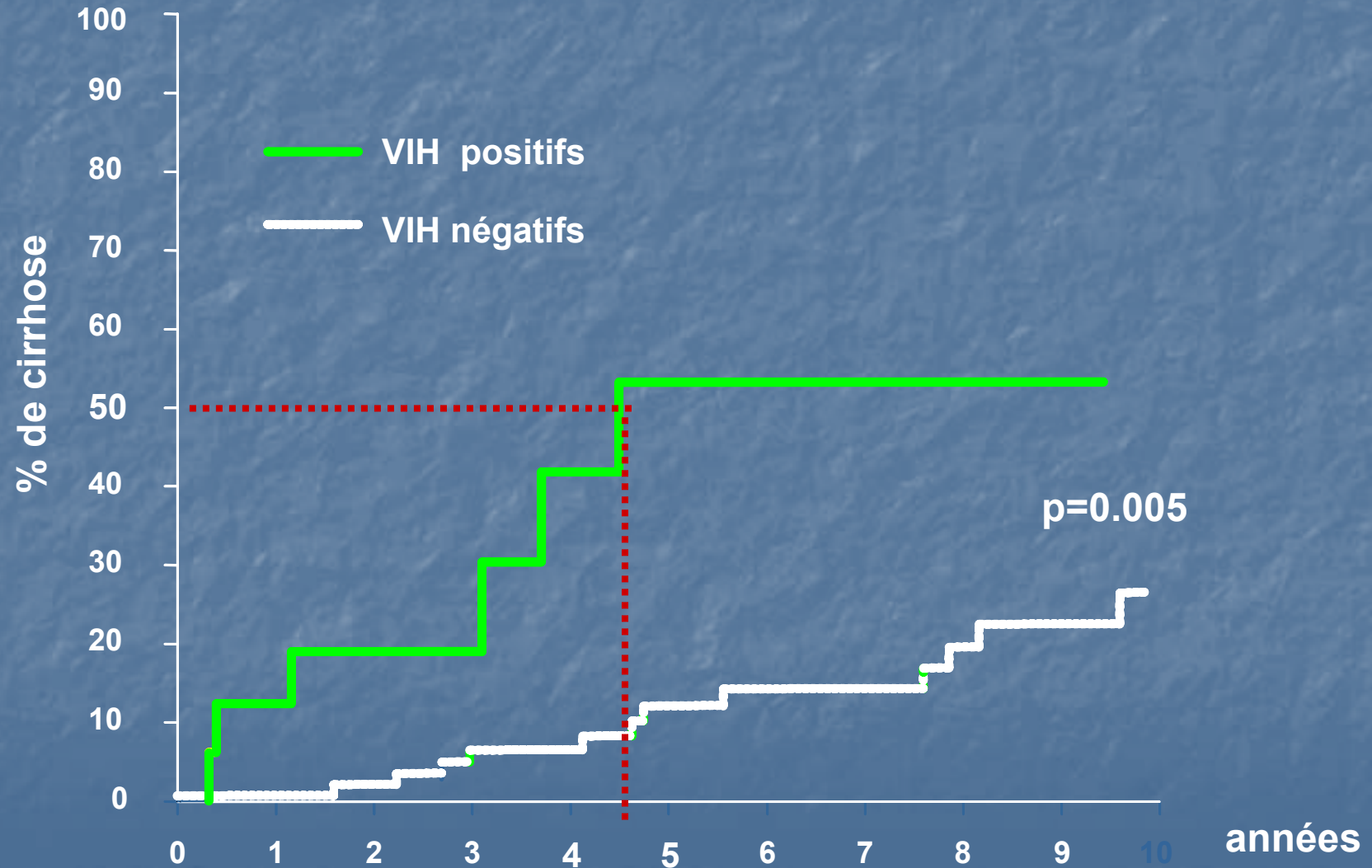
# Séroconversion HBe spontanée

- 124 patients
- Suivi médian de 2,8 ans

% de séroconversion AgHBe	Patients VIH/VHB	Patients VHB	p
2 ans	3%	12%	0,036
5 ans	11%	49%	<0,05

**Moins fréquente chez les patients co-infectés VIH/VHB**

# Augmentation du risque de cirrhose chez les patients co-infectés VIH/VHB





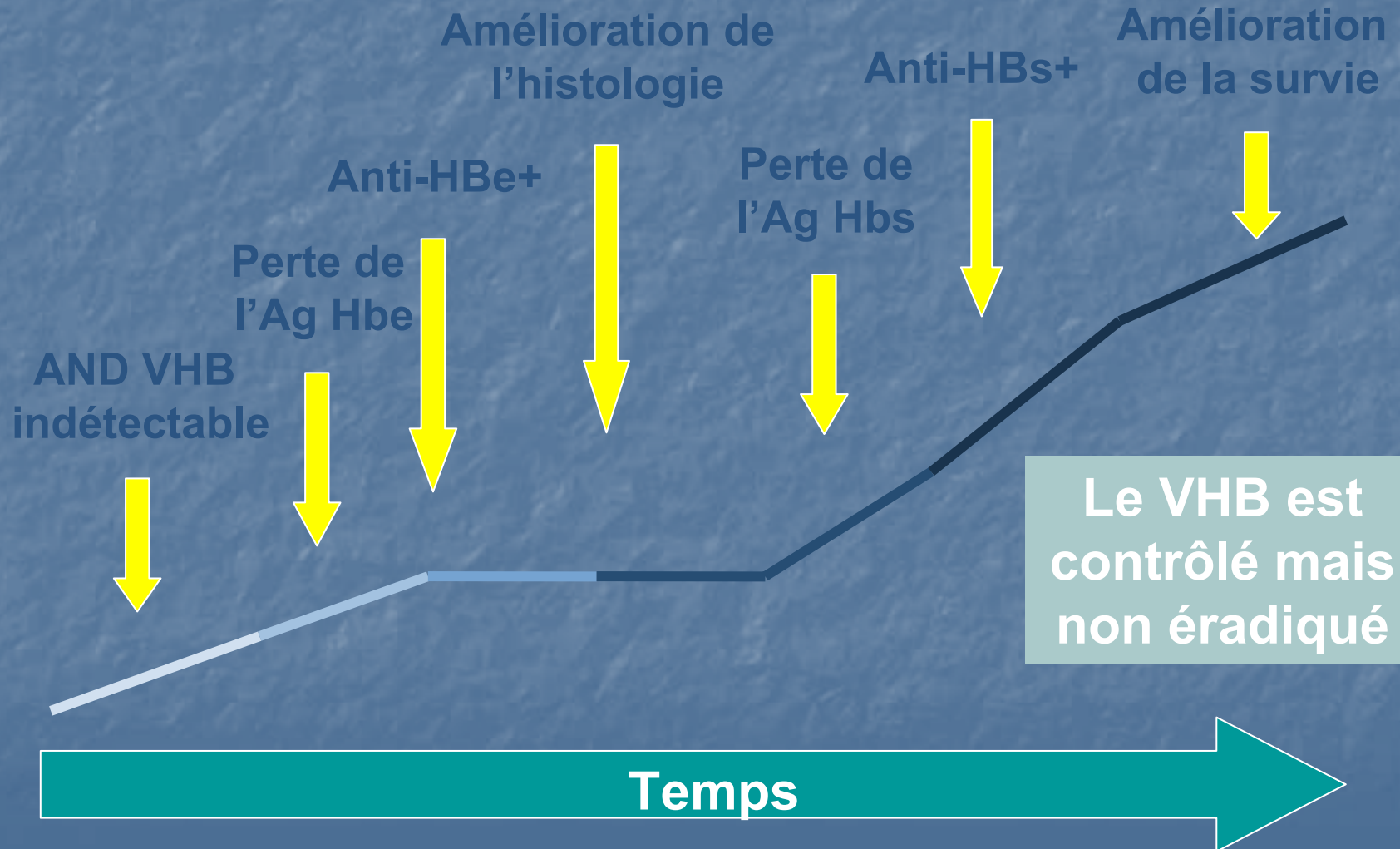
# Traitement de l'hépatite B

- Pourquoi traiter ?
- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quels patients traiter ?
- Comment initier le traitement ?
- Quel est le suivi standard sous traitement ?

# Objectifs du traitement antiviral

- **Obtenir la suppression prolongée de la réplication virale du VHB (AND VHB)**
  - Diminution d'au moins 1 log à 12 semaines
  - Indétectabilité à 24 semaines
- **Et obtenir la stabilisation de la maladie hépatique**
  - Normalisation des transaminases
  - Régression de l'inflammation
  - Eviter l'évolution vers la cirrhose et le CHC
  - Séroconversion HBe/HBs sur le long terme ?!

# But du traitement antiviral





# Traitement de l'hépatite B

- Pourquoi traiter ?
- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quels patients traiter ?
- Comment initier le traitement ?
- Quel est le suivi standard sous traitement ?

# Recommandations de traitement de la co-infection VIH-VHB

- Peu de recommandations unifiées pour la coinfection VIH/VHB
  - Conférence de consensus européenne en 2005
  - Recommandations européennes d'un groupe d'experts EACS 2007
- Recommandations EASL 2009 (mono infection)

# Quels patients traiter ?

Plusieurs paramètres à prendre en compte

- **Charge virale VHB > 2000 UI/ml** (répéter les dosages)
- **Transaminases** (répéter les dosages)
- **Lésions histologiques**
- **Histoire du patient** : co-morbidité VIH, taux de CD4+, etc.



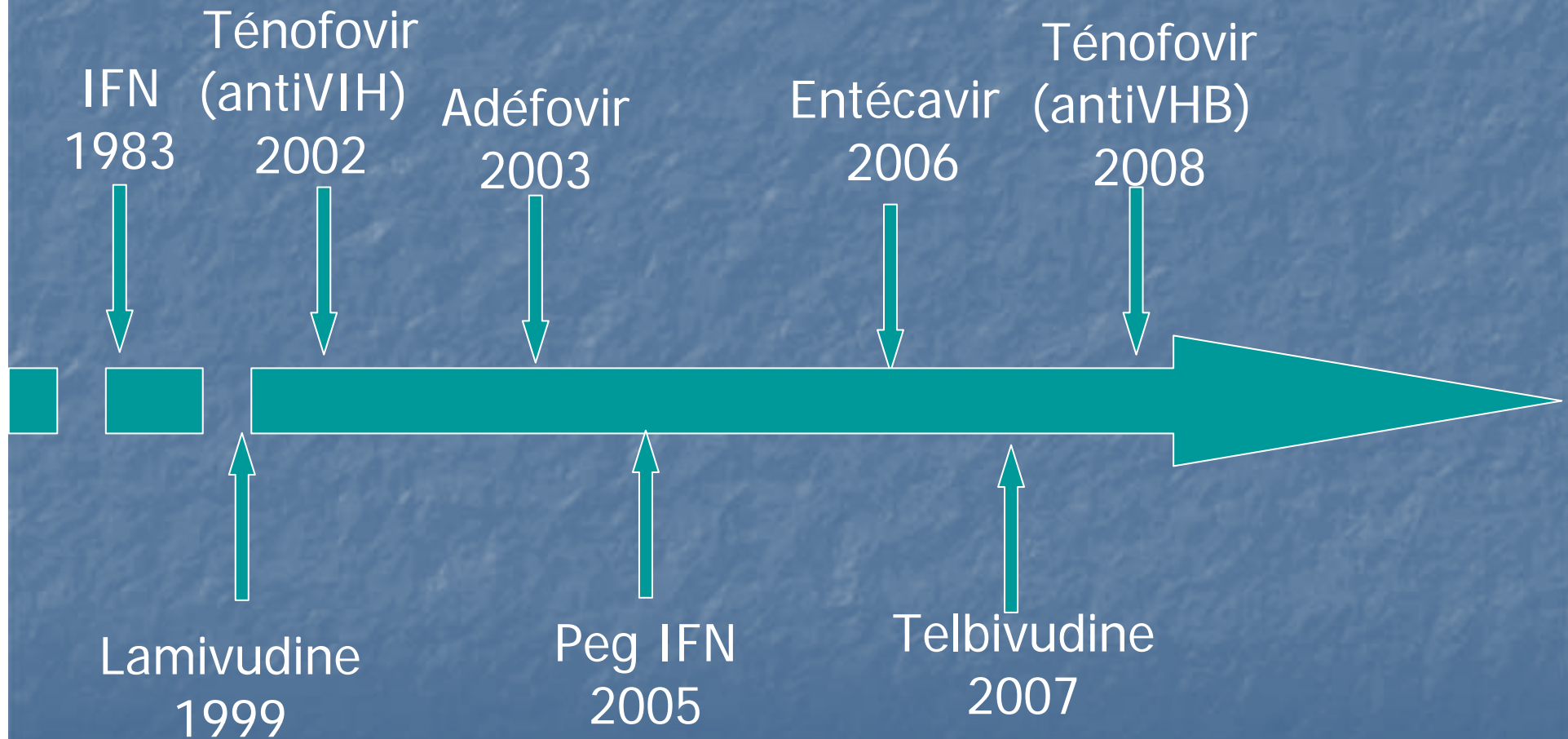
# Pourquoi et comment évaluer la fibrose hépatique ?

- Dans le contexte de la co-infection VIH-VHB,
  - Transaminases peuvent être normales
  - Nombreuses causes de fibrose hépatique ou élévation des transaminases :
    - Hépatotoxicité des ARVs
    - Cytopathis mitochondriale
    - NASH
    - IO..
- Validité du fibroscan et des marqueurs non invasifs en cours d'évaluation
- PBH recommandée

# Traitement de l'hépatite B

- Pourquoi traiter ?
- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quels patients traiter ?
- Comment initier le traitement ?
- Quel est le suivi standard sous traitement ?

# Molécules anti-VHB





# Peg-interferon

## ■ Avantages

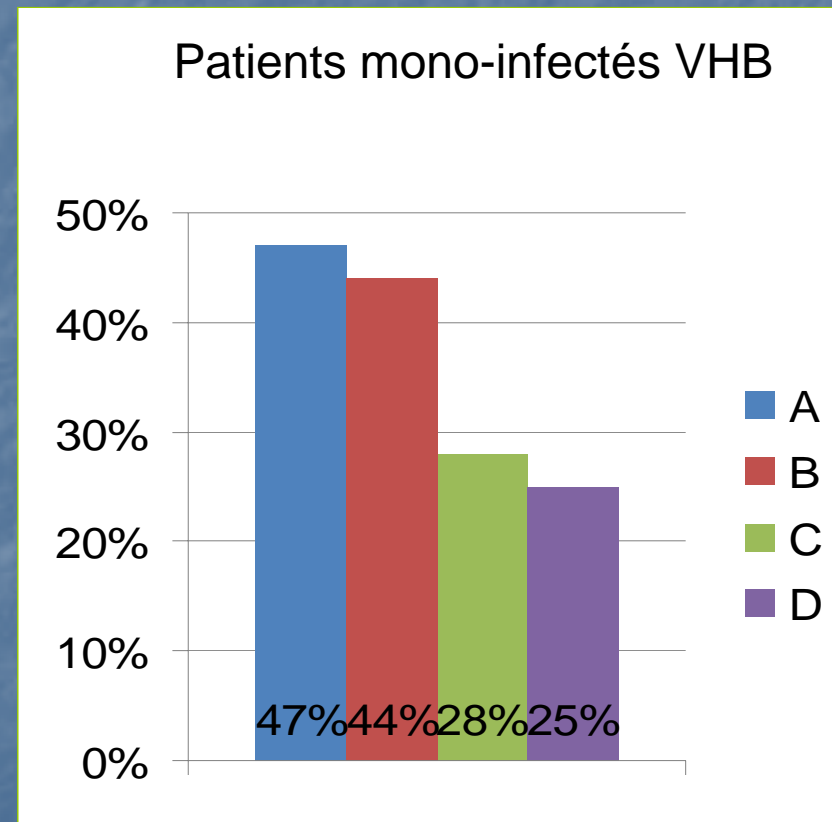
- Traitement de durée limitée : 12 mois
- Absence de résistance
- Seul traitement entraînant un taux de séroconversion HBe supérieur au taux naturel (mais pas vraiment si VIH+)

## ■ Limites

- Efficacité globale faible
- Tolérance moyenne
- Injections
- Contreindiqué en cas de cirrhose décompensée

# Facteurs pronostiques de réponse si HBeAg+

- Age < 40 ans
- ALT  $\geq$  5N
- HBV DNA bas
- Génotype A et B

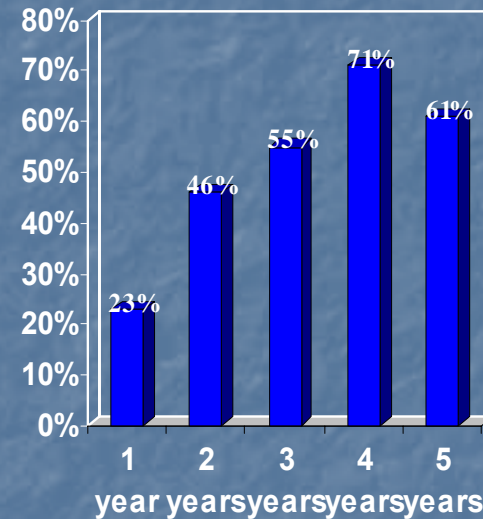


Janssen et al, Lancet, 2005

# Lamivudine (3TC)

- Analogue nucléosidique
- Dosage: 100 mg/j
- Avantages
  - effet antiviral rapide
  - Profil de tolérance excellent
  - Coût de traitement relativement bas
- Limites
  - Barrière génétique faible
  - Incidence élevée de résistance

Taux de résistance génotypique chez des patients AgHBe+



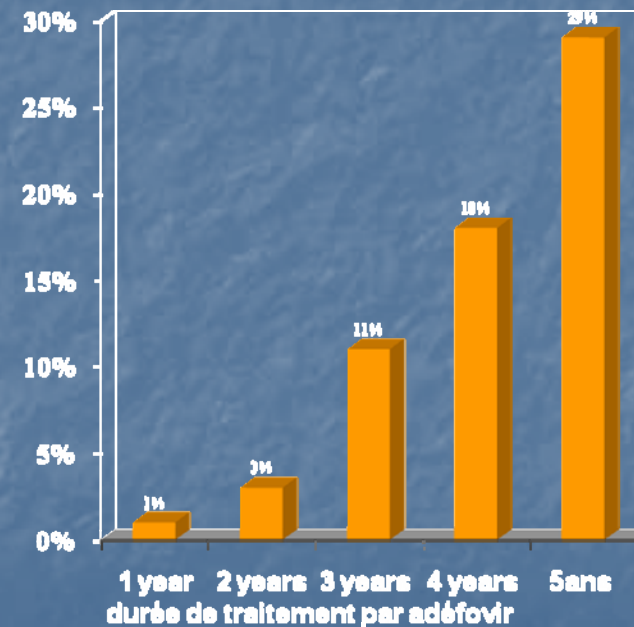
Duration of  
lamivudine therapy



# Adéfovir dipivoxil (ADV)

- analogue nucléotidique
- Dosage: 10 mg/j
- Limites
  - Diminution modeste de l'ADN VHB
  - Emergence de résistance
- Avantages
  - Absence de résistance croisée avec 3TC

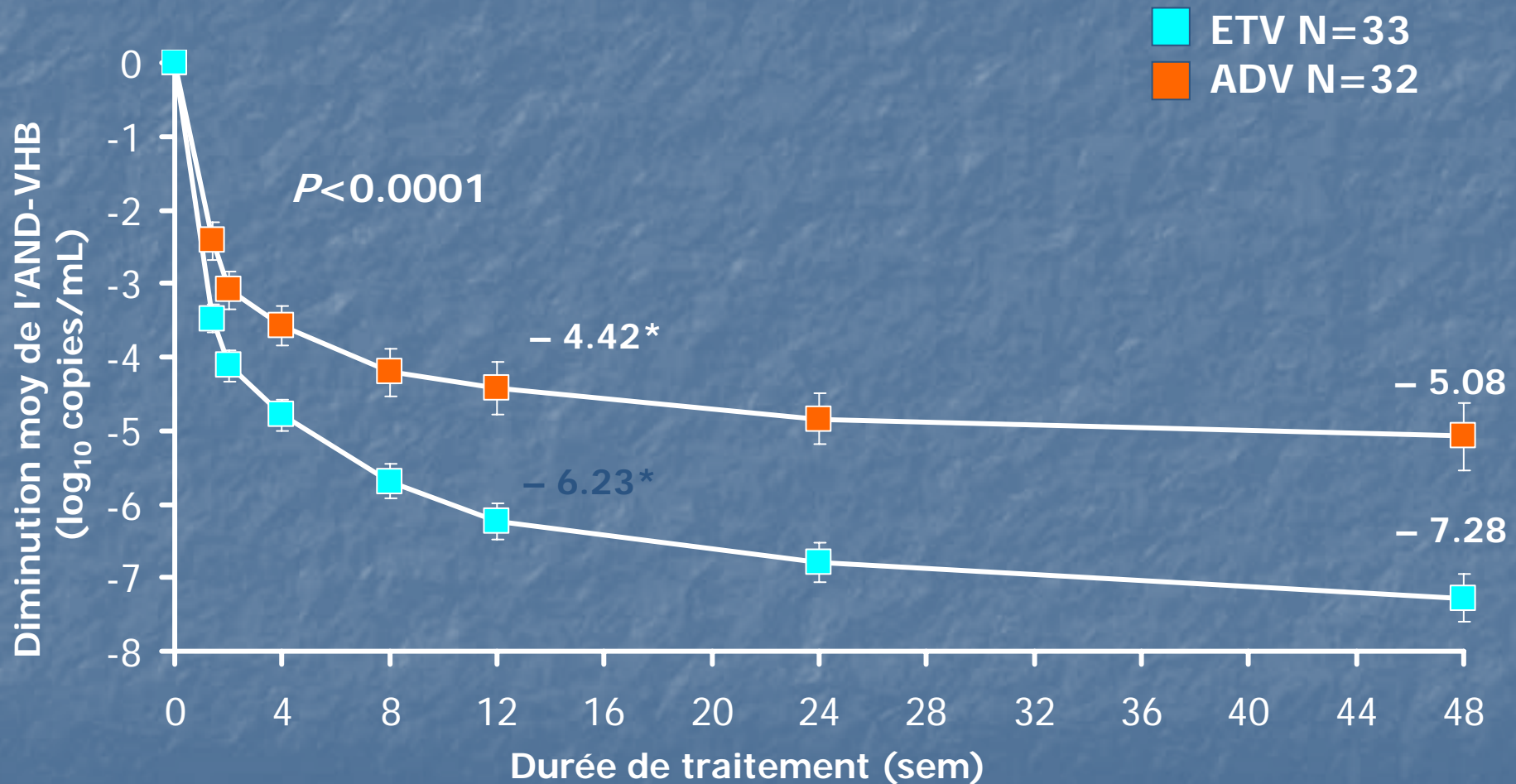
Incidence de la résistance chez les patients naïfs Ag HBe+



# Entécavir

- Analogue nucléosidique
- Dosage: 0.5 mg/j (pts naïfs) - 1 mg/j (patients LAMr)
- Avantages
  - Efficacité élevée
  - Barrière génétique élevée chez les patients naïfs (1,2% R à 4 ans)
  - Excellente tolérance
- Limites
  - Faible barrière génétique chez les patients LAMr
  - Impossibilité de l'utiliser si patient VIH non traité

# Baisse médiane de l'ADN-VHB entre J0 et S48



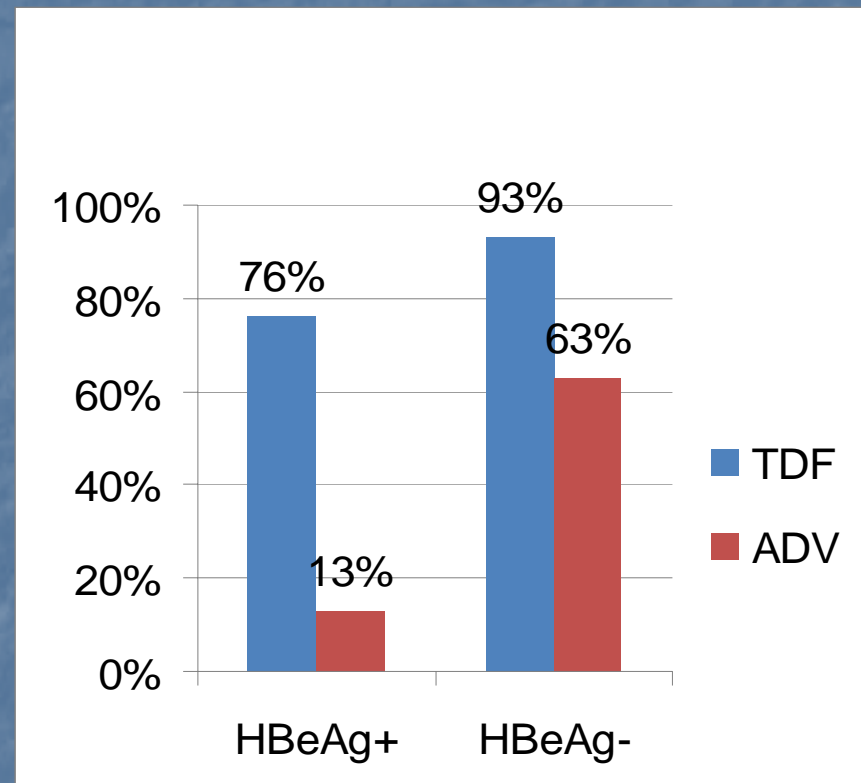
Leung N *et al.*, DDW Washington, 2007



# Ténofovir (TDF)

- Analogue nucléotidique
- Dosage: 300mg/j
- Avantages
  - Grande efficacité
  - Pas de mutations décrites à ce jour
- Limites
  - Tolérance rénale et osseuse à long terme ?

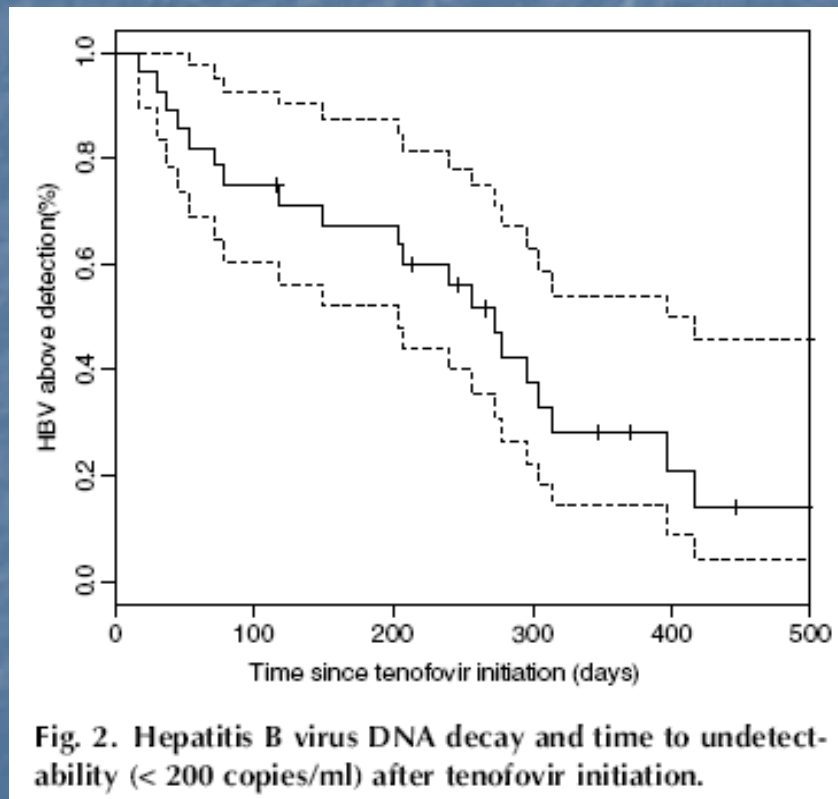
Indétectabilité à S48



Marcellin P, *et al.*, 58th AASLD, 2007, Boston, USA; #LB2  
Heathcote J, *et al.*, 58th AASLD, 2007, Boston, USA; #LB6.

# Dynamique virale du VHB sous ténofovir dans le contexte du VIH : résultats (1)

Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, et al. AIDS 2005,19:907-915



Durée moyenne de suivi  
= 71 semaines

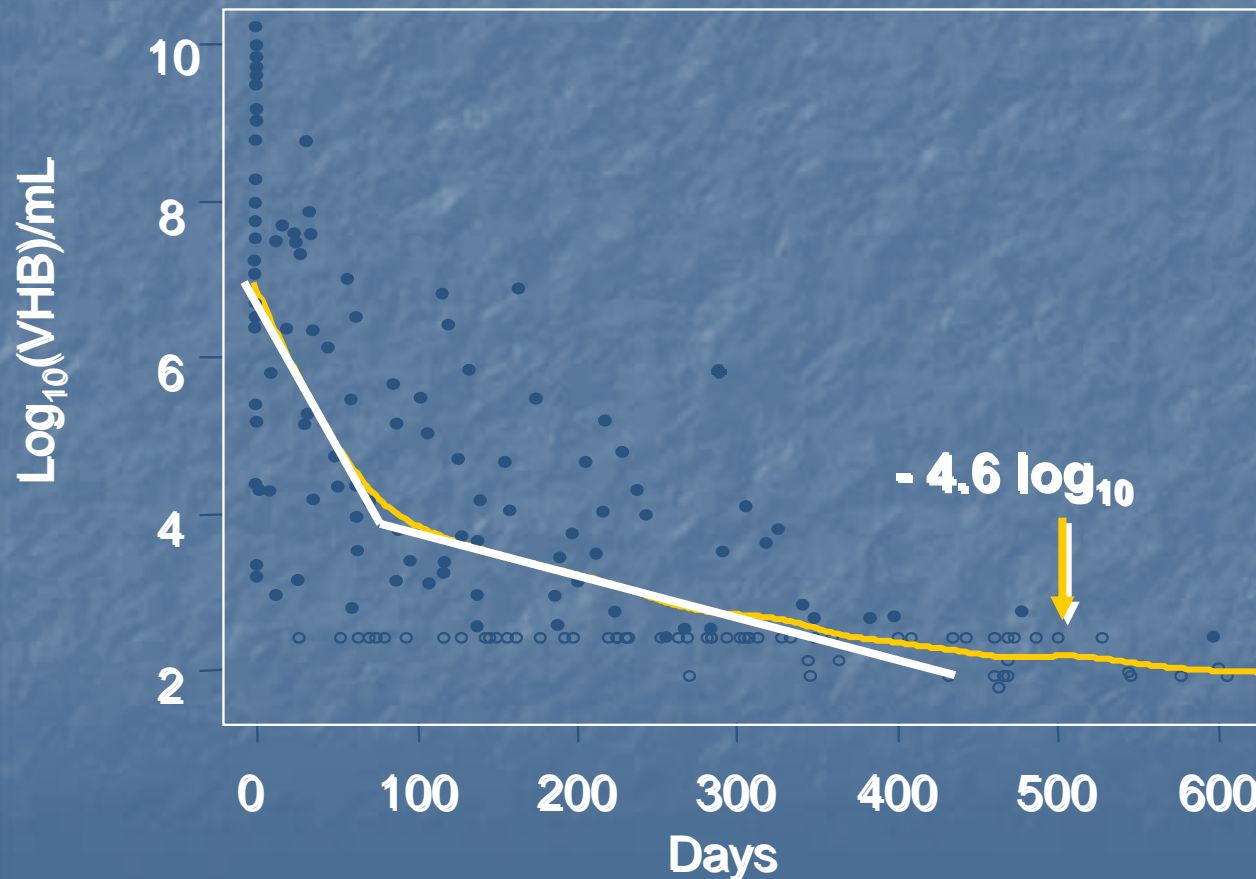
Temps médian (CV<200 c/mL)  
= 272.5 jours [203.5 – 416.0]

Influence (ADN-VHB) :

- si  $> 10^8$  log : 316 jours
- si  $< 10_8$  log : 150 jours

# Dynamique virale du VHB sous ténofovir dans le contexte du VIH : résultats (2)

Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, et al. AIDS 2005,19:907-915



Décroissance en 2 pentes

- - 1 log / 25 js sur 100js
- - 1 log / 300 js ensuite

Déterminants :

- Charge virale initiale
- ASAT
- statut HBe
- mutant YMDD
- fibrose > F2

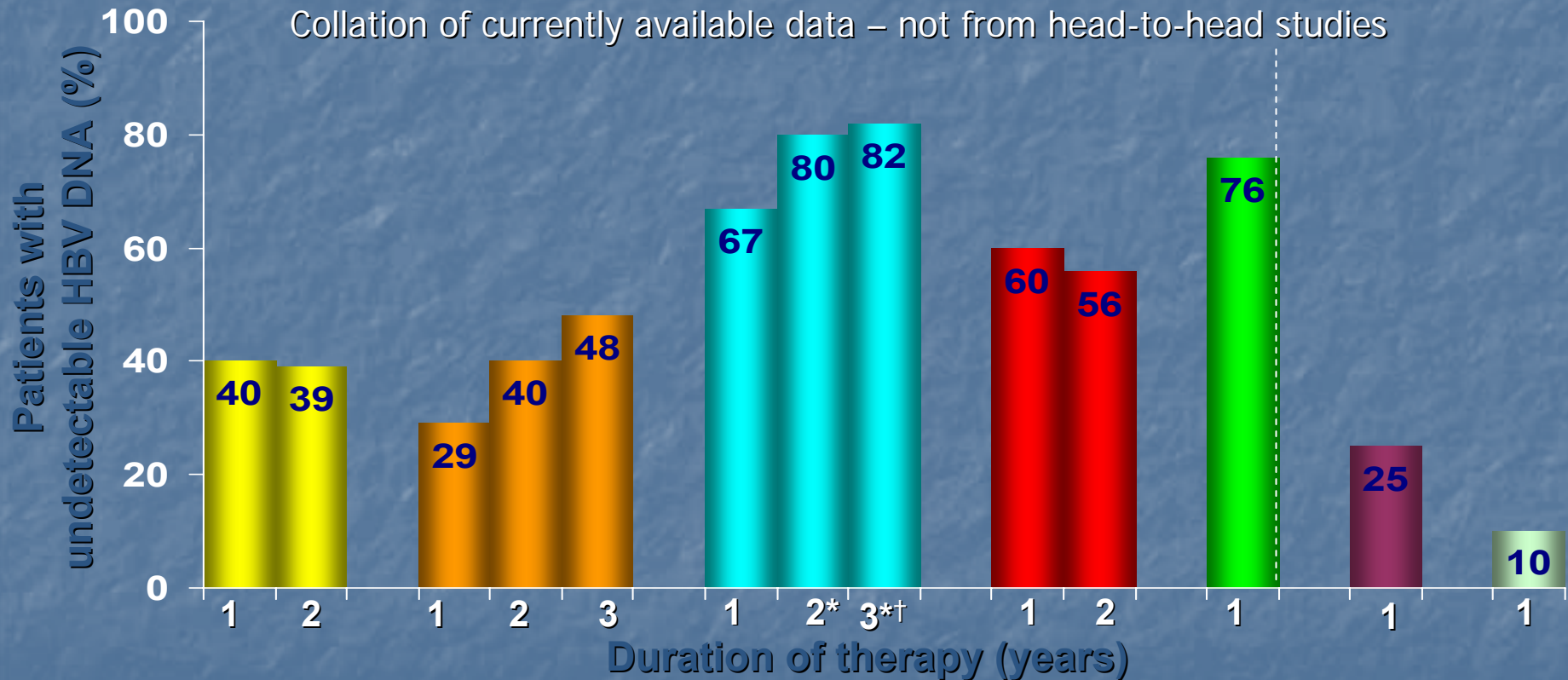


# Telbivudine

- Analogue nucléosidique
- Dosage: 10 mg/j
- Moins efficace que entécavir ou ténofovir
- Faible barrière génétique

# Comparison of antivirals in HBeAg(+) nucleoside-naïve patients: undetectable HBV DNA

■ LVD<sup>1</sup> <300 copies/mL   
 ■ ADV<sup>2</sup> <1000 copies/mL   
 ■ ETV<sup>3-6</sup> <300 copies/mL   
 ■ LdT<sup>1</sup> PCR negative   
 ■ TDF<sup>9</sup> <300 copies/mL   
 ■ Peg-α2a<sup>7</sup> <400 copies/mL   
 ■ Peg-α2b<sup>8</sup> <400 copies/mL



\*Cumulative confirmed analysis

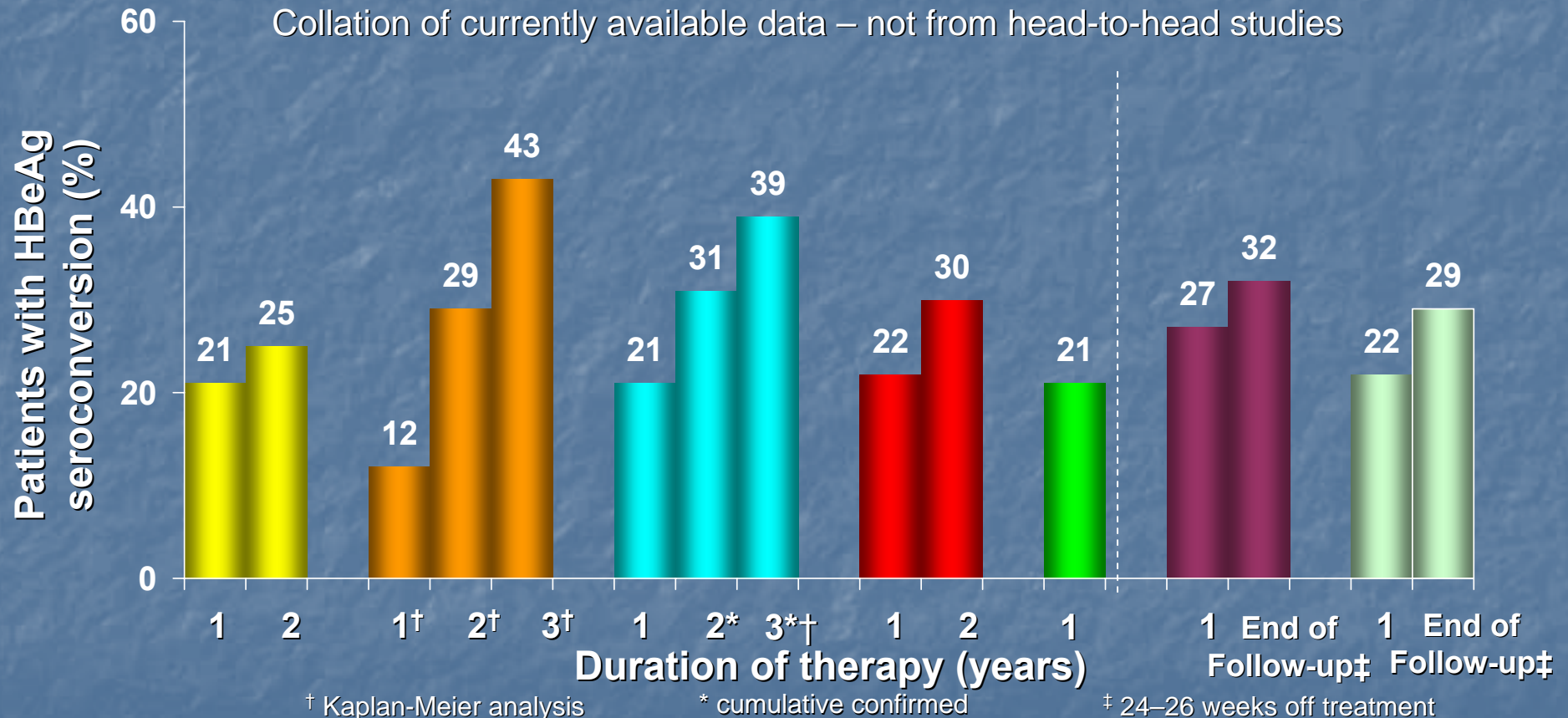
†Patients received ETV 1mg during 3rd year of treatment

1. Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588; 2. Marcellin P, et al. 40<sup>th</sup> EASL Meeting 2005, Paris, France. Oral presentation. *J Hepatol.* 2005;42:31-2 (Abstract 73); 3. Chang TT, et al. *N Eng J Med.* 2006; 354:1001-10. 4. Gish R, et al. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444 5. Chang TT, et al. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2006; 21(suppl 1): A33. Abstract 103.; 6. Chang TT, et al. 57<sup>th</sup> AASLD, 2006, Boston, USA; oral presentation 119. 7. Lau GKK, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2682-95; 8. Janssen H, et al. *Lancet.* 2005; 365:123-9; 9. Heathcote et al. *Hepatology.* 2007;46(4)(suppl 1): 861A.

# HbeAg seroconversion rates

■ LVD<sup>1</sup>
■ ADV<sup>2</sup>
■ ETV<sup>3-6</sup>
■ LdT<sup>1</sup>
■ TDF<sup>9</sup>
■ Peg-α2a<sup>7</sup>
■ Peg-α2b<sup>8</sup>

Collation of currently available data – not from head-to-head studies



† Kaplan-Meier analysis      \* cumulative confirmed      ‡ 24–26 weeks off treatment  
 †Patients received ETV 1mg during 3rd year of treatment

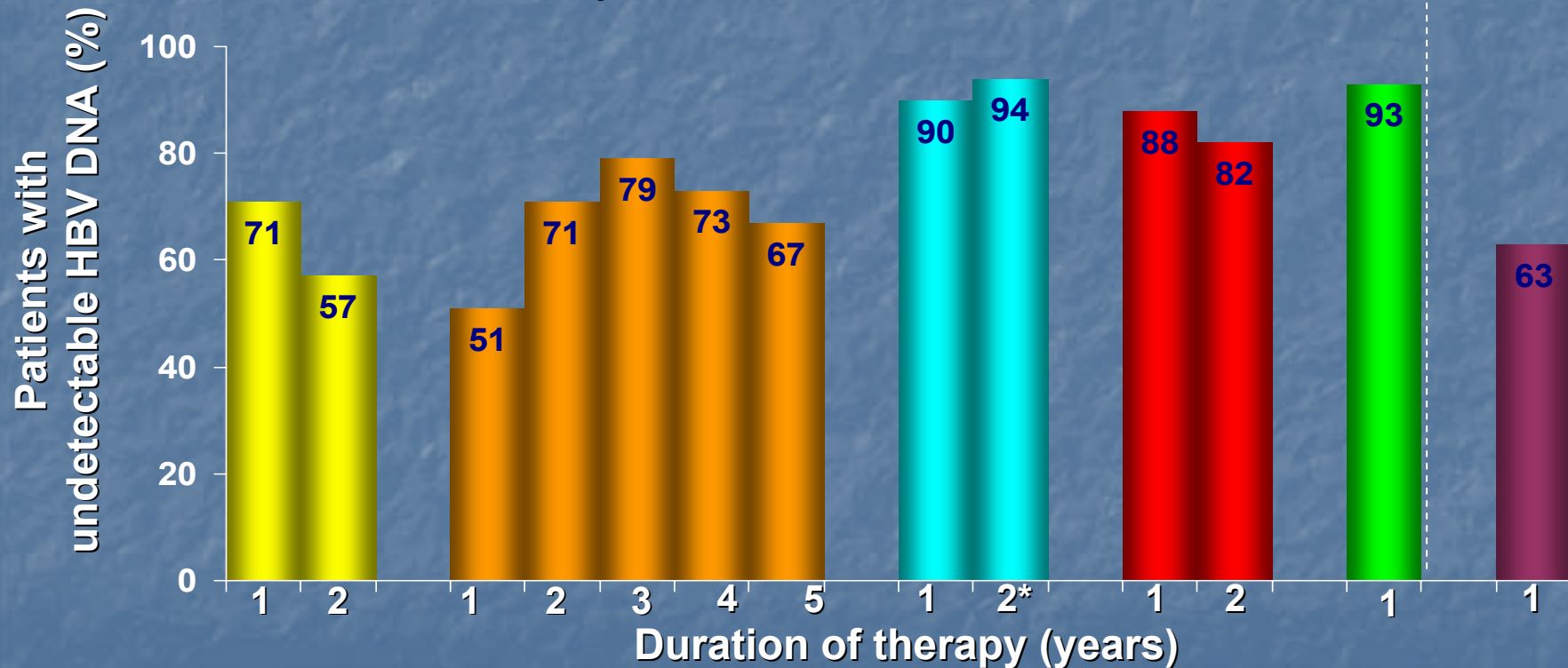
1. Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588; 2. Marcellin P, et al. 40<sup>th</sup> EASL Meeting 2005, Paris, France. Oral presentation. *J Hepatol.* 2005;42:31-2 (Abstract 73); 3. Chang TT, et al. *N Eng J Med.* 2006; 354:1001-10. 4. Gish R, et al. *Gastroenterology* 2007;133:1437–1444 ; 5. Chang TT, et al. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2006; 21(suppl 1): A33. Abstract 103.; 6. Chang TT, et al. 57<sup>th</sup> AASLD, 2006, Boston, USA; oral presentation 119. 7. Lau GKK, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2682-95; 8. Janssen H, et al. *Lancet.* 2005; 365:123-9; 9. Heathcote et al. *Hepatology.* 2007; 46(4)(suppl 1) : 861A.  
<http://www.infectologie.org.tn>  
 Abstract LBo



# Comparison of antivirals in HBeAg(-) nucleoside-naïve patients: undetectable HBV DNA

■ LVD<sup>1</sup> <300 copies/mL   
 ■ ADV<sup>2-4</sup> <1000 copies/mL   
 ■ ETV<sup>5-6</sup> <300 copies/mL   
 ■ LdT<sup>1</sup> PCR negative   
 ■ TDF<sup>8</sup> <400 copies/mL   
 ■ Peg-α2a<sup>7</sup> <400 copies/mL

Collation of currently available data – not from head-to-head studies

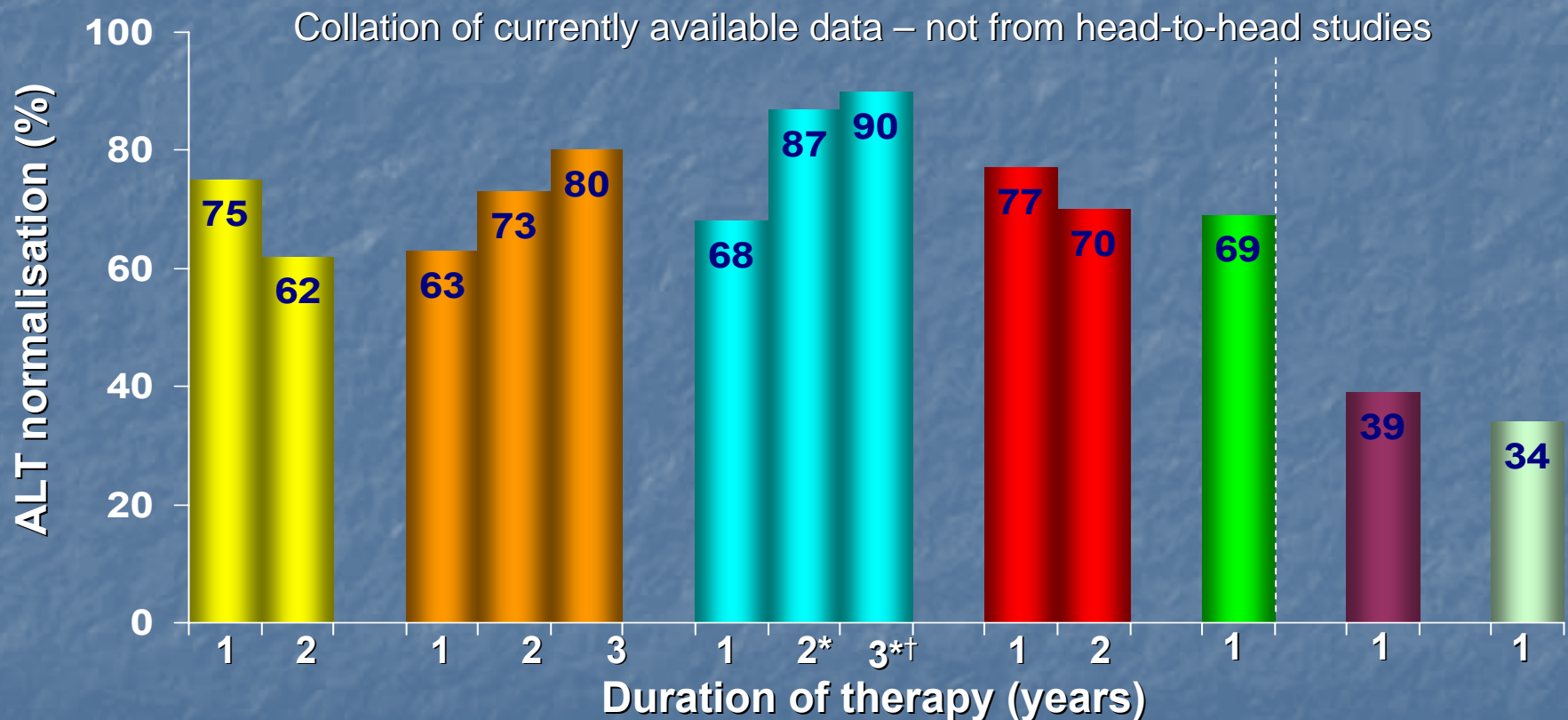


\*Cumulative confirmed analysis

1. Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588 2. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2003; 348:800-7; 3. Hadziyannis SJ, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2673-81; 4. G Hadziyannis et al *Gastroenterology*; 2006, 131(6) 1743-1751; 5. Lai CL, et al. *N Eng J Med.* 2006; 354:1011-20; 6. Shouval D, et al. 41<sup>st</sup> EASL Meeting 2006, Vienna, Austria. Oral presentation. *J Hepatol.* 2006; 44(suppl 2):S21-2 (Abstract 45); 7. Marcellin P, et al. *N Eng J Med.* 2004; 351:1206-17; 8. Marcellin P et al. 58th AASLD, 2007, Boston, USA; oral presentation

# Comparison of antivirals in HBeAg(+) nucleoside-naïve patients: ALT normalisation

■ LVD<sup>1</sup>  
 ■ ADV<sup>2</sup>  
 ■ ETV<sup>3-6</sup>  
 ■ LdT<sup>1</sup>  
 ■ TDF<sup>9</sup>  
 ■ Peg- $\alpha$ 2a<sup>7</sup>  
 ■ Peg- $\alpha$ 2b<sup>8</sup>



\*Cumulative confirmed analysis

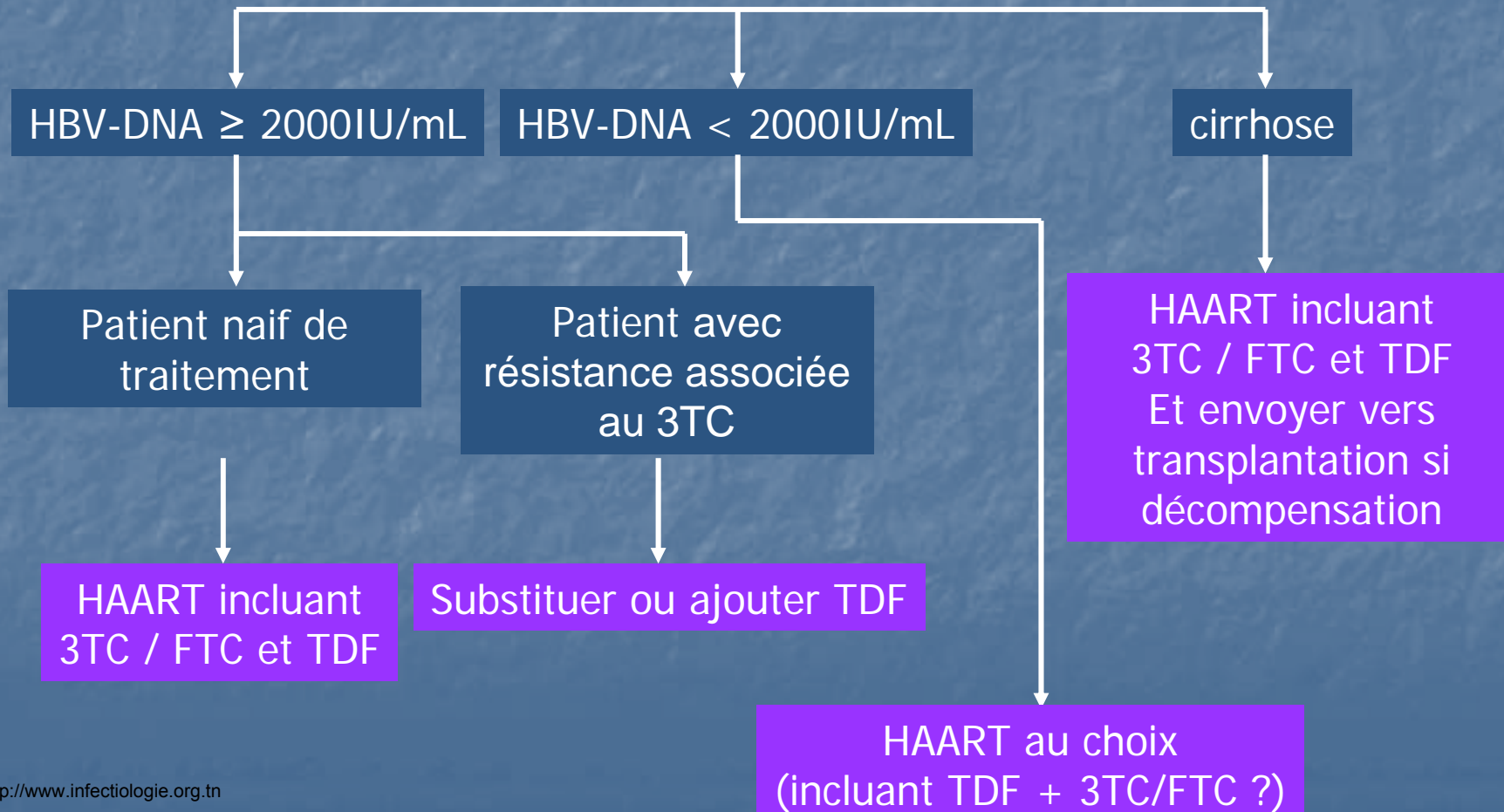
†Patients received ETV 1mg during 3rd year of treatment

1 Lai CL, *N Eng J Med.* 2007; 357:2576-2588; 2. Marcellin P, et al. 40<sup>th</sup> EASL Meeting 2005, Paris, France. Oral presentation. *J Hepatol.* 2005;42:31-2 (Abstract 73); 3. Chang TT, et al. *N Eng J Med.* 2006; 354:1001-10. 4. Gish R, et al. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444 ); 5. Chang TT, et al. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2006; 21(suppl 1): A33. Abstract 103.; 6. Chang TT, et al. 57<sup>th</sup> AASLD, 2006, Boston, USA; oral presentation 119. 7. Lau GKK, et al. *N Eng J Med.* 2005; 352:2682-95; 8. Janssen H, et al. *Lancet.* 2005; 365:123-9; 9. Heathcote et al. *Hepatology.* 2007;46(4)(suppl 1): 861A. Abstract LB6

# Comment traiter ?

## 1- Indication à un traitement du VIH

Indication à un traitement anti-VIH





# Comment traiter ?

## 2- Pas d'indication à un traitement du VIH

### VIH-VHB sans indication de traitement du VIH

ADN VHB < 2000 UI/ml

ADN VHB  $\geq$  2000 UI/ml

Pas de traitement  
Monitoring tous les 3 mois

ALAT normales

ALAT > 2N

- Faire évaluation du niveau de fibrose hépatique (plutôt PBHinitiale, puis FS et FT réguliers)  
- monitoring 3 – 6 mois

1- Peg-IFN (1 an) surtout si AgHBe+ et ADN-VHB bas.  
2- Telbivudine + adefovir  
3- considérer la mise en route plus rapide des ARV

# Comment traiter ?

## 3- Cirrhose

Indication ou non à un traitement anti-VIH

ADN VHB détectable

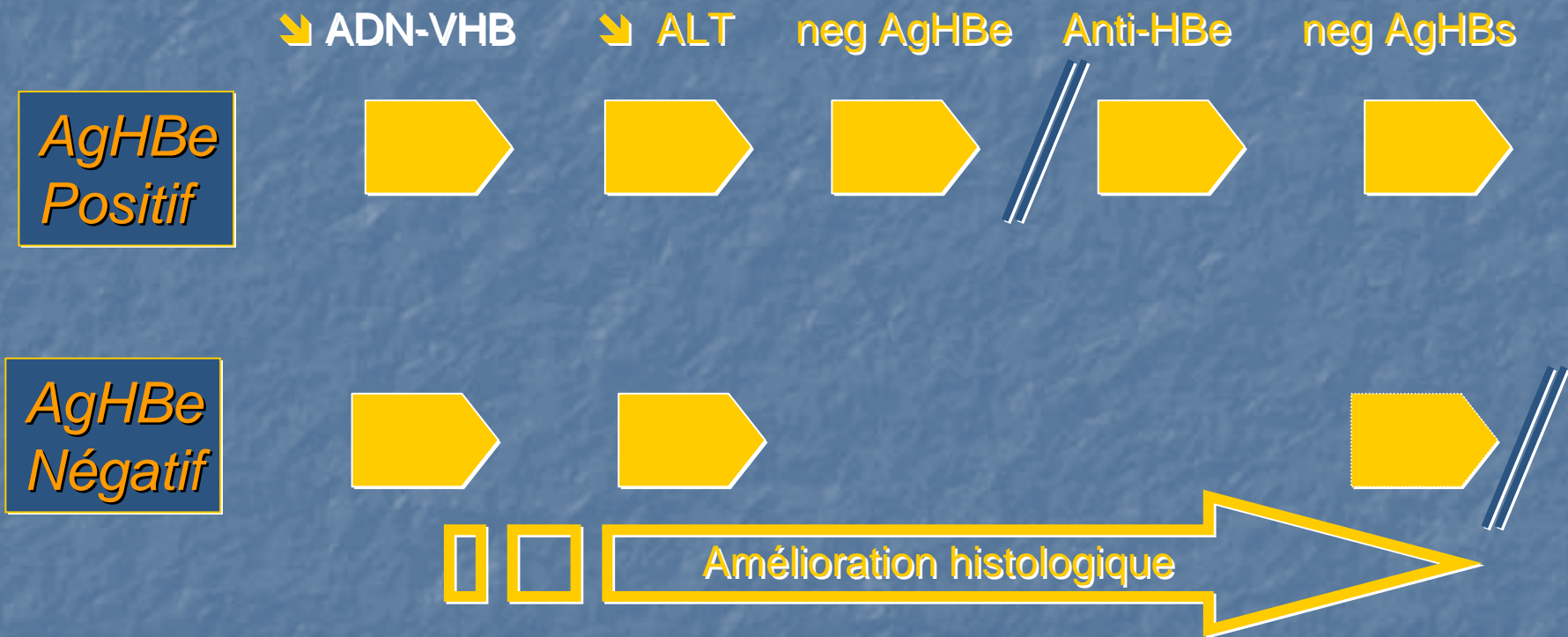
HAART incluant  
3TC / FTC et TDF  
et surveiller/3 mois

# Traitement de l'hépatite B

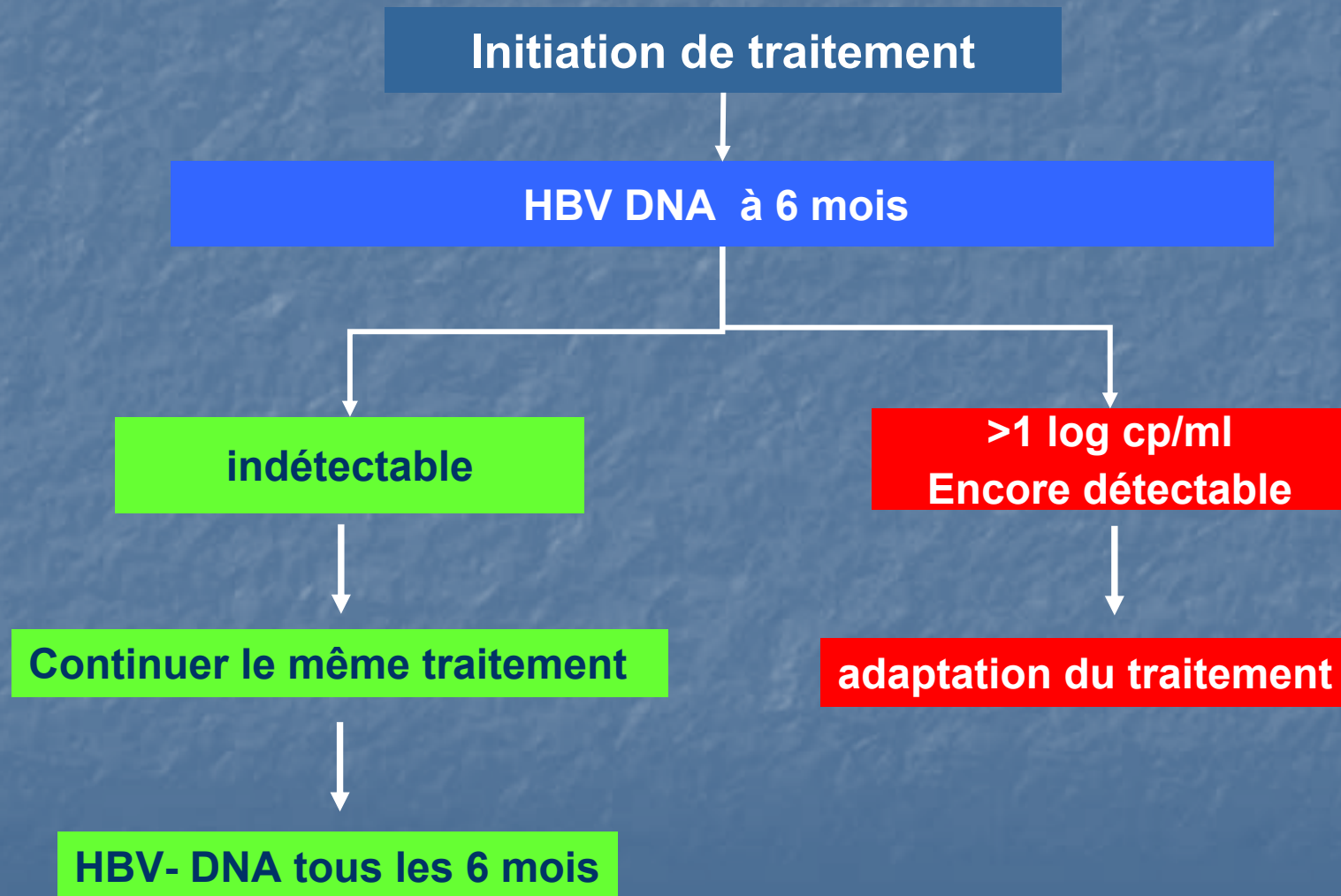
- Pourquoi traiter ?
- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quels patients traiter ?
- Comment initier le traitement ?
- Quel est le suivi standard sous traitement ?



# Critères d'évaluation de la réponse au traitement



# Suivi standard sous traitement



# Conclusion

- Traiter plus précocément que chez le mono infecté
- Si indication à un traitement VIH, toujours inclure le ténofovir +/- 3TC/FTC
- Obtenir une charge virale indétectable à M6 (max à un an)