

Hépatite B: vers la rémission

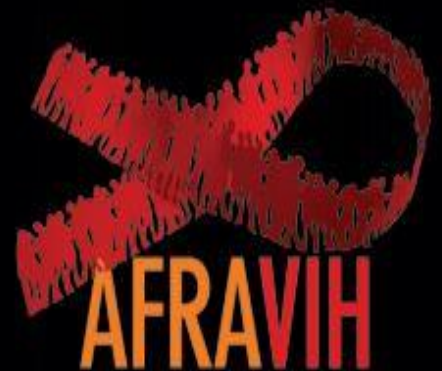
François Bailly, service d'Hépatologie et d'addictologie
Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

TUNISIE

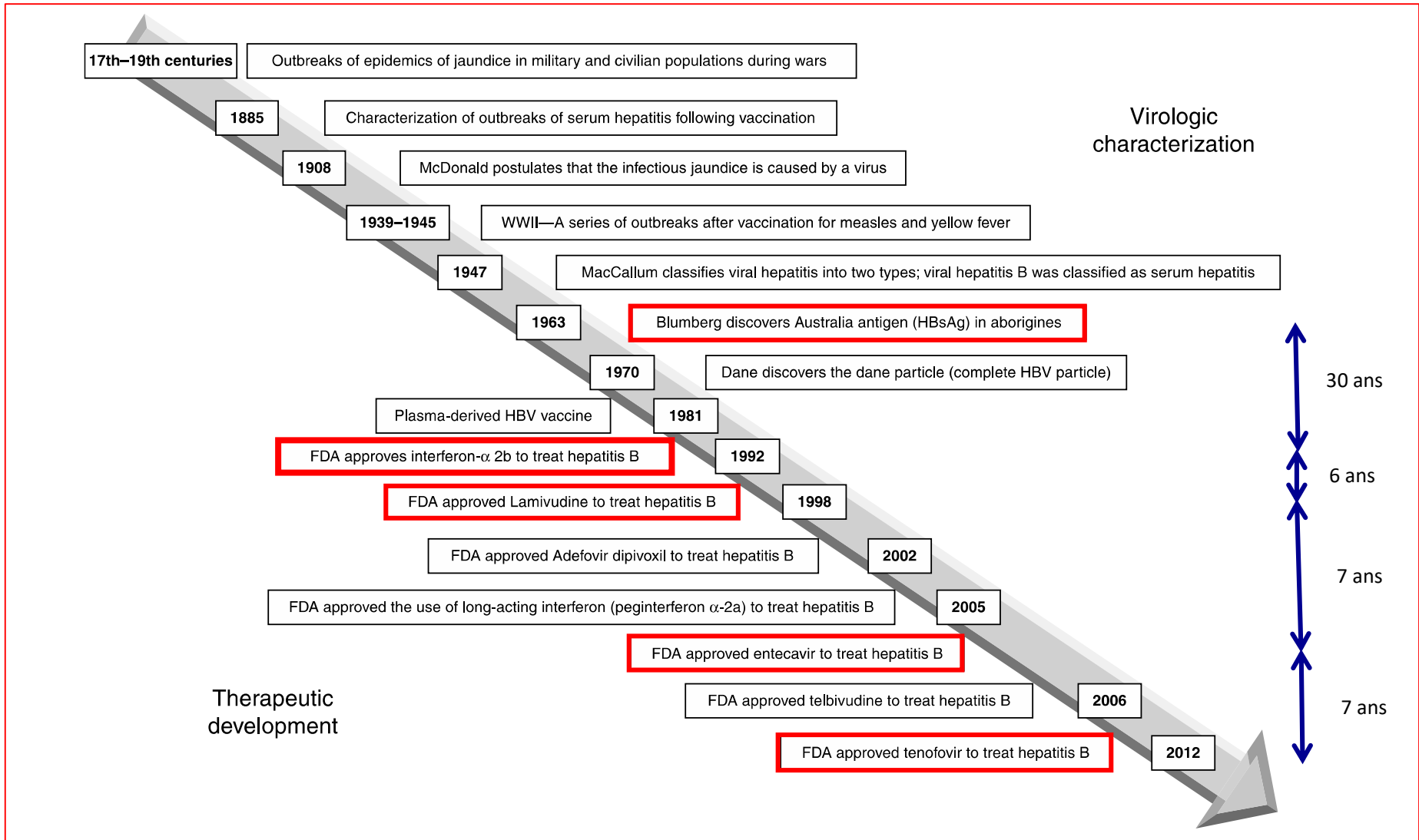
HAMMAMET	
du 28	sept.
au 30	2017

www.aframed2017.org

2^e édition
AFRAMED
VIH / HÉPATITES



VHB : une histoire déjà ancienne





Objectifs actuels du traitement:

- **Virosuppression**
Charge virale sérique indétectable en PCR
- **Normalisation des transaminases**, amélioration de l'histologie hépatique, prévention de la progression de la maladie hépatique et du CHC
- **Séroconversion HBe**
Disparition de l'AgHBe, apparition d'Ac anti-HBe
- **Séroconversion HBs**
Disparition de l'AgHBs, apparition d'Ac anti-HBs

Objectifs du traitement : définition de la guérison

SERUM

HBV DNA change from baseline (log₁₀ c/mL)

Traitement

Ag HBs

Guérison partielle

Guérison fonctionnelle

Viro-suppression

HBV DNA

+/- Ac anti-HBs

Eradication

Time

LIVER

cccDNA

Guérison complète





Etat actuel: efficacité des NUCs



Les antiviraux ayant l'AMM pour le traitement de l'hépatite B chronique

Classes	
Analogues de Nucleosides	<ul style="list-style-type: none">• Lamivudine (Zeffix)• Entecavir (Baraclude)• Telbivudine (Sebivo)
Analogues de Nucleotides	<ul style="list-style-type: none">• Adefovir dipivoxil (Hepsera)• Tenofovir disoproxil fumarate (Viread)
Cytokines	<ul style="list-style-type: none">• Pegylated Interferon alfa-2a (Pegasys)

Résultats des antiviraux (semaine 48 de Traitement, phases III)

	Entecavir ^{1,2}	Tenofovir ³	PEG-IFN α-2a ^{4,5}
HBeAg positive	n = 354	n = 176	n = 271
HBV DNA undetectable	67%	76%	25% ^a
HBeAg seroconversion	21%	21%	27%
ALT normalisation	68%	68%	39%
HBsAg loss	2%	3.2%	2.9% ^b
HBeAg negative	n = 325	n = 250	n = 177
HBV DNA undetectable	90%	93%	63% ^a
ALT normalisation	78%	76%	38%
HBsAg loss	0.3%	0%	0.6% ^b

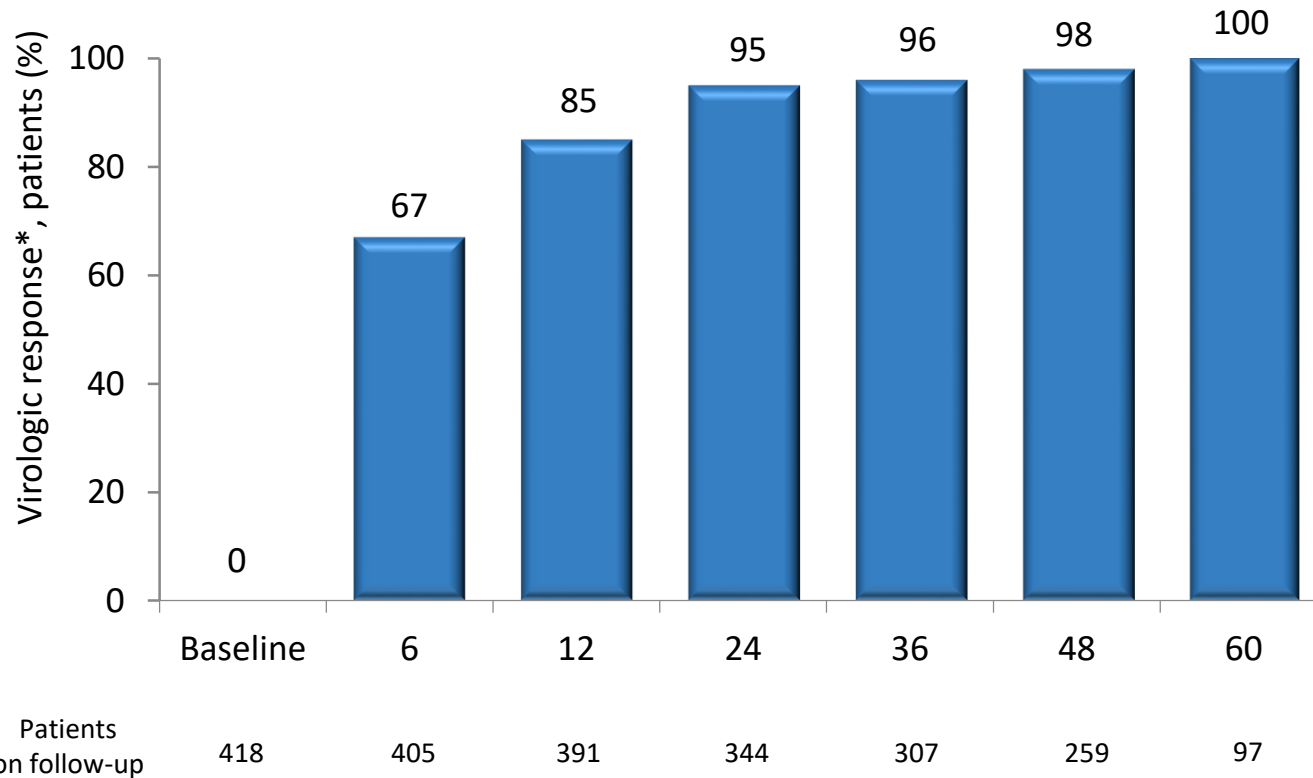
Results at 48 weeks

^a HBV DNA < 400 copies/mL; ^b At 72 weeks

1. Chang T-T, et al. N Engl J Med 2006;354:1001–10.
2. Lai C-L, et al. N Engl J Med 2006;354:1011–20.
3. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008;359:2442–55.

4. Lau GKK, et al. N Engl J Med 2005;352:2682–95.
5. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004;351:1206–17.

Cohorte italienne traitée par ETV: ADN VHB indétectable chez 100% des patients naïfs à 60 mois.



Resistance

- One patient (0.2%) developed resistance

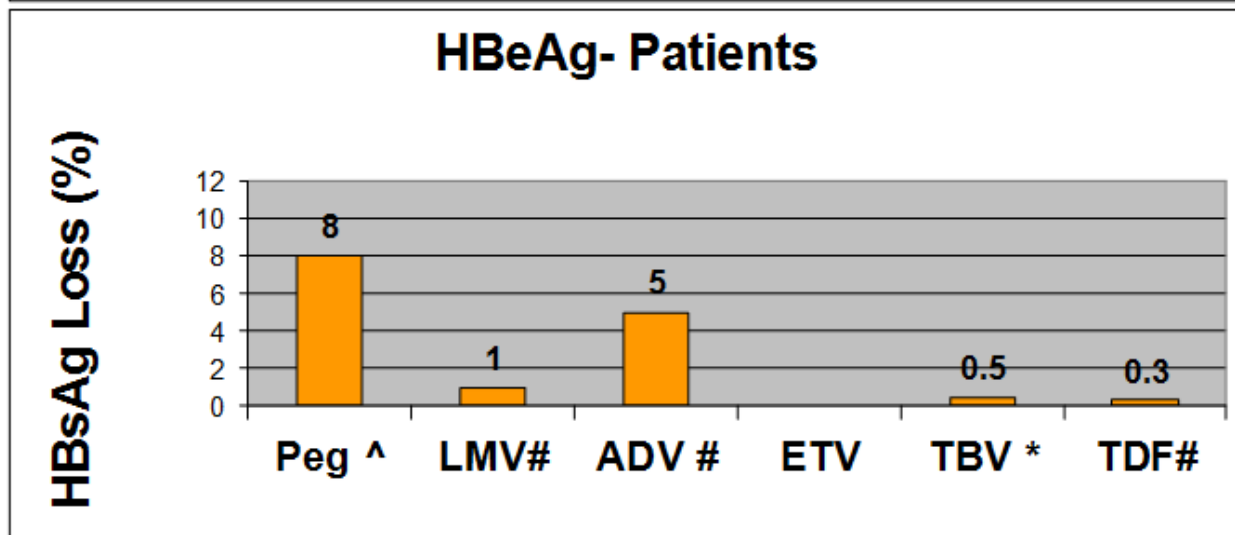
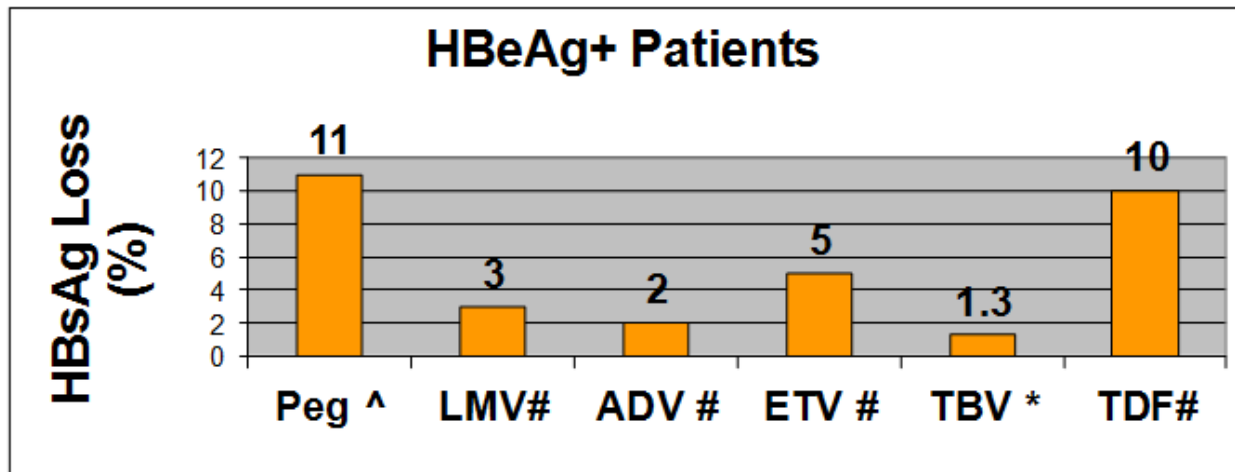
Safety

- Favourable safety profile after 53 months of treatment
- Renal safety profile: two patients reduced ETV dose due to eGFR decline[†]

*Undetectable HBV-DNA

† A 78-year-old woman with AH and a 48-year-old renal-transplanted woman with compensated cirrhosis

Perte de l'Ag HBs après 2 à 5 ans de traitement



Peg = peginterferon

LMV = lamivudine

ADV = adefovir

ETV = entecavir

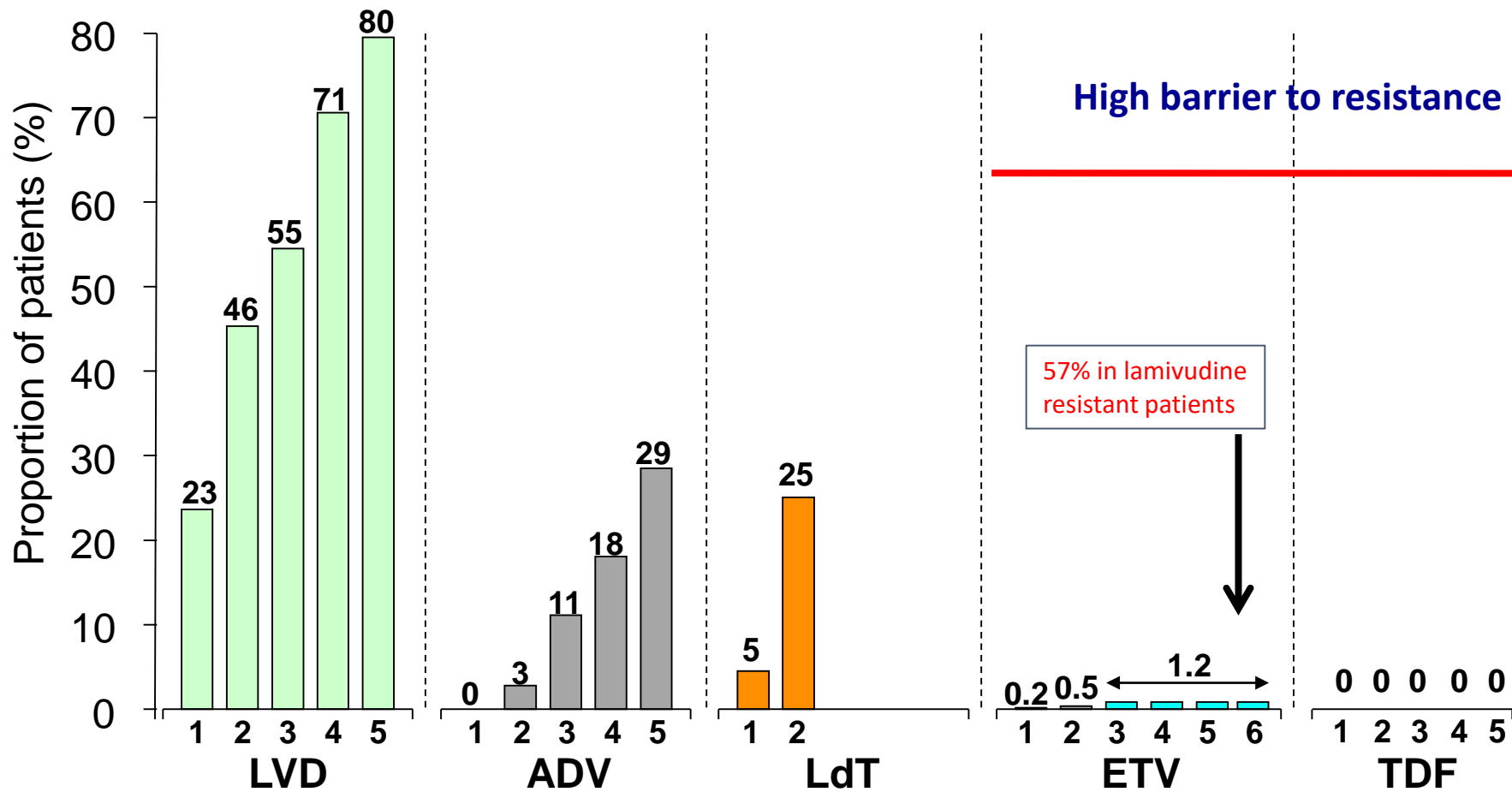
TBV = telbivudine

TDF = tenofovir

^ 3 years off Rx

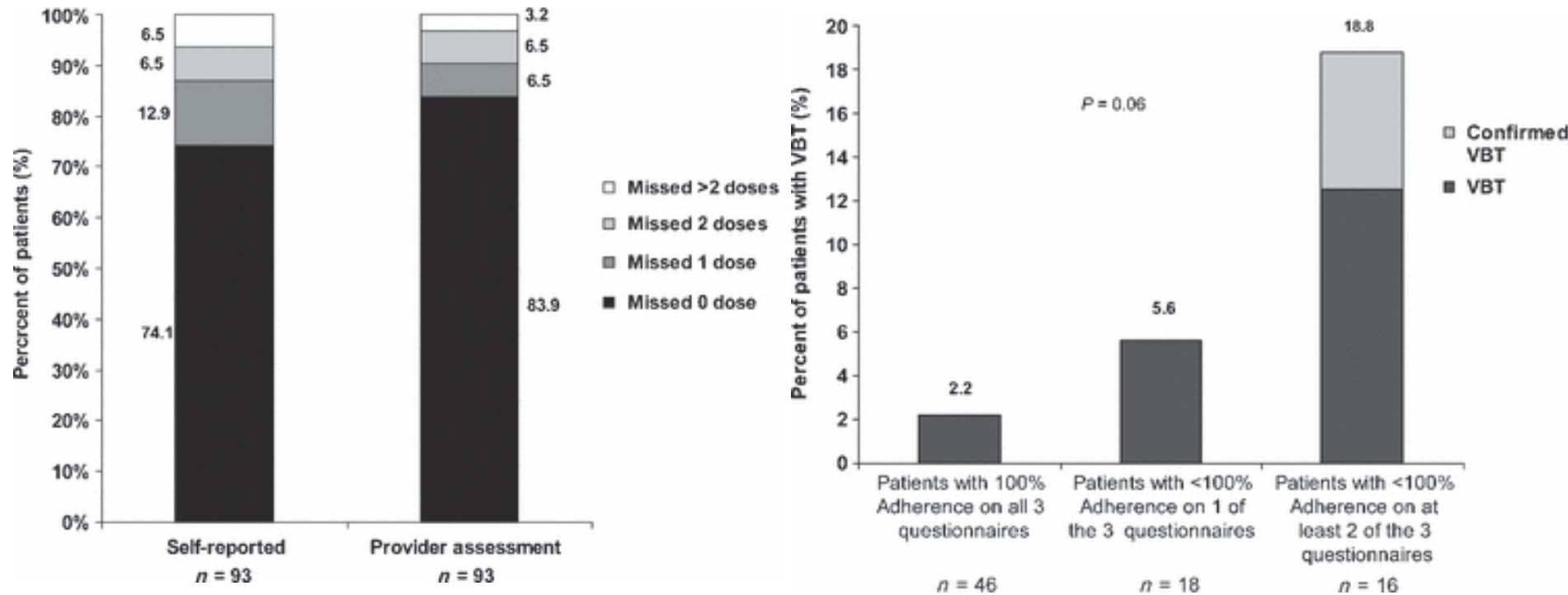
4-5 years on Rx

* 2 years on Rx



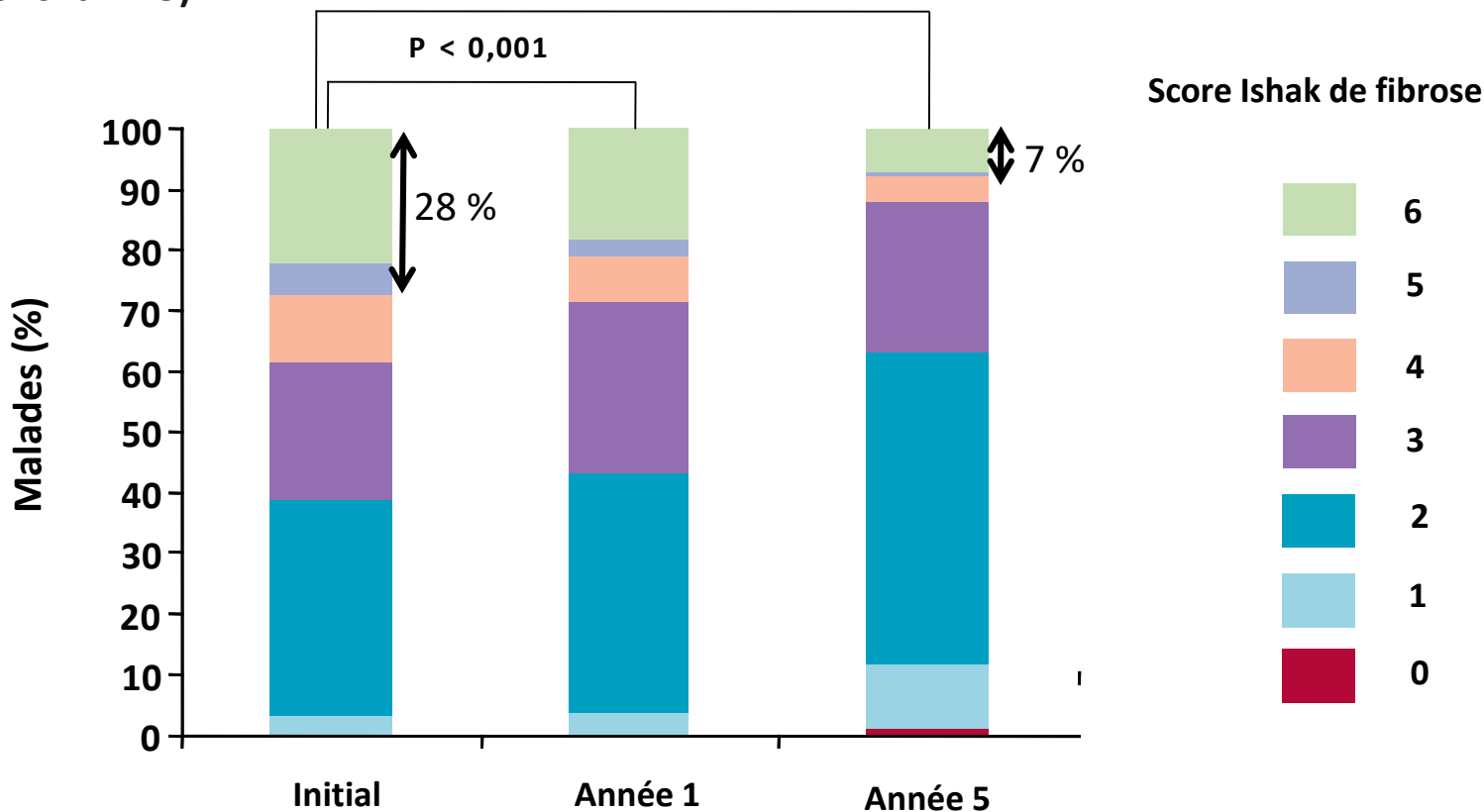
Taux de résistance observés avec lamivudine (LVD), adefovir (ADV), telbivudine (LdT), entecavir (ETV) and tenofovir (TDF) chez des patients naïfs

Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs



Régression de la fibrose sous antiviraux

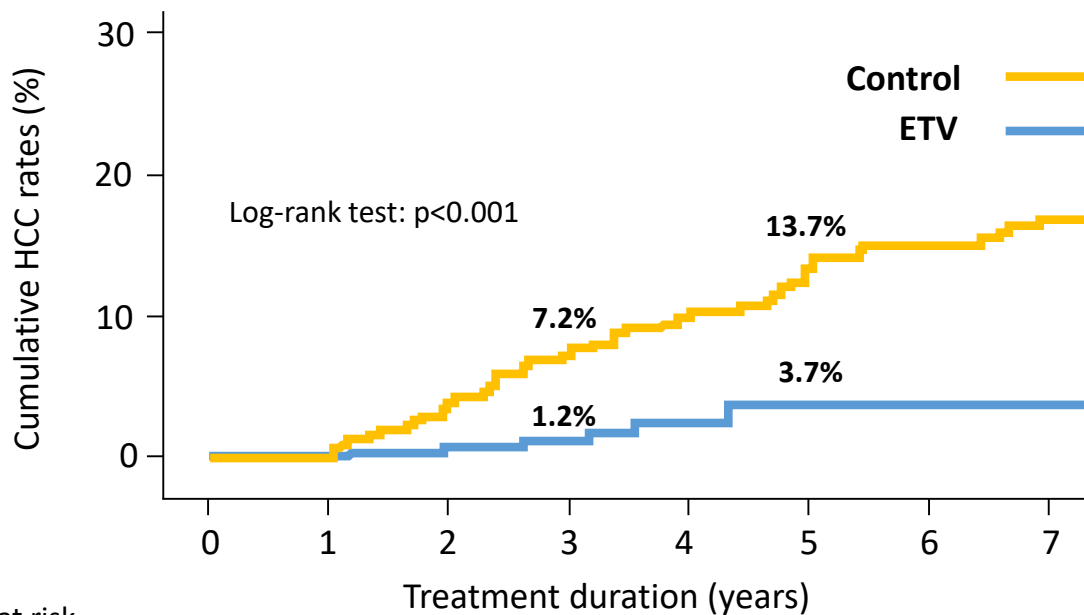
- ◆ Malades avec cirrhose (Score Ishak ≥ 5) : 28% (96/348) à la période initiale, 7% (25/348) à 5 ans de traitement
- ◆ 51% des patients présentent une régression de la fibrose dont 71/96 patients cirrhotiques (Score d'Ishak ≥ 5)



Cohorte japonaise: incidence du CHC sous ETV vs cohorte historique

PS-matched cohort multivariate cox regression analysis:*

HR 0.37 (95% CI 0.15–0.91) p = 0.030



No. at risk

ETV	316	316	264	185	101	44	2	2
Control	316	316	277	246	223	200	187	170

*Adjusted for age, sex, alcohol, smoking, cirrhosis, HBV genotype, HBeAg status, HBV-DNA, ALT, albumin, γ GTP, total bilirubin and platelet count.

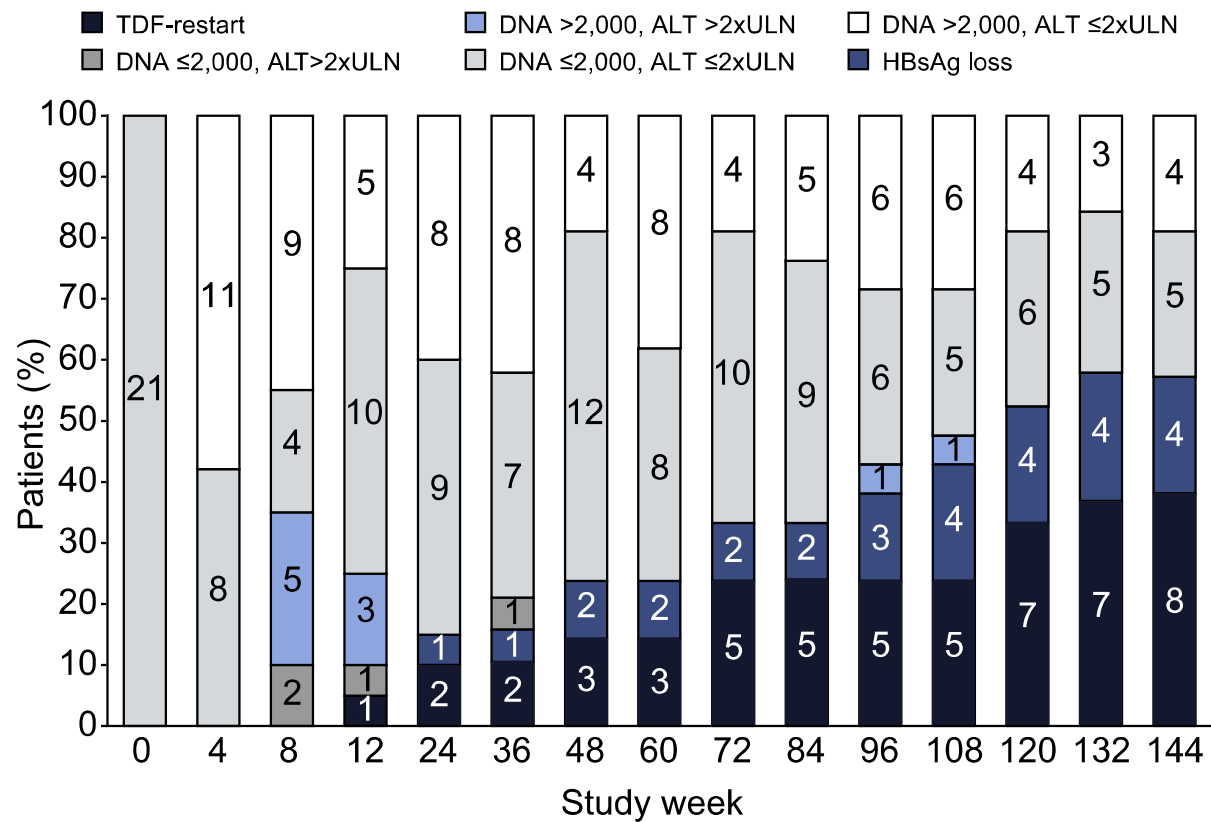
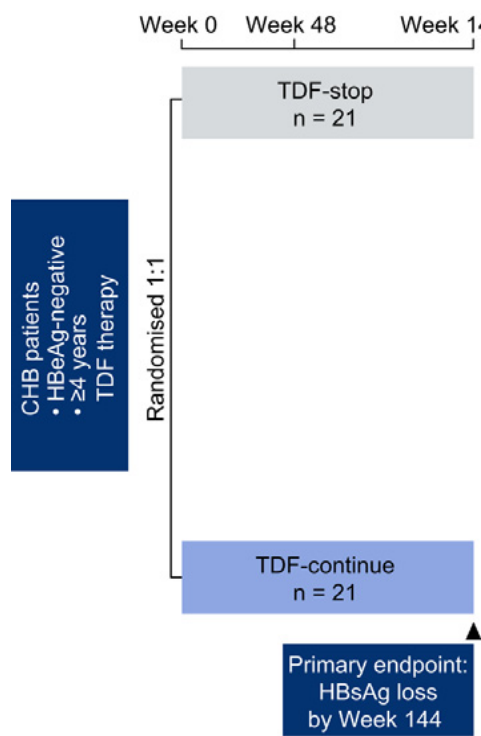
HR, hazard ratio; PS, propensity score

Adapted from Hosaka T, et al. Hepatology 2013 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/hep.26180.



Peut on arrêter les NUCs ?

Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients – FINITE study



HBsAg loss, HBV DNA and ALT levels, and TDF-restart in TDF-stop patients.


Arrêt des NUCs

Recommandations:

- 1) Les **NUCs doivent être stoppés après confirmation de la perte de l'Ag HBs**, avec ou sans séroconversion anti-HBs. (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- 2) Les **NUCs peuvent être stoppés** après 12 mois de traitement de consolidation chez les patients avec **HC Ag HBe positif, non cirrhotiques**, qui ont présenté une **séroconversion HBe stable** et un ont un ADN VHB indétectable. Une surveillance rapprochée est nécessaire après l'arrêt. (Evidence level II-2, grade of recommendation 2)
- 3) **Un arrêt des NUCs peut être discuté chez certains patients Ag HBe négatif non cirrhotiques sélectionnés** qui présentent une indétectabilité prolongée de l'ADN VHB (3 ans) sous NUC et chez lesquels une surveillance rapprochée après l'arrêt du traitement peut être assurée. (Evidence level II-2, grade of recommendation 2)



**Peut on optimiser le traitement
par NUCs ?**



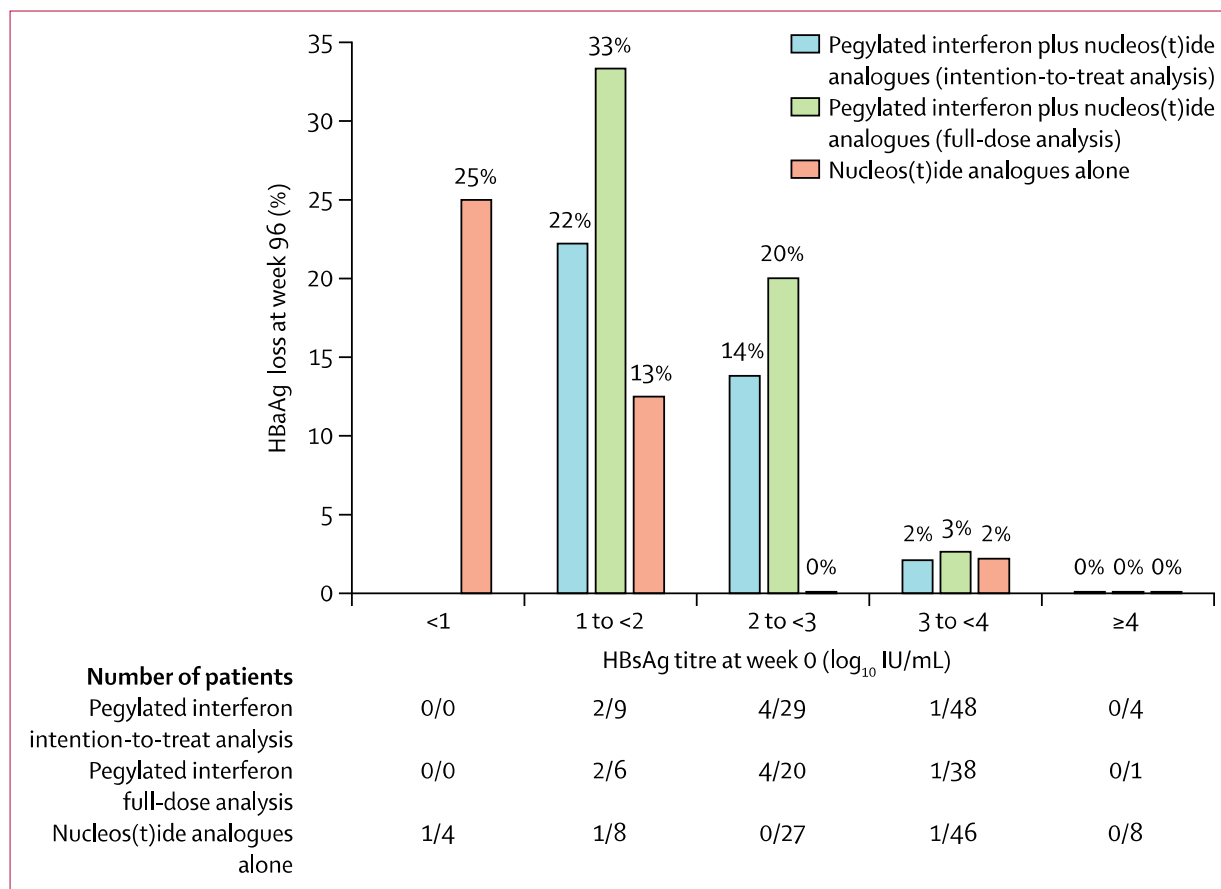
Traitements combinés : Patients Ag HBe-, ADN VHB indétectable sous NUCs Add-on Peg-IFN (Etude ANRS-PEGAN)

Etude contrôlée randomisée :

- 185 patients : Ag HBe -, ADN VHB indétectable sous NUCs depuis un an

	AgHBs - S 96	Ag HBs - S 144
PEG IFN 48 sem + NUCs (n=90)	7 (8%)	9 (10%)
Poursuite NUCs (n=92)	3 (3%)	4 (4%)

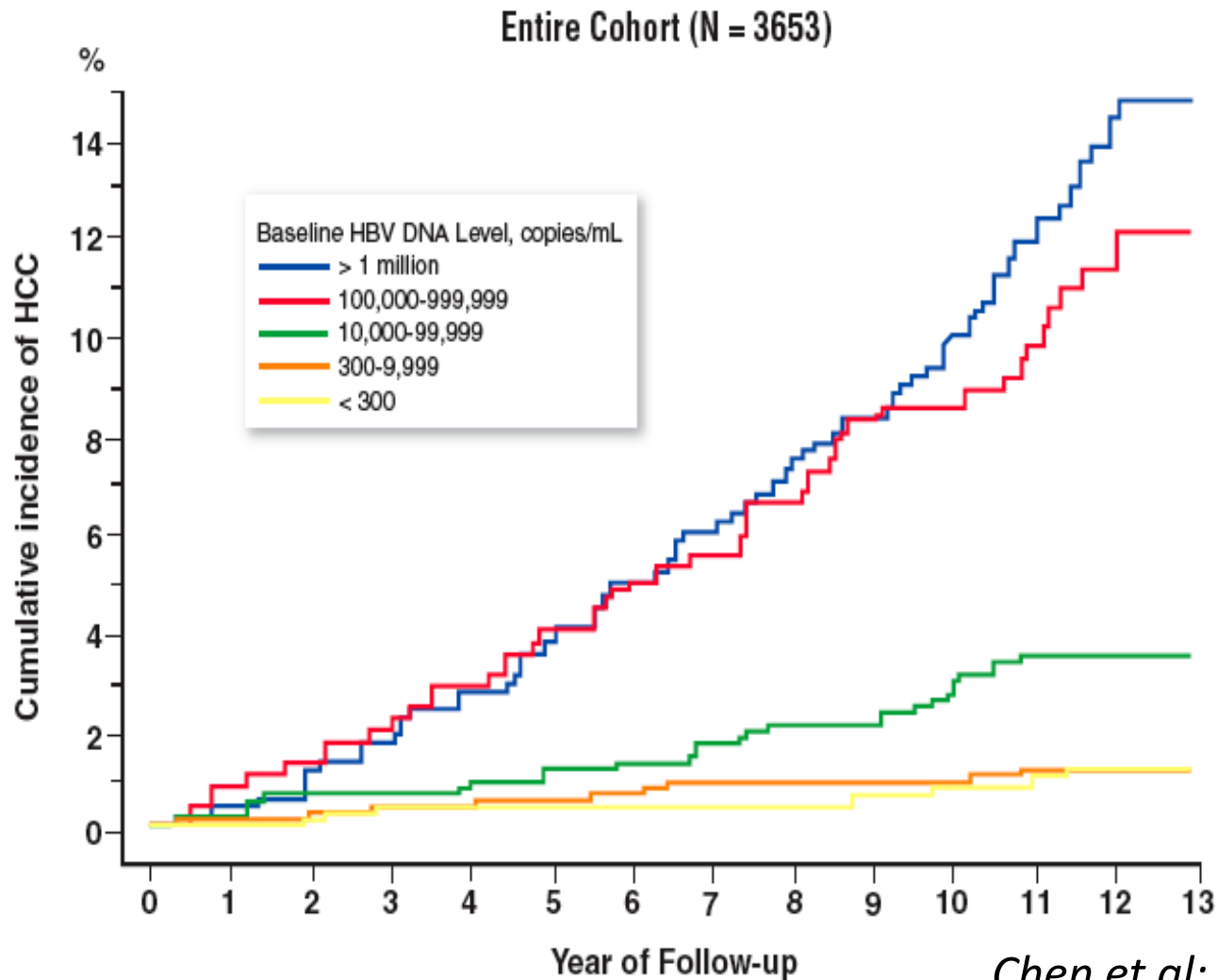
Traitements combinés : Patients Ag HBe-, ADN VHB indétectable sous NUCs Add-on Peg-IFN (Etude ANRS-PEGAN)





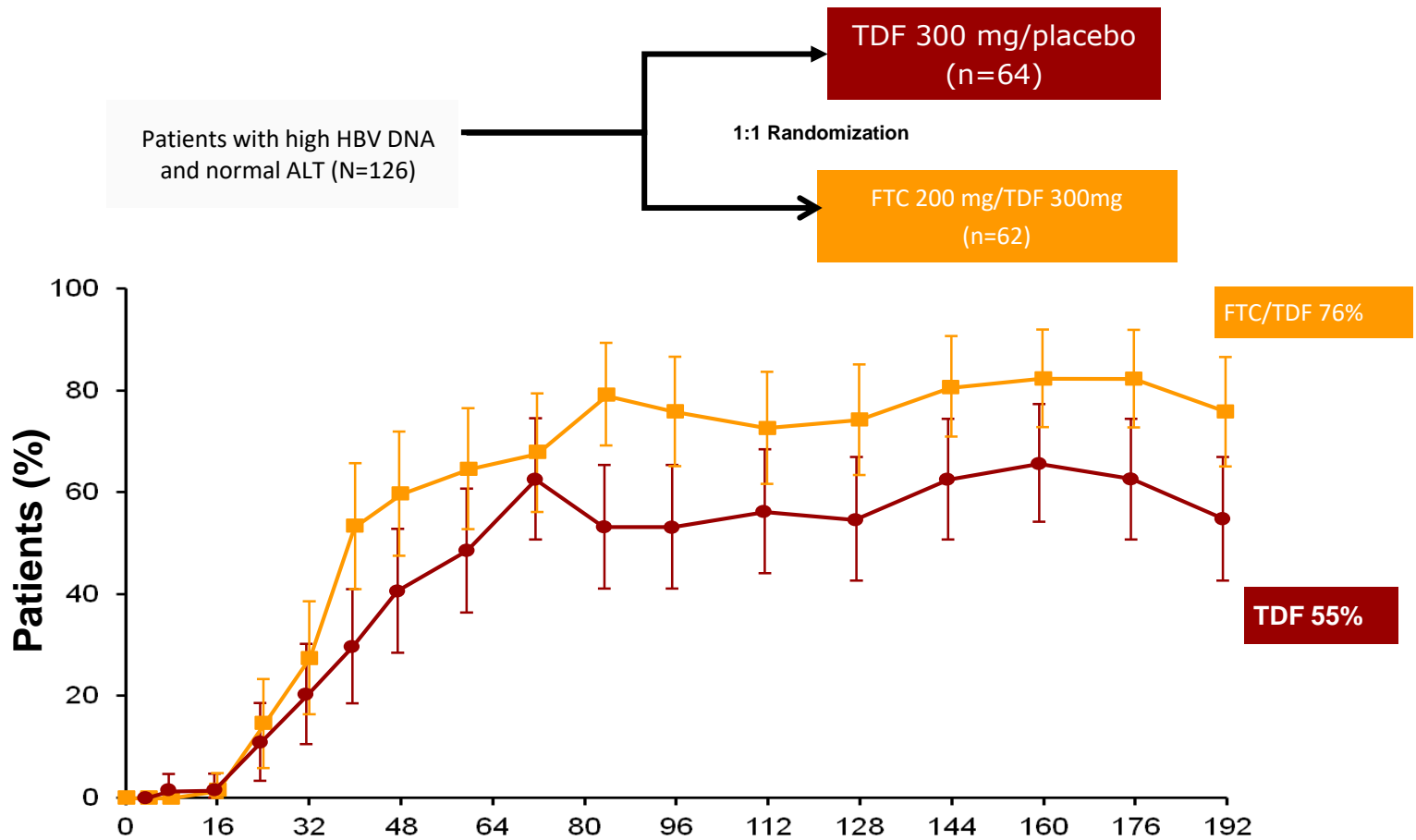
Faut il élargir les indications de traitements ?

Charge virale et incidence du CHC



Chen et al; JAMA 2006

Traitement des patients “immunotolérants”



- ◆ **Primary endpoint:** HBV DNA < 69 IU/mL at Week 192
- ◆ **Key inclusion criteria:** HBV DNA $\geq 1.7 \times 10^7$ IU/mL ALT \leq upper limit of normal



Indications du traitement

- 1) **Tous les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe positif ou négatif**, caractérisée par un ADN VHB >2000 UI/ml, des ALAT > N et une activité nécrotico-inflammatoire au minimum modérée ou de la fibrose, **doivent être traités**.
- 2) Les patients avec **cirrhose compensée ou décompensée doivent être traités**, quel que soit le niveau de répllication viral et indépendamment du niveau de la valeur des ALAT.
- 3) Les patients avec un **ADN VHB >20 000 UI/ml et des ALAT >2xN doivent être traités indépendamment du degré de fibrose**.
- 4) Les patients avec un **infection chronique VHB Ag HBe positive**, caractérisée par des ALAT constamment normales et un haut niveau de répllication viral, **peuvent être traités** s'ils sont âgés de plus de 30 ans, indépendamment de la sévérité de l'atteinte hépatique.
- 5) Les patients avec une **infection chronique VHB AgHBe positive ou AgHBe négative** ayant des **antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose** ou des **manifestations extra hépatiques** **peuvent être traités** même en l'absence des critères classiques d'indication thérapeutique.



Efficacité et limites des traitements anti VHB actuels

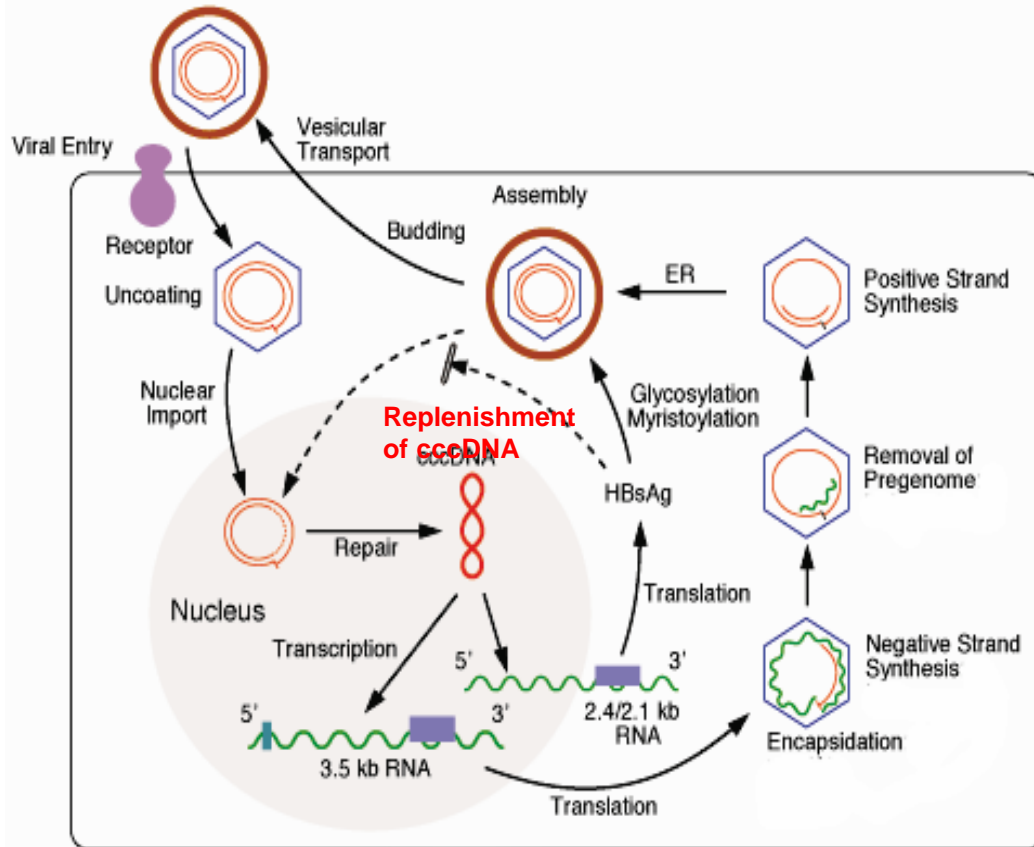
Efficacité

- Viro suppression puissante
- Régression de l'inflammation et de la fibrose
- Prévention de l'évolution vers la cirrhose et la défaillance hépatique
- Réduction du risque de CHC
- Très bonne tolérance pour les NUCs

Limites

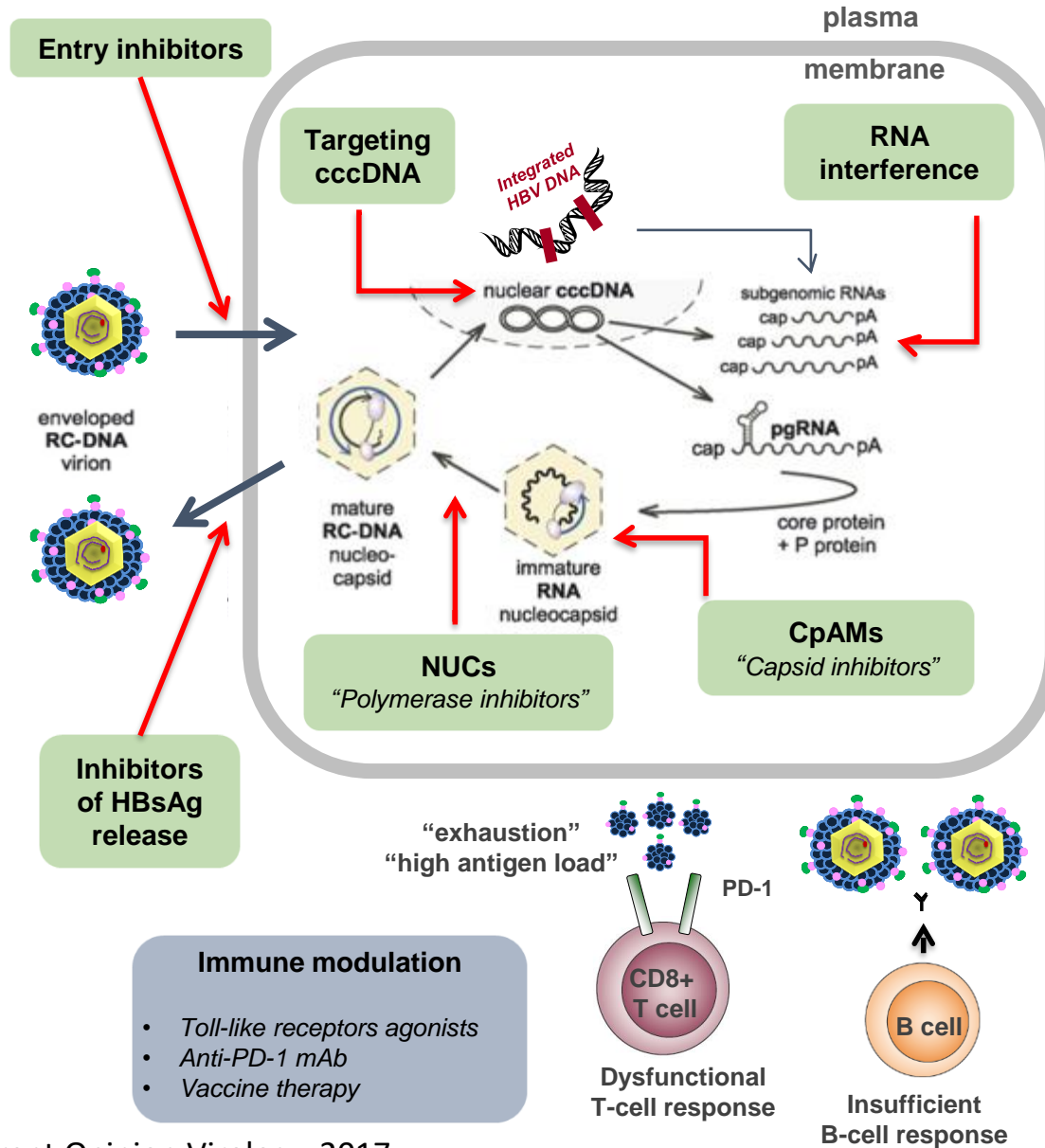
- Pas d'éradication du ccc DNA ou de l'ADN VHB intégré
- Taux faible de perte de l'Ag HBs
- Traitements prolongés nécessaires
- Risque résiduel de CHC malgré la réduction d'incidence

Obstacles à l'éradication du VHB

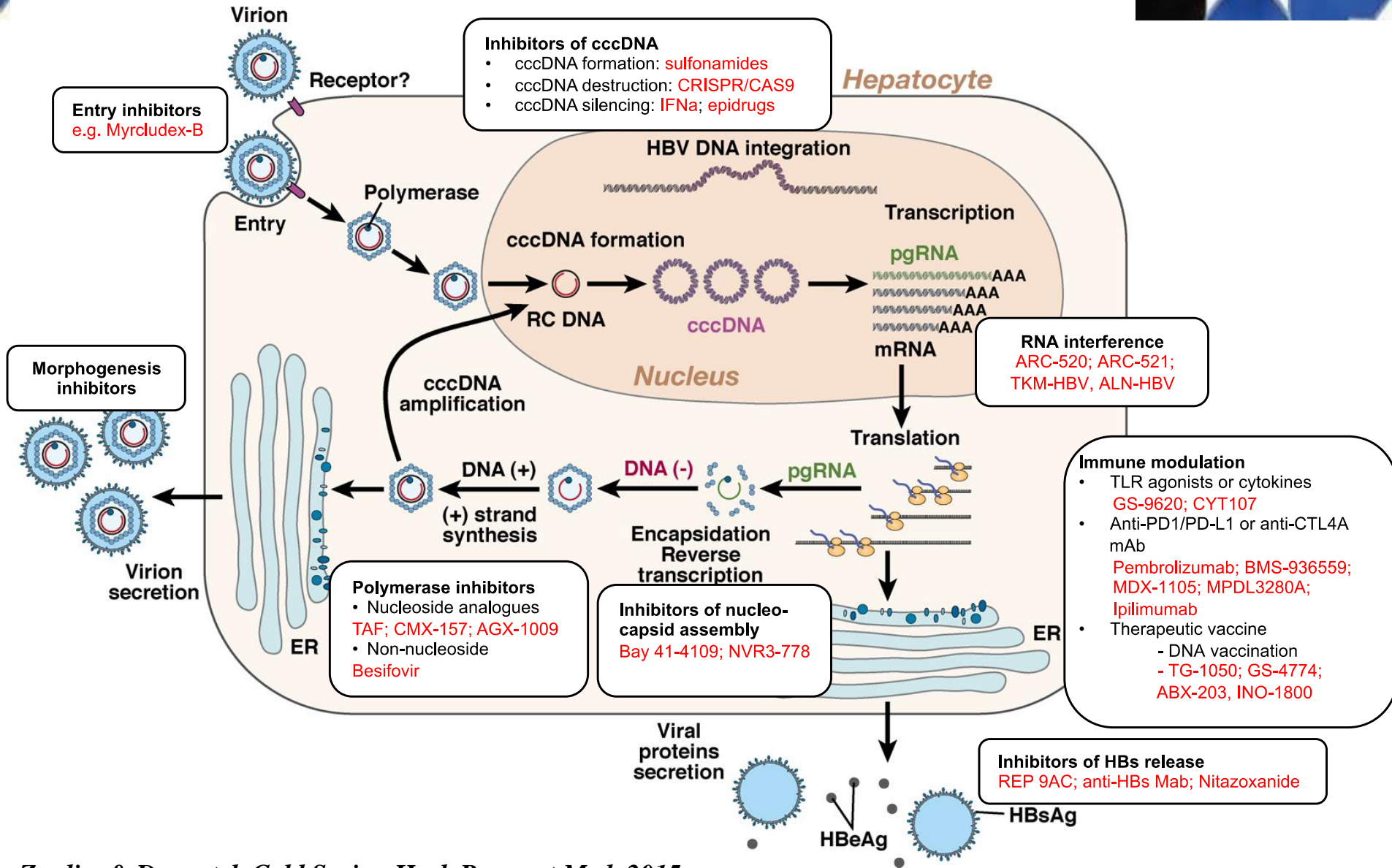


- Covalently closed circular (ccc) DNA
 - 1/2 vie longue
 - Non atteint par les NUCs
 - Partiellement atteint par l'IFN
 - Réalimenté via le cycle intracellulaire
- AND VHB intégré
- Réponse immune défective
- Traitements actuels n'agissant que sur certaines phases du cycle de réplication

Nouvelles cibles pour de nouveaux traitements



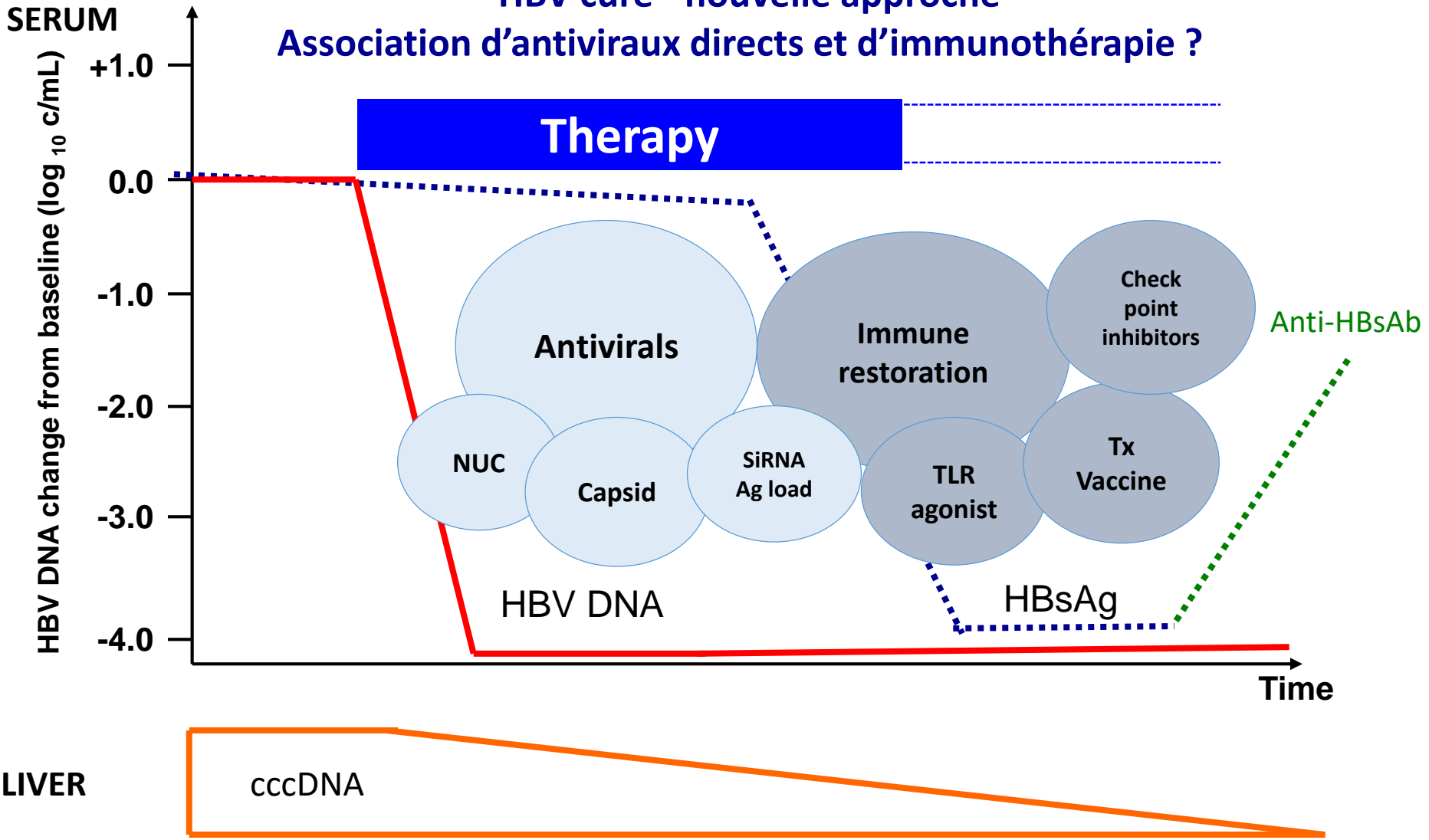
Nouvelles cibles pour de nouveaux traitements





HBV cure - nouvelle approche

Association d'antiviraux directs et d'immunothérapie ?



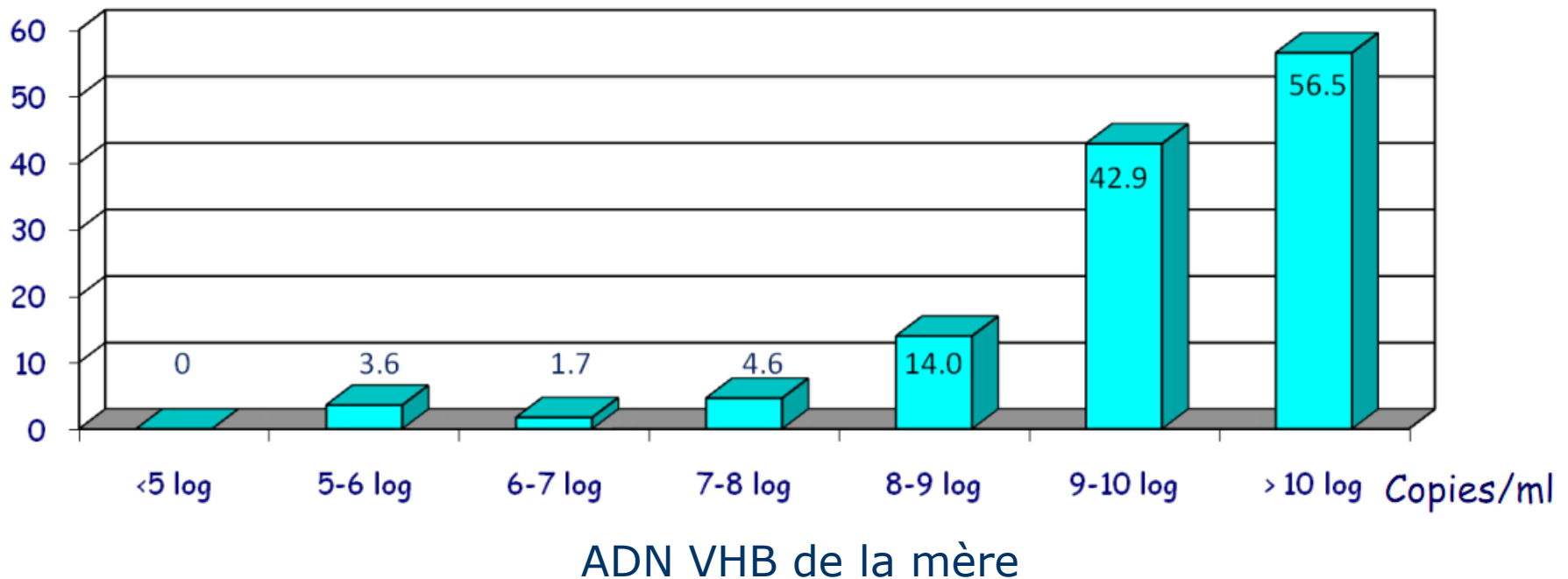


**La guérison du VHB:
Un objectif accessible pour la prochaine décennie !**

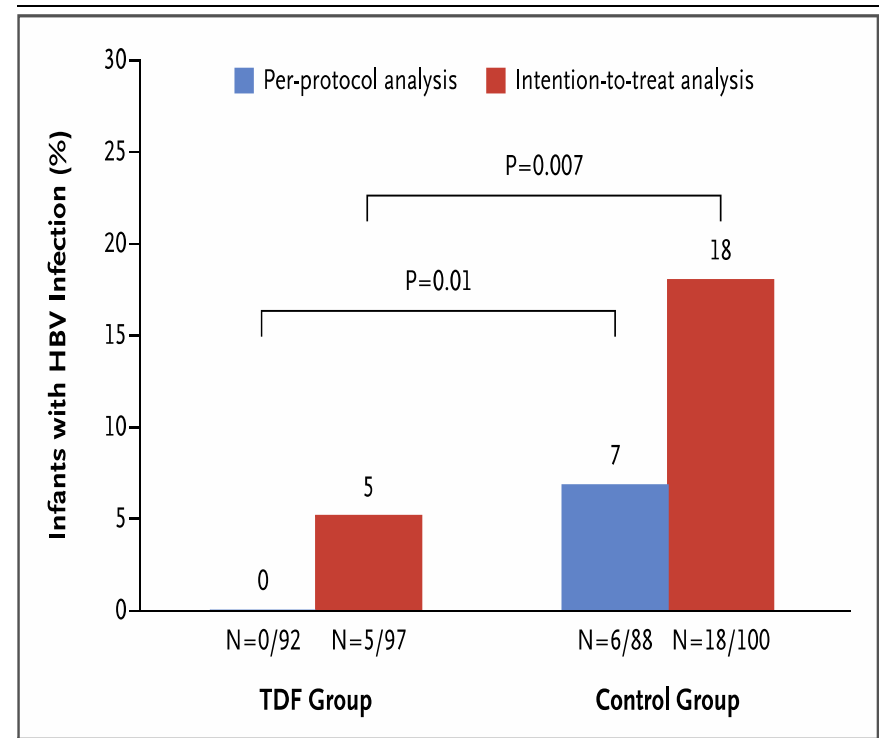
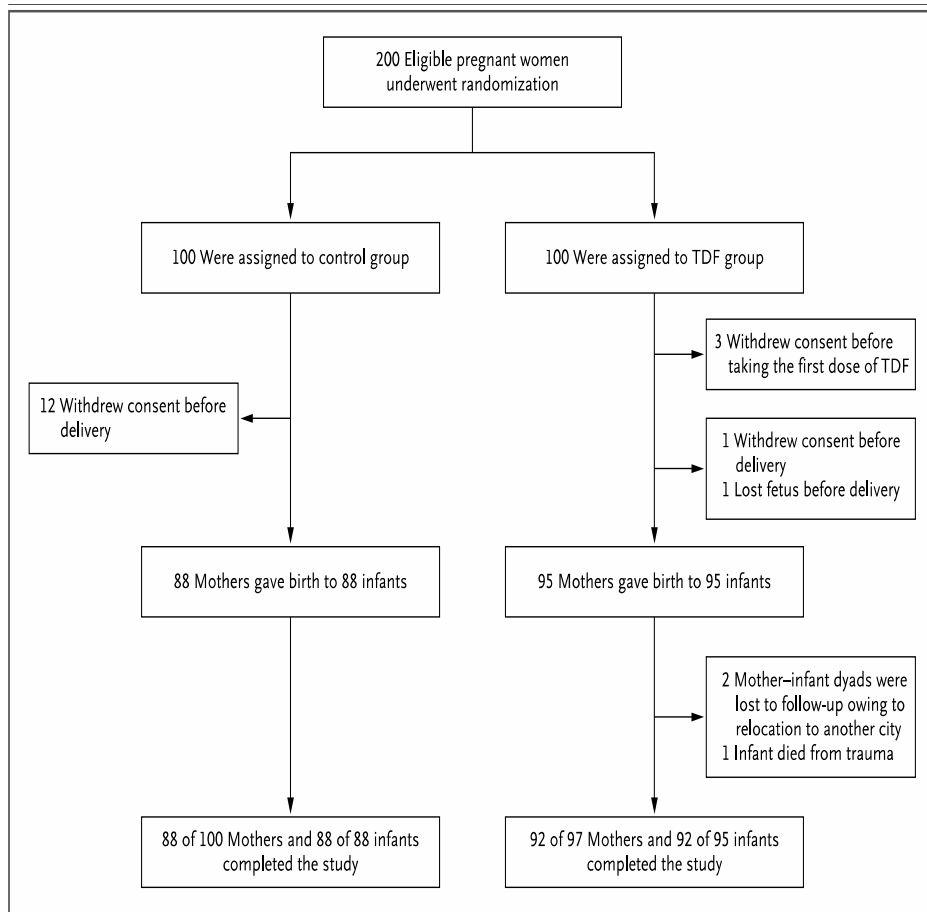
TME du VHB malgré sérovaccination bien conduite

- Facteurs favorisants :
 - ADN VHB élevé
 - Accouchement difficile avec rupture prolongé des membranes

Taux de transmission au NN (Ag HBs + à M12)



Prévention de la transmission materno-fœtale Ag HBe + et ADN VHB > 200 000 UI/ml



VHB et grossesse

Recommandations:

- 1) Le dépistage de l' AgHBs** au premier trimestre de la grossesse est fortement recommandé. (Evidence level 1, grade of recommendation 1)
- 2) Chez une femme en âge de procréer** sans fibrose extensive qui a un projet de grossesse à court terme, il paraît prudent de repousser l'initiation du traitement après l'accouchement. (Evidence level II-2, grade of recommendation 2)
- 3) Chez les femmes enceintes porteuses d'une hépatite chronique avec fibrose extensive ou cirrrose**, un traitement par TDF est recommandé. (Evidence level II-2, grade of recommendation 1)
- 4) Chez les femmes enceintes déjà sous NUC**, le TDF doit être poursuivi et l'ETV ou les autres analogues doivent être remplacés par le TDF. (Evidence level II-2, grade of recommendation 1)
- 5) Chez toutes les femmes enceintes présentant une forte réplication virale** (ADN VHB >200,000 IU/ml) ou un titre d' AgHBsAg levels >4 log₁₀ IUI/ml, un traitement antiviral prophylactique par TDF doit être débuté à la semaine 24-28 de grossesse et poursuivi jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. (Evidence level 1, grade of recommendation 1)
- 6) L'allaitement n'est pas contre indiqué** chez les femmes Ag HBs positive non traitée ou chez les femmes traitées par TDF à visée thérapeutique ou prophylactique. (Evidence level III, grade of recommendation 2)