

Hépatite B et nouvelles combinaisons thérapeutiques



Victor de Lédighen

Centre Expert Hépatites Virales Aquitaine

CHU Bordeaux

France

Prévalence de l'hépatite B dans le monde

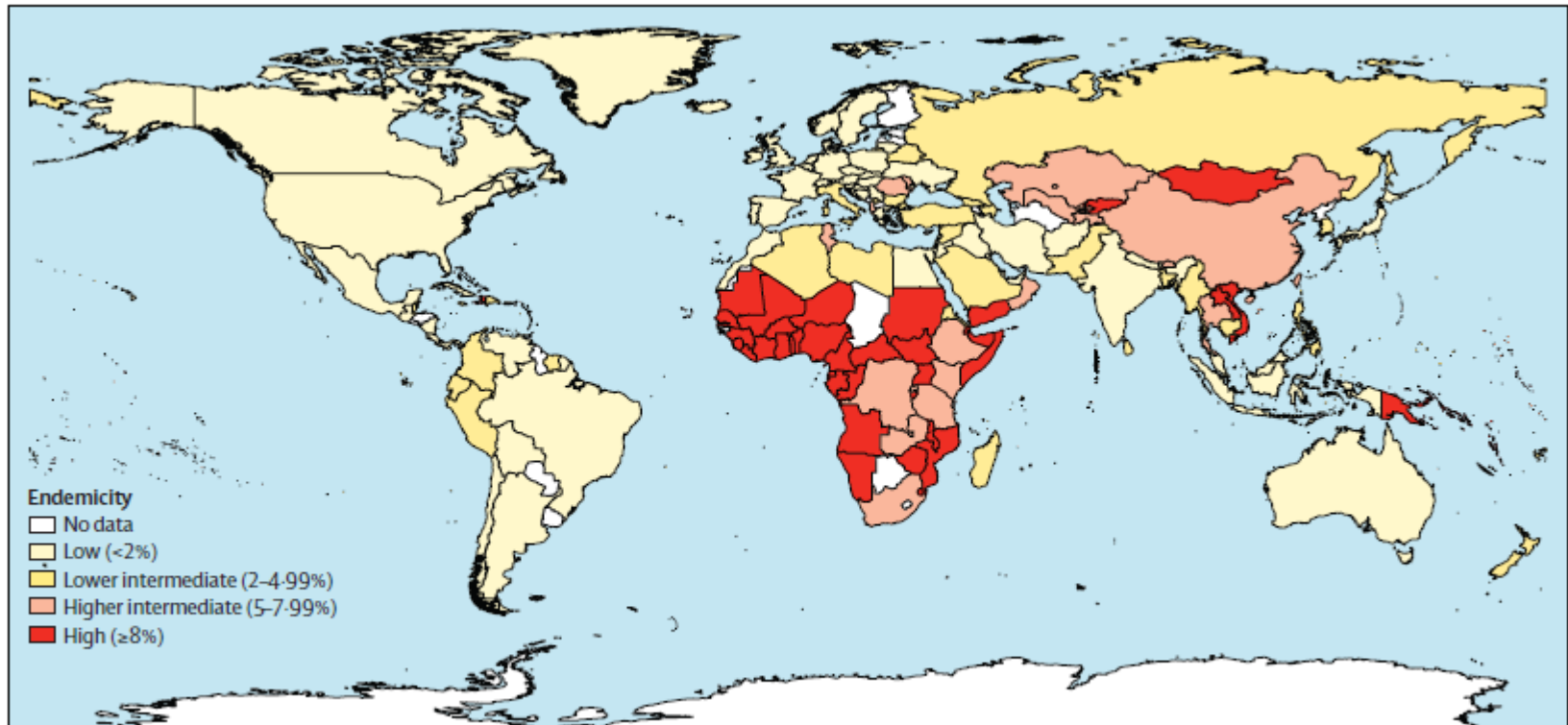


Figure 2: Global HBsAg endemicity (1957-2013)

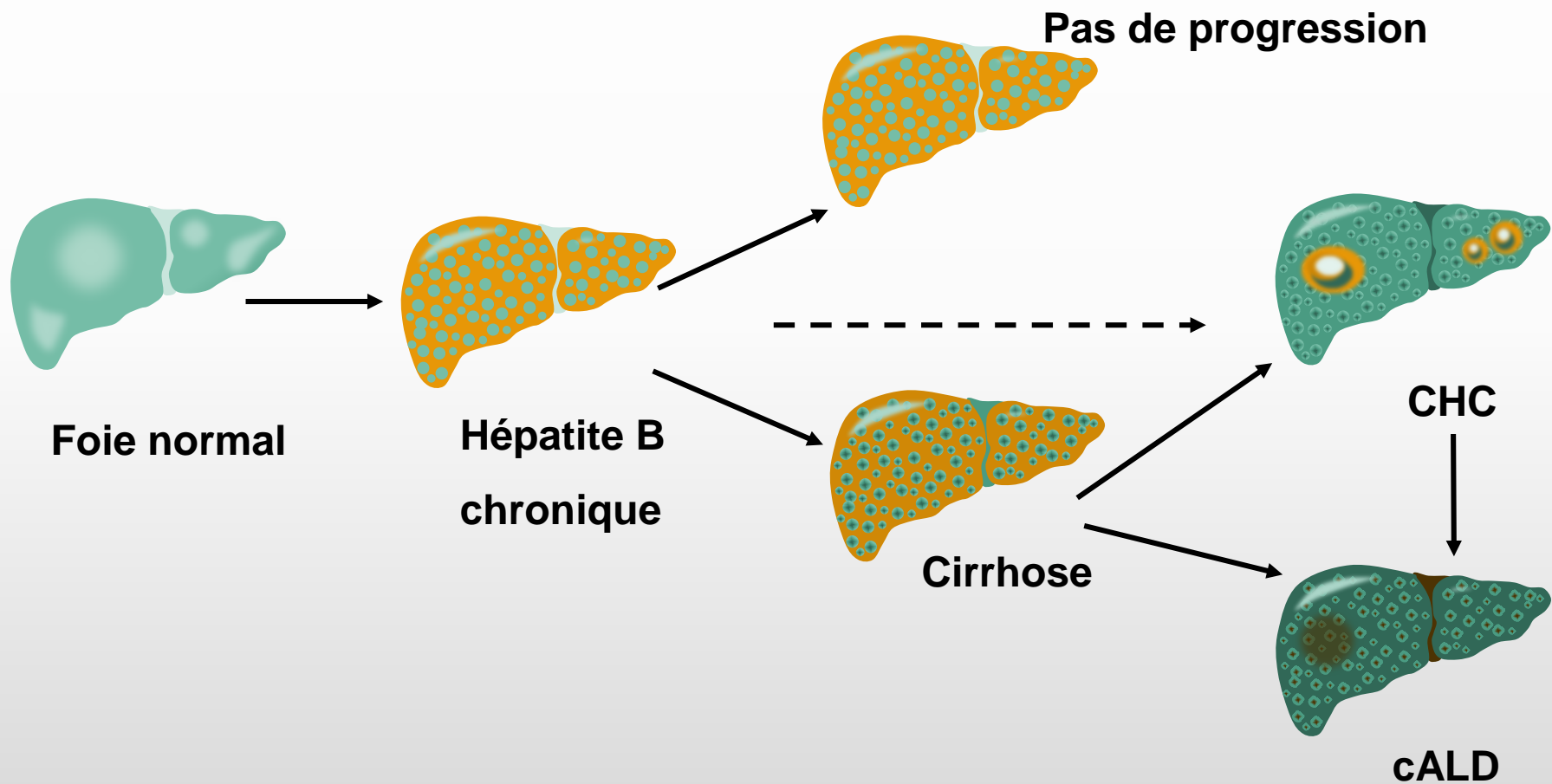
Prévalence de l'hépatite B en Tunisie

	Number of studies	Number of participants	Prevalence estimates (% 95% CI)	Population size per country	HBsAg-positive population
Afghanistan	2	4511	1.62% (1.29-2.03)	28 397 812	459 552
Bahrain	1	4859	1.19% (0.92-1.54)	1 251 513	14 939
Djibouti	1	9006	10.40% (9.79-11.05)	834 036	86 775
Egypt	29	353 431	1.71% (1.67-1.76)	78 075 705	1 338 923
Iran	45	17 965 990	0.96% (0.95-0.96)	74 462 314	713 547
Iraq	2	495 998	0.67% (0.65-0.70)	30 962 380	208 310
Jordan	2	19 000	1.86% (1.68-2.06)	6 454 554	119 919
Kuwait	2	12 642	0.80% (0.66-0.97)	2 991 580	23 900
Lebanon	9	31 538	1.21% (1.10-1.34)	4 341 092	52 719
Libya	2	68 761	2.16% (2.05-2.27)	6 040 612	130 193
Morocco	8	232 765	1.09% (1.05-1.14)	31 642 360	345 699
Oman	3	1 477	5.55% (4.49-6.84)	2 802 768	155 604
Pakistan	67	1 221 014	2.76% (2.73-2.79)	173 149 306	4 772 683
Palestine*	1	778	1.80% (1.07-3.02)
Qatar	2	1 275	1.73% (1.14-2.61)	1 749 713	30 191
Saudi Arabia	36	312 787	3.18% (3.12-3.24)	27 258 387	866 675
Somalia	9	4 535	14.77% (13.77-15.84)	9 636 173	1 423 646
Sudan	9	5 965	9.76% (9.03-10.54)	35 652 002	3 478 536
Syria	2	4 855	2.62% (2.17-3.17)	21 332 647	365 283
Tunisia	4	43 984	6.17% (5.95-6.40)	10 631 830	655 787
United Arab Emirates	2	1 850	0.70% (0.41-1.20)	8 441 577	59 077
Yemen	15	15 641	8.38% (7.96-8.83)	22 763 008	1 907 954
Total	253	20 811 855	3.01% (3.01-3.01)	579 071 329	17 409 688

*We restricted estimation of HBsAg carriers to both WHO Member States and countries with available population data as provided by the UN Population Division; therefore Palestine was not included in the calculation of the total number of people living with chronic HBV.

Table 3: HBsAg seroprevalence and the number of people living with chronic HBV in the general population in the WHO Eastern Mediterranean Region

Risques d'une hépatite B : cirrhose et cancer





Buts du traitement

□ **But principal**

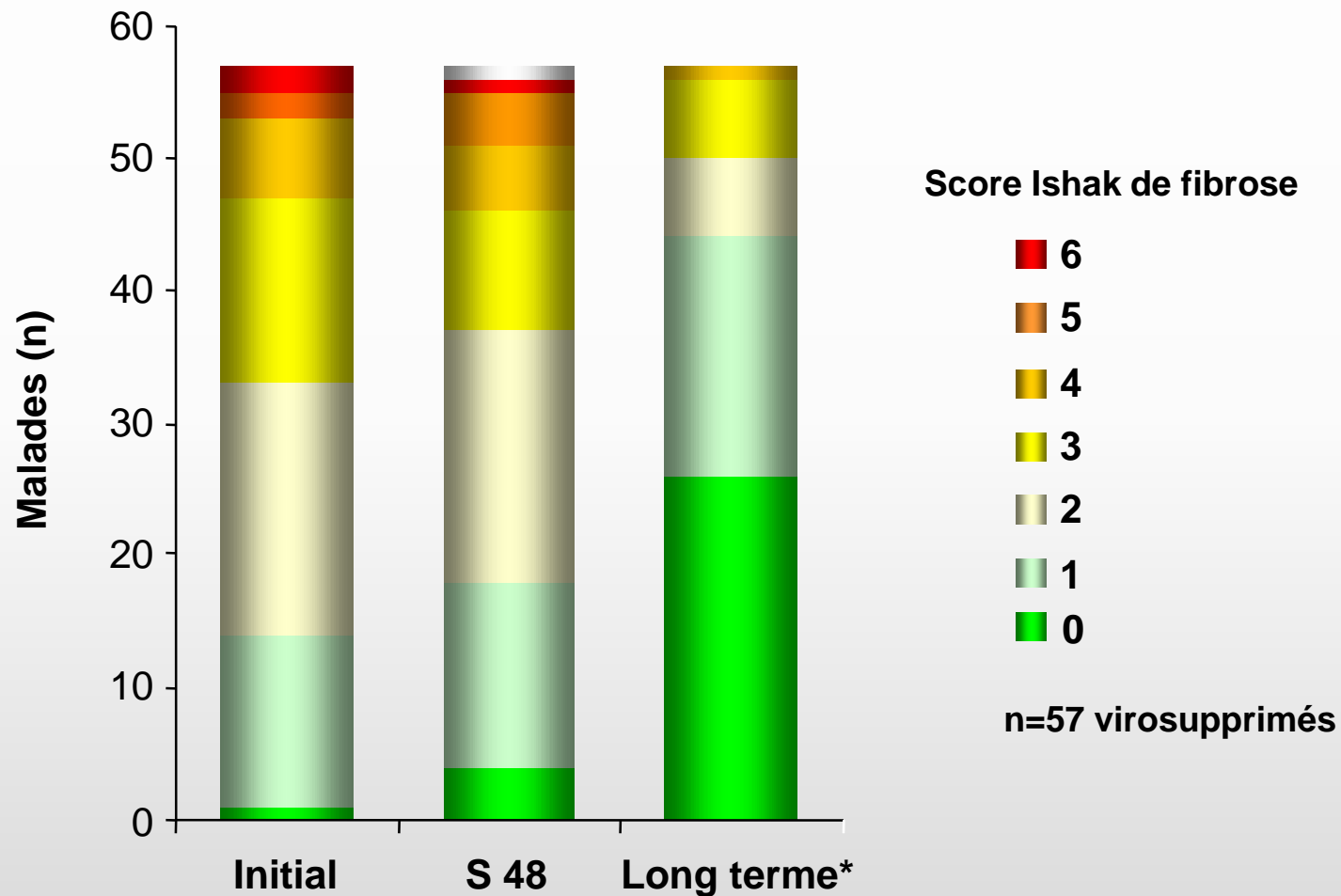
- ✓ Prévention de la cirrhose,
- ✓ Prévention du CHC et du décès

Possible par suppression durable de la réplication virale

□ **Buts secondaires**

- ✓ Diminution ou normalisation ADN VHB
- ✓ Perte AgHBe ou séroconversion
- ✓ Perte AgHBs ou séroconversion

Entécavir et régression de la fibrose

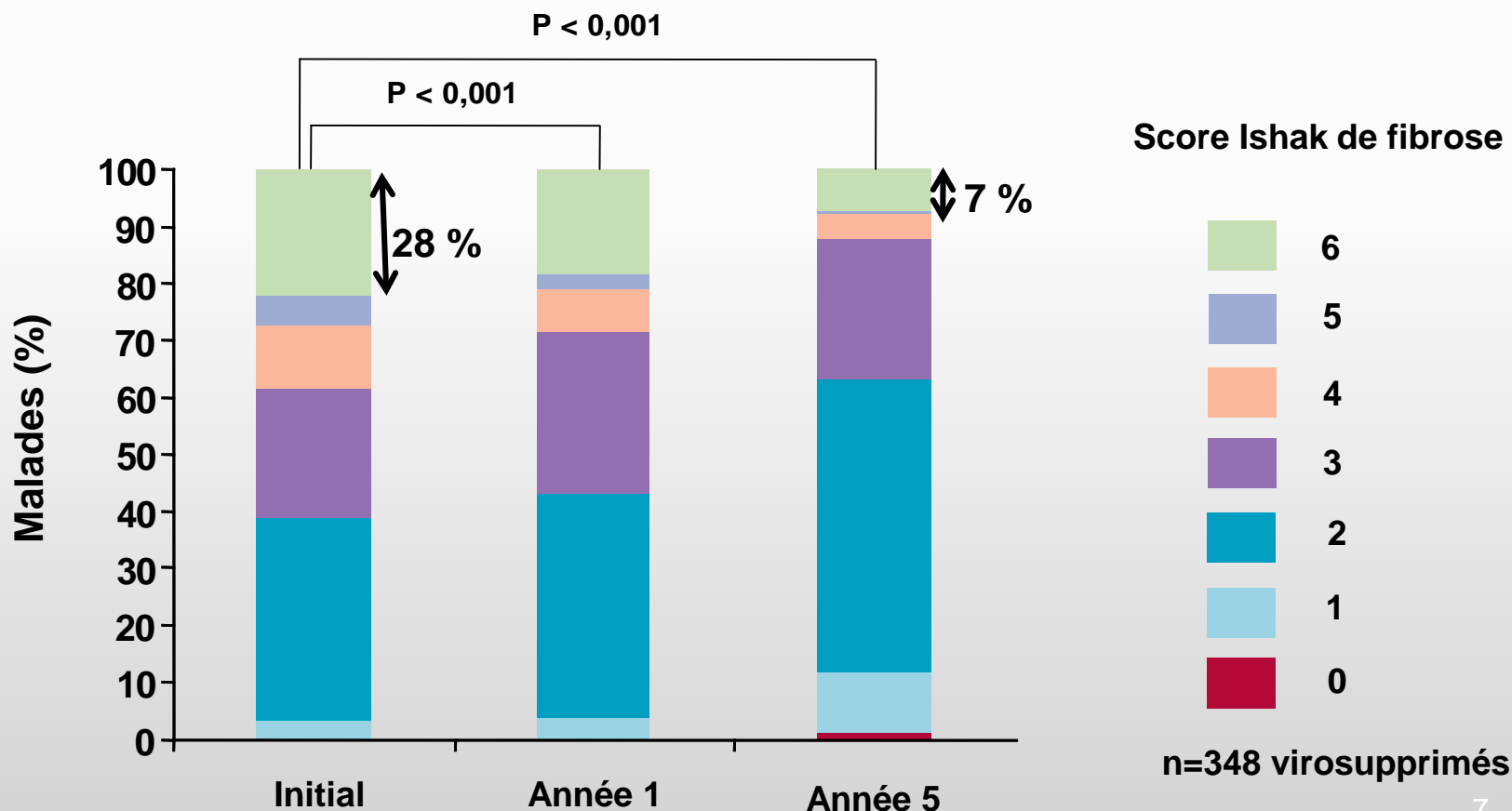


* Temps médian de la biopsie à long terme : 6 ans (extrémités : 3–7 ans)

Ténofovir et régression de la fibrose chez les cirrhotiques

28% avec cirrhose à la phase initiale (96/348)

7% après 5 ans de traitement (25/348)





Le traitement antiviral B réduit le risque de CHC

Méta-analyse de 12 études « IFN » et 4 études « analogues »

	Nombre de CHC		RR	p
	IFN	PBO		
Population totale	4,6%	9%	0,66	0,006
Cirrhotique	11,6%	21,5%	0,51	0,001
	Analogues	PBO		
Population totale	2,8%	13,0%	0,22	0,0008
Cirrhotique	3,9%	22,4%	0,17	0,02
Non cirrhotique	1,8%	8%	0,21	0,0001
Sans résistance	2,9%	7,6%	0,36	0,009
AgHBe +	2,0%	9,9%	0,20	< 0,0001

Buts secondaires du traitement

ADN VHB
négatif

AgHBe
négatif

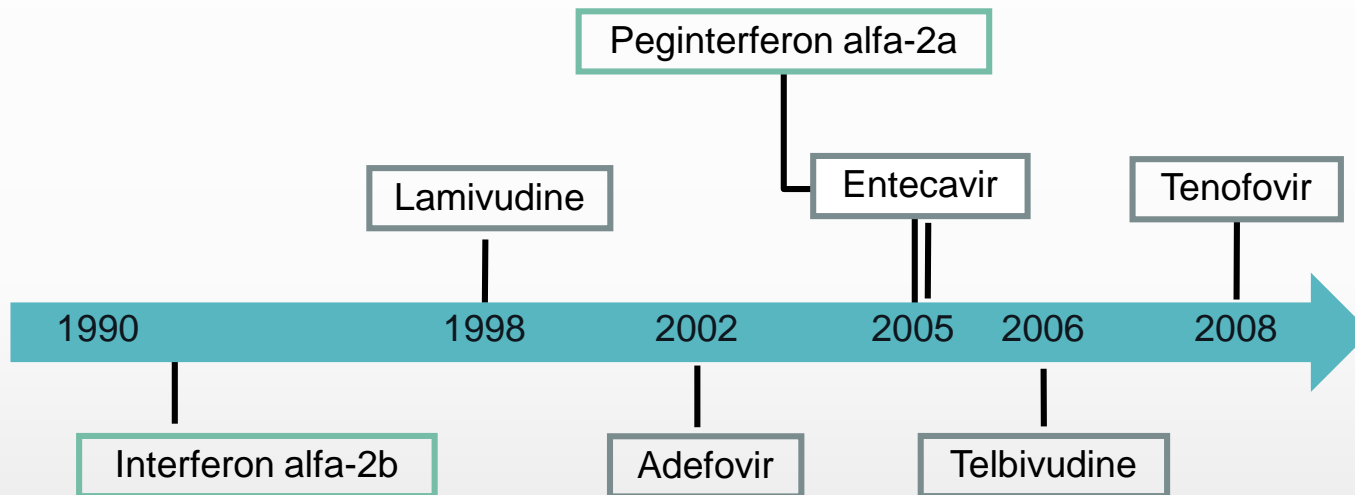
Anti-Hbe
positif

AgHBs
négatif

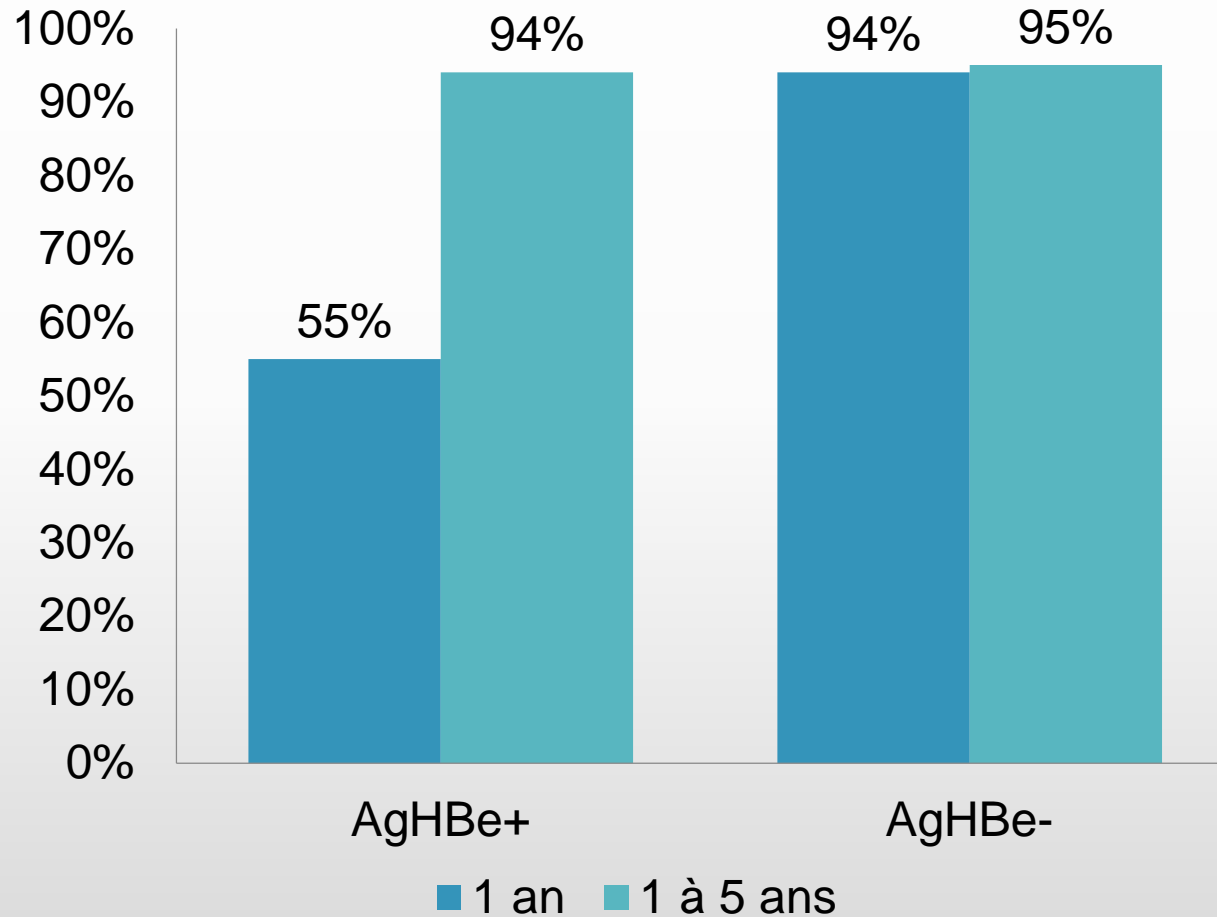
Anti-HBs
positif



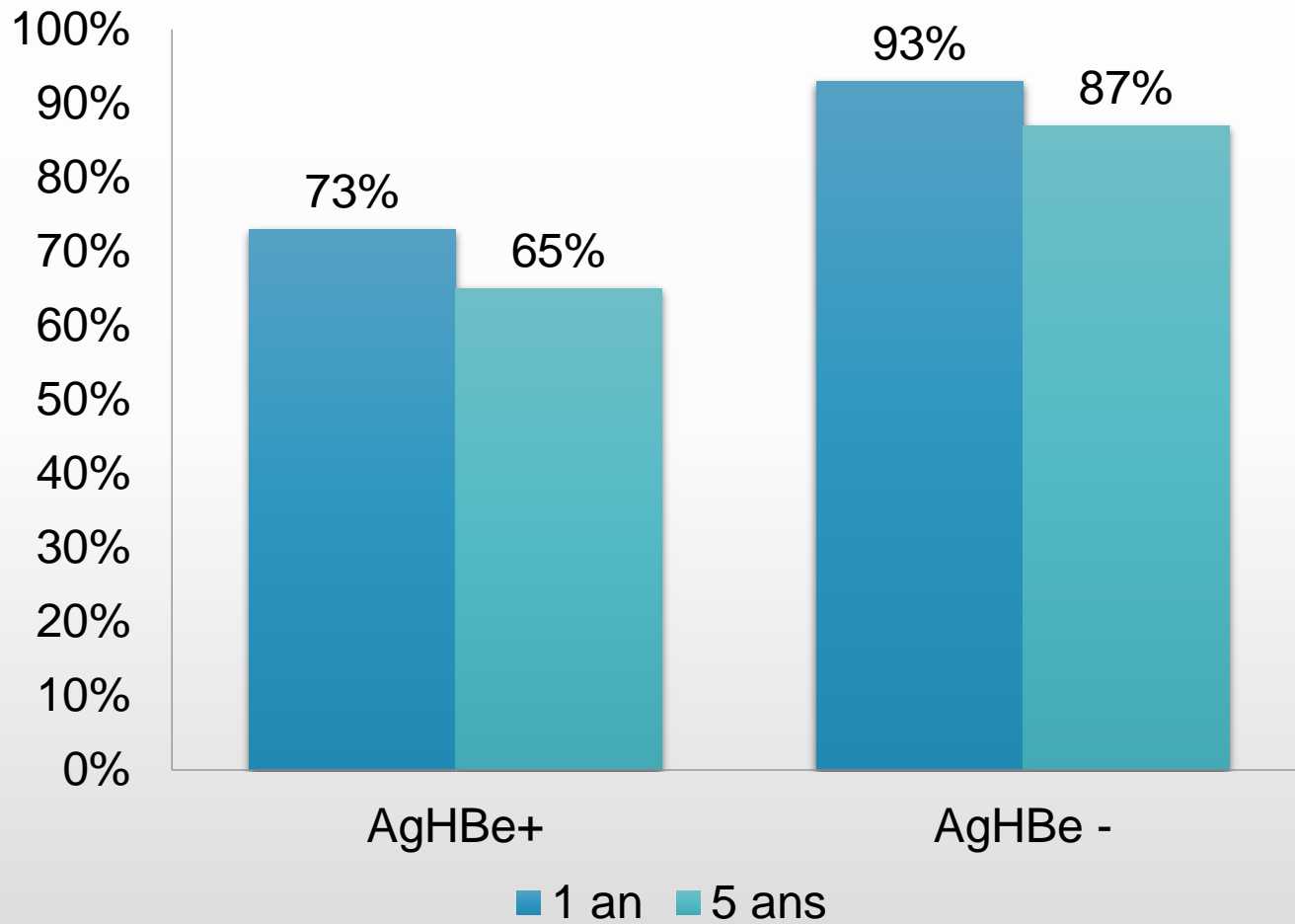
Traitements de l'hépatite B



Entecavir: ADN du VHB indétectable à 1 et 3 à 5ans



Tenofovir: ADN du VHB indétectable à 1 et 5 ans



Bénéfices de la perte de l'AgHBs

- ❑ Perte spontanée de l'AgHBs possible, mais faible incidence annuelle:
 - ✓ 0.1–0.8% dans les zones de forte endémie
 - ✓ 1.0–2.1% dans les zones de faible endémie

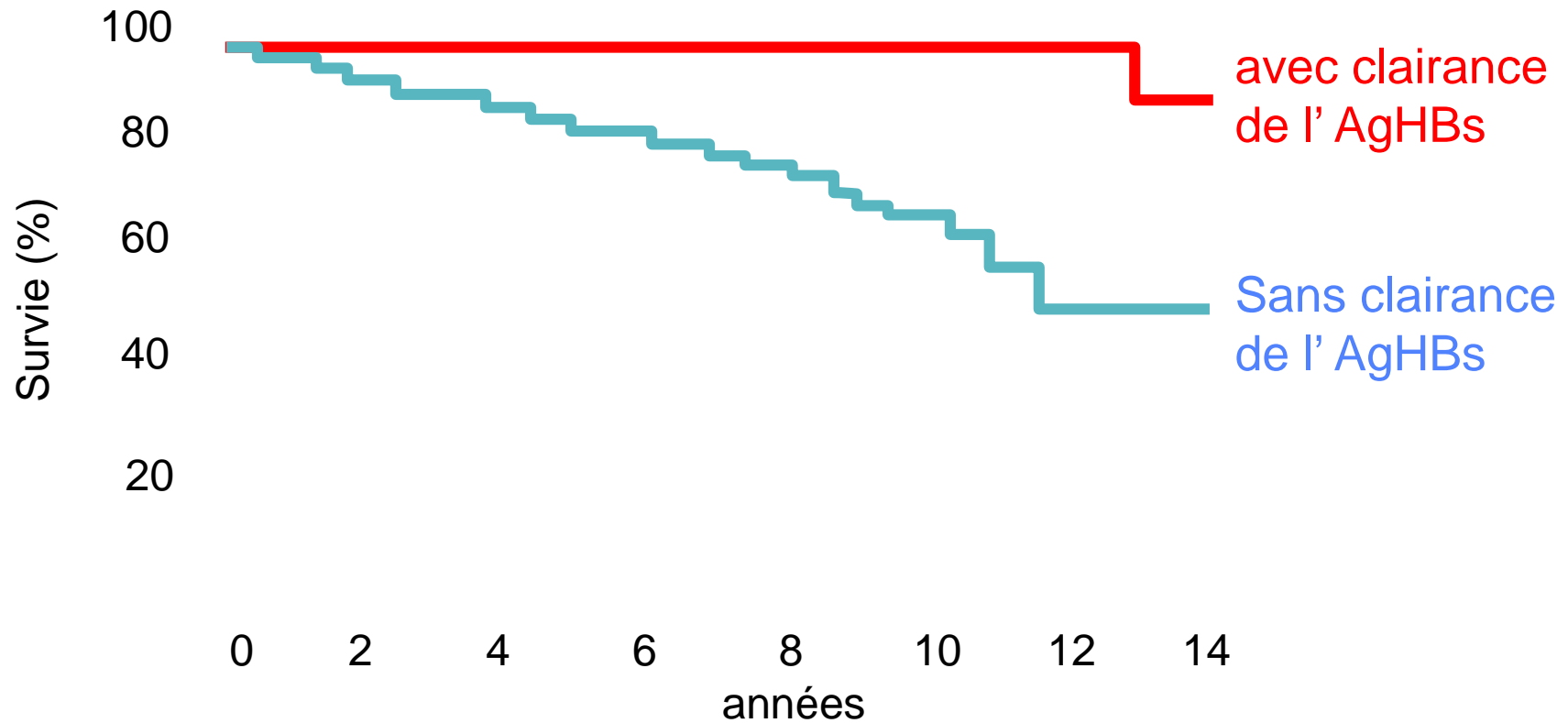
- ❑ Association avec une amélioration du devenir
 - ✓ Réduction de l'incidence des complications hépatiques et du CHC

- ❑ Le plus proche de la “guérison” clinique

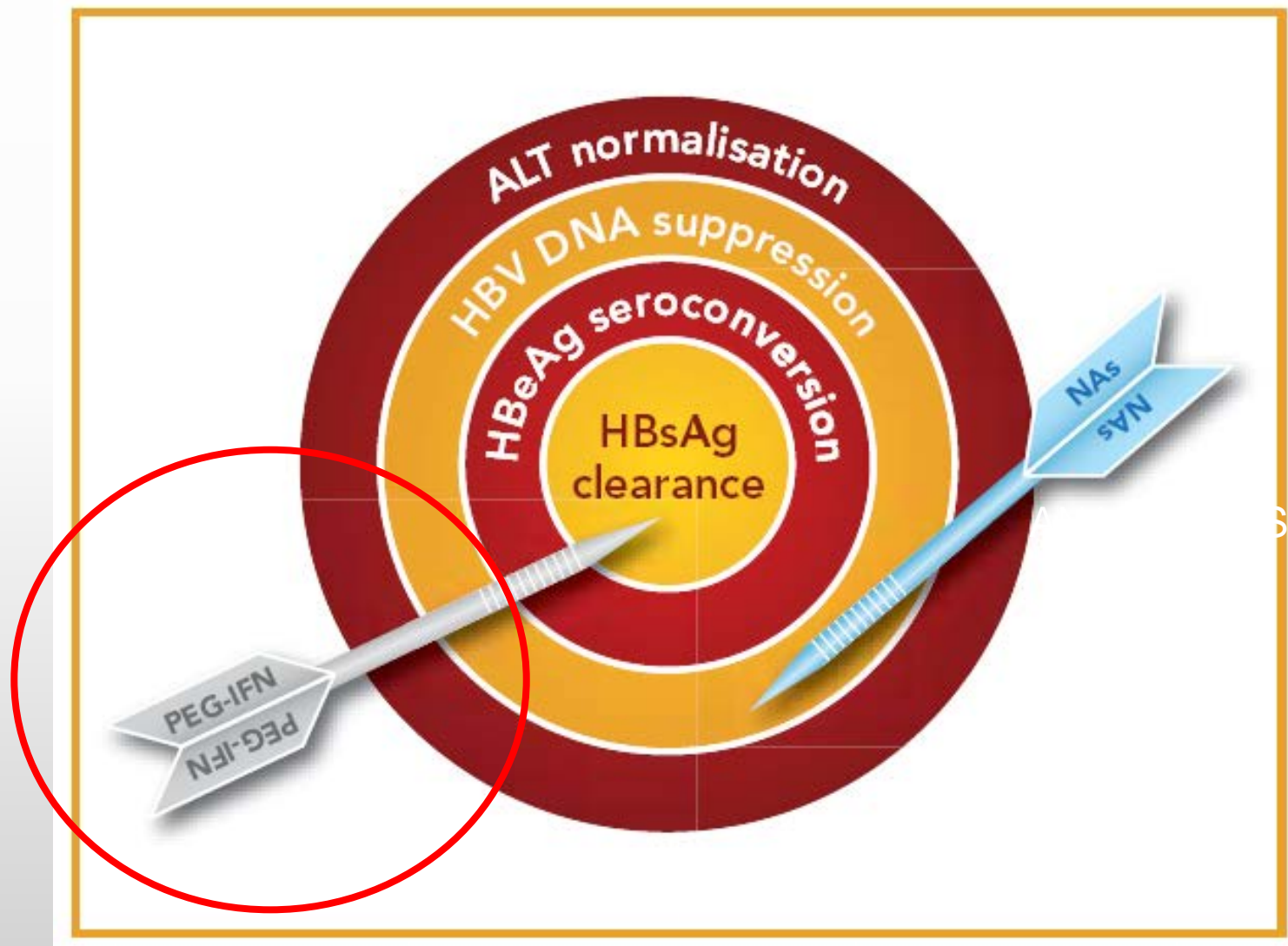
La clairance de l' AgHBs améliore la survie

Probabilité de survie chez les patients avec ou sans clairance de l' AgHBs

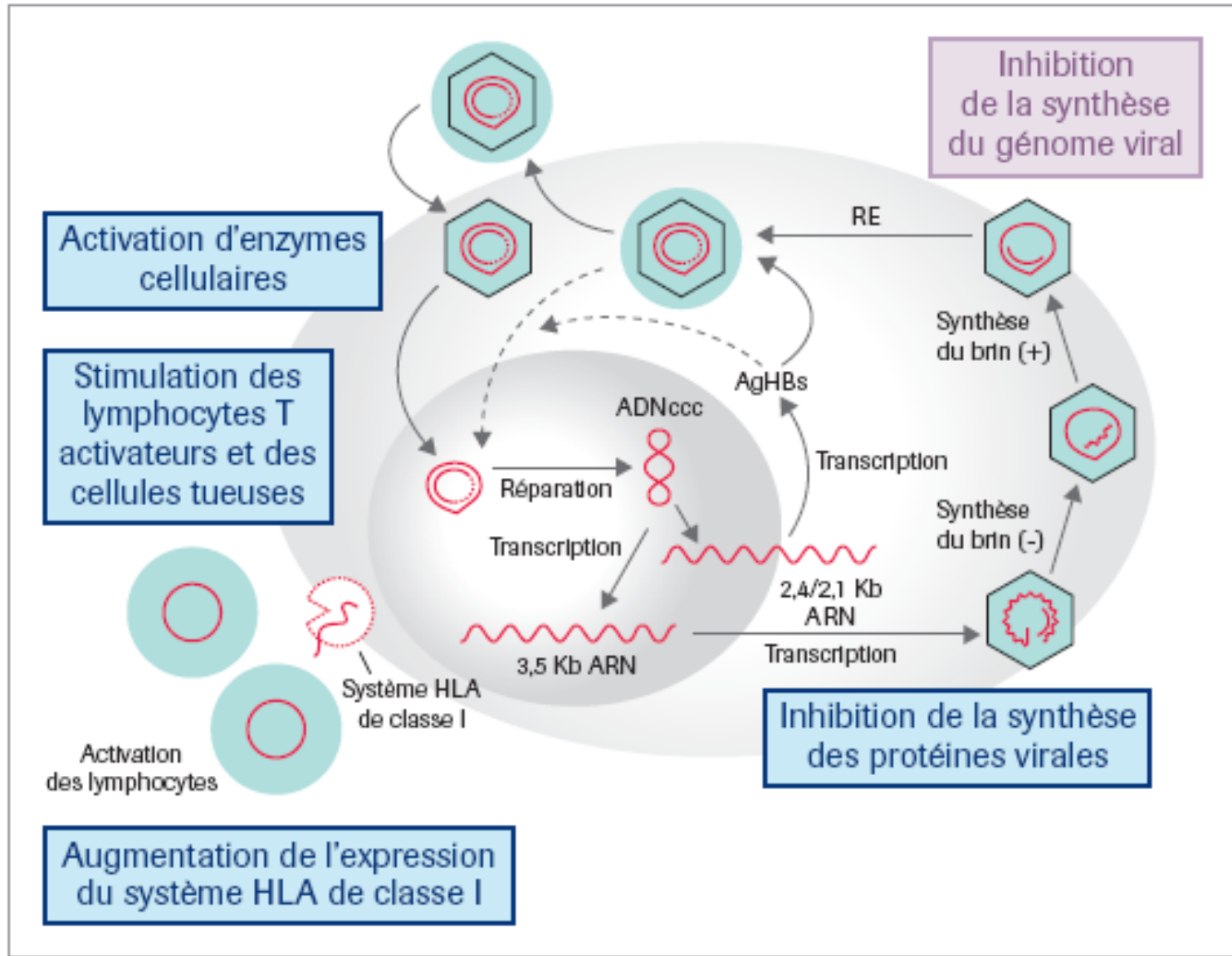
Etude rétrospective de 309 patients avec un suivi moyen de 5.7 ans



AgHBs : cible du traitement antiviral pour un contrôle de la maladie le plus proche de la guérison



Action immunomodulatrice de l'interféron



Buts de la combinaison

- ❑ Obtenir une réponse virologique soutenue : absence de replication virale sans traitement
- ❑ Eviter la rechute par persistance de cccDNA dans le foie
- ❑ Séroconversion HBs

Pourquoi la combinaison?

- ❑ Les analogues n'ont pas d'effet sur le cccDNA
- ❑ L'interferon induit une activité cytotoxique T avec destruction des cellules infectées et donc du cccNA
- ❑ Cependant, lorsque la charge virale est très élevée, la réponse cellulaire T est insuffisante
- ❑ La diminution de la charge virale par les analogues induit la restauration de la réponse immune CD4 puis CD8

Combinaison thérapeutique

- ❑ Simultanée : Analogues + interféron
- ❑ Séquentielle : Analogues puis interféron

PEG-IFN + Tenofovir

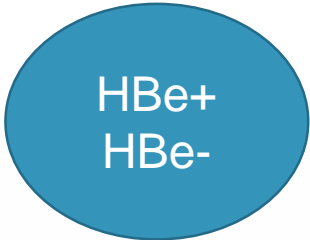
HBe+
HBe-

740 patients naifs

	End of Rx			24 Wks post Rx		
	HBeAg SC	HBV DNA <15 IU/ml	HBsAg loss	HBeAg SC	HBV DNA <15 IU/ml	HBsAg loss
Peg2a & TDF x 48 wk (n=186)	23	69	7	25	7	9
Peg2a & TDF x 16 wk -> TDF x 32 Wk (n=184)	19	71	3	24	3	3
TDF x 120 wk (n=185)	8	61	0	13	72	0
Peg2a x 48 wk (n=185)	12	21	3	25	3	3

Primary endpoint: HBsAg loss at week 72

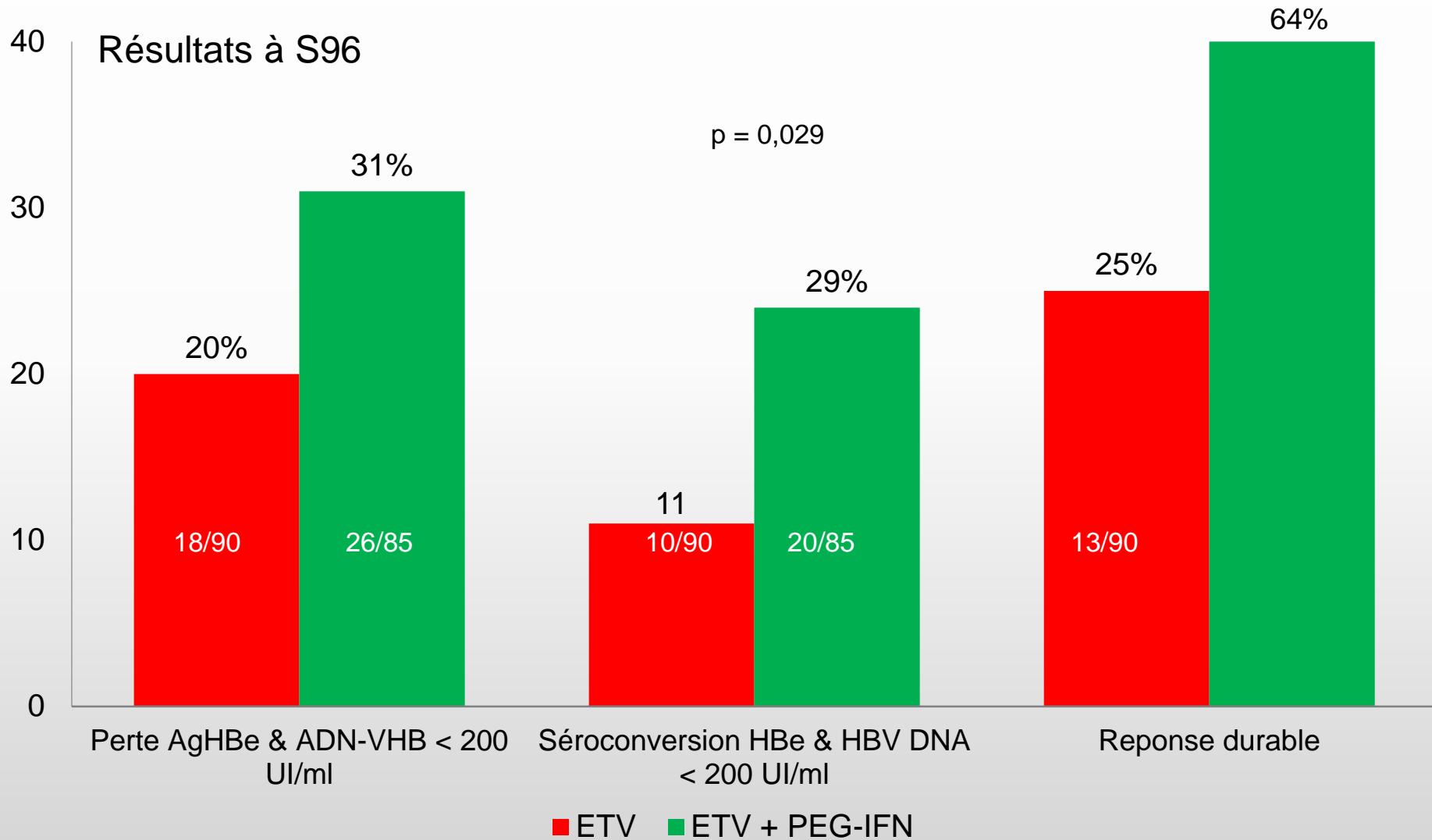
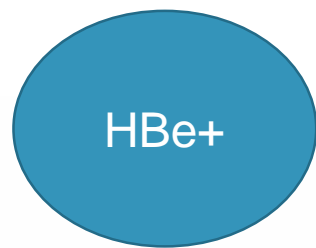
Perte de l'antigène HBs selon le statut HBe



	Group A (n = 186) TDF + peginterferon for 48 wk		Group B (n = 184) TDF + peginterferon for 16 weeks, then TDF for 32 wk		Group C (n = 185) TDF for 120 wk		Group D (n = 185) Peginterferon for 48 wk	
	Wk 48	Wk 72	Wk 48	Wk 72	Wk 48	Wk 72	Wk 48	Wk 72
HBeAg-positive (n = 428), n/N (%)								
Overall	7/108 (6.5)	10/108 (9.3)	3/105 (2.9)	4/105 (3.8)	0/109	0/109	4/106 (3.8)	4/106 (3.8)
Genotype A	2/8 (25.0)	3/8 (37.5)	1/8 (12.5)	2/8 (25.0)	0/6	0/6	0/5	0/5
Genotype B	2/27 (7.4)	3/27 (11.1)	1/26 (3.8)	1/26 (3.8)	0/25	0/25	2/26 (7.7)	2/26 (7.7)
Genotype C	2/57 (3.5)	3/57 (5.3)	0/57	0/57	0/59	0/59	1/58 (1.7)	1/58 (1.7)
Genotype D	1/15 (6.7)	1/15 (6.7)	1/13 (7.7)	1/13 (7.7)	0/17	0/17	1/16 (6.3)	1/16 (6.3)
Genotypes E–H	0/1	0/1	0/1	0/1	0/2	0/2	0/1	0/1
HBeAg-negative (n = 312), n/N (%)								
Overall	4/78 (5.1)	6/78 (5.1)	1/79 (1.3)	1/79 (1.3)	0/76	0/76	1/79 (1.3)	1/79 (1.3)
Genotype A	2/9 (22.2)	3/9 (33.3)	0/8	0/8	0/8	0/8	0/9	0/9
Genotype B	1/23 (4.3)	2/23 (8.7)	1/25 (4.0)	1/25 (4.0)	0/24	0/24	1/27 (3.7)	1/27 (3.7)
Genotype C	1/21 (4.8)	1/21 (4.8)	0/22	0/22	0/19	0/19	0/21	0/21
Genotype D	0/24	0/24	0/23	0/23	0/24	0/24	0/22	0/22
Genotypes E–H	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0

0

Étude ARES : PEG-IFN α 2a + entecavir



Remplacement de l'entecavir par le PegIFN alfa-2a Etude OSST

HBe+

ETV 0.5 mg/J
9–36 mois (n=200)
•HBV DNA ≤ 1000 cp/mL
•HBeAg < 100 IU/mL

Switch par PEG-IFN 180 μ g/sem.
N=100

ETV 0.5
mg/j

ETV 0.5 mg/j 48 semaines

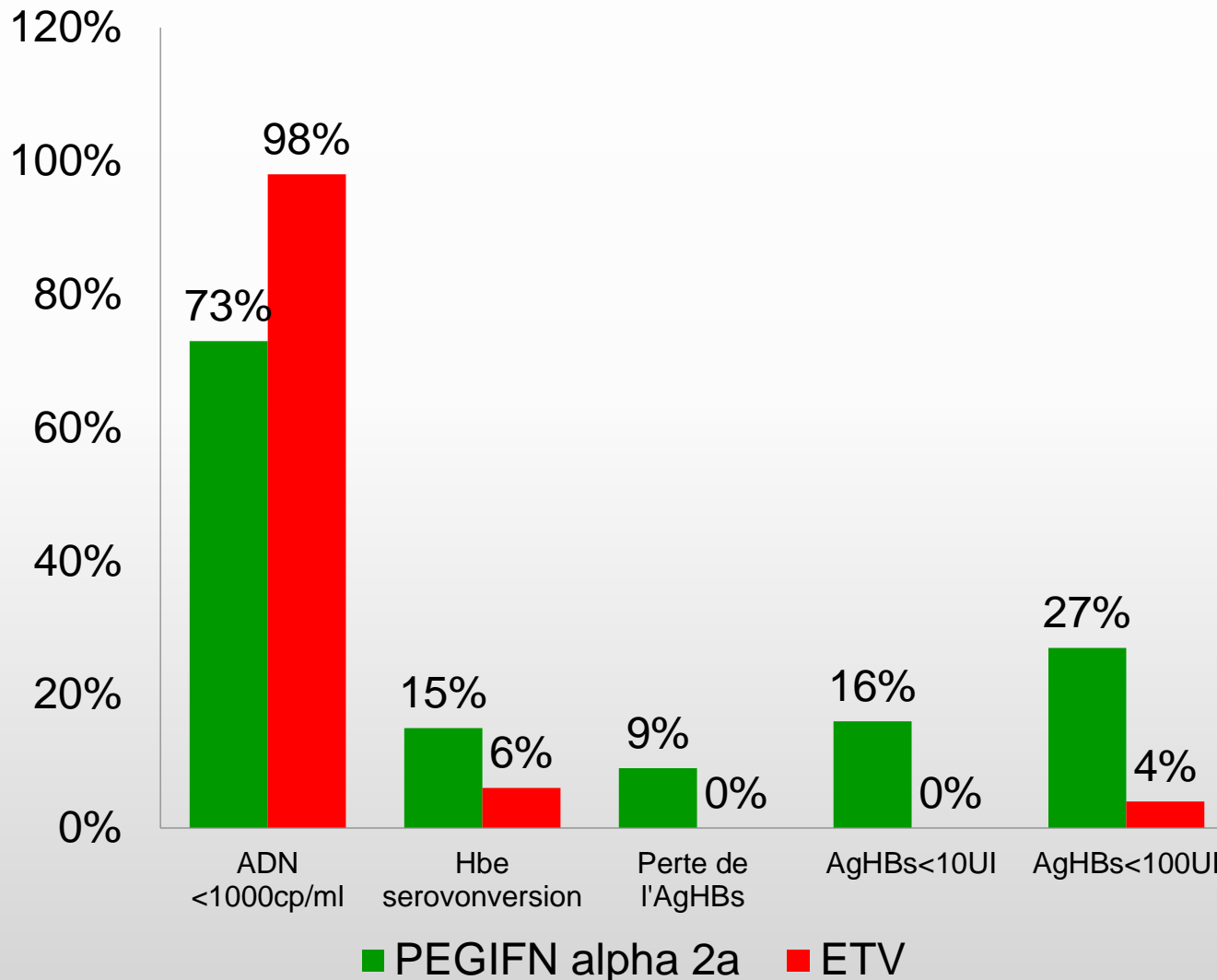
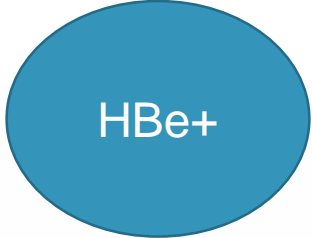
Suivi

0 S8 S48 S72

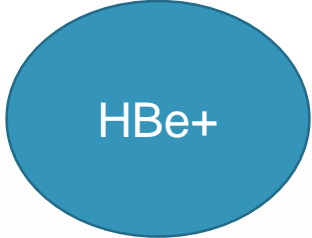
Remplacement de l'entecavir par le PegIFN alfa-2a

Etude OSST

Résultats S48

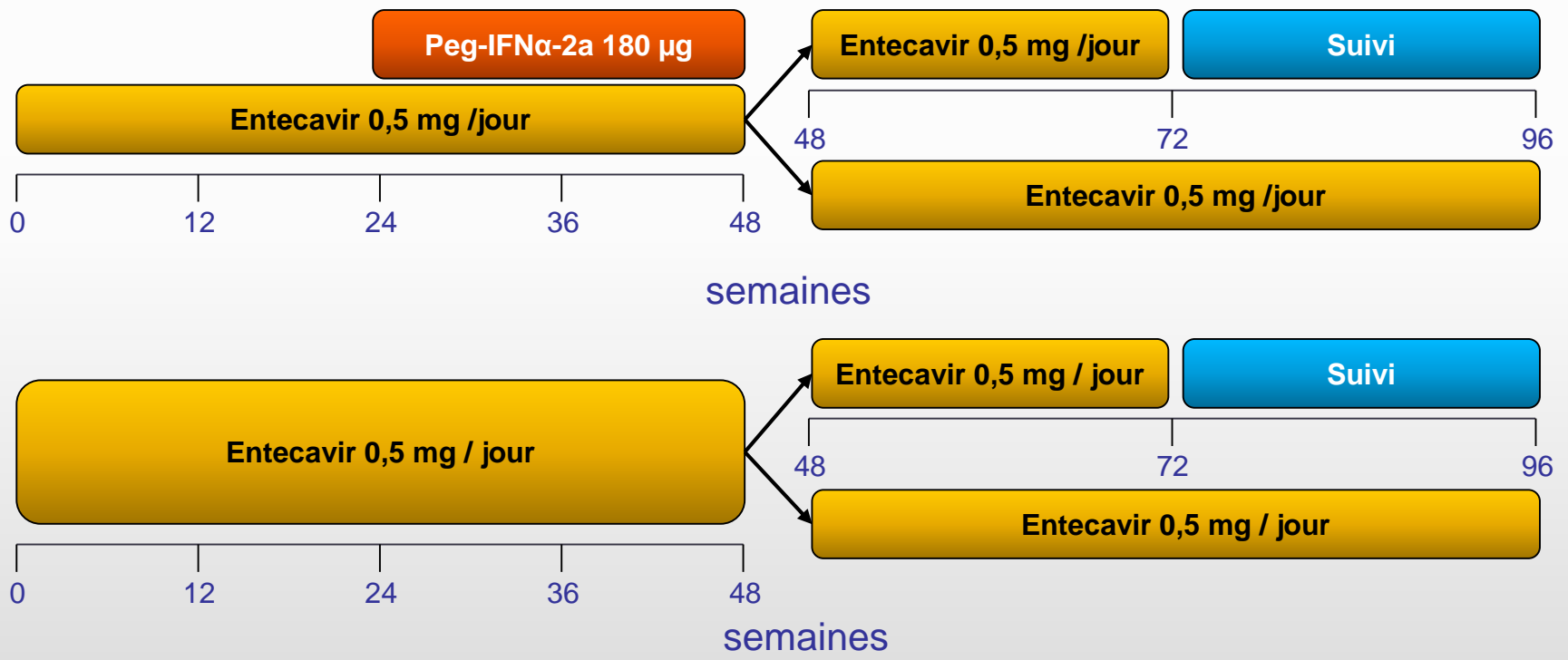


Ajout de PEG-IFN chez des patients traités par entecavir depuis 6 mois

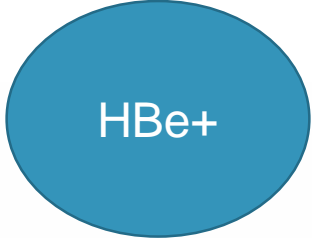


Etude multicentrique randomisée contrôlée sur 184 patients

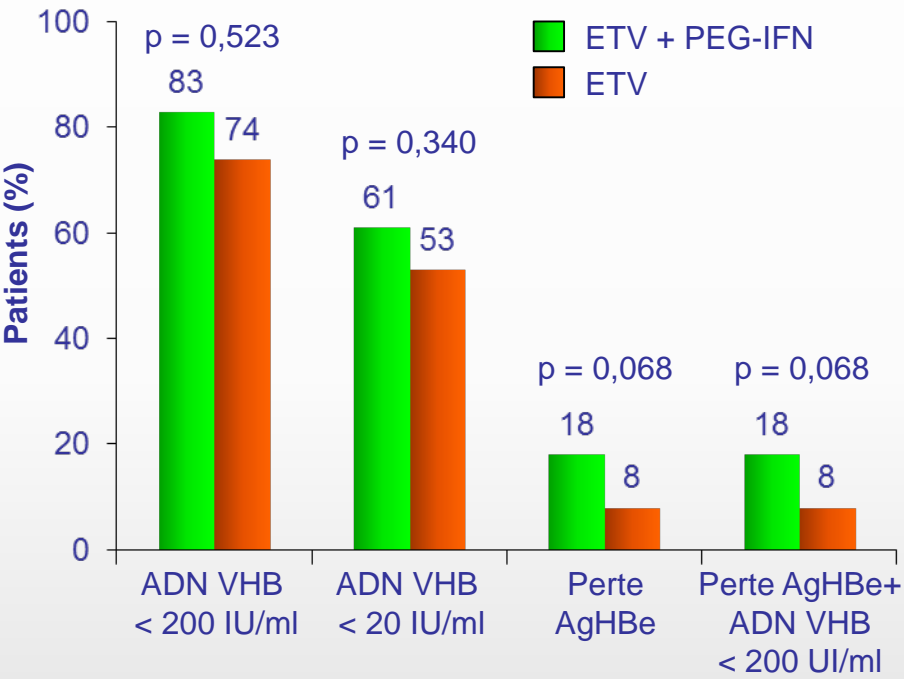
Schéma de l'étude



→ La réponse est définie par la perte de l' AgHBe avec un ADN VHB < 200 UI/ml à S48



Ajout de PEG-IFN chez des patients traités par entecavir depuis 6 mois. Résultats à S48

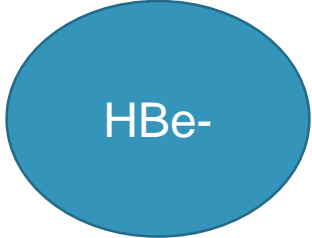


Facteurs indépendants associés à la réponse
le titre de l'AgHBe initial et l'ajout de PEG-IFN

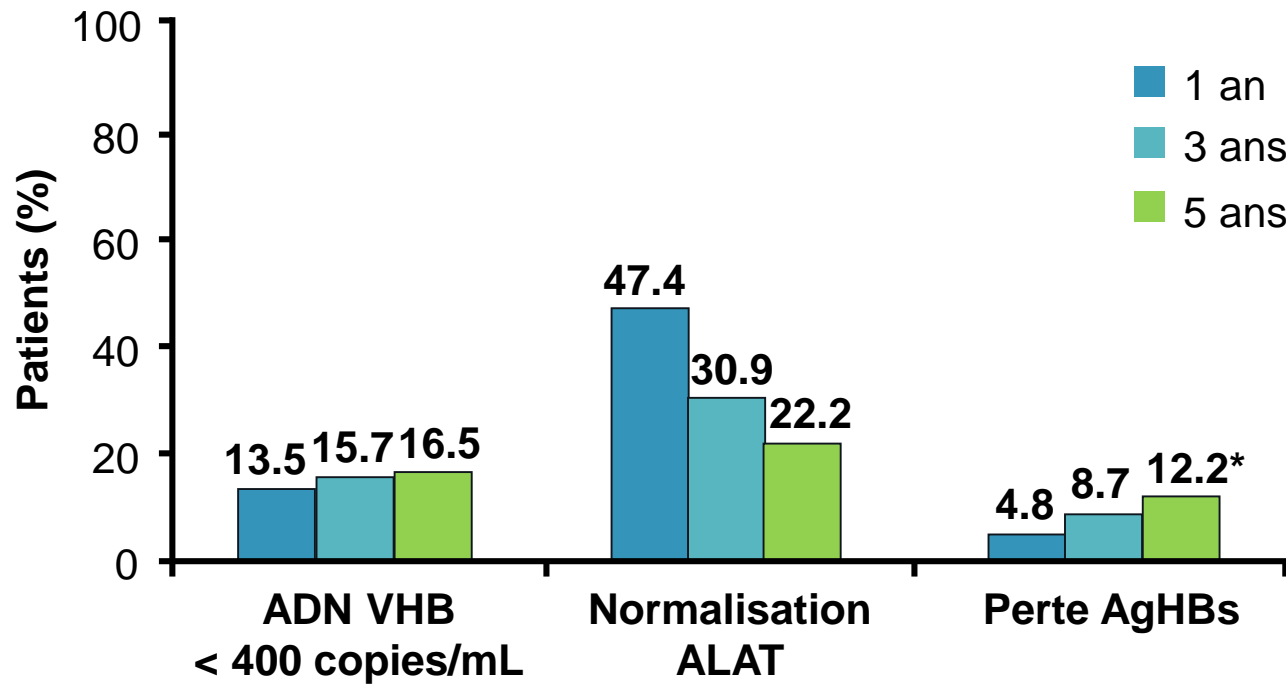
Variable	RR (IC 95 %)	p
ADN VHB S0	1,10 (0,66-1,84)	0,708
Titre AgHBe S0	0,59 (0,32-1,08)	0,084
Titre AgHBs S0	0,42 (0,22-0,80)	0,009
Ajout IFN PEG	3,78 (1,27-11,2)	0,012

➔ L'ajout d'interféron pégylé semble augmenter la réponse chez les patients AgHBe +

PEG-IFN + lamivudine

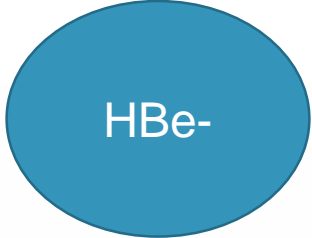


Suivi post-traitement à 5 ans chez des patients traités par pegIFN ± LAM vs LAM seule durant 48 semaines



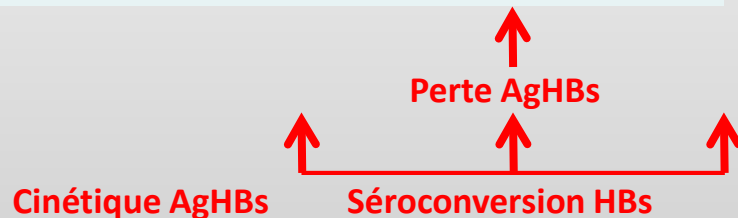
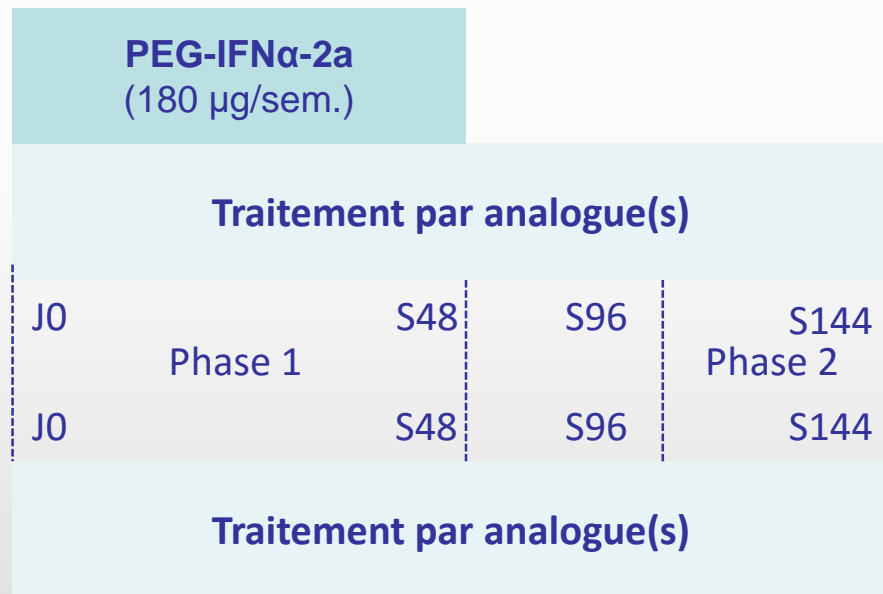
*vs 3.5% for LAM alone at Yr 5 ($P = .022$).

Ajout de PEG-IFN chez les patients virosupprimés sous analogues : PEGAN



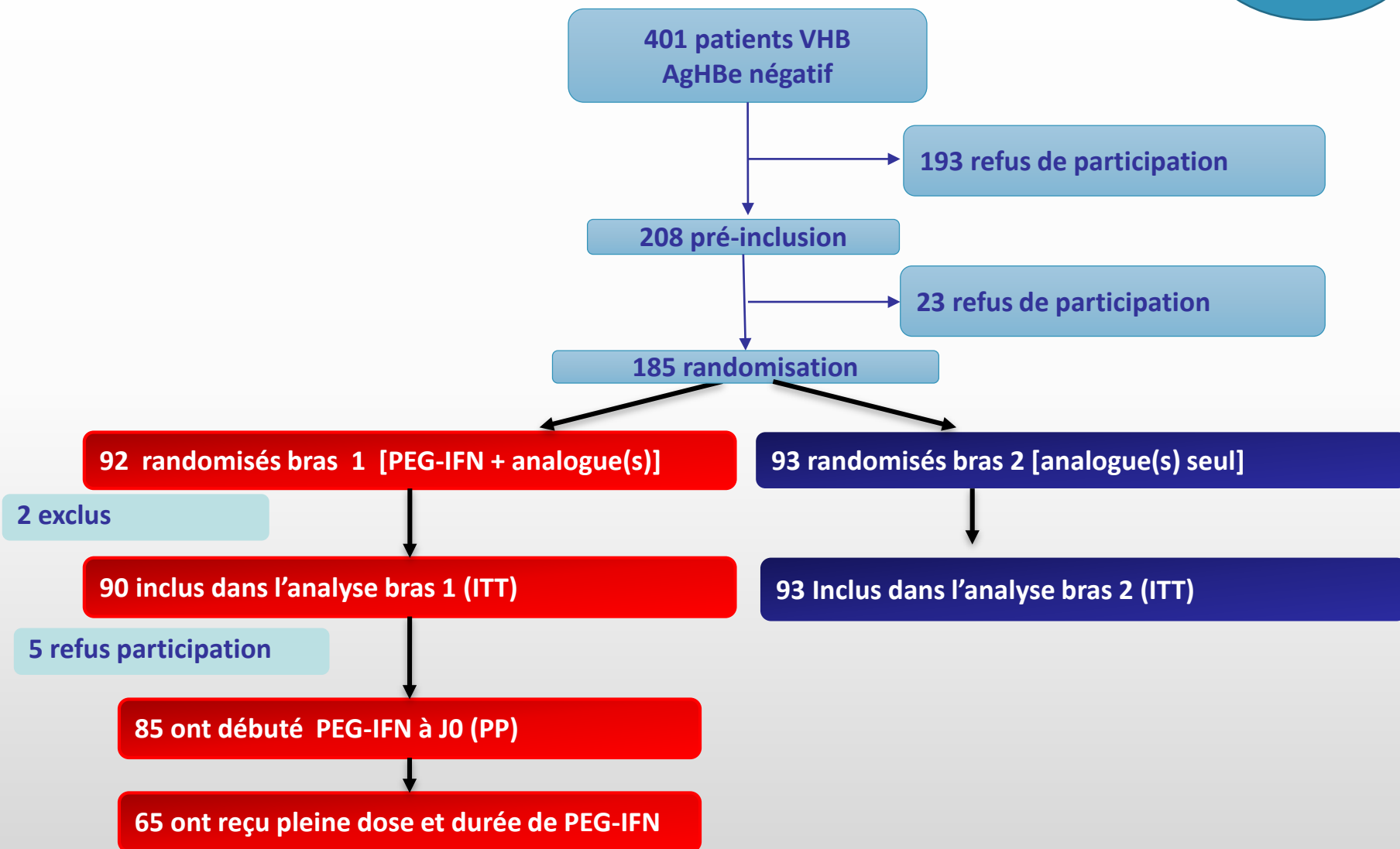
- Etude ANRS-HB06 PEGAN
- 185 patients AgHBe-, ADN VHB indétectable sous-analogues depuis au moins 12 mois
- Stratification selon le titre de l'AgHBs

S-6 pré-inclusion



Ajout de PEG-IFN chez les patients virosupprimés sous analogues : PEGAN

HBe-



Ajout de PEG-IFN chez les patients viro-supprimés sous analogues : PEGAN



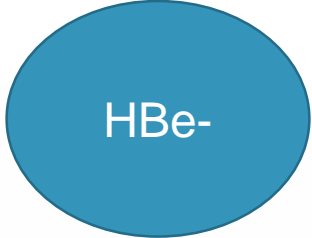
Perte de l'AgHBs à S96

	Analogues	PEG-IFN + analogues	p
Perte AgHBs ITT	3/93 (3 %)	7/90 (8 %)	0,1521
Perte AgHBs chez patients ayant eu une dose de PEG-IFN (n = 85)	3/93 (3 %)	7/85 (8 %)	0,1038
Perte AgHBs chez les patients ayant reçu pleine dose et durée (n = 65)	3/93 (3 %)	7/65 (11 %)	0,0415

Séroconversion HBs à S96

	Analogues	PEG-IFN + analogues	p
Séroconversion HBs ITT	1/93 (1 %)	6/90 (7 %)	0,0465
Séroconversion HBs chez patients ayant eu une dose de PEG-IFN (n = 85)	1/93 (1 %)	6/85 (7 %)	0,0341
Séroconversion HBs chez les patients ayant reçu pleine dose et durée (n = 65)	1/93 (1 %)	6/65 (9 %)	0,0131

Ajout de PEG-IFN chez les patients virosupprimés sous analogues : PEGAN



Facteurs prédictifs de perte de l'AgHBs à S96 - Analyse multivariée

	RR	IC 95 %	p
Trt par PEG-IFN pleine dose et durée vs pas de Trt	5,38	1,12-35,14	0,0328
Titre AgHBs initial par unité décroissante en Log	3,15	1,12-35,14	0,0154

Pourcentage de chance de perte de l'AgHBs selon titre AgHBs initial		
Titre AgHBs (log ₁₀ UI/ml)	NUC seul (n = 93)	PEG-IFN + NUC (n = 65)
< 2 log ₁₀ UI/ml	16 %	33 %
< 3 log ₁₀ UI/ml	8 %	23 %
> 3 log ₁₀ UI/ml	0 %	4 %

➔ A S96 l'ajout de PEG-IFN chez les patients bien virosupprimés sous analogues augmente la perte d'AgHBs et la séroconversion HBS chez les patients ayant un titre faible d'AgHBs à J0

En synthèse

- L'adjonction d'interféron à un analogue permet
 - ✓ une disparition plus fréquente de l'antigène HBe
 - ✓ une disparition plus fréquente de l'antigène HBs

- Questions
 - ✓ Quels patients?
 - ✓ Quelle durée?

Recommendations EASL

Key points 8

- NAs and PegIFN may have additive or even synergistic effects, but more studies are needed before this combination can be recommended in clinical practice
- NA/NA combinations only have a role in a selected few patients
- Myrcludex B, currently in phase IIa efficacy trials, is a promising inhibitor of viral entry (see Table 5)
- Novel immunotherapies for HBV are being developed, including strategies to block the PD-1/PD-L1 pathway

Conclusion

- ❑ Le traitement par analogues est associé à
 - ✓ Amélioration de la survie
 - ✓ Diminution du risque de CHC
 - ✓ Régression de la fibrose
- ❑ La perte de l'antigène HBs permet d'atteindre ces objectifs sans traitement
- ❑ La combinaison d'analogue et d'interféron doit être discutée au cas par cas car permet la disparition de l'antigène HBs



AFEFoie



@AFEFoie

www.afef.asso.fr

79^{EMES} JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE L'AFEF

17^{ème} journée de Formation Médicale Continue en Hépatologie

40^{èmes} journées de l'AFIH

du 28 septembre au 1^{er} octobre 2016
Bordeaux
Centre des congrès