

**PEG
INTERFERON
MONOTHERAPI**

**E
Christian TREPO, MD, PhD**

Unmet medical needs in chronic HBV infection

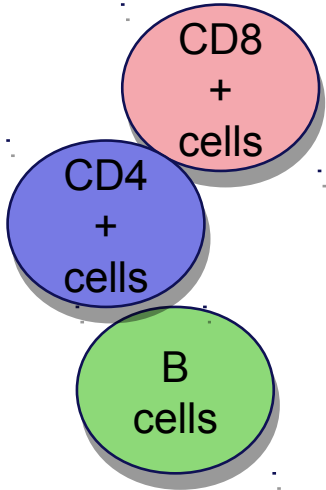
- Inhibition of viral replication
- Normalisation of ALT
- Improvement in liver necroinflammation
- Improvement in fibrosis

➔ **Fulfilled by NUC treatments**

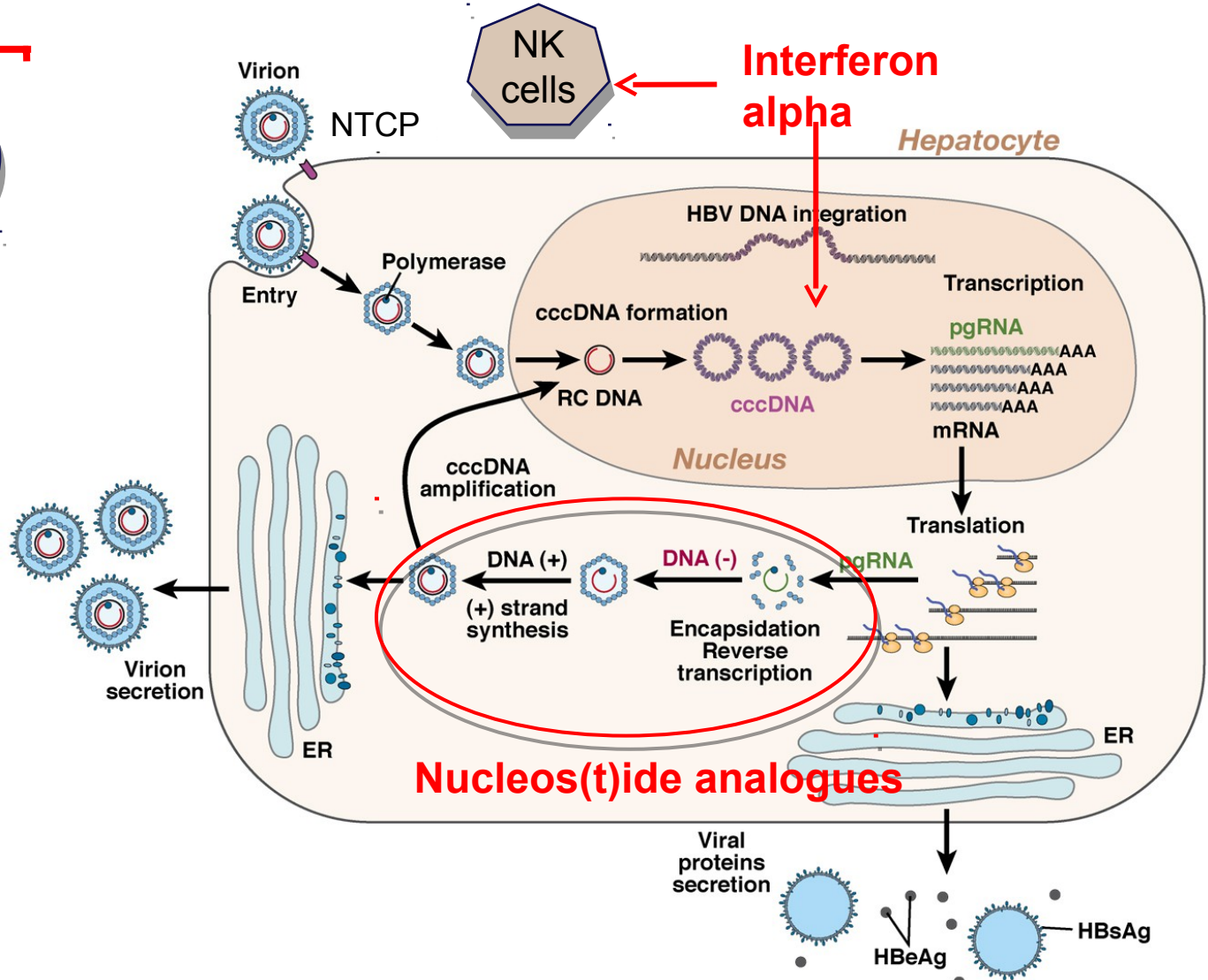
- HBeAg negativation and a-HBe seroconversion
- Elimination of cccDNA and HBV-infected hepatocytes
- HBsAg loss and seroconversion to anti-HBs Ab

➔ **An achievable goal by using immune stimulation (IFN- α , vaccine therapy, cytokines, TLR agonists...)**

Adaptive immune responses



Innate responses



Zoulim & Locarnini, Gastroenterology 2009; Zoulim Antiviral Research 2012; Mico et al J Hepatol 2013; Lucifora et al Science 2014

CAS CLINIQUE N° 1

Ag HBe(+)

Madame X, 22 ans, originaire du Laos, Ag HBs positif sur une prise de sang systématique lors d'un don de sang. Vous voyez la patiente plusieurs années après. Elle vous signale une asthénie récente. L'examen clinique retrouve une hépatomégalie à 1TD.

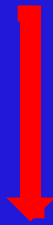
Echographie normale

Fibrotest : A2F2 ; Fibroscan : 8,5 kpa

Les résultats des prises de sang indiquent :

- Ag HBs positif
- Ac anti-HBc positifs
- Ag HBe positif
- Ac anti-HBe négatifs
- Ac anti-HBs négatifs
- ADN VHB = 10^7 copies/ml
- ALAT : 240 (4N)
- GGT = N
- TP = 90 %
- NFP = normale

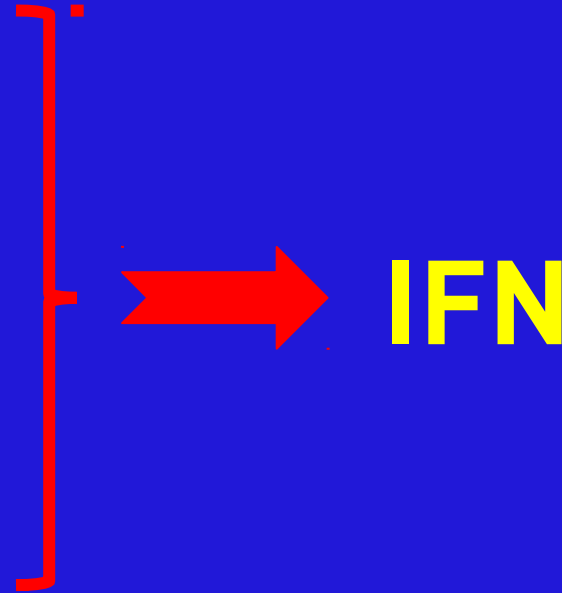
**HÉPATITE B CHRONIQUE À VIRUS
SAUVAGE – RUPTURE DE TOLÉRANCE
IMMUNITAIRE.**



**TRAITEMENT ANTIVIRAL :
INTERFERON OU ENTECAVIR OU
TENOFVIR.**

TRAITEMENT

- Malade jeune
- Génotype A
- HBV DNA 7 logs
- ALT 4 N



IFN

Un an après l'arrêt du traitement, vous revoyez la patiente. Elle est asymptomatique. L'examen clinique est normal.

• Les résultats biologiques montrent :

• ALAT = 25 (normales)

• Ag HBe négatif

• Ac anti-HBe positifs

• ADN VHB = 200 UI

• TP = 100 %

• NFP = normale

- **Rémission-portage inactif du VHB**
- **Echographie abdominale – NFP – transaminases tous les mois pendant 6 mois pour s’assurer de l’absence de réactivation virale.**
- **Transaminases tous les 6 mois ou si symptôme, discuter ADN VHB en fonction des transaminases – NFP – échographie abdominale.**

Cas clinique N°2

Anti-HBe

Mr Y âgé de 30 ans, en France depuis 10 ans, cytolysé dans un contexte d'asthénie.

Sa famille est originaire de Turquie.

Le bilan est le suivant :

NFS : GB : 4500, plaquettes : 250000, Hb : 14,3

ALAT : 146 (< 50), ASAT : 120 (<50), GGT : 80 (< 40), bilirubine totale : 12

Sérologie VHC -, sérologie VHA+, IgM VHA -,

Ag HBs +, anti HBe,

- **Fibroscan : 8,2 Kpa. Fibrotest: F0-F1**
- **Echographie abdominale: 1 lésion hyperéchogène centimétrique du segment IV évoquant un angiome**
- **Ag HBe -, anti HBe +,**
- **ADN VHB : 40000 UI/mL**
- **Génotype D**
- **VIH -, anti Delta –**

Que faites vous?

Biopsie hépatique

Cylindre de 15 mm comprenant 12 espaces portes

Agressivité modérée

Fibrose portale dense et discrètement extensive

METAVIR : A2, F2



Question

• Que faites-vous ?

(plusieurs réponses possibles)

1. Face au caractère rassurant de la biopsie et au profil sérologique vous concluez à un portage inactif

2. Vous posez le diagnostic d'hépatite chronique B Ag HBe - (à mutant pré-C)

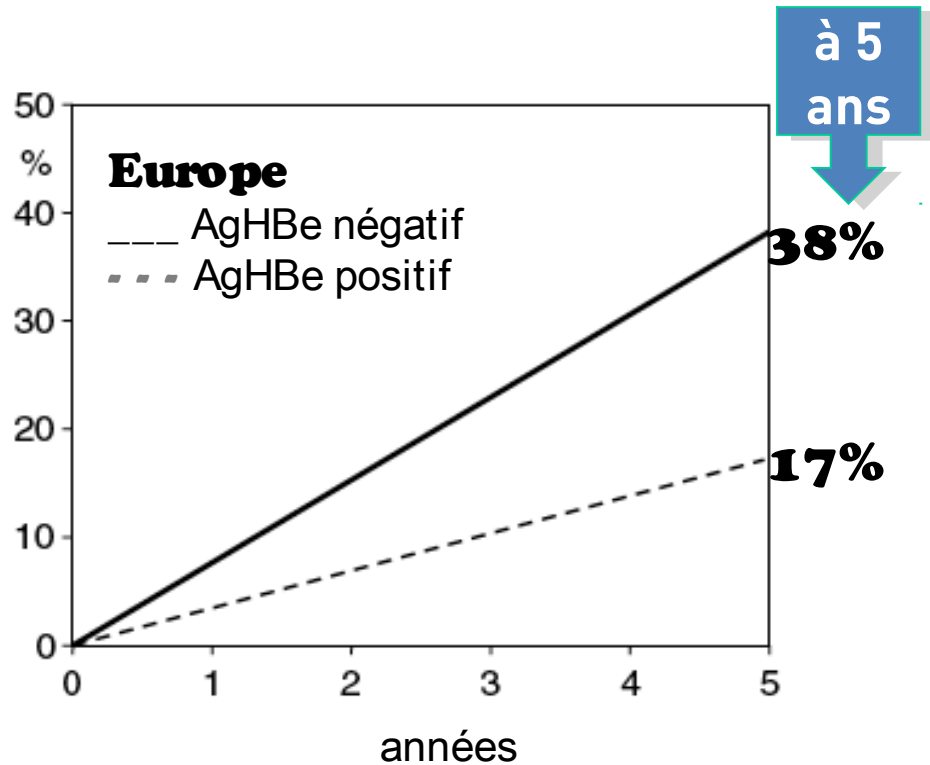
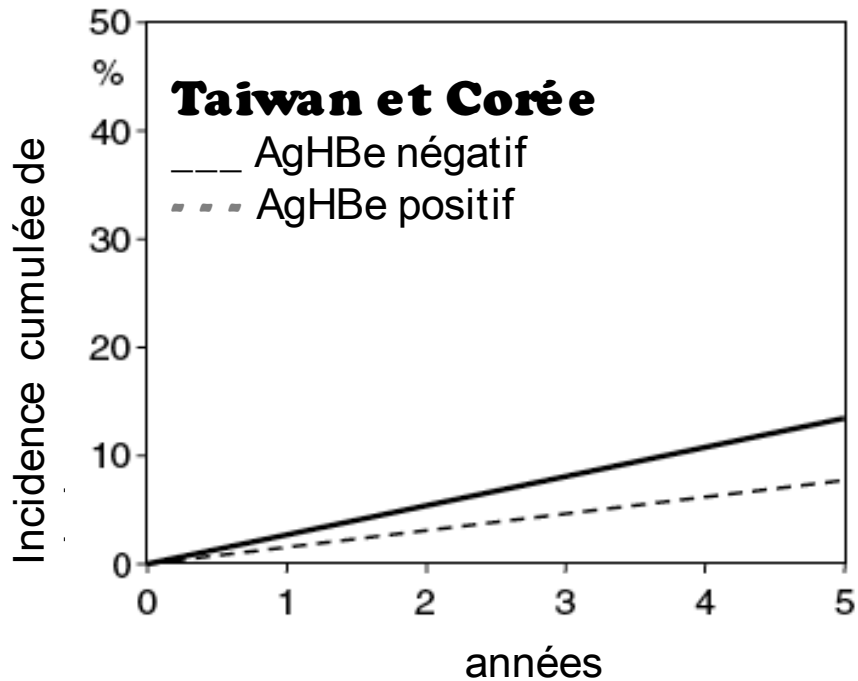
3. Vous proposez une simple surveillance en raison de la normalisation des ALAT sur le dernier bilan

4. Vous posez l'indication de traitement antiviral et vous expliquez le traitement au patient

5. Vous débutez rapidement une vaccination

L'hépatite B et le risque évolutif de cirrhose

□ Impact du statut HBe



Question

- Quel traitement proposez vous ?

(plusieurs réponses possibles)

1. Peginterféron pendant 48 semaines

2. Entécavir

3. Ténofovir

4. Une association Ténofovir- Emtricitabine (Truvada)

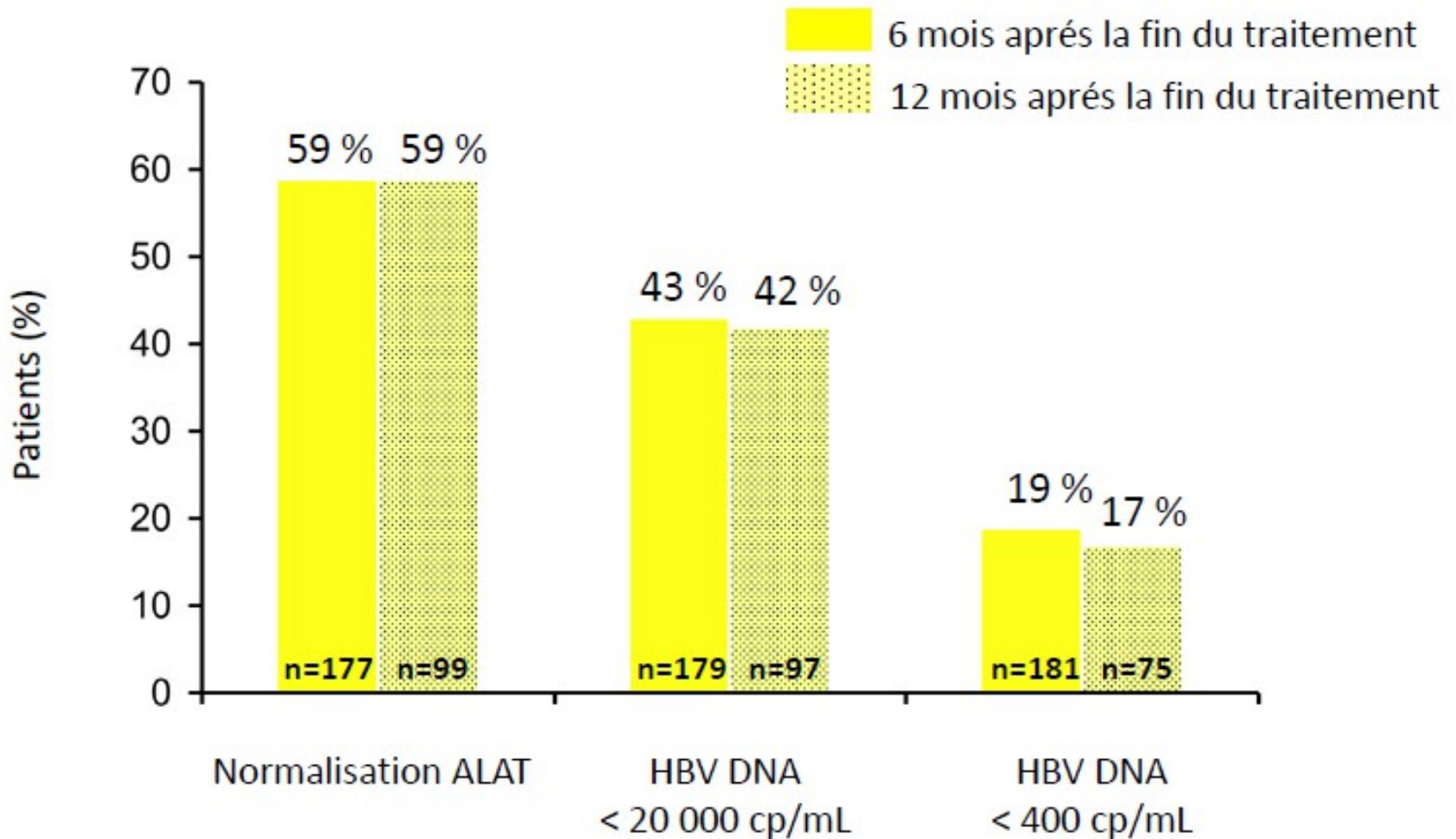
Résultats à 1 an des thérapies actuelles population AgHBe-

	IFN pégylé- α-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir
Dose	180 µg/sem	100 mg/j	600 mg/j	0,5 mg/j	10 mg	245 mg
ADN du VHB < 60-80 UI/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
Normalisation des ALAT (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
Perte de l'AgHBs (%)	4	0	0	0	0	0

A 5 ans:

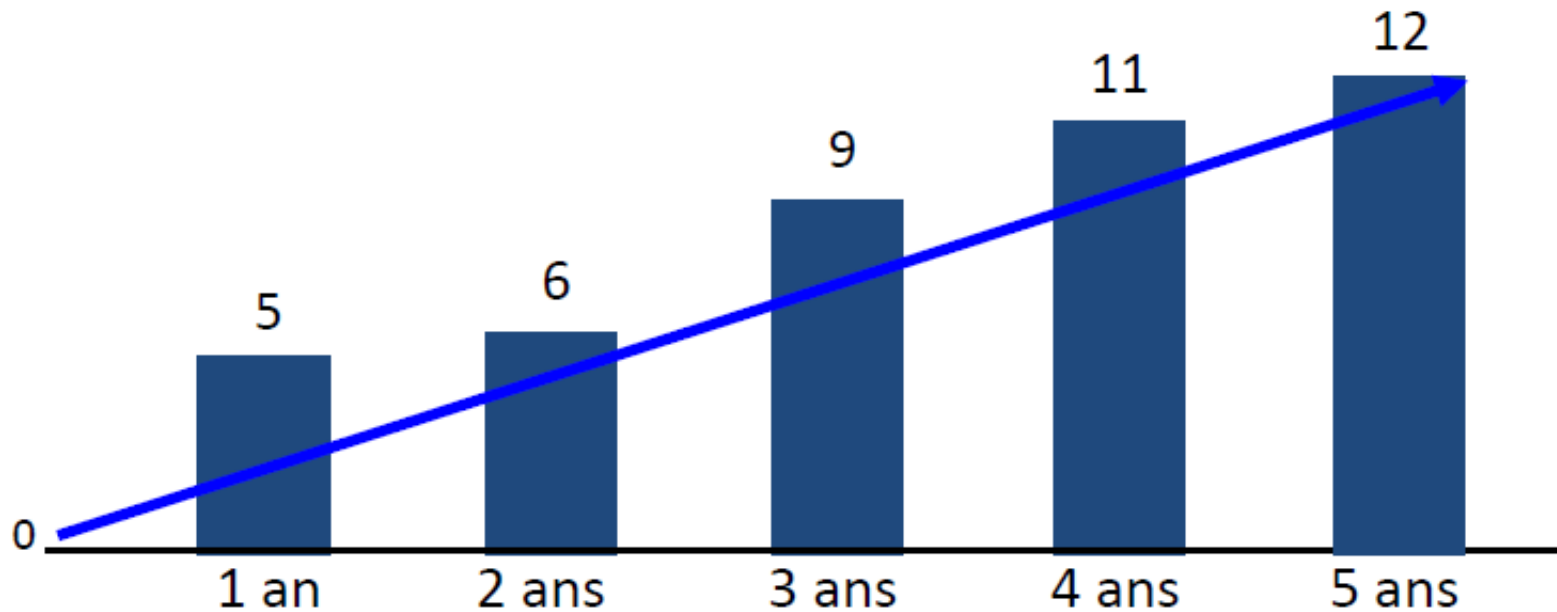
- Après l'arrêt de l'IFN : 17% des patients ont un ADN indétectable et 12% ont perdu l'Ag HBs
- La prolongation du traitement par analogue permet d'obtenir un ADN indétectable chez près de 100% des patients. La perte de l'Ag HBs est rare (< 5%)

Traitement par Peg-IFN α 2a chez les patient Ag Hbe-

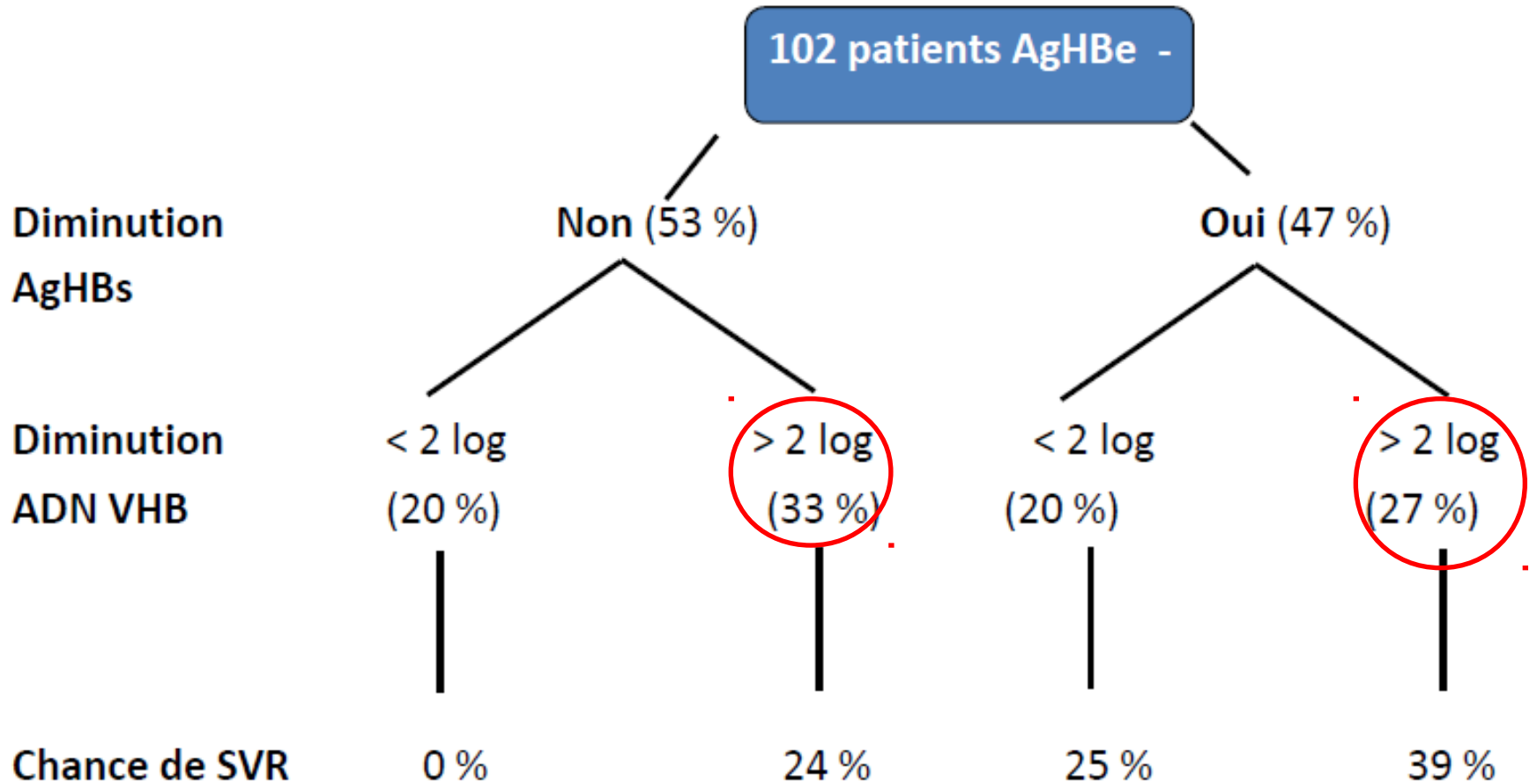


Perte de l'Ag HBs après un traitement par Peg-IFN +/- Lamivudine

□ 64 % des patients sont HBV DNA négatifs

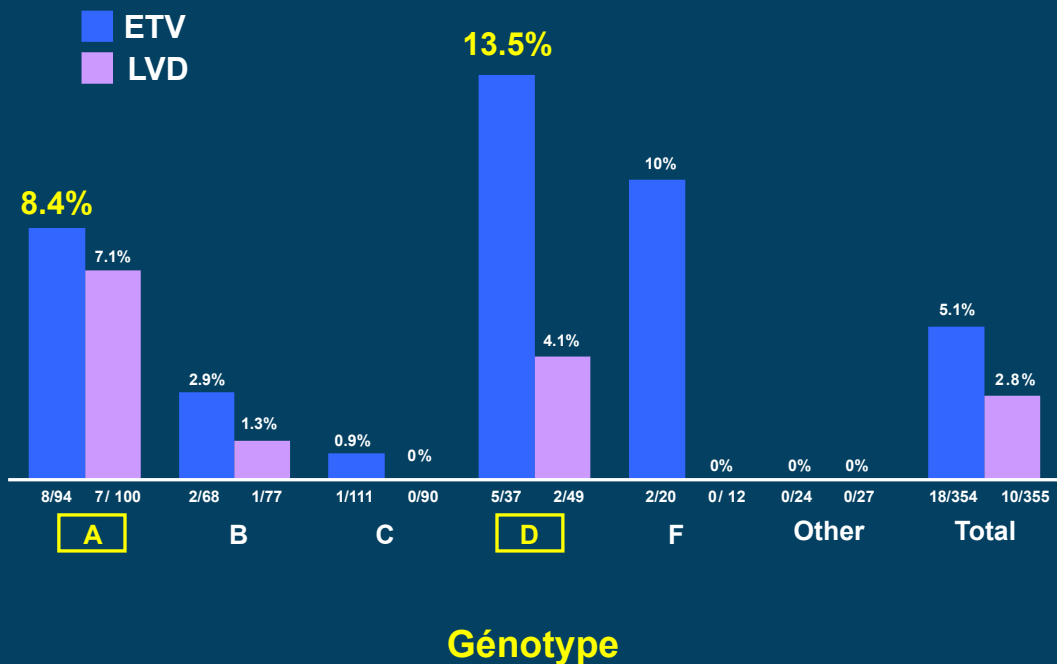


Ag HBe- : Prédiction précoce de la réponse sous IFN Algorithme

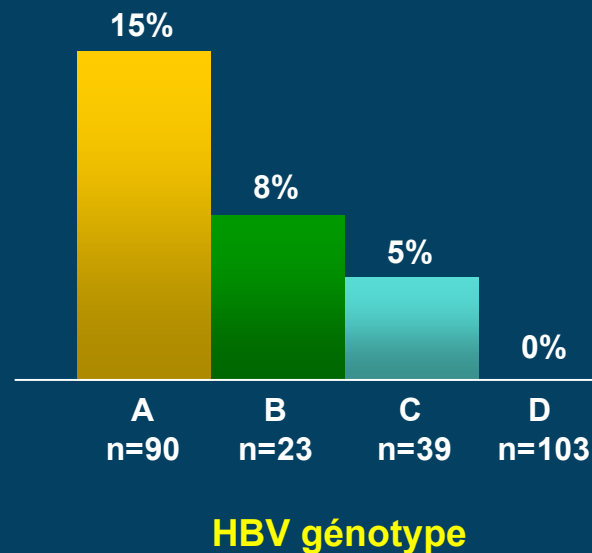


Perte de l'antigène HBs selon le génotype

Traitement par ETV ou LVD¹



Traitement par Peg-IFN²



1 - Gish et al. 60th AASLD, October 2009, Boston, US. Poster 388. *Hepatology* 2009; Volume 50, Number 4 (suppl)

2 - Flink, Am J Gastro 2006

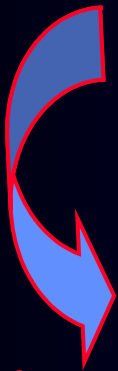
SUITE...??

- **Le patient reçoit 48 semaines de PEG IFN**
- **A la fin du traitement**
 - **Transaminases normales**
 - **ADN VHB < 400UI**
 - **Pas de baisse de l'AG HBs**
- **Un an après la fin du traitement**
 - **ALAT: 2N, ASAT: 2N, GGT: 1,5N**
 - **ADN VHB: 50000UI**

Rechute! CQFD!

Les bonnes indications de l'IFN pégylé

- Ag HBe
- Patient jeune
- **Facteurs prédictifs de bonne réponse**
 - Charge virale « faible » $\leq 7-8$ log
 - ALAT $\geq 3 \times N$
 - Génotype A ou B
- **Chances de seroconversion $\approx 50\%$**
- **Arrêt du traitement à S12 si :**
 - ADN VHB < 3 logs
 - pas de \downarrow Ag HBs



Comment traiter ?

Interféron pégylé

Points forts

- **Durée limitée (48 semaines) modulable selon la réponse et la cinétique de l'Ag HBs**
- Pas de résistance
- **Contrôle immunologique possible de la maladie :**
 - Séroconversion HBe
 - Réponse durable
 - Perte de l'Ag HBs possible si ADN VHB indétectable

Points faibles

- Mode d'administration
- Effets secondaires
- Efficacité complète dans un nombre limité de cas
- Contre indiqué si
 - Cirrhose décompensée
 - Grossesse

Conclusions (1)

- Une viro-suppression peut être obtenue chez la majorité des patients en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne thérapeutique
- Elle demeure l'objectif prioritaire en pratique quotidienne
- La séroconversion HBs est devenue le prochain objectif à atteindre. Elle réduit le risque de CHC sans l'annuler
- Pour atteindre cet objectif
 - Validation clinique de la quantification de l'AgHBs
 - Evaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques combinant antiviraux et immuno-stimulants

Conclusions (2)

- **Le rôle de l'IFN n'est pas révolu** dans l'hépatite B
 - Probabilité d'élimination de l'AgHBs **IFN>>NUC** chez les patients AgHBe(-)
 - **Le rôle de l'IFN chez les sujets contrôlés ADN VHB(-) sous NUC est en cours d'évaluation**

Conclusions (3)

- **Le monitoring de l'AgHBs est fondamental**
 - Il prédit la séroconversion chez les sujets AgHBe(+) Pas de clairance AgHBe si pas de ↓ AgHBs à M3/M6
 - Il prédit la réponse soutenue (SVR) chez les sujets AgHBe(-)
SVR>90% si AgHBs ↓ 0.5 log à M3 (ou ↓ 1 log à M6)
 - Il fournit règle d'arrêt à M3
 - **Stop si pas de ↓ AgHBs/ ↓ 1 log HBV DNA**
 - Poursuivre si le contraire