

PHC 2015

Les combinaisons Analogues/Interféron

Denis Ouzan
Institut Arnault Tzanck
Saint Laurent du Var

Cas clinique

Femme , 35 ans, chinoise

- ALT 126 IU/L (N=40)
- HBeAg (-)
- HBV DNA = 200 000 UI/mL
- HBsAg = 6050 UI/mL
- PBF: A2 F2

Cas clinique

	J0	M6	1an	3ans	4ans	5ans	7ans
ALT UI/ml	166	62	40	40	38	29	32
HBs Ag UI/ml	6050	5880	6288	5900	120	0	0
HBVDNA UI/ml	200000	<20	<20	<20	<20	<20	<20

ENTECAVIR 0.5mg/D

PEG-IFN 96 sem

COMMENT TRAITER

Recommandations EASL 2012

AgHBe + et AgHBe

Entecavir ou tenofovir

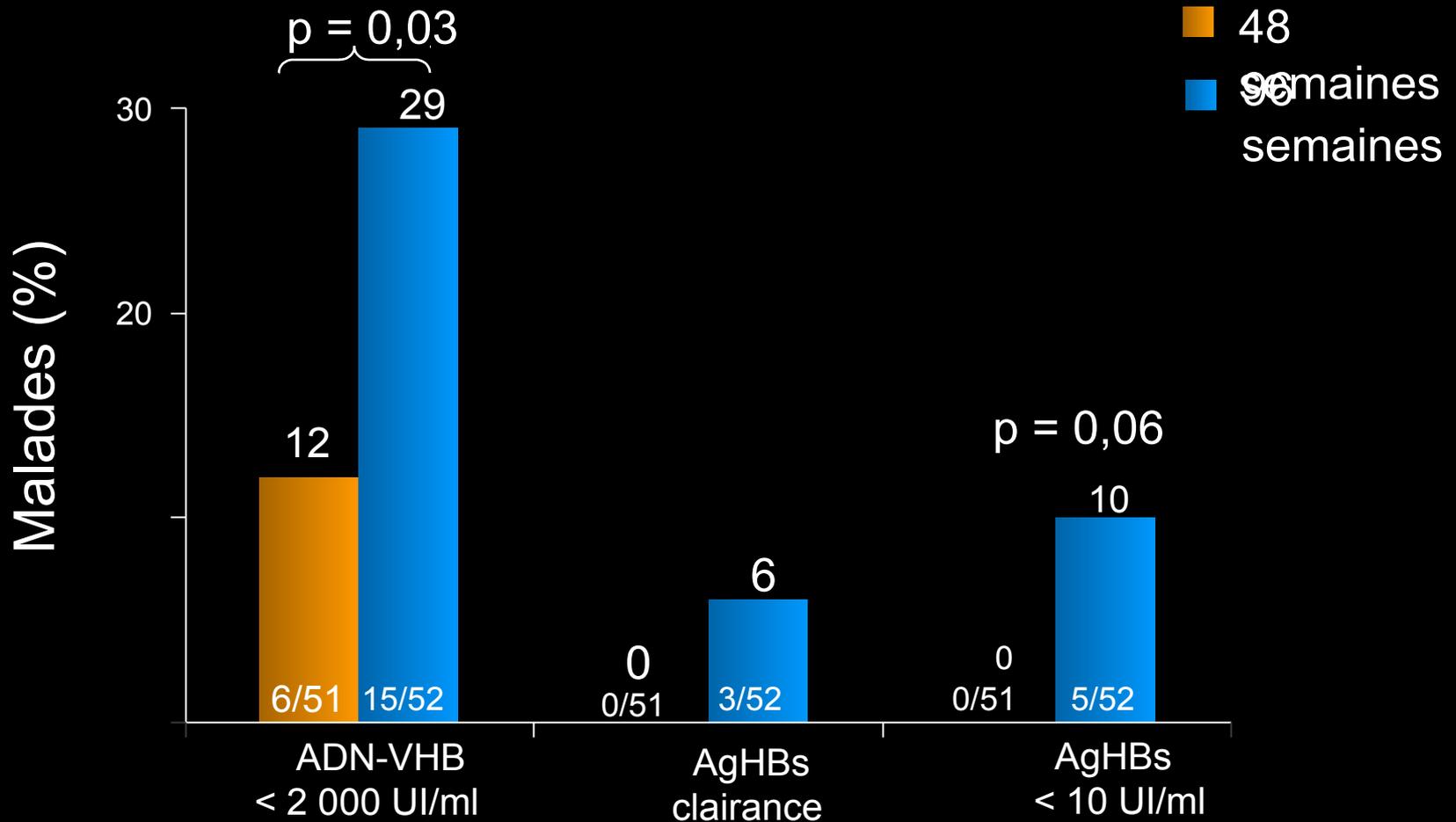
PEGIFN

Estimated proportions of 1st line therapy in CHB patients in European countries

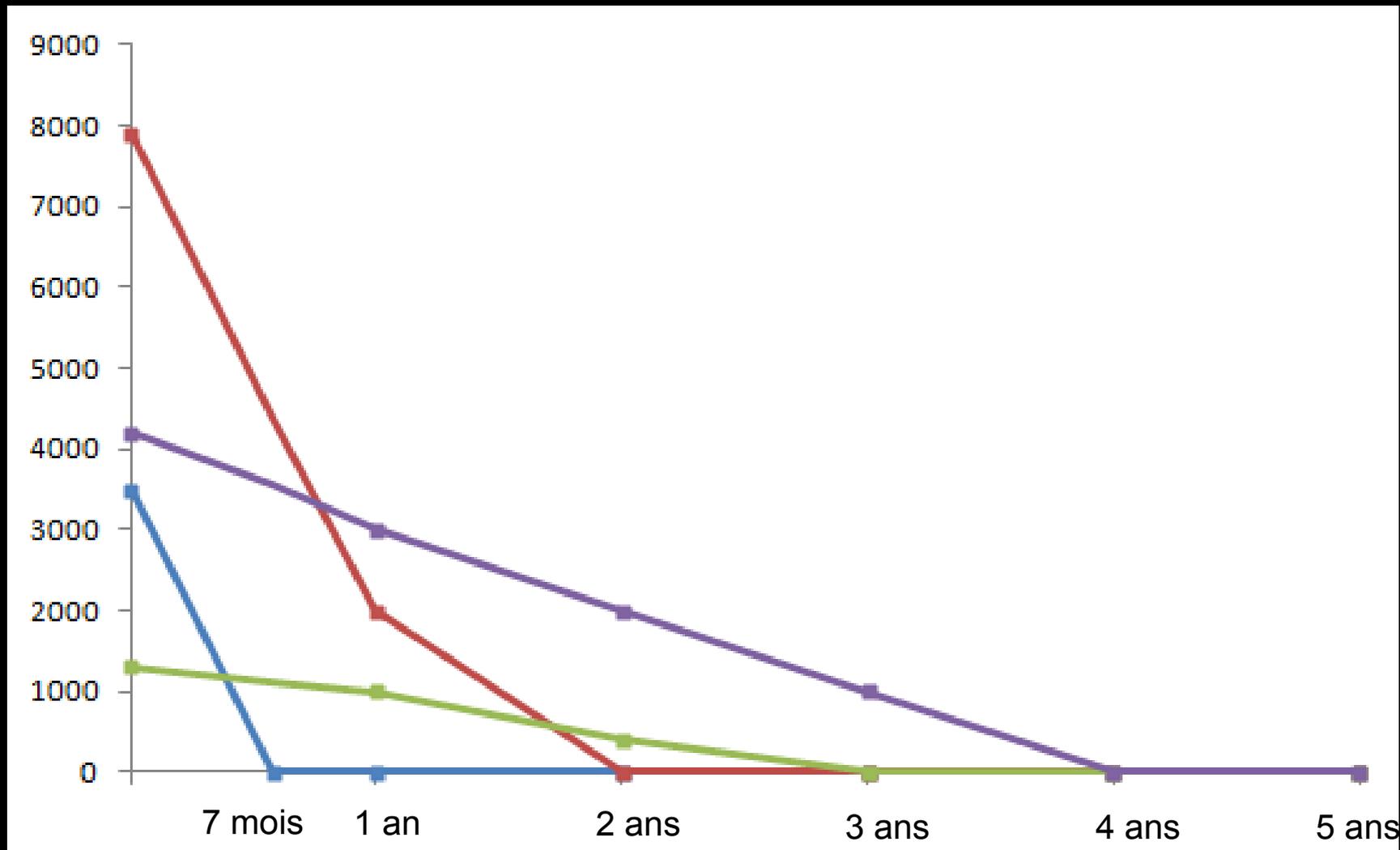


Hépatite B AgHBe négatif : PEG-IFN α -2a, 96 mieux que 48 semaines ?

Résultats 12 mois
après l'arrêt du PEG-IFN α -2a



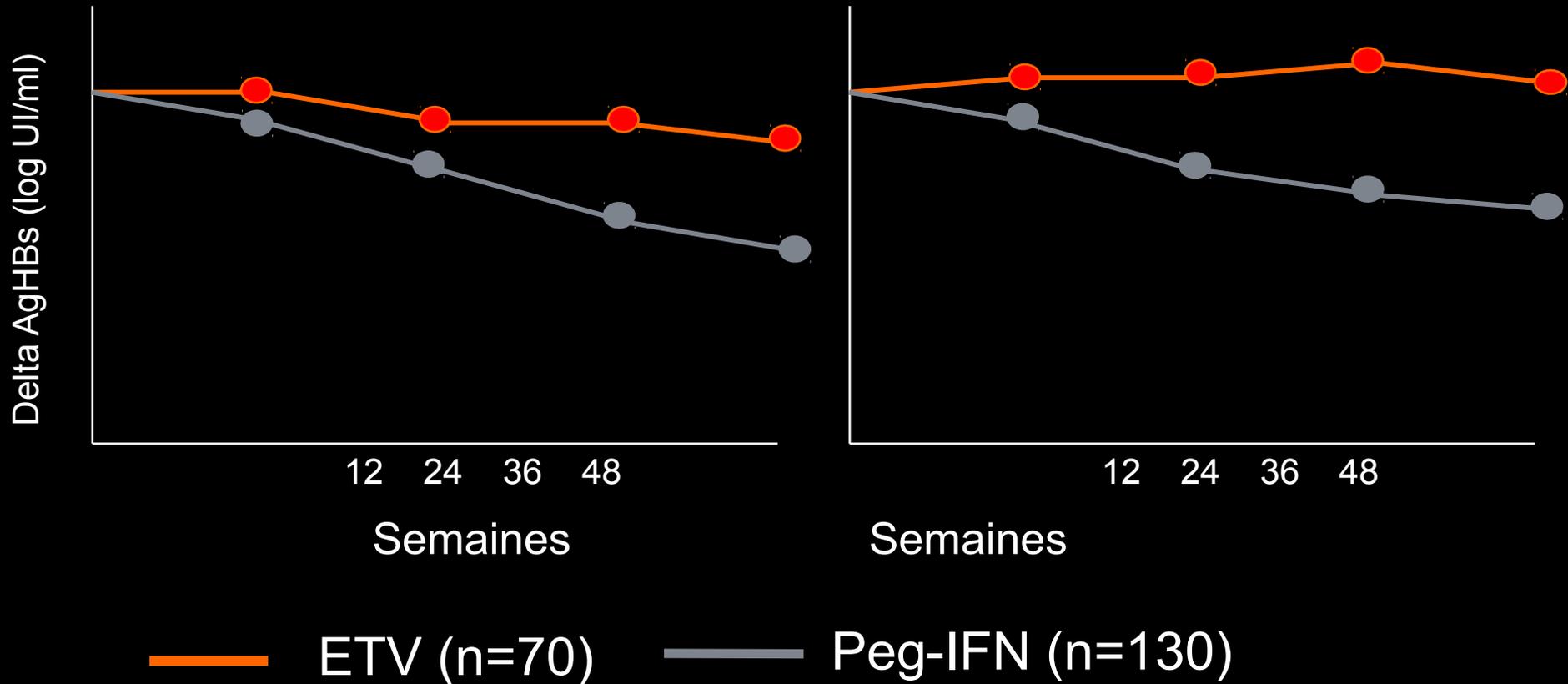
Adaptation de la durée du traitement par PEGIFN à l'évolution du titre de l'AgHBs (UI/ml) chez 4 malades VHB+VHD



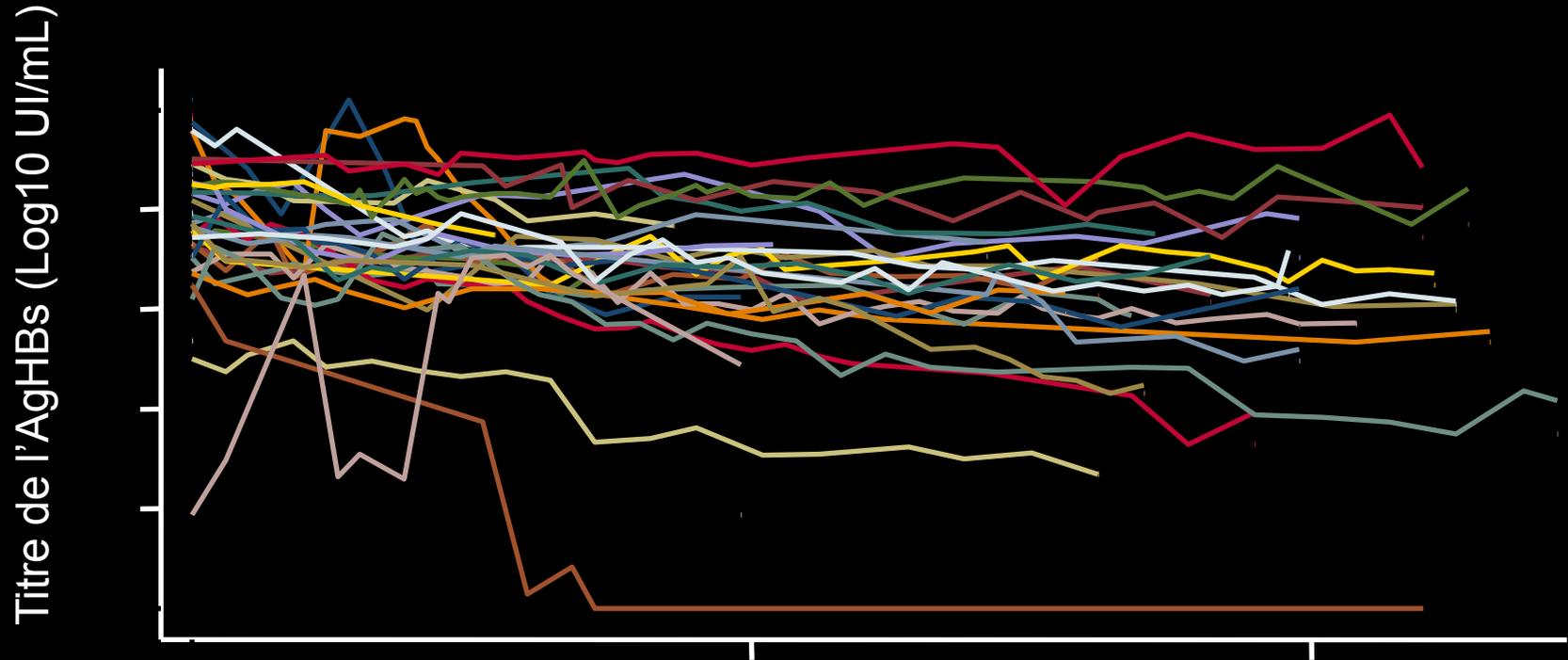
Décroissance de l'AgHBs sous traitement

AgHBe (+)

AgHBe (-)



Decroissance de l'AgHBs sous analogues



- Diminution moyenne annuelle de l'AgHBs = 0,141 Log UI/mL
- Temps médian nécessaire pour éliminer l'AgHBs = 52,1 années (Q1-Q3 : 24,5-117,6)

Probabilité de rechute après arrêt des analogues selon le titre de l'Ag HBs en fin de traitement et la charge virale à S12

Probabilité de rechute virologique

HBsAg > 1000 IU/ml à la fin du traitement

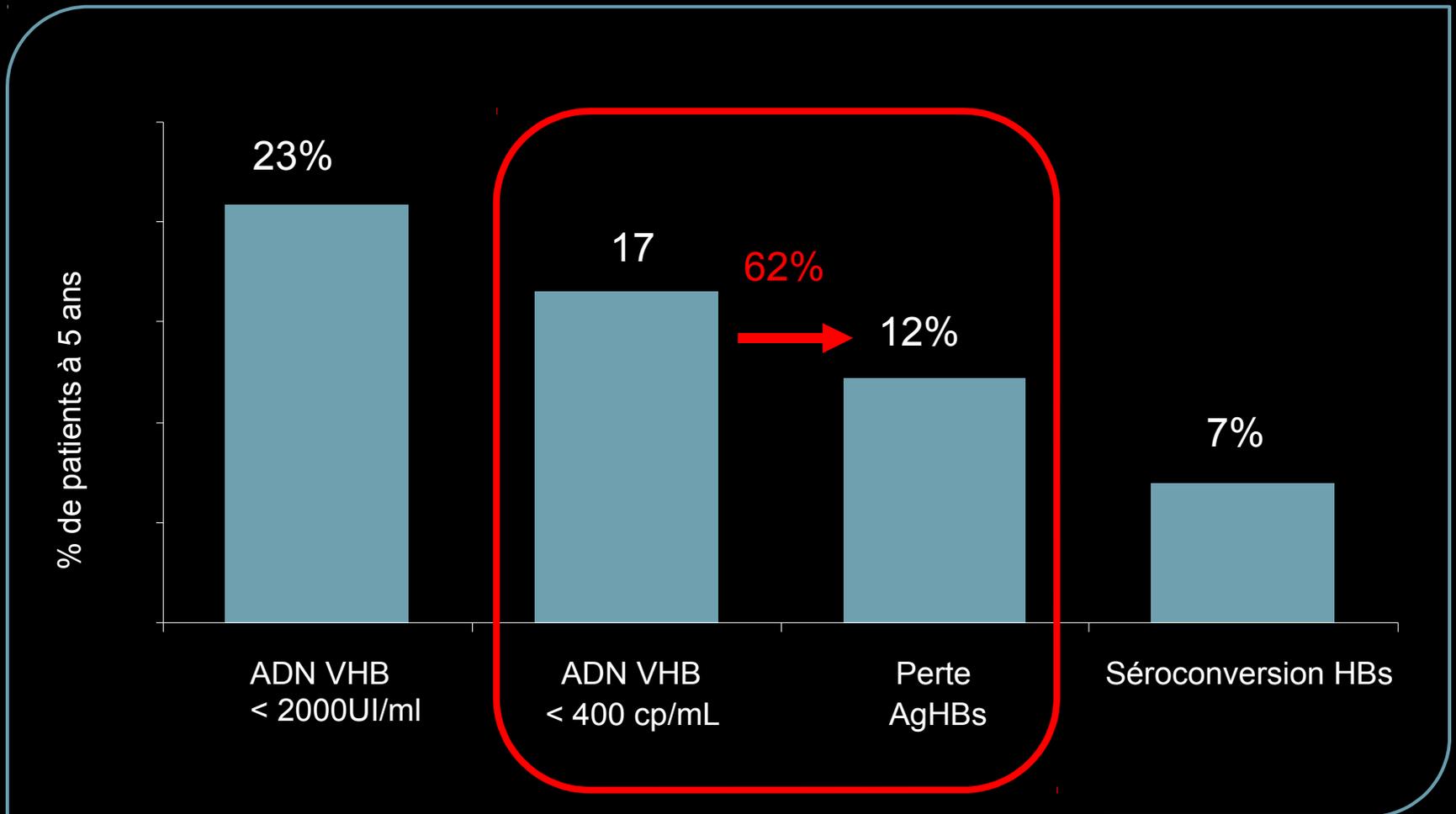
HBsAg 100 - 1000 IU/ml à la fin du traitement

HBsAg ≤ 100 IU/ml à la fin du traitement

Un taux d'HBsAg ≤ 100 IU/ml à l'arrêt des analogues est prédictif de réponse soutenue

PEGIFN 48 semaines chez les malades AgHBe négatifs : réponse à 5 ans

La perte de l'AgHBs est obtenue chez 2/3 des malades à viremie indétectable

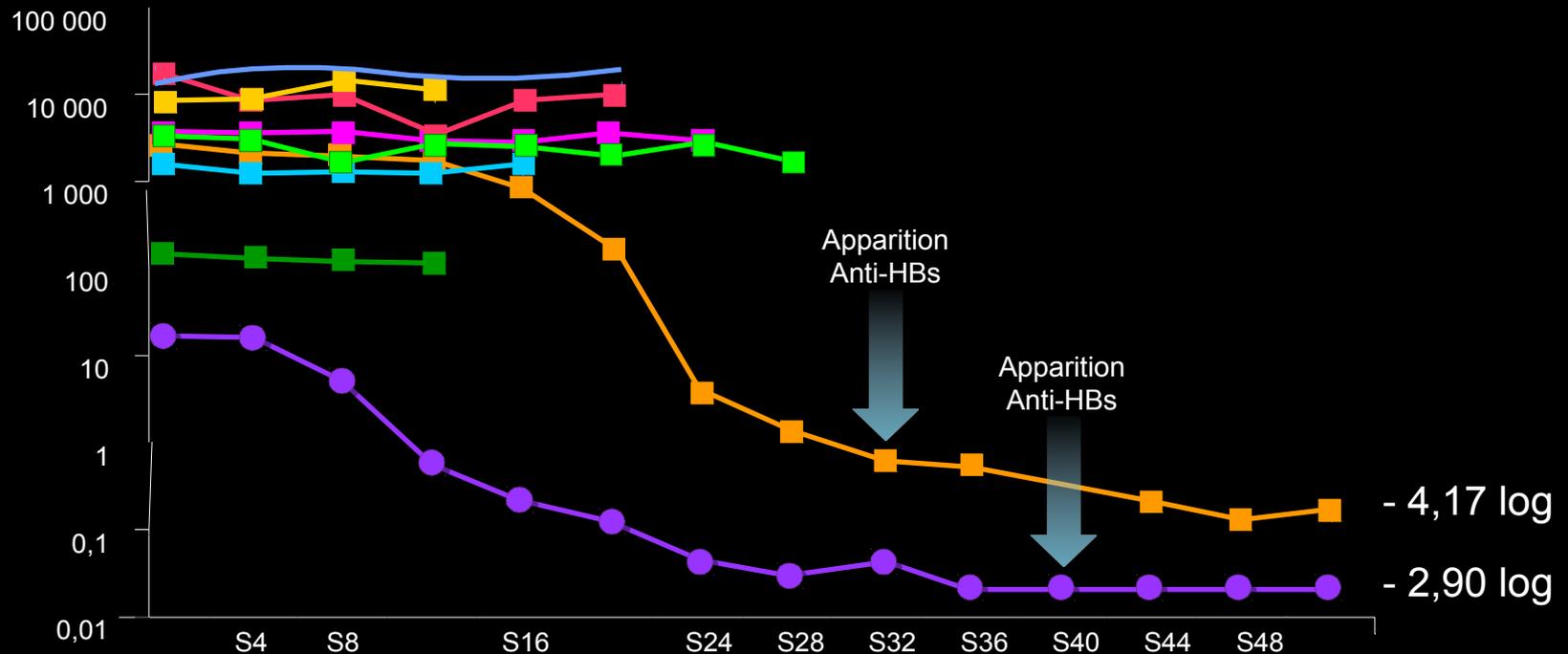


Combinaisons
Malades AgHBe négatifs

Ajout du PEG IFN α chez les malades contrôlés par analogues

12 malades VHB+ (Ag HBe - : 9/12)

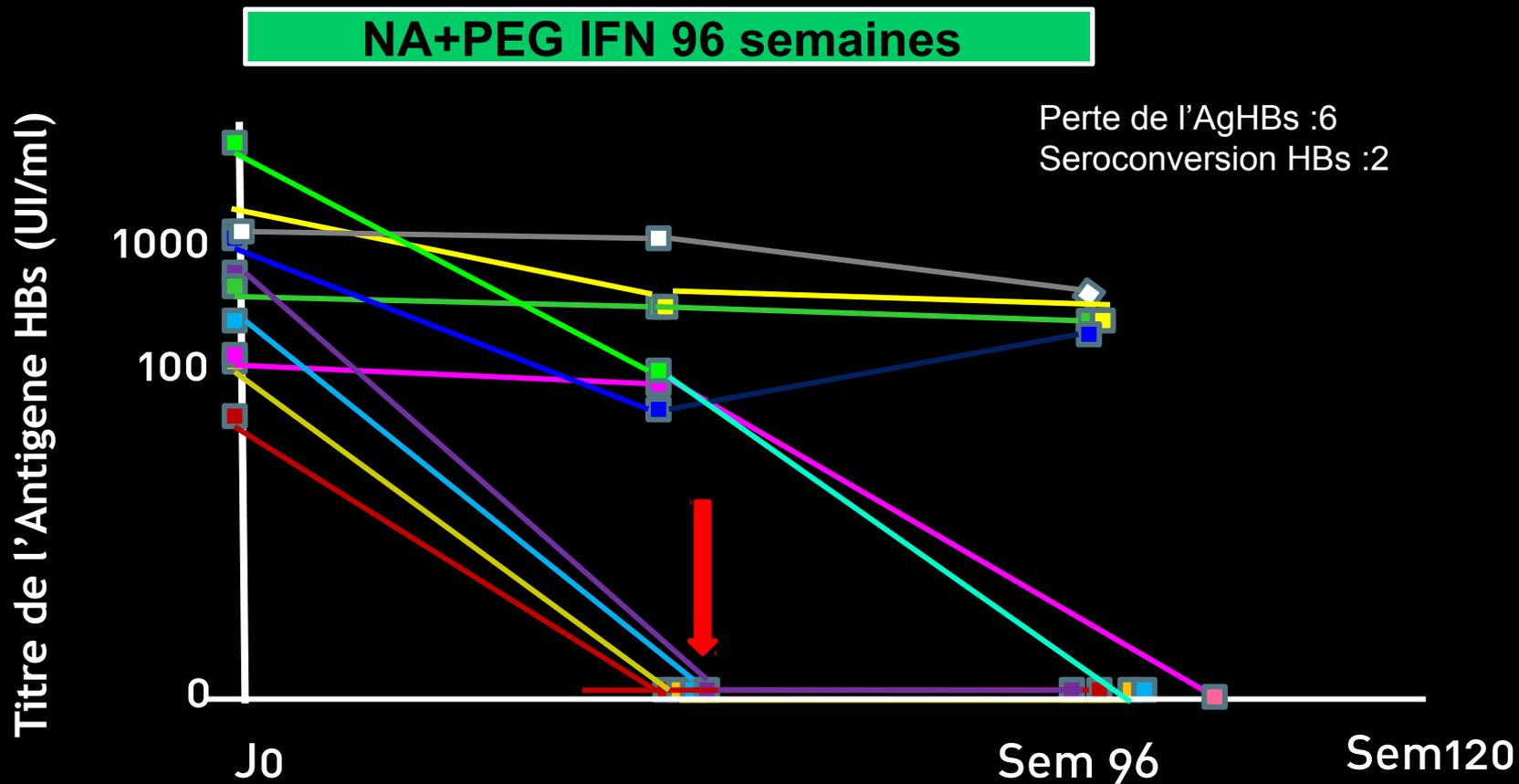
ADN VHB indétectable chez tous les malades traités par analogues



→ 2/12 malades ont eu une perte de l'AgHBs

Ajout du PEG-IFN α -2a chez des malades AgHBe- ayant une virosuppression prolongée par analogues

Etude prospective de 10 malades AgHBe- sous analogues avec ADN du VHB indétectable depuis au moins 3ans, traités par interféron pégylé



Ajout de PEG-IFN chez les patients AgHBe-virosupprimés sous analogues : PEGAN (1)

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



Ajout de PEG-IFN chez les patients AgHBe-virosupprimés sous analogues : PEGAN (2)

	Analogues	PEG-IFN + analogues	p
Perte AgHBs à S48 (en ITT)	1/93 (1 %)	7/90 (8 %)	0,0327

Ajout de PEG-IFN chez les patients VHB AgHBe-virosupprimés sous analogues : PEGAN (3)

Facteurs prédictifs de perte de l'AgHBs à S48 sous PEG-IFN + AN Analyse multivariée

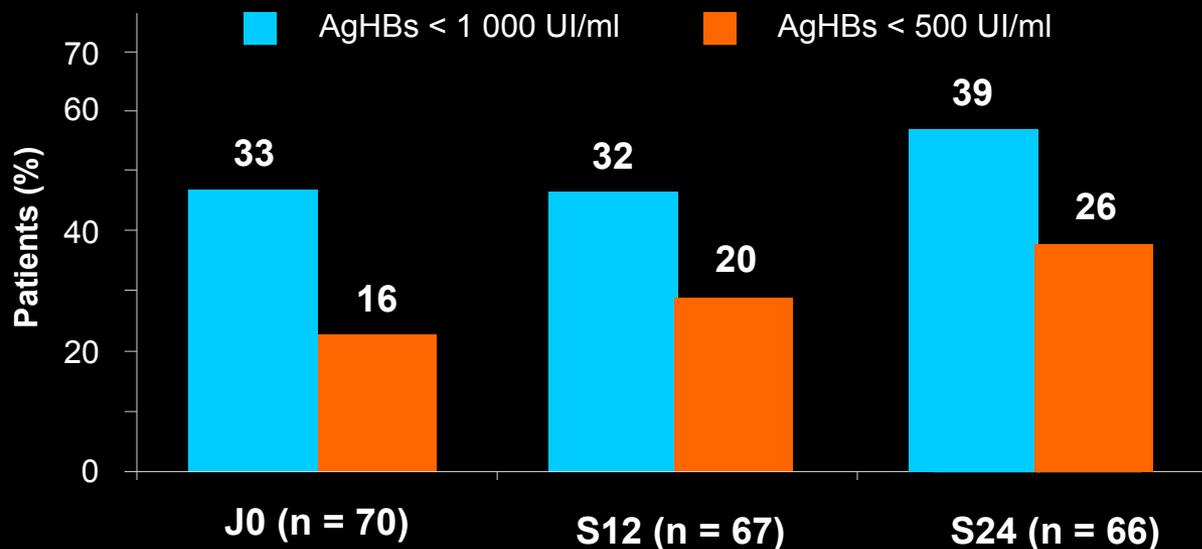
	RR	IC 95%	p
AgHBe au diagnostic (positif vs négatif)	5,72	1,04-31,48	0,0450
Titre AgHBs initiale par unité décroissante en Log	3,52	1,15-10,75	0,0273

→ A S48 l'ajout de PEG-IFN chez les patients bien virosupprimés sous analogues augmente la perte d'AgHBs chez les patients ayant un titre faible \downarrow 1000 UI/ml d'AgHBs à J0 et chez ceux qui ont fait dans leur histoire clinique une séroconversion Hbe

L'ajout d'IFN réduit le titre AgHBs chez les patients AgHBe négatifs virosupprimés sous analogues

- Etude multicentrique : rajout de PEG-IFN 180µg/sem. pendant 48 sem.
- 70 patients VHB, avec ADN VHB indétectable depuis un an

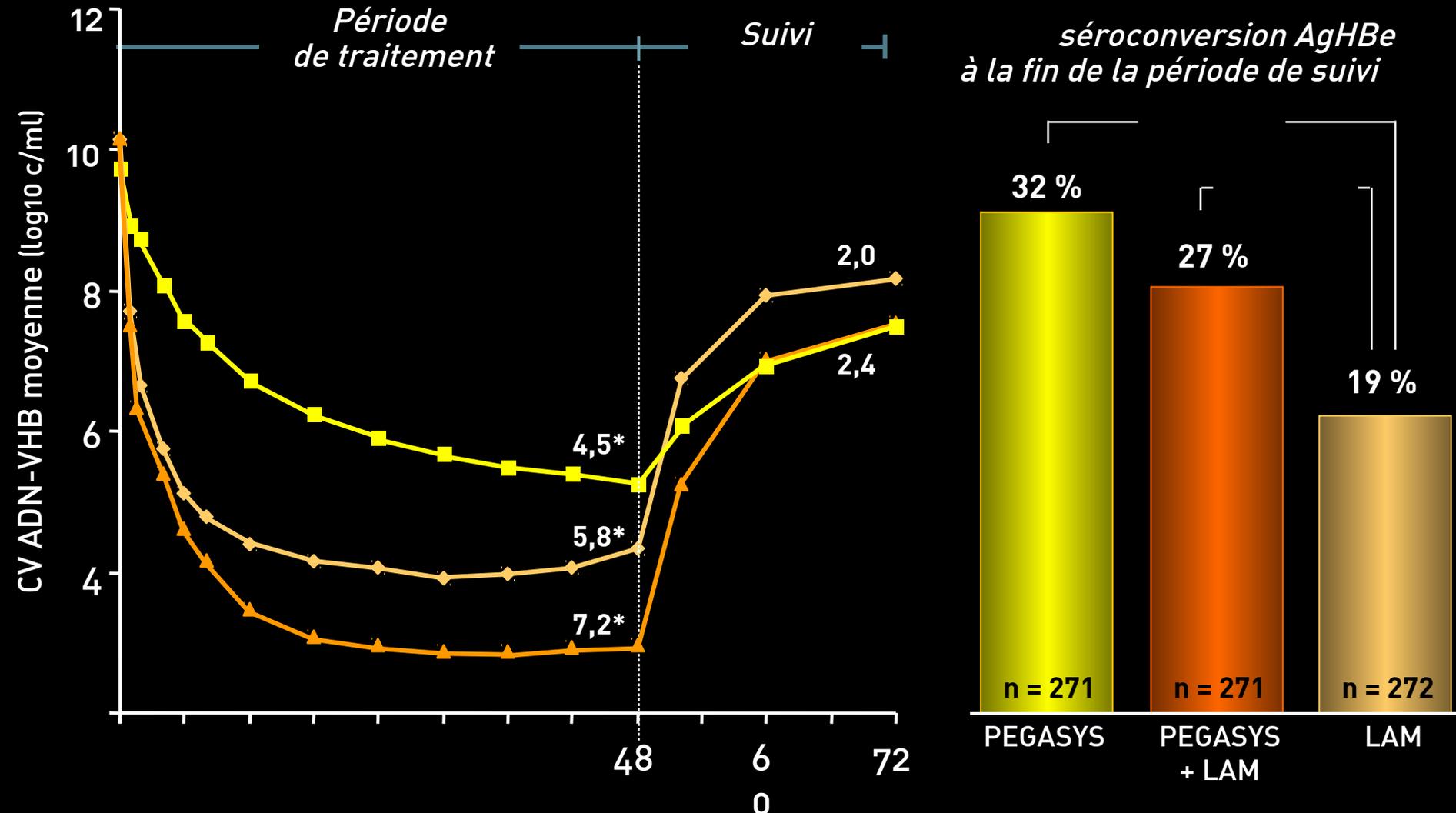
Réduction titre AgHBs à S24



➔ Chez les patients AgHBe-, l'ajout d'IFN réduit de plus de 50 % le titre de l'AgHBs chez un quart des patients après 24 semaines de traitement

Combinaisons
Malades AgHBe positifs

Peg-IFN α 2a : AgHBe +



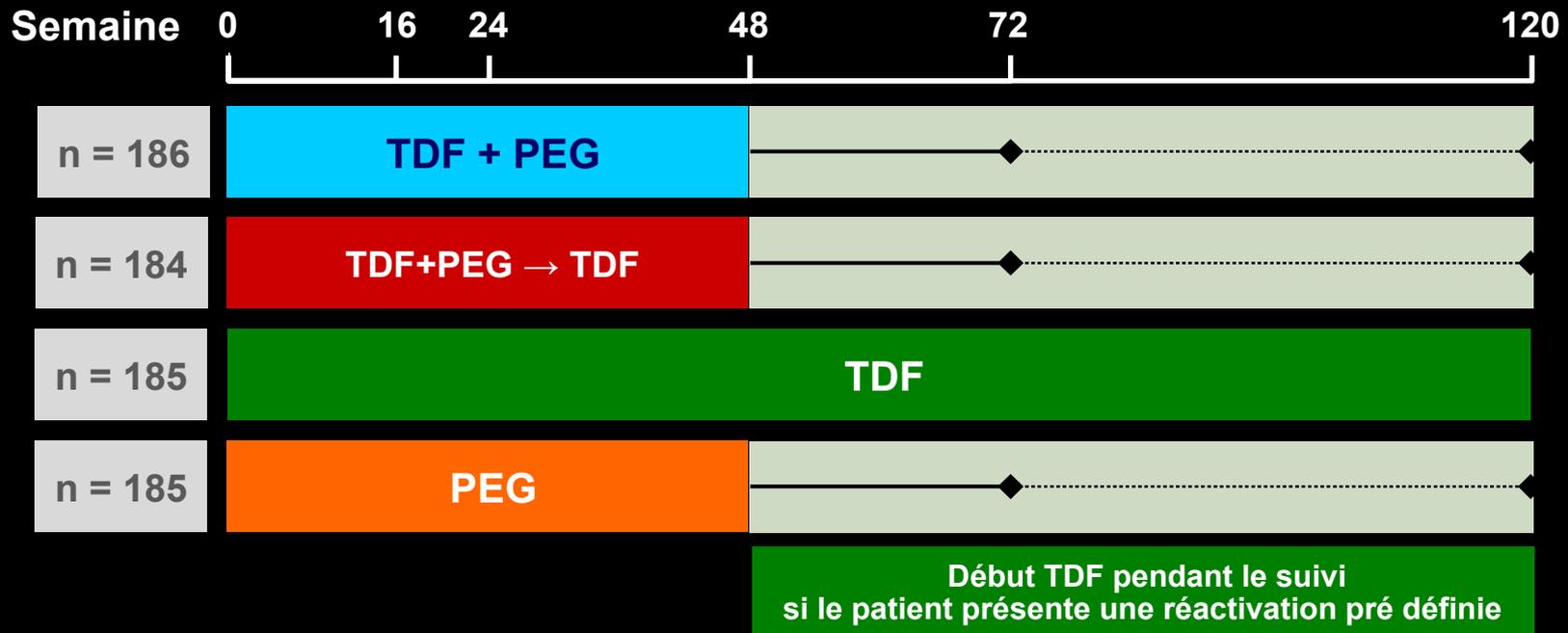
diminution en log₁₀ de la CV à partir des valeurs de l'inclusion

Lau et al, NEJM 2005

TDF + PEG-IFN α -2a chez les patients VHB (1)

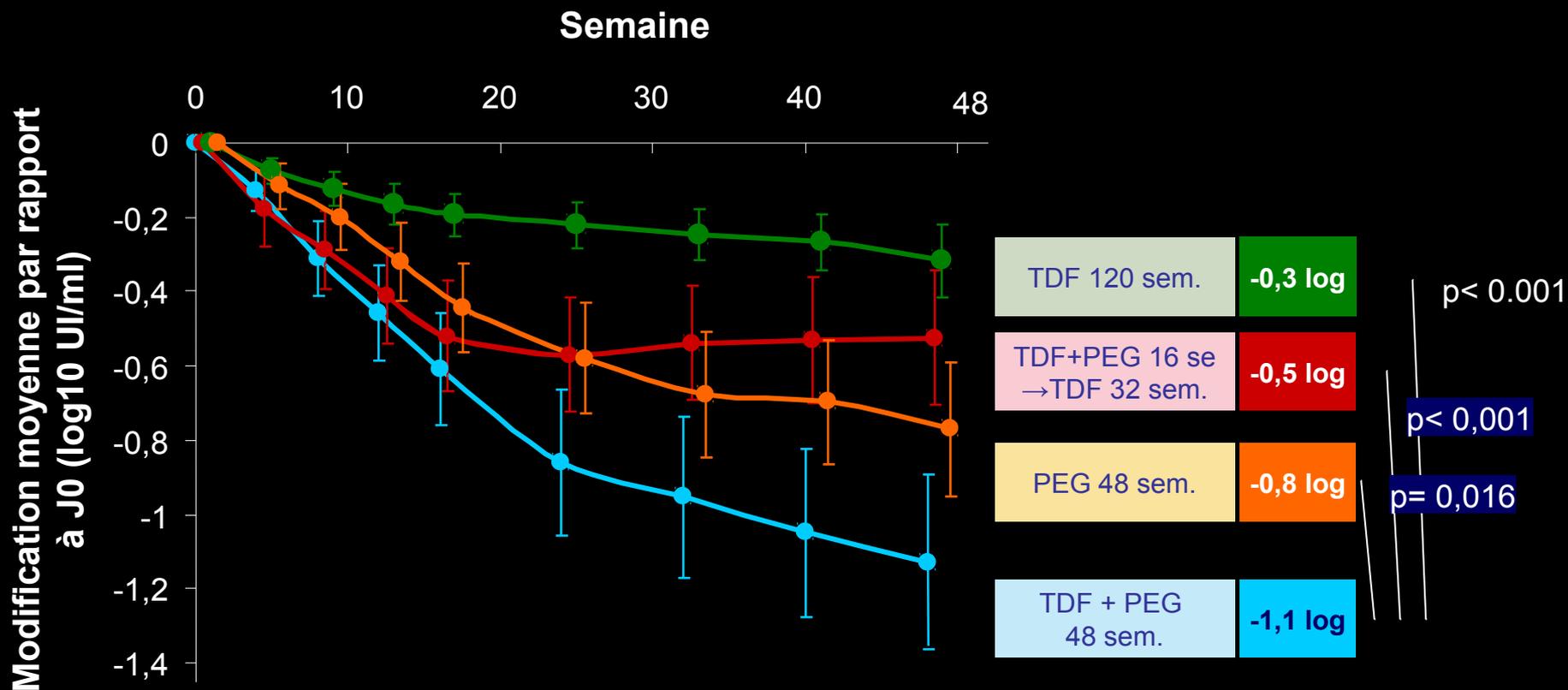
- Etude contrôlée 740 patients non cirrhotiques
- AgHBe+ ou -, ADN VHB > 2 000 UI/ml, ALAT > N

Schéma de l'étude



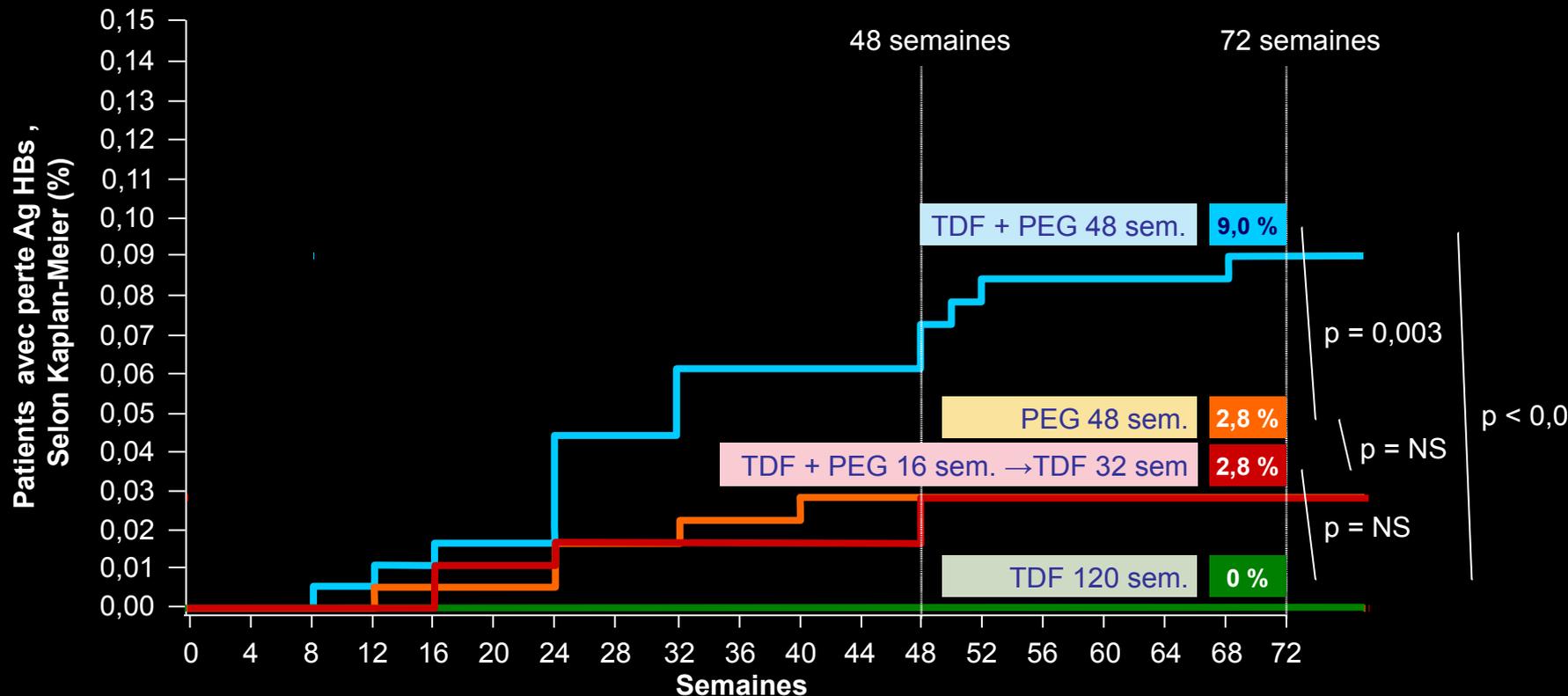
TDF + PEG-IFN α -2a chez les patients VHB (2)

Modification du titre AgHBs à S48



TDF + PEG-IFN α -2a chez les patients VHB (3)

Perte Ag HBs



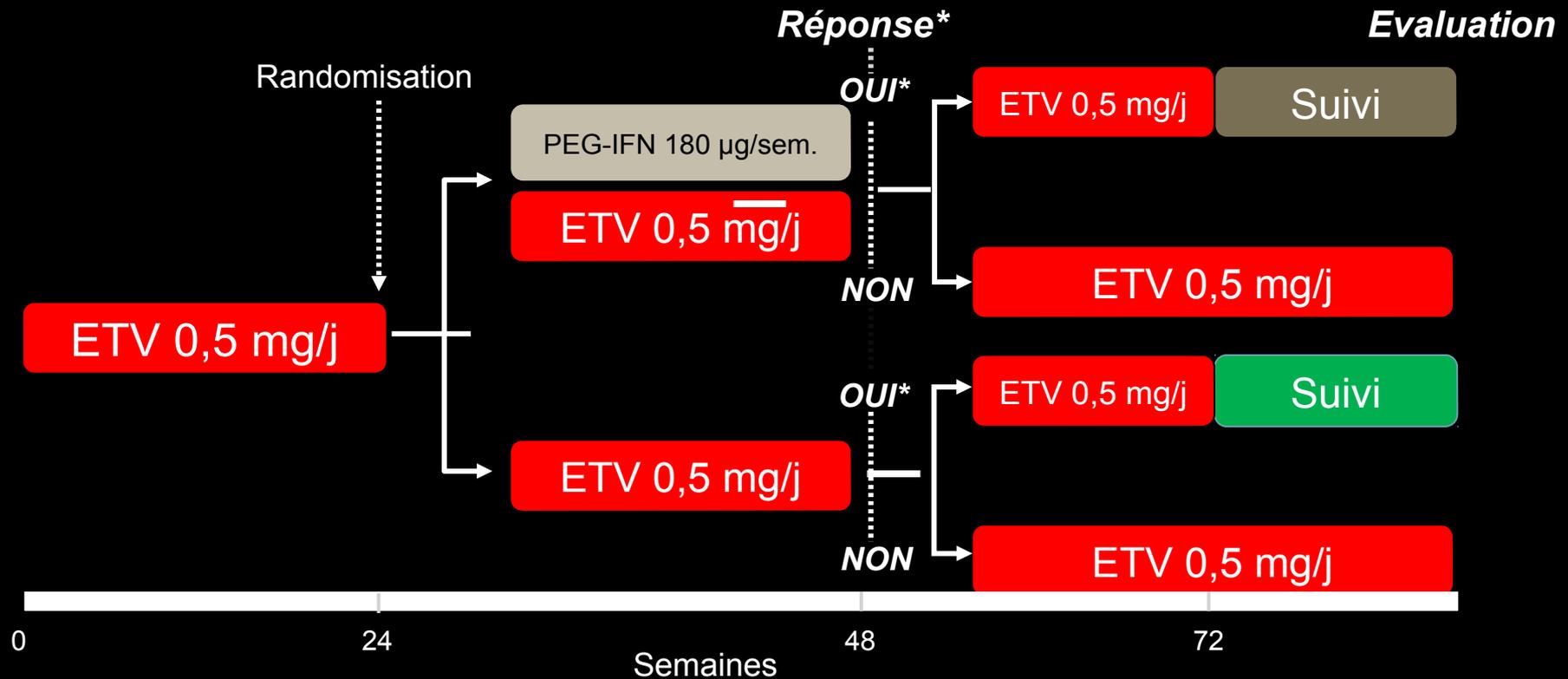
- 7 patients ont eu une séroréversion à S48 ou après (4 [TDF + PEG 48 sem], 3 [TDF + PEG 16 sem → TDF 32 sem])
 - 5/7 ont eu ≤ 1 semaine sans traitement après la perte de l'AgHBs

Étude ARES

Faut-il associer le PEG-IFN à l'entécavir ?

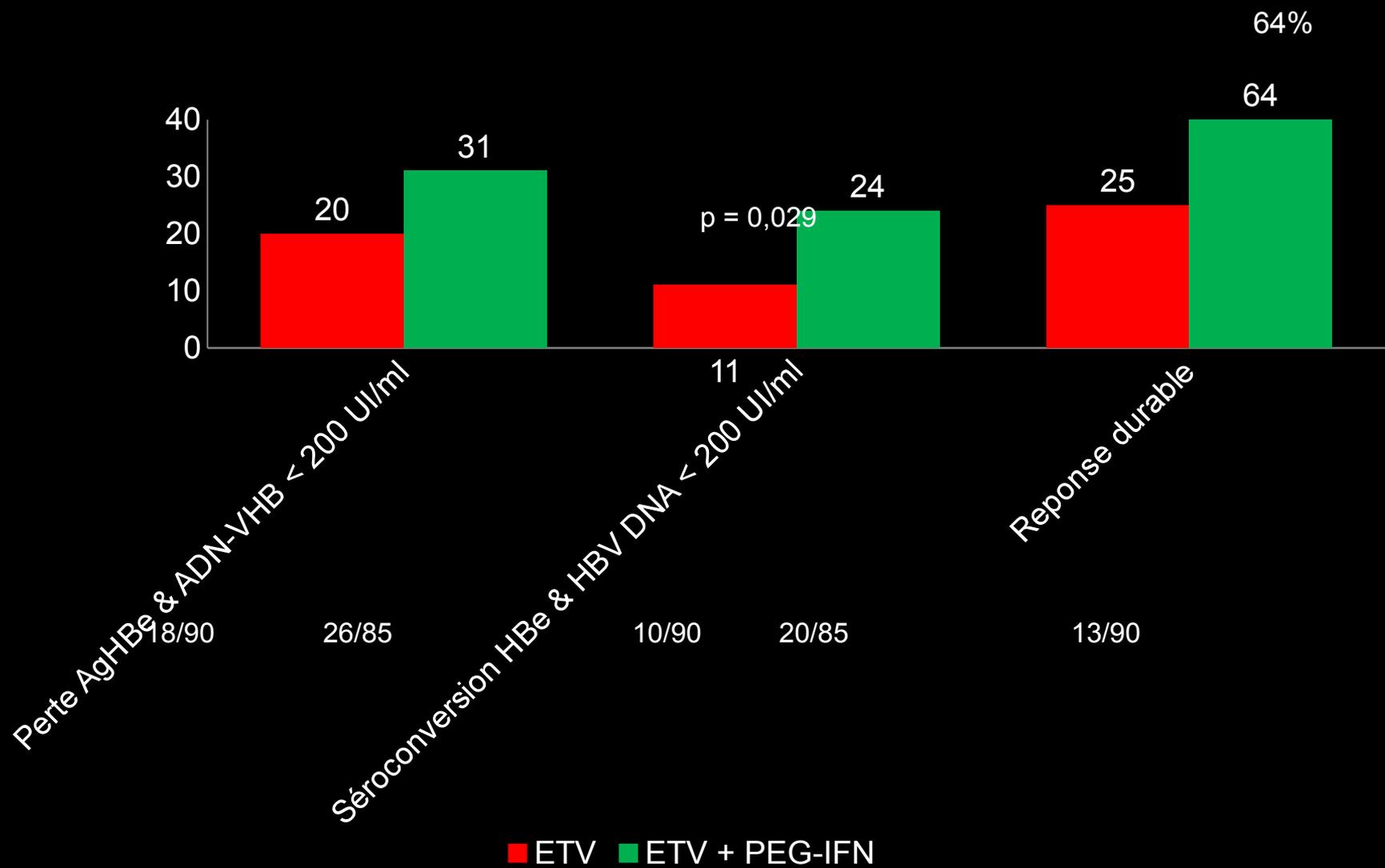
- Etude multicentrique internationale
- 167 Patients antigène HBe positif

Schéma de l'étude

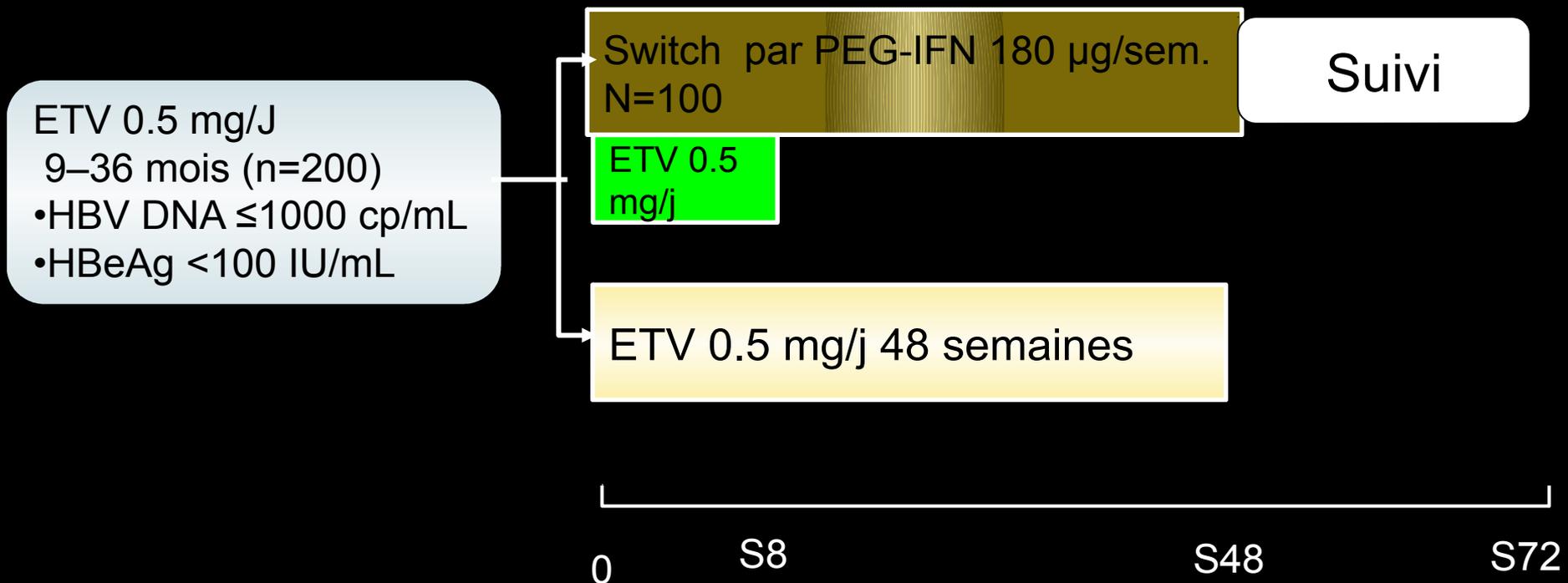


* Patients ayant une perte de l'AgHBe
et ADN VHB < 200 UI/ml

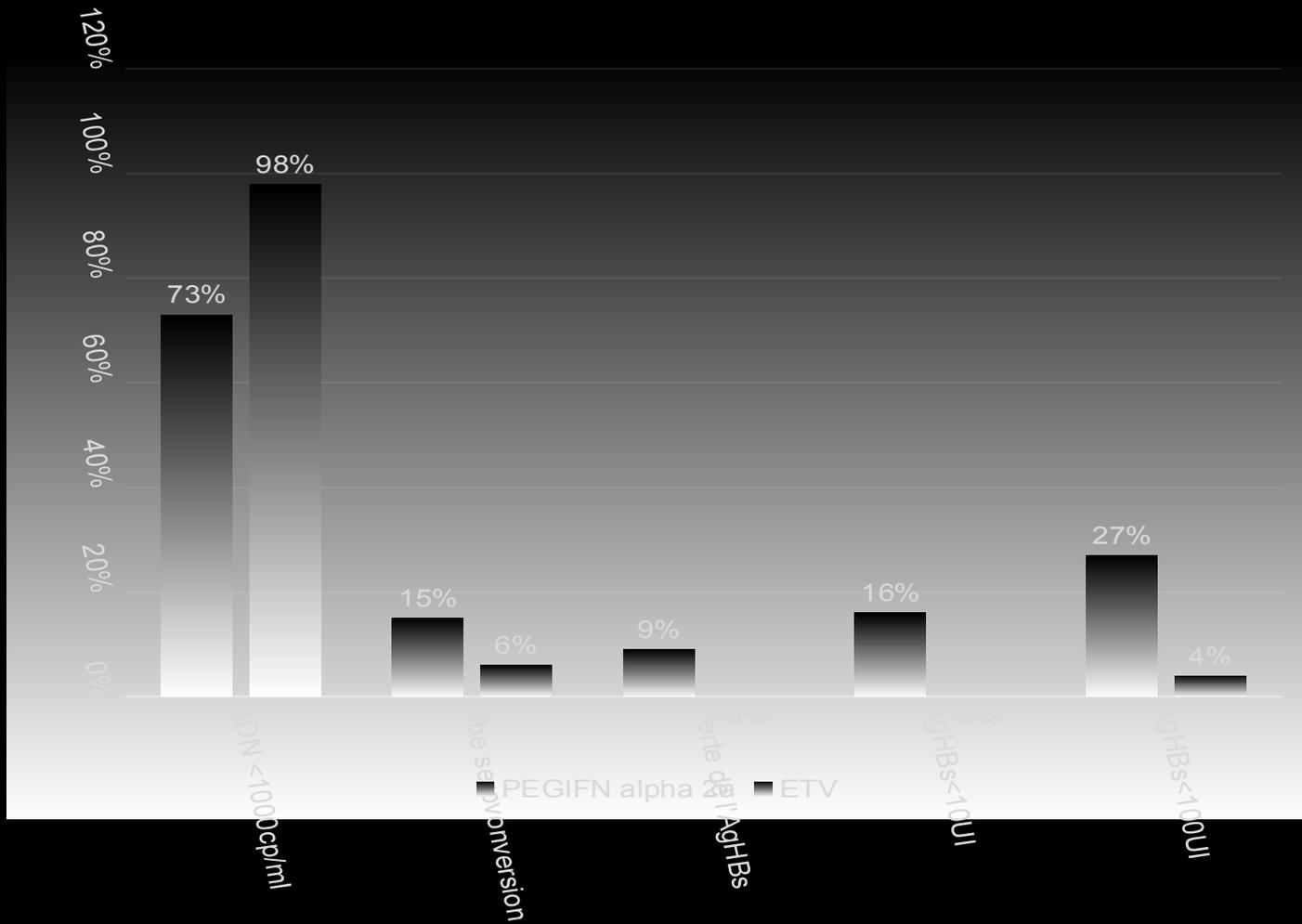
Étude ARES : PEG-IFN α 2a + ETV : résultats à S96



Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial)



Résultats à S48



Conclusions

- Si une virosuppression peut être obtenue aujourd'hui chez une majorité de malades, la perte de l'Ag HBs est devenue le prochain objectif à atteindre
- Cet objectif repose sur
 - la quantification de l'AgHBs
 - L'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques combinant antiviraux et immunostimulants