

An aerial photograph of Paris, France, showing a dense urban landscape with various buildings, including a prominent red brick building on the left and a large white building with a red roof in the foreground. A vibrant rainbow is visible in the sky on the right side of the image. The text is overlaid on the top half of the image.

Hépatite B

Je traite mon patient par interféron

Philippe Sogni

Université Paris Descartes
INSERM UMS20 – Institut Pasteur
Hépatologie, hôpital Cochin (AP-HP), Paris

Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.

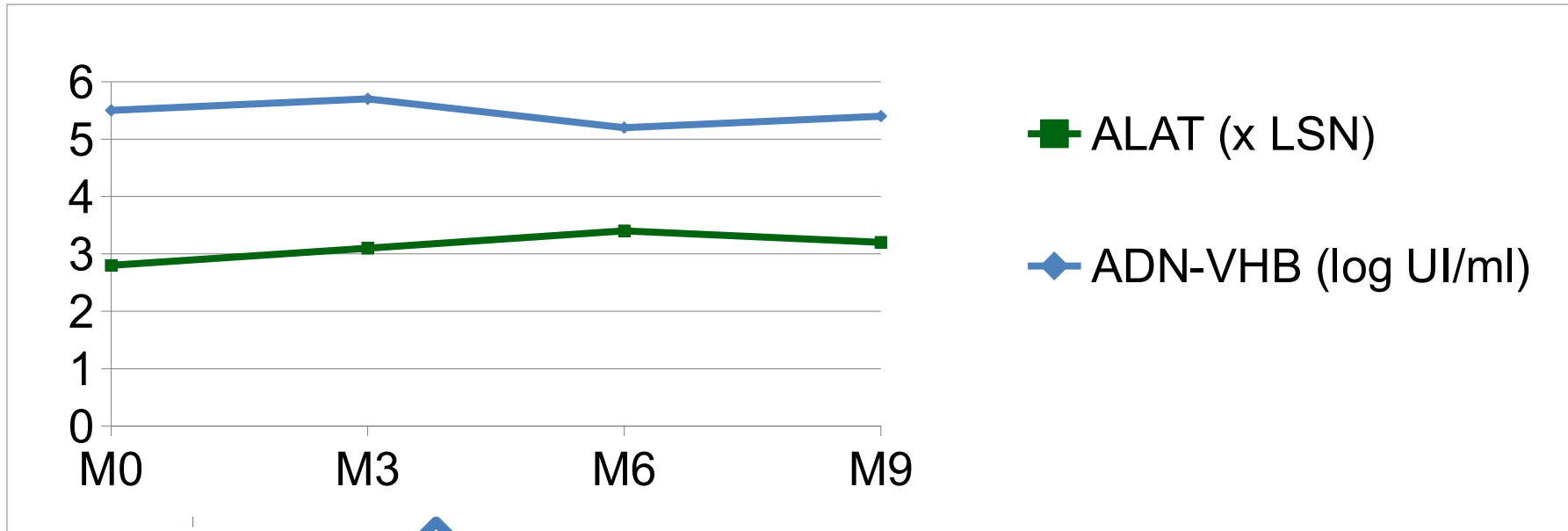
Liens d'intérêt

Boards, workshops ou invitations à des congrès : Gilead, BMS, MSD, Janssen, AbbVie, Mayoly-Spindler

Mme L.

- Femme de 45 ans née en Chine, arrivée en France en 2010
- Dépistage familial (soeur) → AgHBs +
- Pas de co-morbidité, pas de traitement, alcool rarement
- Examen clinique normal (poids = 65 kg; taille = 165 cm)
- ASAT = 1,8 x LSN; ALAT = 2,8 x LSN; gGT = 1,5 x LSN
- Reste du bilan normal : bilirubinémie, créatininémie, plaquettes, TP, albuminémie, bandelette urinaire
- AgHBe +, ADN-VHB = 280.000 UI/ml
- Pas de co-infection (VIH, VHC, VHD)
- Échographie abdominale normale

Mme L.



FibroScan® = 7,5 kPa
VHB génotype B

Enquête familiale

- Soeur cas index traité
- Mari : AgHBs -, Ac antiHBs + et antiHBc +
- Fils vacciné (Ac anti HBs > 100₄UI/l)

EASL CPG (J Hepatol 2012)

Patients with obviously active CHB: HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with ALT above 2 times ULN and serum HBV DNA above 20,000 IU/ml may start treatment even without a liver biopsy (B1). In such patients, liver biopsy may provide additional useful information, but it does not usually change the decision for treatment. A non-invasive method for the estimation of the extent of fibrosis and most importantly to confirm or rule out cirrhosis is extremely useful in patients who start treatment without liver biopsy (B1).

→ Vous décidez de traiter cette patiente

Question 1

**Vous voulez traiter cette patiente par IFN.
Quels sont les facteurs de bonne réponse
(séroconversion HBe) ?**

- A. ALAT élevées
- B. ADN-VHB peu élevé
- C. VHB génotype B (comparé au D)
- D. Aucun de ces facteurs
- E. Tous ces facteurs

Réponse 1

**Vous voulez traiter cette patiente par IFN.
Quels sont les facteurs de bonne réponse
(séroconversion HBe) ?**

- A. ALAT élevées
- B. ADN-VHB peu élevé
- C. VHB génotype B (comparé au D)
- D. Aucun de ces facteurs
- E. Tous ces facteurs**

EASL CPG (J Hepatol 2012)

In HBeAg-positive CHB, predictors of anti-HBe seroconversion are low viral load (HBV DNA below 2×10^8 IU/ml), high serum ALT levels (above 2–5 times ULN), HBV genotype and high activity scores on liver biopsy (at least A2) **(B2)**. HBV genotypes A and B have been shown to be associated with higher rates of anti-HBe seroconversion and HBsAg loss than genotypes D and C, respectively, after treatment with PEG-IFN

Efficacité des traitements

- Résultats 6 mois après un traitement de 12 mois par interféron
- Résultats à 12 mois de traitement par analogue

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation [†] (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

Effacité des traitements

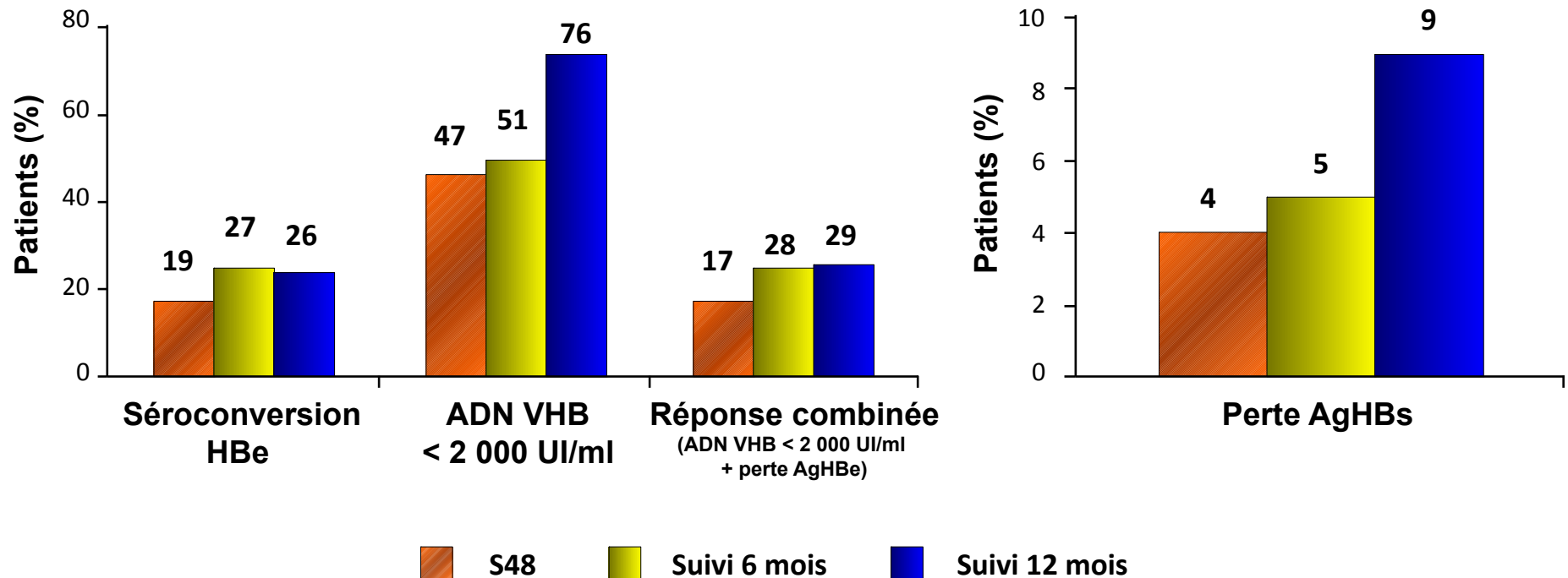
	PEG-IFN	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b
Dose*	180 µg	100 µg
[Ref.]	[63]	[64]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7
ALT normalisation# (%)	41	32
HBsAg loss (%)	3	7

Résultats du traitement par IFN

Cohorte S-COLLATE (1)

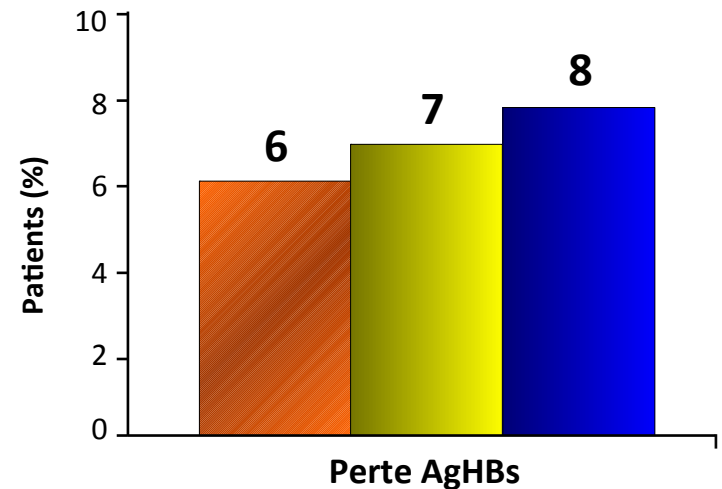
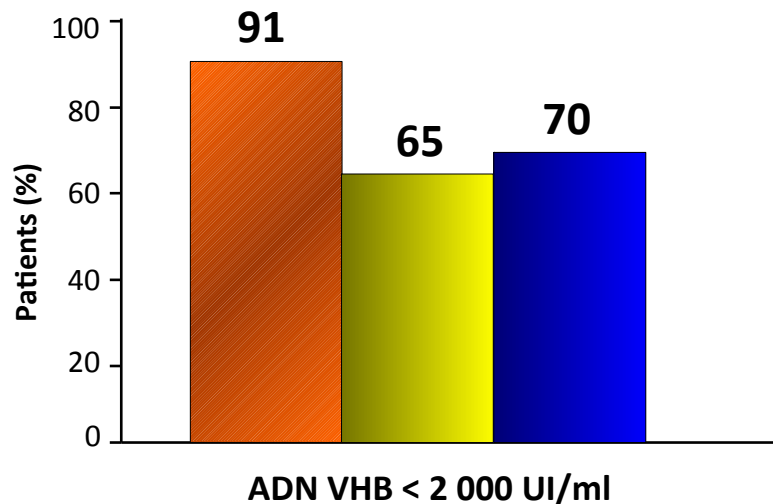
- 1.849 patients inclus jusqu'à mai 2013, traitement 48 sem. PEG-IFN α 2a
- 612 patients inclus en Europe (182 AgHBe+, 430 AgHBe-)

Réponse chez les patients AgHBe +



Résultats du traitement par IFN Cohorte S-COLLATE (2)

Réponse chez les patients AgHBe –

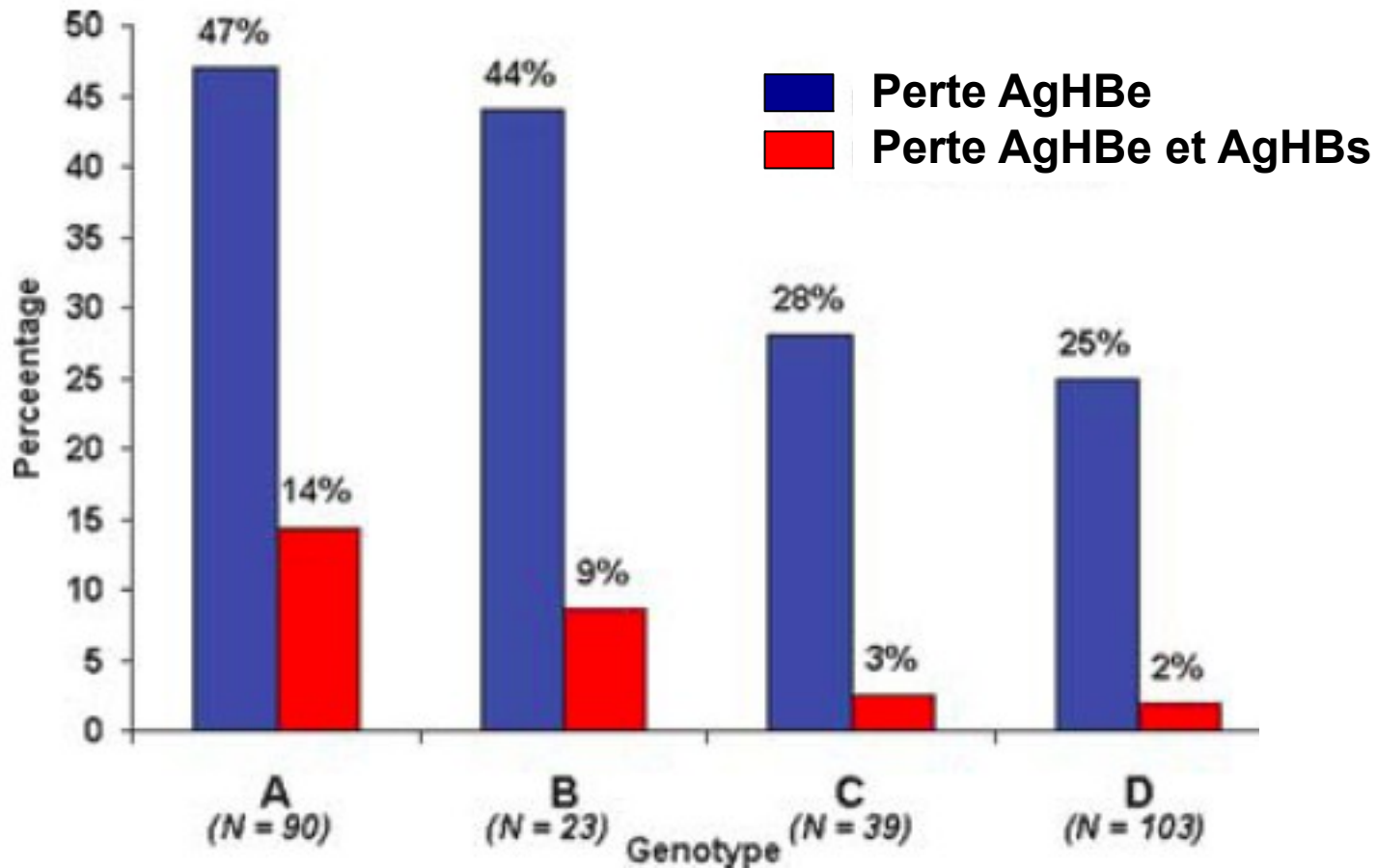


■ S48 ■ Suivi 6 mois ■ Suivi 12 mois

Réponse au traitement par IFN

Influence du génotype

- 266 patients AgHBe + traités par PEG-IFN α 2b (+/- lamivudine) pdt 52 sem.
- Suivi 26 sem. post-traitement : 36% perte AgHBe et 7% perte AgHBs



Facteurs initiaux associés à la réponse virologique*

Characteristic	Sustained response ^a (n = 158)	No sustained response (n = 563)	OR	95% CI		P
				Lower	Upper	
Age, y	34.8 ± 11.4	32.4 ± 10.6	1.02	1.00	1.04	.01
Female sex	47 (29.7%)	120 (21.3%)	1.56	1.05	2.32	.03
Serum ALT level, × ULN	4.3 ± 3.0	3.9 ± 3.5	1.31	1.02	1.69	.03
HBV-DNA level, log ₁₀ copies/mL	9.4 ± 1.7	9.8 ± 1.8	0.85	0.77	0.95	.003
HBV genotype						<.001
A	42 (26.6%)	73 (13.0%)	1.00			
B	41 (25.9%)	125 (22.2%)	0.57	0.34	0.96	
C	67 (42.4%)	266 (47.2%)	0.44	0.28	0.70	
D	8 (5.1%)	99 (17.6%)	0.14	0.06	0.32	

Buster EH et al. Gastroenterology 2009

* : perte AgHBe et AND-VHB < 4 log copies/ml, 6 mois après la fin du traitement

Question 2

Le dosage initial du titre de l'AgHBs est-il prédictif de la réponse à l'IFN ?

A. OUI

B. NON

Réponse 2

Le dosage initial du titre de l'AgHBs est-il prédictif de la réponse à l'IFN ?

A. OUI

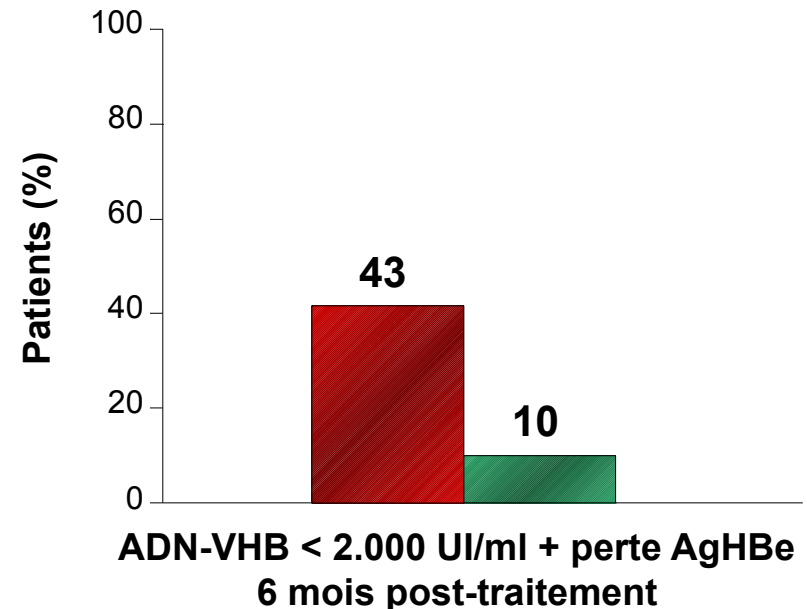
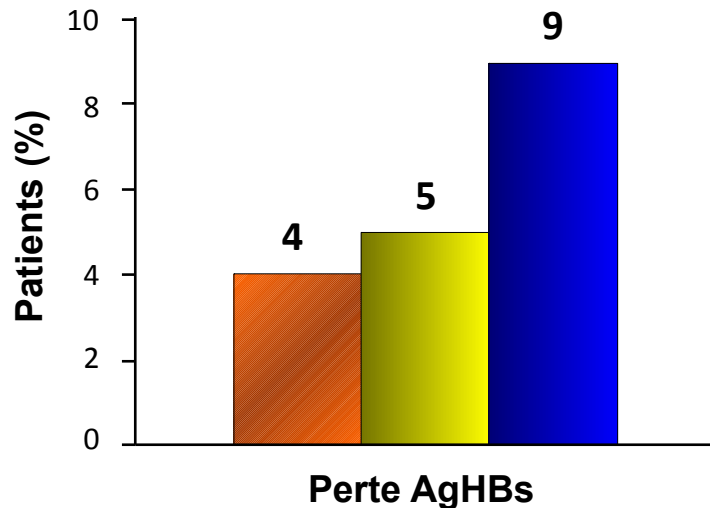
B. NON

Résultats du traitement par IFN

Cohorte S-COLLATE (qAgHBs)

- 1.849 patients inclus jusqu'à mai 2013, traitement 48 sem. PEG-IFN α 2a
- 612 patients inclus en Europe (182 AgHBe+, 430 AgHBe-)

Réponse chez les patients AgHBe +



S48 Suivi 6 mois Suivi 12 mois

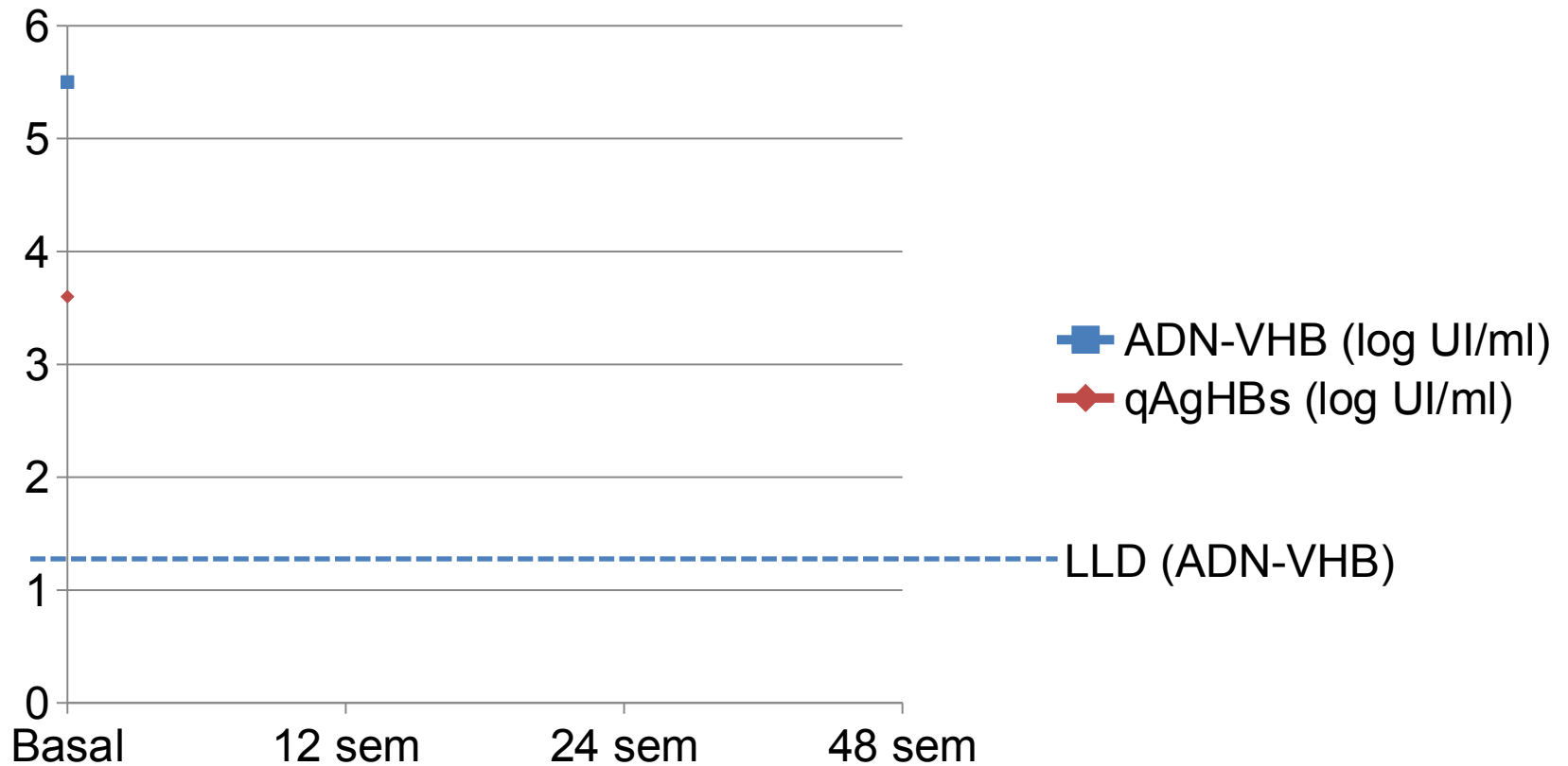
qAgHBs < 20.000 UI/ml à l'inclusion
qAgHBs \geq 20.000 UI/ml à l'inclusion

Mme L.

- Au début du traitement :
 - ADN-VHB = 5,5 log UI/ml (\approx 320.000 UI/ml)
 - ALAT = 2,8 x LSN
 - qAgHBs = 3,6 log UI/ml (\approx 4.000 UI/ml)
- Un traitement par PEG-IFN α 2a (180 μ g/s SC) est débuté et proposé pour 48 semaines

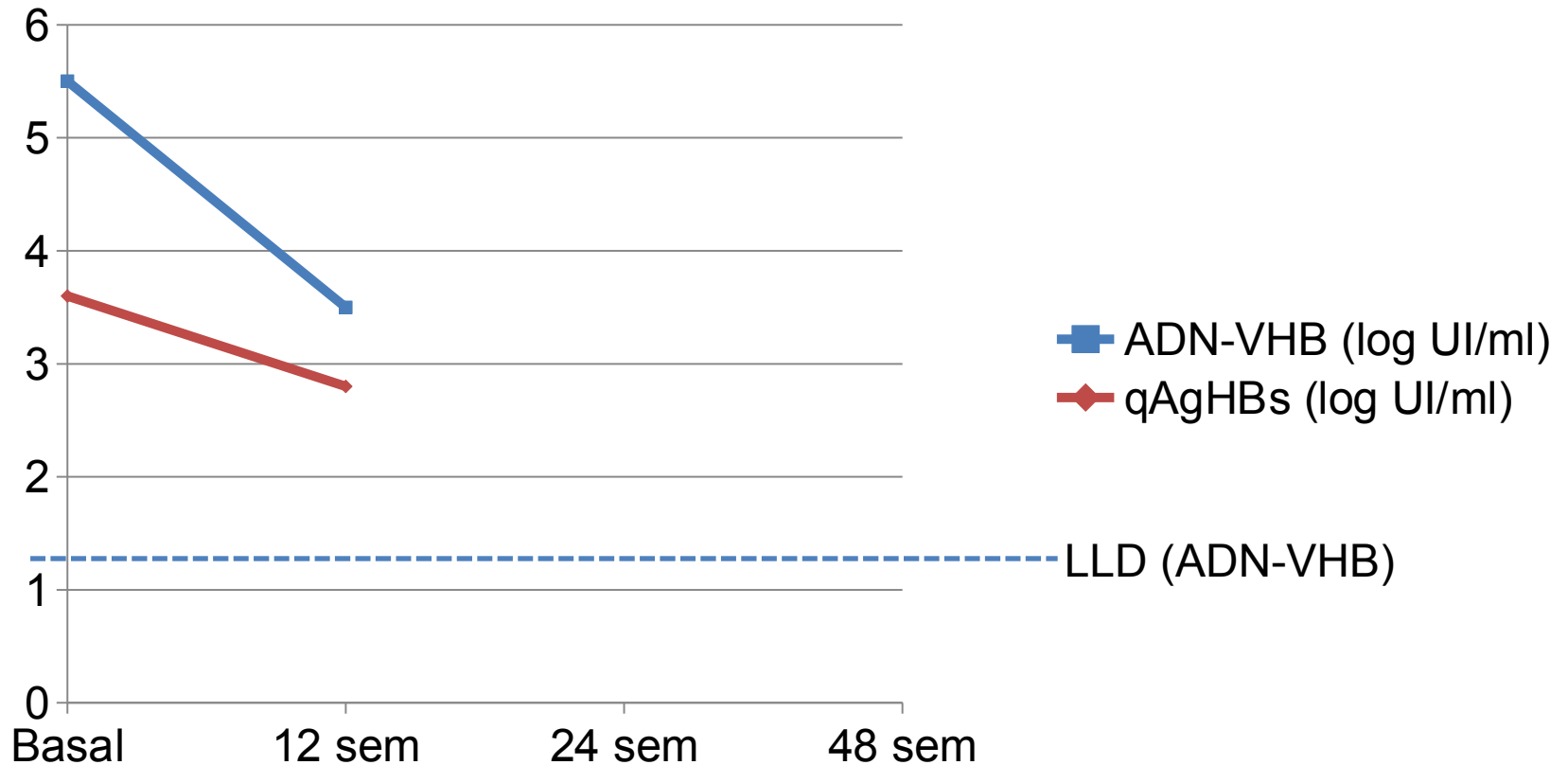
Mme L.

Traitement par PEG-IFN α 2a



Mme L.

Traitement par PEG-IFN α 2a



Question 3

Pour Mme L. à 12 semaines de PEG-IFN ?

- A. J'arrête le traitement car l'ADN-VHB reste > 2.000 UI/ml
- B. Je continue le traitement car l'ADN-VHB diminue
- C. Je continue le traitement car le qAgHBs diminue
- D. Je continue le traitement car il est trop tôt pour avoir des facteurs prédictifs de réponse

Réponse 3

Pour Mme L. à 12 semaines de PEG-IFN ?

- A. J'arrête le traitement car l'ADN-VHB reste > 2.000 UI/ml
- B. Je continue le traitement car l'ADN-VHB diminue**
- C. Je continue le traitement car le qAgHBs diminue**
- D. Je continue le traitement car il est trop tôt pour avoir des facteurs prédictifs de réponse

EASL CPG (J Hepatol 2012)

In HBeAg-positive and HBeAg-negative patients, the ideal end point is sustained off-therapy HBsAg loss, with or even without seroconversion to anti-HBs. This is associated with a complete and definitive remission of the activity of CHB and an improved long-term outcome (**A1**).

EASL CPG (J Hepatol 2012)

Virological response on IFN/PEG-IFN therapy

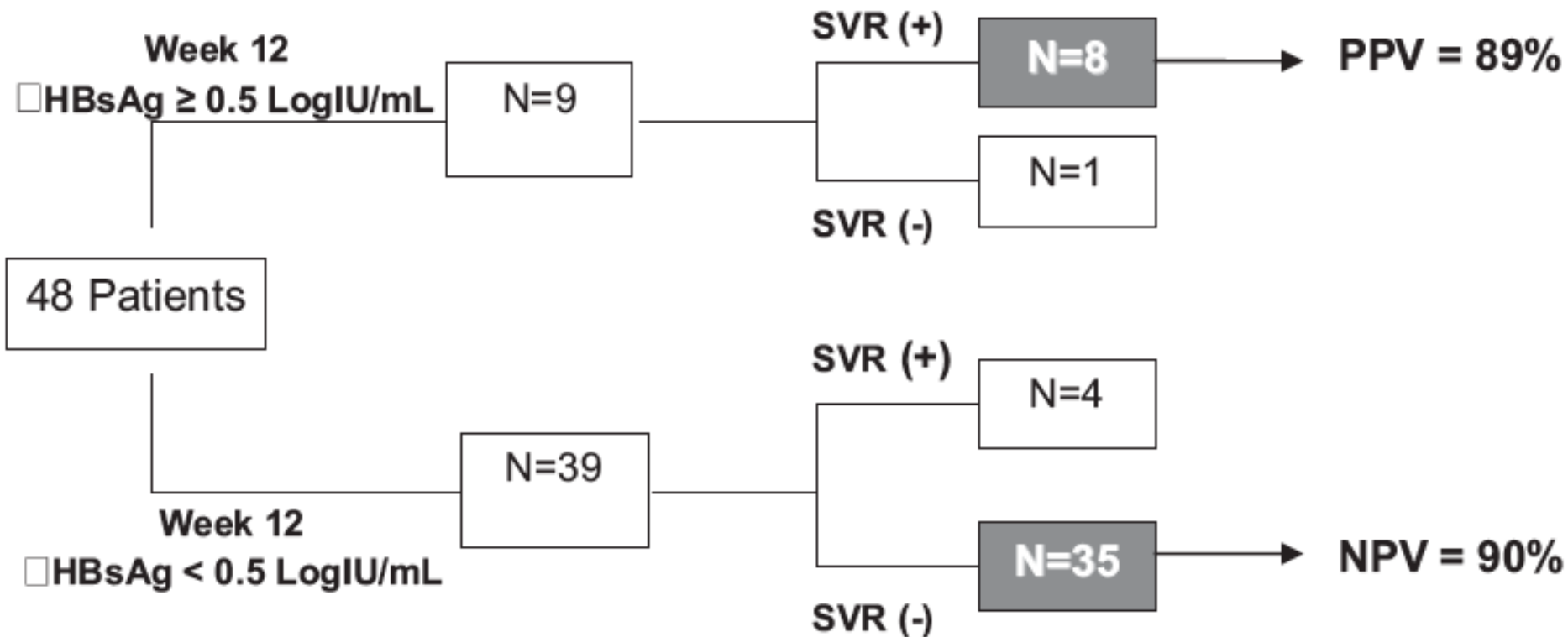
- Primary non-response has not been well established.
- Virological response is defined as an HBV DNA concentration of less than 2000 IU/ml. It is usually evaluated at 6 months and at the end of therapy as well as at 6 and 12 months after the end of therapy.
- Sustained off-treatment virological response is defined as HBV DNA levels below 2000 IU/ml for at least 12 months after the end of therapy.

Serological response for HBeAg applies only to patients with HBeAg-positive CHB and is defined as HBeAg loss and seroconversion to anti-HBe.

Diminution du qAgHBs à S12

- Facteur important pour l'aide au traitement par IFN des patients AgHBs +
- Règles d'arrêt disponibles
- Mais règles différentes en fonction :
 - Population sélectionnées
 - AgHBe + ou AgHBe –
 - Génotype du VHB
 - Définition de la réponse

Patients AgHBe – / patients caucasiens



SVR = ADN-VHB indétectable 24 semaines post-traitement

Patients AgHBe + / patients caucasiens

Valeur prédictive de la diminution du titre d'AgHBs sous traitement par IFN

	Response Week 78*				HBsAg Loss Week 78				
	No	Yes	PPV	NPV	No	Yes	PPV	NPV	
Any decline, week 12	Yes	104	35	25%	-	122	17	12%	-
	No	61	2	-	97%	63	0	-	100%
Any decline, week 24	Yes	122	36	23%	-	140	18	11%	-
	No	47	4	-	92%	51	0	-	100%

*Response is defined as HBeAg loss and HBV DNA < 10,000 copies/mL.

Patients AgHBe + / patients asiatiques

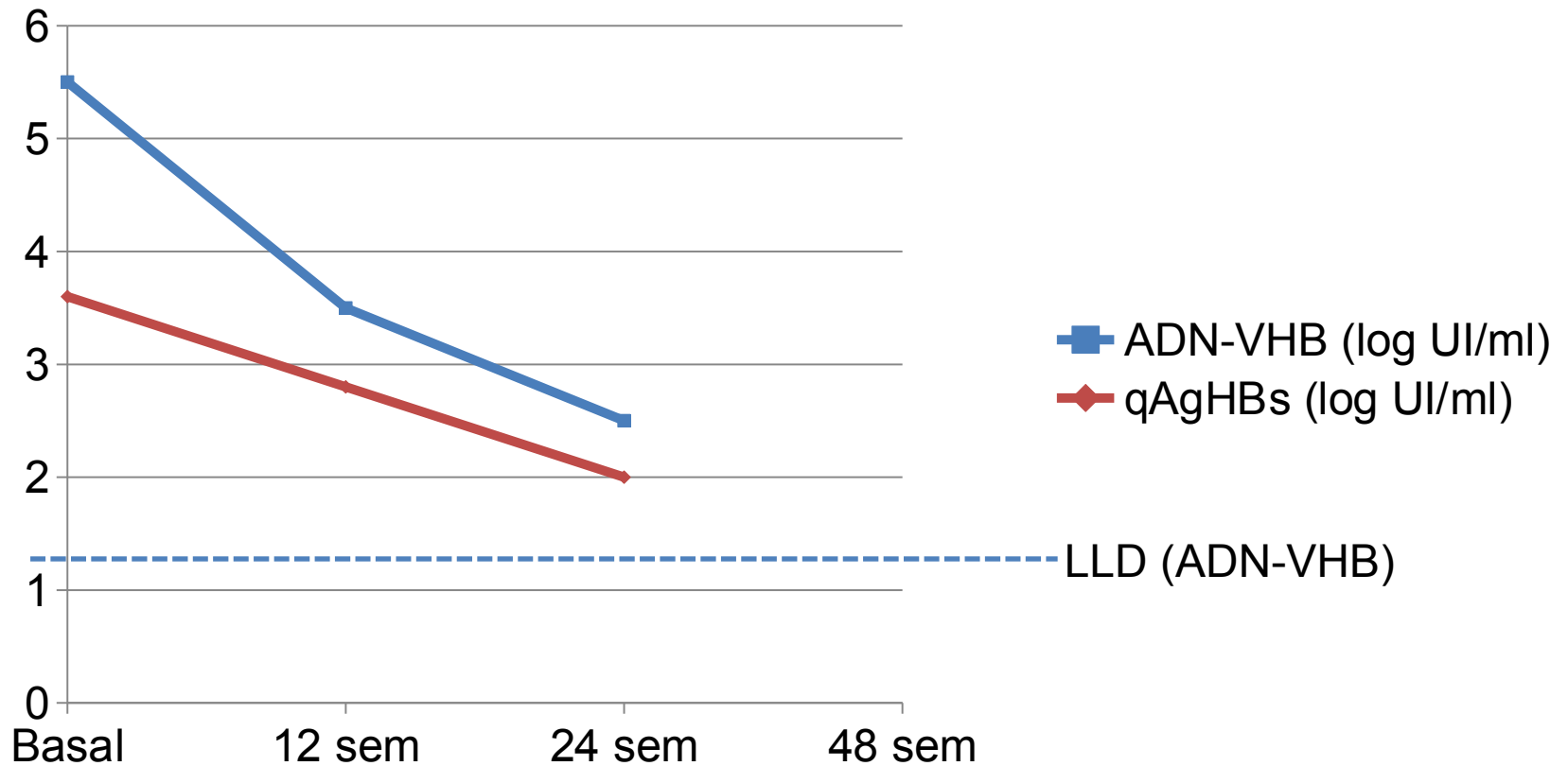
	qAgHBs (UI/ml)	Valeur prédictive positive de la séroconversion HBe 6 mois après la fin du traitement	
S12	< 1,500	> 55 %	
	> 20,000		0 – 15 %
S24	< 1,500	> 55 %	
	> 20,000		0 – 15 %

Gane E et al. EASL 2011

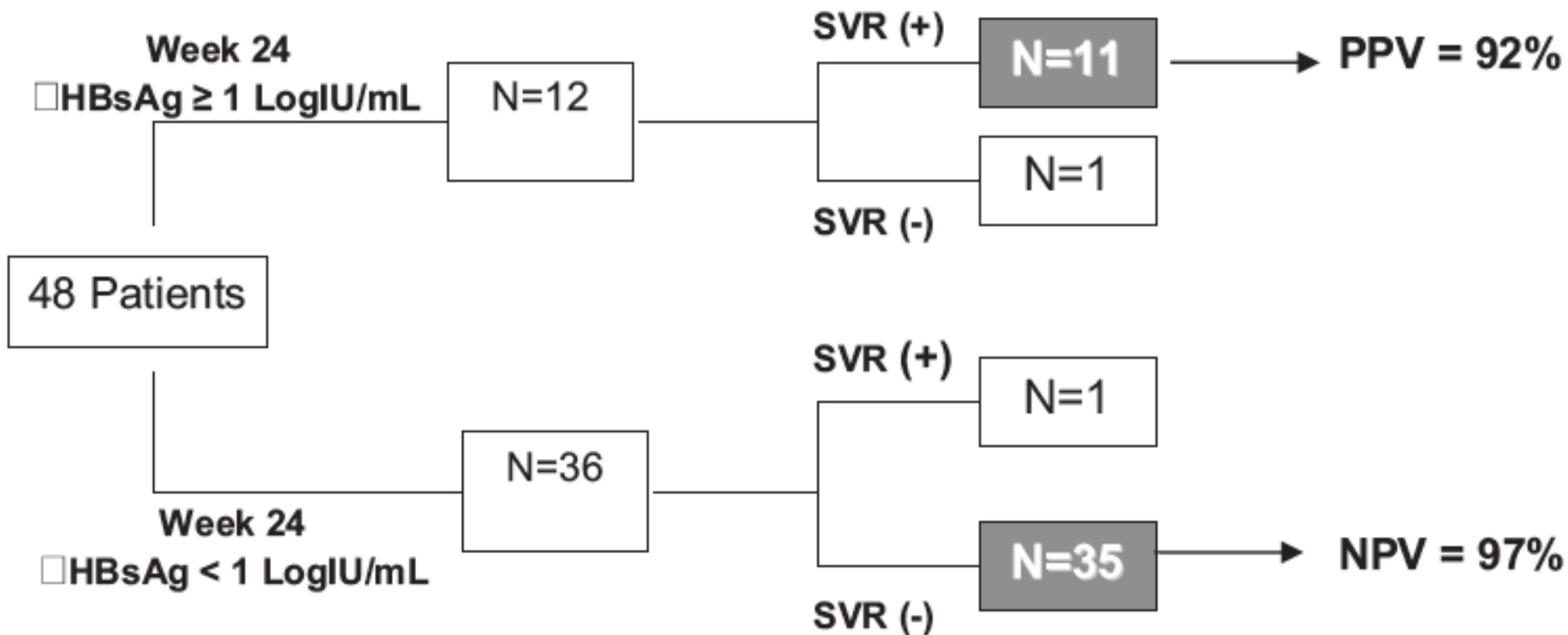
Piratvisuth T et al. Hepatol Int 2010

Mme L.

Traitement par PEG-IFN α 2a



Patients AgHBe – / patients caucasiens



SVR = ADN-VHB indétectable 24 semaines post-traitement

Patients AgHBe + / patients caucasiens

Valeur prédictive de la diminution du titre d'AgHBs sous traitement par IFN

	Response Week 78*				HBsAg Loss Week 78				
	No	Yes	PPV	NPV	No	Yes	PPV	NPV	
Any decline, week 12	Yes	104	35	25%	-	122	17	12%	-
	No	61	2	-	97%	63	0	-	100%
Any decline, week 24	Yes	122	36	23%	-	140	18	11%	-
	No	47	4	-	92%	51	0	-	100%

*Response is defined as HBeAg loss and HBV DNA < 10,000 copies/mL.

Patients AgHBe + / patients asiatiques

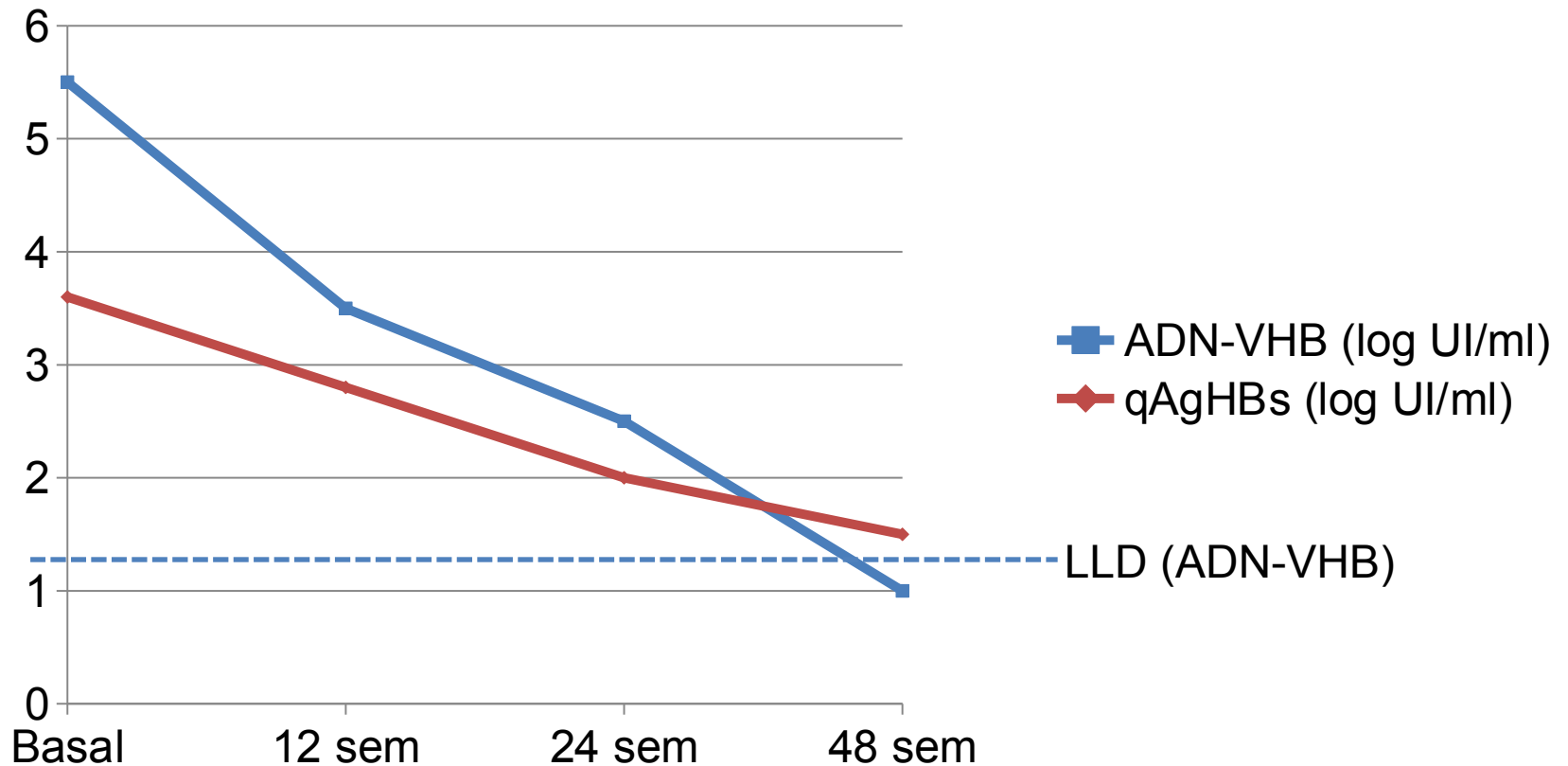
	qAgHBs (UI/ml)	Valeur prédictive positive de la séroconversion HBe 6 mois après la fin du traitement	
S12	< 1,500	> 55 %	
	> 20,000		0 – 15 %
S24	< 1,500	> 55 %	
	> 20,000		0 – 15 %

Gane E et al. EASL 2011

Piratvisuth T et al. Hepatol Int 2010

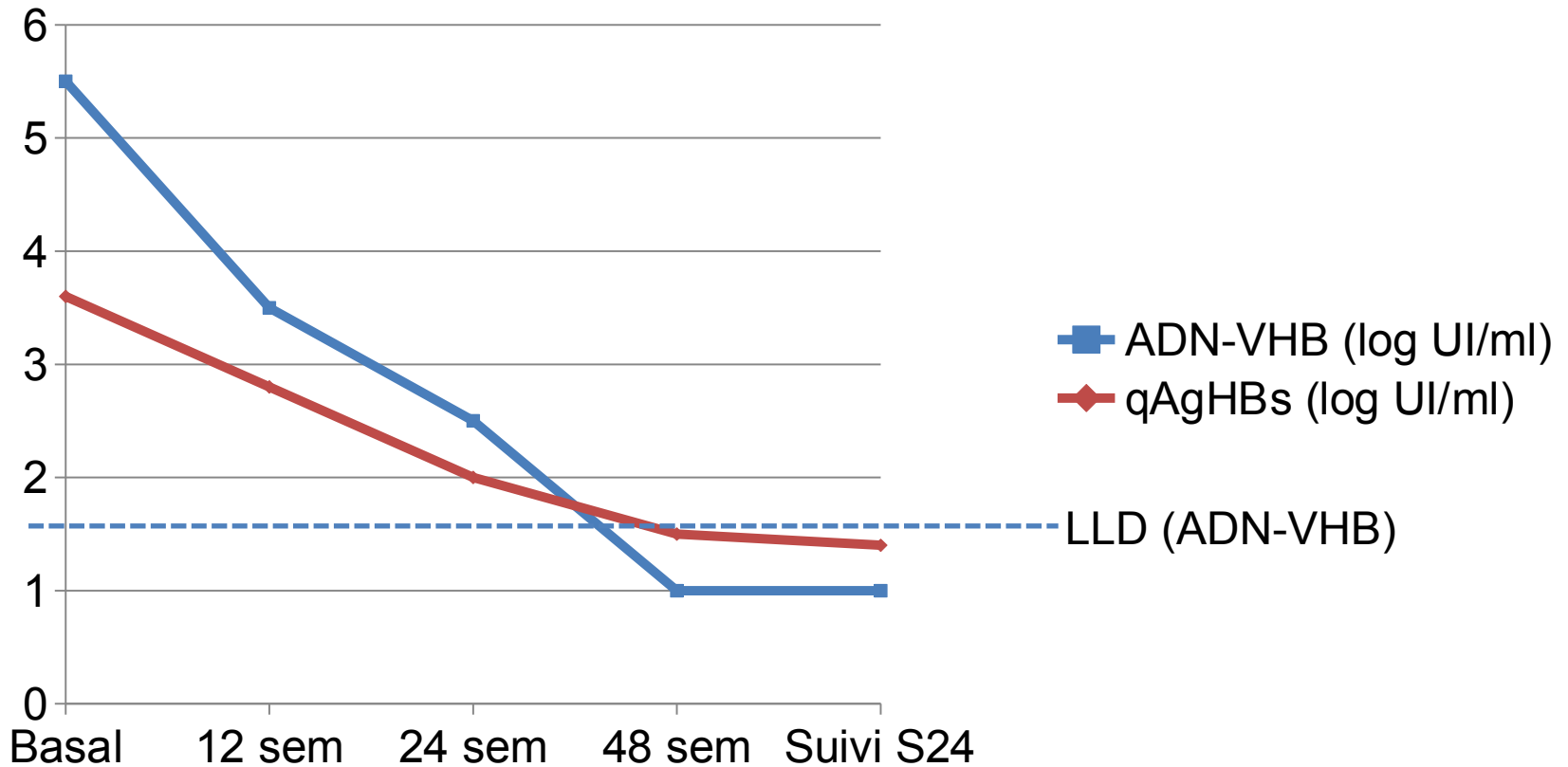
Mme L.

Traitement par PEG-IFN α 2a



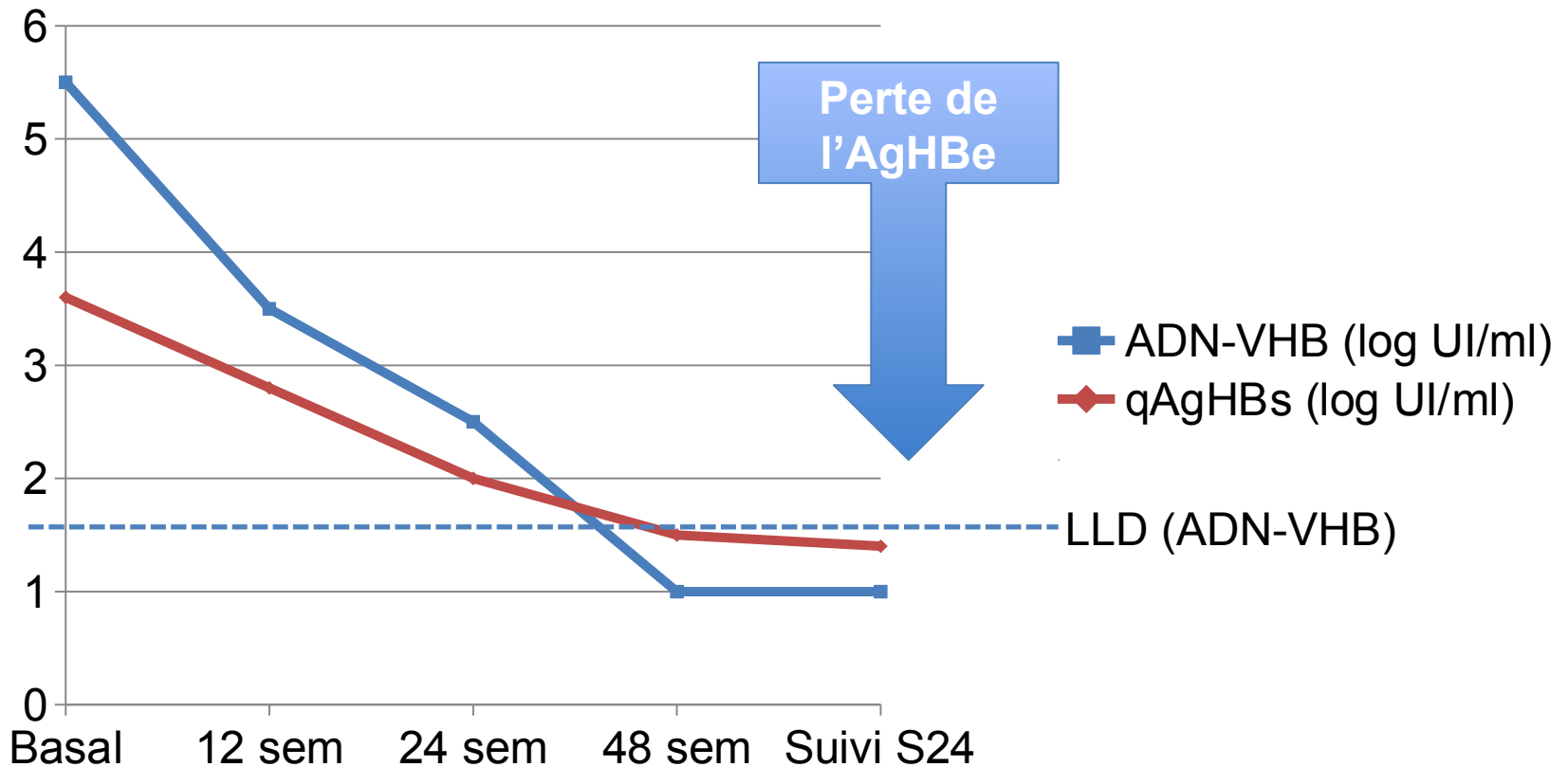
Mme L.

Suivi après traitement par PEG-IFN α 2a



Mme L.

Suivi après traitement par PEG-IFN α 2a



Suivi ultérieur :
séroconversion HBe ? Perte de l'AgHBs ? Séroconversion HBs ?

Conclusion

- Le traitement par IFN a une efficacité virologique et sérologique chez des patients AgHBs + sélectionnés
- Sous traitement par IFN, le titre d'AgHBs est prédictif de la réponse à court et probablement à long-terme post-traitement.
- A 12 ou 24 semaines de traitement par IFN, l'absence de diminution ou un titre d'AgHBs > 20.000 UI/ml → changement de traitement par analogue