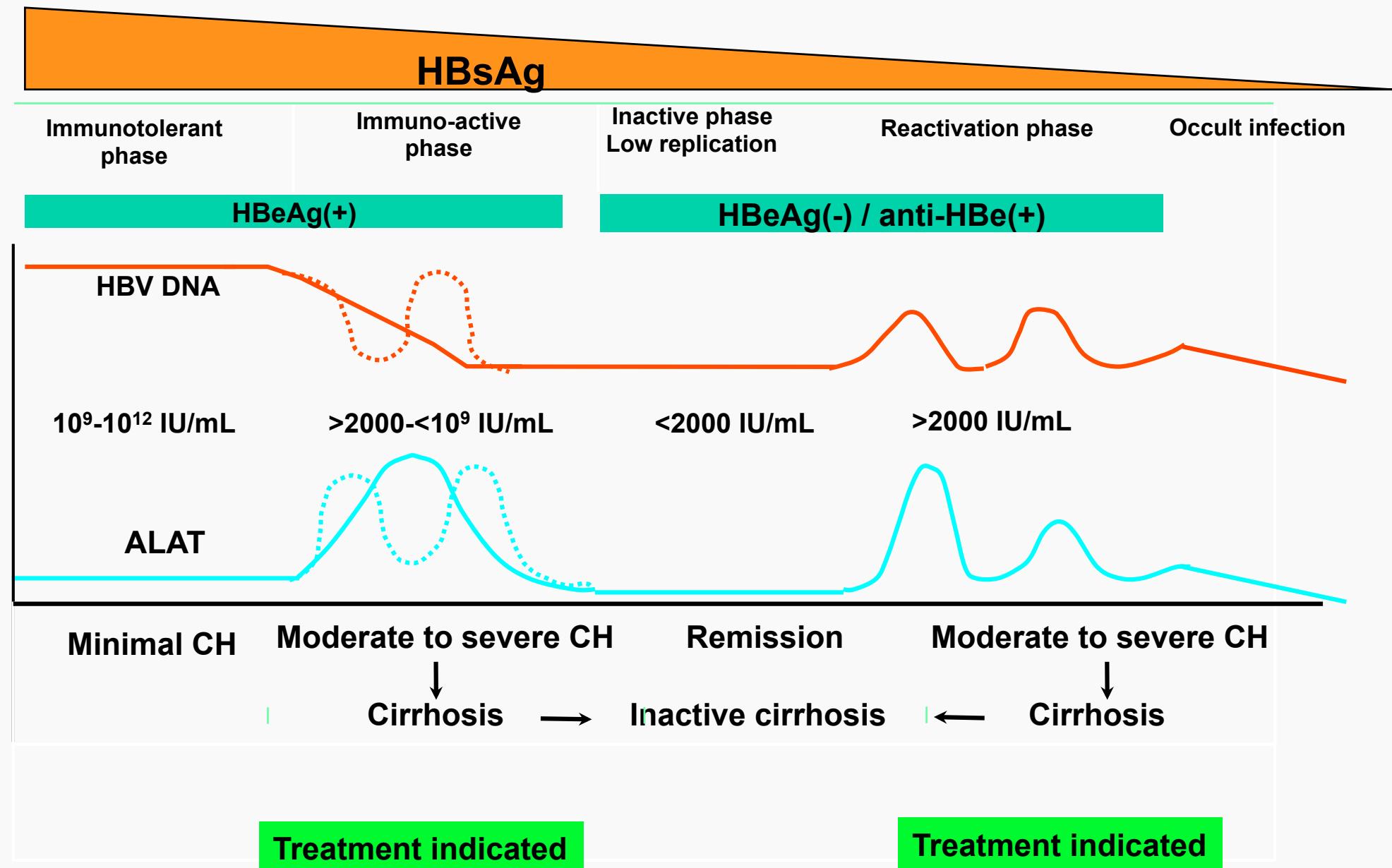


# AgHBs : titrage – séroconversion ?

Philippe Sogni

Service d'Hépatologie, hôpital Cochin, Paris,  
Institut Cochin, Université Paris-Descartes, CNRS (UMR 8104)  
INSERM U1016, Paris, France





Adapted from Fattovich G. Sem Liver Dis. 2003

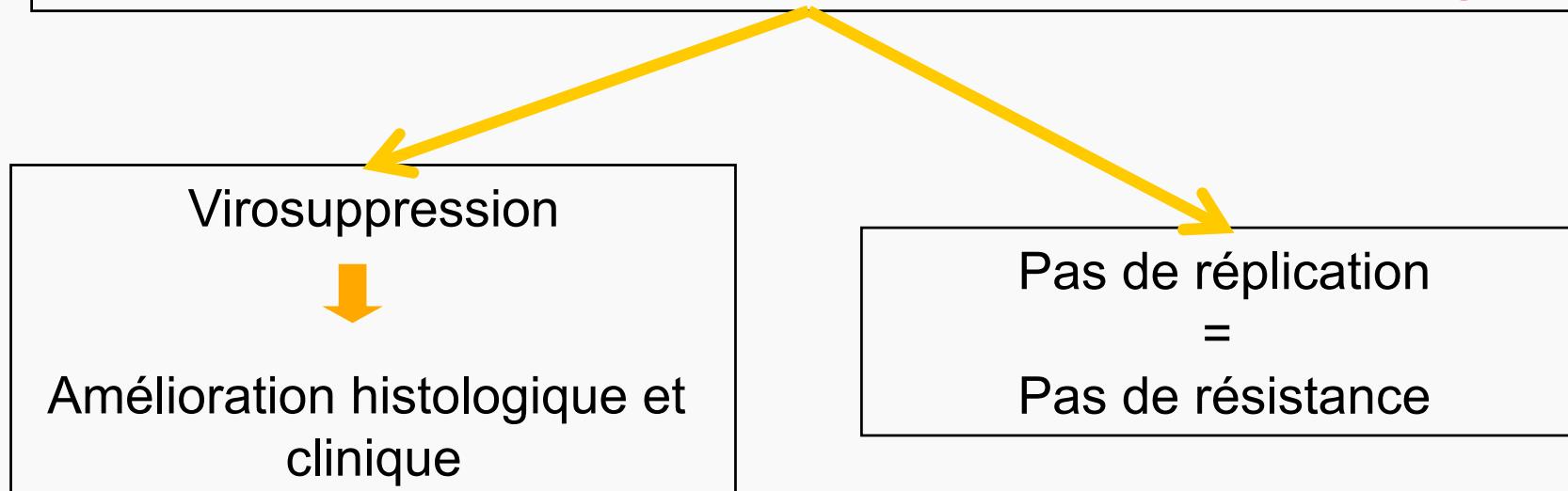
# Objectifs thérapeutiques

Persistante d'une charge virale élevée associée à un risque de progression vers la cirrhose ou le CHC ( $A \geq 2$  ou  $F \geq 2$ )

*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009*

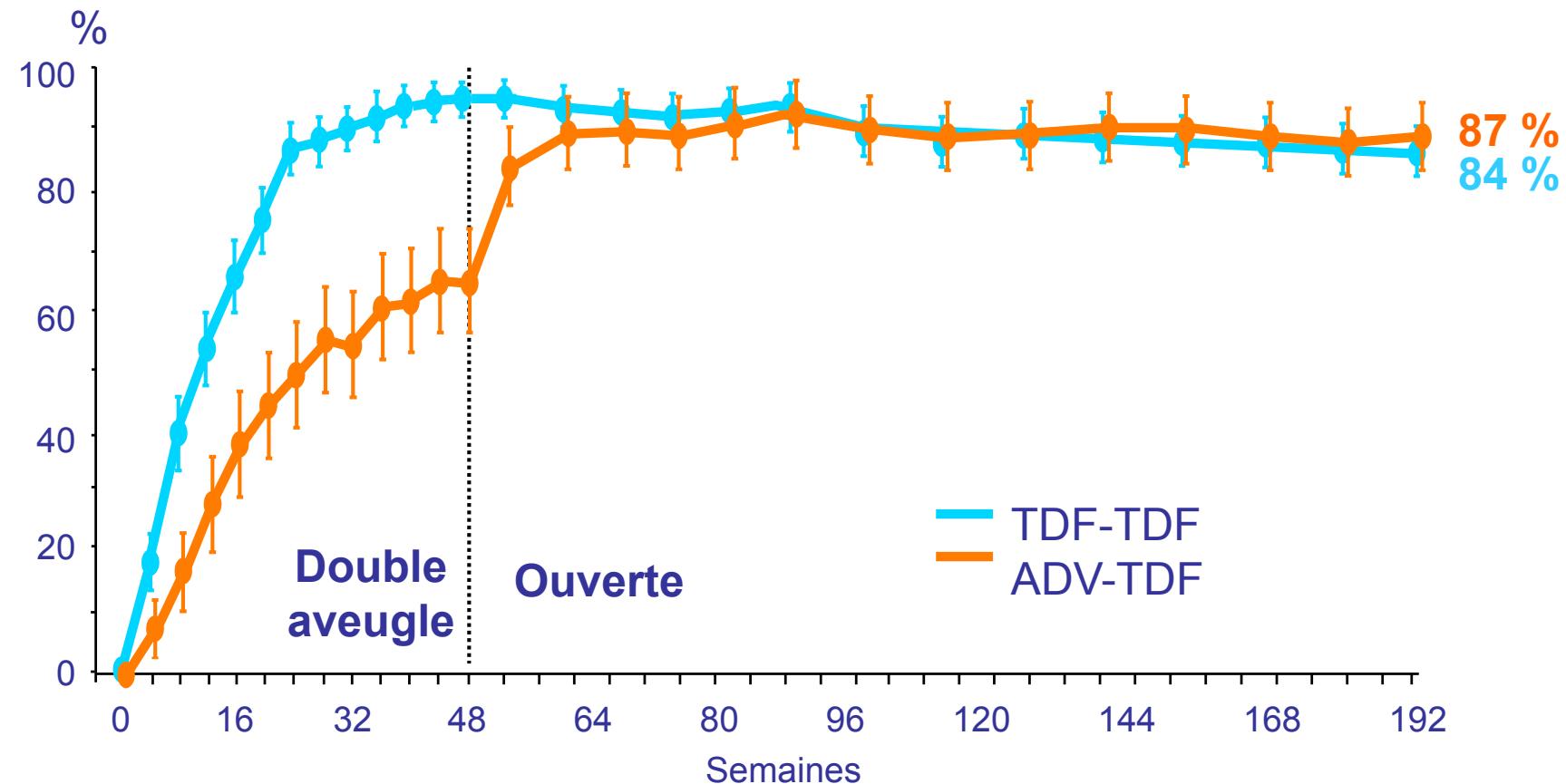
**But du traitement :**

**HBV DNA < 10 – 20 UI/ml rapidement et de façon prolongée**



## Efficacité et tolérance du ténofovir chez les patients AgHBe- : résultats à 4 ans (Etude 102) [2]

Pourcentage de malades ayant un ADN VHB < 400 copies/ml (ITT)



Double  
aveugle

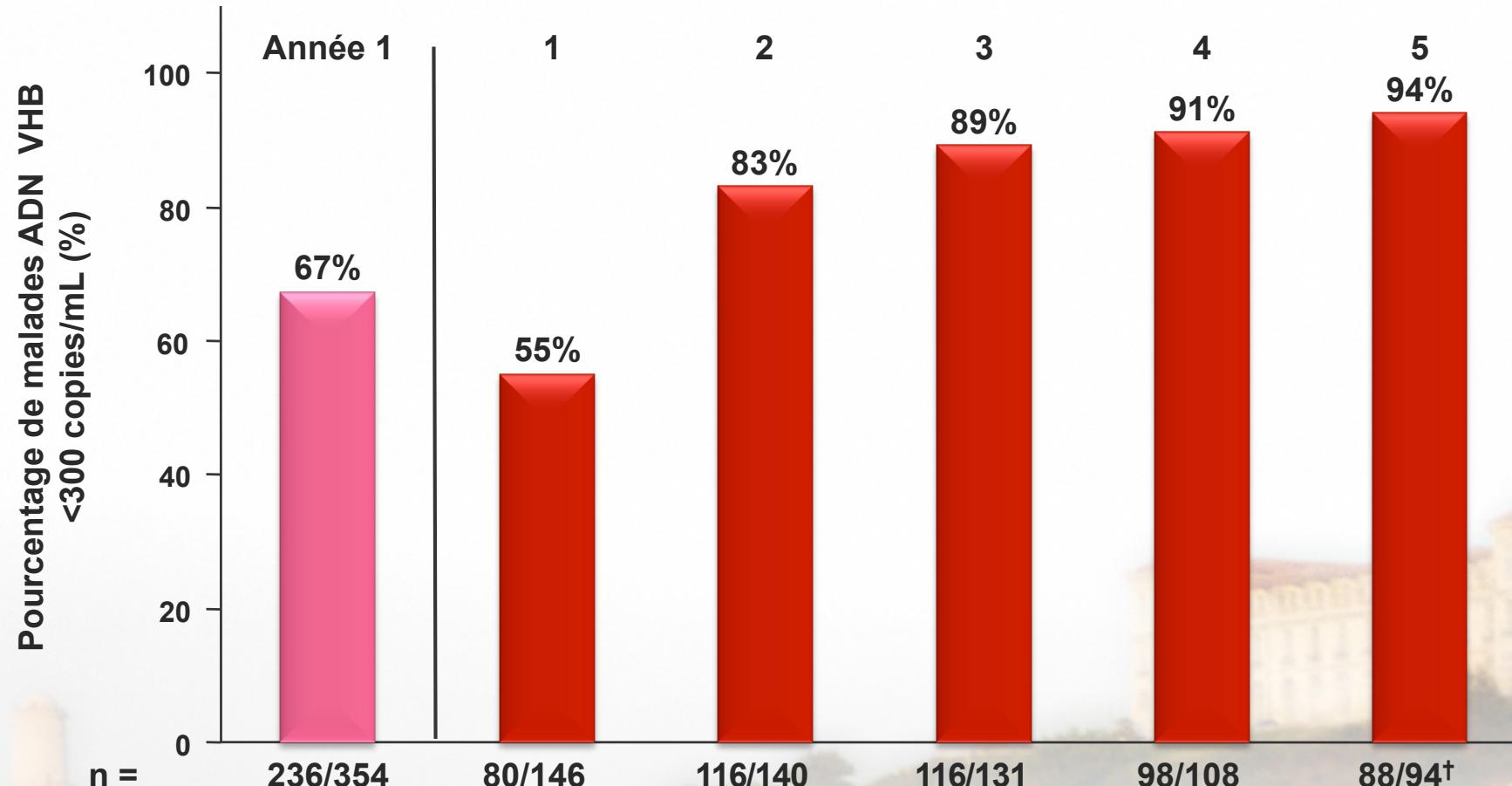
Ouverte

TDF-TDF  
ADV-TDF

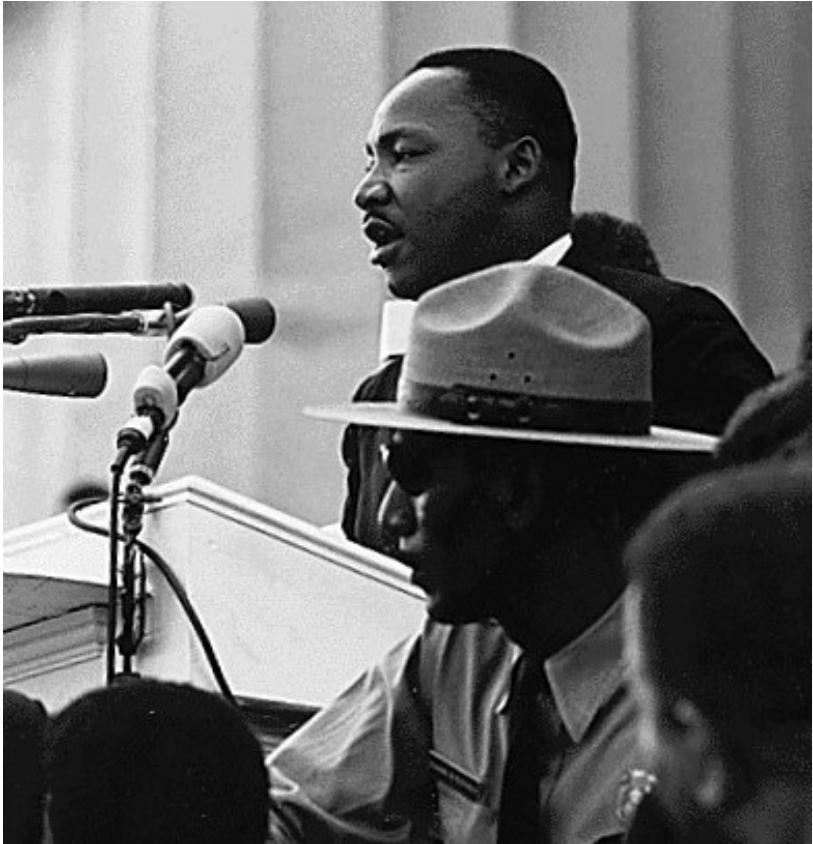
Semaines

# Entecavir : données à 5 ans

## Cohorte long terme AgHBe(+) (ETV-022→ETV-901)



<sup>†</sup> Données manquantes pour 5 malades sous traitement à 5 ans



# J'AI FAIS UN RÊVE !

« I have a dream »  
Marche vers Washington pour les Droits Civiques  
Martin Luther King (1963)

# Prise en charge à long terme de l'hépatite B

---

ADN-VHB  
< 10 – 20 UI/ml

↓ activité  
histologique

↓ fibrose  
Régression cirrhose

Prévention des  
complications

Temps de traitement par analogues

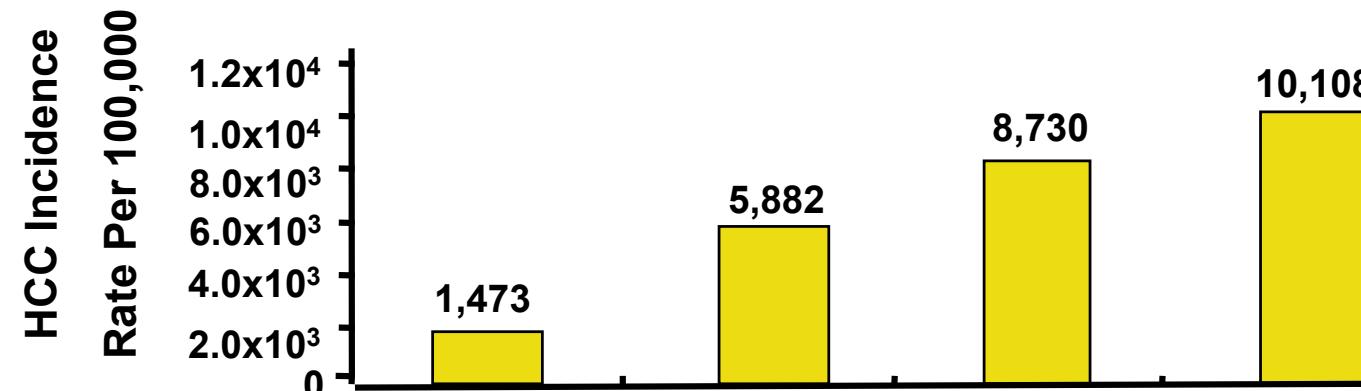
- Séroconversion HBe
- Séroconversion HBs
- Titrage AgHBs
- cccDNA

1. Observance
2. Tolérance à long terme

?

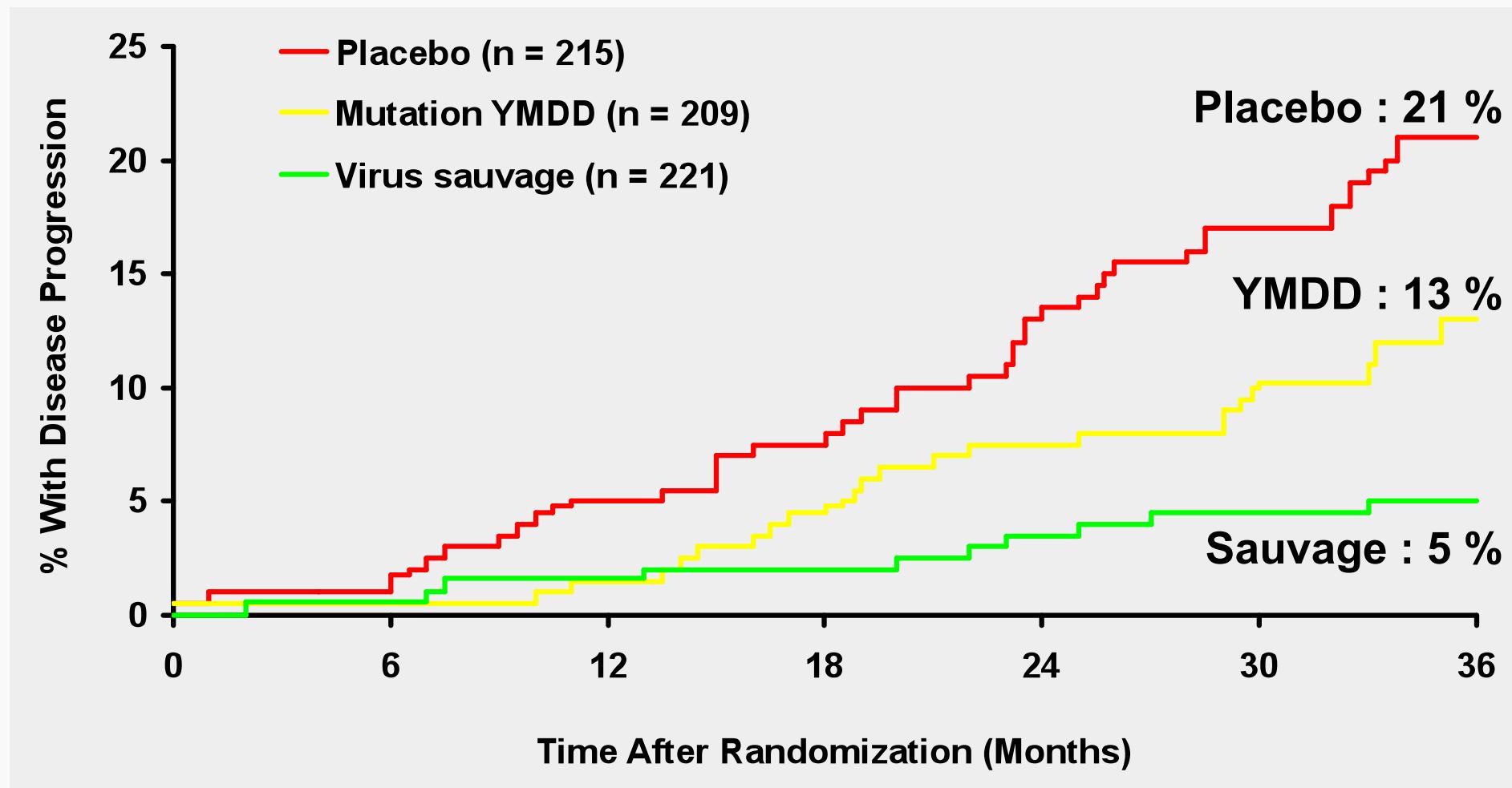
# Corrélation entre l'évolution de la replication virale et le risque de CHC

- Persistent replication associated with greater risk of HCC
- Decreased risk when viral replication declines

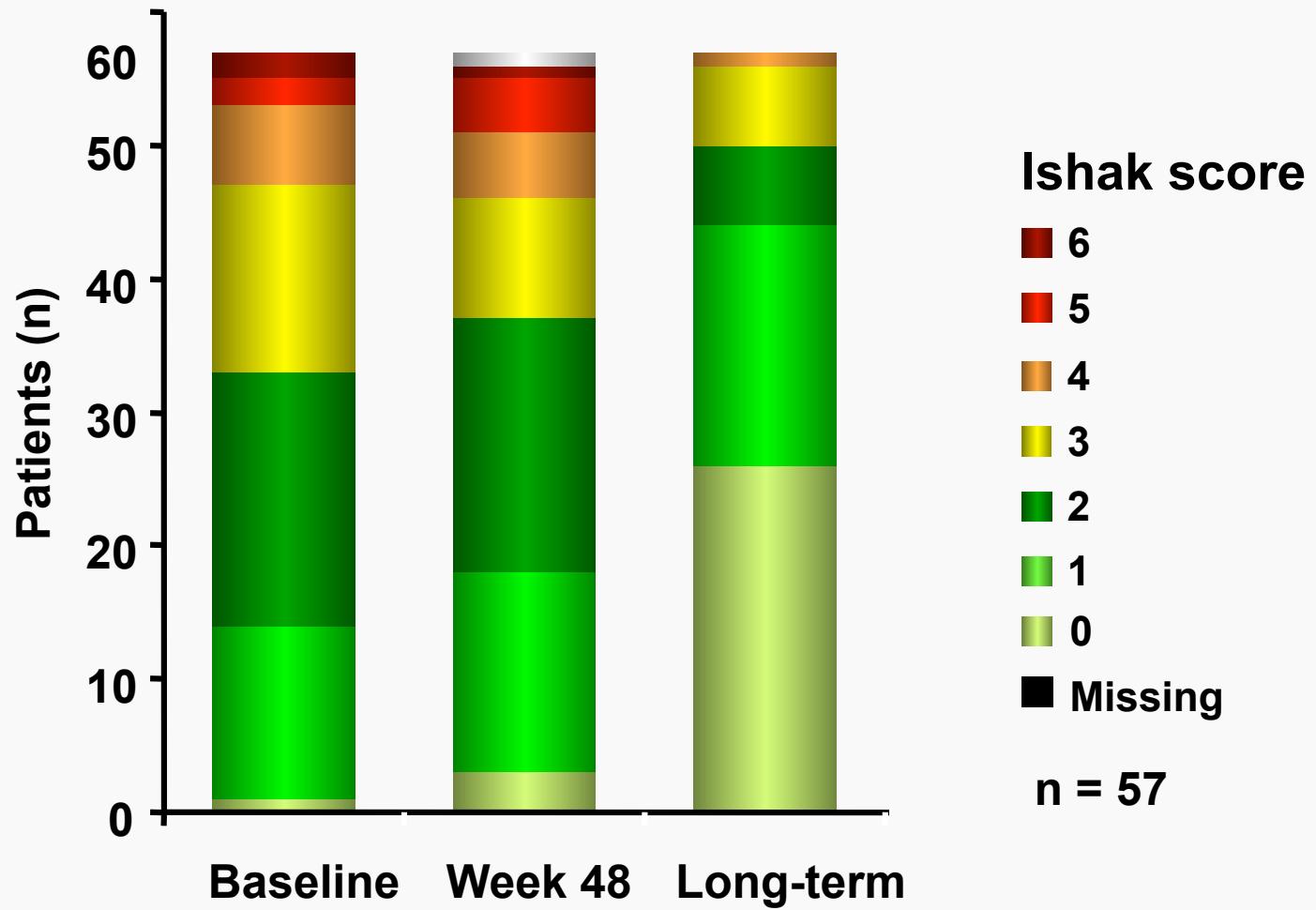


Baseline HBV DNA, (copies/mL)	< $10^4$	$\geq 10^5$	$\geq 10^5$	$\geq 10^5$
Follow-up HBVDNA, copies/mL	---	< $10^4$	$10^4$ to $< 10^5$	$\geq 10^5$
Adjusted RR (95% CI)	1.0 (ref)	3.6 (1.7-7.6)	6.9 (3.4-13.8)	9.1 (5.8-14.1)
P Value	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001

# Bénéfices cliniques



# Bénéfice sur la fibrose



\* Median time of long-term biopsy: 6 years (range: 3–7 years).

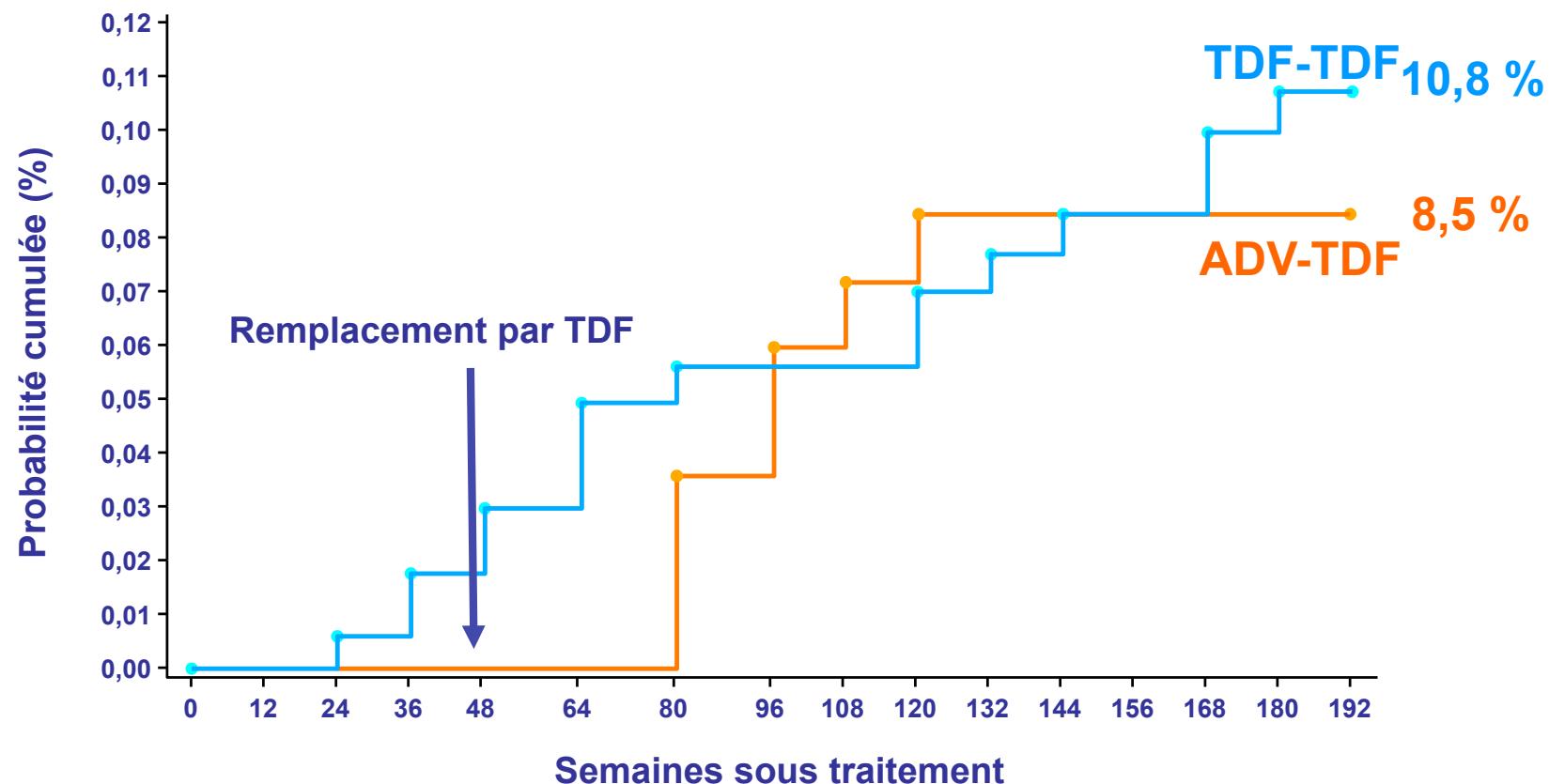
# Interféron Pégylé

## *Résultats 3 ans après l'arrêt du traitement*

	Patients (n)	Analyse Per protocole (n = 172)	Analyse en intention de traiter (n = 266)
ADN VHB < 400 cp/ ml	33	19%	<b>12%</b>
Ag HBe négatif	63	37%	<b>23%</b>
Ag HBs négatif	19	11%	<b>8%</b>

## Efficacité du ténofovir après 4 ans chez les patients AgHBe+ (Etude 103) [2]

### Probabilité cumulative de perte de l'AgHBs



FUKUYAMA  
LA FIN  
DE L'HISTOIRE  
ET  
LE DERNIER  
HOMME



Champs  
Flammarion

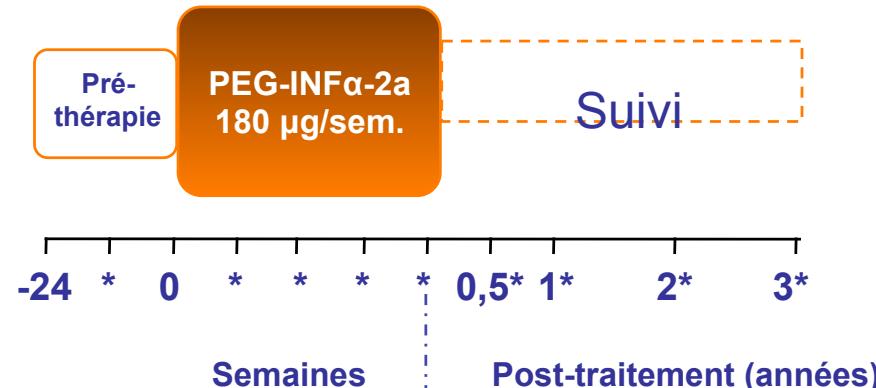
## LA FIN DE L'HISTOIRE !

« La fin de l'Histoire et le dernier homme »  
Francis Fukuyama (1992)

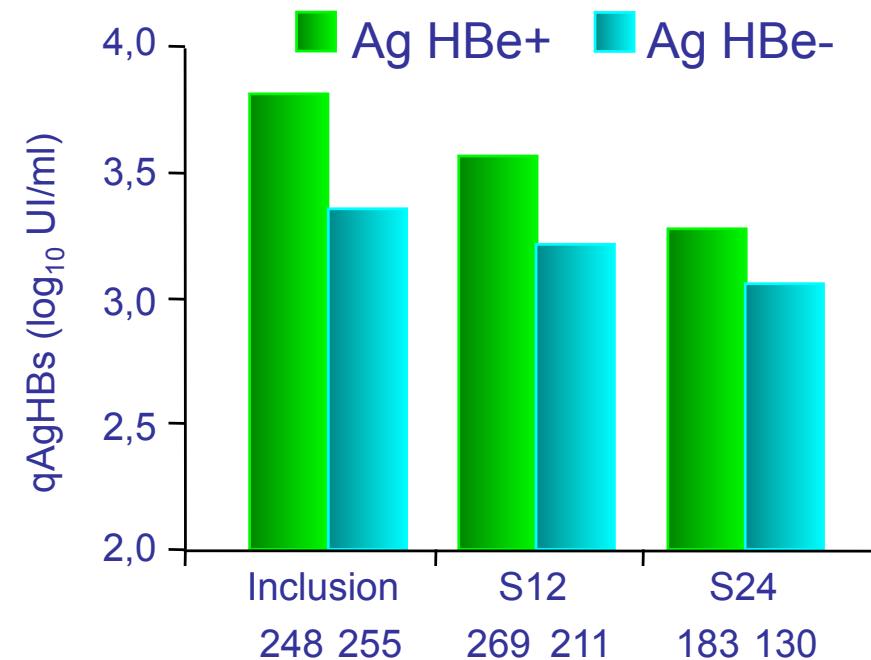
## PEG-IFN $\alpha$ -2a chez les patients VHB : données de la vraie vie (cohorte S-COLLATE) [1]

- Etude de cohorte internationale observationnelle (27 pays dont la France)
  - 1117 patients inclus traités par PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem pendant 48 sem.
  - 596 patients AgHBe+ et 521 patients AgHBe-
  - 503 patients ont une quantification de l'AgHBs à l'inclusion

### Schéma de l'étude



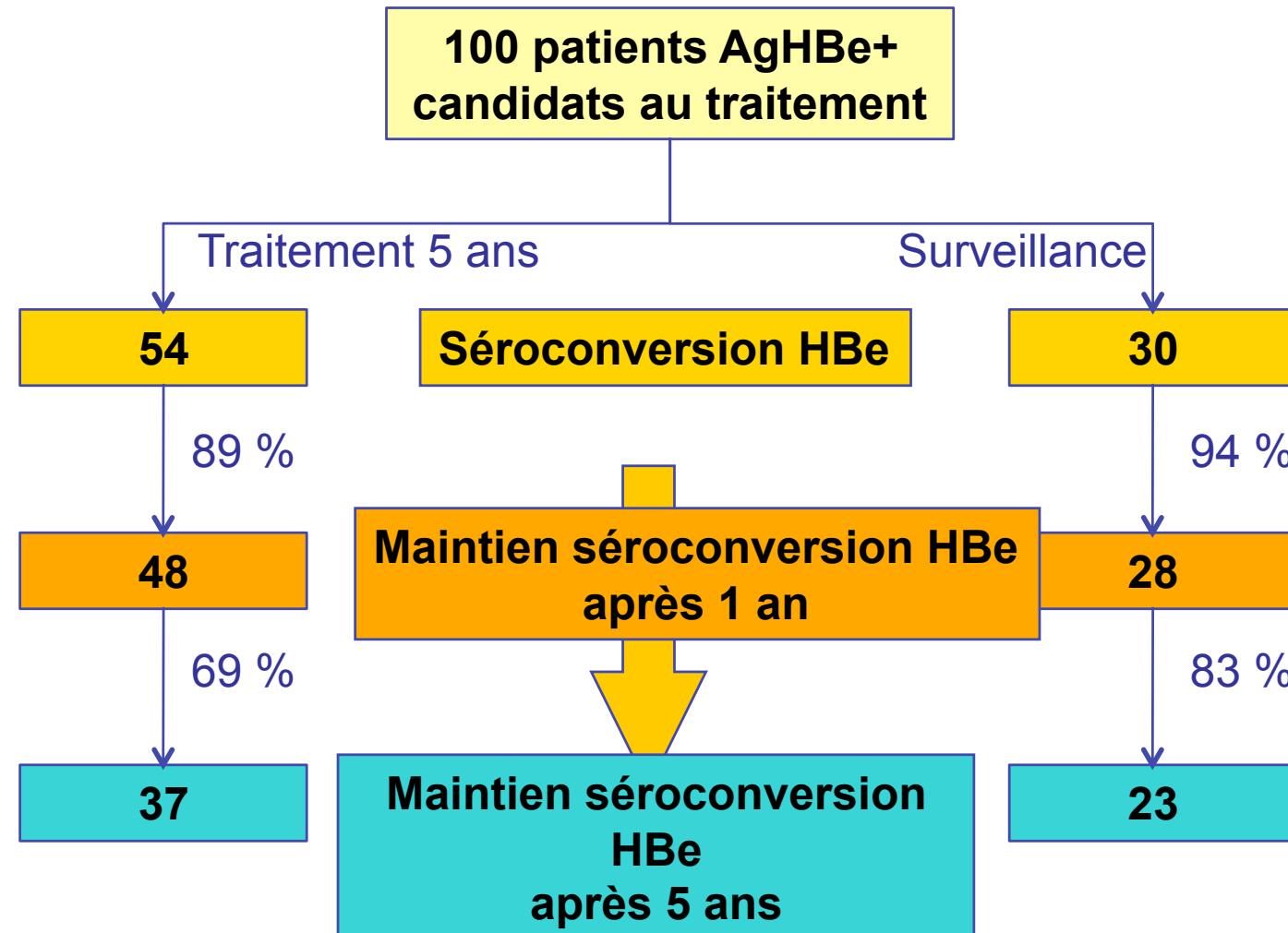
### Diminution sous traitement du titre d'Ag HBs



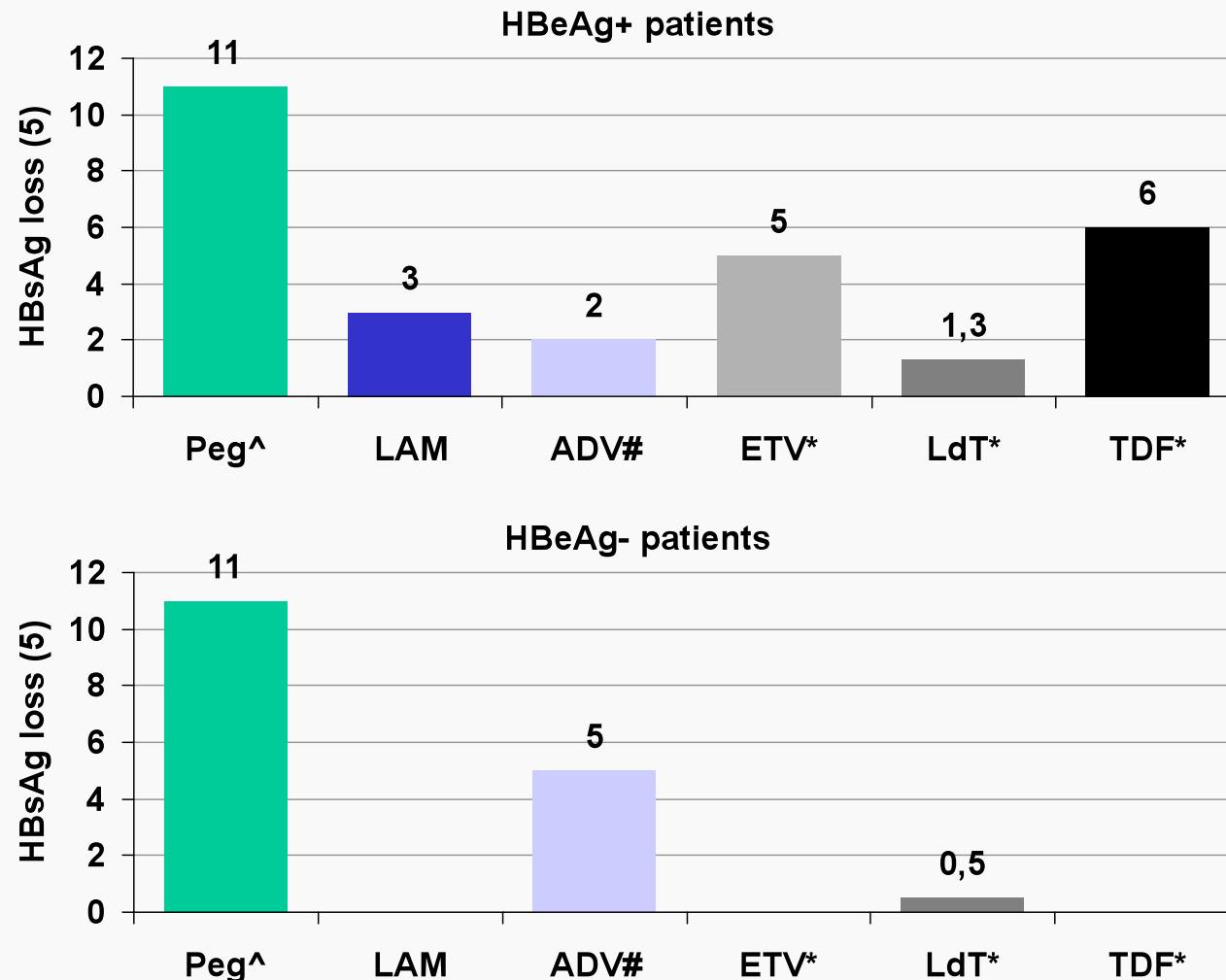
→ Diminution du titre d'AgHBs sous traitement quelque soit le statut HBe

# Durabilité de la séroconversion HBe sous analogues

## Bénéfice des traitements par analogues



# Élimination de l'AgHBs après 2-5 ans de traitement (études non-comparatives)



Peg = peginterferon

LAM = lamivudine

ADV = adefovir

ETV = entecavir

LdT = telbivudine

TDF = tenofovir

<sup>^</sup> 3-4 Years off Rx

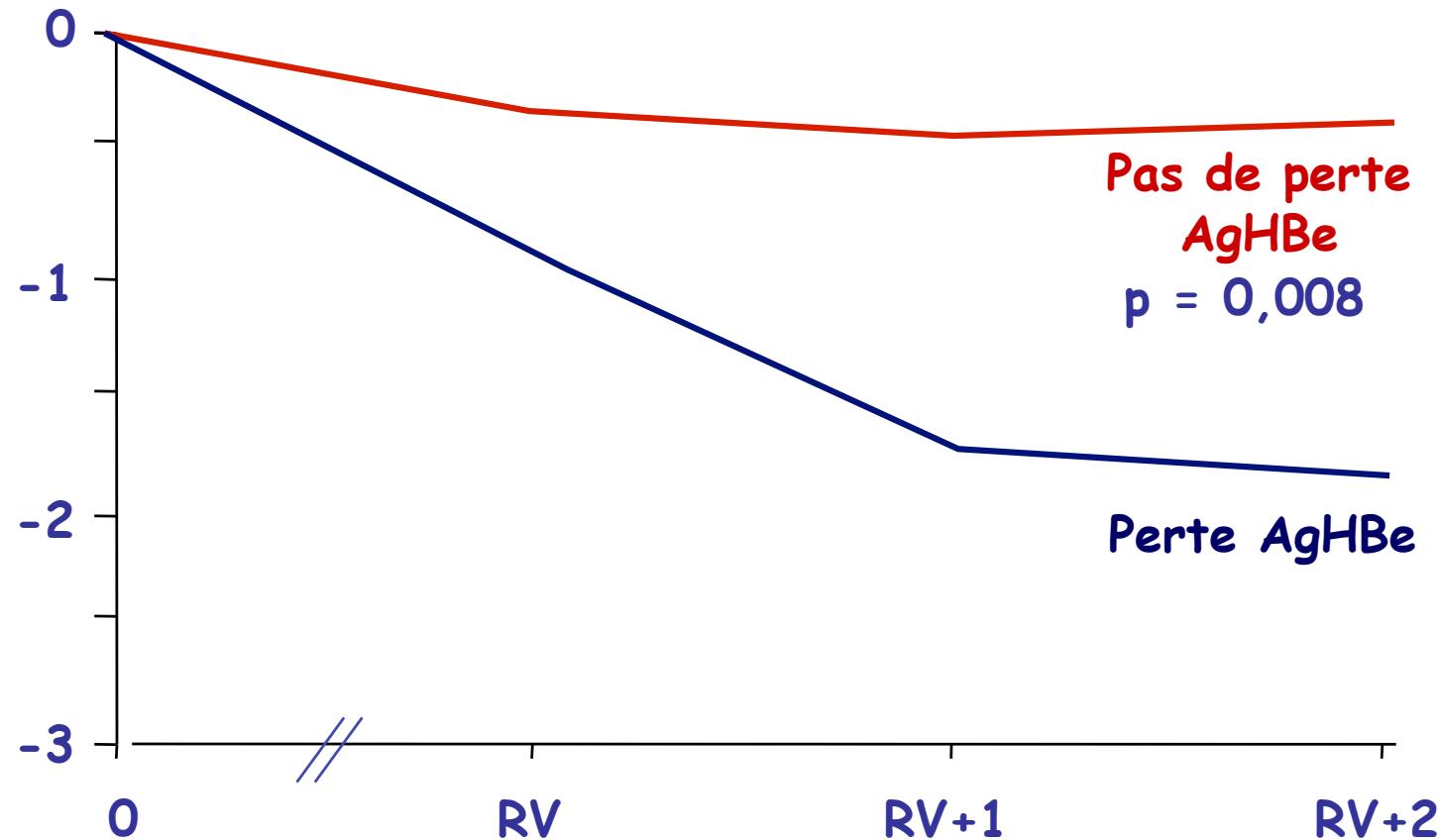
# 4-5 Years on Rx

\* 2 Years on Rx

1. Dienstag J, NEJM, 2008;359:1486-1500.
2. Buster EH, Gastro, 2008;135:459-467
3. Marcellin P, J Hepatol, 2008;48 suppl 2:S46.
4. Heathcote J, Hepatology ,2008;48(4)suppl1:376A.
5. Liaw Y, Gastro, 2009;136:486.
6. Heathcote J, EASL 2009 for the up to date TDF data

## Traitements du VHB : les nucléos(t)ides pour combien de temps ? (3)

### Cinétique de décroissance du titre de l'AgHBs selon la perte de l'AgHBe

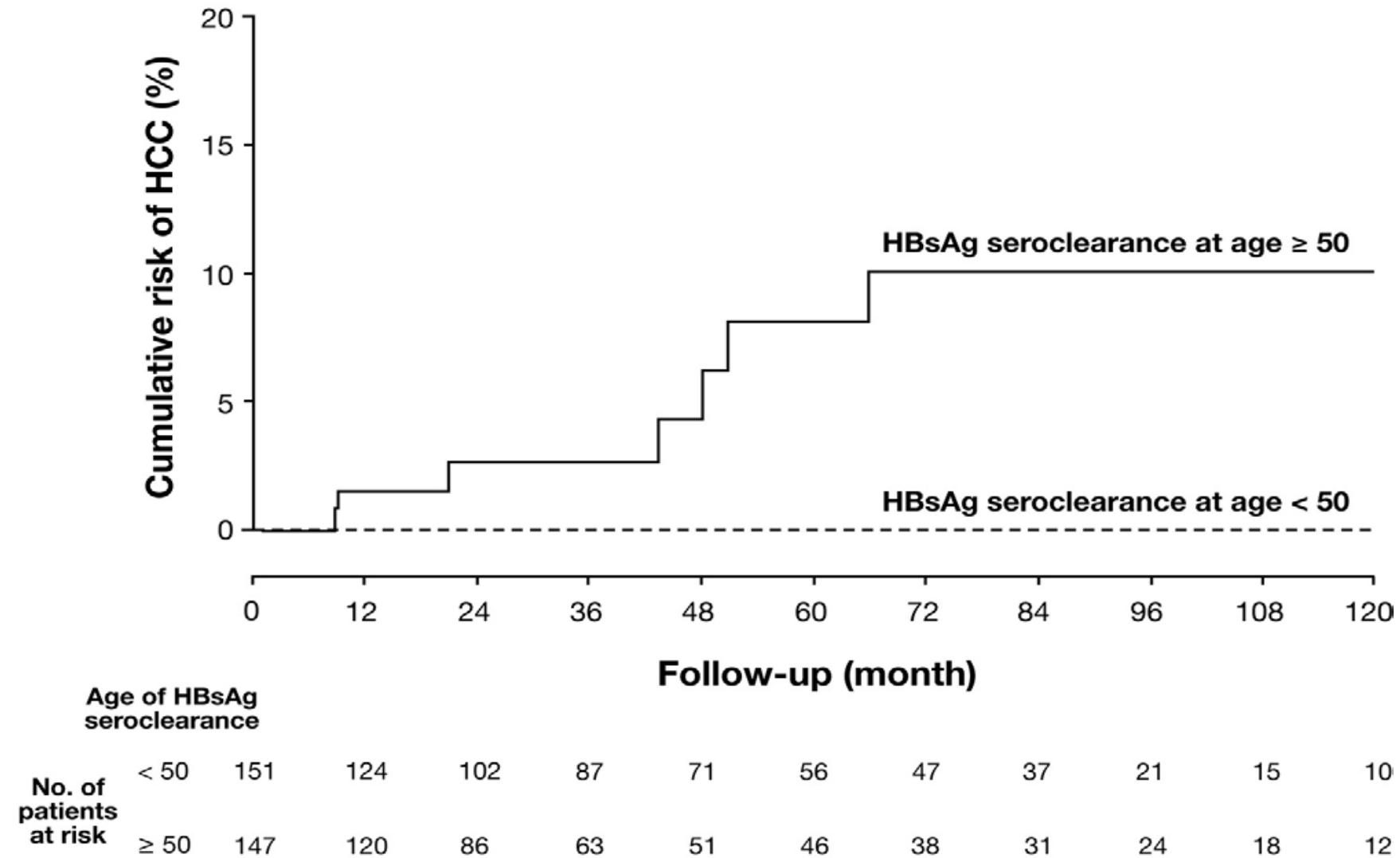


## Traitements du VHB : les nucléos(t)ides pour combien de temps ? (4)

### Prédiction de la perte de l'AgHBs par analyse de régression

Médiane (EC)	AgHBe+	AgHBe-	AgHBe+ ALAT élevés
Diminution titre AgHBs (log/année)	0,1 (0,0 - 0,3)	0,1 (0,0 - 0,2)	0,3 (0,1 - 0,8)
Temps jusqu'à une baisse d'1 log (années)	6,6 (1,7 - 17,5)	8,0 (0,5 - 14,9)	3,6 (1,3 - 16,7)
Temps jusqu'à perte de l'AgHBs (années)	36,4 (9,6 - 98,3)	38,9 (1,3 - 80,5)	19,5 (7,3 - 99,9)

# Perte de l'AgHBs et diminution du risque de CHC

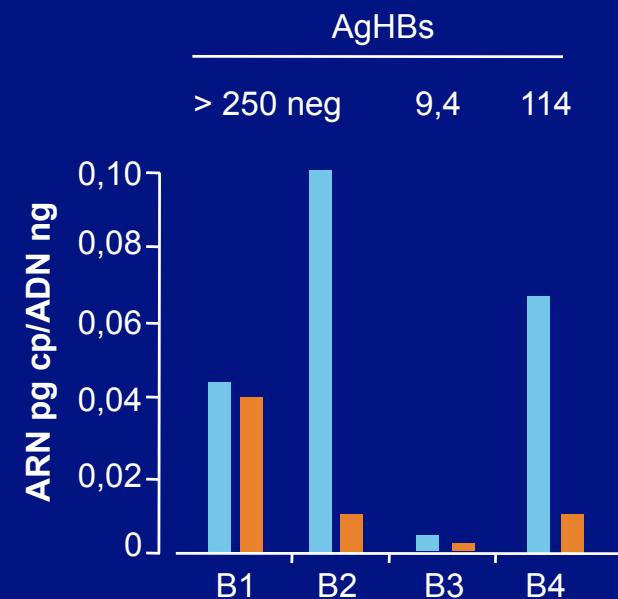


# VHB : peut-on en guérir ?

- Une minorité des malades traités au long cours par lamivudine ont une négativation prolongée de l'ADN du virus B. Savoir si l'ADN superenroulé (cccDNA) intrahépatique persiste chez ces malades reste à démontrer

**4 malades traités depuis 9-10 ans par lamivudine (100 mg/j)**

	Avant	Après
<b>ADN VHB (UI/ml)</b>	$10^5$ - $10^6$	< 15
<b>ALAT (UI)</b>	47-1 304	< N
<b>AgHBs (+)</b>	4/4	3/4
<b>AgHBe (+)</b>	1/4	0/4
<b>cccDNA</b>		2/4
<b>ARN pg</b>		3/4
<b>Mutation cccDNA</b>		0/4



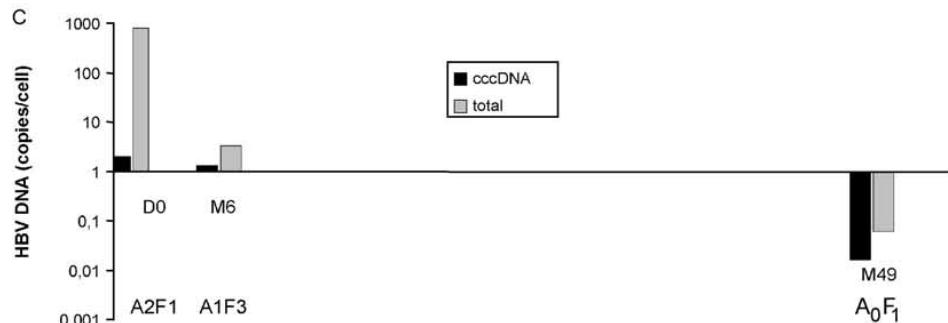
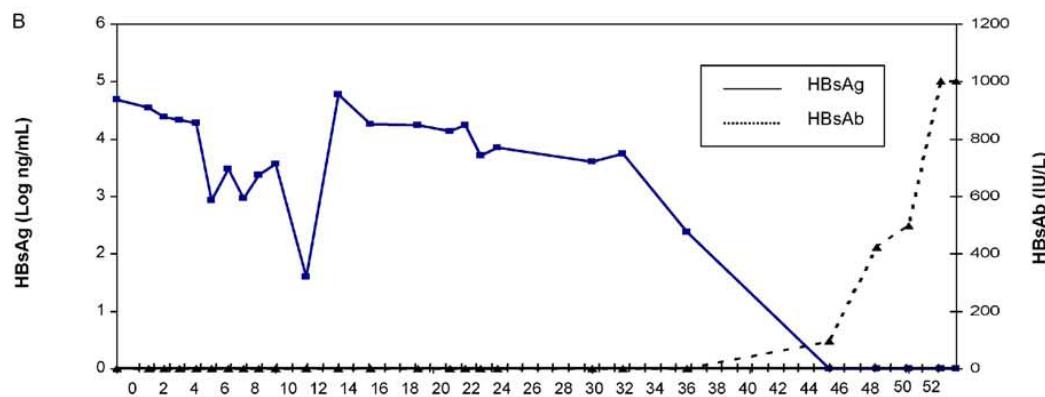
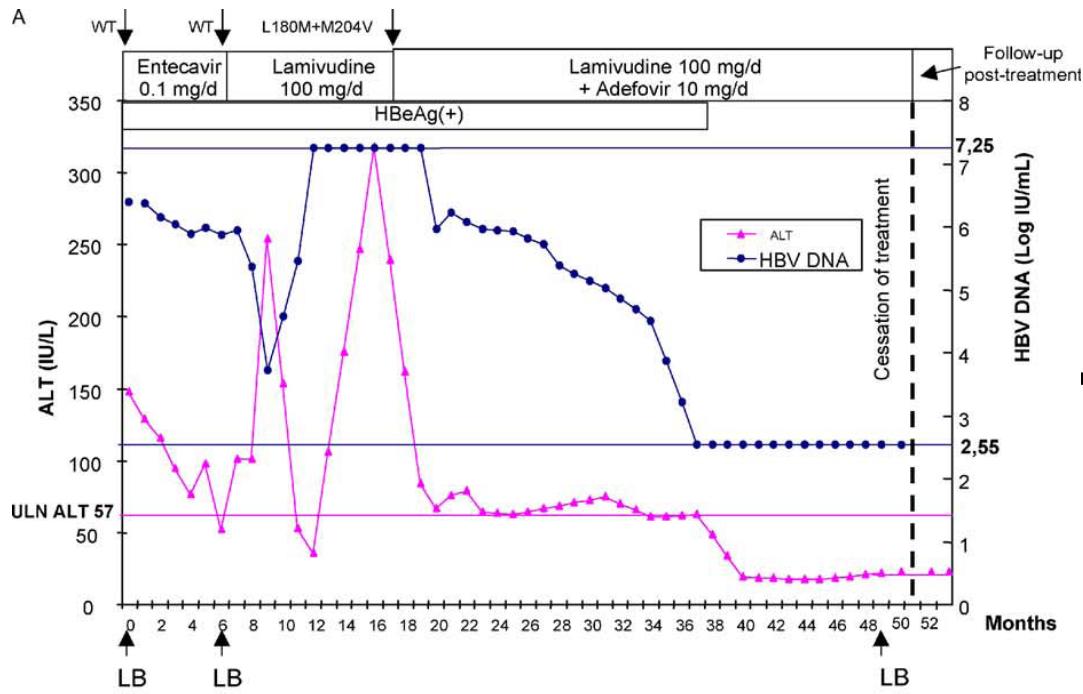
- **L'ADN super-enroulé et l'ARN pré-génomique du VHB persistent dans le foie des malades ayant une suppression très prolongée de la réplication virale sous lamivudine**

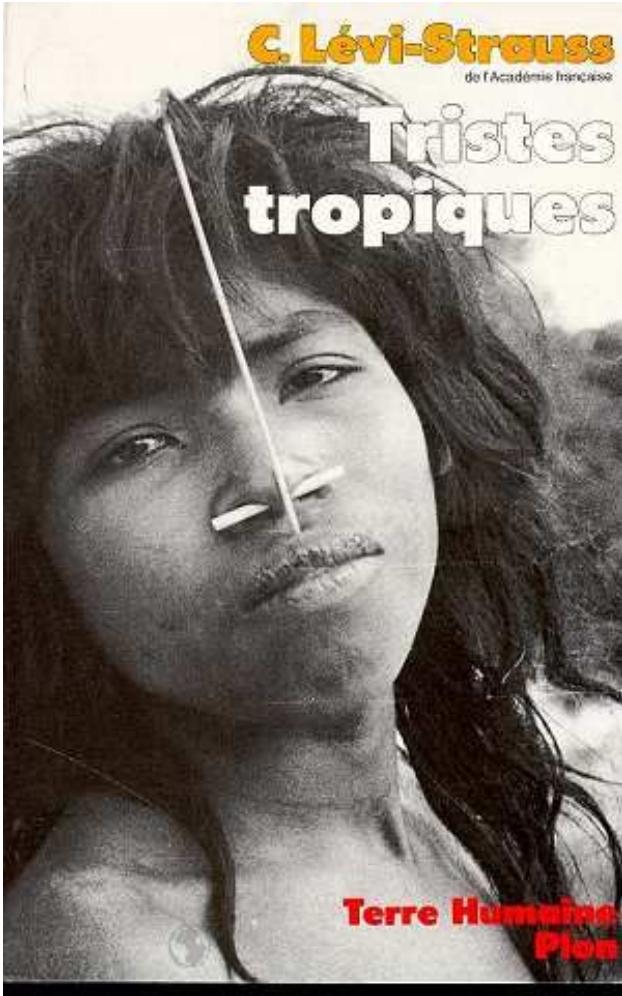
# VHB : peut-on en guérir ?

---

**Le cccDNA persiste  
même après la  
séroconversion HBs**

Maynard et al. J Hepatol 2005

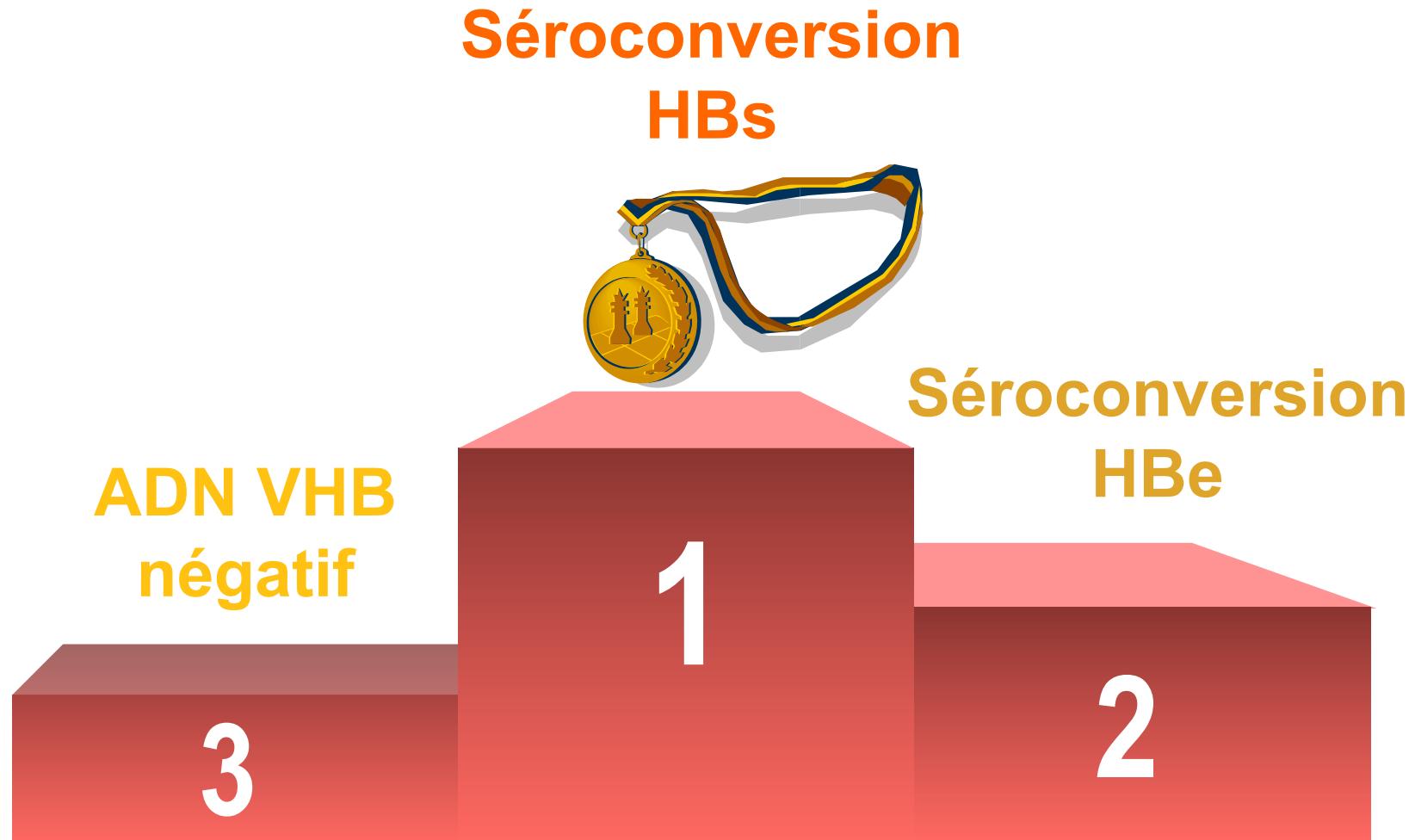




**Le savant n'est pas  
l'homme qui fournit de  
vraies réponses ; c'est  
celui qui pose les vraies  
questions**

« Tristes Tropiques »  
Claude Levi Strauss (1955)

# Séroconversion HBs : Le champion des critères ?



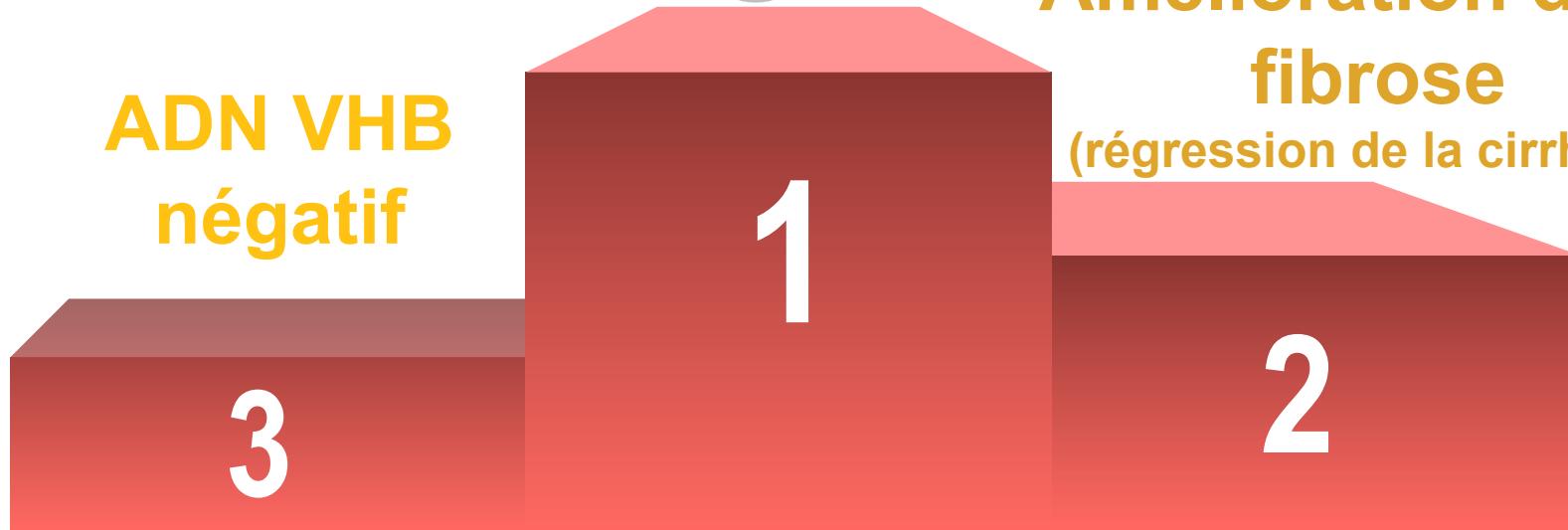
# Un nouveau podium ?



Négativation du  
cccDNA



ADN VHB  
négatif



Amélioration de la  
fibrose  
(régression de la cirrhose)