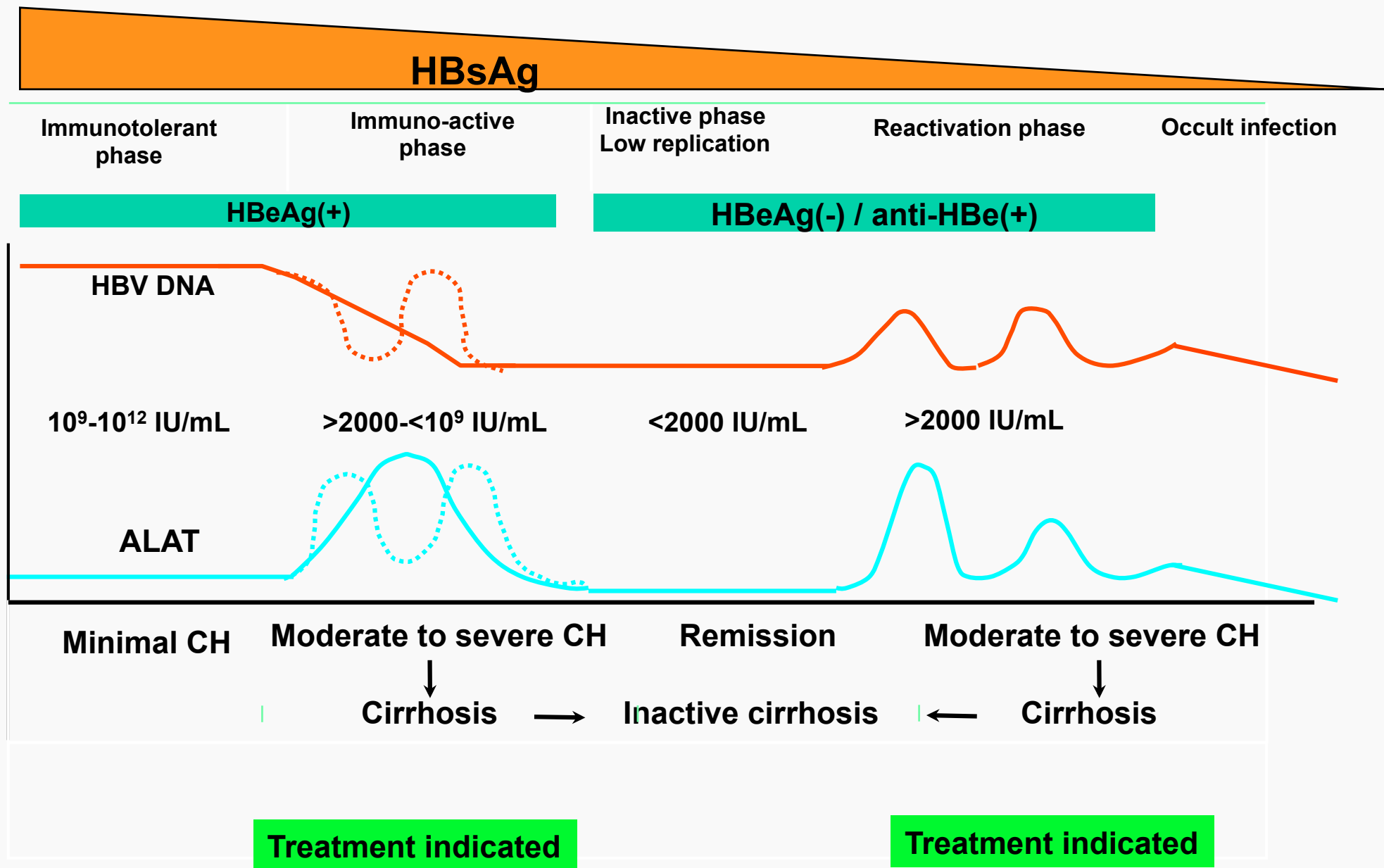


AgHBs : titrage – séroconversion ?

Philippe Sogni

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



Objectifs thérapeutiques

Persistance 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

Virosuppression



Amélioration histologique et
clinique

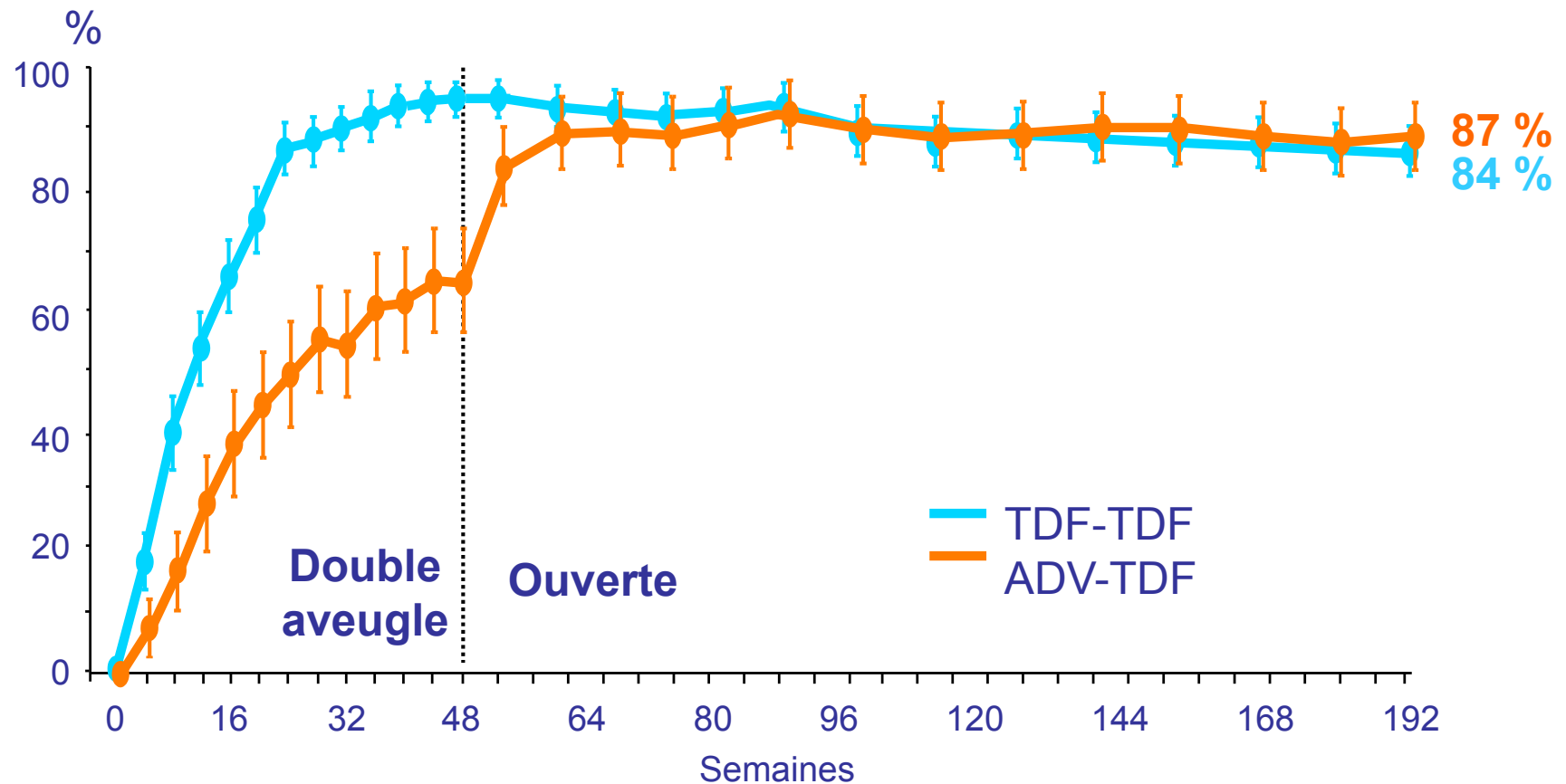
Pas de réplication

=

Pas de résistance

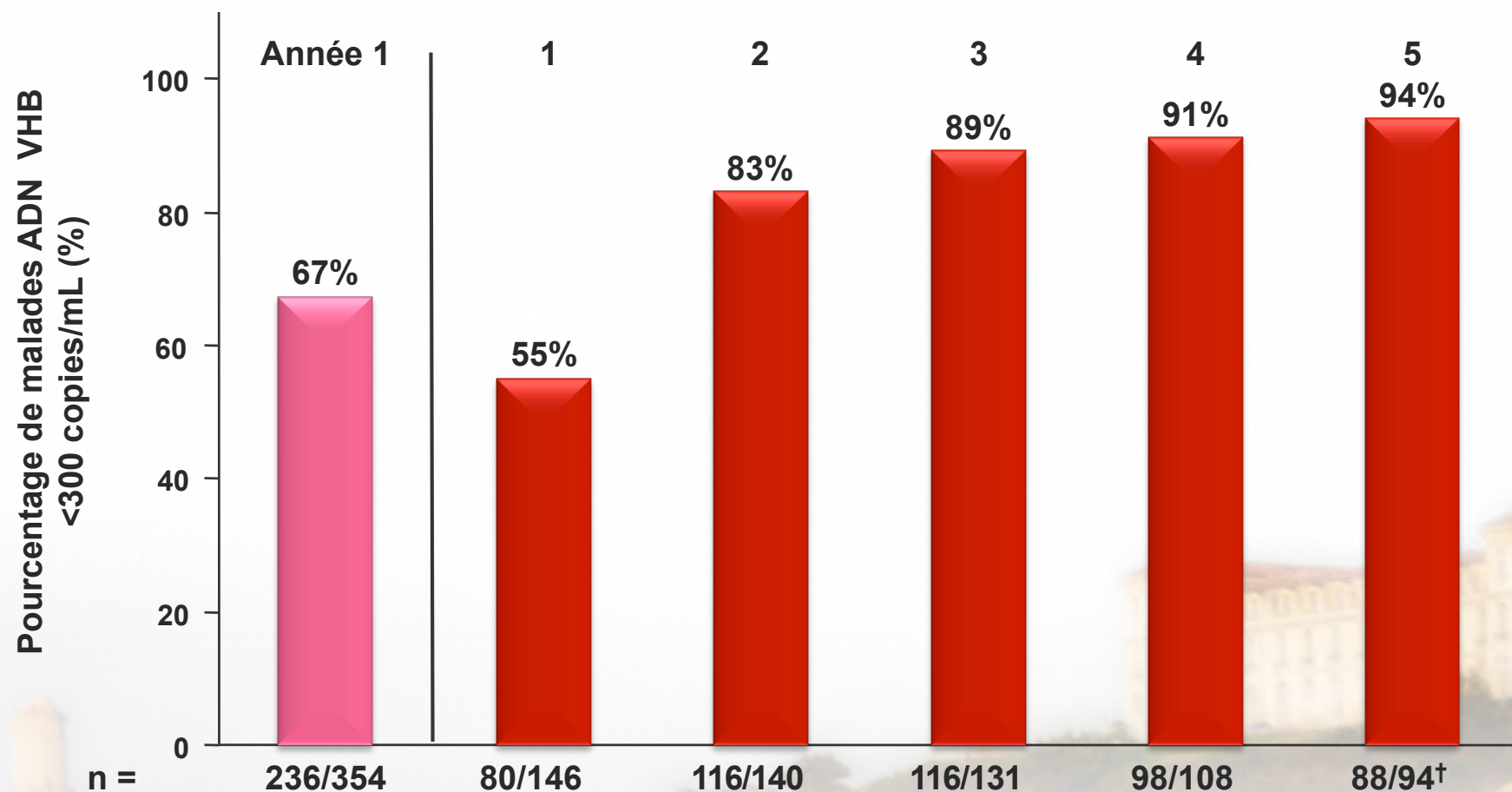
Efficacité et tolérance du ténofovir chez les patients AgHBe- : résultats à 4 ans (Etude 102) [2]

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

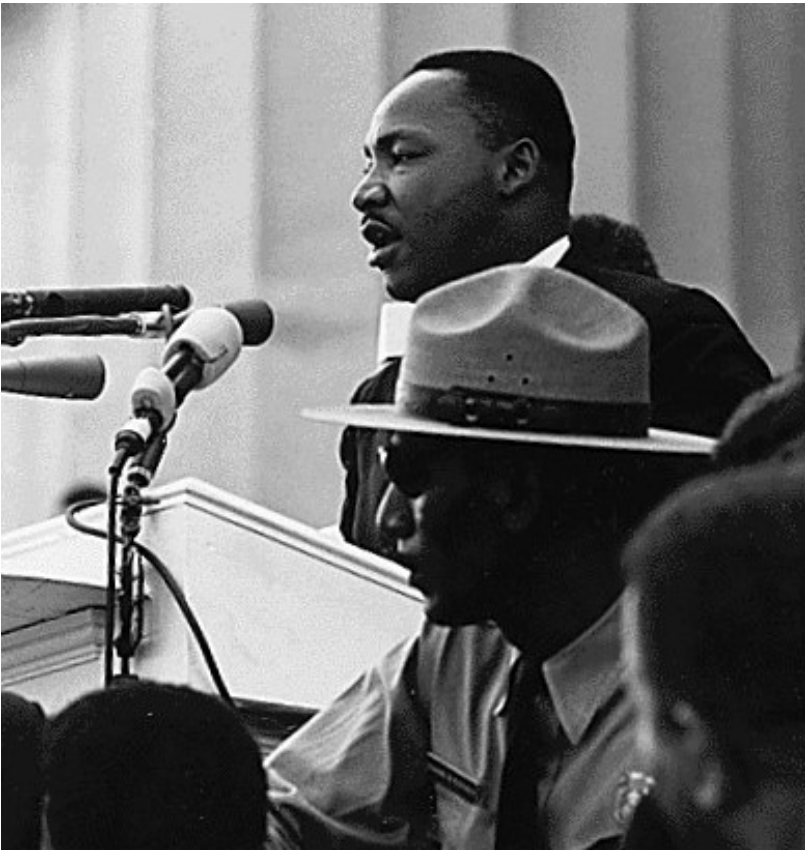


Entecavir : données à 5 ans

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



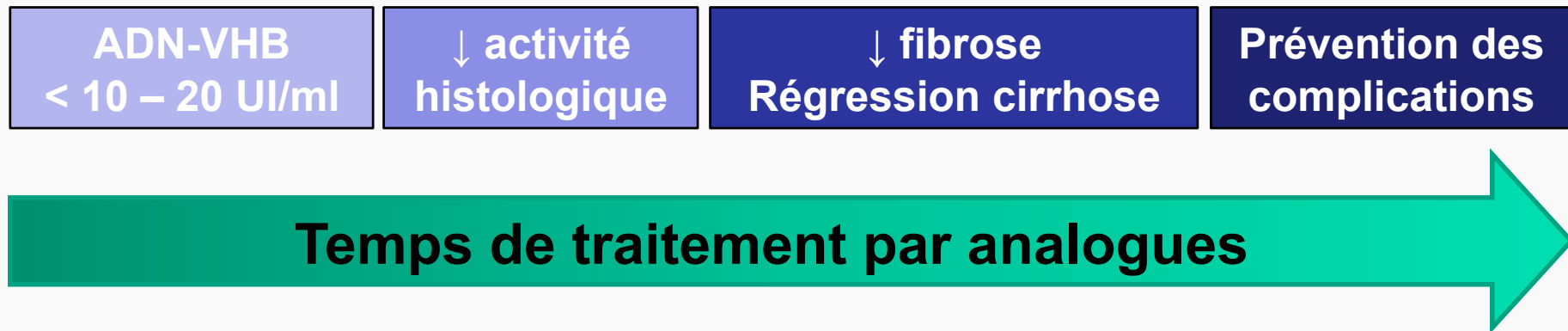
† Données manquantes pour 5 malades sous traitement à 5 ans



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



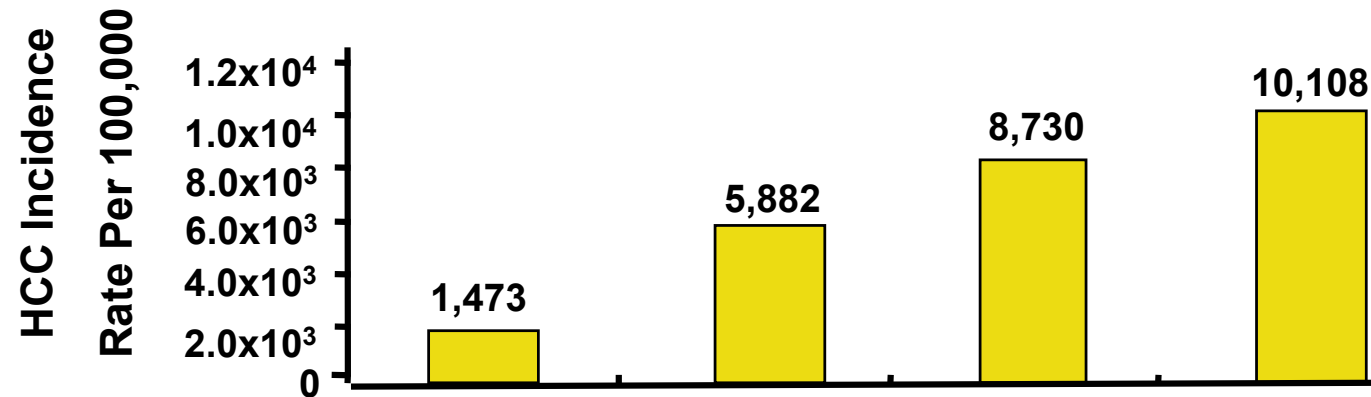
- Séroconversion HBe
- Séroconversion HBs
- Titrage AgHBs
- cccDNA

1. Observance
2. Tolérance à long terme

?

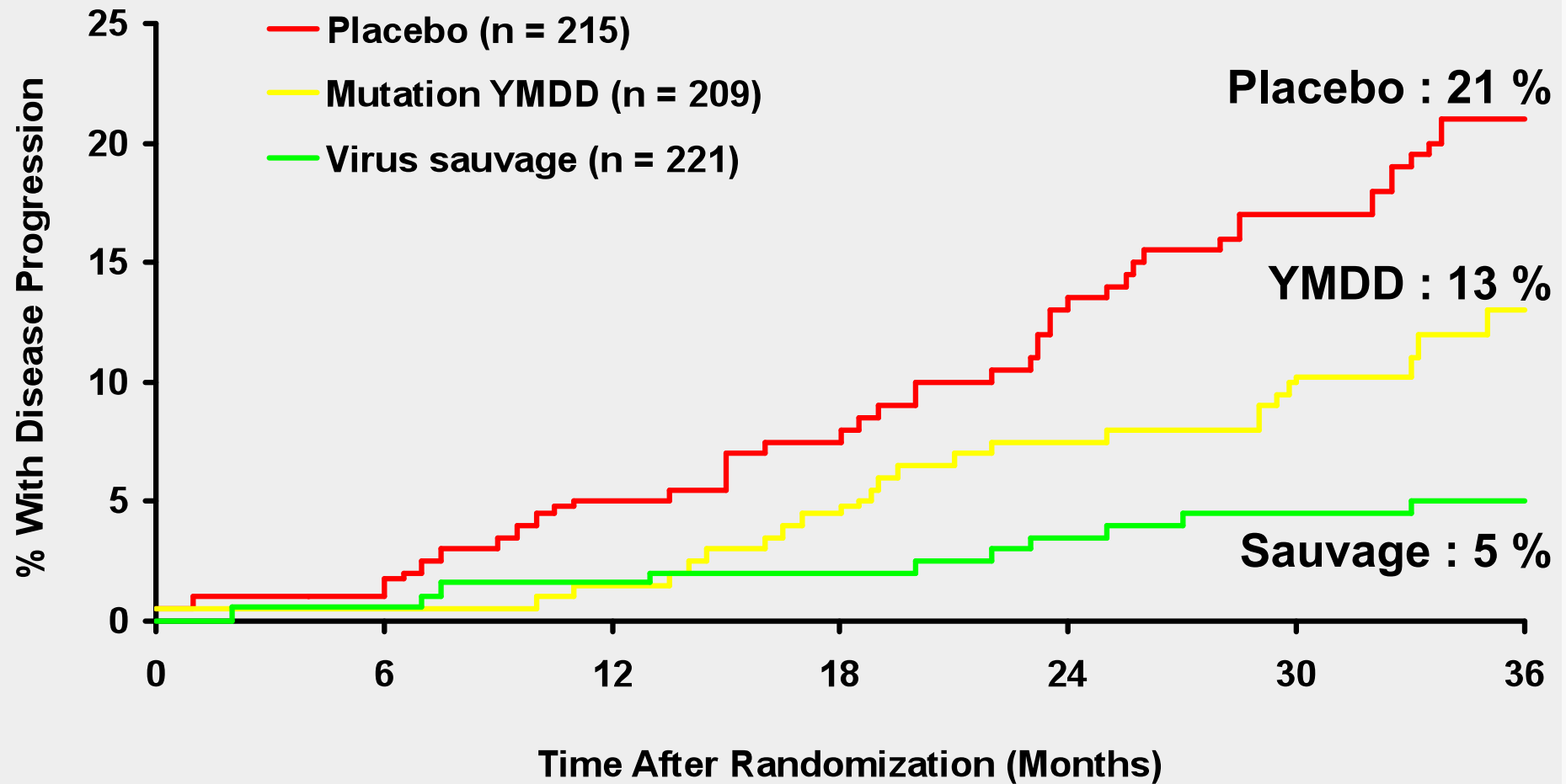
Corrélation entre l'évolution de la replication virale et le risque de CHC

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

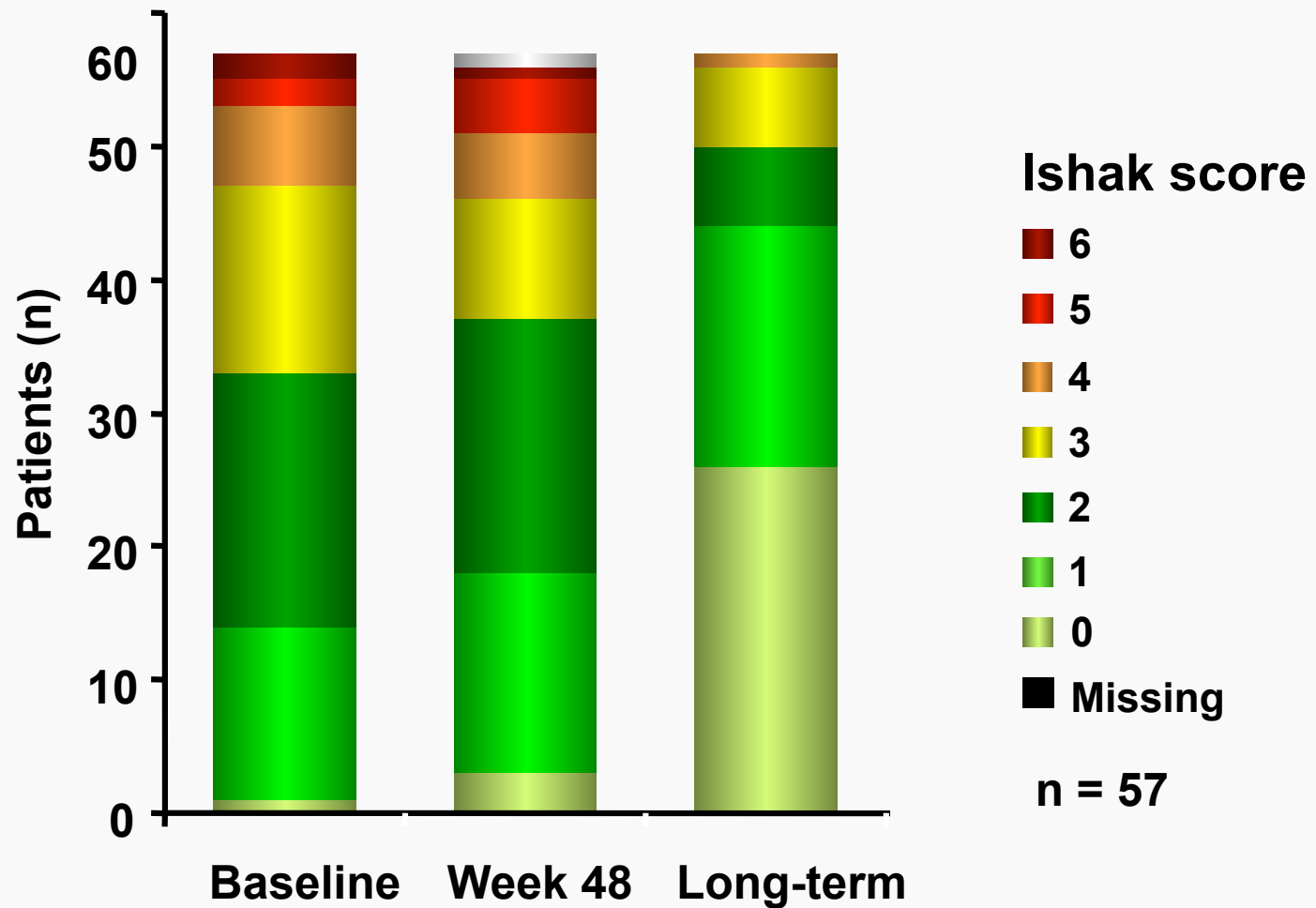


Baseline HBV DNA, (copies/mL)	< 10 ⁴	≥ 10 ⁵	≥ 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Follow-up HBVDNA, copies/mL	---	< 10 ⁴	10 ⁴ to <10 ⁵	≥10 ⁵
Adjusted RR (95% CI)	1.0 (ref)	3.6 (1.7-7.6)	6.9 (3.4-13.8)	9.1 (5.8-14.1)
P Value	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Bénéfices cliniques



Bénéfice sur la fibrose



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

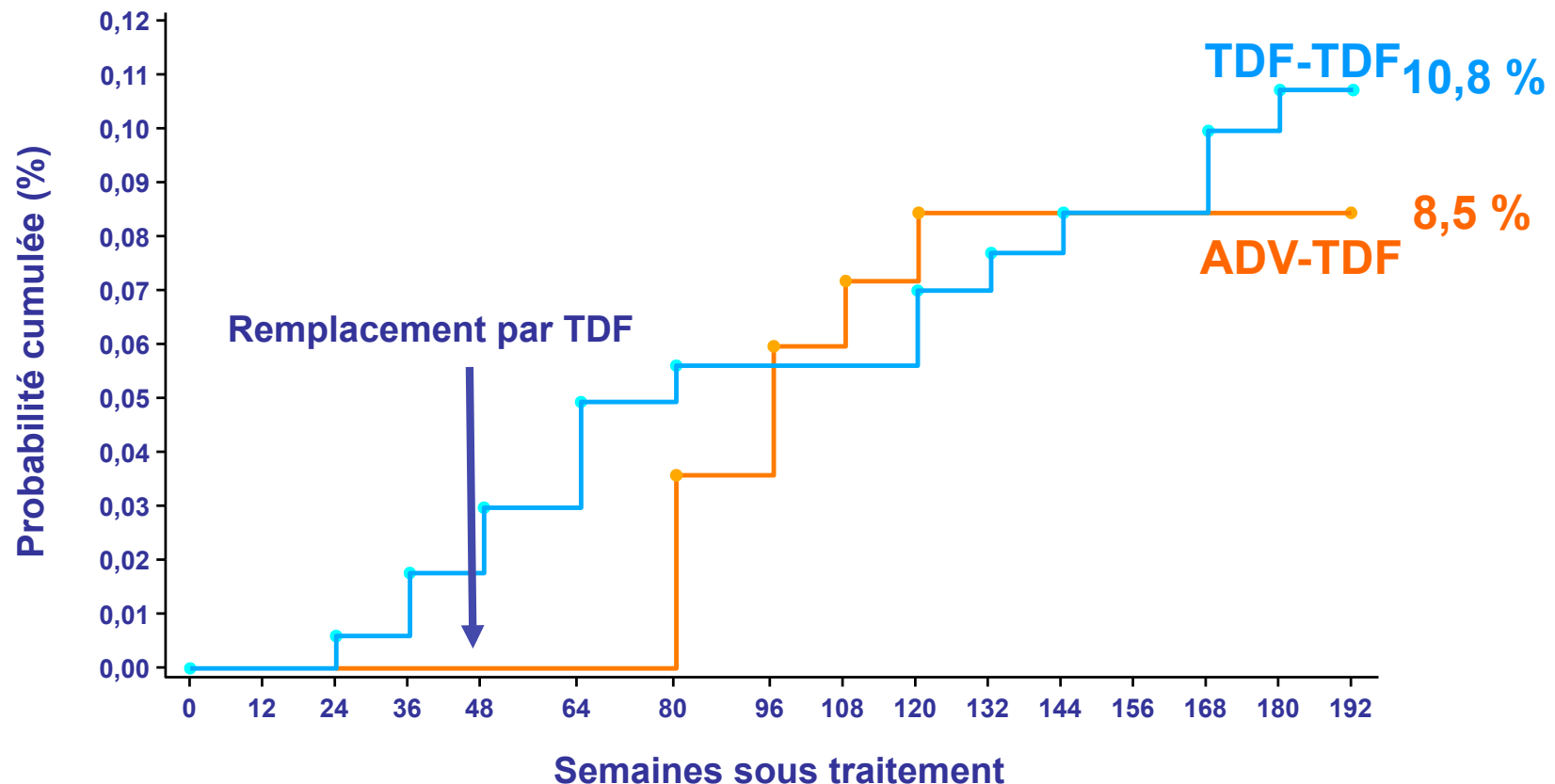
Interféron Pégylé

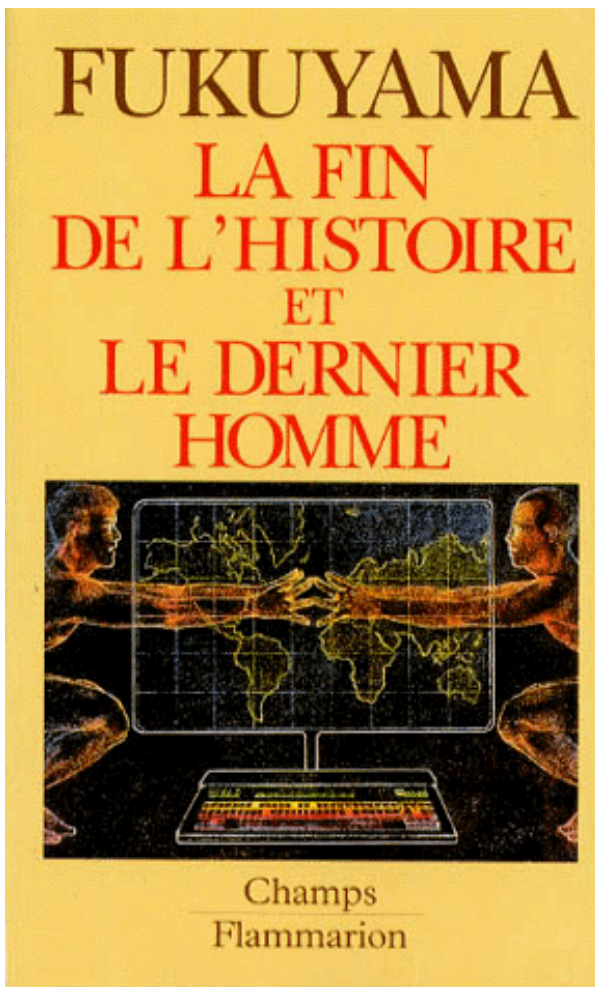
Résultats 3 ans après l'arrêt du traitement

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

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

Probabilité cumulative de perte de l'AgHBs





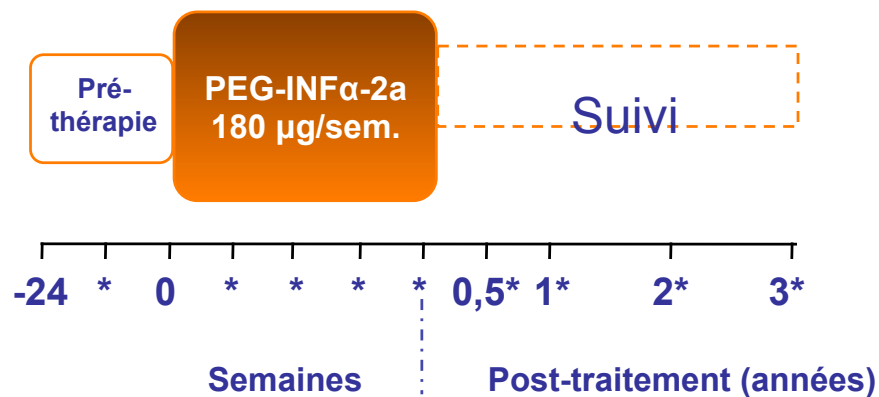
LA FIN DE L'HISTOIRE !

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

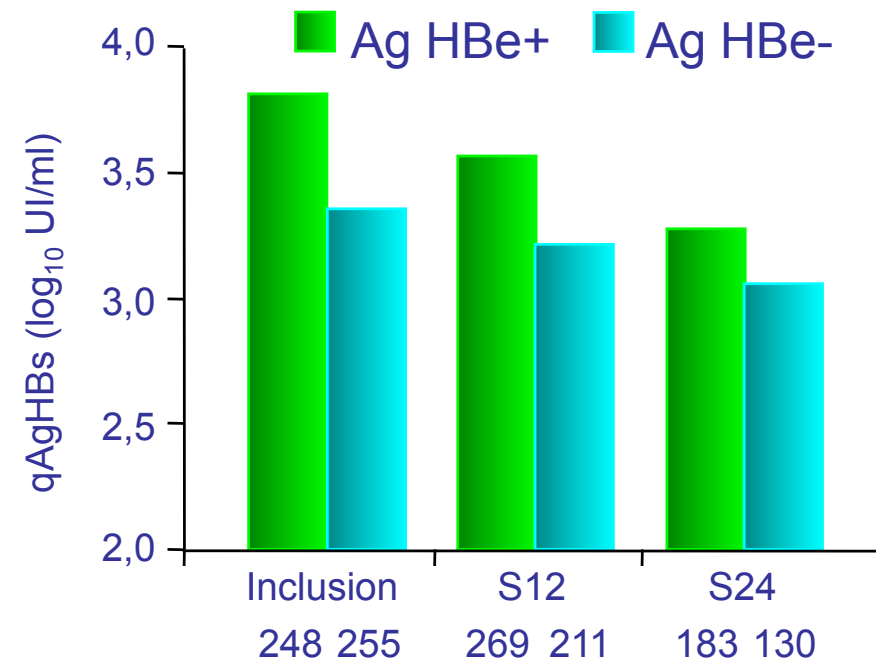
PEG-IFN α -2a chez les patients VHB : données de la vraie vie (cohorte S-COLLATE) [1]

- Etude de cohorte internationale observationnelle (27 pays dont la France)
 - 1117 patients inclus traités par PEG-IFN α -2a 180 μ 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



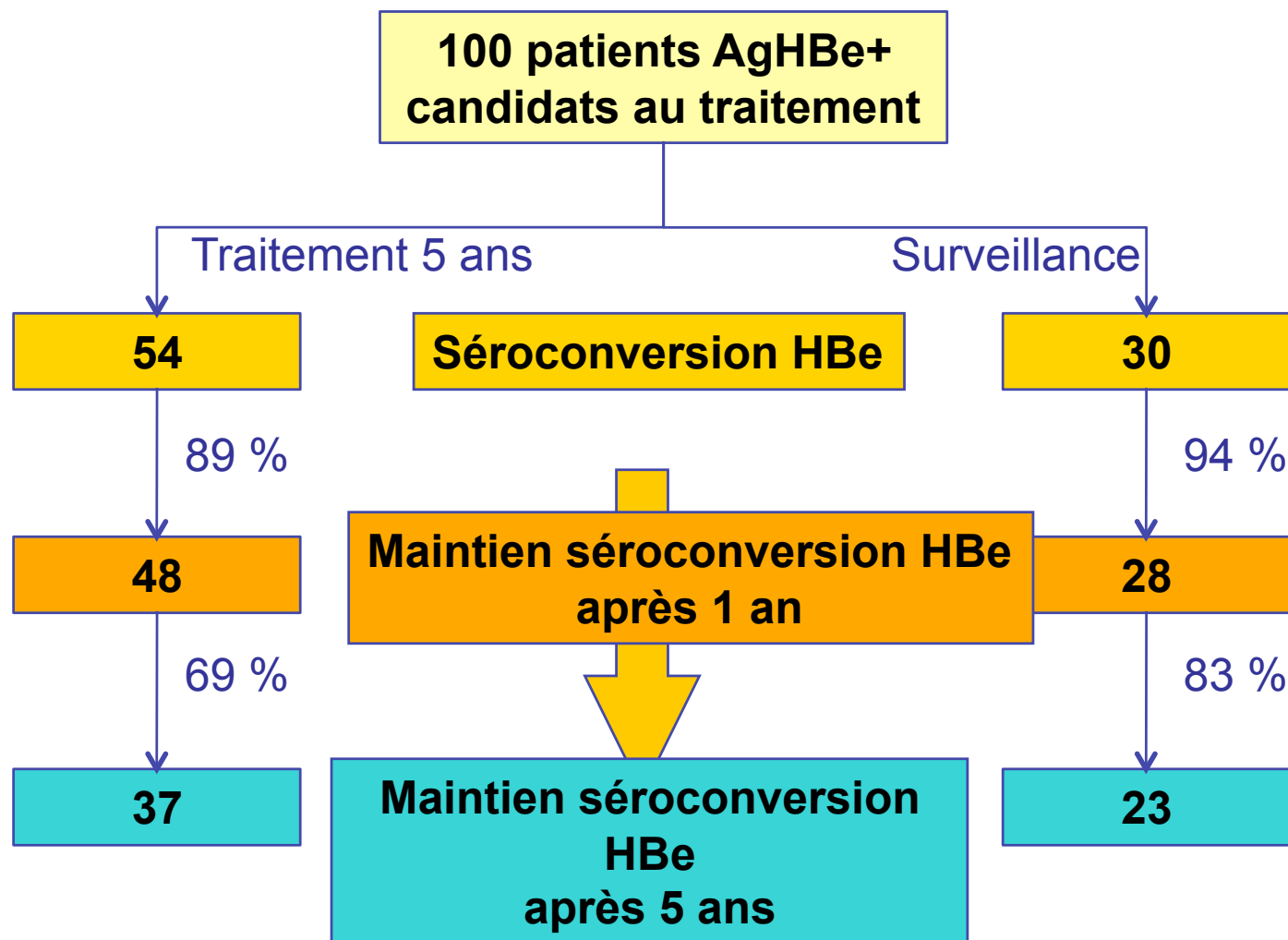
Diminution sous traitement du titre d'Ag HBs



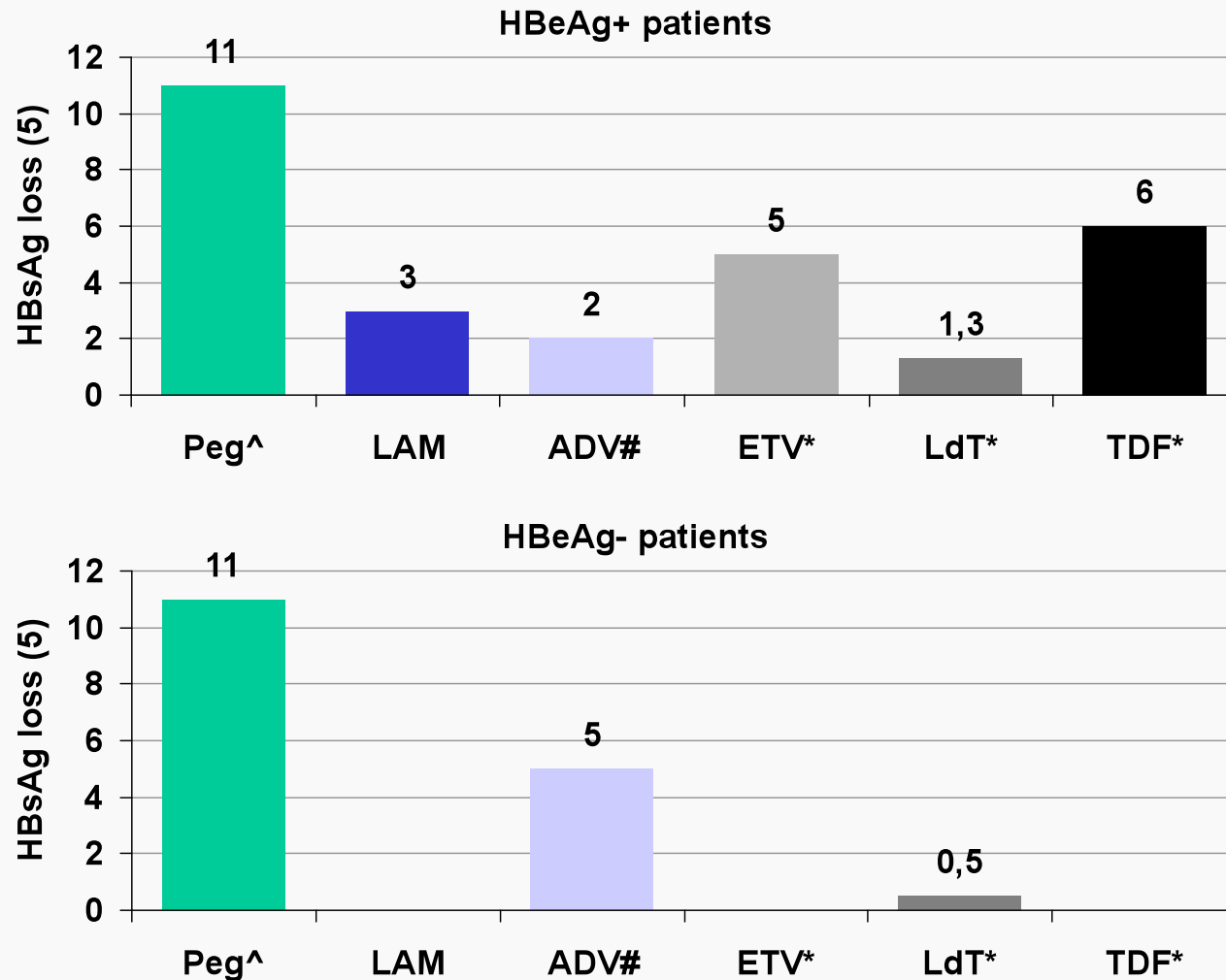
➔ Diminution du titre d'AgHBs sous traitement quelque soit le statut HBe

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

^ 3-4 Years off Rx

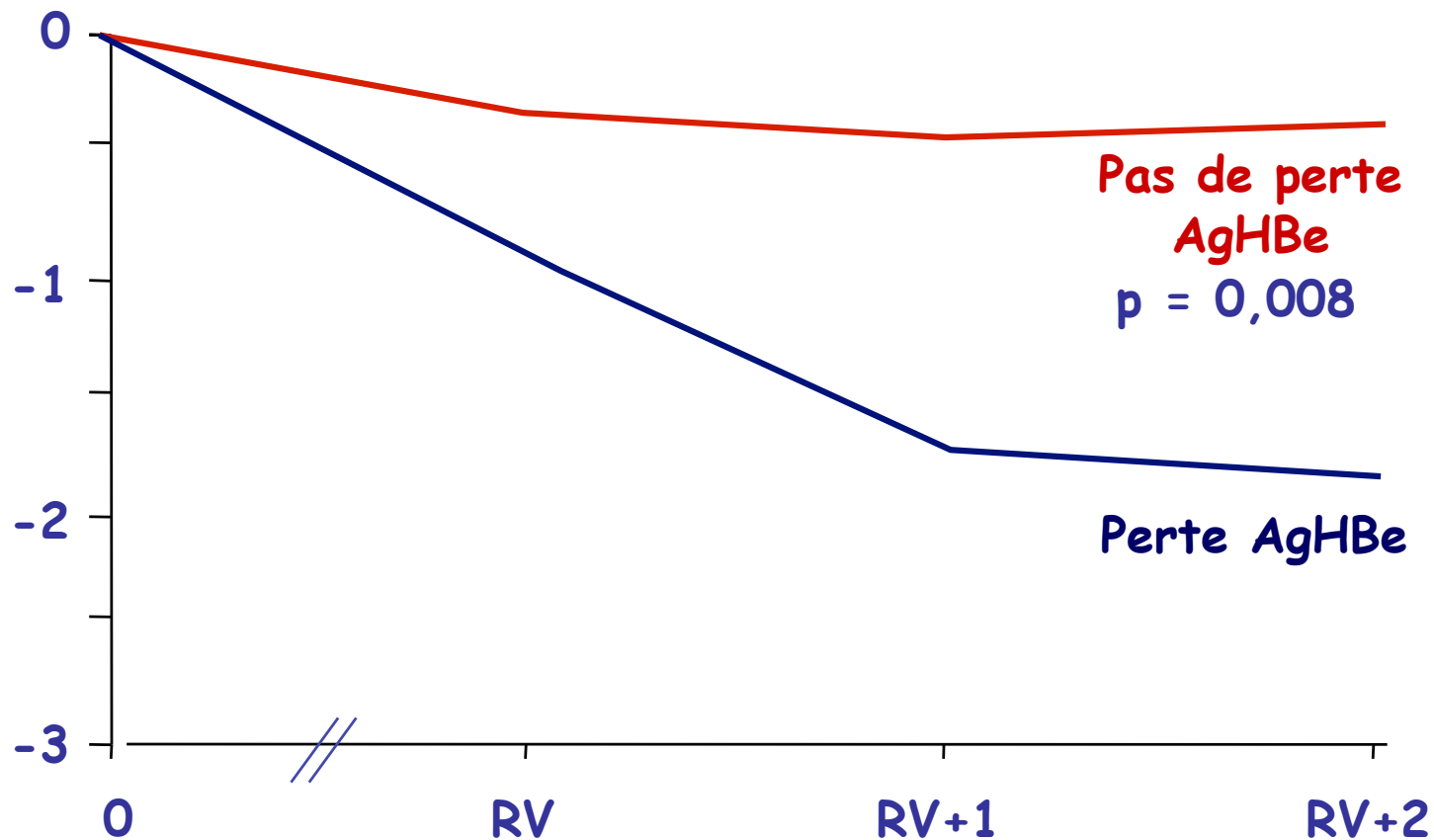
4-5 Years on Rx

* 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

Traitement 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**

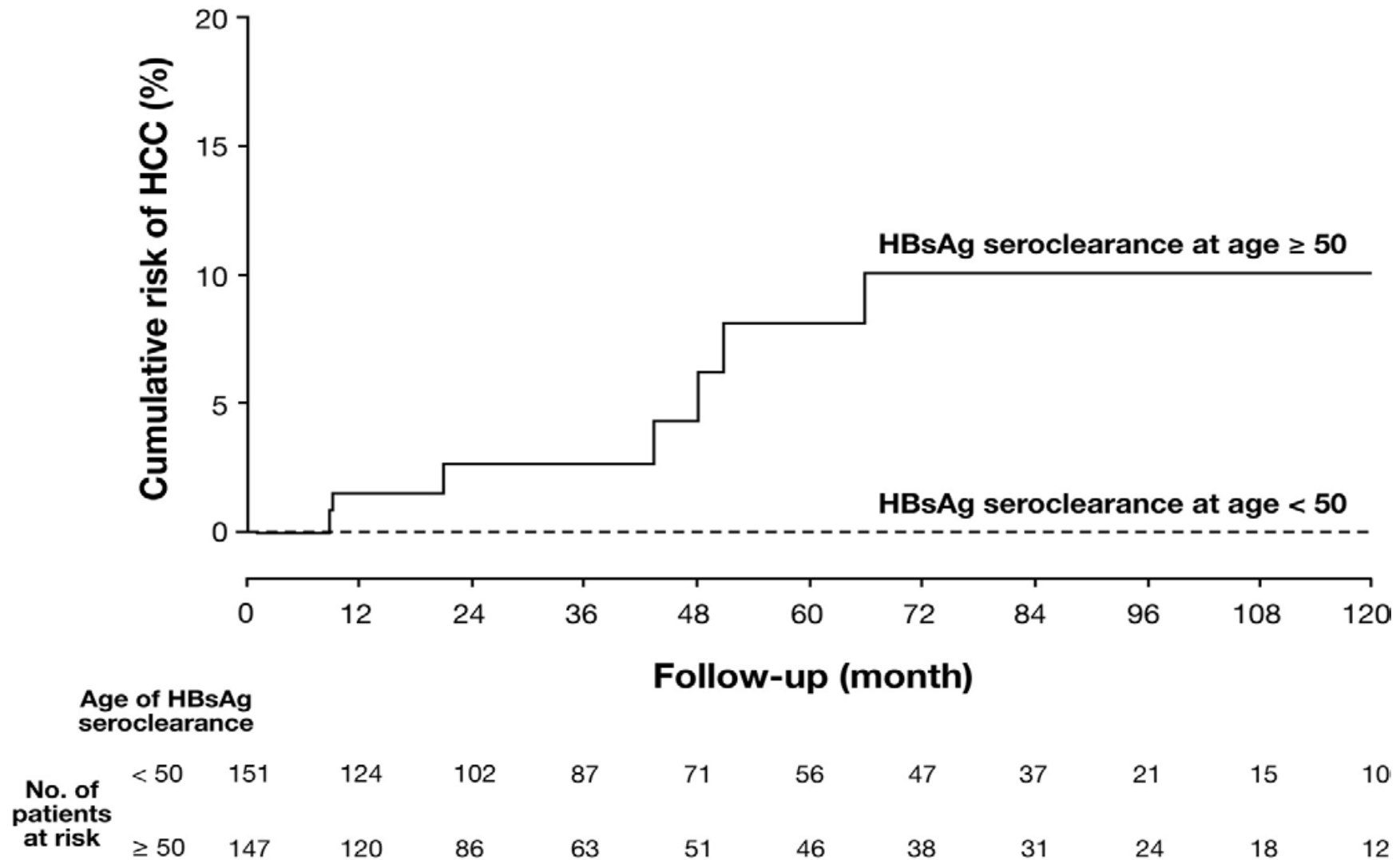


Traitement du VHB : les nucléos(t)ides pour combien de temps ? (4)

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

	AgHBe+	AgHBe-	AgHBe+ ALAT élevés
Médiane (EC)			
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





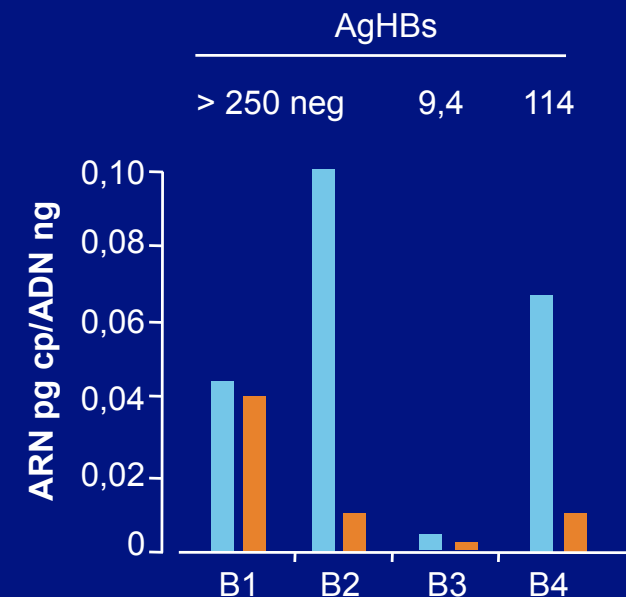
VHB : peut-on en guérir ?

20

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

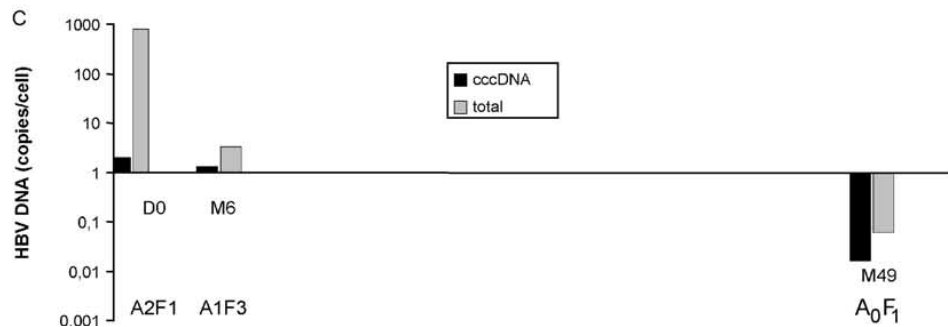
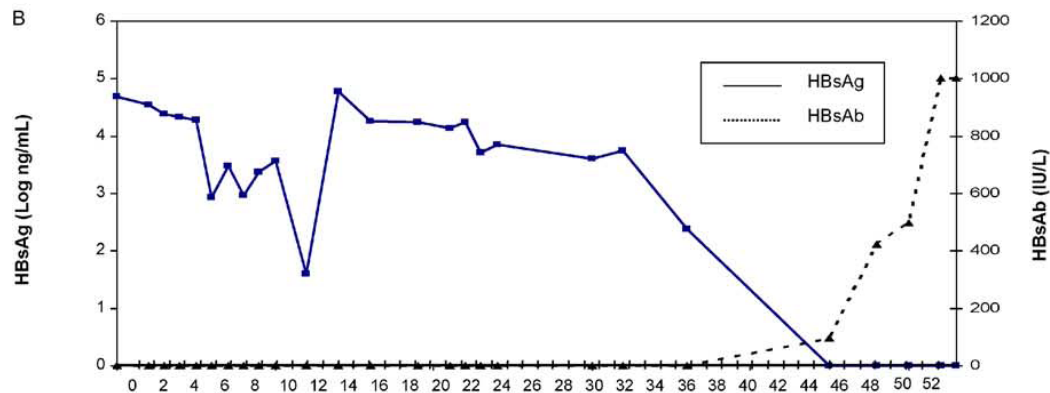
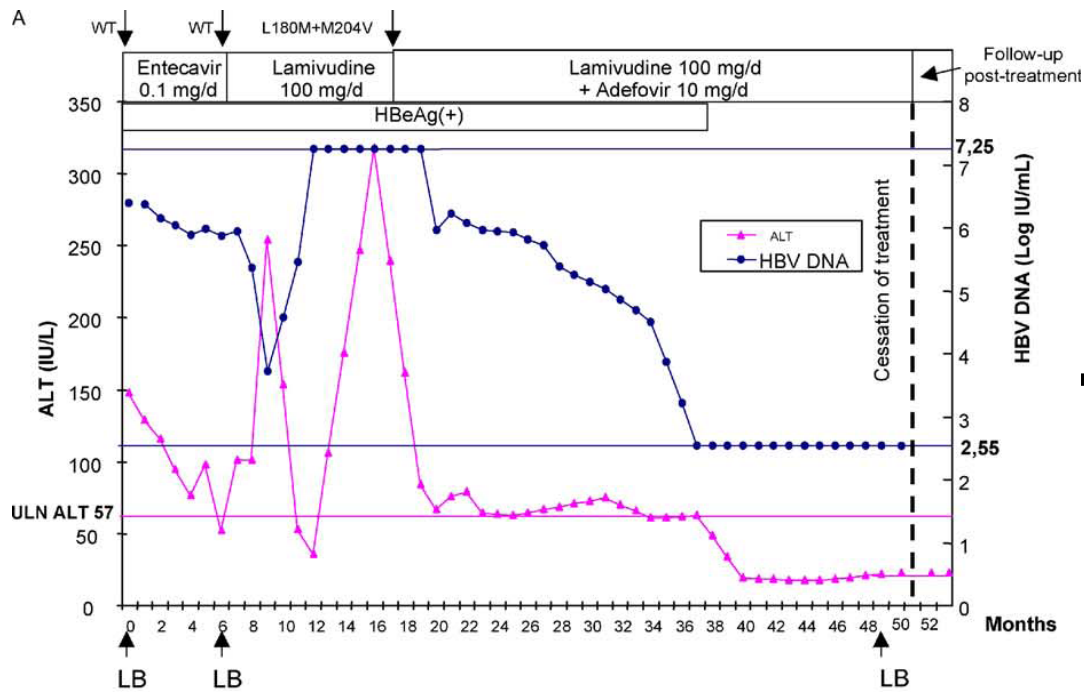


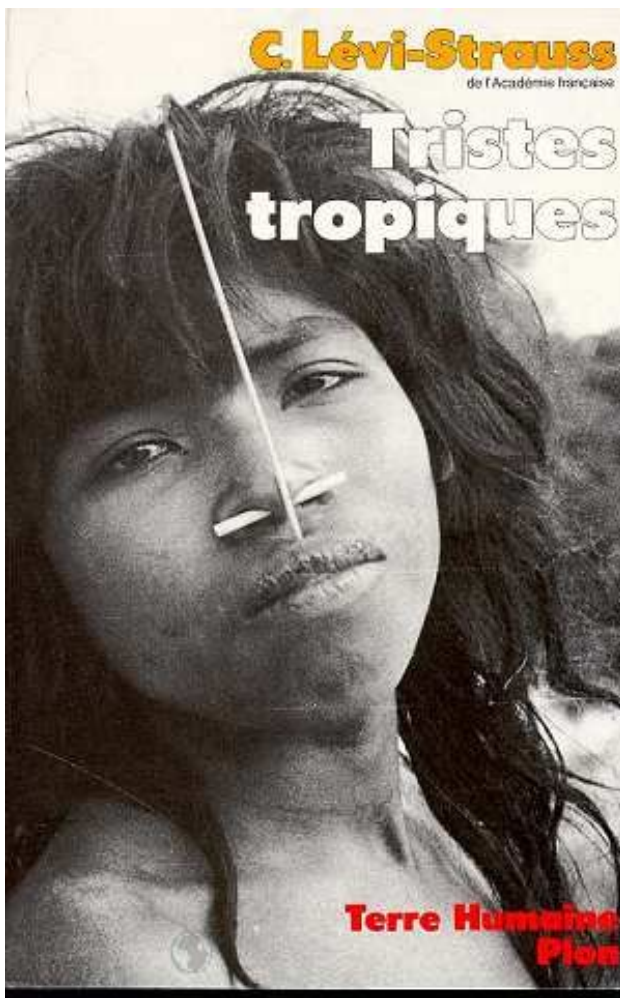
- L'ADN super-enroulé et l'ARN pré génomique du VHB persistent dans le foie des malades ayant une suppression très prolongée de la réplication virale sous lamivudine

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 ?

Séroconversion
HBs



Séroconversion
HBe

ADN VHB
négatif

1

2

3

Un nouveau podium ?

Négativation du
cccDNA



ADN VHB
négatif

Amélioration de la
fibrose
(régression de la cirrhose)

