

# **TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B**

**P Mathurin**

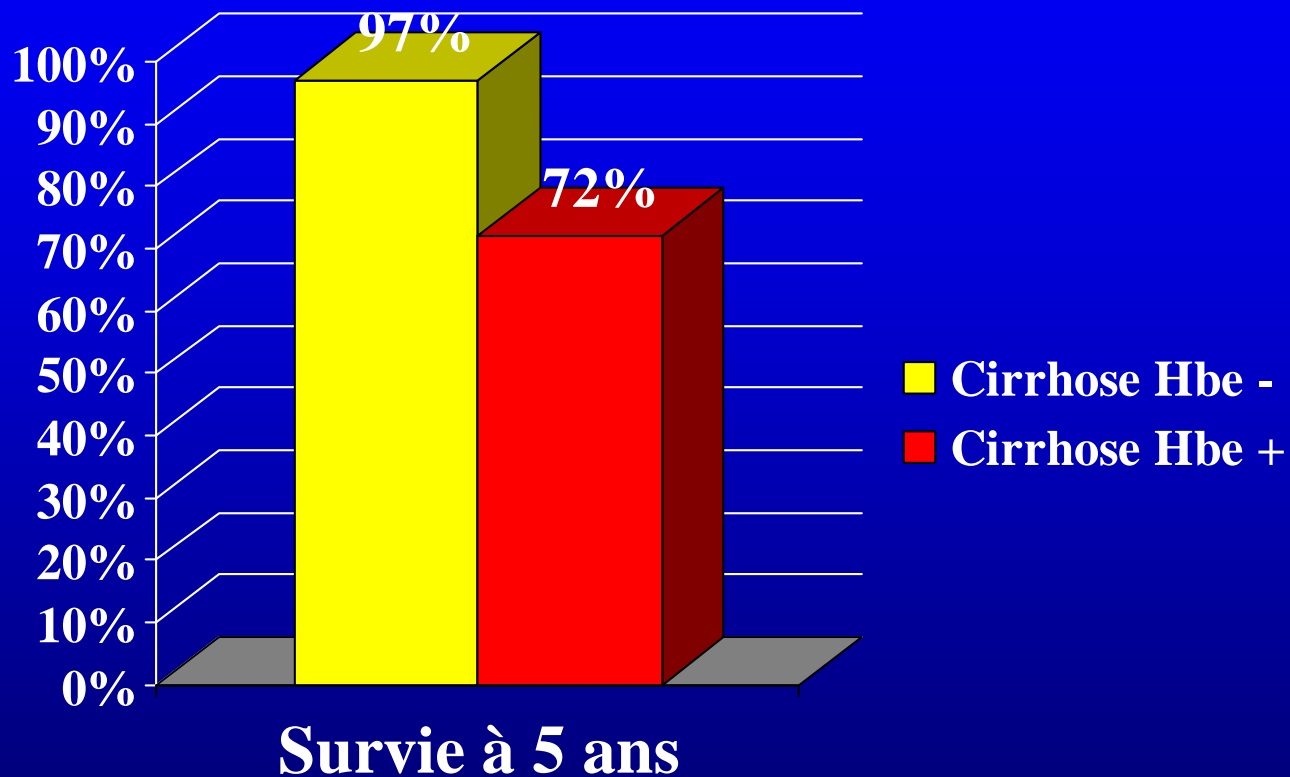
**Service d'Hépatogastroentérologie Pr Paris**

**Hôpital Claude Hurriez**

**CHRU Lille**

**CRITERES  
VIROLOGIQUES ET  
HISTOIRE NATURELLE**

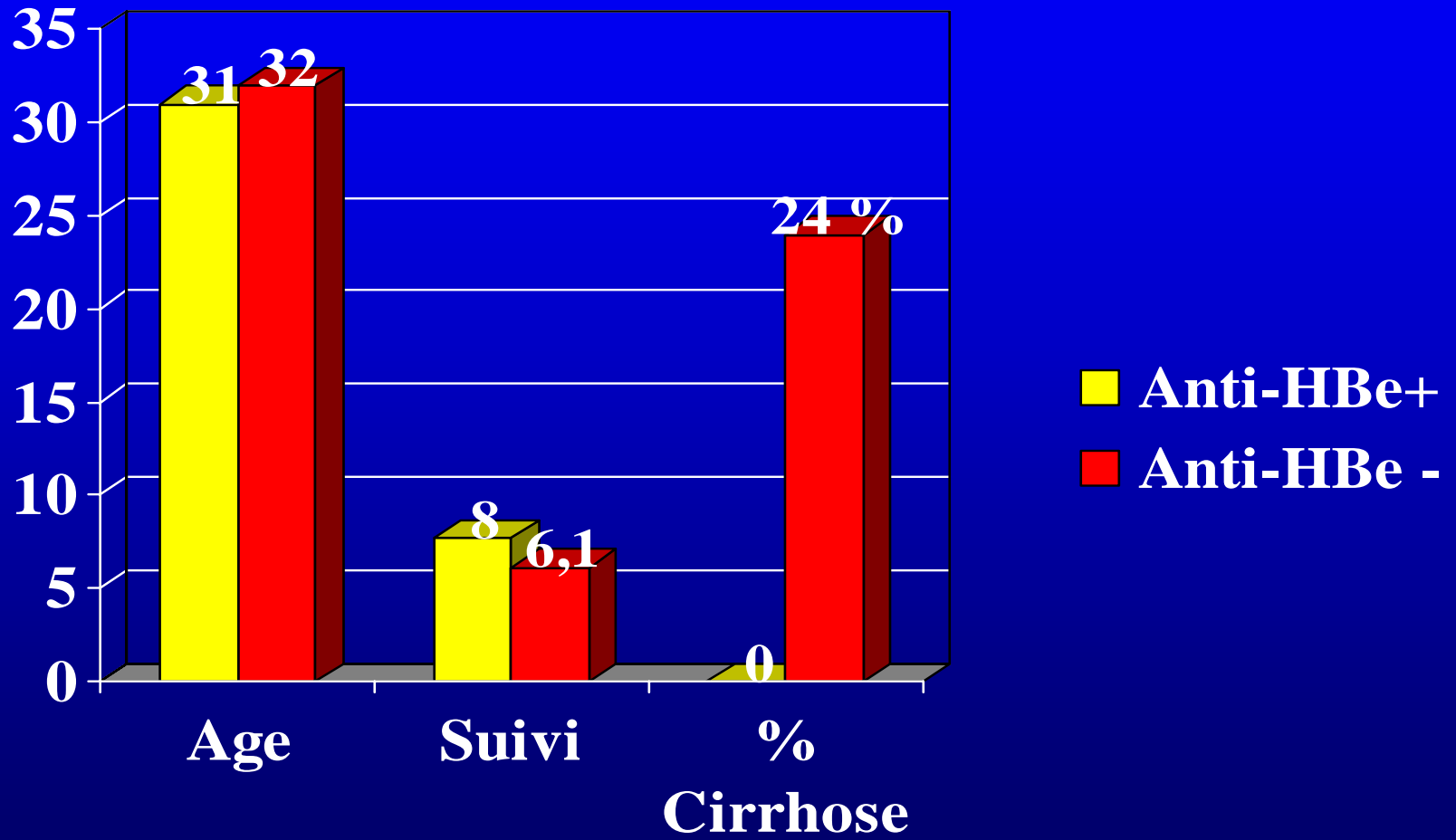
# OBJECTIF THERAPEUTIQUE: Séroconversion HBe



**Pdt le suivi : Séroconversion anti-HBe ↓↓ 50% risque décès**

# SÉROCONVERSION HBe

## Bénéfice histologique



# SÉROCONVERSION HBe

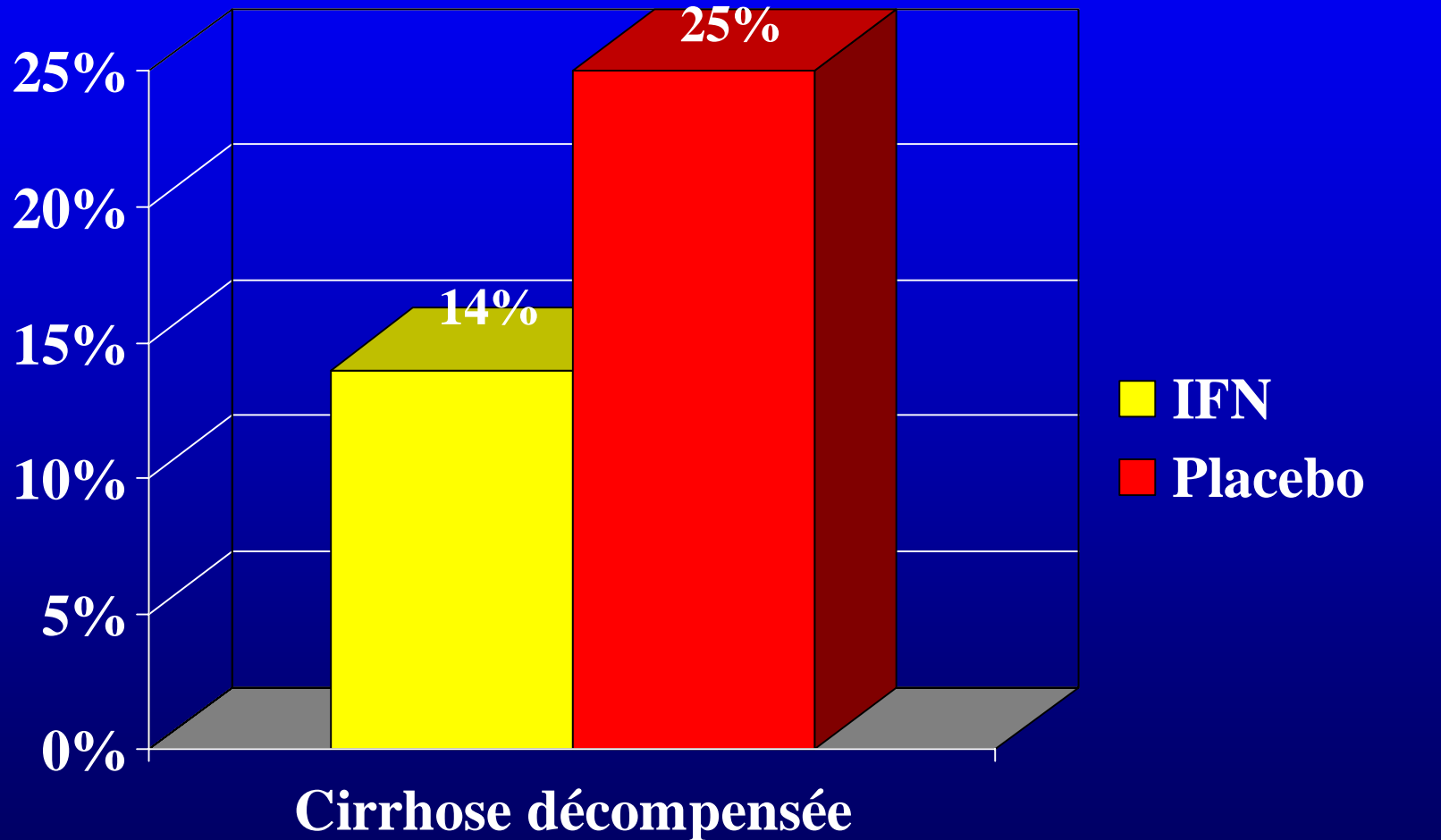
## Histoire naturelle

Facteur prédictif indépendant de maladie hépatique décompensée

| Variable                  | Risque relatif          | P           |
|---------------------------|-------------------------|-------------|
| <b>Séroconversion HBe</b> | <b>0.06 (0.01-0.61)</b> | <b>0.02</b> |
| <b>Age</b>                | <b>1.75 (1.09-2.79)</b> | <b>0.02</b> |
| <b>ALAT</b>               | <b>0.81 (0.65-1.01)</b> | <b>0.06</b> |
| Cirrhose                  | 2.9 (0.96-8.77)         | 0.06        |
| Durée infection           | 0.93 (0.76-1.13)        | 0.44        |
| Sexe                      | 0.59 (0.14-2.46)        | 0.47        |
| HBV DNA                   | 1 (0.9-1.1)             | 0.99        |

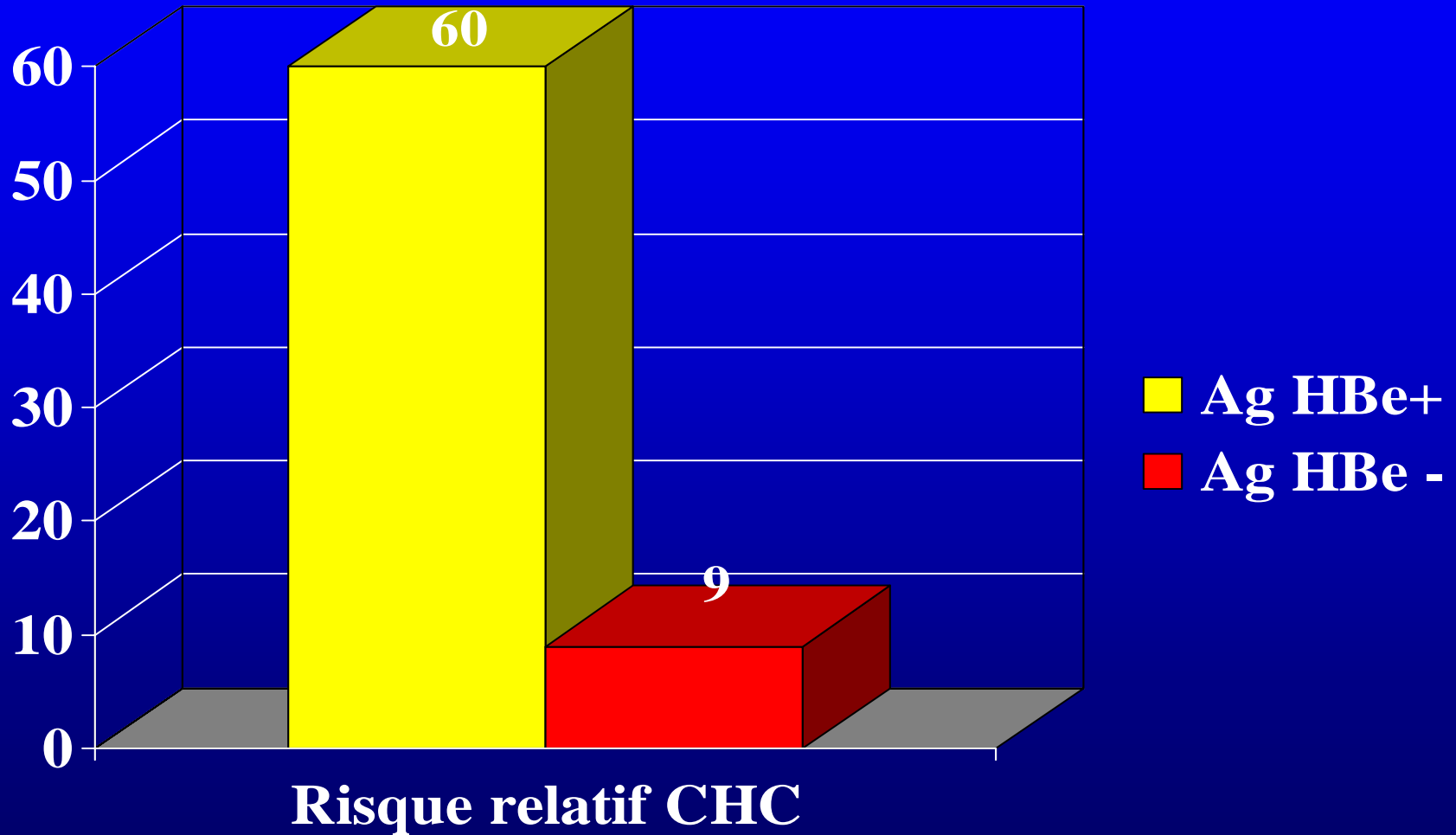
# INTERFERON

## Influence sur l'histoire naturelle



Niederau et al, N Engl J Med 1996

# Perte de l'Ag HBe Incidence du CHC

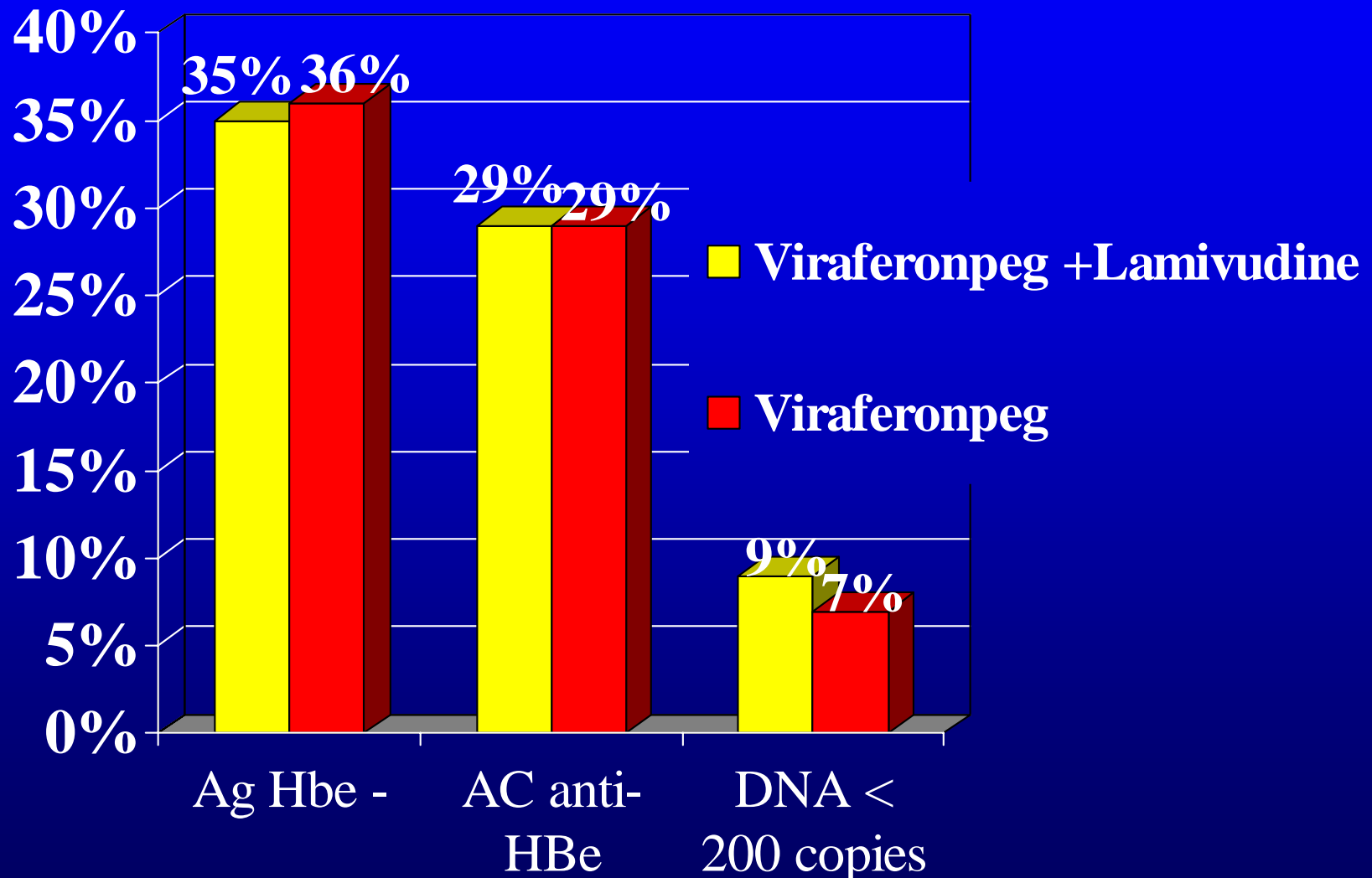


**Peg-IFN**

**DONNEES ACQUISES**

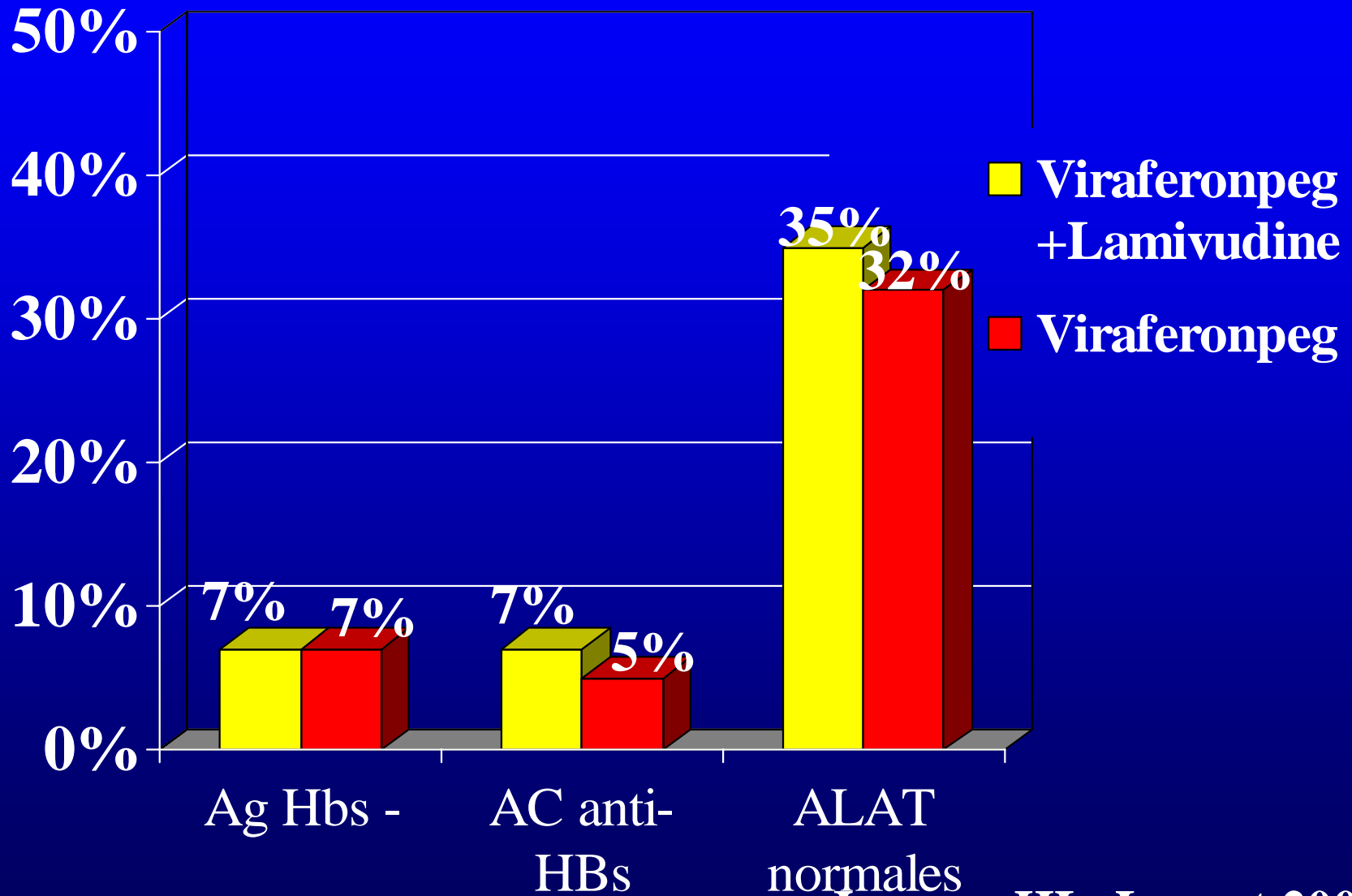
**chez les AgHBs +**

# INTERFÉRON PEGYLÉ



Janssen HL, Lancet 2005

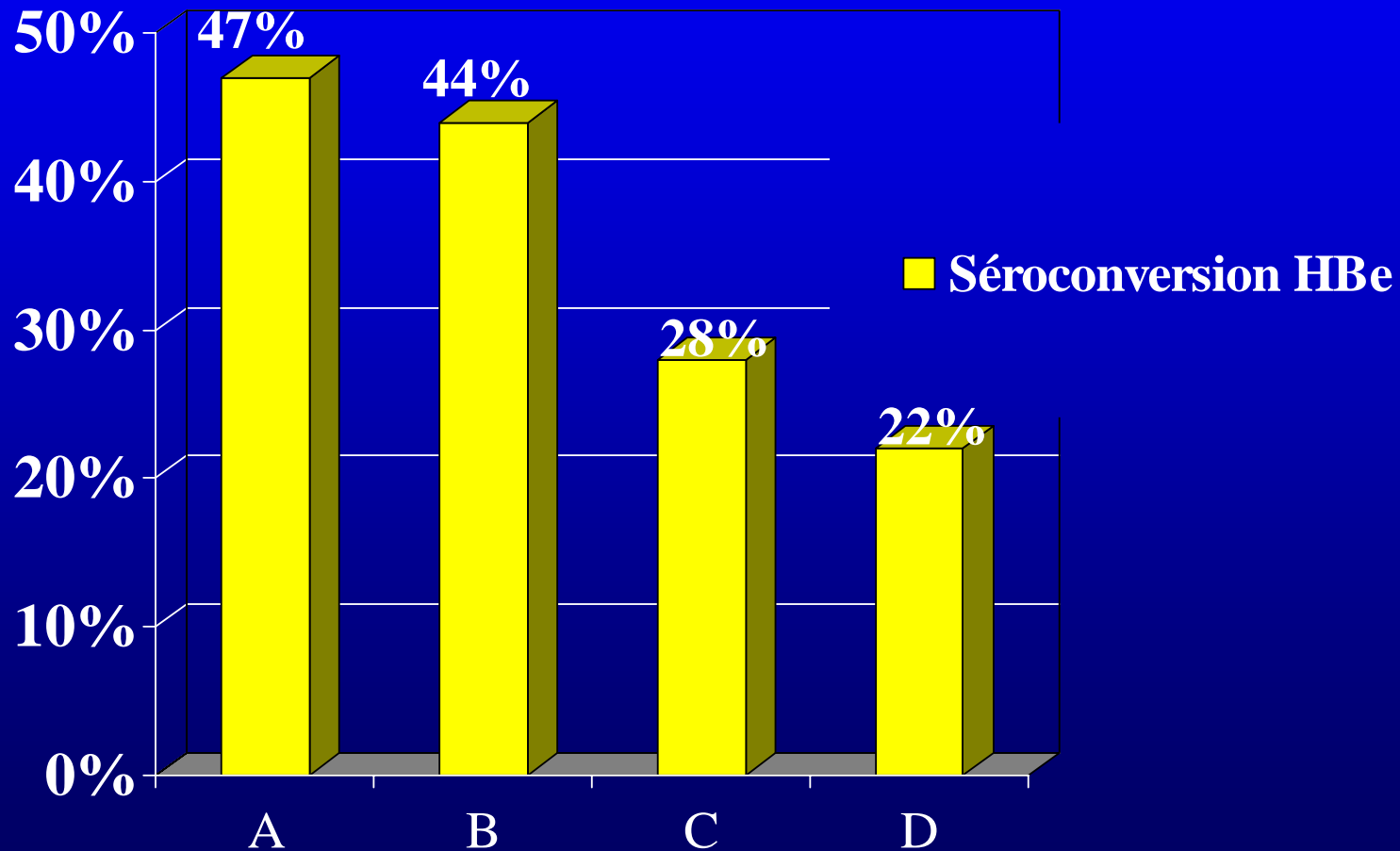
# INTERFÉRON PEGYLÉ



Janssen HL, Lancet 2005

# INTERFÉRON PEGYLÉ

## Influence génotype



Janssen HL, Lancet 2005

# INTERFÉRON PEGYLÉ

## Critères prédictifs de bonne réponse

Variables associées à la séroconversion HBe

- Taux sériques de transaminases élevés avant le traitement
- Taux faible d'ADN du virus B
- Génotype
- Absence de traitement antérieur par IFN

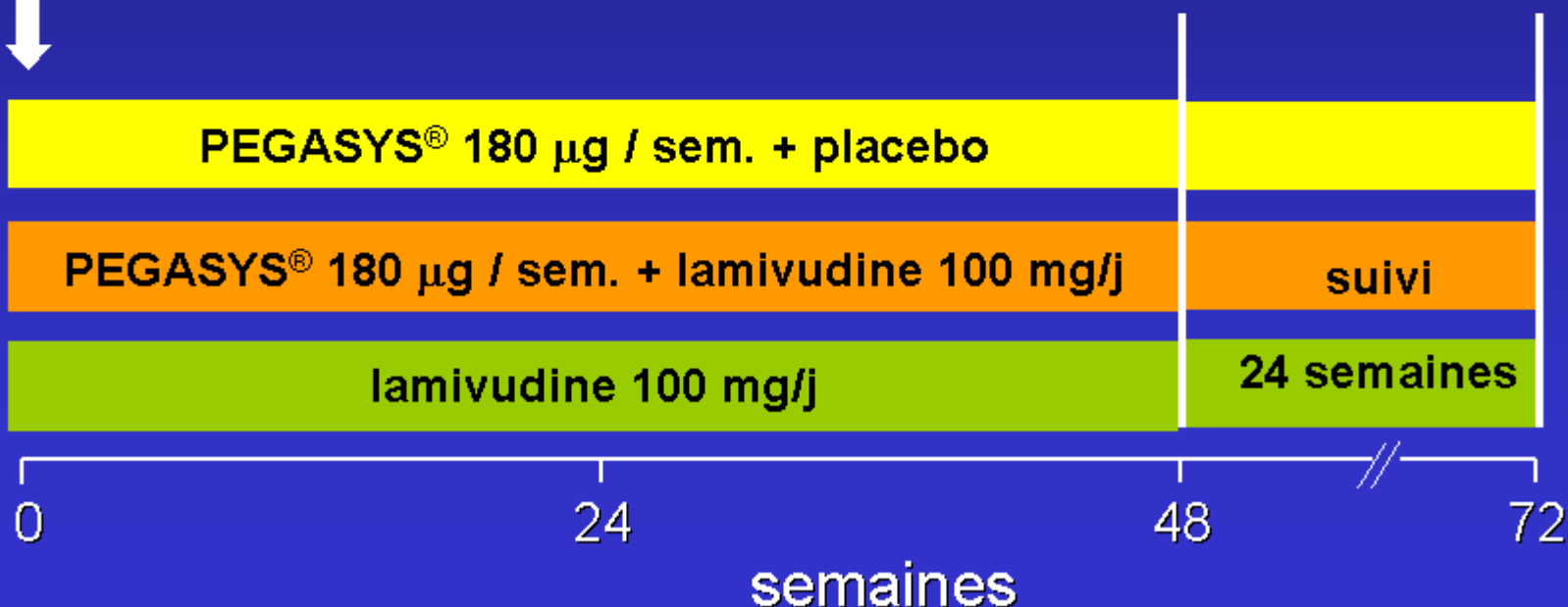
# Schéma de l'étude

Malades ayant une hépatite chronique B active  
Ag HBe positif ( 814 patients)

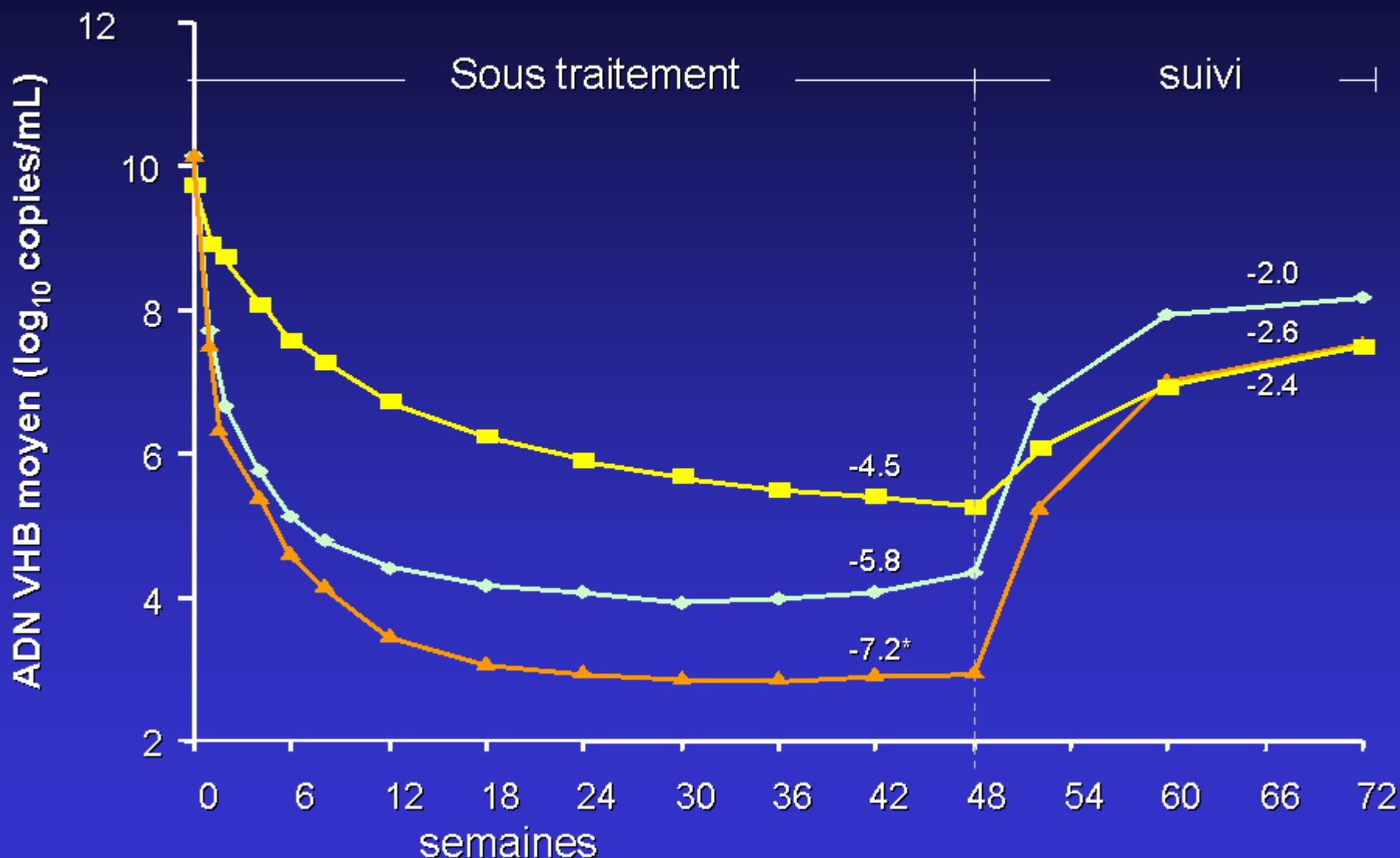
Randomisation (1; 1; 1)



48 semaines 72 semaines

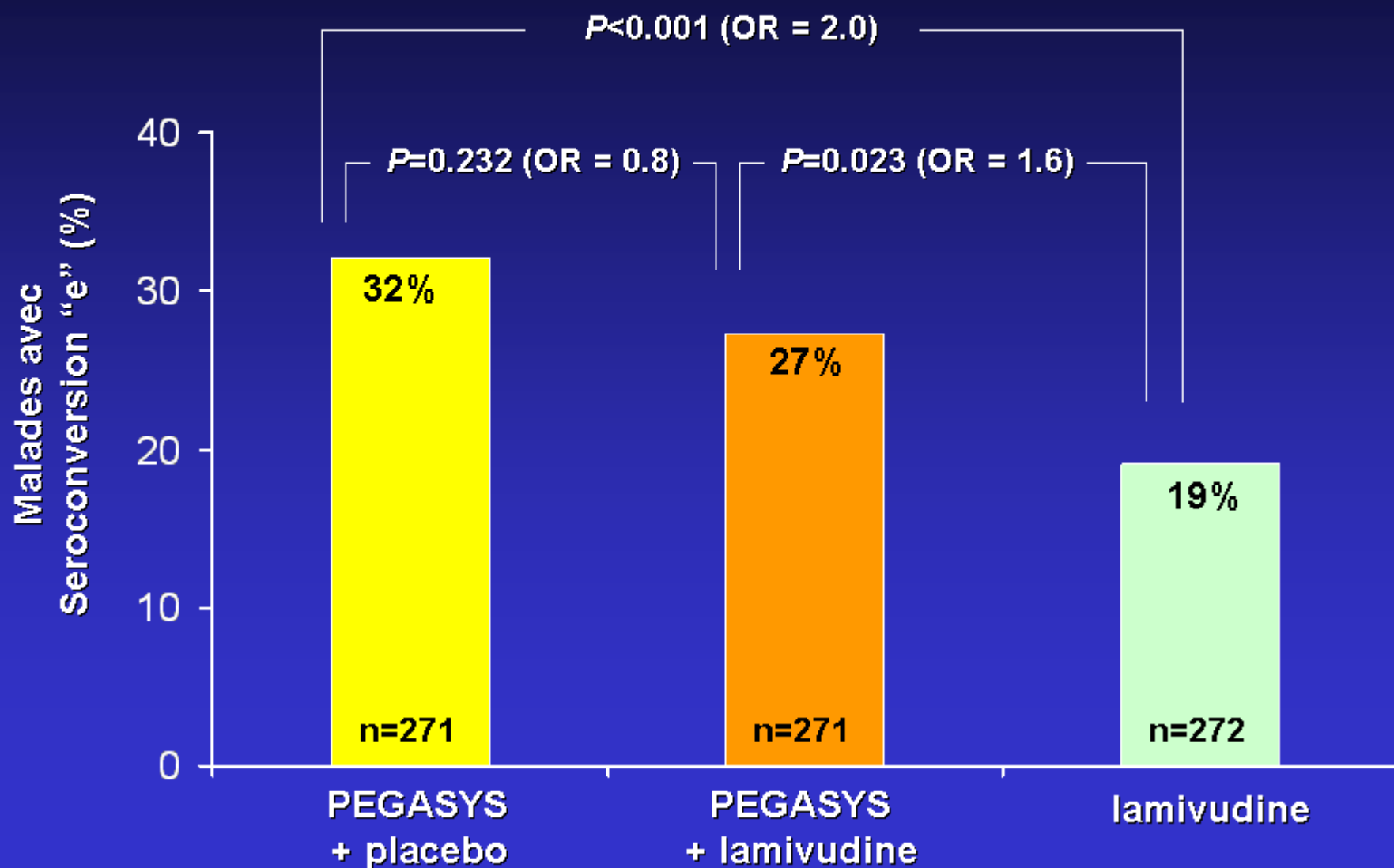


# ADN VHB : évolution au cours du traitement

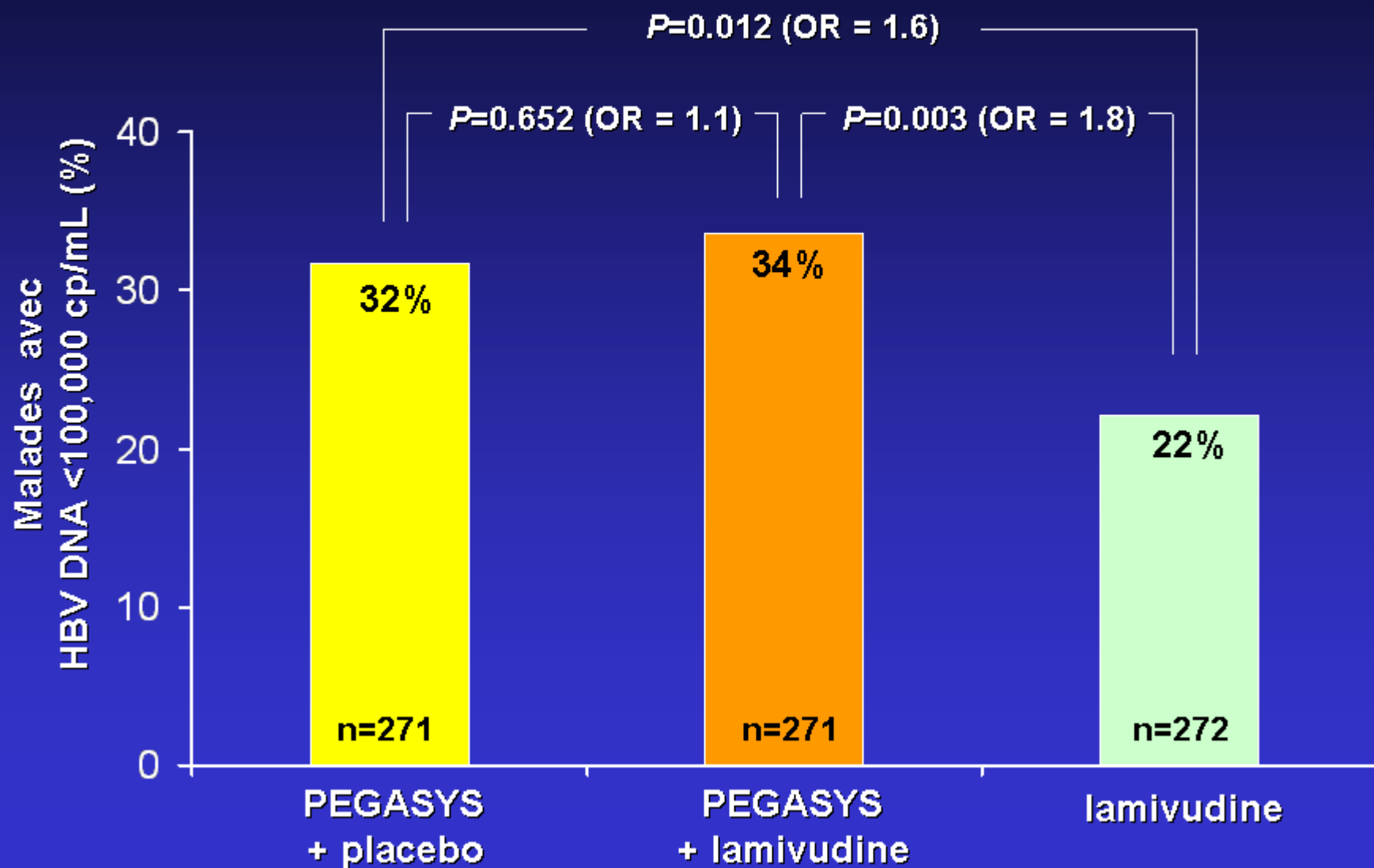


\*all numbers shown are log<sub>10</sub> reduction from baseline

# Taux de séroconversion HBe à S 72



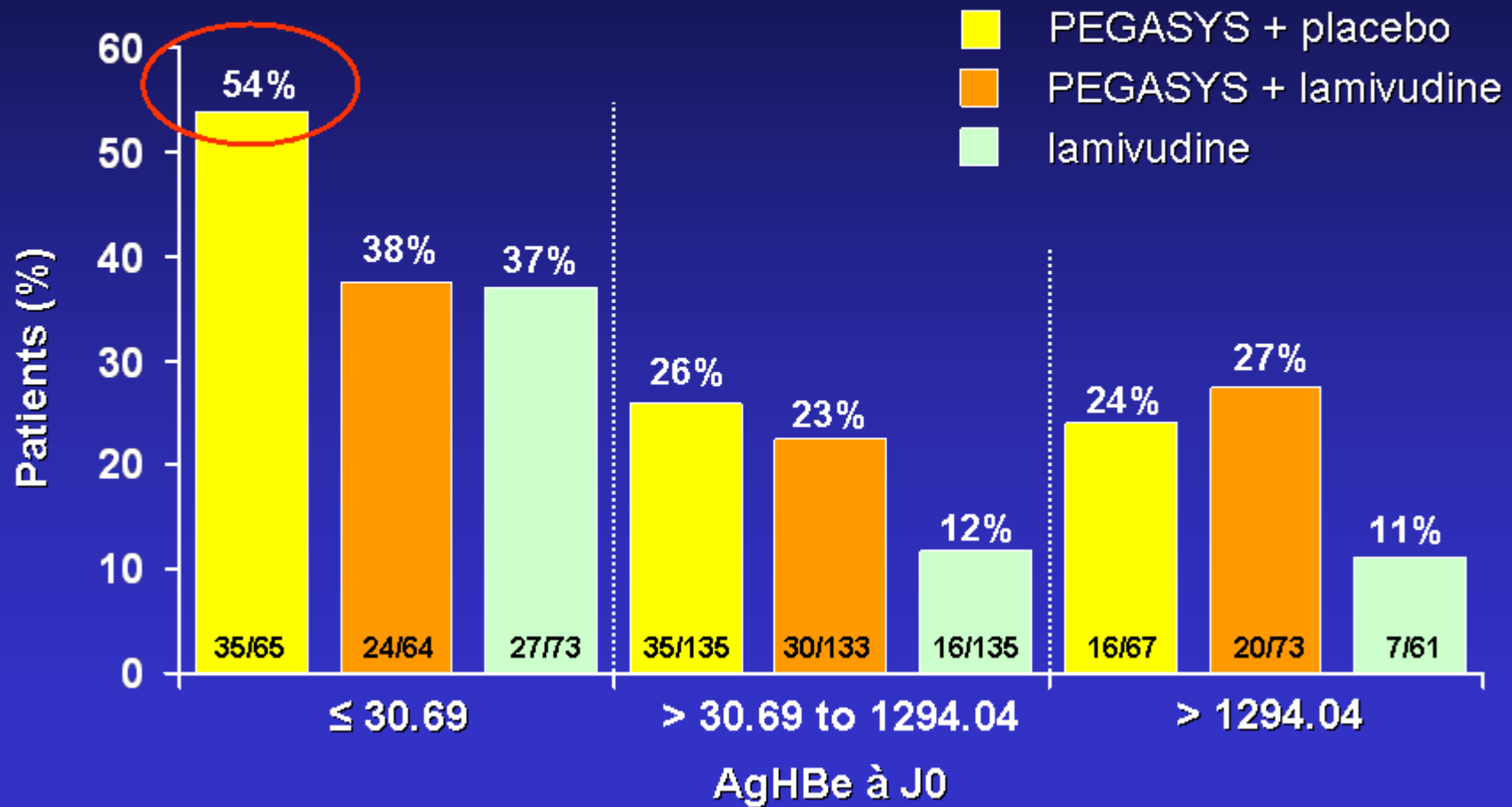
# ADN viral B < 100 000 copies/ml à S72



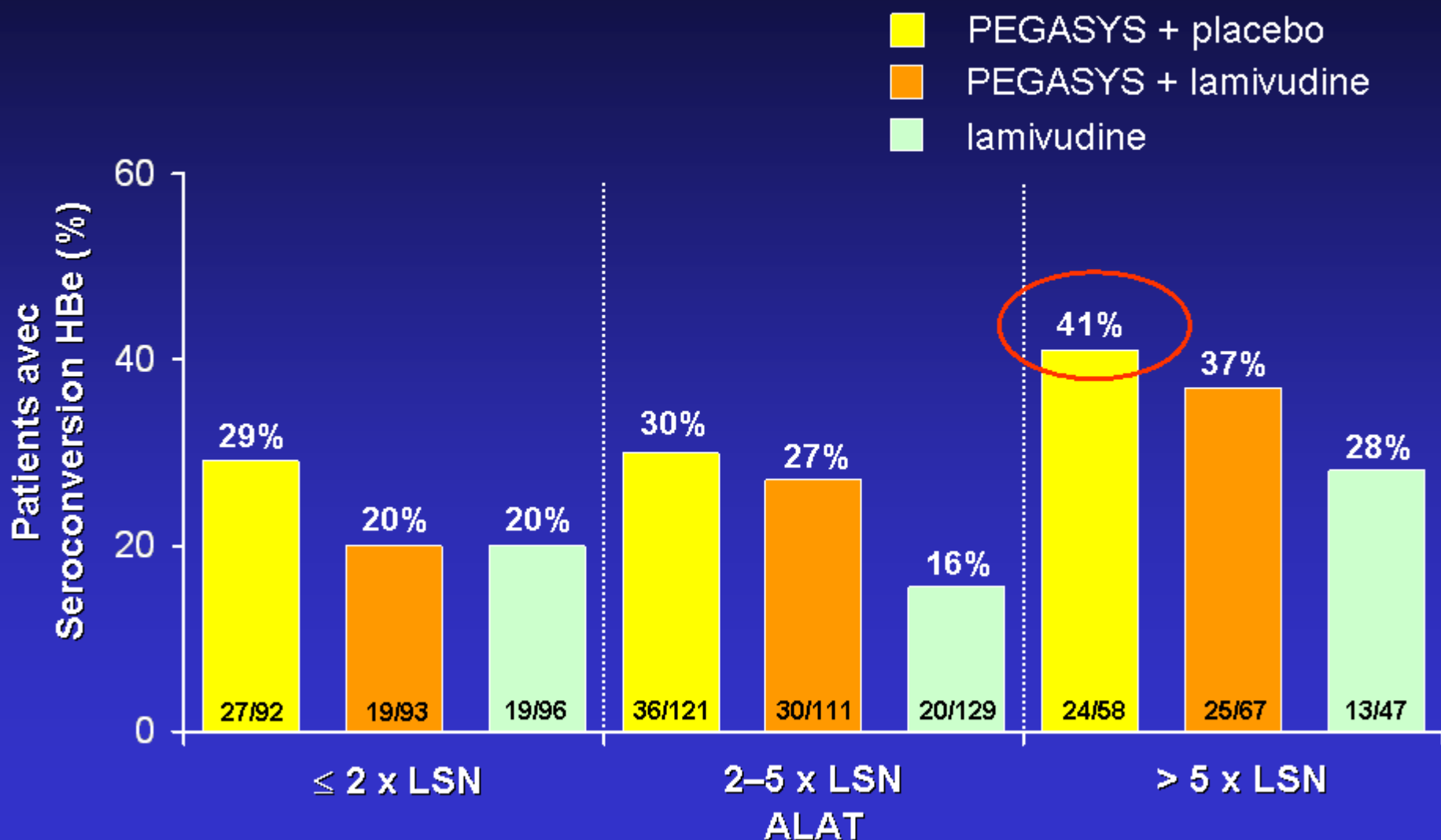
# Perte de l'AgHBs et séroconversion HBs à S 72

|                                 | PEGASYS®<br>+ placebo<br>(n= 271) | PEGASYS®<br>+ lamivudine<br>(n=271) | lamivudine<br>(n=272) |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| <b>Perte AgHBs n (%)</b>        | 9 (3 %)                           | 11 (4 %)                            | 2 (< 1 %)             |
|                                 |                                   |                                     | <i>P=0,012</i>        |
|                                 |                                   | <i>P=0,033</i>                      |                       |
| <b>Séroconversion HBs n (%)</b> | 8 (3 %)                           | 8 (3 %)                             | 0 (0 %)               |
|                                 |                                   | <i>P=0,004</i>                      |                       |

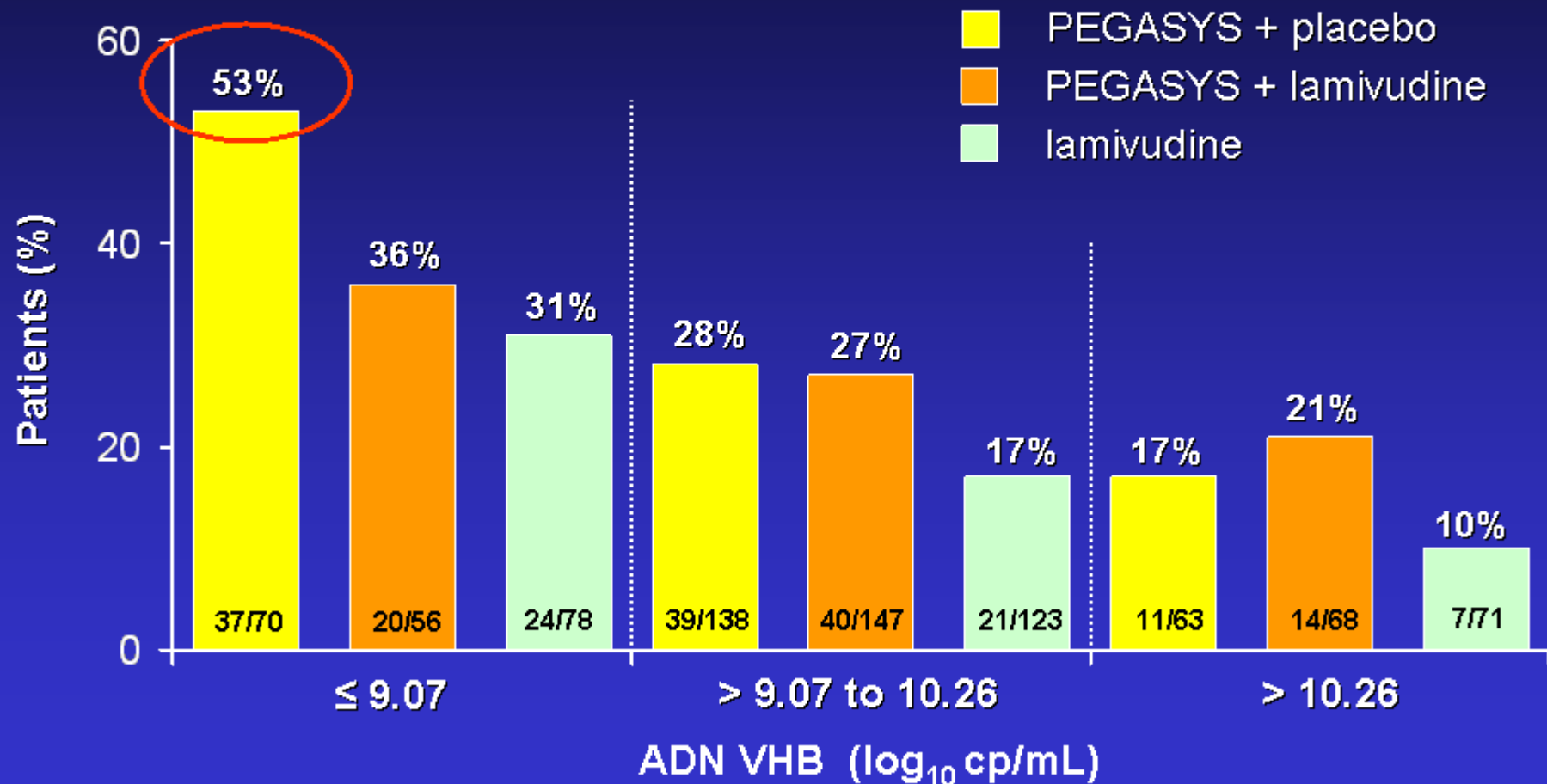
# Séroconversion HBe 24 semaines après traitement : Meilleure réponse chez les patients avec faible taux d'AgHBe



# Séroconversion HBe 24 semaines après traitement : Meilleure réponse chez les patients avec ALAT élevées



# Séroconversion HBe 24 semaines après traitement : Meilleure réponse chez les patients avec faible taux d'ADN VHB

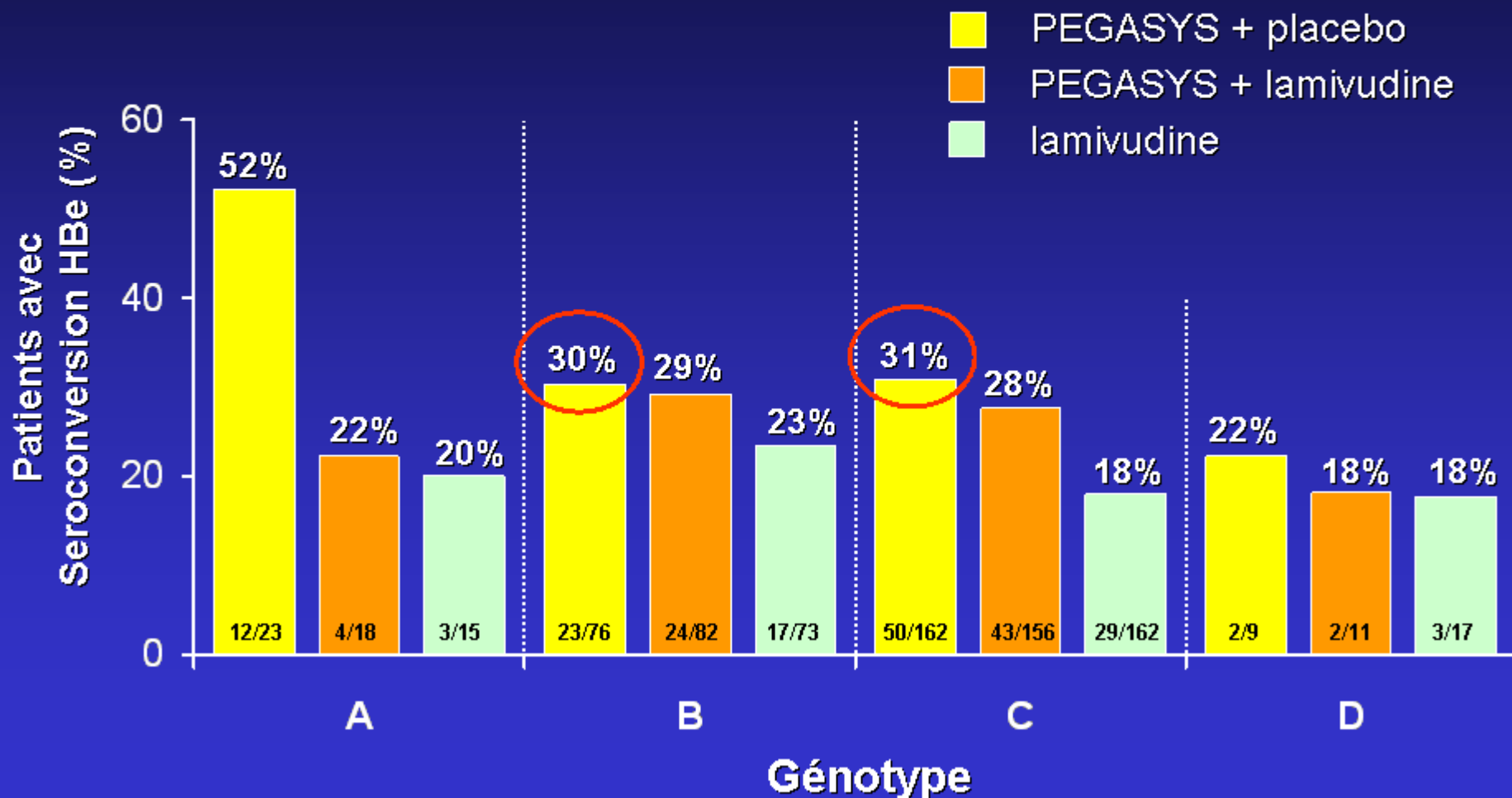


# Paramètres significativement associés à une séroconversion HBe en analyse multivariée

---

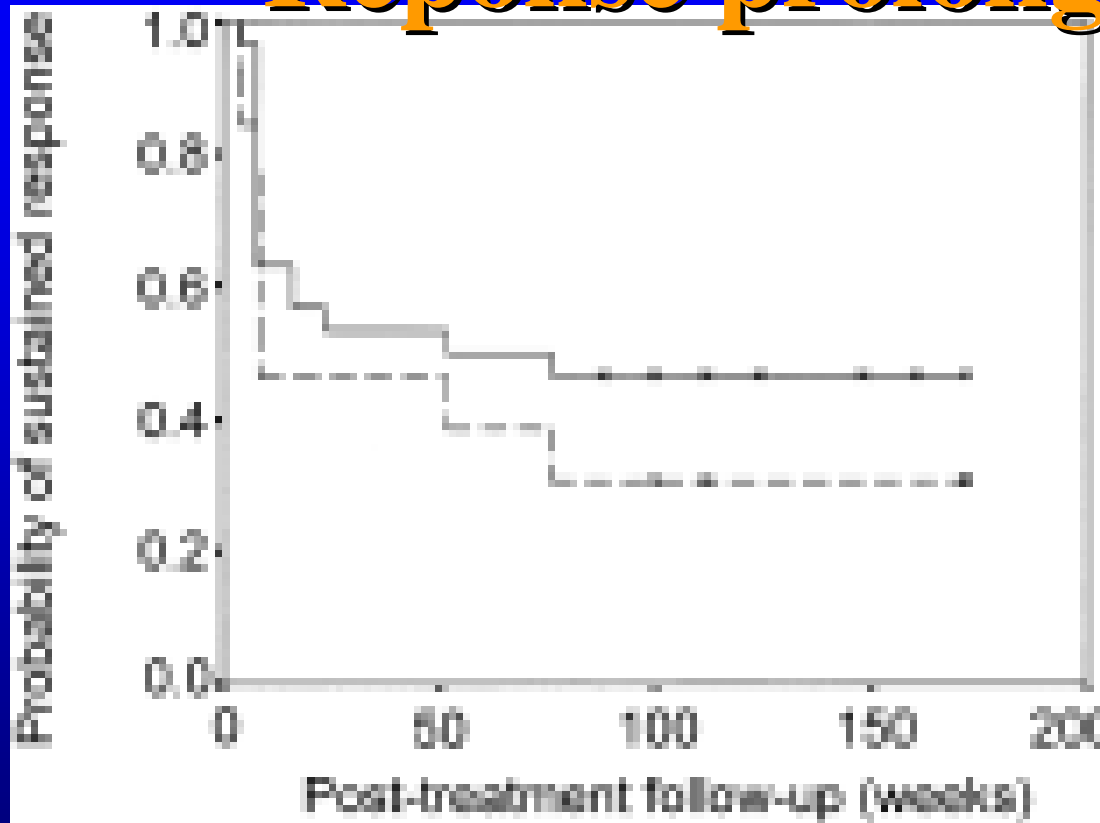
- **Traitement avec PEGASYS**
  - 2 x fois plus de chance de réponse vs LAM
- **ALAT à J0**
  - 2.7 x plus de chance de réponse pour chaque taux d'ALAT 10 fois plus élevé (ex 320 UI/L vs 32 UI/L)
- **HBV DNA à J0**
  - 20 % plus de chance de réponse pour chaque  $\log_{10}$  en moins (ex 8.5 logs vs 9.5 logs)
- **Taux d'AgHBe à J0**
  - 50 % plus de chance de réponse pour chaque  $\log_{10}$  en moins

# Séroconversion HBe 24 semaines après arrêt du traitement : Effet du Génotype



# Peg-INTERFERON

## Réponse prolongée



ViraferonPeg + lam  
lam

Number of patients assessed

|       |    |    |   |   |   |
|-------|----|----|---|---|---|
| Combo | 30 | 16 | 9 | 4 | 0 |
| Lam   | 13 | 6  | 3 | 2 | 0 |

# Peg-INTERFERON

## Réponse prolongée

|   | Sustained Responder | Non-sustained Responder | <i>P</i> Value |
|---|---------------------|-------------------------|----------------|
| Number of patients                                      | 14                  | 16                      |                |
| ALT (IU/L)  | 26.5 (14-65)        | 30 (18-65)              | 1.00           |
| Log HBV DNA (copies/mL)                                 | 3.4 ± 1.2           | 3.9 ± 0.7               | .49            |
| rtM204I/V   | 4 (29%)             | 3 (19%)                 | .57            |
| Necroinflammatory score                                 | 2 (1-5)             | 2 (0-6)                 | .34            |
| Fibrosis score  | 1 (0-6)             | 1 (0-5)                 | .87            |
| Weeks of HBeAg seroconversion before stopping treatment | 39 ± 7              | 25 ± 20                 | .090           |

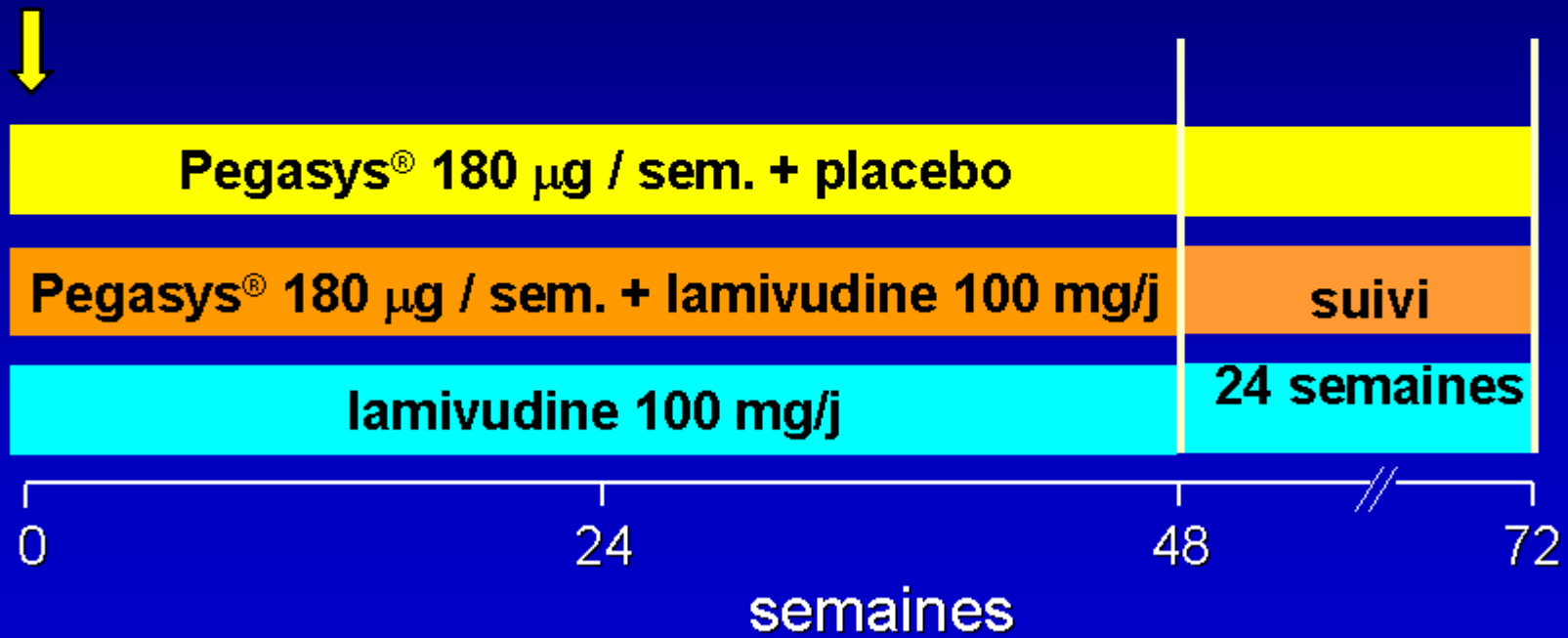
**Peg-IFN**  
**DONNEES ACQUISES**  
**chez les AgHBe -**

# Schéma de l'étude

537 malades ayant une hépatite chronique B active  
Ag HBe négatif

Randomisation (1:1:1)

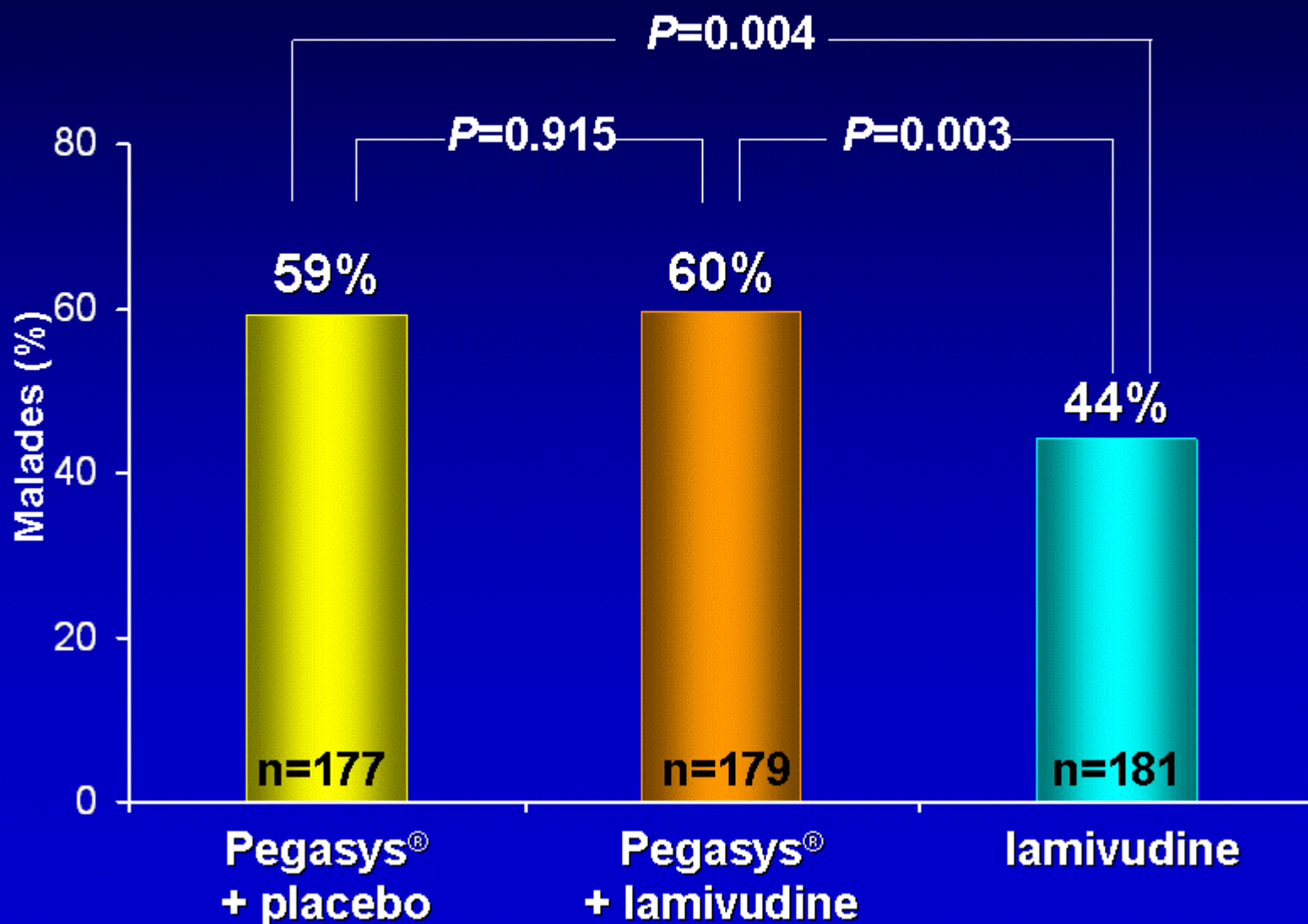
48 semaines 72 semaines



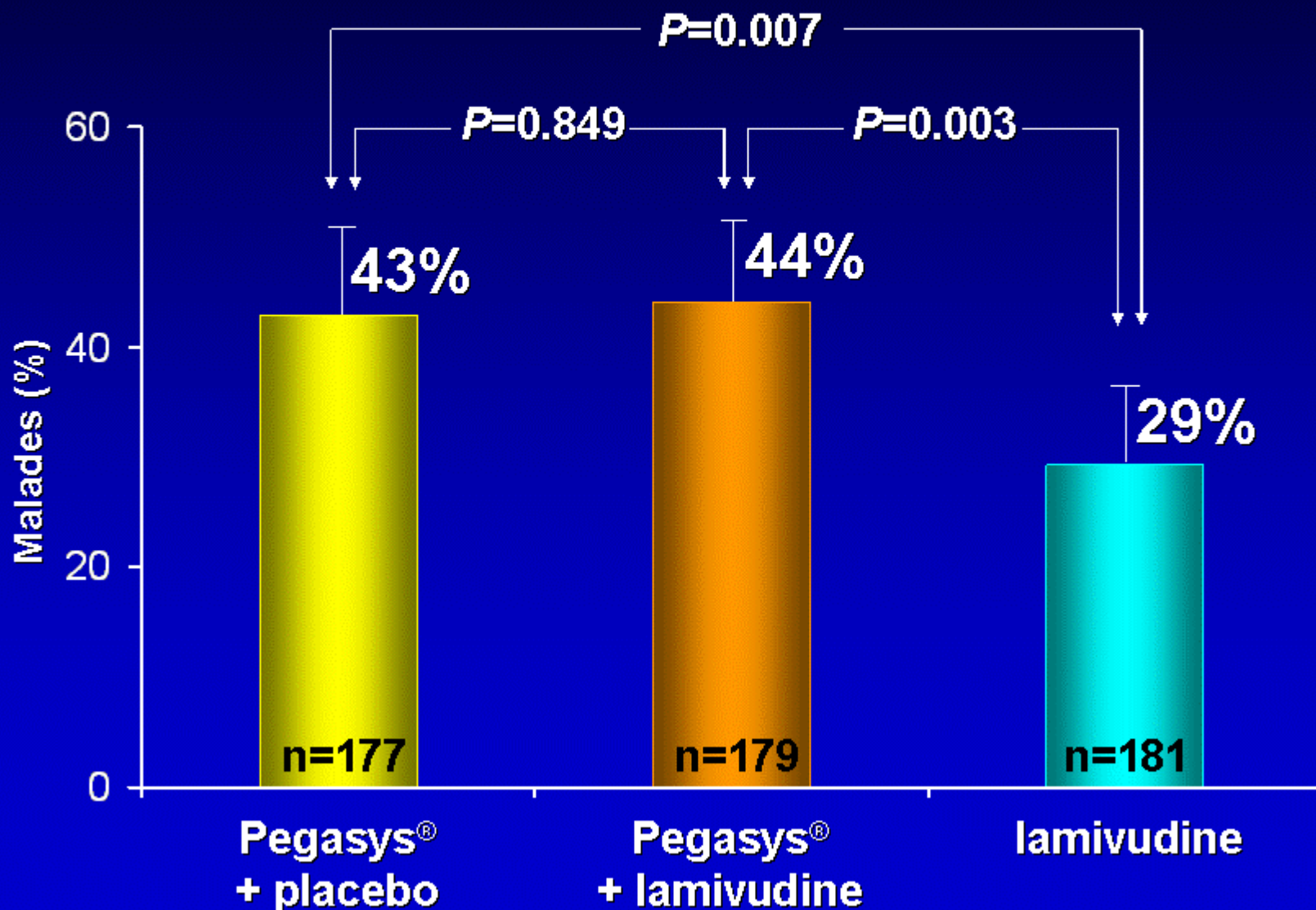
# Caractéristiques des malades

|   | <b>Pegasys®<br/>+ placebo<br/>(n=177)</b> | <b>Pegasys®<br/>+ lamivudine<br/>(n=179)</b> | <b>lamivudine<br/>(n=181)</b> |
|---|---|--|-------------------------------|
| <b>Hommes</b>                                   | <b>85 %</b>                               | <b>82 %</b>                                  | <b>86 %</b>                   |
| <b>Caucasiens</b>                               | <b>37 %</b>                               | <b>36 %</b>                                  | <b>38 %</b>                   |
| <b>Asiatiques</b>                               | <b>60 %</b>                               | <b>62 %</b>                                  | <b>61 %</b>                   |
| <b>Age moyen (ans)</b>                          | <b>40</b>                                 | <b>41</b>                                    | <b>40</b>                     |
| <b>Poids moyen (kg)</b>                         | <b>71</b>                                 | <b>70</b>                                    | <b>71</b>                     |
| <b>ALAT (x ULN)</b>                             | <b>3.1</b>                                | <b>3.0</b>                                   | <b>3.5</b>                    |
| <b>ADN viral B<br/>(log<sub>10</sub> cp/mL)</b> | <b>7.14</b>                               | <b>7.35</b>                                  | <b>7.24</b>                   |
| <b>Fibrose sévère/cirrhose</b>                  | <b>31 %</b>                               | <b>22 %</b>                                  | <b>29 %</b>                   |
| <b>TT antérieur LAM</b>                         | <b>4 %</b>                                | <b>8 %</b>                                   | <b>5 %</b>                    |
| <b>TT antérieur IFN<math>\alpha</math></b>      | <b>6 %</b>                                | <b>10 %</b>                                  | <b>8 %</b>                    |

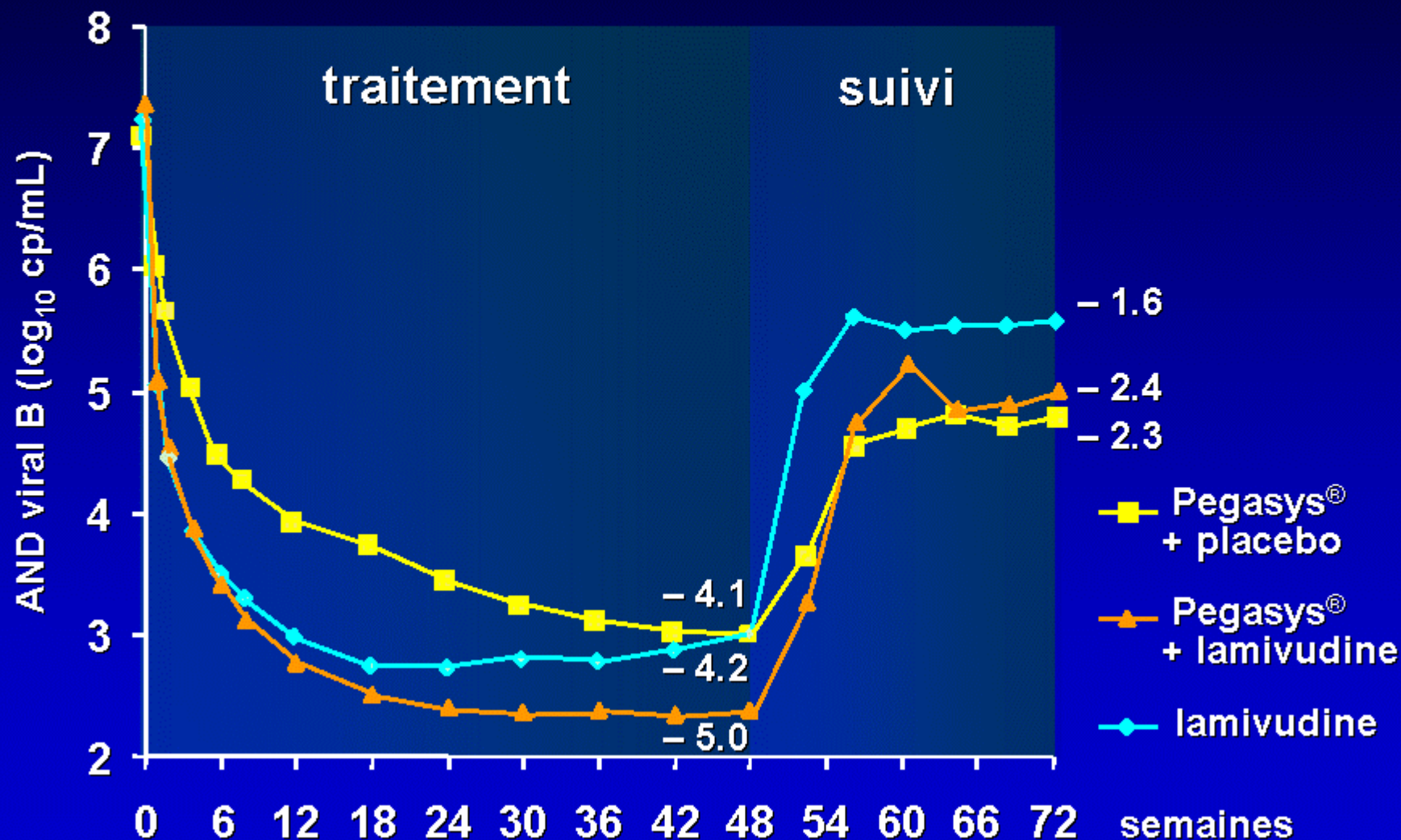
# Normalisation des ALAT à la fin du suivi (S 72)



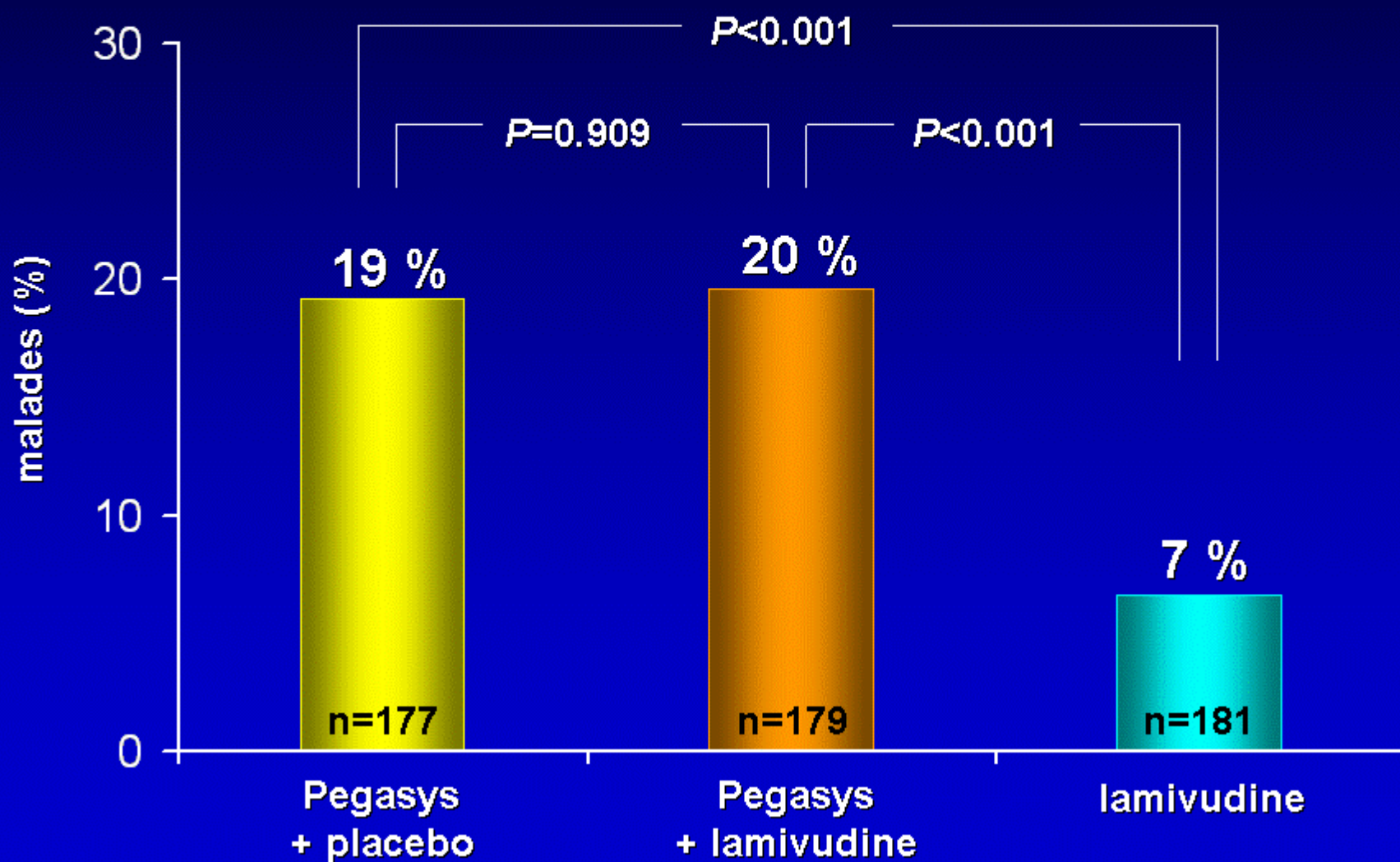
# ADN viral B < 20 000 copies/ml à la fin du suivi (S 72)



# ADN VHB au cours de l'étude



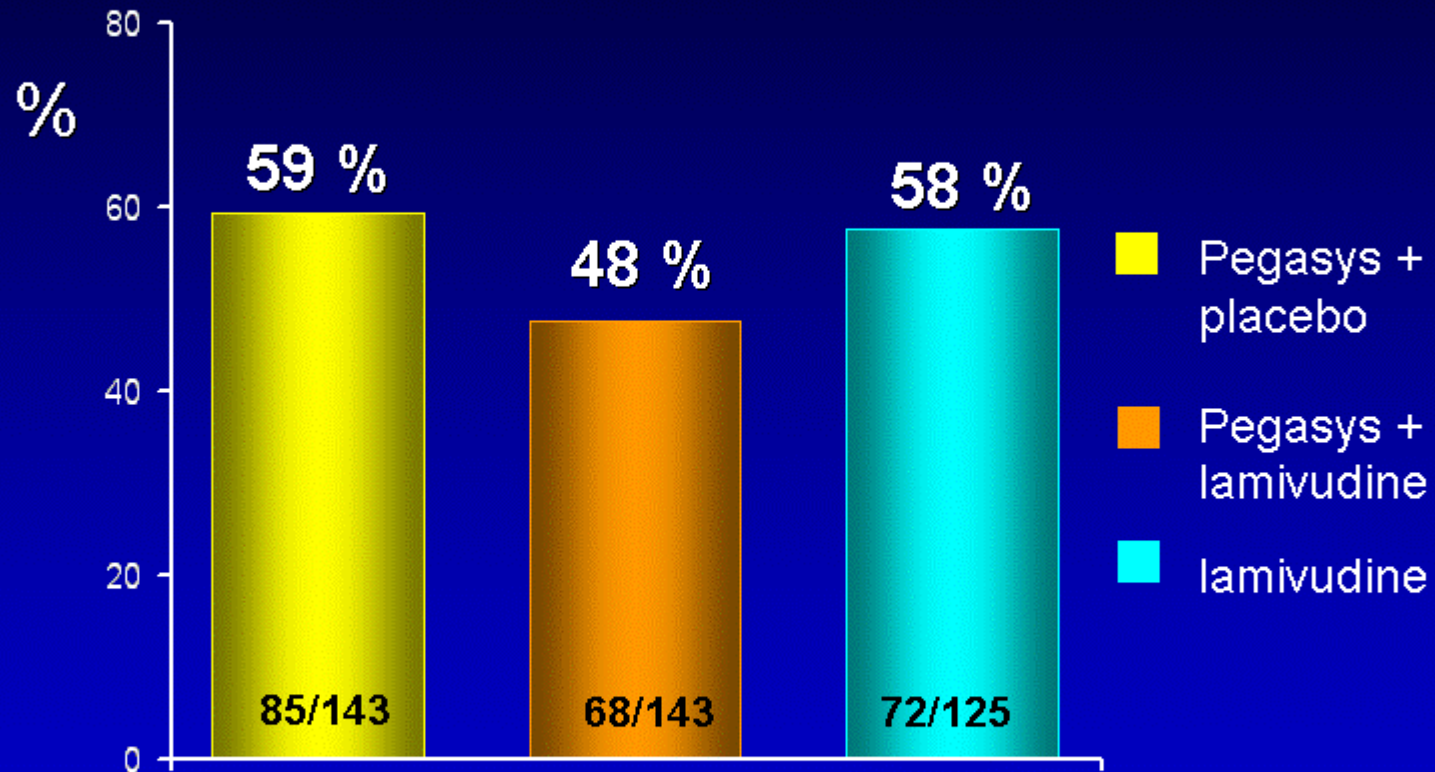
# ADN VHB < 400 copies/ml (S 72)



# Perte de l'AgHBs et Séroconversion HBs à la fin du suivi (S 72)

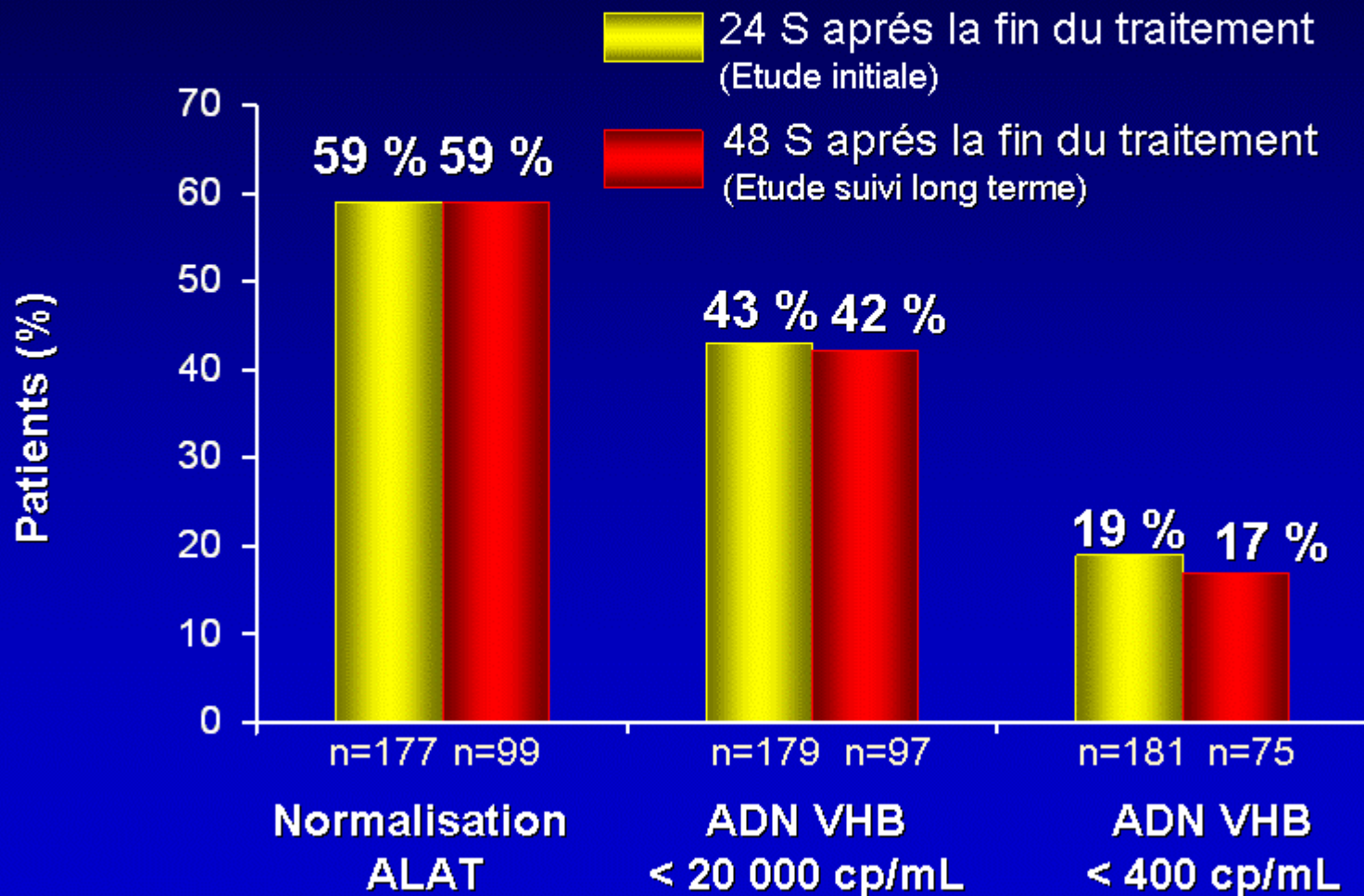
|                                 | <b>Pegasys®<br/>+ placebo<br/>(n=177)</b> | <b>Pegasys®<br/>+ lamivudine<br/>(n=179)</b>     | <b>lamivudine<br/>(n=181)</b> |
|---------------------------------|---|--|-------------------------------|
| <b>Perte AgHBs n (%)</b>        | <b>7 * (4%)</b>                           | <b>5 ** (3%)</b>                                 | <b>0 (0%)</b>                 |
| <b>Séroconversion HBs n (%)</b> | <b>5 (3%)</b>                             | <b>3 (2%)</b>                                    | <b>0 (0%)</b>                 |
|                                 |   | ┌────────────────── P=0.029 ───────────────────┐ |                               |

# Réponse histologique\* (S 72)

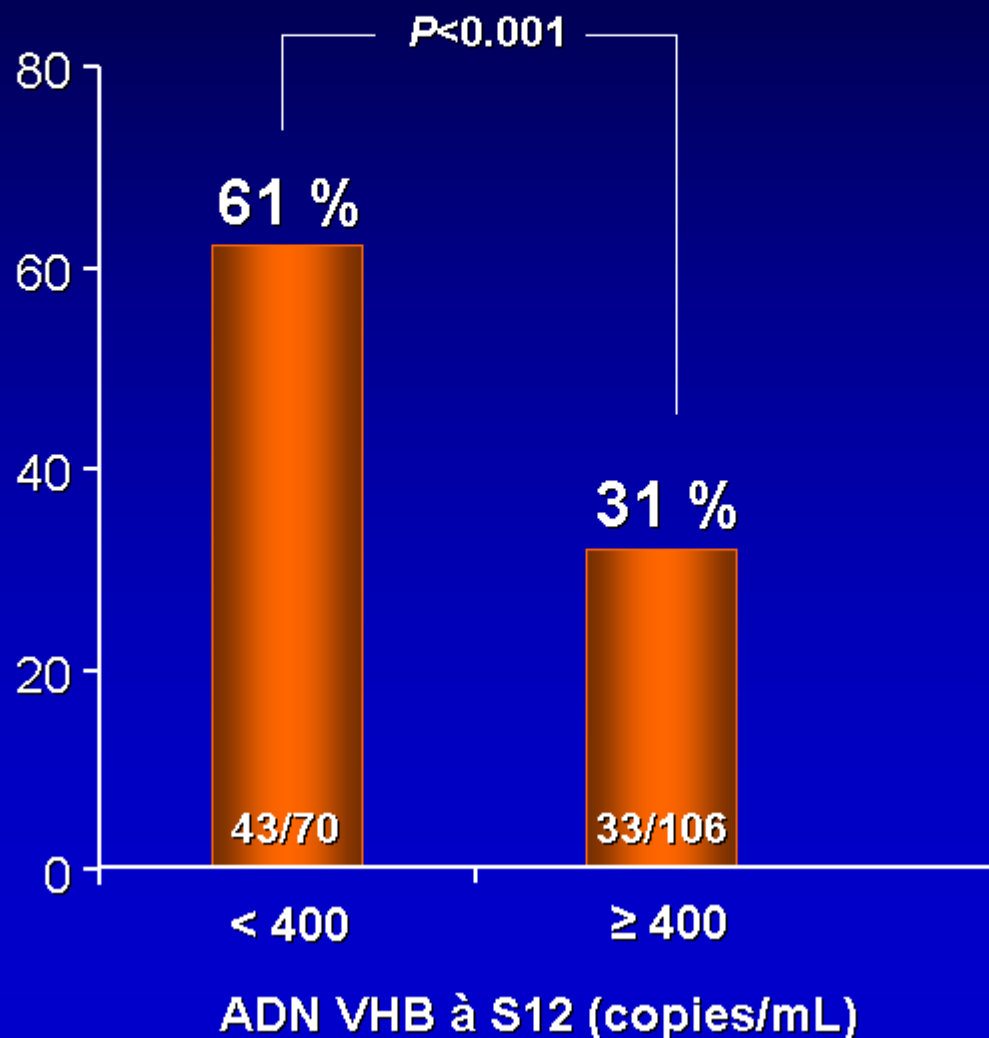


\* Réduction du score (Ishak)  $\geq 2$  points

# Réponse 24 et 48 semaines après la fin du traitement par PEGASYS®



# Relation entre réponse virologique à S12 et à S72 (ADN VHB < 20 000 copies/mL)



# Malades AgHBe négatif : facteurs prédictifs de la réponse biochimique et virologique sous traitement

---

**Malades ayant à S12**

```
graph TD; A[Malades ayant à S12] --> B[Diminution < 1 log]; A --> C[ADN VHB > 7 log];
```

**Diminution < 1 log**

**ADN VHB > 7 log**

**80 % de probabilité de  
ne pas obtenir de réponse  
prolongée**

# CONCLUSION

Ne pas oublier le bénéfice du malade en terme d'histoire naturelle

La sélection des patients doit prendre en compte les critères prédictifs de réponse

# CONCLUSION

L'Interféron pegylé remplace l'IFN standard

**L'interféron pegylé est le traitement de première ligne de l'hépatite B**