

Pour ou contre le Peg-Interferon dans le traitement de l'hépatite chronique B : Contre

Y.Yazdanpanah
Service Universitaire des Maladies Infectieuses
et du Voyageur, C.H.Tourcoing
CNRS URA 362

Quel est l'objectif du traitement antiviral dans l'hépatite chronique B

- ◆ Diminuer la réplication du VHB afin de diminuer l'activité de l'hépatite chronique B et ainsi prévenir la progression de la fibrose et prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications

3 phases de réponse au traitement

- ◆ Diminution de la réplication virale : diminution de l'ADN VHB sérique = la fibrose se stabilise, peut régresser, mais risque de réactivation
- ◆ Diminution prolongée de la réplication virale + réponse immunitaire efficace : séroconversion HBe = clairance des hépatocytes infectés, mais risque de réactivation (faible)
- ◆ Interruption complète de la réplication virale : séroconversion HBe, négativation de l'Ag HBs = activité de l'hépatite chronique disparaît

2 stratégies thérapeutiques

- ◆ Un traitement de durée limitée : interféron – réponse prolongée
- ◆ Un traitement de longue durée : analogues nucléosidiques ou nucléotidiques – réponse maintenue

Négativation de l'Ag HBs : 24 semaines après l'arrêt du traitement

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

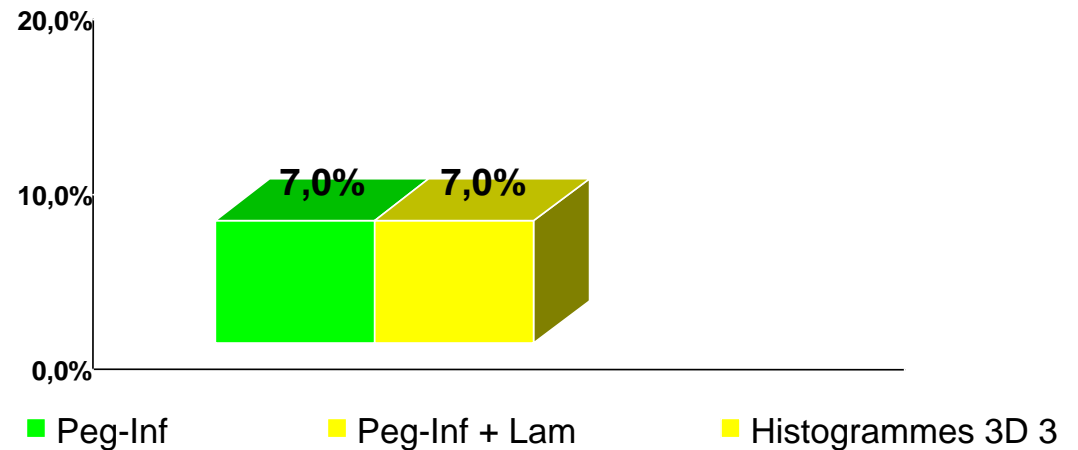
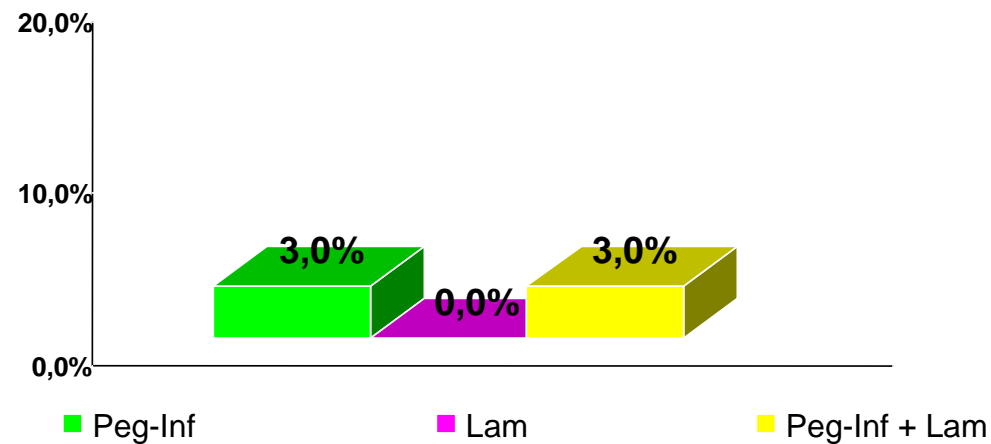
ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B

George K.K. Lau, M.D., Teerha Piratvisuth, M.D., Kang Xian Luo, M.D., Patrick Marcellin, M.D., Satawat Thongsawat, M.D., Graham Cooksley, M.D., Edward Gane, M.D., Michael W. Fried, M.D., Wan Cheng Chow, M.D., Seung Woon Paik, M.D., Wen Yu Chang, M.D., Thomas Berg, M.D., Robert Flisiak, M.D., Philip McCloud, Ph.D., and Nigel Pluck, M.D., for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group*

Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial

Harry LA Janssen, Monika van Zonneveld, Hakan Senturk, Stefan Zeuzem, Ulus S Akarca, Yilmaz Cakaloglu, Christopher Simon, Thomas MK So, Guido Gerken, Robert A de Man, Hubert G M Niesters, Pieter Zandevan, Bettina Hansen, Solko W Schalm, for the HBV 99-01 Study Group*

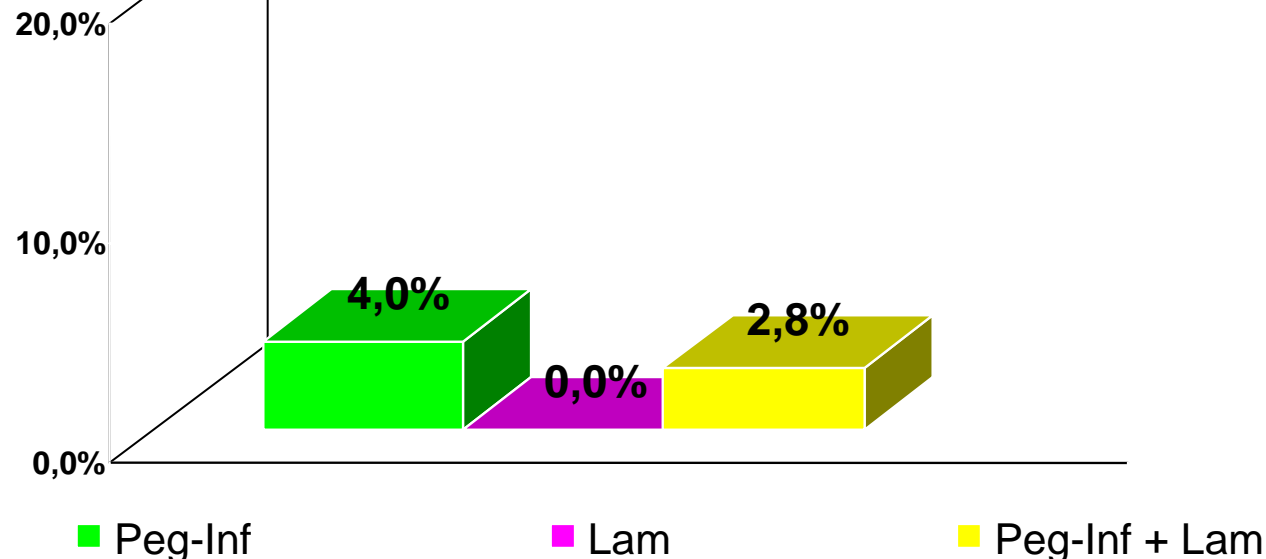


Négativation de l'Ag HBs : 24 semaines après l'arrêt du traitement

ORIGINAL ARTICLE

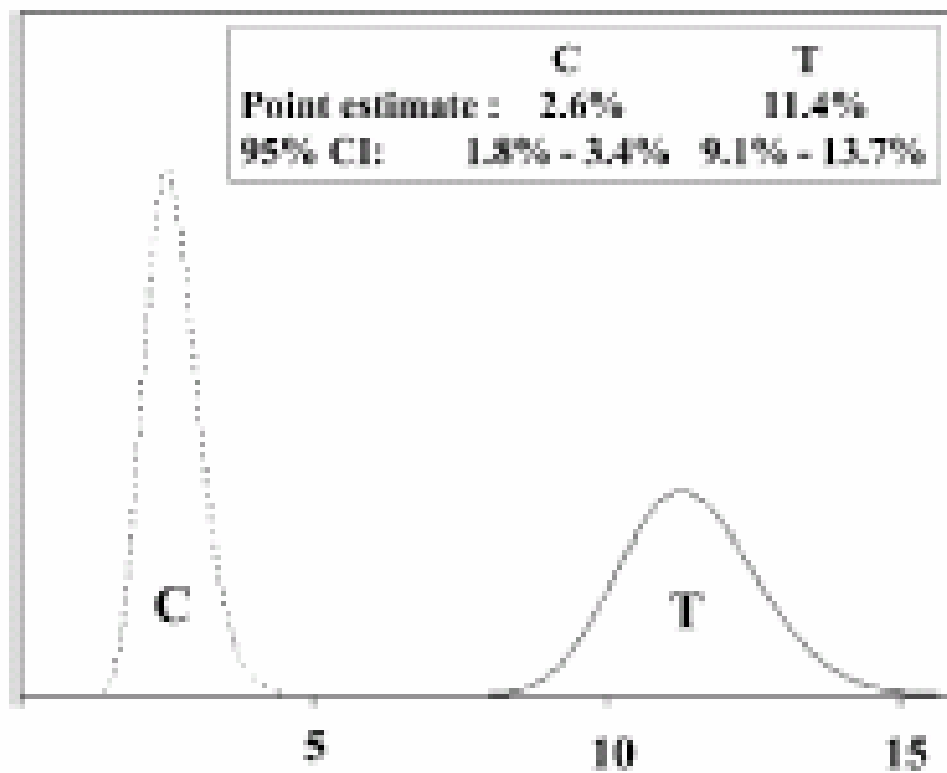
Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B

Patrick Marcellin, M.D., George K.K. Lau, M.D., Ferruccio Bonino, M.D., Patrizia Farci, M.D., Stephanos Hadziyannis, M.D., Rui Jin, M.D., Zhi-Meng Lu, M.D., Teerha Piratvisuth, M.D., Georgios Germanidis, M.D., Cihan Yurdaydin, M.D., Moises Diago, M.D., Selim Gurel, M.D., Ming-Yang Lai, M.D., Peter Button, M.Sc., and Nigel Pluck, M.D., for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group*



Négativation de l'Ag HBs : interferon vs. control-12 études, 2 à 9 ans après l'arrêt

Loss of HBsAg

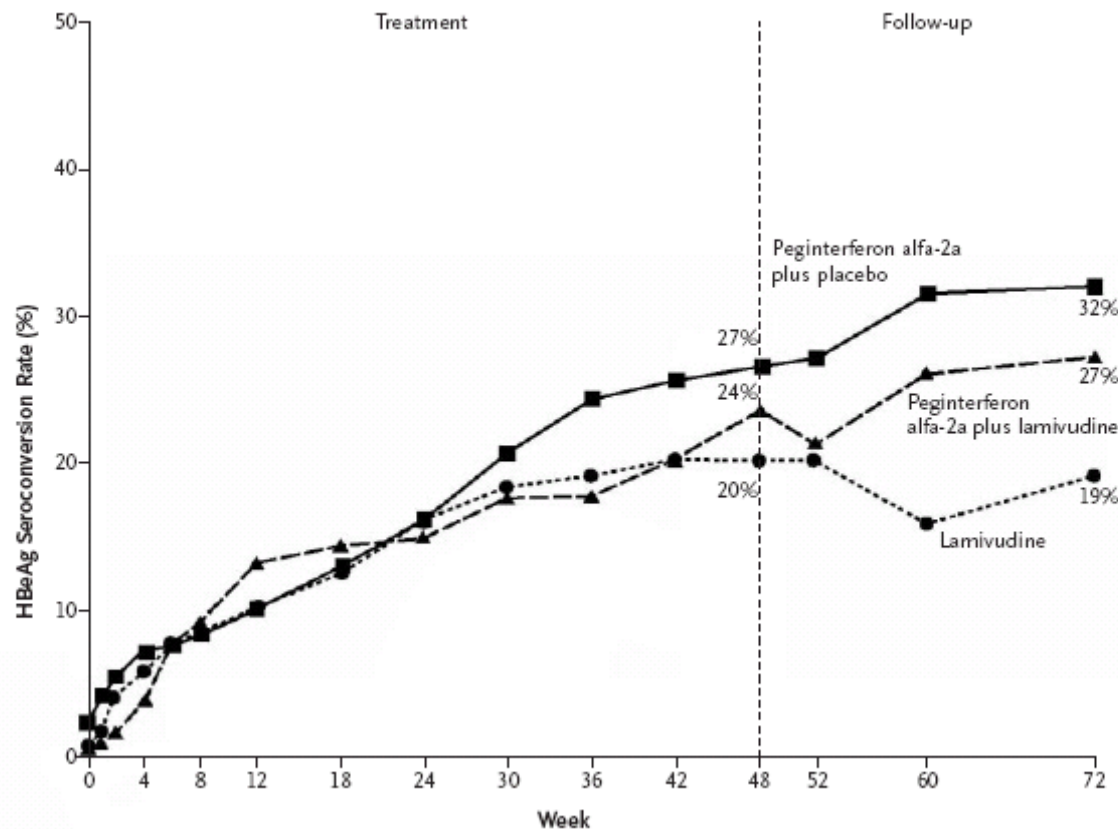


-
- ◆ **AgHBe + : négativation de l'Ag HBe**
 - ◆ **AgHBe - : normalisation des ALAT et HBV DNA indétectable**

AgHBe + : négativation de l'Ag HBe : 24 semaines après l'arrêt du traitement

ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine,
and the Combination for HBeAg-Positive
Chronic Hepatitis B



AgHBe + : négativation de l'Ag HBe : 26 semaines après l'arrêt du traitement

Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial

*Harry L A Janssen, Monika van Zonneveld, Hakan Senturk, Stefan Zeuzem, Ulus S Akarca, Yilmaz Cakaloglu, Christopher Simon, Thomas MK So, Guido Gerken, Robert A de Man, Hubert G M Niesters, Pieter Zandervan, Bettina Hansen, Solko W Schalm, for the HBV 99-01 Study Group**

	Peg Interferon alpha 2b + lam	Peg Interferon alpha 2b
Ag Hbe -	35%	36%
Ac Hbe +	29%	29%
HBV DNA < 200 000	32%	27%
ALAT nl	35%	32%

AgHBe + : négativation de l'Ag HBe : 26 semaines après l'arrêt du traitement

Facteurs prédictifs de bonne réponse

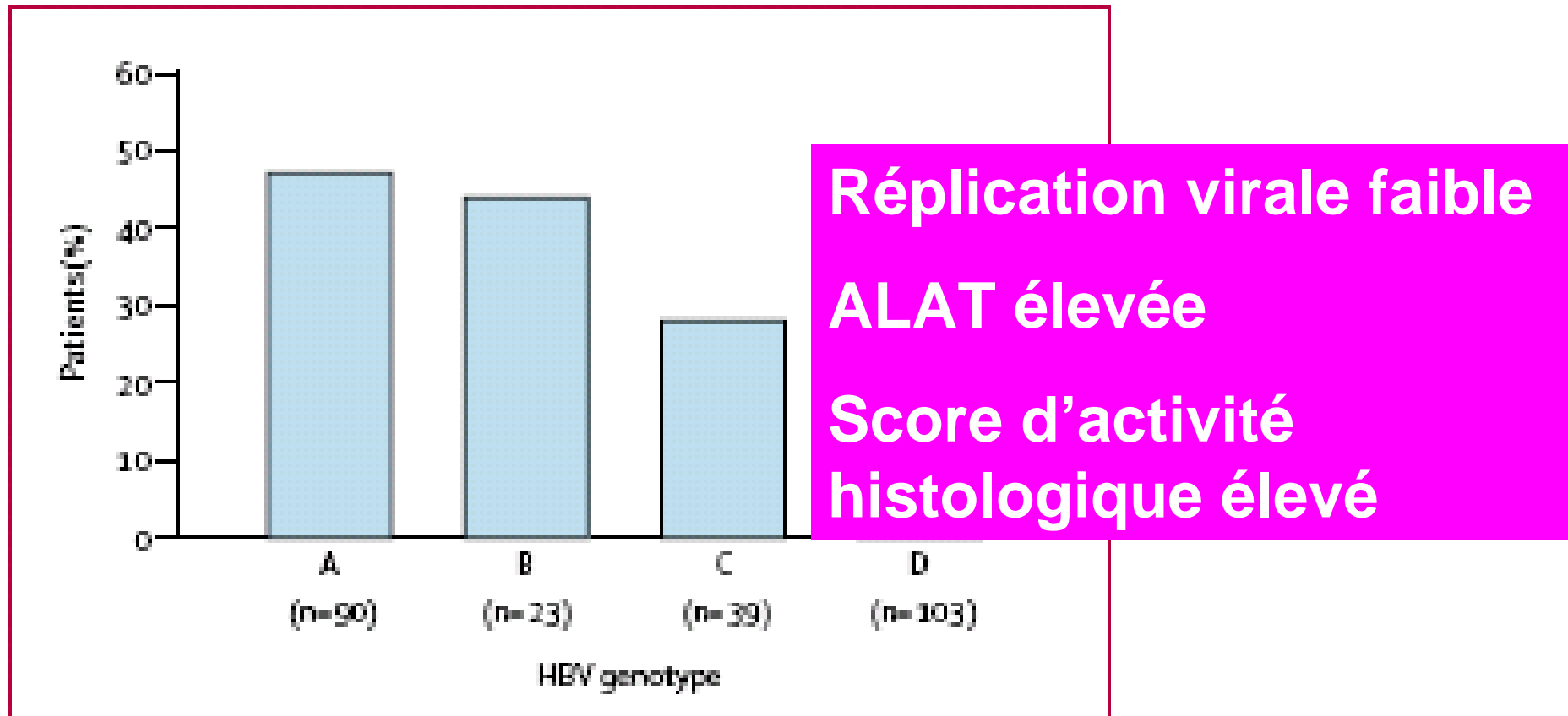


Figure 3: Proportion of patients responding to treatment (serum HBeAg loss) by HBV genotype

AgHBe + : négativation de l'Ag HBe : 24 semaines après l'arrêt du traitement

Facteurs prédictifs de bonne réponse

Table 3. Effect of Baseline Factors and Alanine Aminotransferase Levels during Treatment on HBeAg Seroconversion Rates at Week 72.

Variable	Peginterferon Alfa-2a plus Placebo	Peginterferon Alfa-2a plus Lamivudine	Lamivudine
	<i>no. of patients achieving HBeAg seroconversion/total no. of patients (%)</i>		
Baseline HBV DNA levels (log copies/ml)			
≤9.07	37/70 (53)	20/56 (36)	24/78 (31)
>9.07–10.26	39/138 (28)	40/147 (27)	21/123 (17)
>10.26	11/63 (17)	14/68 (21)	7/71 (10)
Baseline alanine aminotransferase level (×ULN)‡			
≤2	27/92 (29)	19/93 (20)	19/96 (20)
>2 to 5	36/121 (30)	30/111 (27)	20/129 (16)
>5	24/58 (41)	25/67 (37)	13/47 (28)

Hépatite chronique B, Ag HBe + : interferon vs. contrôle

- 24 études, résultats 6 à 12 mois après l'arrêt

Clearance of HBeAg

Craxi et col. J Hepatol
2003

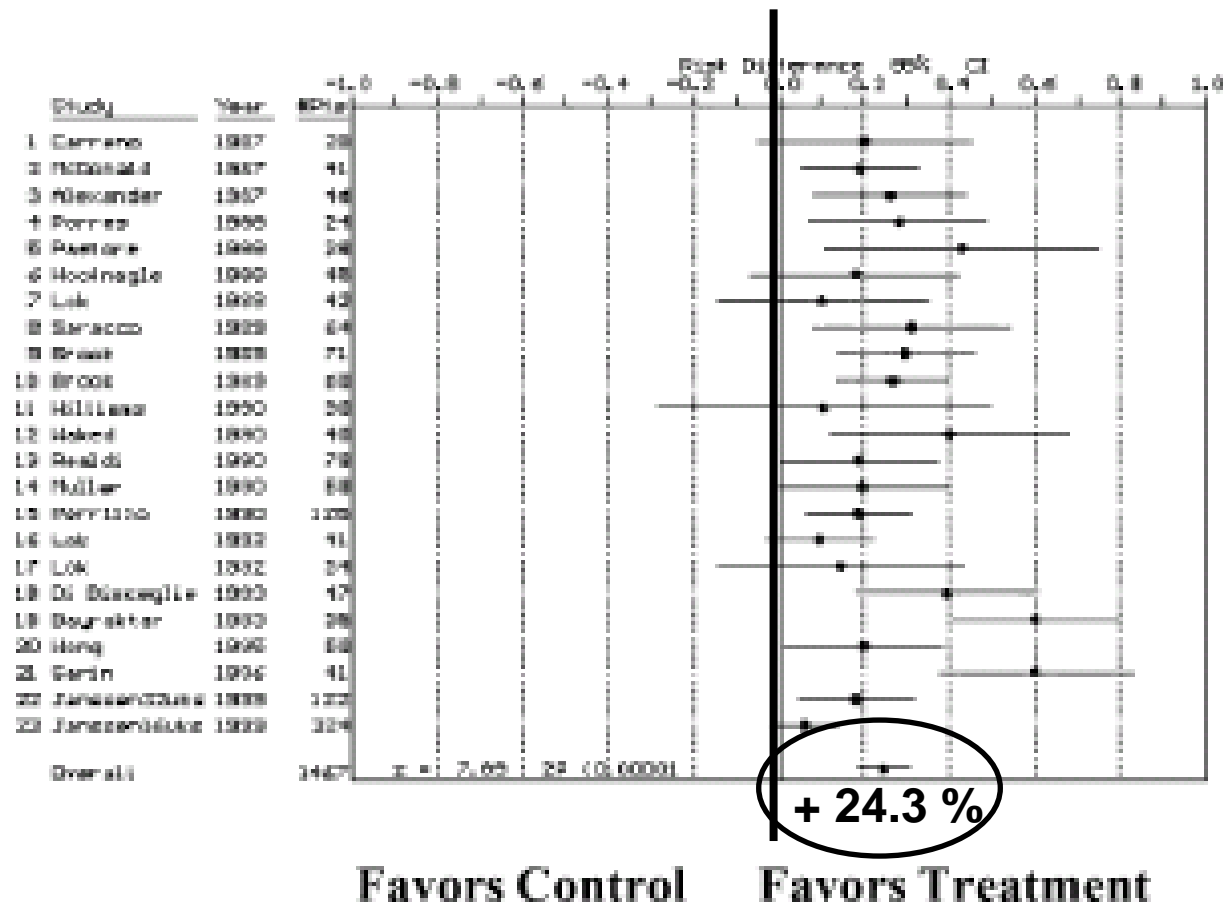
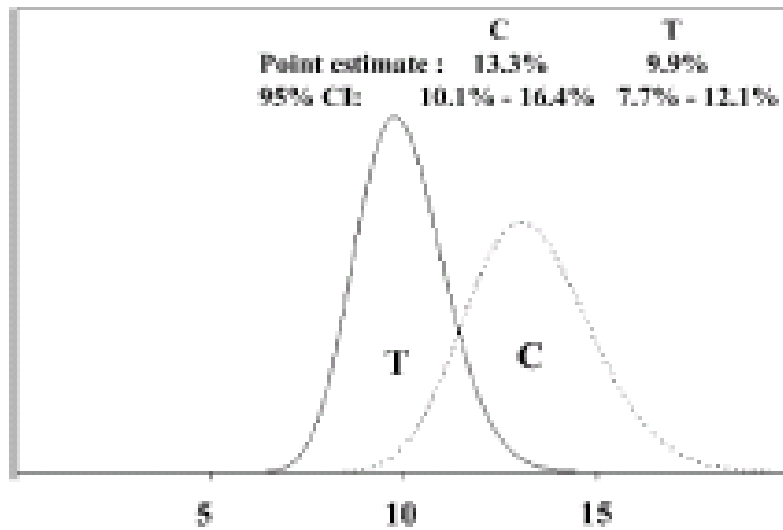


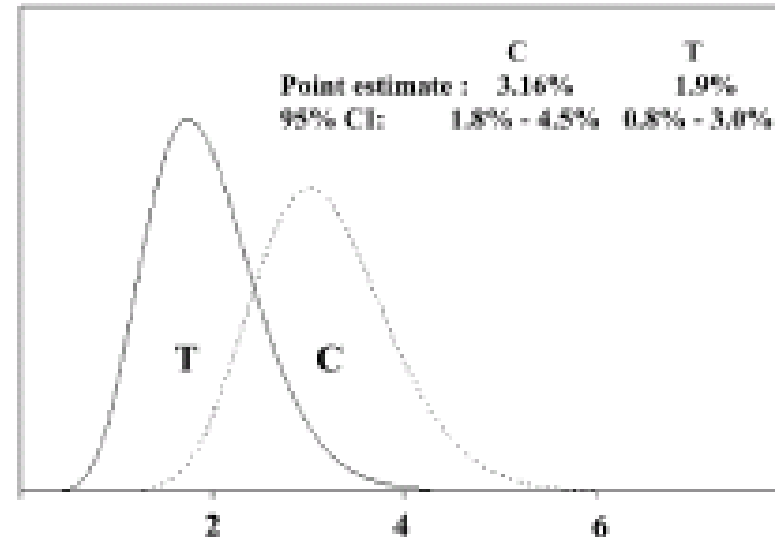
Fig. 2. Meta-analysis of IFN therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B: effect of treatment, measured as risk difference, on HBeAg clearance.

Hépatite chronique B, Ag HBe + : interféron vs. contrôle-12 études, résultats 2 à 9 ans après l'arrêt

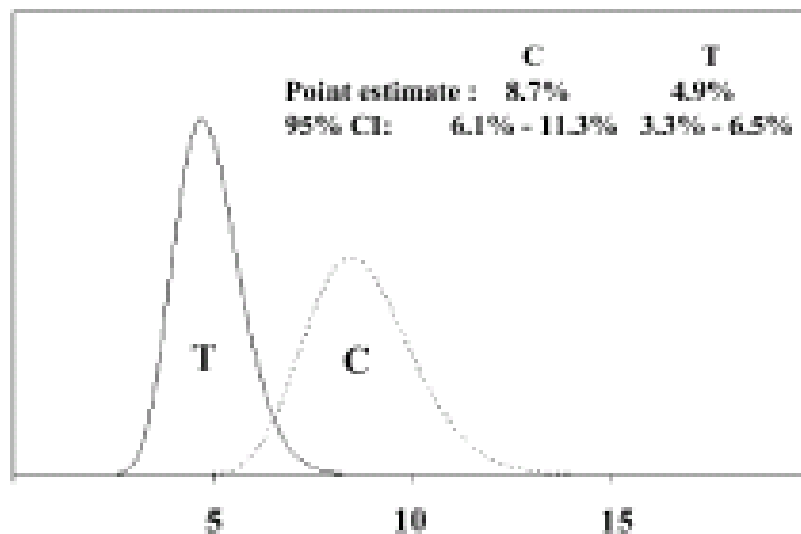
Disease decompensation



Development of HCC



Liver-related mortality



Craxi et col. J Hepatol 2003

Long-Term Follow-up of Alpha-Interferon Treatment of Patients With Chronic Hepatitis B

Monika van Zonneveld,¹ Pieter Honkoop,¹ Bettina E. Hansen,² Hubertus G.M. Niesters,³ Sarwa Darwish Murad,¹ Robert A. de Man,¹ Solko W. Schalm,¹ and Harry L.A. Janssen¹

**165 patients, 27,8% de réponses soutenues,
suivi médian 8,8 ans**

Table 3. Predictive Factors for Death, Complications of Liver Disease and HCC: Multivariate Cox Analysis

Variables	Death (n = 27)		Decompensated Liver Disease (n = 16)		HCC (n = 8)	
	RR (95% CI)	P Value	RR (95% CI)	P Value	RR (95% CI)	P Value
Age	1.04 (1.01-1.07)	0.022	1.10 (1.03-1.18)	0.003	1.07 (1.01-1.13)	.032
Sex	0.17 (0.02-1.28)	0.027	—		—	
Albumin	0.88 (0.82-0.94)	0.002	—		0.79 (0.67-0.92)	.003
Cirrhosis	2.68 (1.12-6.37)	0.025	8.06 (1.97-33.0)	0.003	9.62 (1.76-52.5)	.009
Response	0.28 (0.10-0.78)	0.008	—		0.08 (0.01-0.75)	.027

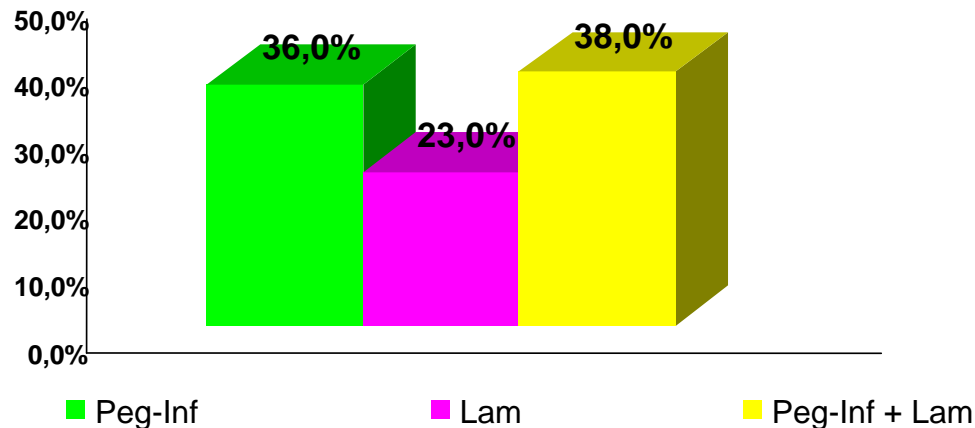
Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; RR, relative risk.

AgHBe - : normalisation des ALAT et HBV DNA indétectable 24 sem après l'arrêt du trt

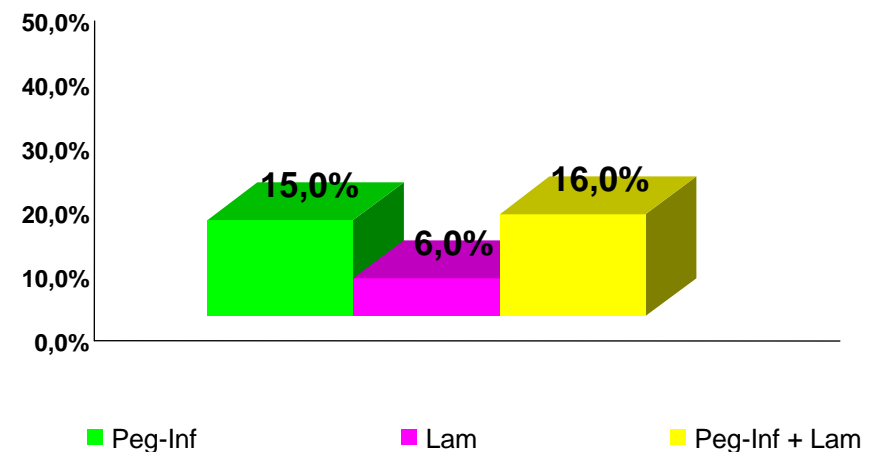
ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B

ALAT nl et HBV DNA < 20000 copies/ml



ALAT nl et HBV DNA < 400 copies/ml

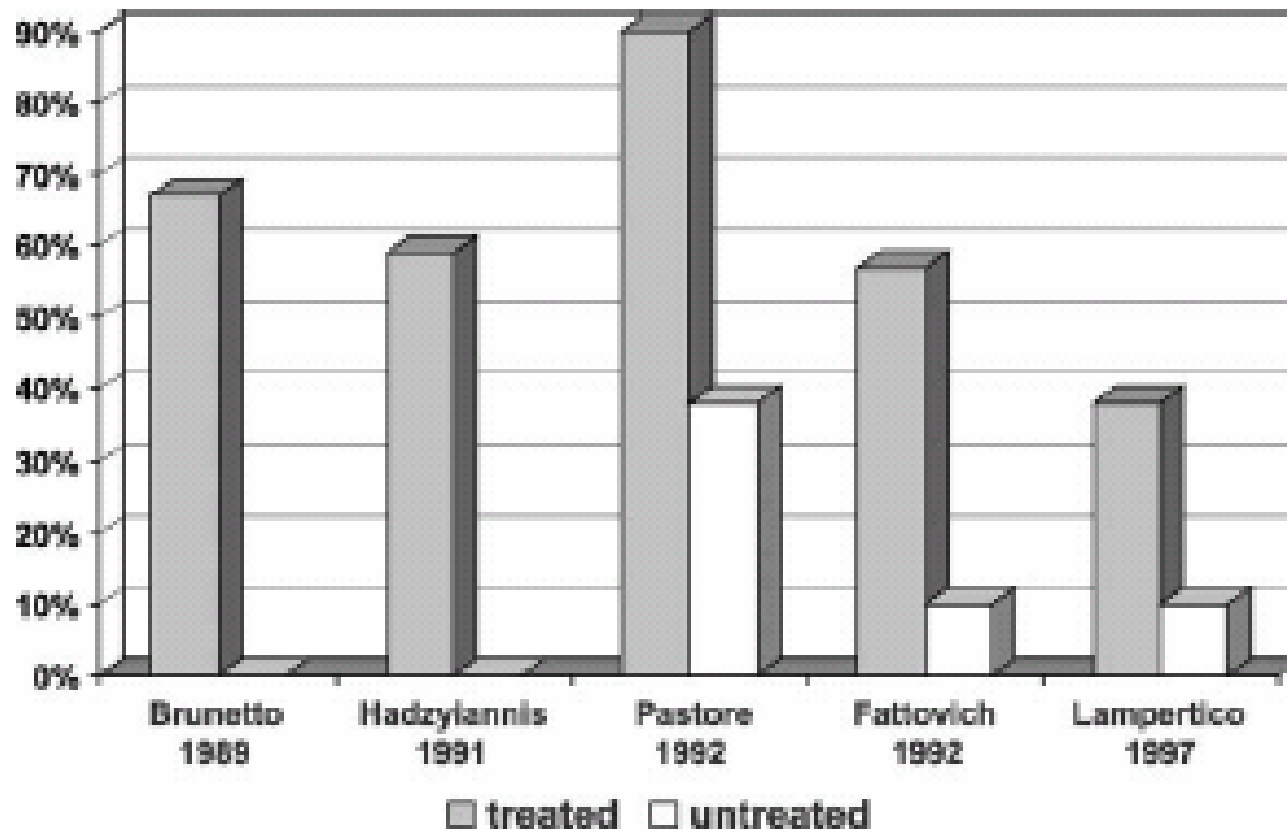


Hépatite chronique B, Ag HBe - : interferon

5 études

Brunetto et col. J Hepatol 2003

Normalisation des ALAT et HBV DNA < 10pg/ml en fin de traitement



Taux de rechute 12 à 24 mois après l'arrêt du traitement = 12 à 89%

Fig. 1. End of treatment response in five randomized controlled studies [9-12,14].

Hépatite chronique B, Ag HBe - : répondeur vs. non répondeur, 68 mois après la fin du trt

Table 3. Intention-to-Treat Analysis of Virologic and Clinical Outcome of Hepatitis B in 30 Sustained Responders and 71 Patients With Treatment Failure Followed-up for 68 Months

Outcomes	All Patients (n = 101)	Sustained Responders (n = 30)	Treatment Failures (n = 71)	P Value*
Loss of serum HBsAg	15 (15%)	15 (50%)	0	<.0001
Disease progression	16 (16%)	0	16 (22%)	.002
HCC	7 (7%)	2 (7%)	5 (7%)	NS
Death/liver transplantation	7 (7%)	1 (3%)	6 (8%)	NS

24 mois de
traitement par Inf

Brunetto et col. Hepatol 2003

Effets secondaires du Peg-Inf

Table 4. Incidence of Discontinuation of Treatment, Dose Modification, and Adverse Events.*

Variable	Peginterferon Alfa-2a plus Placebo (N=271)	Peginterferon Alfa-2a plus Lamivudine (N=271)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Discontinuation		
For safety reasons†	8 (3)	12 (4)
For other reasons‡	9 (3)	6 (2)
Dose modification§		
Total	124 (46)	127 (47)
Adverse event	20 (7)	23 (8)
Laboratory abnormality	99 (37)	102 (38)
Dose missed or dosage error	25 (9)	20 (7)
Other	2 (1)	2 (1)
Adverse events		
≥1 Reported serious adverse event (weeks 0 to 56)¶	12 (4)	16 (6)
Deaths		
Weeks 0 to 56	0	3 (1)
Weeks 57 to 72	0	0
≥1 Reported adverse event (weeks 0 to 56)††	240 (89)	240 (89)

N Engl J Med 2005;352:2682-95.

Adverse event	Number of patients	
	Combined therapy (n=130)	Monotherapy (n=136)
Body as whole		
Flu-like syndrome	96 (74%)	84 (62%)
Headache	59 (45%)	55 (40%)
Fatigue	54 (42%)	59 (43%)
Myalgia	42 (32%)	41 (30%)
Abdominal pain	25 (19%)	26 (19%)
Arthralgia	20 (15%)	22 (16%)
Digestive tract		
Loss of > 10% bodyweight	25 (19%)	28 (21%)
Anorexia	21 (16%)	22 (16%)
Diarrhoea	14 (11%)	15 (11%)
Nausea	14 (11%)	25 (18%)
Dermatological		
Local reaction	38 (29%)	36 (27%)
Alopecia	35 (27%)	26 (19%)
Pruritus	18 (14%)	14 (10%)
Psychiatric		
Depression*	28 (22%)	29 (21%)
Insomnia	20 (15%)	11 (8%)
Haematological		
Neutropenia (<1.5×10 ⁹ /L)	34 (26%)	29 (21%)
Thrombocytopenia (<75×10 ⁹ /L)	14 (11%)	17 (13%)

*Includes mood changes and irritability also.

Table 3: Common adverse events