

Hépatite B:

Quels enseignements tirer de la lutte contre l'hépatite C



Maladies du foie : le grand Pari(s) de SOS Hépatites.

François Bailly

**Service d'Hépatologie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de
Lyon, AVHEC – Maison du Patient**

Introduction

- Le VHC à rattrapé et dépassé le VHB ?
- La comparaison est elle possible ?
 - Epidémiologie – Dépistage
 - Histoire naturelle – Indications thérapeutiques
 - Perspectives de guérison

Epidémiologie - Dépistage

- VHC:
 - Populations particulières
 - Dépistage universel une fois
 - TROD
 - Traitement = outil de réduction des risque
- VHB:
 - Stratégie de dépistage moins claire
 - Accès aux TROD....
 - Populations à dépister : idem VHC et VIH
 - Vaccination en panne

Prévalence de l'hépatite B en France

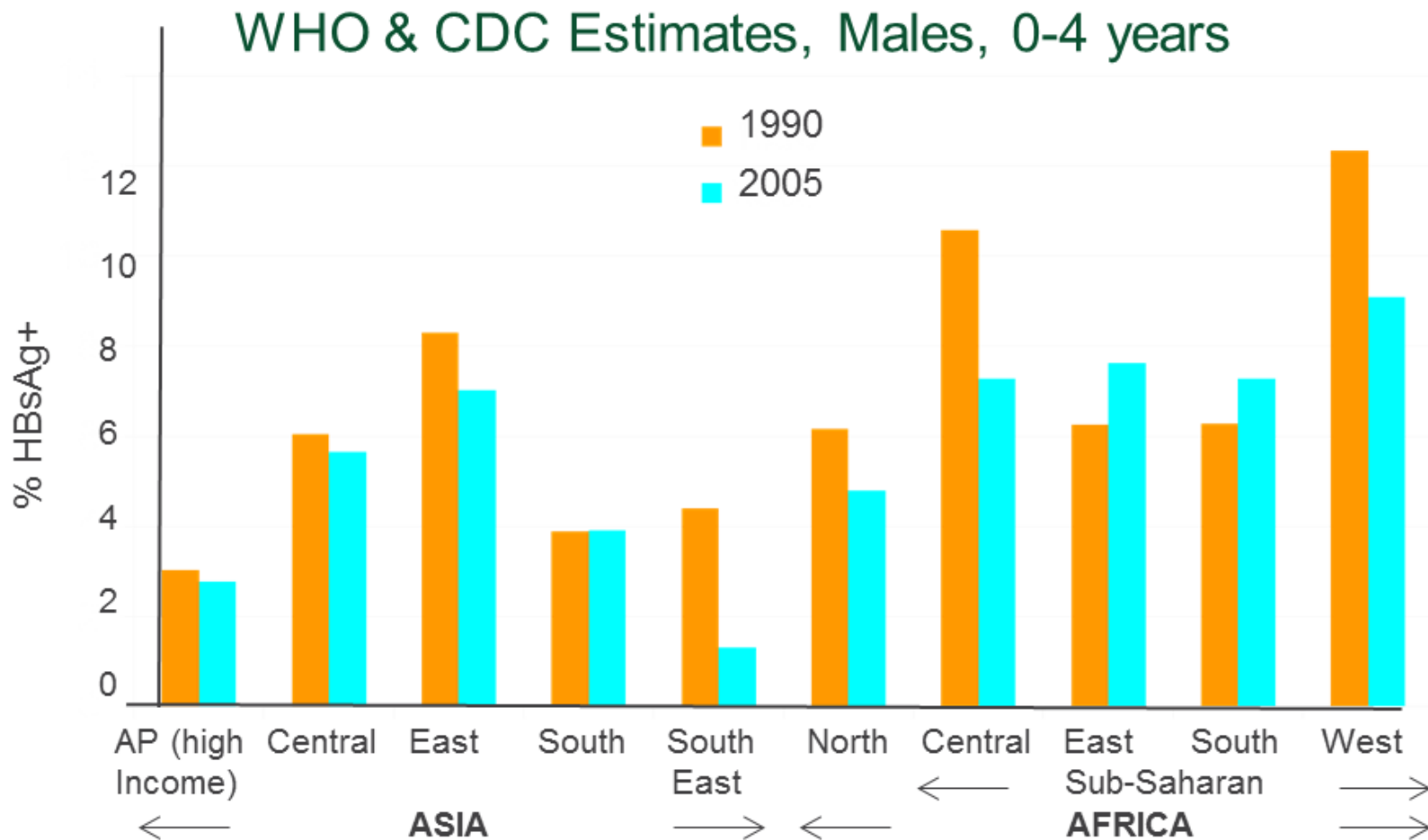
Prévalence de l'AgHBs estimée sur un échantillon de 14416 assurés sociaux (2004)

- **Prévalence Ag HBs : 0,65% (280821 personnes)**
 - Homme : 1,1% femme : 0,21%
 - Bénéficiaires CMU : 1,8%
- Prévalence des Ac anti-HBc : 7,3%
- La couverture vaccinale des nourrissons est < 30%
- Prévalence femmes enceintes 0,65% (0,3 – 2,72)
- 20% des 6000 nouveau-nés de mère HBs échappent à la vaccination → infectés chroniques
- Mortalité associée au VHB estimée à 1507 décès dont 1327 imputables (2001)
- Nombre de cas d'hépatite B aiguë symptomatique : 1021 à 1622 / an
- **44,8% des personnes porteuses de l'Ag HBs connaissent leur statut**

Estimation du taux de prévalence du portage de l'AgHBs selon le continent de naissance

	%	IC à 95%
Europe	0,58	0,33-1,02
Afrique du nord	0,36	0,07-1,89
Moyen Orient	1,61	0,47-5,41
Afrique Sub Saharienne	3,75	1,76-7,81
Asie Pacifique	1,36	0,43-4,25
Amérique (nord sud)	0,22	0,03-1,87

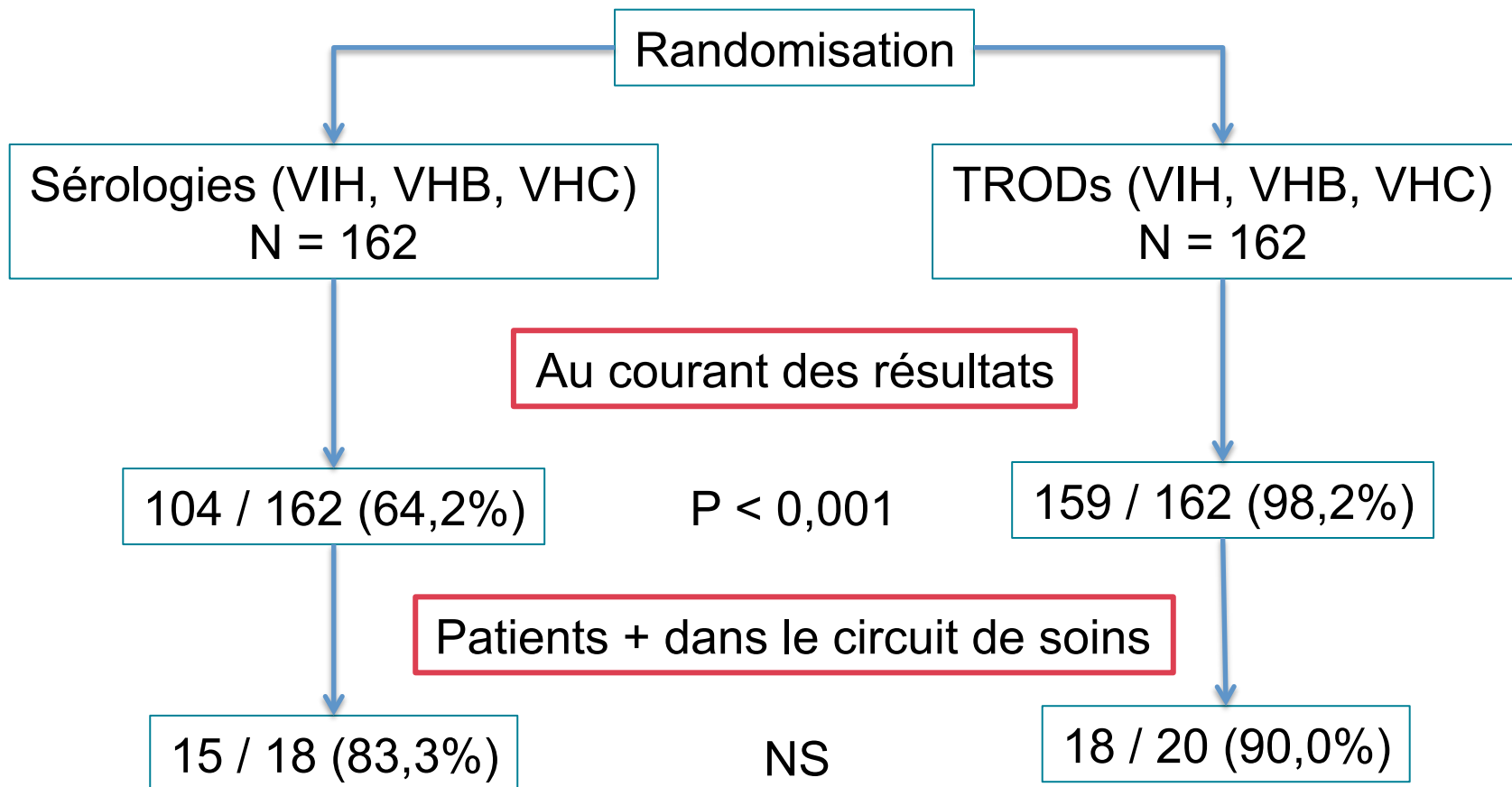
La Prévalence de l'Ag HBs chez les enfants reste élevée en Afrique et en Asie



Pratique combinée des TRODs

Étude OptiScreen III (Médecins du Monde, Paris)
(majorité migrants d'Afrique sub-saharienne)

274 patients testés, 38 patients positifs (VIH=7, VHB=23, VHC=8) - 33/38 pris en charge



Couverture vaccinale hépatite B chez les enfants et adolescents



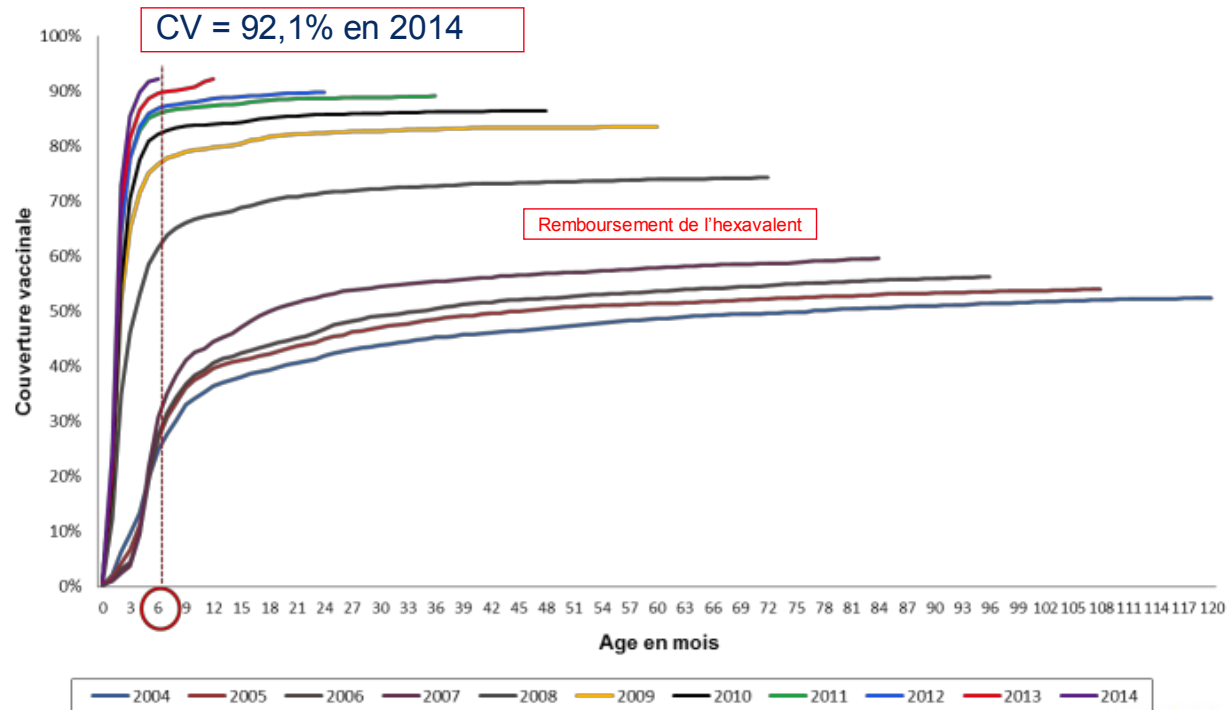
Couverture hépatite B « 3 doses » chez l'enfant de 6 à 15 ans

Année d'enquête	Couverture vaccinale hépatite B « 3 doses »		
	GSM (6 ans)	CM2 (11 ans)	3 ^{ème} (15 ans)
2000-2001			62 %
2001-2002		33 %	
2002-2003	33,5%		
2003-2004			42 %
2004-2005		39 %	
2005-2006	38 %		
2007-2008		46 %	
2008-2009			43 %

Source: Drees, DGSCO, InVS

Couverture vaccinale hépatite B chez les nourrissons en hausse

Hépatite B « 1 dose »



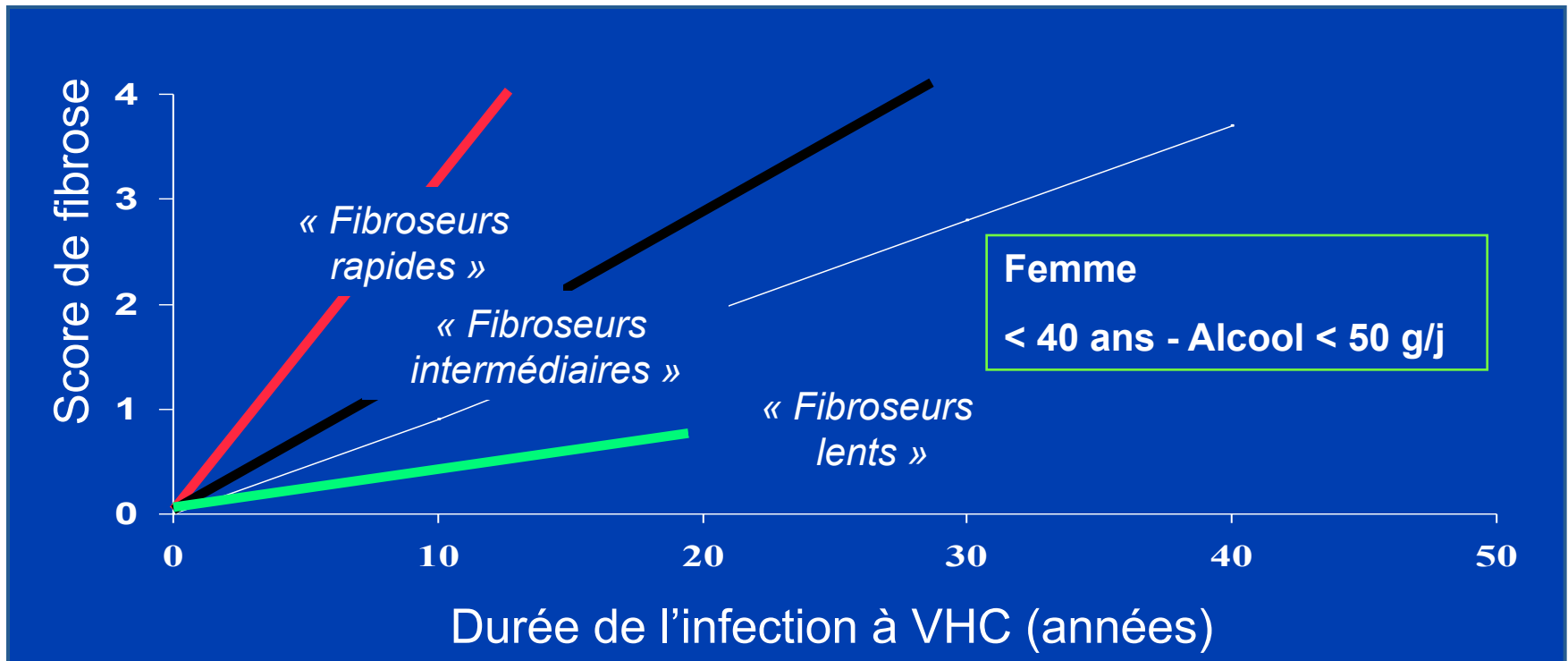
(source: EGB, mise à jour au 31/12/2014)

HISTOIRE NATURELLE

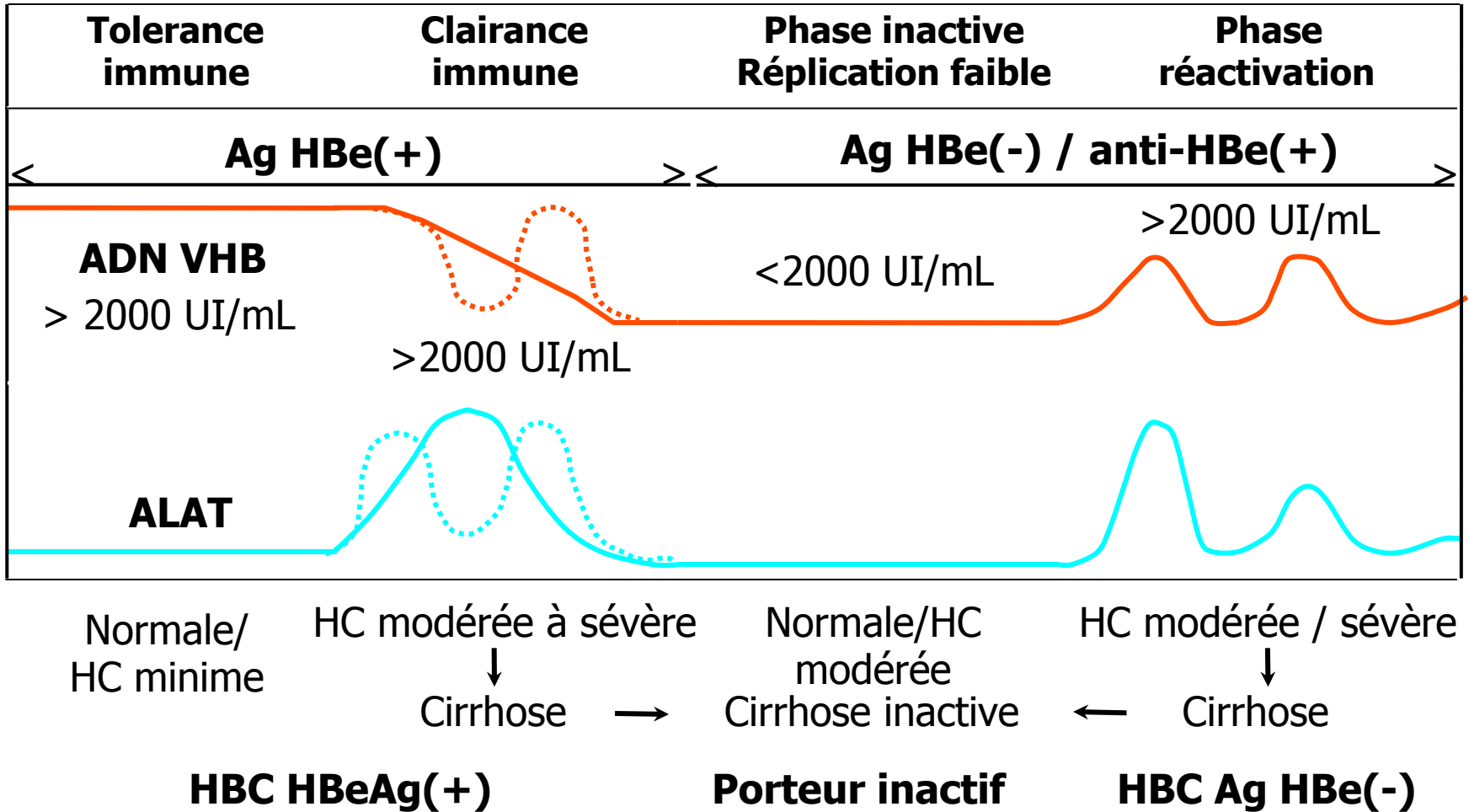
Hépatite chronique C

Facteurs associés à la progression de la fibrose

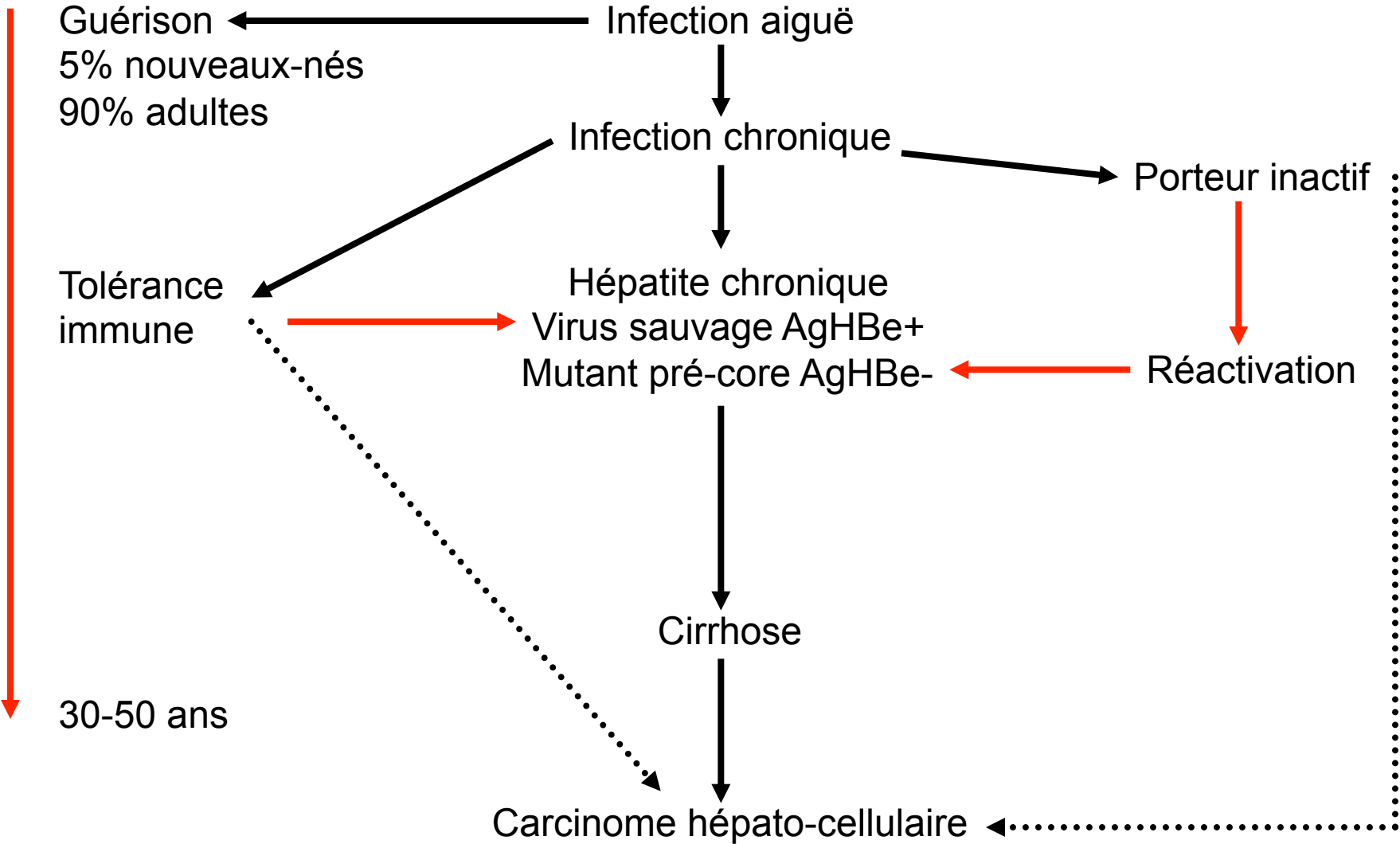
- Age lors de la contamination par le VHC >40 ans
- Consommation d'alcool > 50 g/j
- Sexe masculin, co-infection VIH et VHB, insulino résistance



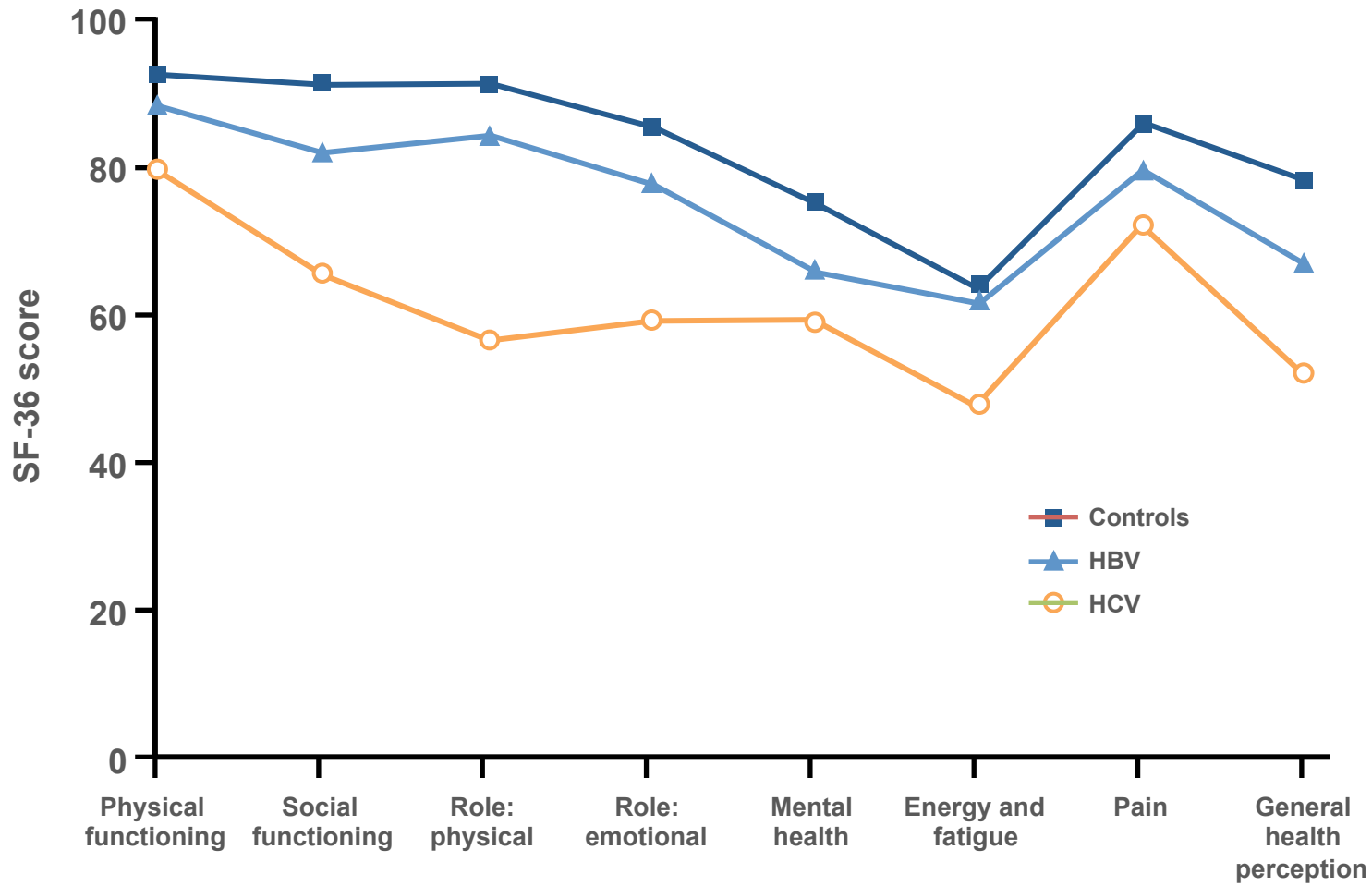
Histoire naturelle de l'infection chronique VHB



Histoire naturelle de l'hépatite B



Impact des hépatites chroniques sur la qualité de vie



HBV, hepatitis B virus; SF-36, Medical Outcomes Study Short-Form (36-item) Health Survey

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Indications de traitement- EASL 2012

- **ALAT élevées et ADN-VHB > 2000 UI/mL**
- **Biopsie \geq A2/F2**

A. Phase d'immunotolérance : ALAT normales sur plusieurs contrôles

- Pas de Biopsie – Pas de traitement – Suivi si âge \leq 30 ans
- Biopsie si âge \geq 30 ans et/ou antécédent familial de cirrhose ou de CHC*

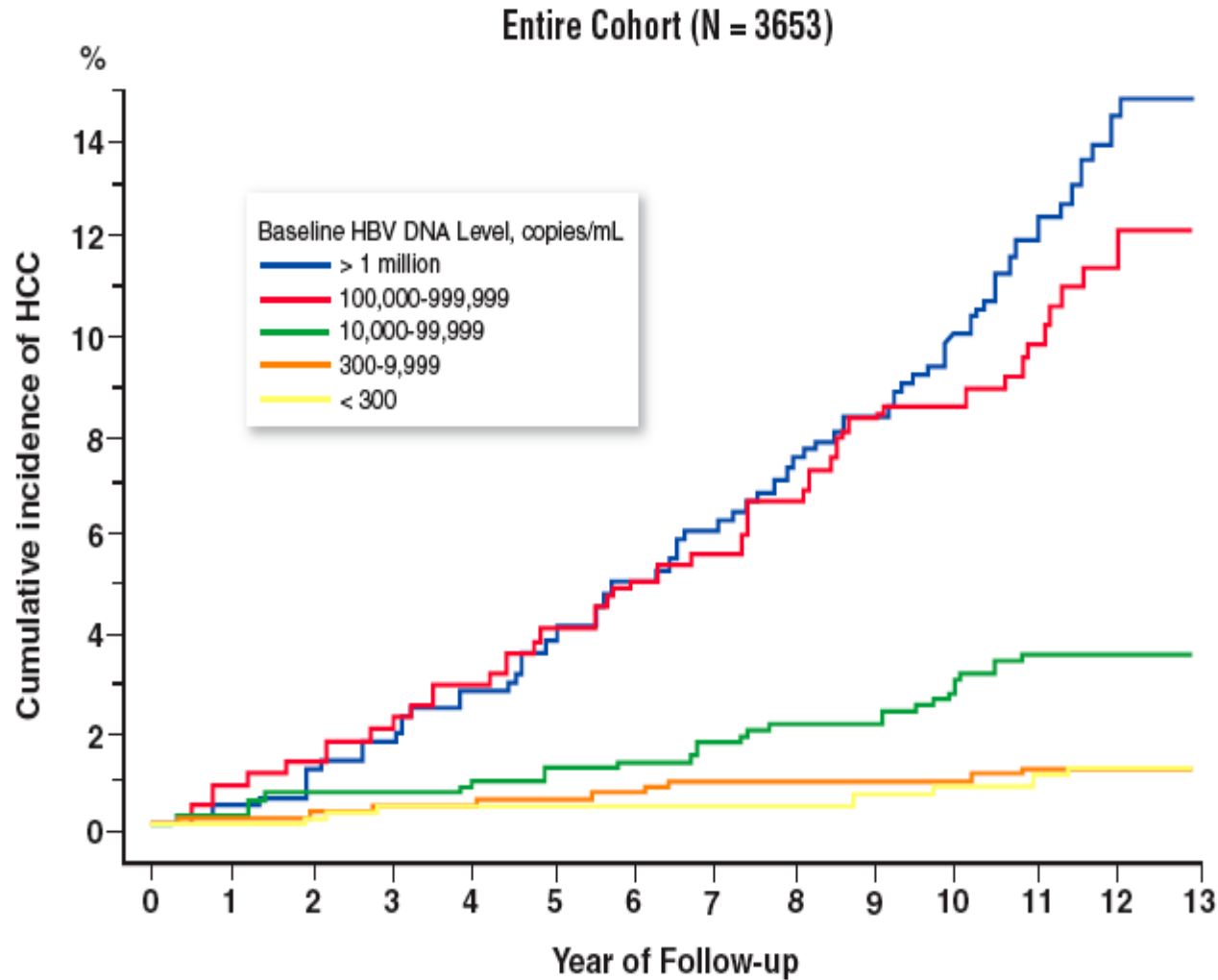
B. Hépatite B active: ALAT \geq 2N et ADN-VHB \geq 20 000 UI/mL

- Traitement - Biopsie optionnelle

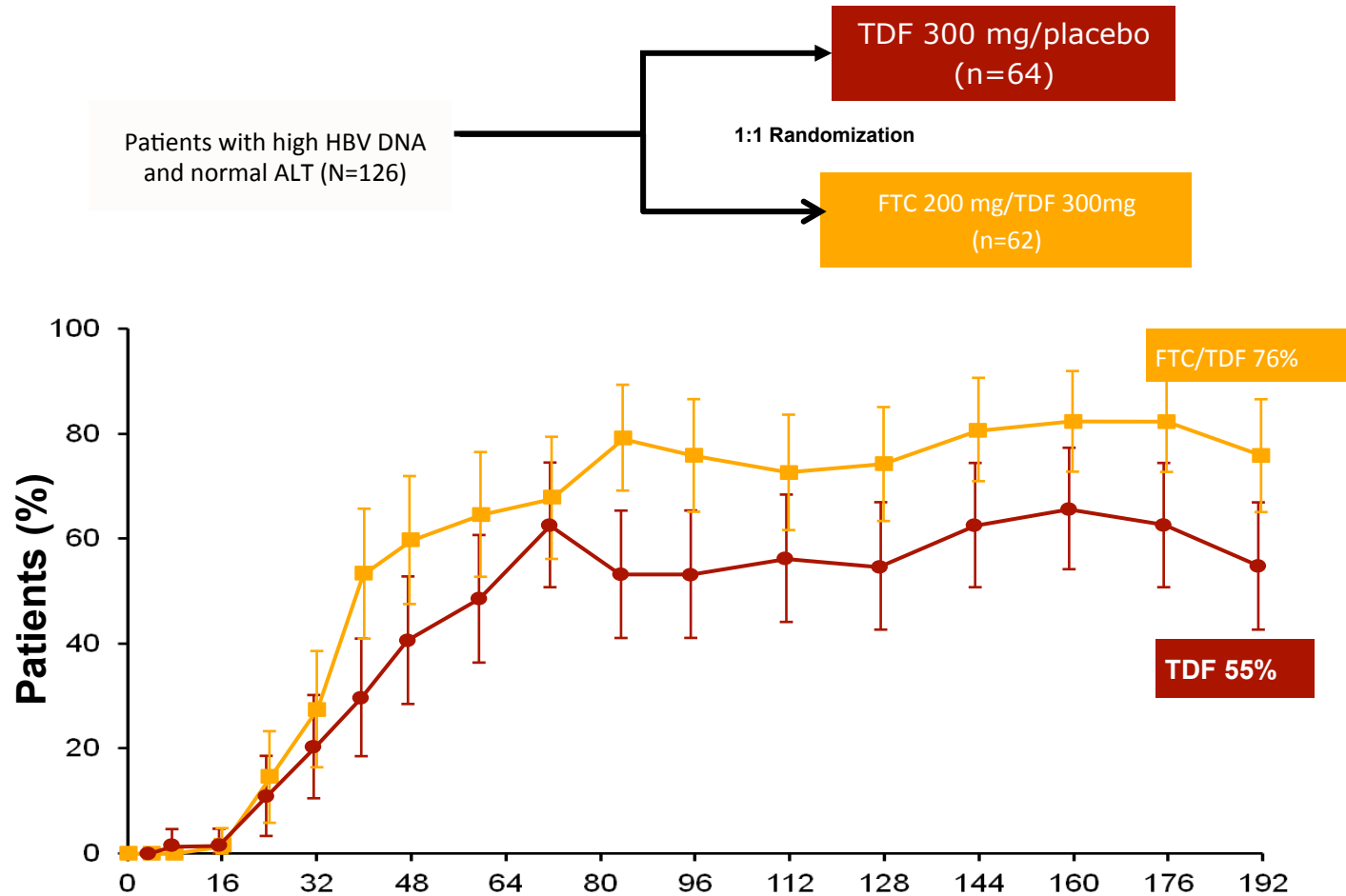
C. Cirrhose

- Traitement – Biopsie optionnelle

Charge virale et incidence du CHC



Traitement des patients immunotolérants



- ◆ **Primary endpoint:** HBV DNA < 69 IU/mL at Week 192
- ◆ **Key inclusion criteria:** HBV DNA $\geq 1.7 \times 10^7$ IU/mL ALT \leq upper limit of normal

Effacité virologique et sérologique à la semaine 192

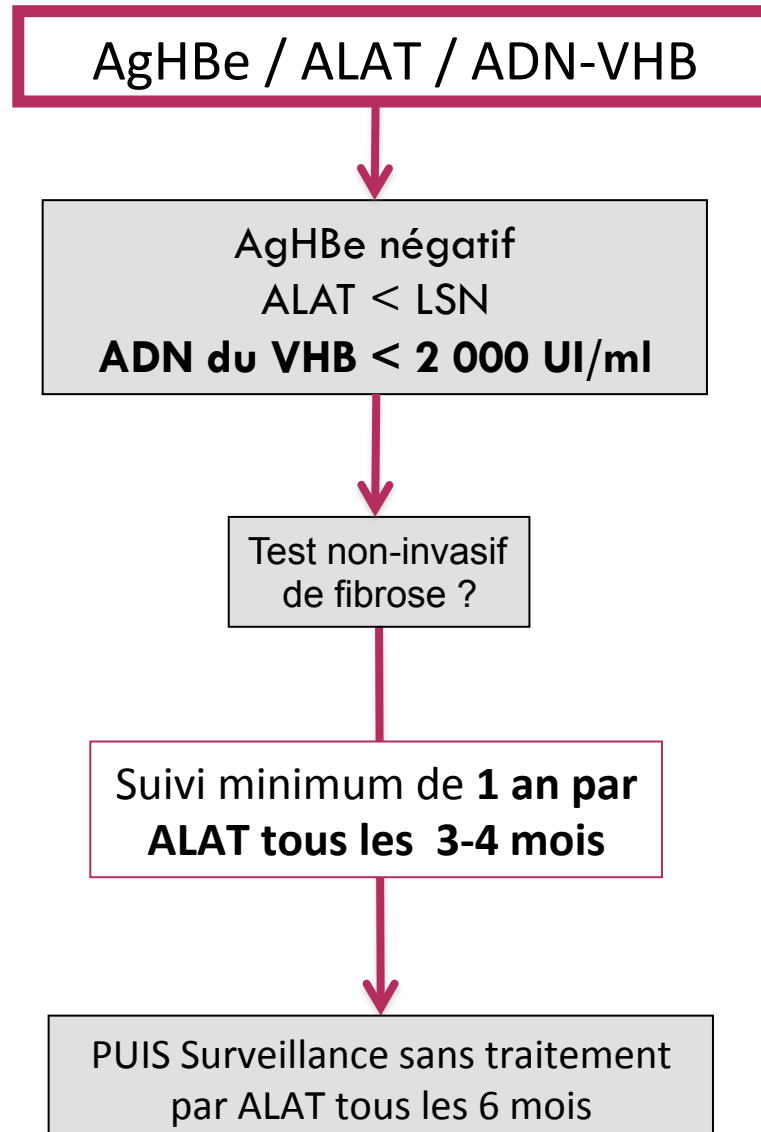
	TDF n=64	FTC/TDF n=62	P-value*
Primary endpoint, n/N (%)			
HBV DNA <69 IU/mL	35/64 (55)	47/62 (76)	0.016
Secondary endpoints, n/N (%)			
HBeAg loss	4/63 (6)	1/62 (2)	0.365
HBeAg seroconversion	3/63 (5)	0/62 (0)	0.244
HBsAg loss	0	0	
HBsAg seroconversion	0	0	

- Bonne tolérance clinique et biologique des antiviraux : pas d'effets secondaires imputables aux antiviraux à S 192
- Pas d'identification de mutant résistant au TDF parmi les patients qui restaient répliquant

Arguments pour un traitement plus précoce des tolérants immuns :

- Traitements efficaces dans cette population
- Tolérance au long cours satisfaisante
- Risque très faible d'apparition de mutants de résistance
- Risque de CHC qui persiste même lorsque les ALAT sont normales
- Population à risque de CHC mal identifiée
- Rationnel théorique à contrôler la réplication virale

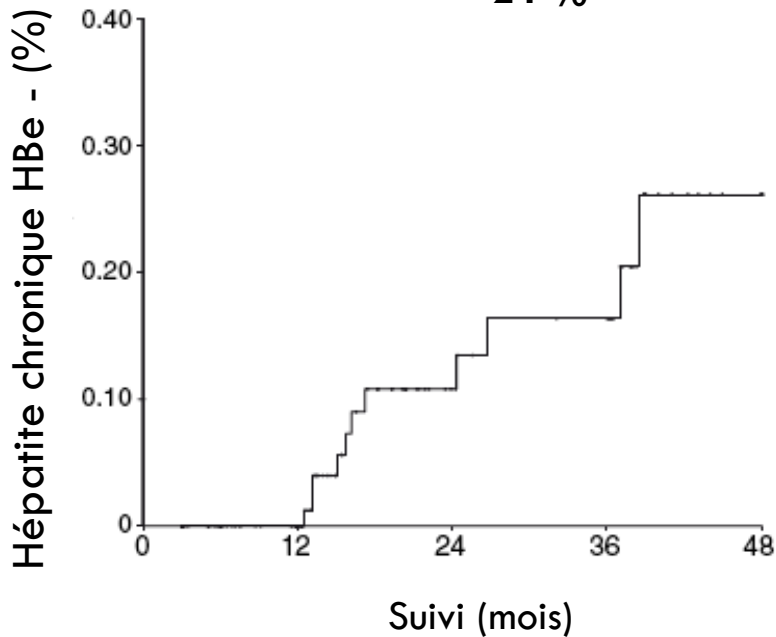
Définition du Portage inactif



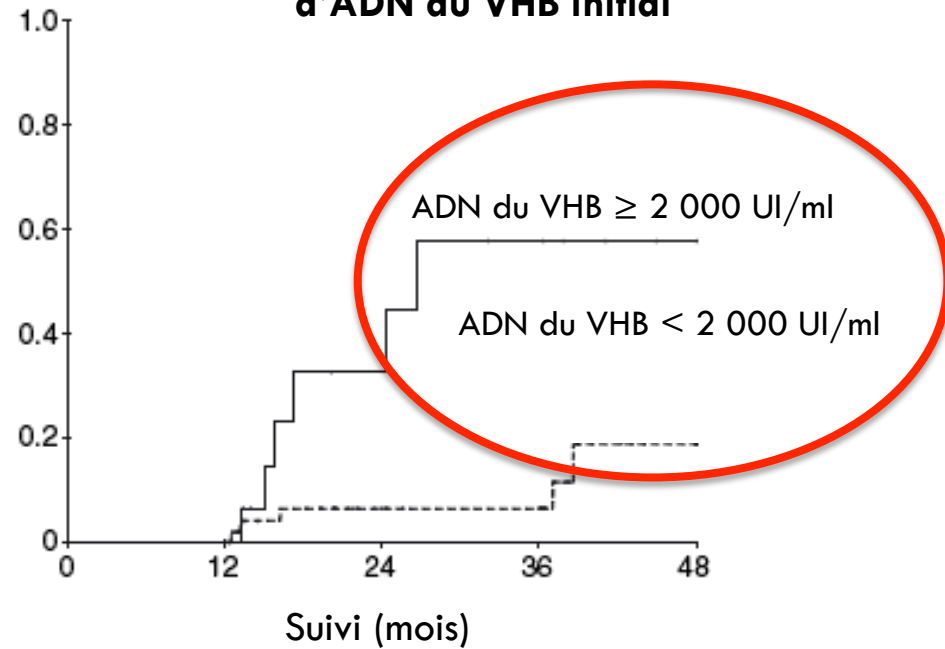
Portage inactif et risque de passage à une hépatite chronique AgHBe -

- Cohorte de 85 patients avec portage inactif du VHB défini par :
ALAT N et ADN du VHB < 20 000 UI/ml pendant 12 mois de suivi
- Evaluation du risque de passage au stade d'hépatite chronique B
- Facteurs indépendants : niveau ALAT et ADN du VHB > 2 000 UI/ml

**Figure 1 : Risque cumulé à 4 ans
24 %**

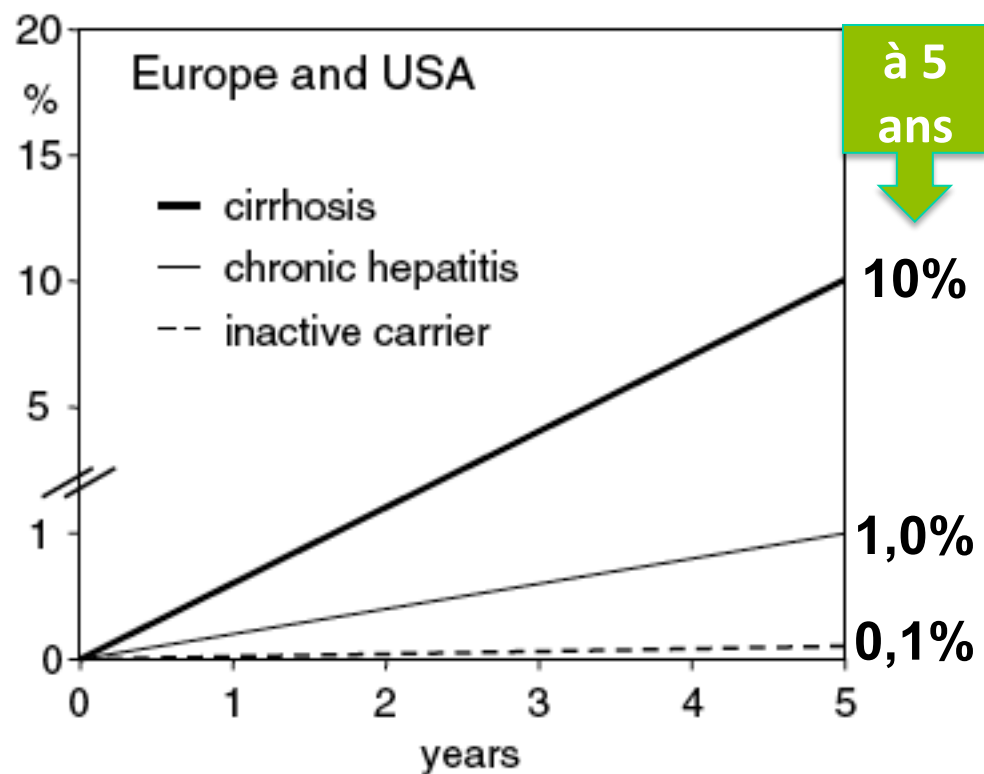
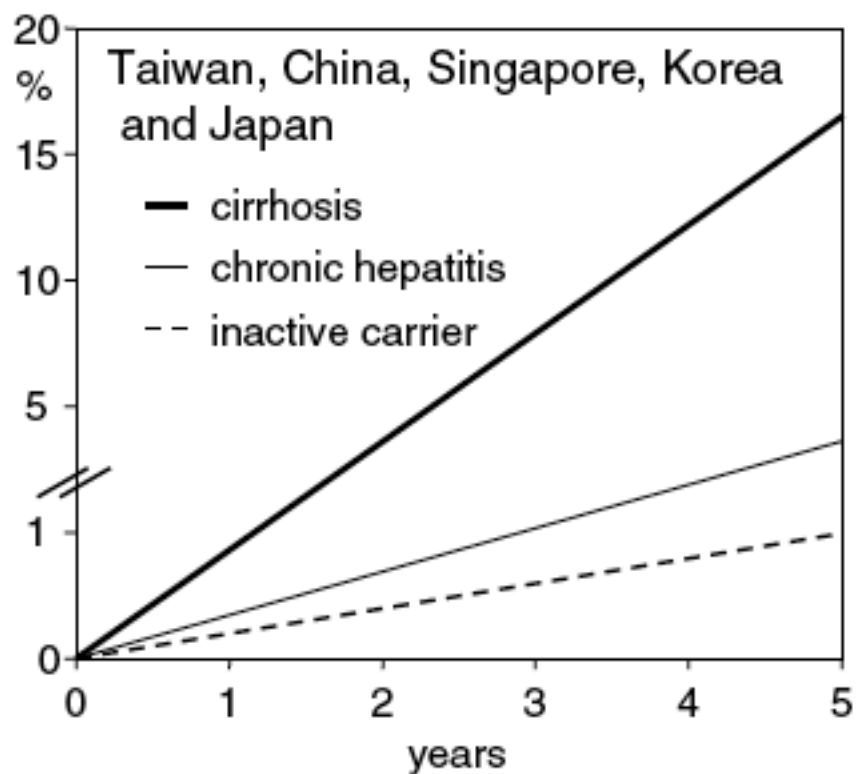


**Figure 2 : Risque en fonction du taux
d'ADN du VHB initial**



L'hépatite B et le risque de carcinome hépatocellulaire

Incidence en fonction du stade de la maladie



TRAITEMENT DU VHB – ETAT DES LIEUX

Etat des lieux

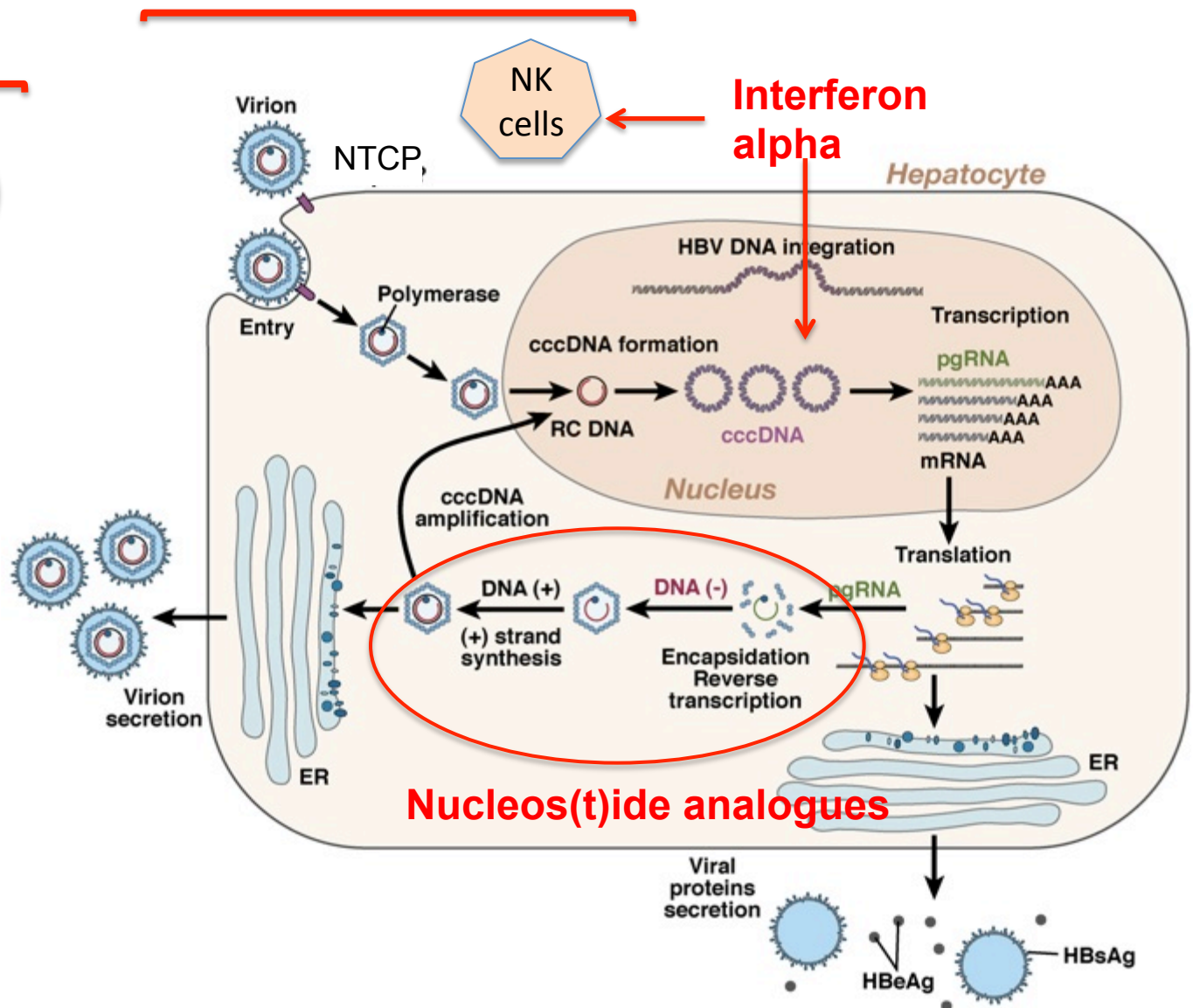
- Contrôle de la réplication virale chez la majorité des patients grâce aux traitements antiviraux dans les pays développés.
- Utilisation d'antiviraux à faible barrière de résistance dans les pays en développement exposant à l'émergence de mutants résistants
- Perte de l'Ag HBs associée à une réduction du risque de CHC
- Perte de l'Ag HBs et du cccDNA exceptionnelle
- Traitement au long cours nécessaire dans la majorité des cas
- Arrêt de traitement possible si :
 - Perte de l'Ag HBs
 - Contrôle ou perte du cccDNA

Mode d'action des anti VHB actuels

Innate responses

Adaptive immune responses

- CD8+ cells
- CD4+ cells
- B cells



Réponses aux traitements actuels

	Entecavir ^{1,2}	Tenofovir ³	PEG-IFN α -2a ^{4,5}
HBeAg positive	n = 354	n = 176	n = 271
HBV DNA undetectable	67%	76%	25% ^a
HBeAg seroconversion	21%	21%	27%
ALT normalisation	68%	68%	39%
HBsAg loss	2%	3.2%	2.9% ^b
HBeAg negative	n = 325	n = 250	n = 177
HBV DNA undetectable	90%	93%	63% ^a
ALT normalisation	78%	76%	38%
HBsAg loss	0.3%	0%	0.6% ^b

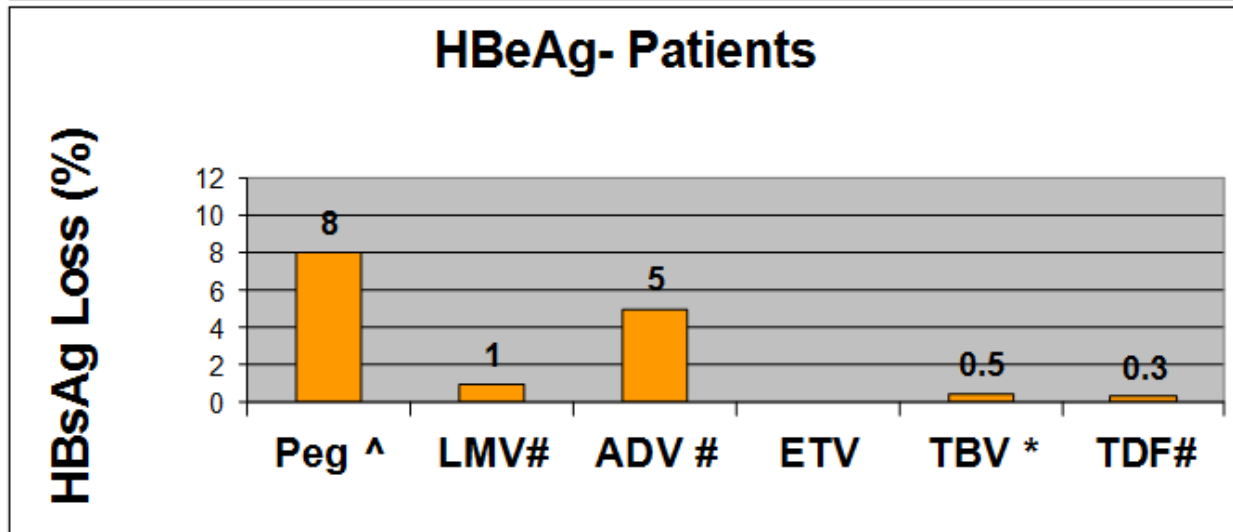
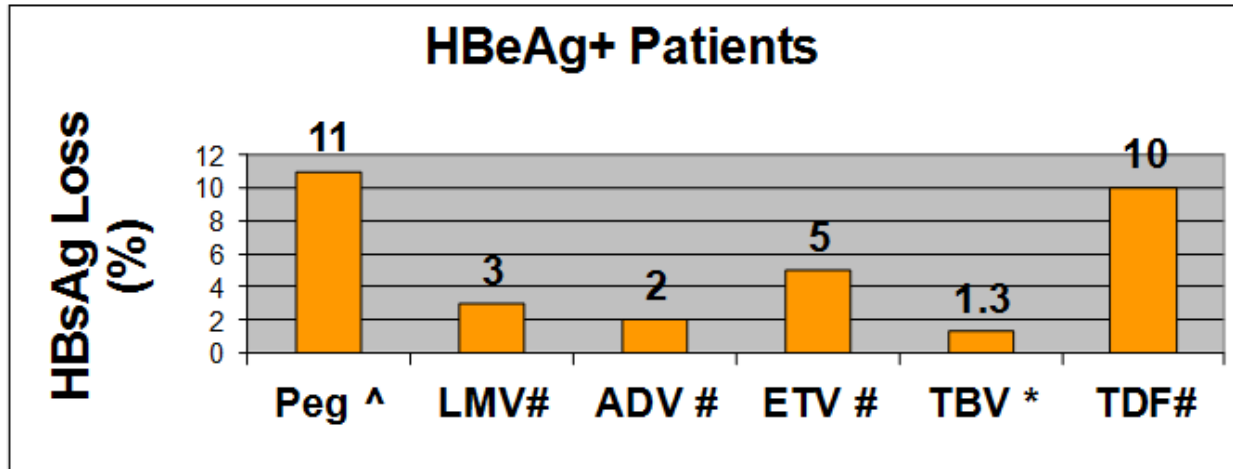
Results at 48 weeks

^a HBV DNA < 400 copies/mL; ^b At 72 weeks

1. Chang T-T, et al. N Engl J Med 2006;354:1001–10.
2. Lai C-L, et al. N Engl J Med 2006;354:1011–20.
3. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008;359:2442–55.

4. Lau GKK, et al. N Engl J Med 2005;352:2682–95.
5. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004;351:1206–17.

Perte de l'Ag HBs après 2 à 5 ans de traitement



Peg = peginterferon

LMV = lamivudine

ADV = adefovir

ETV = entecavir

TBV = telbivudine

TDF = tenofovir

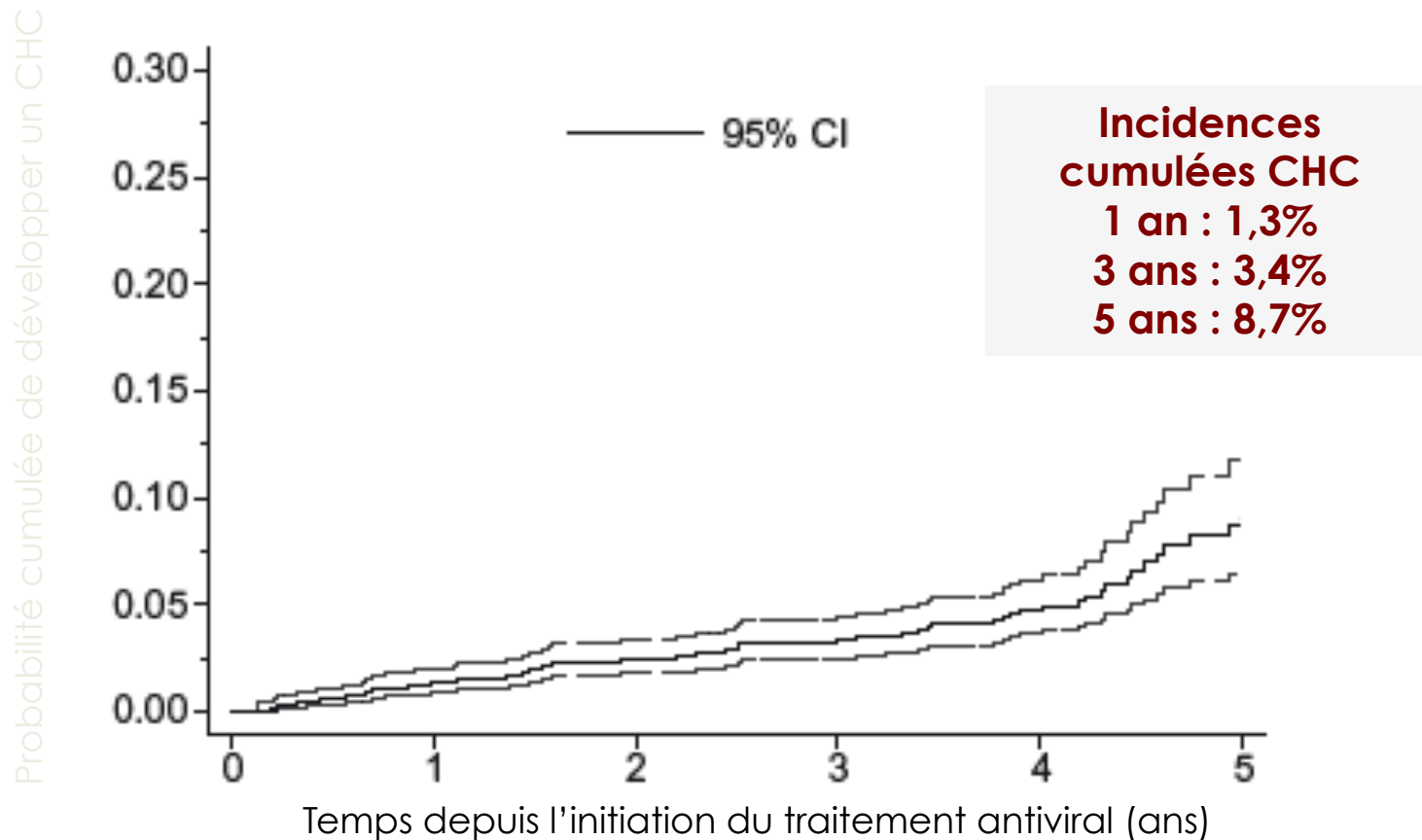
^ 3 years off Rx

4-5 years on Rx

* 2 years on Rx

Survenue de CHC avec les analogues de 2^{ème} génération

- Incidence cumulée de CHC chez 1666 pts traités par ténofovir et/ou entécavir



GUÉRISON DU VHB – HBV CURE

Définition de la guérison

Définition virologique:

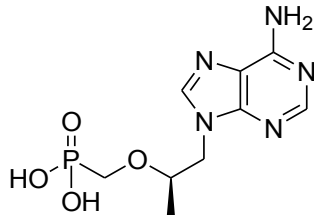
- **Guérison fonctionnelle:**
 - Possibilité de stopper le traitement antiviral avec un risque minimal de réactivation viral.
 - Perte de l'Ag HBs avec seroconversion HBs
 - cccDNA inactivé et/ou contrôlé par la réponse immune
- **Guérison complète**
 - Clairance de l'Ag HBs et éradication du cccDNA

Définition clinique

- Guérison fonctionnelle associée à une régression de la progression de la fibrose et du risque de CHC

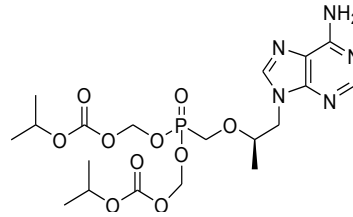
Amélioration des traitements existant

Exemple du TAF



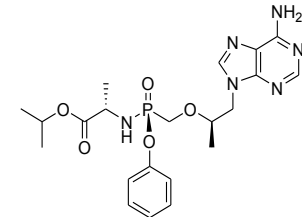
TFV

Tenofovir



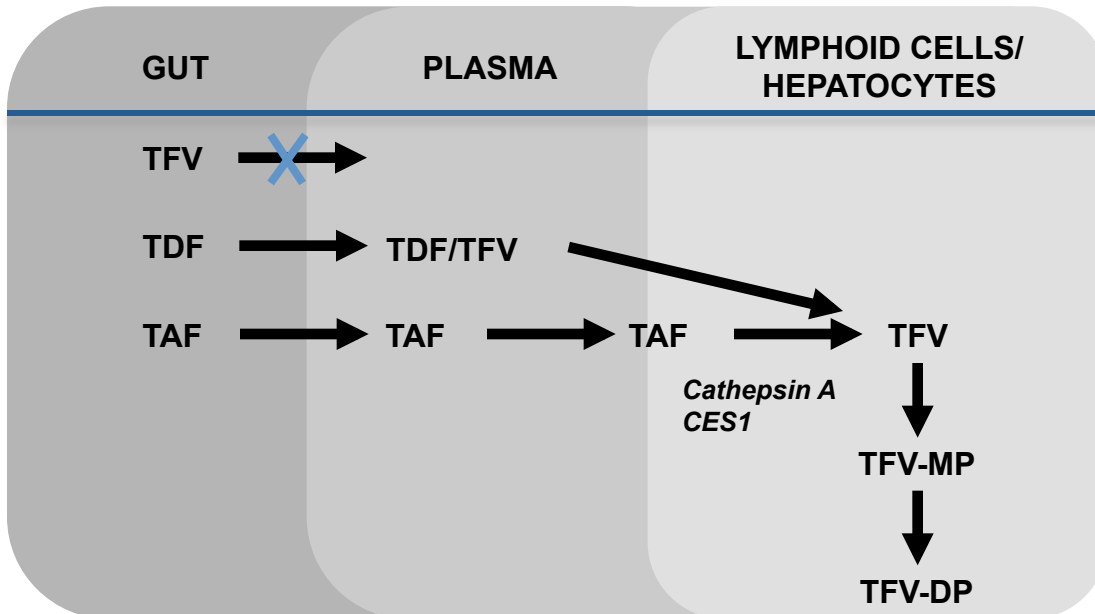
TDF

**Tenofovir
Disoproxil Fumarate**



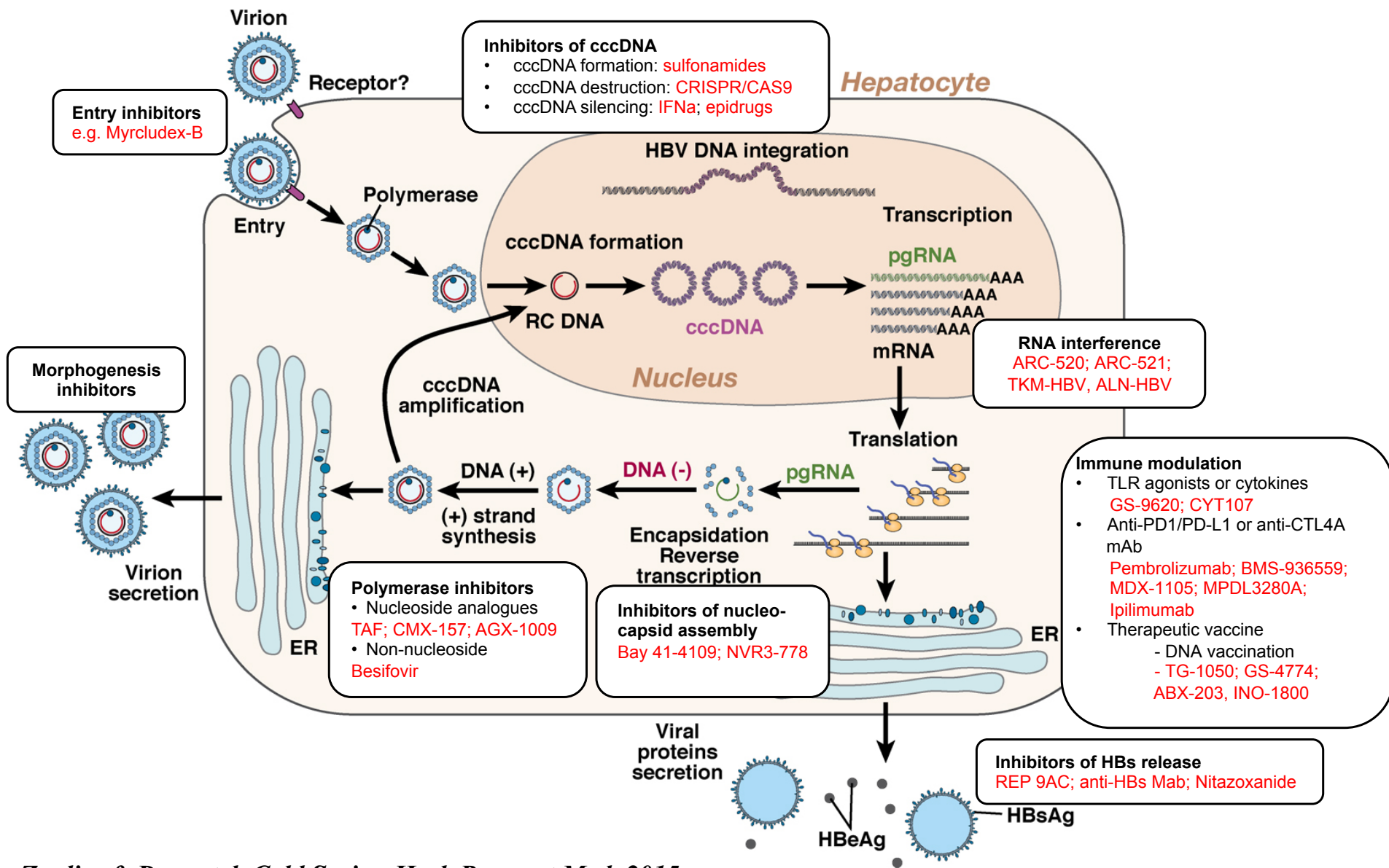
TAF

**Tenofovir
Alafenamide**



- ◆ Improved stability in plasma:
 - Enhanced delivery of active form (TFV-DP) to hepatocytes
 - Lower doses are used; systemic exposures of TFV reduced

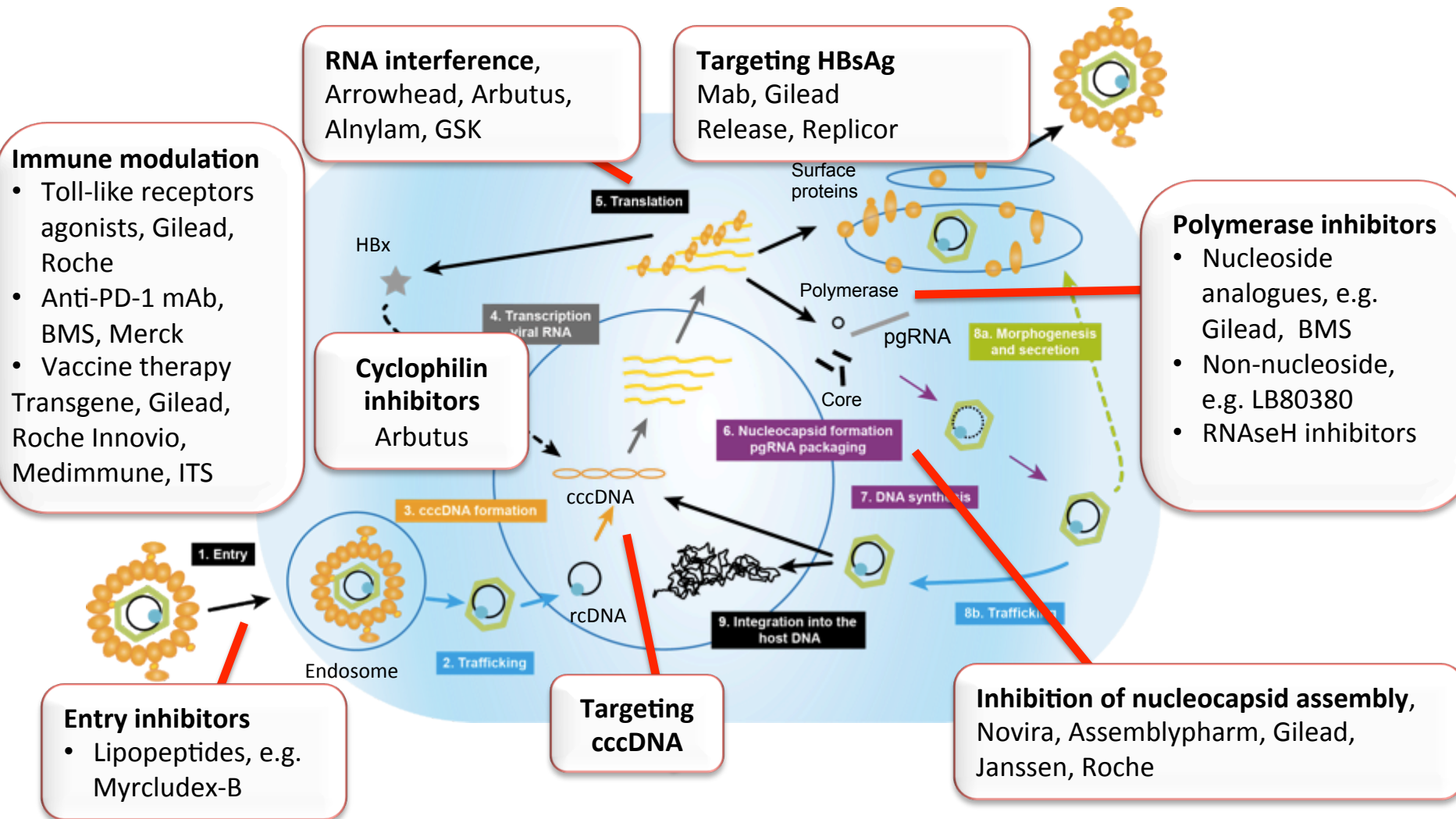
Nouvelles cibles pour de nouveaux traitements



Zoulim & Durantel, Cold Spring Harb Perspect Med. 2015

HBV Drug Watch, available at: http://www.hepb.org/professionals/hbv_drug_watch.htm

Target & drug discovery to cure HBV infection



Conclusions

- Le dépistage du VHB ne doit pas être oublié face au VIH et au VHC`
 - Développement des TROD VHB et des « Tri TRODS »
- Bonne connaissance du cycle de réplication viral du VHB et développement de nouveaux modèles
- Investissement de l'industrie dans le développement de nouveaux agents anti VHB
- Nombreuses molécules en phase préclinique et clinique précoce ayant des mécanismes et des cibles variées
 - La clairance de l'Ag HBs devient l'objectif principal des nouveaux traitement
 - Le cccDNA devient une cible incontournable pour les nouveaux agents
 - Espoir d'une véritable guérison virologique par l'éradication du cccDNA
- Impact à court terme sur nos prise en charge:
 - Essais cliniques
 - Traitements combinés, indications de traitements précoces