

JNI

13^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Place de l'interféron dans le traitement de l'hépatite B chez le patient co-infecté VIH...

Lionel PIROTH
CHU Dijon, Université de Bourgogne
Tours juin 2012

Un problème?

VIH-VHB

Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: The EPIB 2008 study

Parameter	HIV-positive patients (n = 246)	HIV-negative patients (n = 205)	<i>p</i> *
HBV treatment received during the entire medical history, (n, %)	228 (92.7%)	117 (57.1%)	<0.0001
Mean time spent on anti-HBV therapy (mean ± SD, months) (n)**	80 ± 53 (n = 243)	35 ± 43 (n = 166)	<0.0001
Last HBV DNA < 2,000 IU/ml (n/N, %)	206/238 (86.6%)	157/202 (77.7%)	0.02
Last HBV DNA below LOQ (n/N, %)	169/238 (71.0%)	89/202 (44.1%)	<0.0001
HBe Ag loss (n/N, %) ***	39/108 (36.1%)	28/63 (44.4%)	0.36
HBe seroconversion (n/N, %) ***	9/108 (8.3%)	10/63 (15.9%)	0.21
HBs Ag loss (n/N, %)	19/189 (10.1%)	3/155 (1.9%)	0.002
HBs seroconversion (n/N, %)	12/160 (7.5%)	2/127 (1.6%)	0.02

Un problème?

VIH-VHB

Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: The EPIB 2008 study

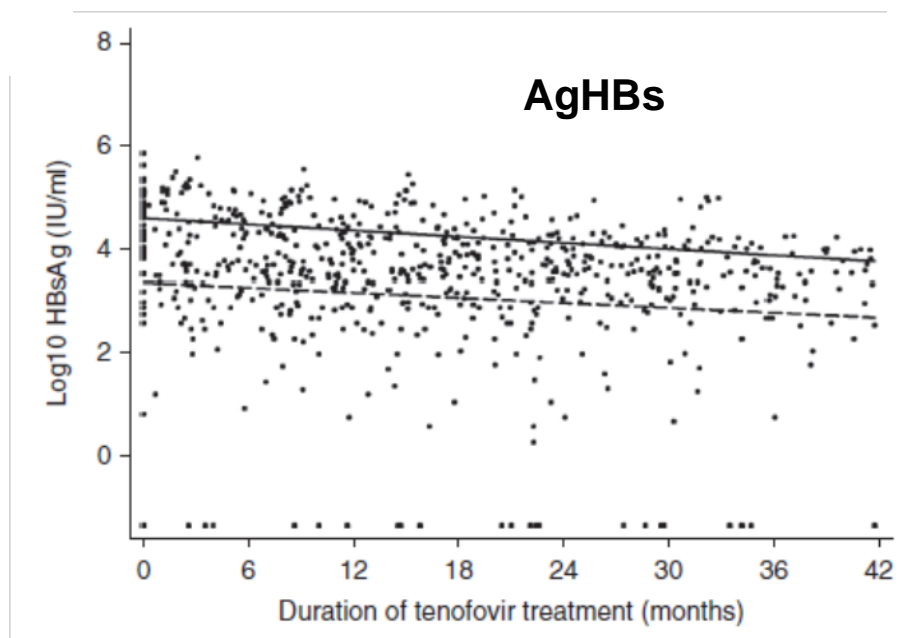
Parameter	HIV-positive patients (n = 246)	HIV-negative patients (n = 205)	<i>p</i> *
HBV treatment received during the entire medical history, (n, %)	228 (92.7%)	117 (57.1%)	<0.0001
Mean time spent on anti-HBV therapy (mean ± SD, months) (n)**	80 ± 53 (n = 243)	35 ± 43 (n = 166)	<0.0001
Last HBV DNA < 2,000 IU/ml (n/N, %)	206/238 (86.6%)	157/202 (77.7%)	0.02
Last HBV DNA below LOQ (n/N, %)	169/238 (71.0%)	89/202 (44.1%)	<0.0001
HBe Ag loss (n/N, %) ***	39/108 (36.1%)	28/63 (44.4%)	0.36
HBe seroconversion (n/N, %) ***	9/108 (8.3%)	10/63 (15.9%)	0.21
HBs Ag loss (n/N, %)	19/189 (10.1%)	3/155 (1.9%)	0.002
HBs seroconversion (n/N, %)	12/160 (7.5%)	2/127 (1.6%)	0.02

+ 4 patients VIH+ ayant négative AgHBs sous traitement antiviral B nucléotidique ont re-positivé à l'arrêt de celui-ci

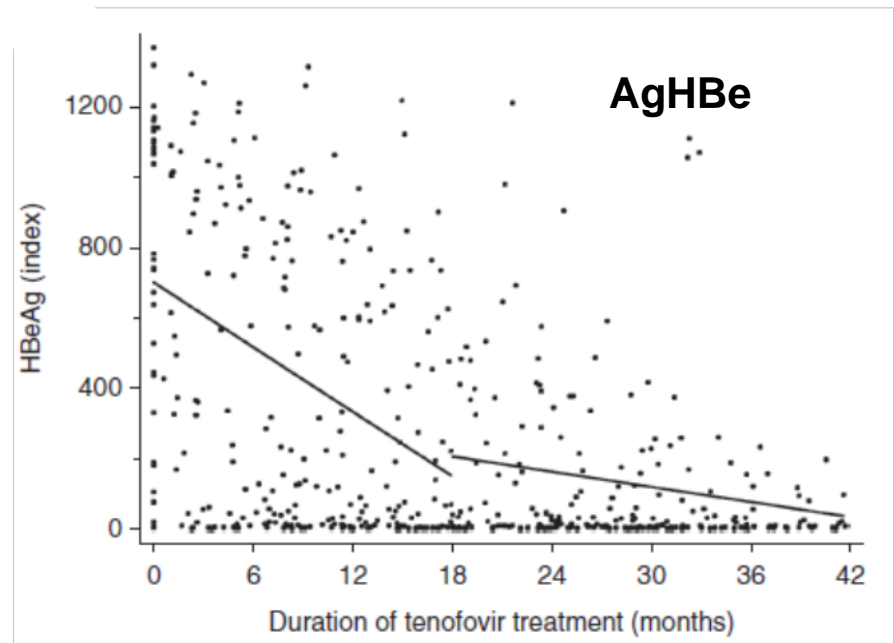
Un problème?

VIH-VHB

Sous tenofovir



perte = 4%



perte = 21%

Quel problème?

– Objectif principal du traitement anti-VHB

- Diminuer la mortalité hépatique par la prévention de la survenue de cirrhose décompensée et de CHC

– Critères intermédiaires (virologiques, immunologiques, biochimiques, histologiques)

- **ADN VHB détectable sans résistance génotypique, phénotypique ou croisée**
- **Suppression de la réplication VHB**
- **Séroconversion anti-HBe (préalable à la séroconversion anti-HBs sauf pour les mutants pré-core)**
- **Normalisation AST/ALT et/ou diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire**
- **Amélioration de la fibrose ou ralentissement de sa progression**
- **Diminution Ag HBs (/ 6 mois) → Séroconversion HBs**

Copies/mL sang	corrélation clinique
• <100,000	→ moins d'inflammation hépatique
• <10,000	→ Réponse durable (perte Ag HBe)
• <1,000	→ Moindre risque d'émergence de résistance
• < seuil	→ Clairance virale VHB possible

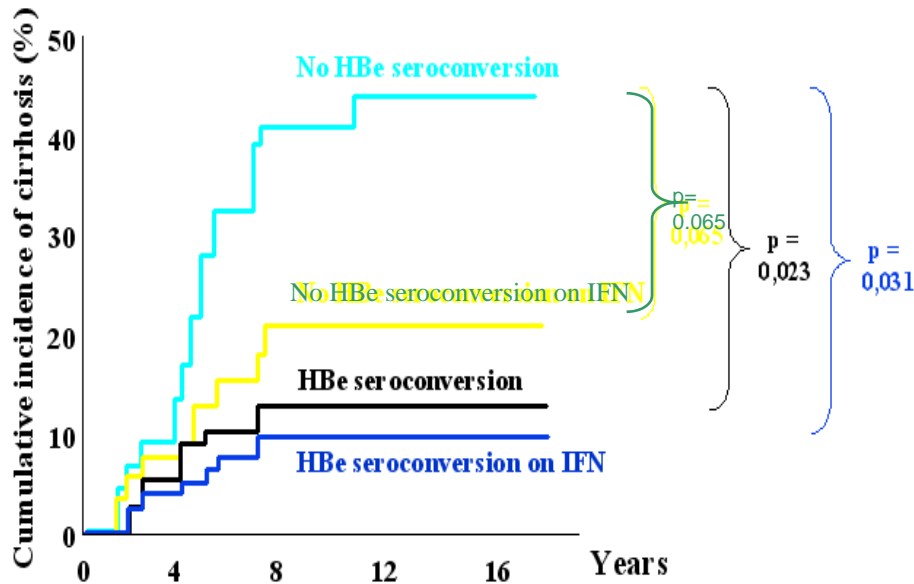


- ambition +

Quel problème?

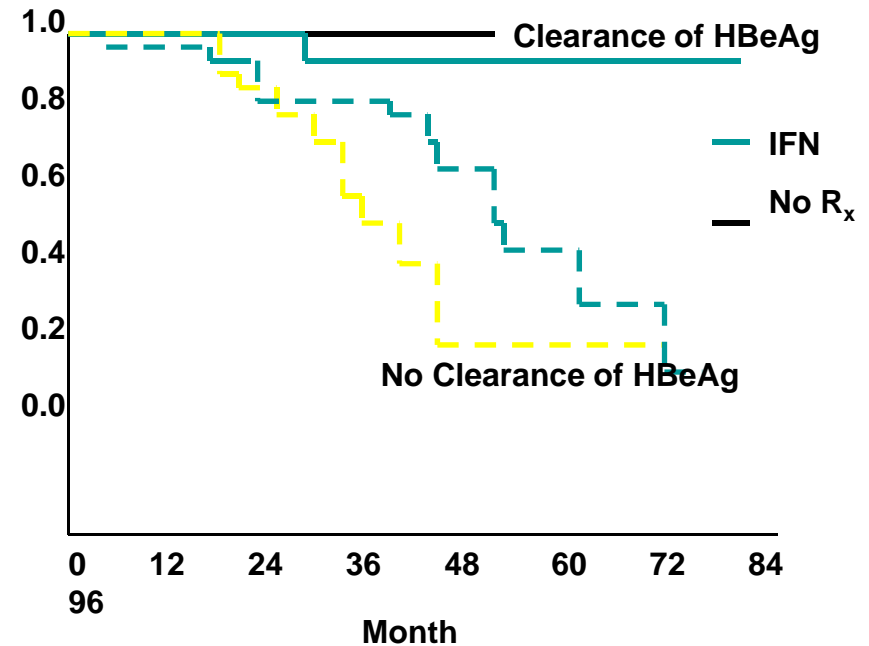
Intérêt +++ séroconversion HBe (idem HBs)

Risque évolution cirrhose



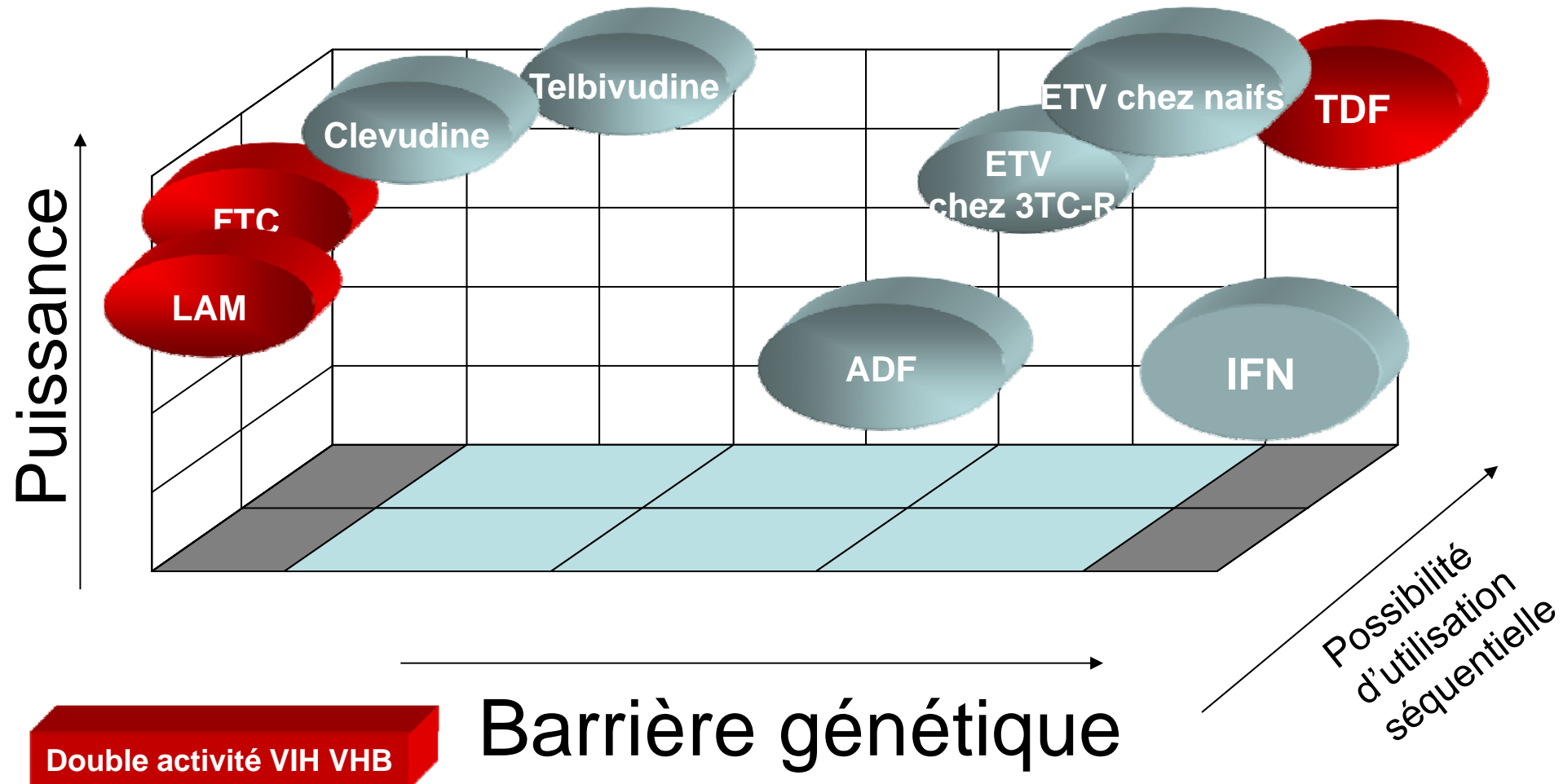
EASL 2006 – S.M. Lin, abstract 48

Survie

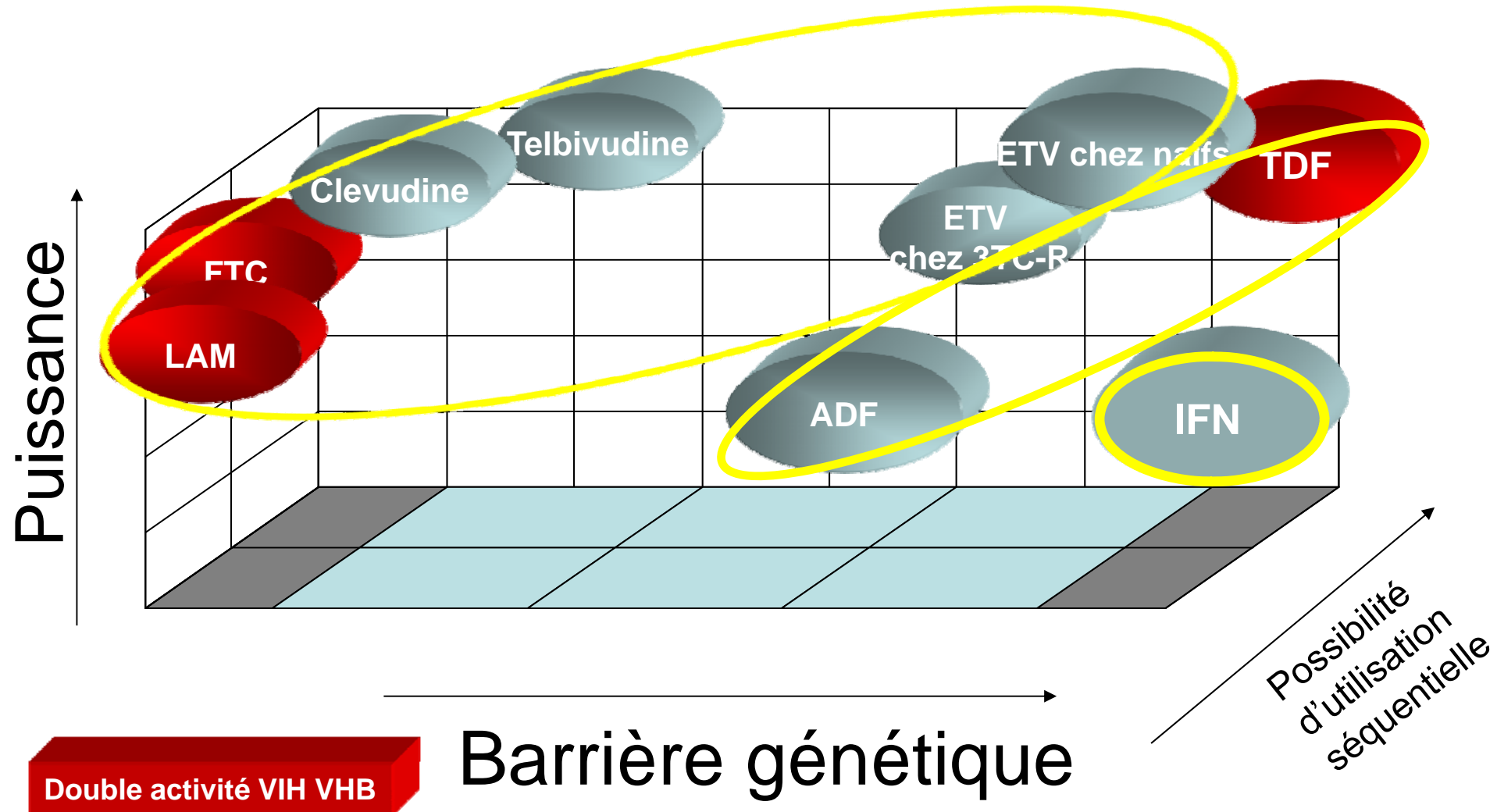


Niderau et al., NEJM 1996;334:1422-7

Des solutions?



Des solutions?



Des solutions?

- **Antiviraux**

- Suppresseurs
- Traitement prolongé - Réponse « maintenue » plus que soutenue
- Toxicité long terme
- (Émergence de résistances) – résistances croisées
- Risque de rebond à l'arrêt

- **Interféron pégylé**

- Antiviral et immunomodulateur
- Pas de sélection de résistance VIH ou VHB (→ monothérapie possible)
- Durée traitement fixe et limitée dans le temps
- Probabilité de réponse faible – mais meilleure réponse immunologique / stabilité en « off »/post traitement (AgHBe +)
- « effet post interféron » à distance du traitement (jusqu'à 10% de perte AgHBs/an)

- Premières études en monothérapie chez VIH = décevantes!

Améliorer = mieux cibler?

Facteurs prédictifs de réponse au traitement anti-VHB

Baseline predictors	HBeAg positive ^b		HBeAg negative ^c	
	(PEG) IFN	NUC	(PEG) IFN	NUC
Demographic factors				
Ethnicity	No correlation [9,46,49]	No correlation [44,45,47,48]	No correlation [53]	No correlation [47,48,53]
Age, gender	No correlation [46,49]	Conflicting data [44,47,50,52]	Younger age, female gender [53]	Younger age, female gender [53]
Histologic factors				
Grading	High necroinflammatory activity [9,54–58]	Conflicting data [44,47]	No correlation [53]	No correlation [47,53]
Staging	Advanced fibrosis [55]	No (marginal) correlation [44,47,55,59]	No data	No correlation [47]
Hepatic steatosis	Insufficient data	Insufficient data	No data	No data
Virologic factors				
HBV DNA	Low baseline VL [9,54,57,66–70]	Low baseline VL [44,47,59,71,72]	Low baseline VL [53]	Low baseline VL [47,53,72]
HBeAg levels	Correlation [70,73]	No data	No data	No data
Genotype	A > D or C; B > C [31,69,76–79,88]	Conflicting data, generally no correlation [72,80–87]	B + C > D in PEG IFN-2a +/- LAM [53]	No correlation [72,86,87]
Biochemical parameters				
Serum ALT levels	High baseline ALT levels [31,66,68,69]	Conflicting data [44,47,59,72,87,90]	High baseline ALT levels [53]	Conflicting data [47,53,72,87,90]
VIH ?	négatif pour IFN PEG-IFN?	?	?	?

Améliorer = mieux cibler?

IL28B (prédictivité réponse au traitement)

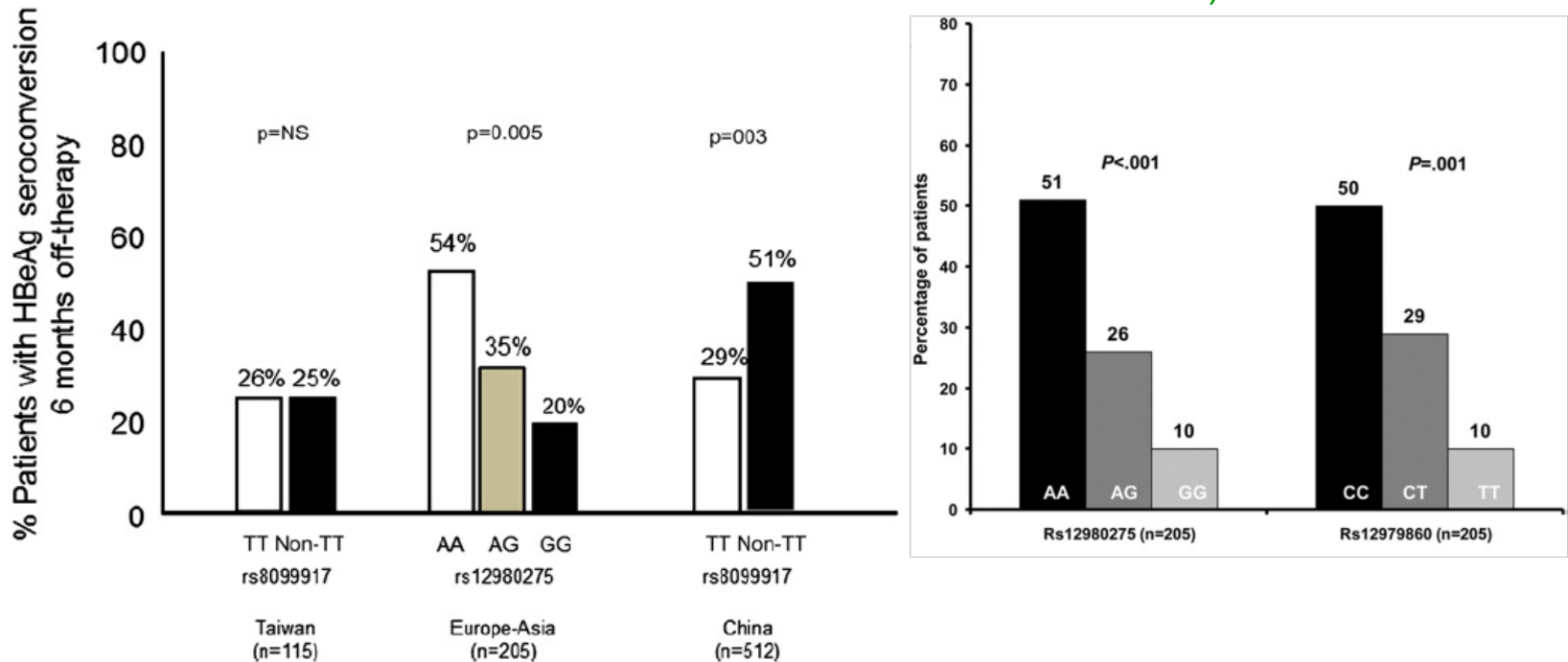


Figure 1 Relationship between IL28B polymorphisms and HBeAg seroconversion rates 6 months off-therapy in three studies enrolling HBeAg-positive patients treated with pegylated interferon for 6–12 months in Europe and Asia.

Sonneveld Gastroenterol 2012;142:513–520

Une seule étude chez AgHBe négatifs:
Réponse virologique en fin de traitement
meilleure si génotype rs12979860 CC que si
non-CC (69% vs 45%, p<0.01),

Lampertico P, Gut, 2012;61(Suppl 1):i18ei24.

Améliorer = mieux cibler?

Taux de perte de l'AgHBs chez 101 patients AgHBe négatif génotype D traités par 10-48 mois de (PEG)IFN

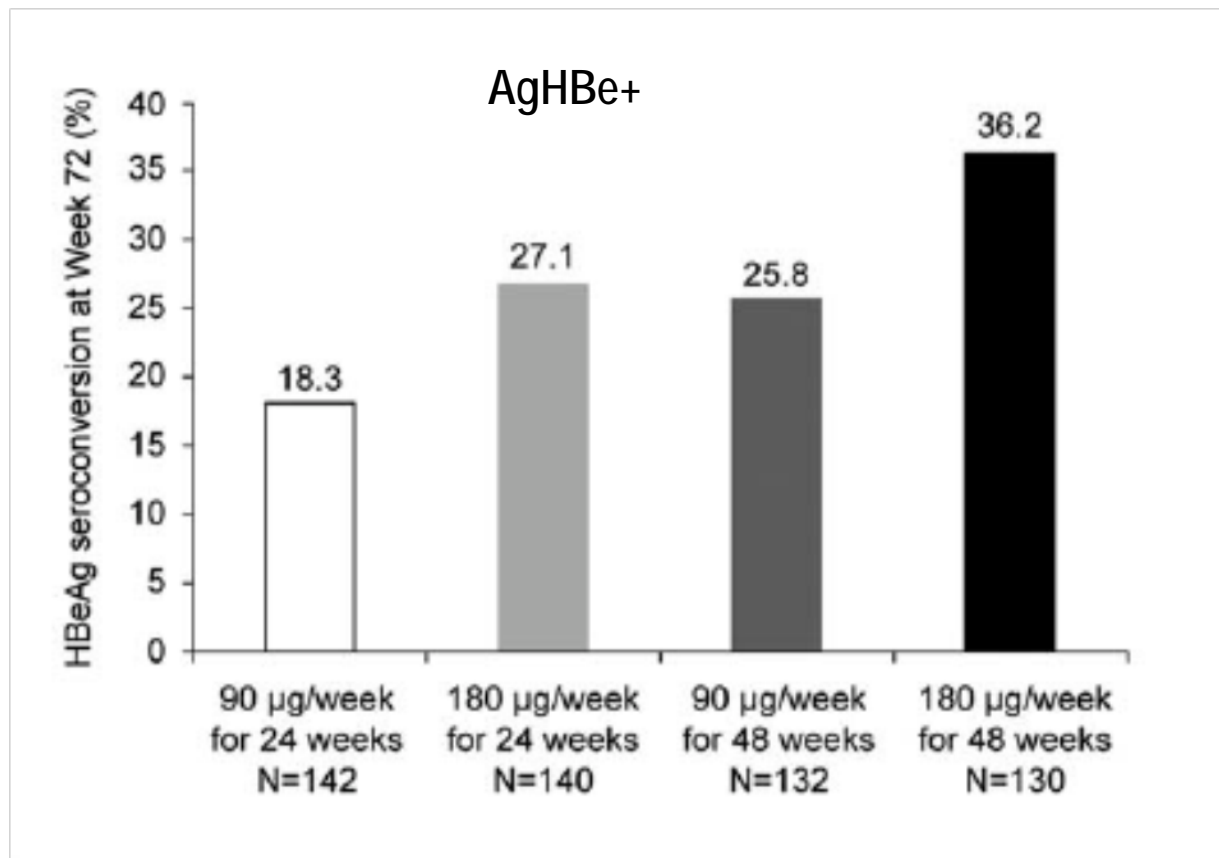
Patient features	CC	CT/TT
Overall	29%	13%
<u>HBV DNA low and ALT high</u>	60%	38%
<u>HBV DNA low and ALT low</u>	28%	11%
<u>HBV DNA high and ALT high</u>	23%	0%
<u>HBV DNA high and ALT low</u>	0%	0%

HBV DNA levels: low (<6 log cp/ml), high (>6 log cp/ml)

ALT levels: high (>136 IU/L), low (<136 IU/L)

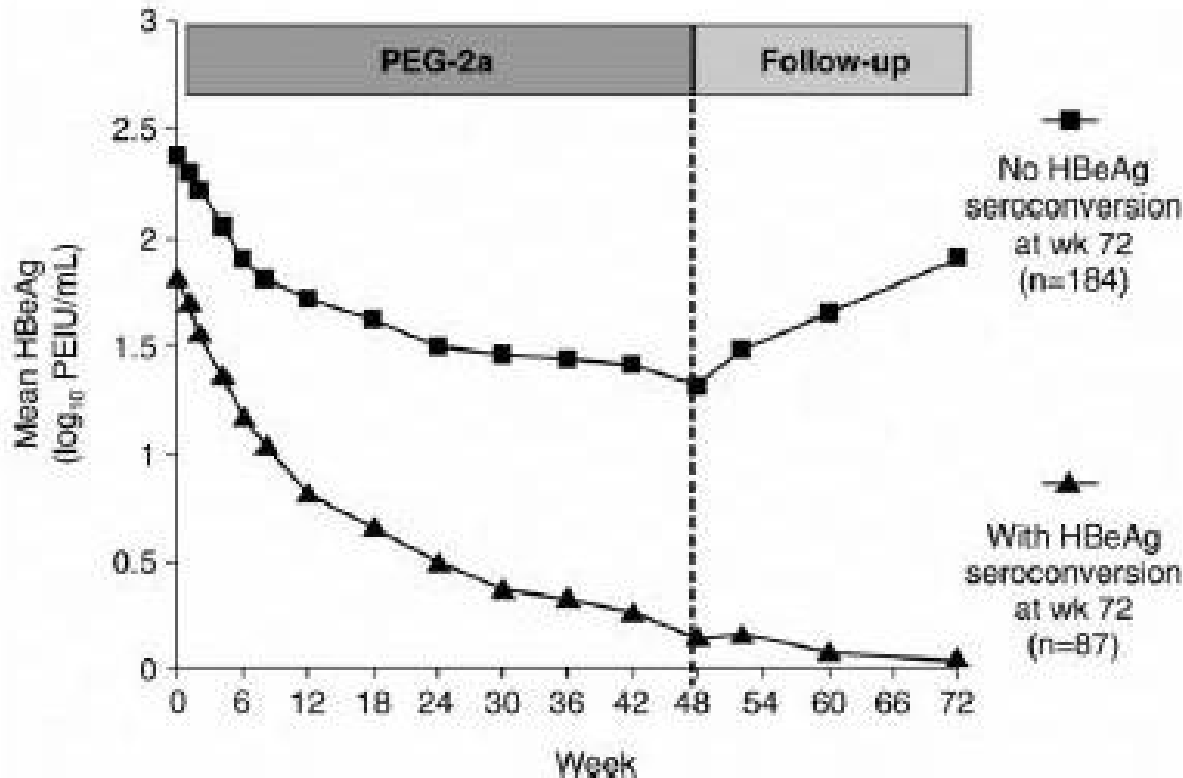
Améliorer = mieux traiter?

- Importance de la dose et de la durée



Améliorer = mieux guider?

271 patients monoïnfectés VHB AgHBe+ sous PegIFN 2a pendant 48 semaines



Valeur prédictive de séroconversion HBe

Négative =

96% si AgHBe > 100 UI/ml à S24

86% si ADN VHB > 9 logUI/mL

Positive =

52% si AgHBe < 10 UI/ml à S24

Améliorer = mieux guider?

- Vers des règles d'arrêt plus précoces (S12):

Table 1 Week 12 stopping rule in HBeAg-positive and -negative patients treated with Peg-IFN for 48 weeks

Author (year)	HBeAg (No of patients)	Genotype	Week	Stopping rule	NPV (%)	Sustained response
Sonneveld <i>et al</i> ¹⁸ (2010)	+ve (202)	D (39%) A (33%)	12	No HBsAg decline	97	HBeAg loss, HBV DNA <10 000 copies/ml 26 weeks after treatment
Piratvisuth and Marcellin ¹⁹ (2011)	+ve (399)	C (59%) B (29%)	12	No HBsAg decline	82	HBeAg loss, HBV DNA <10 000 copies/ml 6 months after treatment
Piratvisuth <i>et al</i> ²⁰ (2011)	+ve (399)	C (59%) B (29%)	12	>20 000 IU/ml HBsAg	84	HBeAg seroconversion 6 months after treatment
Liaw <i>et al</i> ¹² (2011)	+ve (114)	Most C+B	12	>20 000 IU/ml HBsAg	100	HBeAg seroconversion 6 months after treatment
Rijckborst <i>et al</i> ²¹ (2010)	-ve (102)	D (79%)	12	No HBsAg decline and <2 log HBV DNA decline	100	HBV DNA <10 000 copies/ml and normal ALT 6 months after treatment
Rijckborst <i>et al</i> ²² (2012)	-ve (91)	D (100%)	12	No HBsAg decline and <2 log HBV DNA decline	100	HBV DNA <10 000 copies/ml and normal ALT 6 months after treatment

ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; NPV, negative predictive value; Peg-IFN, pegylated interferon.

- Vers des règles de renforcement et/ou de prolongation de durée?
 - si réponse virologique et pente toujours décroissante AgHBs?

Améliorer = associer ?

VIH-VHB

Anti-HBV regimen *	Tenofovir		p **
	mono-therapy	bi-therapy	
HIV status	HIV positive	HIV positive	
Number of patients	39	165	
Anti-HBV treatment –experienced patients, %	87.1%	70.3%	0.02
Duration (mean ± SD, months)	42 ± 25	38 ± 24	0.42
Initial CD4 (mean ± SD, /mm ³)	318 ± 211	411 ± 380	0.20
Initial HBV DNA (mean ± SD, log ₁₀ IU/ml)	3.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	0.43
Initial ALT (mean ± SD, IU/ml)	102 ± 50	102 ± 50	0.02
ME (mean ± SD, IU/ml)	1.49 ± 0.5	1.49 ± 0.5	0.49
HBV DNA decrease (mean ± SD, log ₁₀ IU/ml)	-1.5 ± 3.2	-3.0 ± 3.5	0.04
Last HBV DNA < 2,000 IU/ml (n/N, %)	31/37 (83.8%)	131/158 (82.9%)	0.90
Last HBV DNA below LOQ (n/N, %)	24/37 (64.9%)	100/158 (63.3%)	0.86
HBe Ag loss **** (n/N, %)	3/18 (16.7%)	11/89 (12.4%)	0.47
HBe seroconversion **** (n/N, %)	0/18 (0.0%)	3/89 (3.4%)	0.99
HBs Ag loss (n/N, %)	1/35 (2.9%)	8/146 (5.5%)	0.49
HBs seroconversion (n/N, %)	2/30 (6.7%)	7/135 (5.2%)	0.90
Fibrosis decrease *** (mean ± SD, IU/ml)	-0.14 ± 1.34	-0.15 ± 1.0	0.57

Tenofovir + = tenofovir

Piroth L et al, J Hepatol, 2010

Tenofovir + FTC puis + PEG IFN a2a = essai ANRS
HB01 Emvipeg

Améliorer = associer ?

- **Associer PEG-IFN + nuc**

- Méta-analyse 11 essais contrôlés **PEG-IFN + 3TC > 24 semaines** pas de bénéfice pour clairance AgHBs ou séroconversion HBs

Li et al. BMC Infectious Diseases 2011, 11:165

- **Associer longtemps?**

- 142 patients AgHBe+ traités de façon non protocolisée par (PEG)IFN + un analogue
- Entre 2001 et 2009, durée moyenne de traitement 31 mois
- 38 séroconversions HBs (**26,7%**) !?!
- Délai moyen séroconversion HBe 19,5 mois – HBs 25,5 mois
- (dans 18% des cas clairance HBe avant HBs...)
- Réponse soutenue dans 95% des cas à distance de l'arrêt

Chen J et al, J Gastroenterol Hepatol 27 (2012) 481–486

- **Associer séquentiellement (additivité) ?**

Conclusions

- L'interféron dans le traitement de l'hépatite B chronique du patient infecté par le VIH
 - A une place...
 - ... limitée
 - Patients sans besoin de traitement antirétroviral ou avec profils particuliers (CI au tenofovir et résistance YMDD)
 - Patients ayant de bons facteurs pronostiques de réponse (ADN VHB bas, ALT élevées > génotype VHB - CD4 élevés, contrôle VIH, IL28B CC)
 - Sans oublier les co-infections VHB-VHDelta
- Wedemeyer H et al ,N Engl J Med 2011;364:322-31.*
- Qui doit s'intégrer la stratégie globale VIH-VHB
(n'est pas qu'une solution de désespoir...)
 - Qui peut s'envisager en monothérapie ou association
Additive/séquentielle → même si intérêt reste à démontrer
 - Qui doit être optimisé, monitoré et guidé
 - Cinétiques Ag HBe et Ag HBs
 - Qui demande probablement de la patience....

Merci de votre attention