

# Hépatite chronique B: Qui traiter et comment ?

## Recommandations de l'EASL

**1<sup>er</sup> Colloque  
Francophone-Méditerranée  
VIH / Hépatites**

**du Vendredi 27  
au Dimanche 29 Mars 2015**

Pr Tarik Asselah

MD, PhD  
Service d' Hépatologie  
INSERM U773, CRB3  
University Paris Diderot  
Hôpital Beaujon, Clichy  
tarik.asselah@bjn.aphp.fr

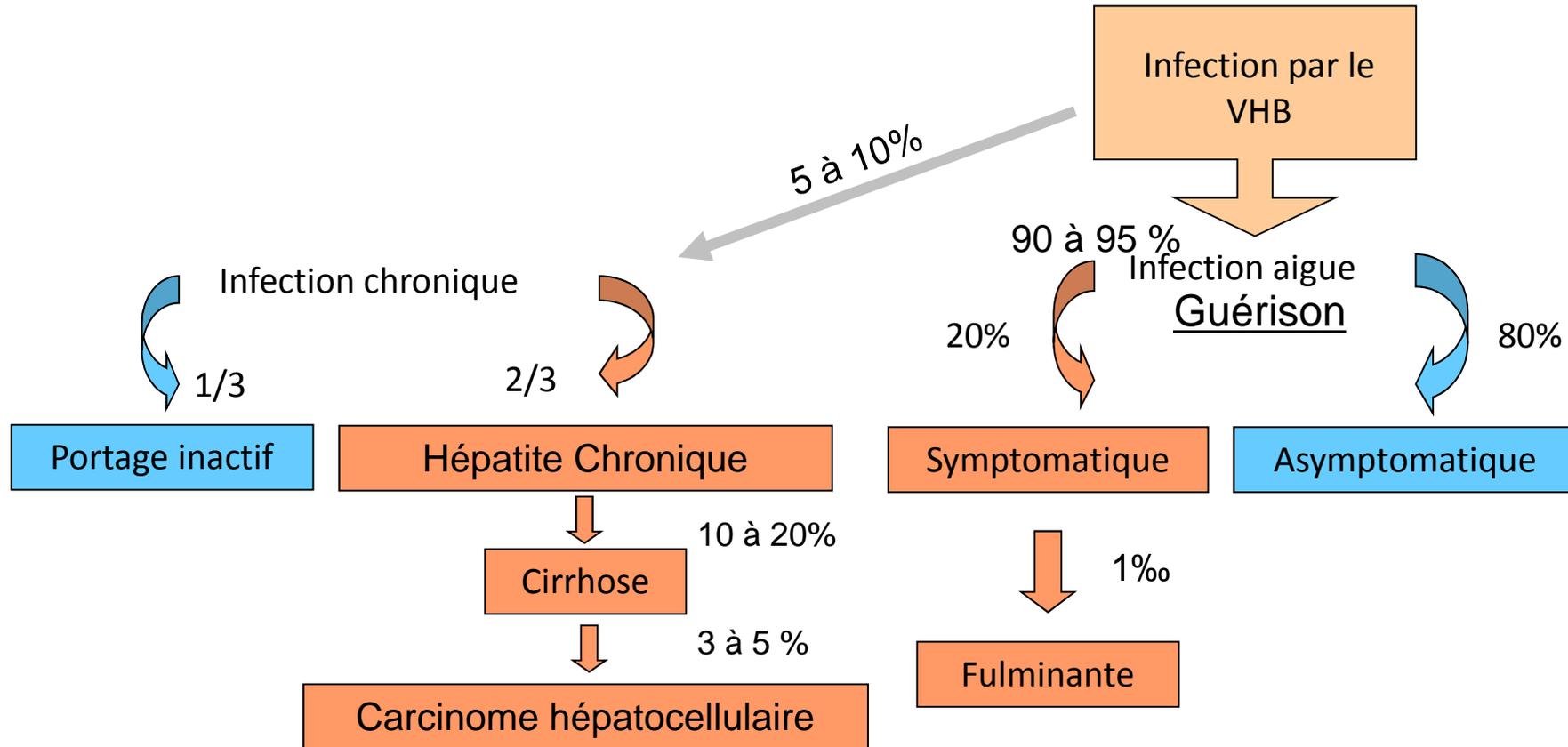


# Hépatite chronique B: Qui traiter et comment ?

---

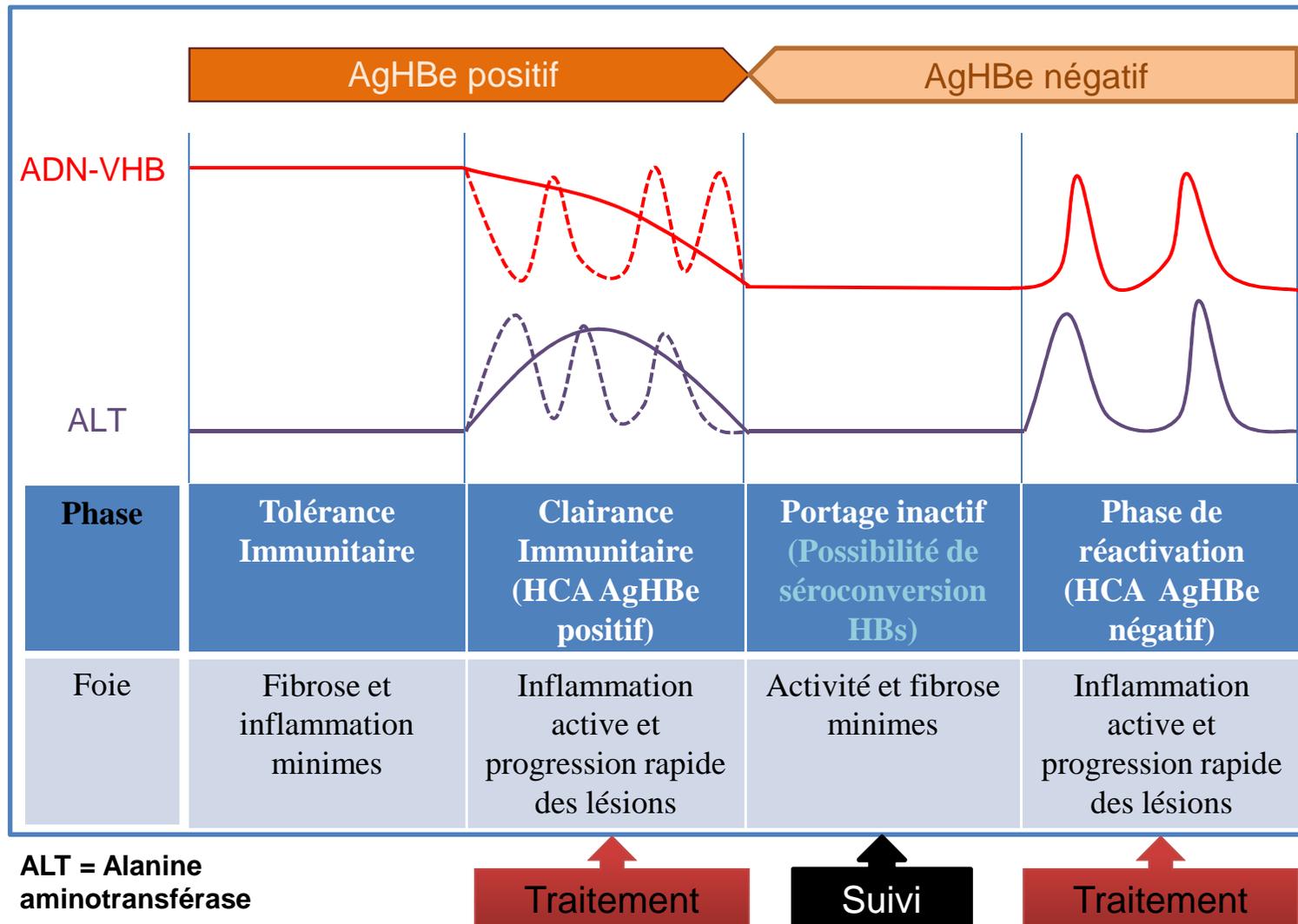
- ✓ Qui traiter
  - ✓ Histoire naturelle
  - ✓ Recommandations (qui ne pas traiter)
- ✓ Comment ? Avec les molécules disponibles
  - ✓ Les traitements disponibles
  - ✓ Résultats à long-terme
- ✓ Perspectives
  - ✓ Combinaisons thérapeutiques
  - ✓ Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

# Histoire naturelle chez l'adulte



# Les phases de l'infection chronique par le VHB

Hépatite chronique = persistance de l'AgHBs > 6 mois après le début de l'infection aiguë



# Définition du Porteur inactif du VHB

---

- Absence de symptôme clinique
- Transaminases normales
- Négativité de l'AgHBe
- ADN-VHB < 2000 UI/mL

# Pronostic du Porteur inactif du VHB

---

- Très favorable
- Risque très faible de cirrhose
- Risque très faible de CHC
- Risque de réactivation
- Pas de traitement
- Surveillance à vie

*Villeneuve JP et al. Gastroenterology 1994  
De Franchis R et al. Ann Intern Med 1993  
Martinot-Peignoux M et al. J Hepatol 2002  
Manno M et al. Gastroenterology 2004*

# Immuno-tolérant : Recommandations

---

- Patient de moins de 30 ans
- Transaminases normales
- Charge virale élevée

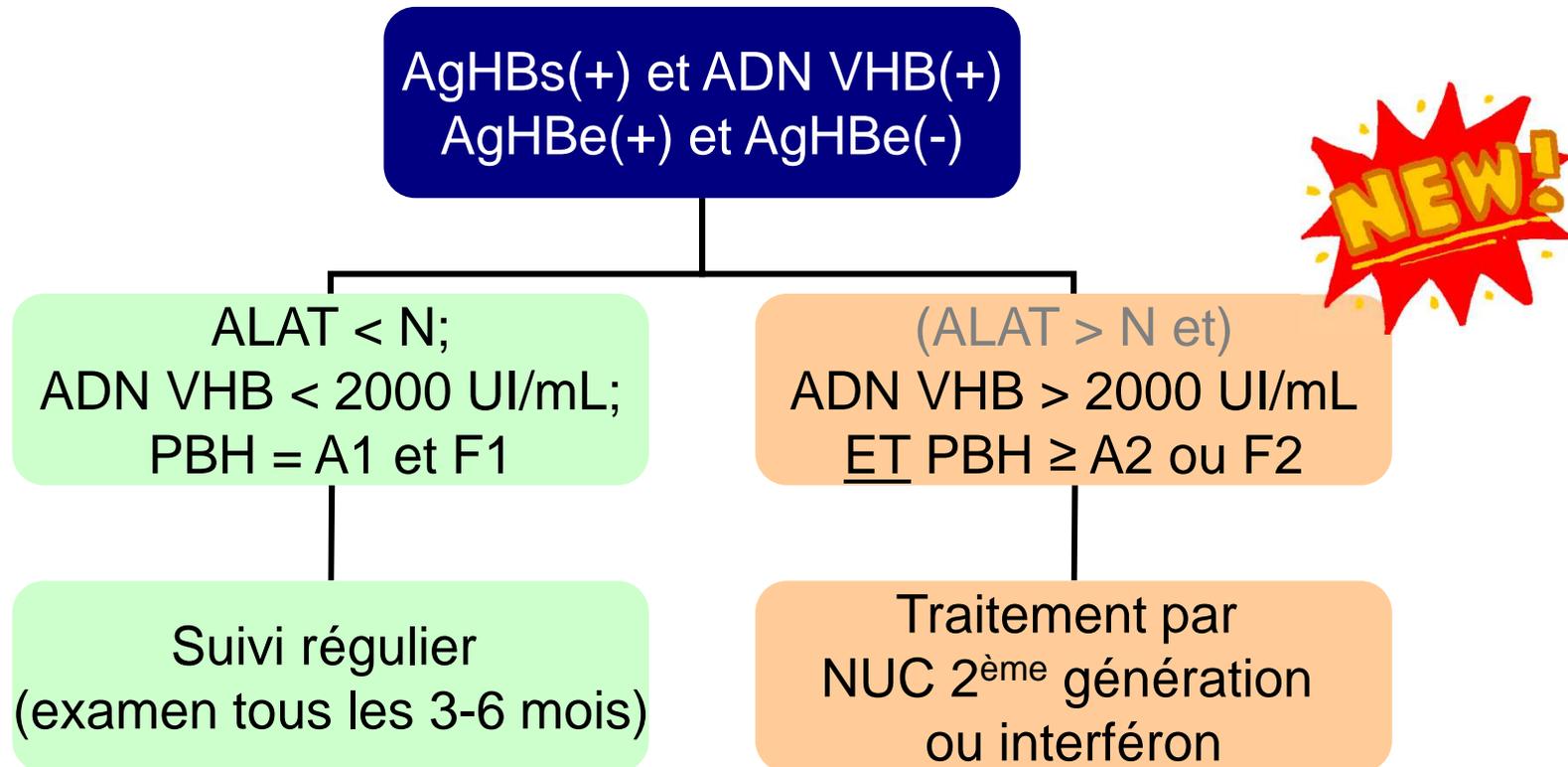
→ Pas de traitement

*EASL Consensus Statement. J Hepatol 2009*

*Lok and McMahon AASLD guidelines, Hepatology 2007*

*Critères de Clichy*

# Indications de traitement



\* Les indications du traitement doivent tenir compte de l'âge, de l'état général, d'un antécédent familial de CHC ou cirrhose, et de l'existence de manifestations extra-hépatiques.

# Hépatite chronique B: Qui traiter et comment ?

---

- ✓ Qui traiter
  - ✓ Histoire naturelle
  - ✓ Recommandations (qui ne pas traiter)
- ✓ **Comment ? Avec les molécules disponibles**
  - ✓ **Les traitements disponibles**
  - ✓ **Résultats à long-terme**
- ✓ Perspectives
  - ✓ Combinaisons thérapeutiques
  - ✓ Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

# Traitements du VHB

---

## • INTERFERON ANALOGUES

---

Interféron-Pegylé (IFN-Peg)  
Lamivudine, Adefovir

1er génération  
2 génération

•  
Tenofovir,

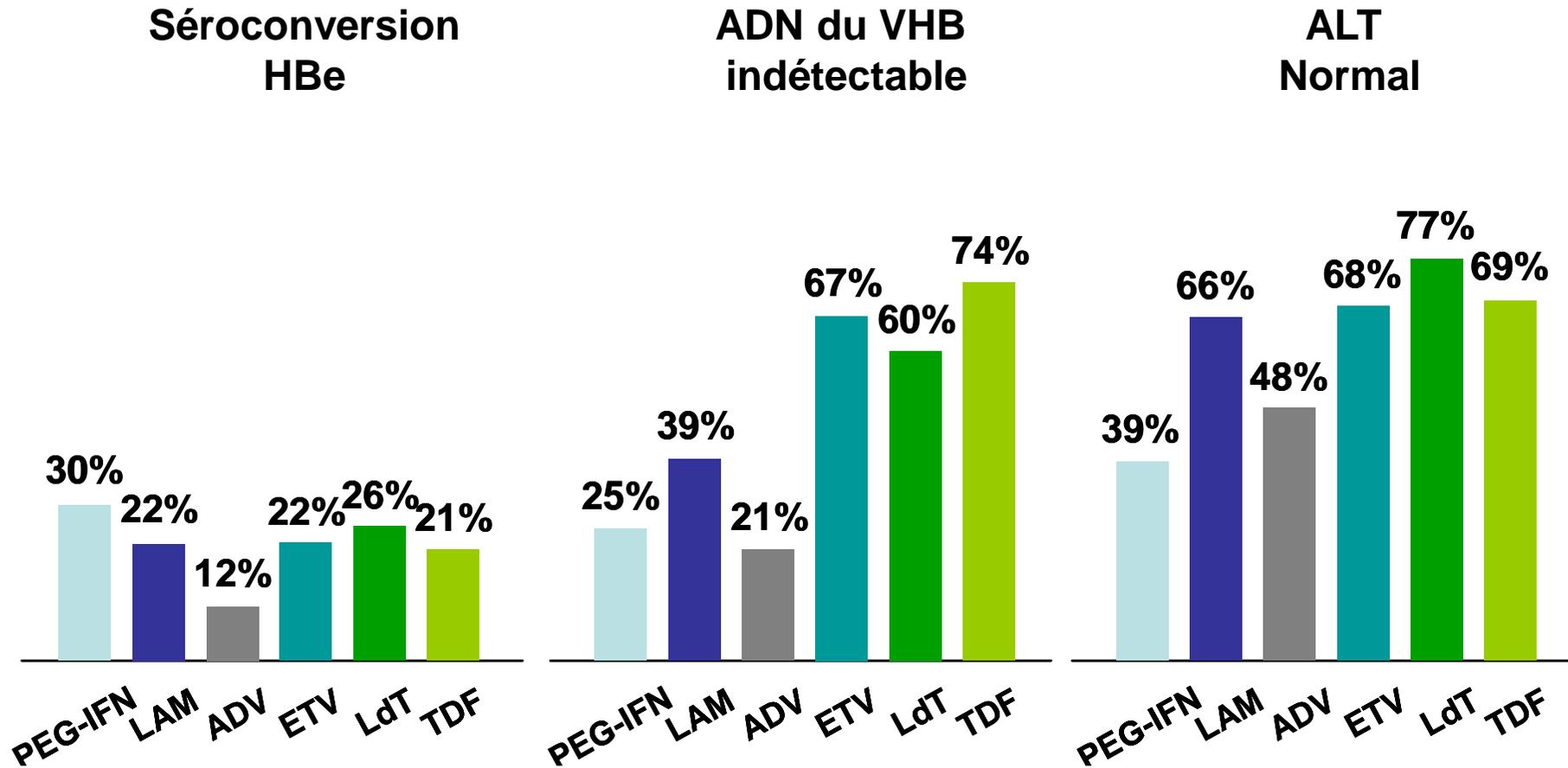
Entecavir

Telbivudine

- Durée limitée
- Réponse prolongée
- Pas de résistance
- 5-10% perte Ag HBs
- Efficacité modérée
- Administration parentérale
- Tolérance mauvaise

- Excellente efficacité anti-VHB
- Disponible oralement
- Très bonne tolérance
- Perte de l' Ag HBs rare
- Durée indéfinie
- Tolérance à long terme?
- Risque de résistance

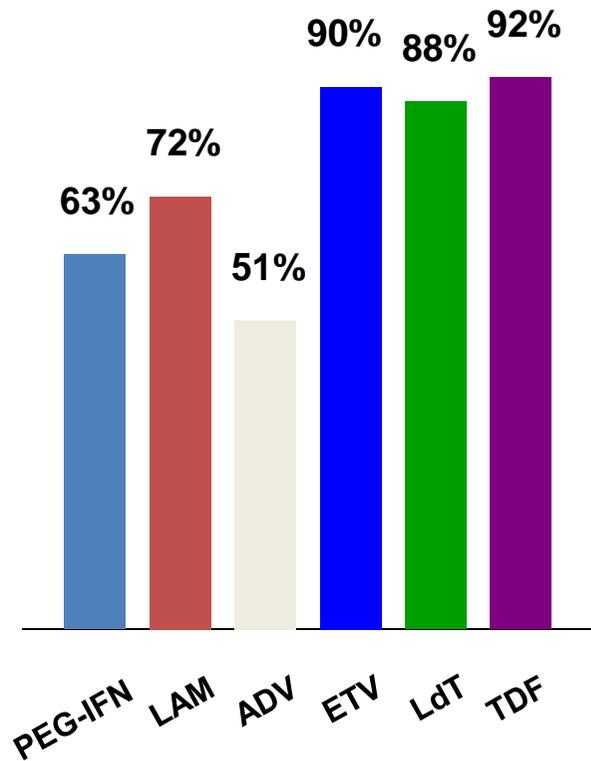
# Hépatite chronique AgHBe+



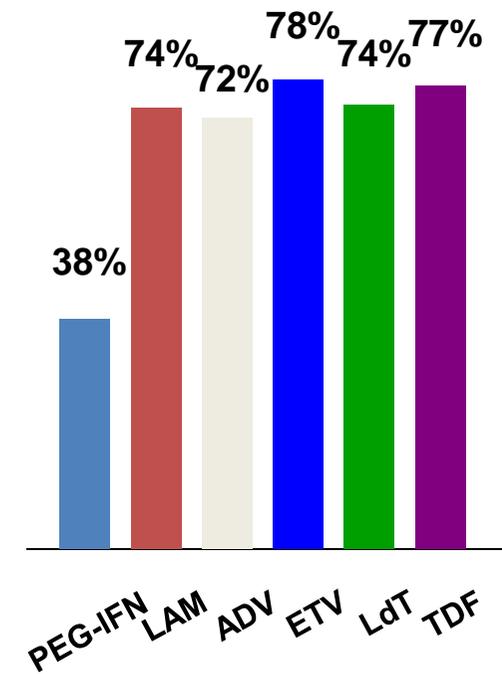
# Hépatite chronique AgHBe-

---

ADN du VHB  
indélectable

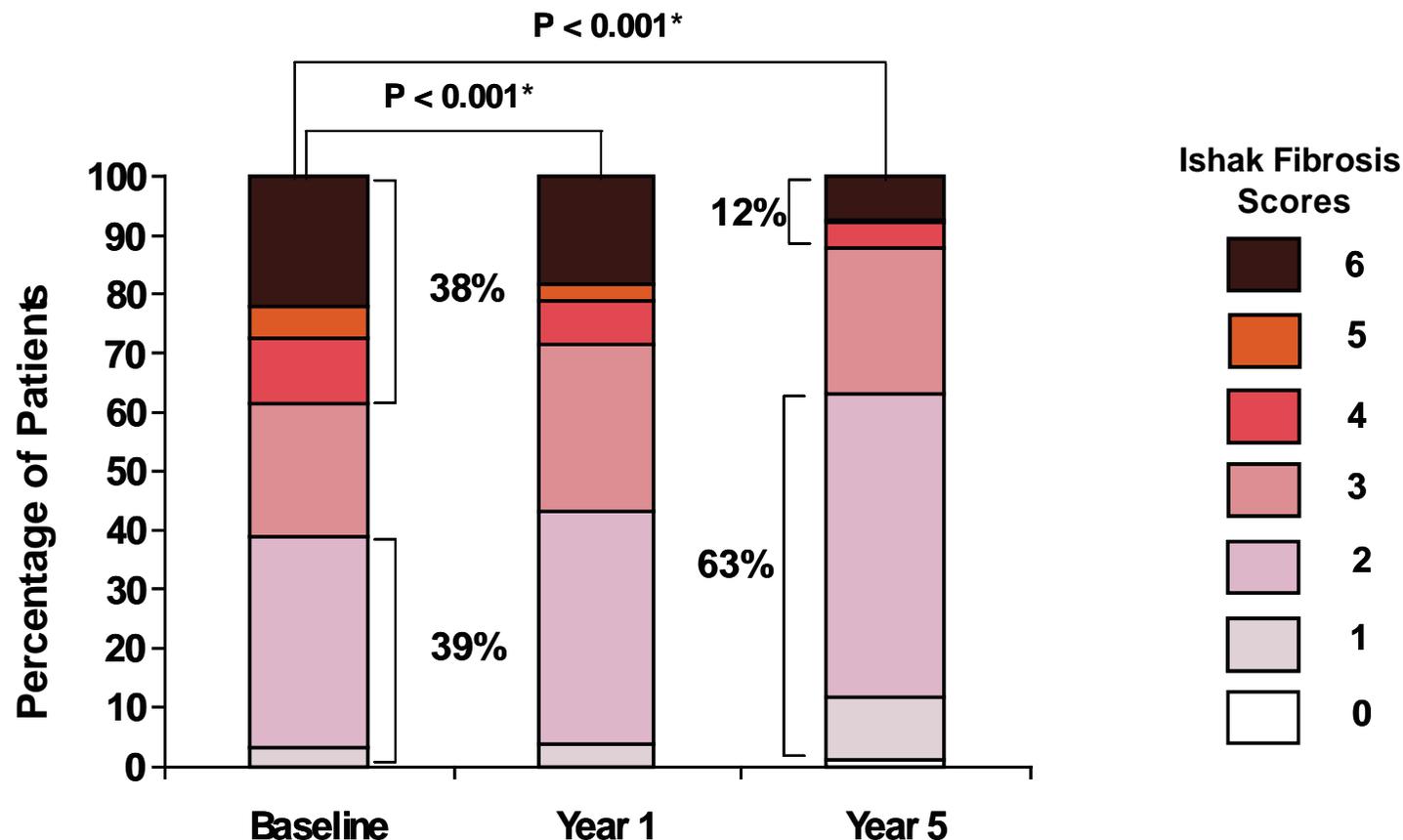


ALT  
Normal



# Amélioration progressive de la fibrose après 5 ans de traitement par TDF

- 348/641 (54%) patients inclus avaient une PBH avant TDF et à 5 ans



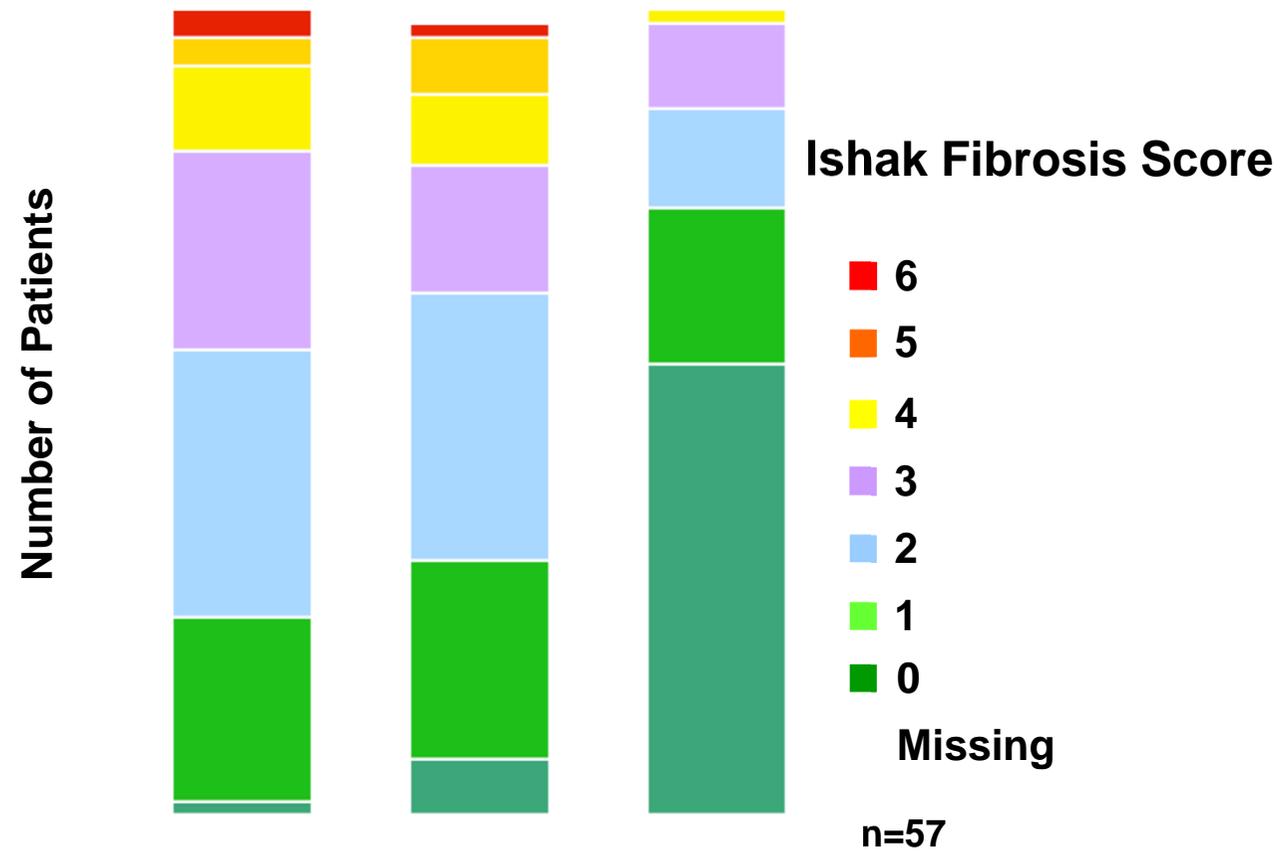
\*Sign test

- 96% (335/348) des patients avaient une amélioration ou stabilisation de la fibrose à 5 ans
- 74% (71/96) des patients cirrhotiques avaient une régression de fibrose (Ishak score  $\leq 4$ ).

# Entecavir: (Ishak)

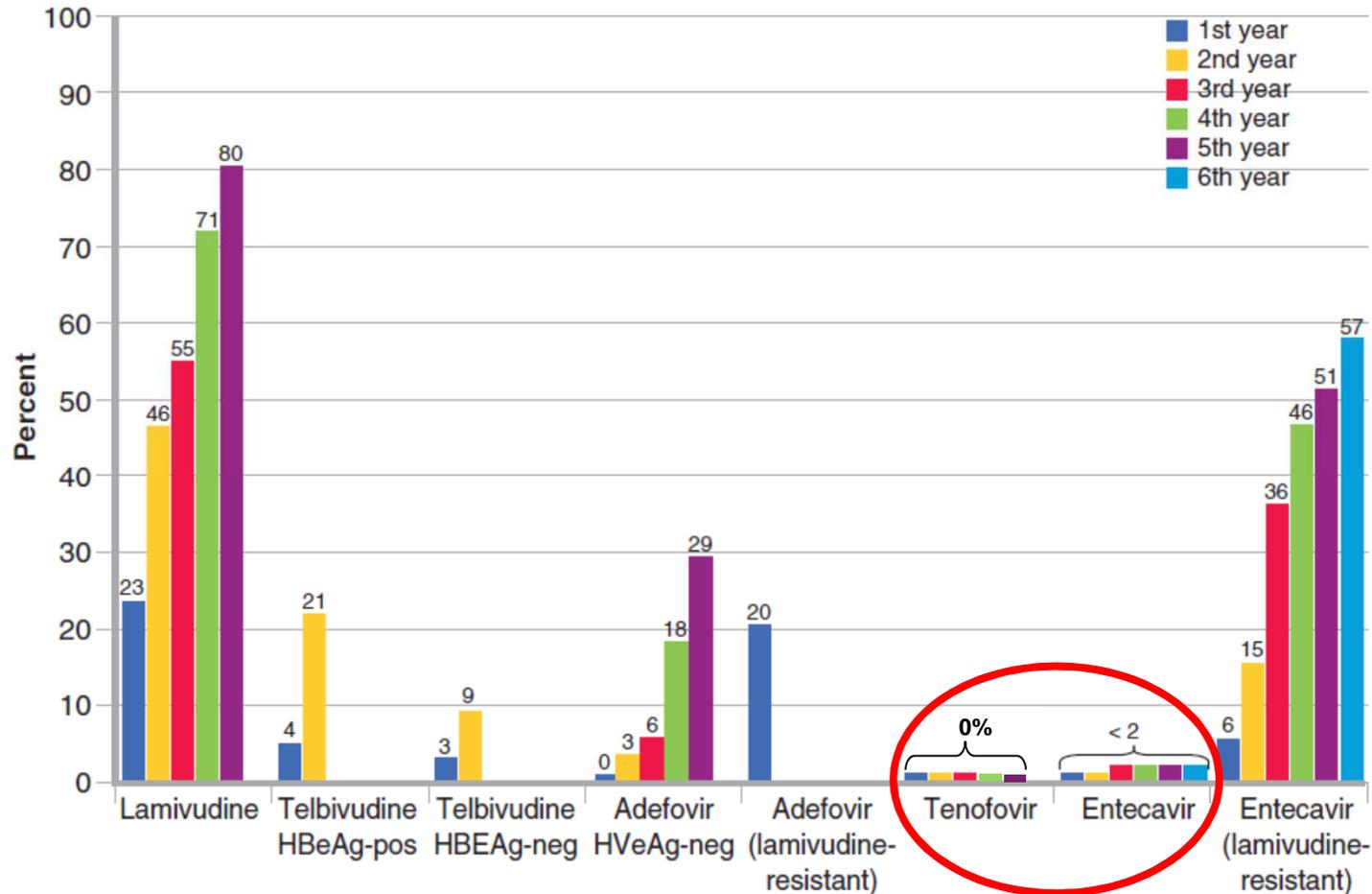
## Scores à J0, 1 an, et 3–7 ans

---



Chang et al Hepatology, 2010

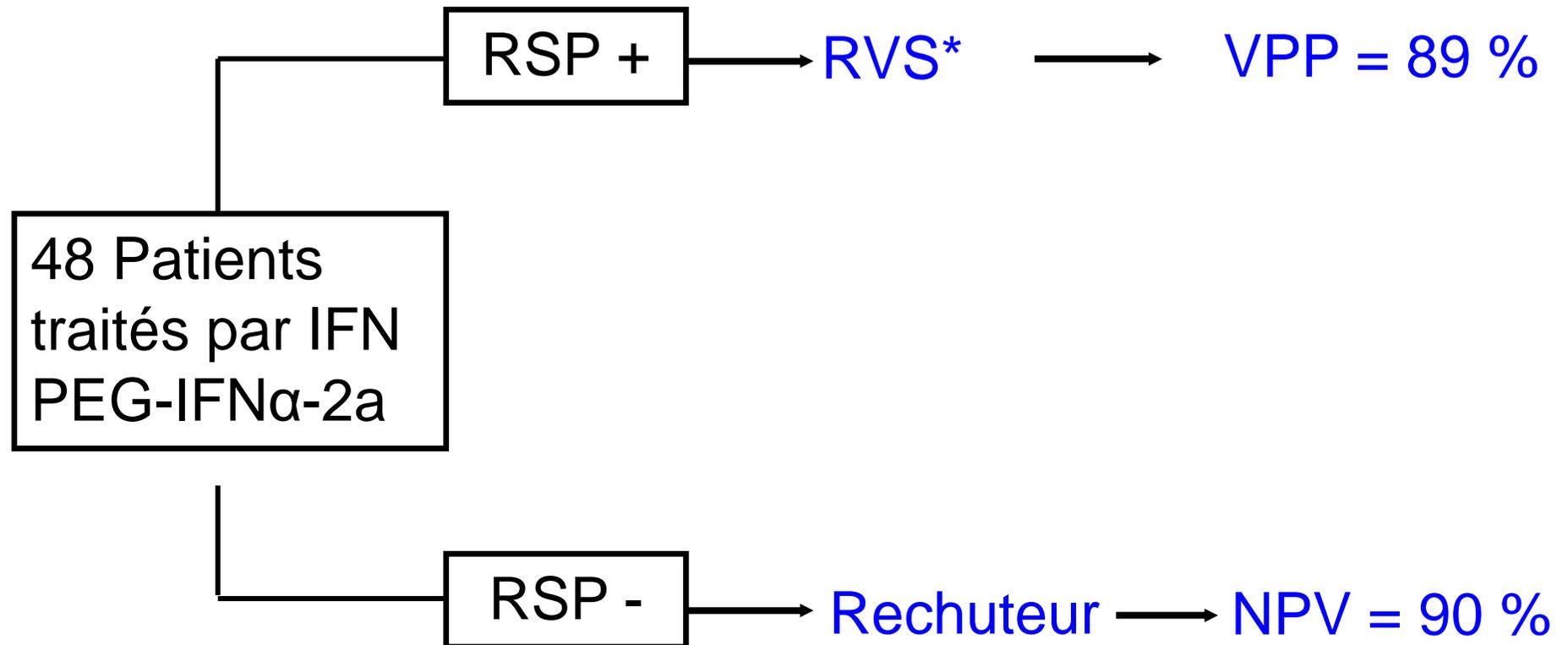
# Incidence de la résistance



# La diminution de l' AgHBs est associée à la RVS au traitement par interféron

---

Réponse sérologique Précoce = 0,5 log UI/mL à S12



\*Réponse virologique soutenue (RVS) = ADN indétectable à la fin de 24 semaines de suivi

*Moucari et al. Hepatology 2009*

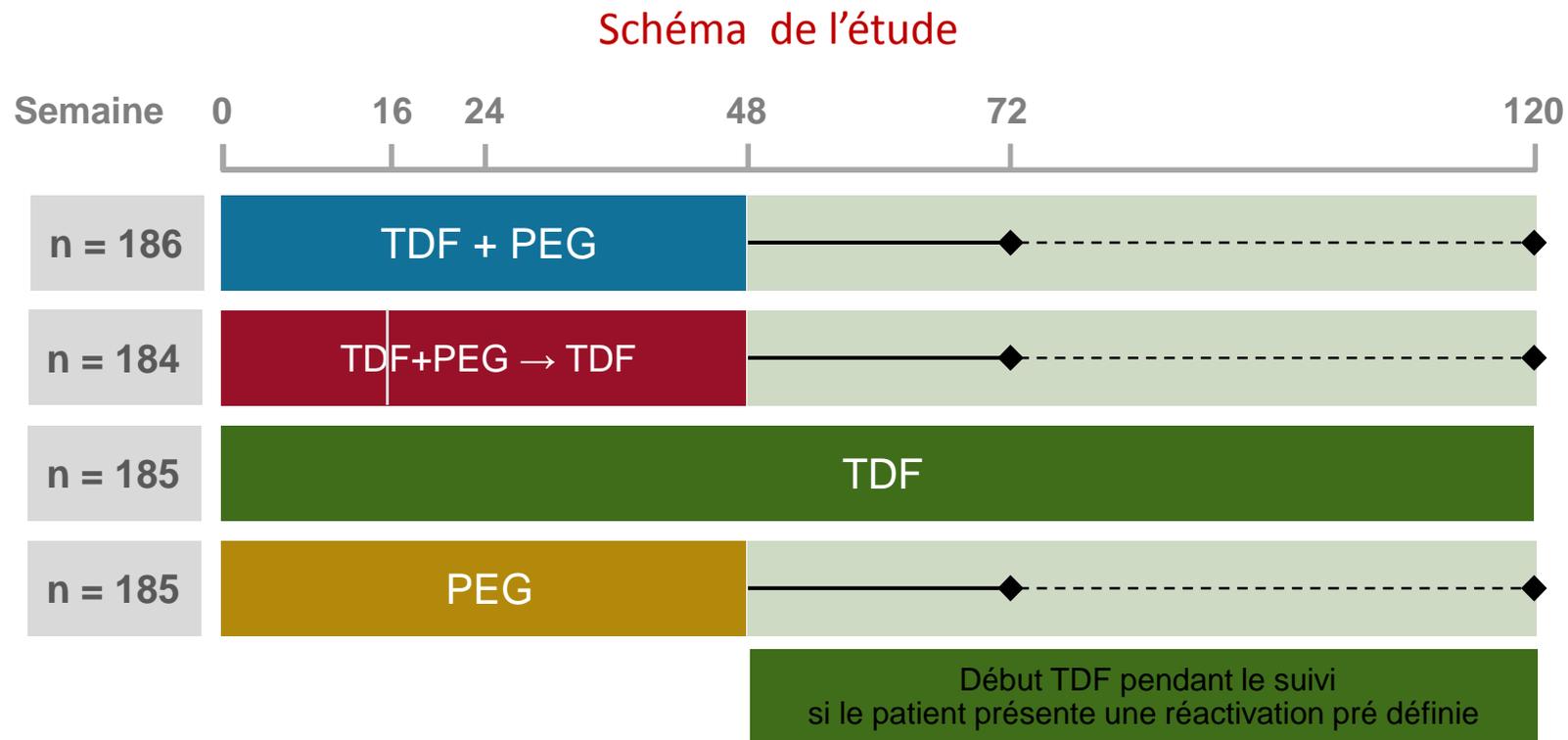
# Hépatite chronique B: Qui traiter et comment ?

---

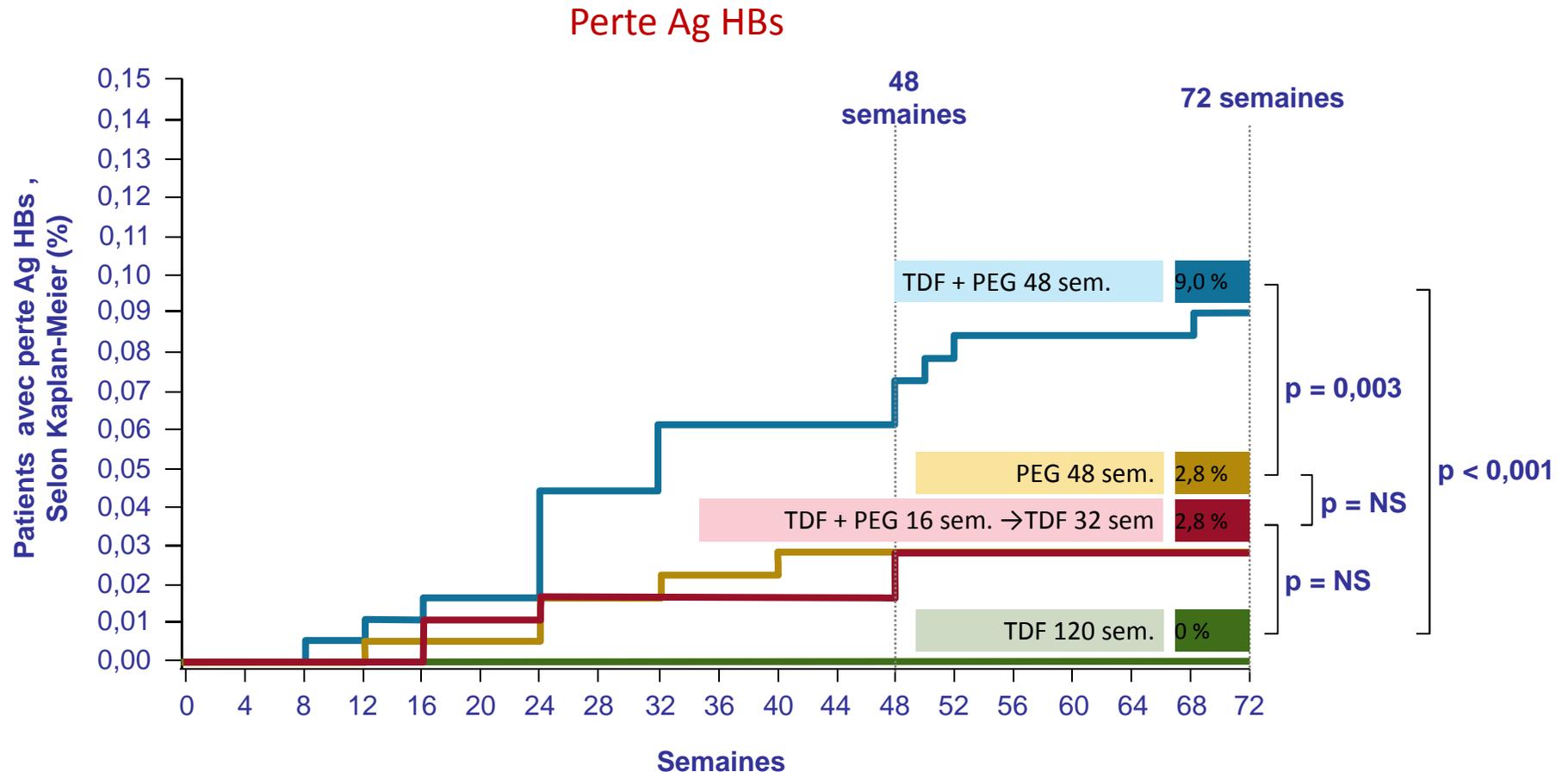
- ✓ **Qui traiter**
  - ✓ Histoire naturelle
  - ✓ Recommandations (qui ne pas traiter)
- ✓ **Comment ? Avec les molécules disponibles**
  - ✓ Les traitements disponibles
  - ✓ Résultats à long-terme
- ✓ **Perspectives**
  - ✓ **Combinaisons thérapeutiques**
  - ✓ **Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques**

# TDF + PEG-IFN $\alpha$ -2a chez les patients VHB

- Etude contrôlée 740 patients non cirrhotiques
- VHB AgHBe+ ou – ADN VHB > 2 000 UI/ml, ALAT > N
- Stratification selon AgHBe , génotype VHB

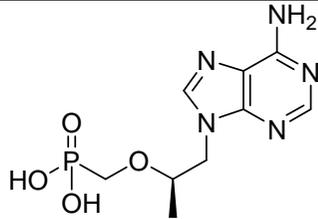


# TDF + PEG-IFN $\alpha$ -2a chez les patients VHB

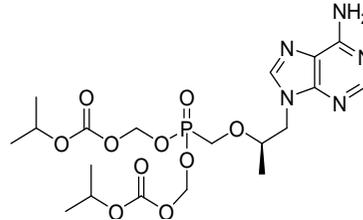


- ◆ 7 patients ont eu une séroréversion à ou après la semaine 48 (4 [TDF + PEG 48 sem], 3 [TDF + PEG 16 sem → TDF 32 sem])
  - 5/7 ont eu  $\leq 1$  semaine sans traitement après la perte de l'AgHBs

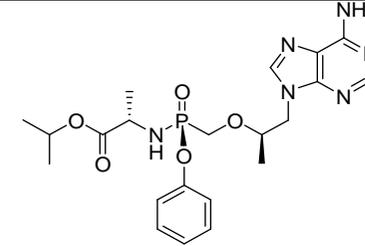
# Un Ténofovir (TFV) nouvelle génération Ténofovir Alafenamide (TAF)



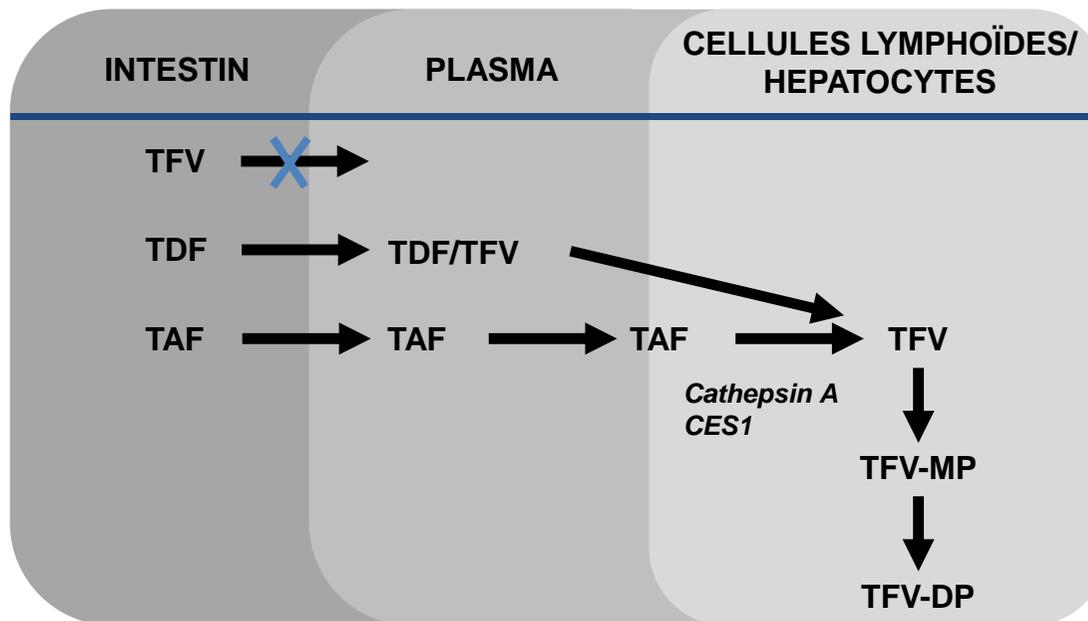
**TFV**



**TDF**  
Ténofovir  
Disoproxil Fumarate



**TAF**



Amélioration de la stabilité dans le plasma :

- Meilleure délivrance de la forme active (TFV-DP) aux hépatocytes
- Posologie plus faible (Exposition systémique au TFV réduite)

CES1 = carboxylesterase 1; DP= di-phosphate; MP= mono-phosphate.

# Perspectives

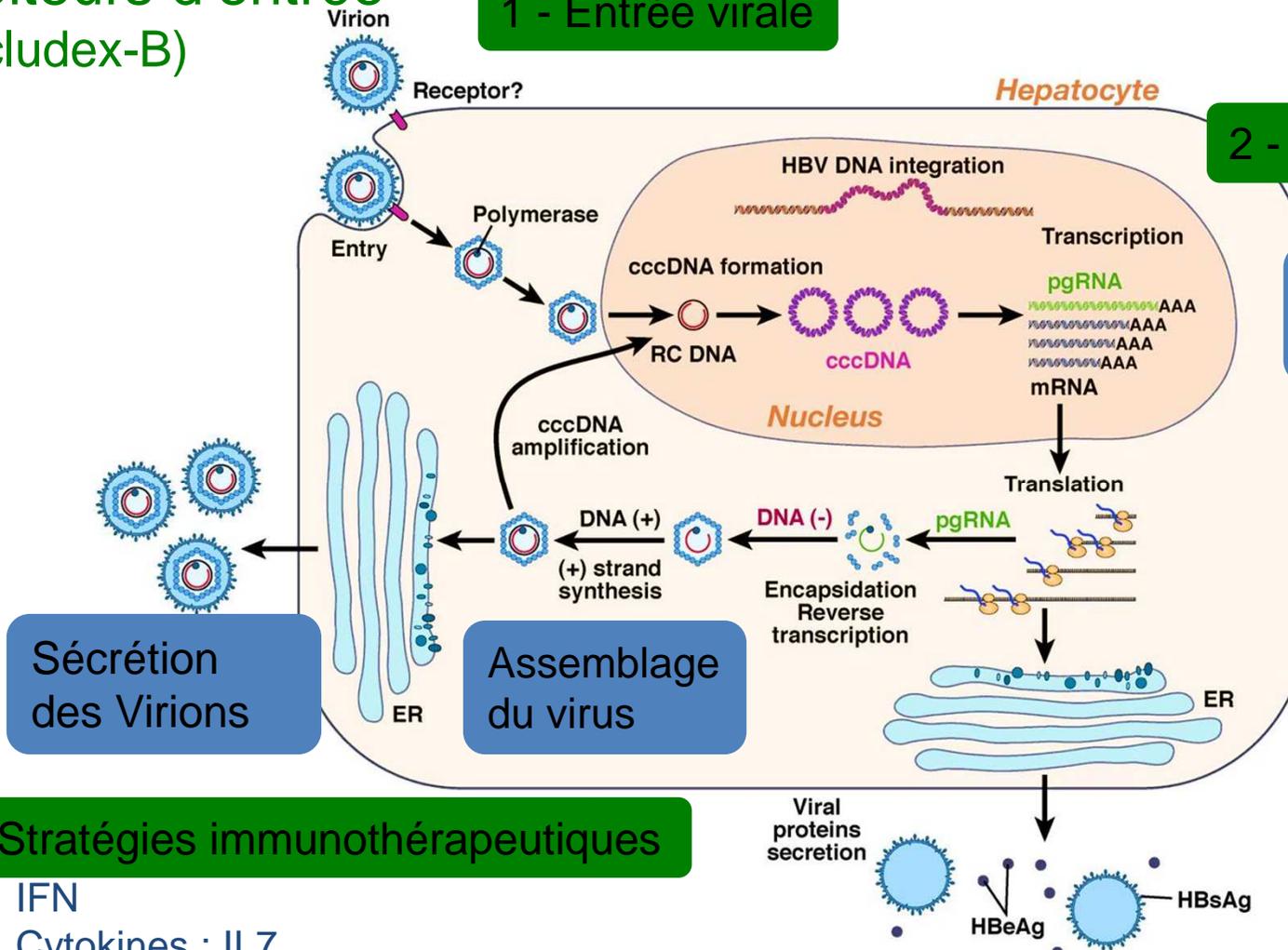
Inhibiteurs d'entrée  
(Myrcludex-B)

1 - Entrée virale

Cytokines : cccDNA  
Destruction  
non-lytique

2 - cccDNA

Transcription  
virale



Sécrétion  
des Virions

Assemblage  
du virus

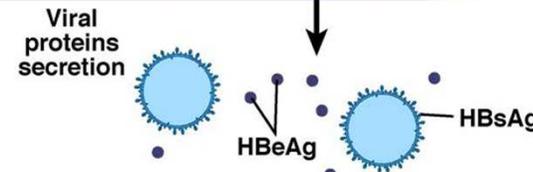
3 - Stratégies immunothérapeutiques

IFN

Cytokines : IL7

Vaccins améliorés/boostés

Thérapie cellulaire



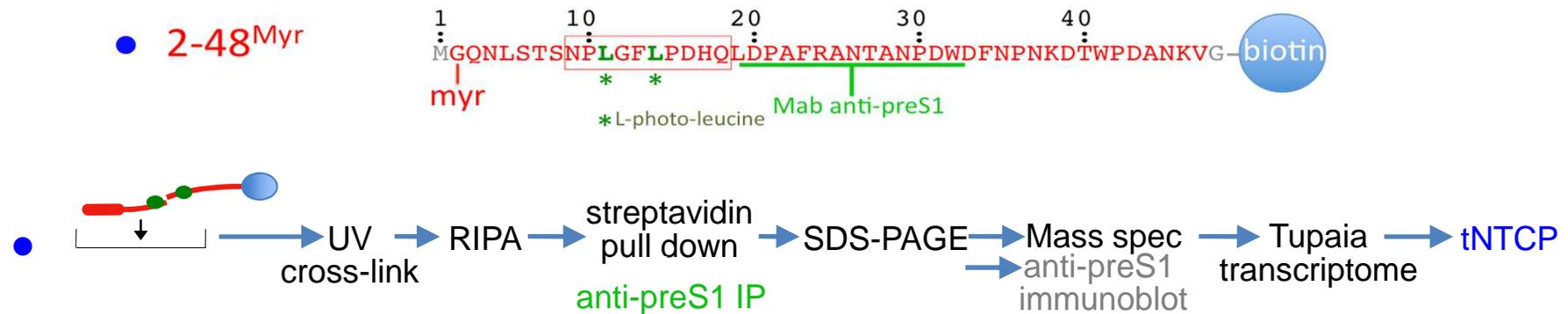
cccDNA: closed circular covalent DNA;  
RC: relaxed circular; pgRNA: pregenomic RNA;

ER: endoplasmic reticulum

# Identification du Récepteur du VHB: Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)



- Modèle d'infection expérimentale: treeshrews (*Tupaia belangeri*)



- Le sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) est un récepteur fonctionnel du HBV et du HDV

# Conclusion: Guérir l'hépatite B

---

- ✓ Importance de la Recherche
- ✓ Combinaisons thérapeutiques : IFN + analogues
- ✓ TAF
- ✓ Nouvelles cibles