

## **8th Paris Hepatitis Conference 2015**

**Faut-il traiter les immunotolérants et les porteurs inactifs?**

**M Benazzouz  
Rabat**

**Paris le 12 janvier 2015**

# Objectifs pédagogiques

- Connaître les critères diagnostiques d'un porteur chronique inactif
- Attention aux comorbidités associées
- Connaître les situations à risque de réactivation chez un porteur inactif
- Savoir diagnostiquer et traiter une réactivation

# Cas clinique

- Patient de 61 ans
- Sans ATCD
- 2008 on découvre une cytolysse 2.5 x N
- Examen physique normal, IMC: 25.7
- TP : 98%, Plaquettes 270.000/mm<sup>3</sup>
- Alb ,ferritine,Bili,GGT: Nx
- Glycemie :1.05 g/l , cholestérol +TG normaux
- Ag HBs +, Ag HBe -, Ac anti Hbe +, ADN VHB : 1378 UI/ml
- Sérologies VIH, VHC, VHD négatives
- Echographie abdominale : Foie réfléchissant

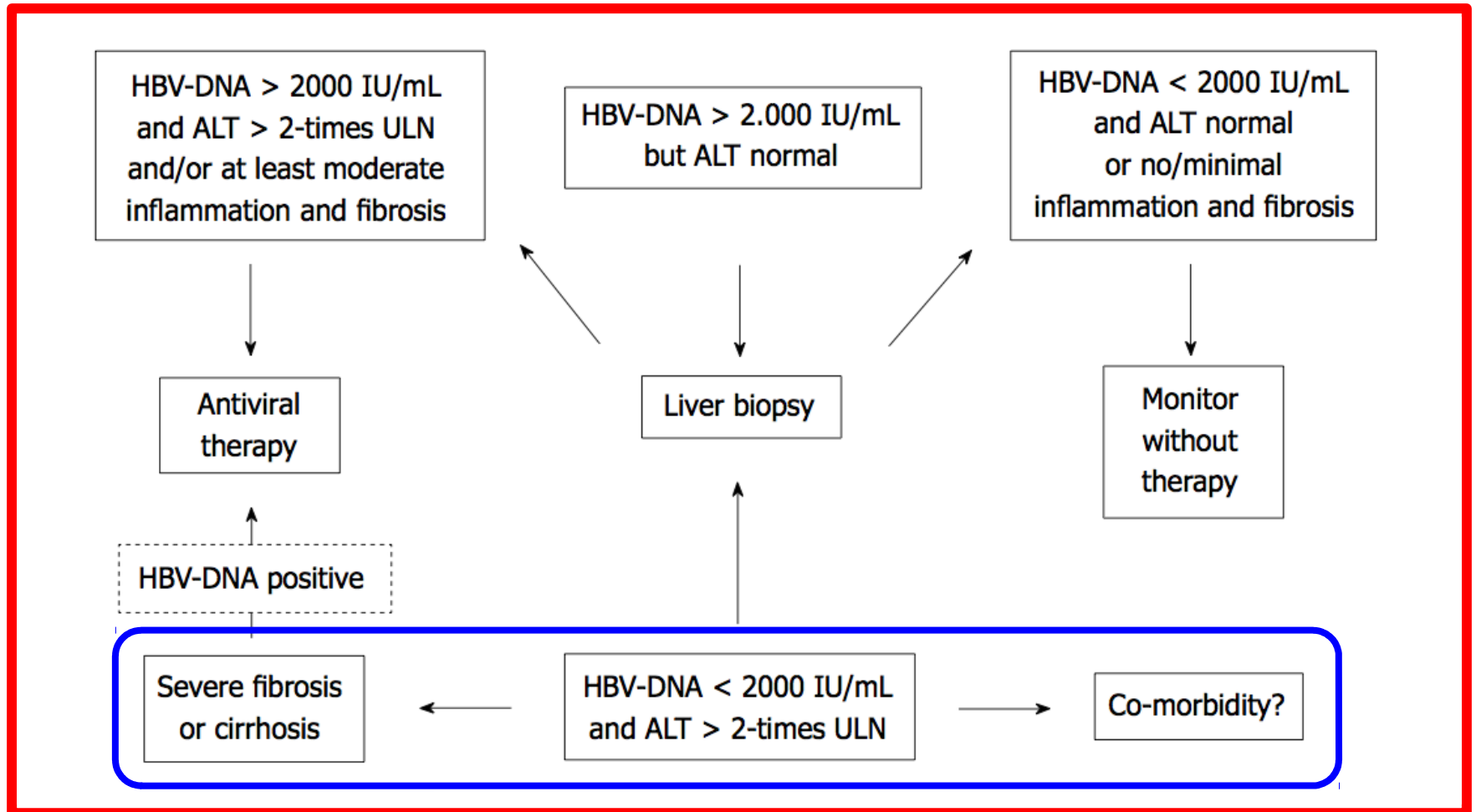
# Echo du patient



# Que faire ?

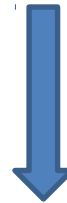
- Fibroscan
- Fibrotest
- Biopsie du foie
- Traitement antiviral

# Que faire si ADN VHB ↓2000ui/ml avec cytololyse



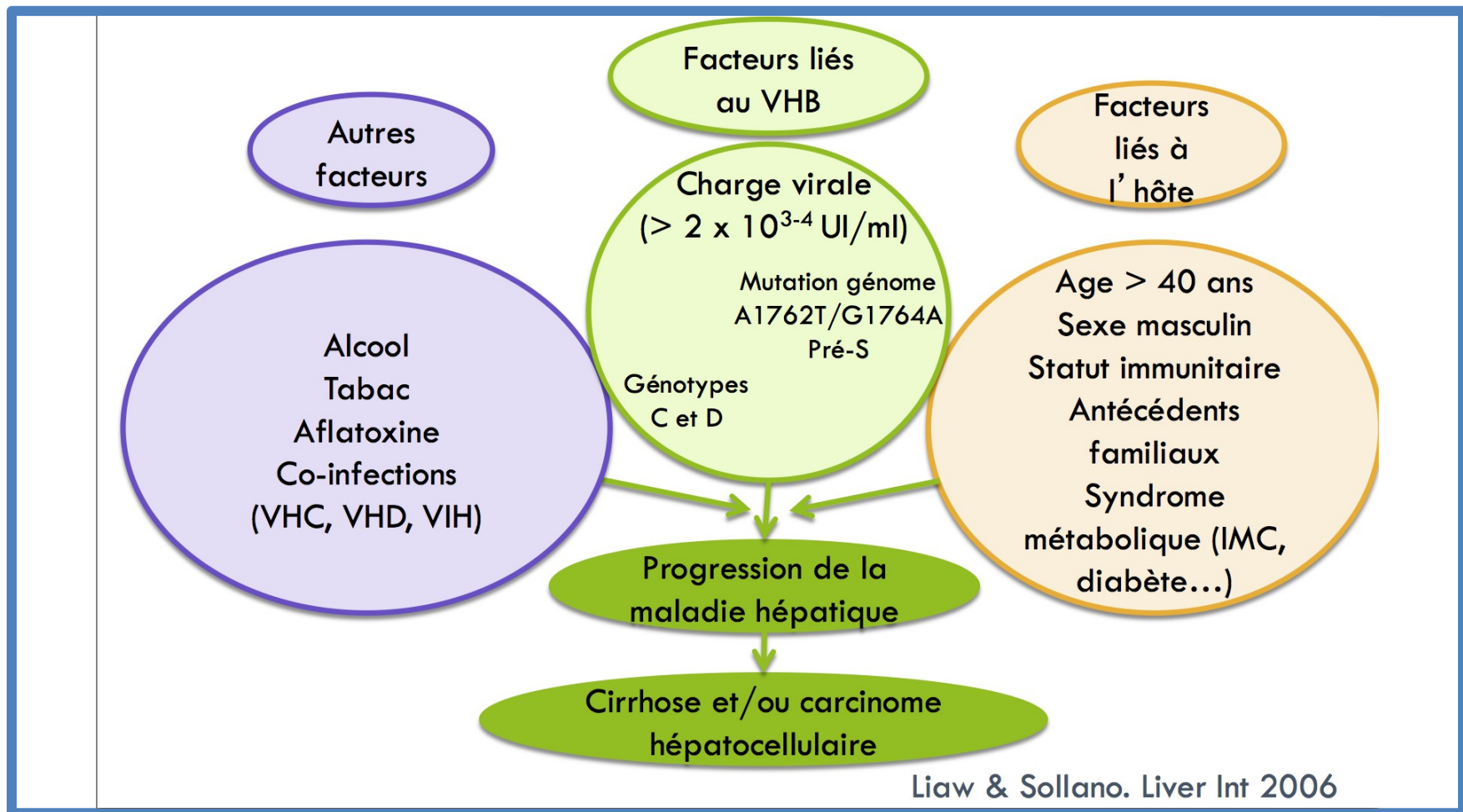
# Attention aux pathologies associées

ADN VHB  $\leftarrow$  2000 UI/ml  
+  
Transaminases élevées



PBF  
Causes ??

# Facteurs influençant la progression de la fibrose





# HVB et stéatose

	Without fatty liver (n = 2226 )	With fatty liver (n = 1416)	P value
BMI, kg/m <sup>2</sup> *	22.57±2.86	25.65±3.28	<0.001
Age, years*	49.0±11.8	50.3±10.9	0.001
Sex (M/F) (%)	1143/1083 (51.3%/48.7%)	1016/400 (71.8%/28.2%)	<0.001
WC, cm*	79.9±8.8	89.0±9.0	<0.001
SBP, mmHg*	120.0±17.4	126.3±17.8	<0.001
Fasting glucose, mg/dL*	90.1±17.3	100.4±29.5	<0.001
Cholesterol, mg/dL*	191.5±36.0	196.8±37.6	<0.001
HDL, mg/dL*	57.7±15.6	47.5±12.9	<0.001
LDL, mg/dL*	118.5±32.0	126.3±33.3	<0.001
TG, mg/dL*	96.7±55.2	147.7±100.8	<0.001
ALT, IU/L*	33.9±50.7	43.7±41.5	<0.001
GGT, IU/L*	21.0±32.5	29.6±34.7	<0.001
Platelet, 1000/mm <sup>3</sup> *	226.0±62.6	234.1±57.1	<0.001
FLI*	15.87±16.56	38.63±23.98	<0.001

metabolic factors and HBV infection were associated with elevated serum ALT levels in fatty liver disease.

# Sonographic fatty liver and hepatitis B virus carrier status: Synergistic effect on liver damage in Taiwanese adults

5406 Taiwanese adults (mean age 46.2 years, 51.5% males),  
the prevalence of LD, HBVC and SFL were 12.3%, 15.1% and 33.4%, respectively;  
5.1% of participants had SFL plus HBVC

Liver status		Liver damage rate (%)	OR	95% CI
SFL	HBVC			
(-)	(-)	4.2	1.0	Reference
(-)	(+)	13.2 <sup>b</sup>	3.3	2.4 - 4.6
(+)	(-)	23.8 <sup>b</sup>	4.7	3.7 - 6.1
(+)	(+)	37.2 <sup>b</sup>	9.5	6.8 - 13.3

*Yu cheng lin, World J Gastroenterol 2007*

# Hépatite B et stéatose

84 patients HVB : 22.6 % avaient de la stéatose

Parameter	n (%)
HAI score	
0-3	5 (5.9)
4-8	56 (66.7)
9-12	22 (26.2)
13-18	1 (1.2)
Stage of fibrosis	
0	0 (0.0)
1	7 (8.3)
2	42 (50.0)
3	35 (41.7)
4	0 (0.0)
Steatosis	
None (0)	65 (77.4)
Mild (< 10%)	7 (8.3)
Moderate (10%-30%)	7 (8.3)
Marked (30%-60%)	4 (4.8)
Severe (> 60%)	1 (1.2)

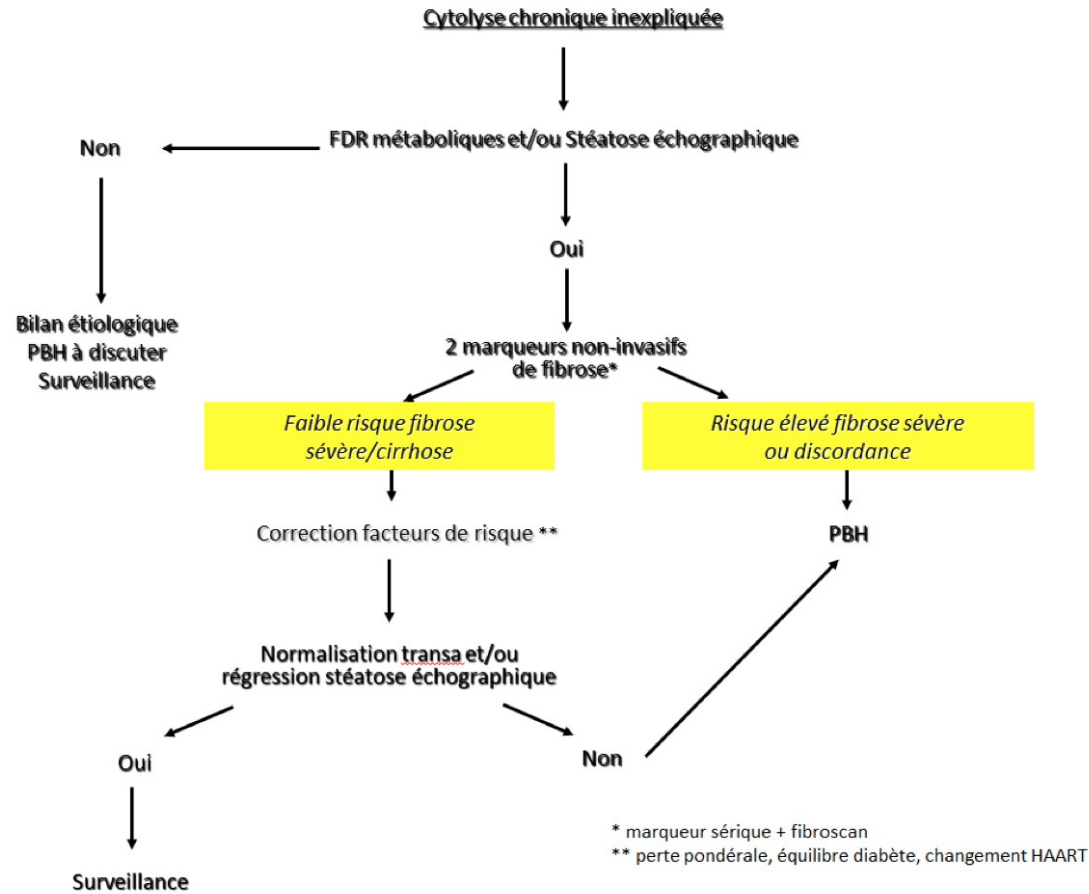
# NASH

## valeur diagnostique des moyens non invasifs

	Cutoff value	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ref.
Biomarkers							
Morbidly obese and AST, ALT	2 times of ULN	-	-	-	21	91	[22]
big- $\gamma$ GT	2.6 U/L	0.85	74	81	83.7	71.2	[27]
CK-18 M30 antigen	121.6 IU/L	0.787	60	97.4	96.4	67.3	[48]
CK-18 M65 antigen	243.82 IU/L	0.809	68.9	81.6	81.6	68.9	[48]
PIIINP	6.6 ng/mL	-	80	68	60	85	[51]
Predictive Models							
APRI	0.98	0.85	75	86	34	93	[55]
FIB-4	1.30	0.86	85	65	36	95	[59]
Image assessment							
Transient elastography (TE; FibroScan )	6.7 kPa	0.87	77.5	86.7	94.8	54.9	[66]
ARFI	1.2 m/s	0.84	76.9	86.7	95.7	54.1	[66]
Combine TE and ARFI	TE > 6.7 kPa ARFI > 1.2 m/s	-	60.5	93.3	96.8	41.4	[66]
MRE	2.74 kPa	0.93	94	73	85	89	[71]

*World J Gastroenterol 2014*

# Quand faire la PBF ?



# Cas clinique

- **Fibroscan** : 6.4 Kpa
- **PBH**
  - NASH avec Fibrose : F1
  - activité minime
  - Stéatose à 40 %
- **Que faire ?**
  - Sport et mesures diététiques
  - Insulinosensibilisant
  - vitE
  - Traitement antiviral

# Suite observation

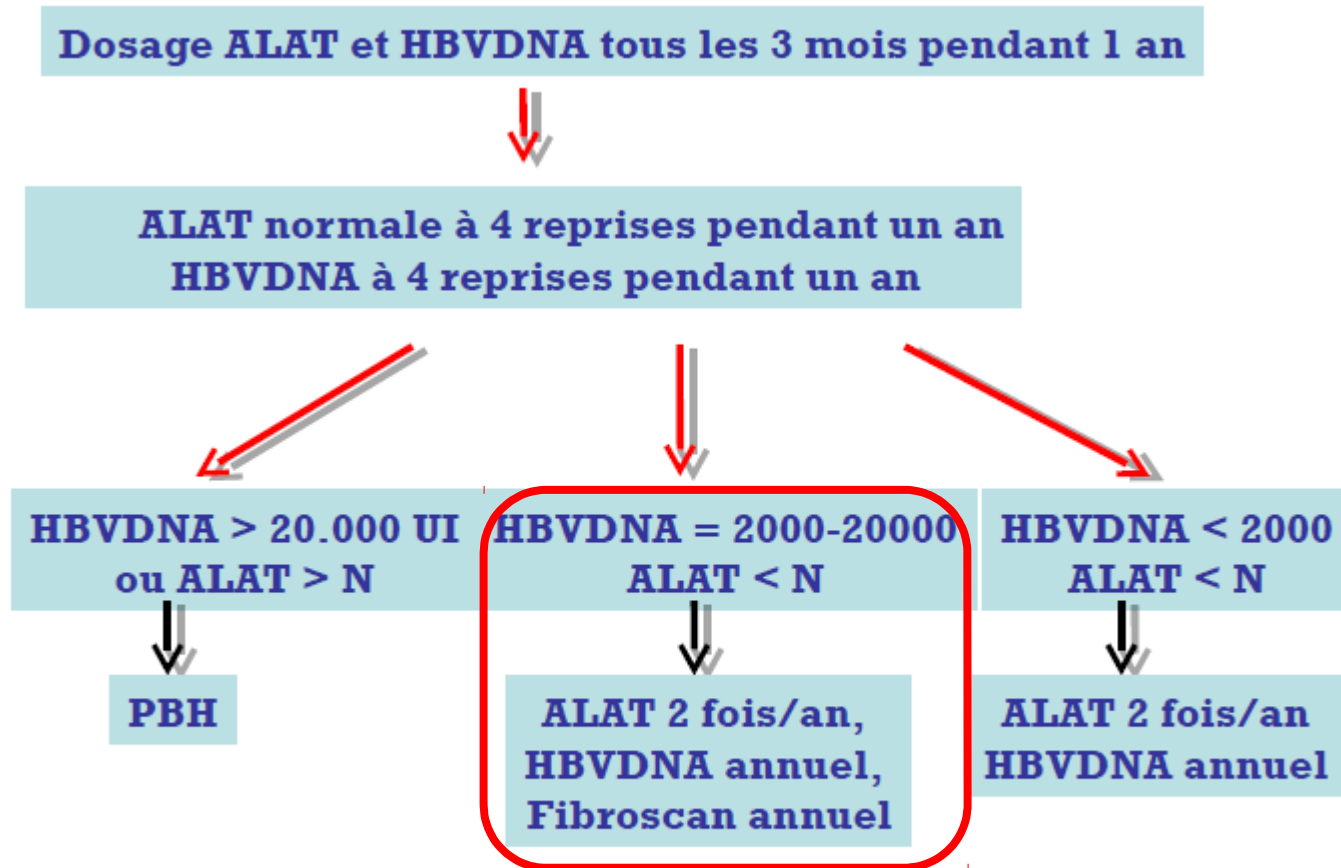
- Sport et mesures hygiéno-diététiques
- Vit E pendant un an
- Evolution :
  - Normalisation des Transaminases
  - ADN VHB contrôlée tous les 6 mois toujours  
↓ à 2000 ui/l
  - Echo : pas de nodule mis en évidence

# Suite observation

- après deux ans de surveillance:
  - Bilan métabolique : normal
  - ALAT , ASAT , GGT : N
  - ADN VHB : 9684 ui/ml
  - Ag HBs quantitatif : 774 ui/ml
- Que faire ?
  - Fibroscan
  - PBH
  - Traitement antiviral
  - Refaire ADN VHB dans 6 mois



# Que faire si ALAT normale et ADN VHB $\uparrow$ 2000 ui/ml



Papatheodoridis, J Hepatol 2012

# Fibrose vs charge virale

215 patients Ag HBe -, ADN VHB  $\leq$  20.000 UI/ml

Lésions histologiques	DNA VHB < 2000 UI/ml	DNA VHB 2000 – 20.000 UI/ml
Activité minime	1,4 %	7 %
Activité minime + Fibrose minime	-	-
Fibrose modérée	1 %	10 %
Fibrose sévère	-	-
Cirrhose	0 %	0 %

# Intérêt de l'Ag HBs dans le diagnostic du porteur inactif

Ref.	Studies predicting HBsAg seroclearance		
	Study design	HBsAg levels	Reliability of prediction
Chan <i>et al</i> <sup>[68]</sup>	Genotype B/C, longitudinal study for 11 yr	HBsAg < 100 IU/mL	75% sensitivity and 91% specificity
Chan <i>et al</i> <sup>[85]</sup>	Longitudinal study for 99 ± 16 mo	HBsAg levels < 1000 IU/mL and HBV DNA < 2000 IU/mL	Cumulative probability of 9% and 21% at 5 and 8 yr respectively
Tseng <i>et al</i> <sup>[86]</sup>	Follow-up at 1 yr after spontaneous HBeAg seroclearance	HBsAg < 100 IU/mL vs 100-999 IU/mL	Hazard ratio 24.3 vs 4.4 for HBsAg seroclearance
Tseng <i>et al</i> <sup>[87]</sup>	Genotype B/C follow-up of 11.6 yr	HBV DNA < 2000 IU/mL and HBsAg < 10 IU/mL	Adjusted hazard ratio of HBsAg loss was 13.2
Martinot-Peignoux <i>et al</i> <sup>[70]</sup>	Follow-up of 1 yr	HBsAg < 1000 IU/mL, annual decrease > 0.3 log IU/mL	95%NPV and 89% PPV
Brunetto <i>et al</i> <sup>[69]</sup>	Differentiation of inactive disease from chronic hepatitis Genotype D, Follow-up for 34.5 mo	HBsAg levels < 1000 IU/mL and HBV DNA < 2000 IU/mL	88% NPV and 97% PPV to identify inactive carriers
Martinot-Peignoux <i>et al</i> <sup>[70]</sup>	Follow-up of 1 yr	HBsAg levels > 1000 IU/mL and HBV DNA > 200 IU/mL	96% NPV and 92% sensitivity to identify reactivation
Larsson <i>et al</i> <sup>[88]</sup>	Single time point evaluation of ALT, histological score	HBsAg levels < 1000 IU/mL and HBV DNA < 10000 IU/mL	96% PV to identify inactive carriers
Park <i>et al</i> <sup>[89]</sup>	Genotype C follow-up > 48 mo	HBsAg levels > 850 IU/mL and HBV DNA > 850 IU/mL	85% diagnostic accuracy to identify reactivation

# HVB Fibroscan

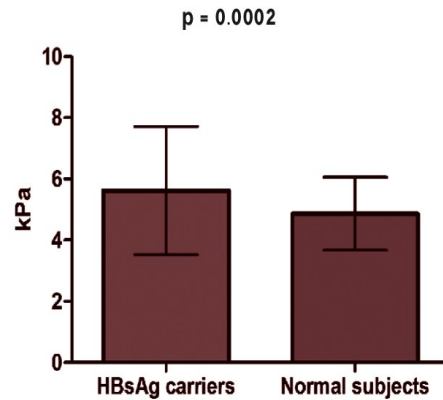
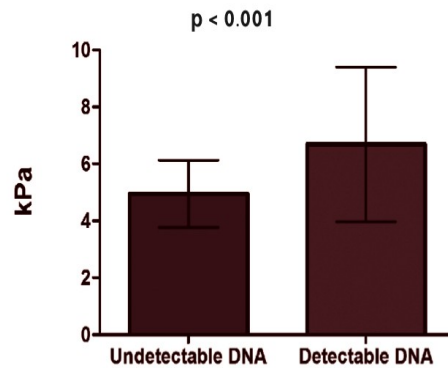


Figure 1. Mean values of LS in normal subjects and HBsAg carriers



# Fibroscan et evaluation de la fibrose si hépatite virale B

Ref.	Year	Patients (n)	Diagnosis for $\geq$ F2				Diagnosis for F4			
			Patients (%)	AUROC	Cutoff (kPa)	Se/Sp (%)	Patients (%)	AUROC	Cutoff (kPa)	Se/Sp (%)
Oliveri <i>et al</i> <sup>[39]</sup>	2008	188	26	0.97	7.5	94/88	20	0.97	11.8	86/96
Marcellin <i>et al</i> <sup>[40]</sup>	2009	173	50	0.81	7.2	70/83	8	0.93	11.0	93/87
Chan <i>et al</i> <sup>[41]</sup>	2009	161	-	-	-	-	25	0.93	12.0-13.4 <sup>2</sup>	98/75
Degos <i>et al</i> <sup>[32]</sup>	2010	284	42	0.78	5.2	89/38	10	0.85	12.9	52/93
Wong <i>et al</i> <sup>[22]</sup>	2010	156 + 82	68	0.80	9.0-12.0 <sup>2</sup>	54/99	23	-	-	-
<sup>1</sup> Miailhe <i>et al</i> <sup>[42]</sup>	2011	57	61	0.85	5.9	81/87	20	0.96	9.4	92/94

*N Enomoto, World J Gastroenterol 2014*

## Suite observation

- Fibroscan : 6.2 Kpa
- Sport et mesures hygiéno-diététiques
- Evolution :
  - Transaminases normales
  - ADN VHB contrôlée à 6 mois ↓ à 2000 ui/l
  - Echo : pas de nodule mise en évidence
- 2011 le patient est PDV

# Suite observation

- Dec 2013
  - Syndrome dysentérique avec 13 selles/jour
  - NFS anémie à 11.3 g/dl
  - CRP 230
  - Cytolyse à 1.3 N
  - Pas de cholestase
  - Endoscopie : RCH en pancolite grave mis par le médecin traitant sous corticoïdes puis sous infliximab ( bilan BK et infectieux négatif )
  - Le patient avait mentionné au médecin qu'il était porteur inactif pour le virus B

# Suite cas clinique

- Janvier 2014 Patient réadmis à notre consultation
- Bilan :
  - Amélioration clinique et biologique de la RCH
  - Bilan :
    - Pas d'ictère
    - Cytolyse 2.3 N
    - Bilirubine normale
    - Bilan métabolique sans anomalies
    - TP/INR : normaux
    - ADN VHB à 5.3 log/ml
    - Fibroscan à 6.4 Kpa
    - Echo : discret foie de stéatose sans nodule



# cas clinique

- Ce patient a-t-il fait une réactivation ?
  - Oui
  - Non

# Définition de la réactivation

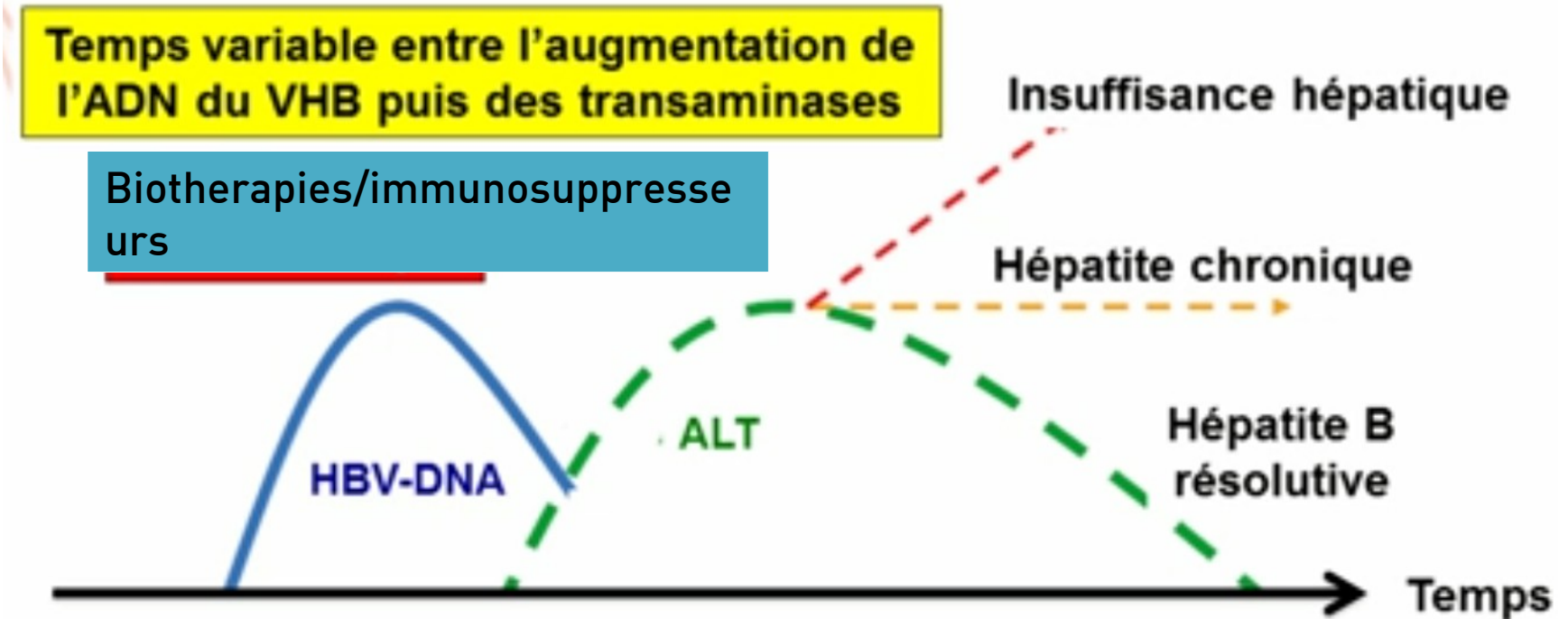
## deux situations

- **Aggravation d'une hépatite chronique patient Ag Hbs +**
  - Augmentation de la charge virale de 2 log/ valeur antérieure
  - ADN VHB  $\uparrow$  100 ui/ml si ADN VHB antérieure indétectable
  - ADN VHB  $\uparrow$  5 log/ml si ADN VHB antérieure non connue
- **Réactivation d'une infection résolue**
  - Réapparition de l'Ag HBs
  - ADN VHB redevient positive alors que l'Ag HBs est négatif

# Cas clinique

- Le risque de Décès si réactivation est de :
  - 0.5 %
  - 2 %
  - 5%
  - 15 %

# Histoire naturelle



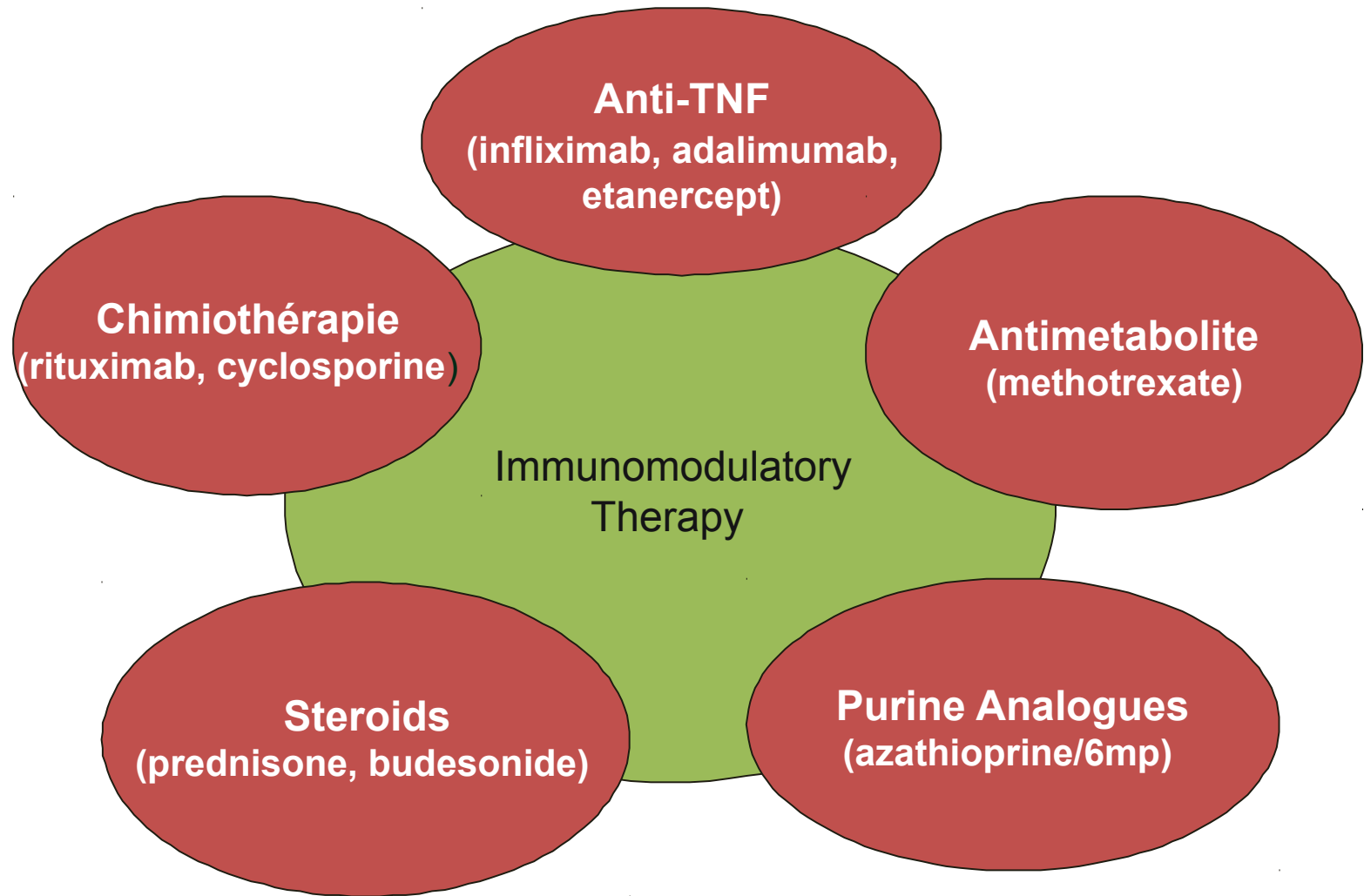
# Conséquences de la réactivation

- Réactivation : 46 % (24 – 88 % )
- Hépatite : 33 % (24 – 88 % )
- Décompensation : 13 % (5 – 33 % )
- Décès par décompensation : 5% (0 – 33 % )

# cas clinique

- Le risque de réactivation d'un porteur inactif sous biothérapie :
  - Minime
  - modéré
  - important

# Medicaments à risque



# Groupes à haut risque

High-risk group (>10%)

B cell-depleting agents such as rituximab and ofatumumab

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 30%–60% (A)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: >10% (A)

Anthracycline derivatives such as doxorubicin and epirubicin

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 15%–30% (A)

Corticosteroid therapy for  $\geq 4$  wk

- HBsAg positive/anti-HBc positive: >10% (B)  
(moderate/high dose<sup>a</sup>)



# Groupes à risque moyen

Moderate-risk  
group (1%–10%)

TNF- $\alpha$  inhibitors: etanercept, adalimumab,  
certolizumab, infliximab

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C)

Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors:  
abatacept, ustekinumab, natalizumab,  
vedolizumab

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (C)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C)

Tyrosine kinase inhibitors: imatinib, nilotinib

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C)

Corticosteroid therapy for  $\geq 4$  wk

- HBsAg positive/anti-HBc positive: 1–10% (C)  
(low dose<sup>a</sup>)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1–10% (C)  
(moderate/high dose<sup>a</sup>)

Anthracycline derivatives: doxorubicin and epirubicin

- HBsAg negative/anti-HBc positive: 1%–10% (C)

# Groupes à faible risque

Low-risk group (<1%)

Traditional immunosuppressive agents: azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate

- HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (A)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A)

Intra-articular corticosteroids

- HBsAg positive/anti-HBc positive: <<1% (A)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A)

Corticosteroid therapy for  $\leq 1$  wk

- HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (B)
- HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A)

Corticosteroid therapy for  $\geq 4$  wk

- HBsAg negative/anti-HBc positive: <1% (B) (low dose<sup>a</sup>)

## Reactivation in patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy

Ref.	HBsAg+	HBcAb+	HCV+
Loras <i>et al</i> <sup>[60]</sup>	9/25	0/65	8/51
Morisco <i>et al</i> <sup>[65]</sup>	1/6	1/4	1/10
Papa <i>et al</i> <sup>[54]</sup>	0/1	0/22	0/4

*S Sansone, World J Gastroenterol 2014*

## Reactivation in patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy

Ref.	Disease	Age/ sex	HBsAg status	HBV-DNA before therapy	Anti- TNF $\alpha$	Contemporary drugs	LAM prophylaxis	HBV-DNA reactivation	Biochemical reactivation
Esteve <i>et al</i> <sup>[66]</sup>	CD	34 M	+ IC	NA	IFX	AZT	No	Yes	ALT 2089
	CD	38 M	+ IC	NA	IFX	AZT	No	10.400 pg/mL Yes	AST 1561 ALT 2225
del Valle <i>et al</i> <sup>[61]</sup>	CD	26 M	+ CH	Positive	IFX	AZT	Yes	9000 pg/mL No	AST 2146 No
	CD	40 M	+ CH	Positive $3.9 \times 10^5$ copies/mm <sup>3</sup>	IFX	AZT	No	No worsening	No
Ueno <i>et al</i> <sup>[64]</sup>	CD	28 F	+ IC	NA	IFX	AZT	No	Yes	ALT 43
Millonig <i>et al</i> <sup>[12]</sup>	CD	50 M	+ IC	Positive	IFX	AZT	No	4.5 LEG/mL Yes	AST 64 ALT 983/50
	CD	54 M	+ IC	20 IU/mL NA	IFX	AZT	No	38000000 UI/mL Yes	AST 413/50 ALT 124
Colbert <i>et al</i> <sup>[10]</sup>	CD	54 M	+ IC	NA	IFX	AZT	No	1.604 pg/mL Yes	AST 143 ALT 124
Madonia <i>et al</i> <sup>[13]</sup>	CD	41 F	- OC	NA	IFX	Steroids	No	Yes	ALT $\times$ 10 UNL AST $\times$ 6 UNL
Ojiro <i>et al</i> <sup>[63]</sup>	CD	43 F	+ IC	NA	IFX	AZT	No	Yes	ALT 239
Zeitz <i>et al</i> <sup>[11]</sup>	UC	43 M	NA	NA		Steroids + AZT	No	5.4 LGE/mL Yes	AST 145 ALT 3396
								110000000 UI/mL	AST 2193

# Réactivation chez les patients avec PR traitée par biothérapie

First author, year	Number of patients	HBV reactivation (n)	HBV reactivation (%)	CI 95%	Weight (%)
<i>All patients</i>					
Caporali et al., 2010 [11]	59	0	0.0	0.0-6.1	18.4
Lan et al., 2011 [15]	88	6	6.8	3.2-14.1	20.6
Mori, 2011 [16]	32	1	3.1	0.5-15.7	14.5
Ryu et al., 2012 [17]	22	0	0.0	0.0-14.9	12.1
Tamori et al., 2011 [18]	44	0	0.0	0.0-8.0	16.6
Urata et al., 2011 [19]	52	5	9.6	4.2-20.6	17.7
<b>Pooled estimate</b>			<b>3.3</b>	<b>0.7-7.5</b>	<b>100.0</b>

# Réactivation si anti TNF

- 257 cas sous anti TNF
- 89 cas avec Ag Hbs positif
  - Réactivation dans 39 %
    - Tses élevées : 42 %
    - Symptômes: 16 %
    - Décès :5%

# Réactivation si anti TNF

- Si seul l'anti HBc est positif
  - Risque de réactivation de 5 % (9/168)
  - Délai : 11 mois
  - Deux cas symptomatiques
  - 1 décès

# Réactivation sous anti TNF si Ac antiHBc

+

468 patients sous Anti TNF



327 PR +73 psoriasis+ 49 SPA



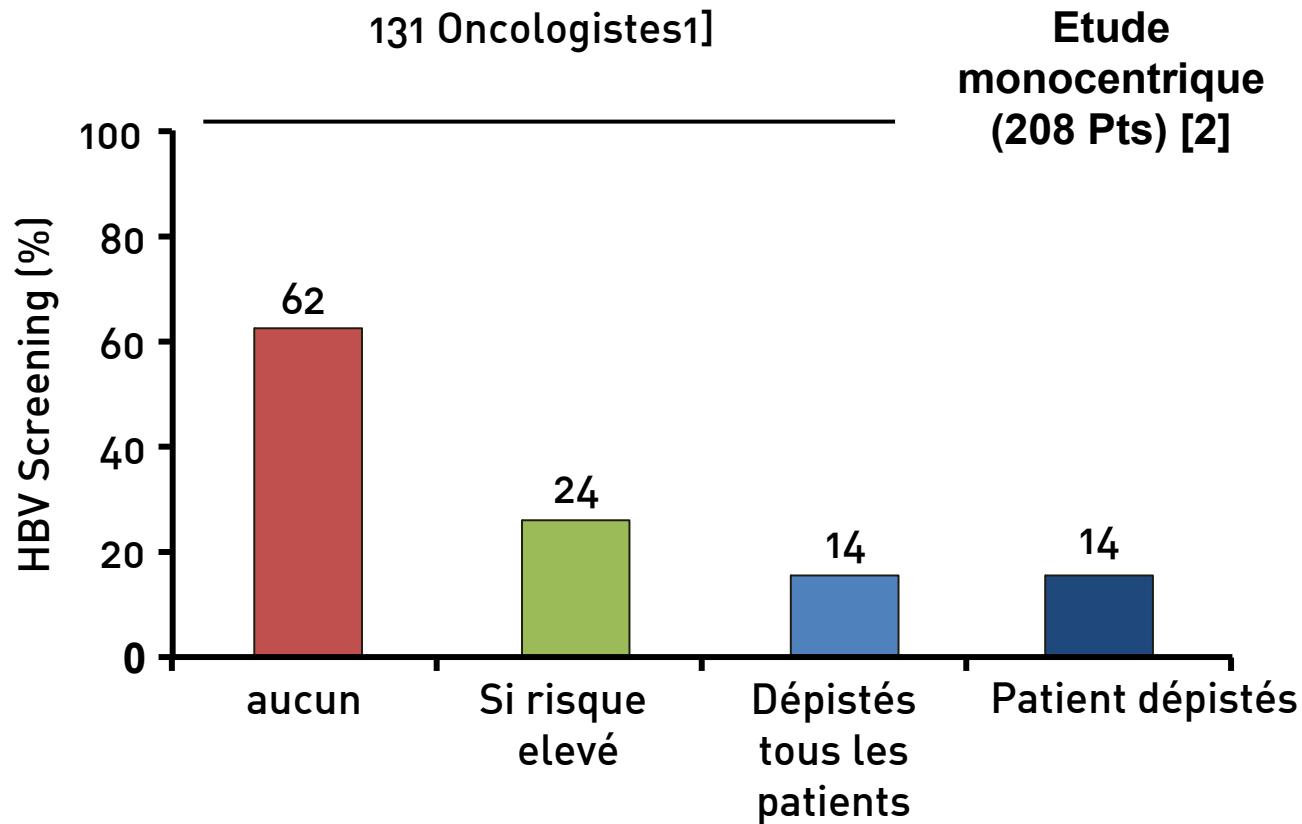
100 infliximab + 269 Etanercept+ 95 adalimumab

**8 réactivations (1.7 %)**

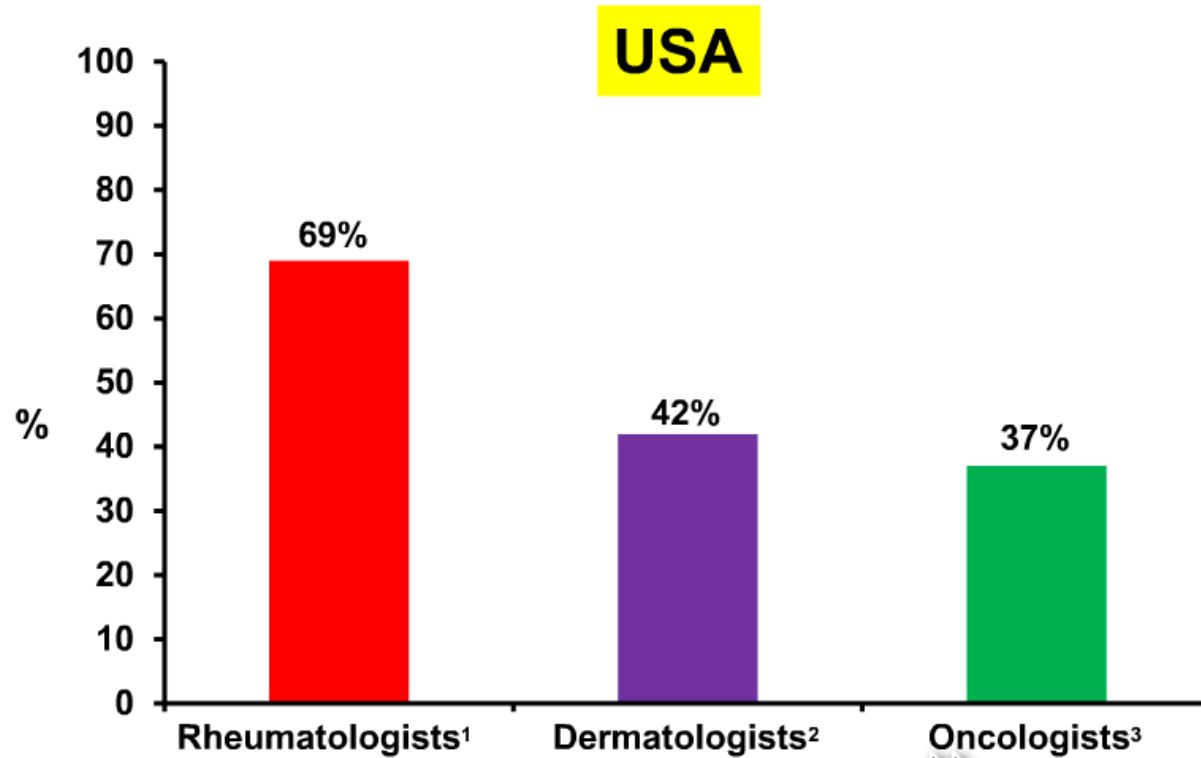
**7 Etanercept + 1 Adalimumab**



# Quelles sont les pratiques ?



# Quelles sont les pratiques



<sup>1</sup>Stine JG et al, *Arthritis Care & Res*, 2010 (USA – Biologics and Non-Biologics)

<sup>2</sup>Stine JG et al, *South Med J*, 2011 (USA – Anti-TNF)

<sup>3</sup>Mendez-Navarro J et al, *Liver Int*, 2011 (USA – Rituximab chemo)

# Enquête Française chez les internistes

Faite vous un dépistage HVB : ( N 290)

- si Corticoïdes : 44%
- si Immunosuppresseurs : 67%
- Biothérapies (Rituximab, antiTNFalpha...) : 76%

Terrier et al. Rev Med Interne 2012

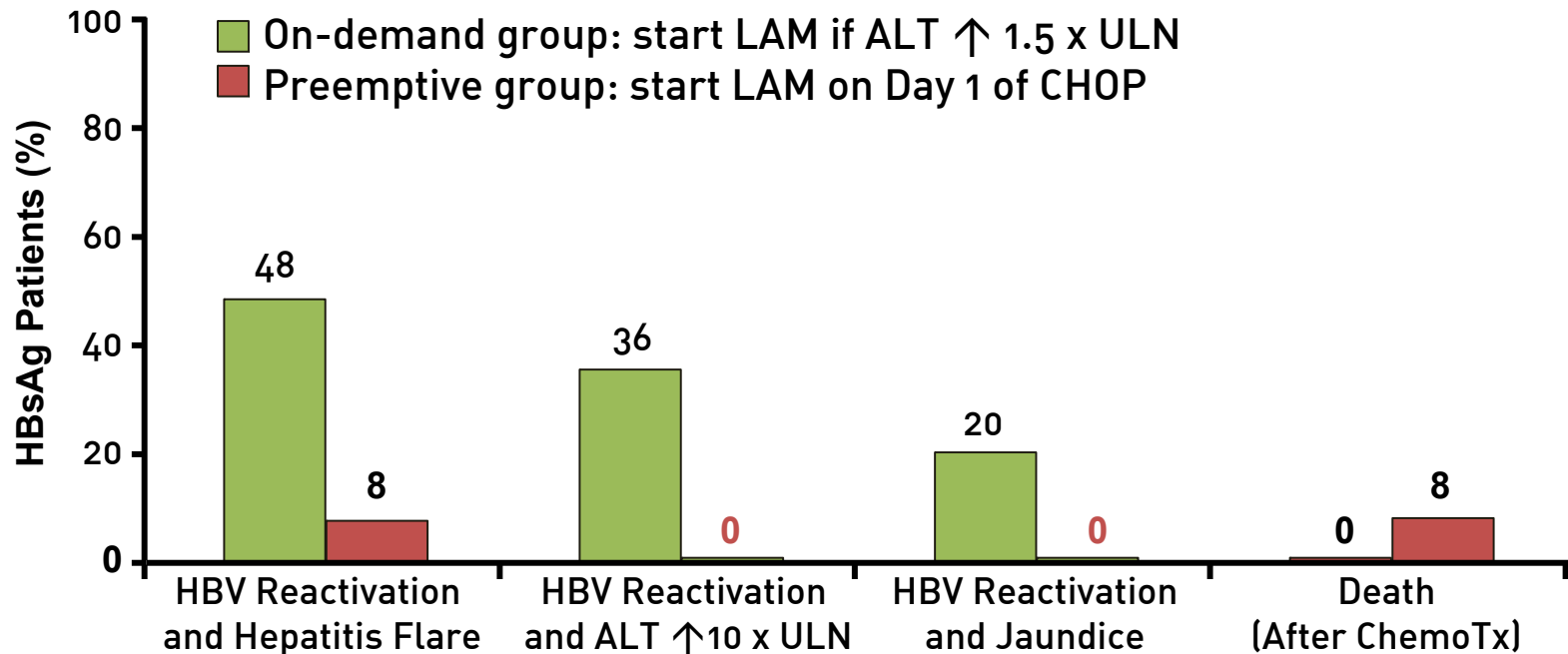
# cas clinique

- Que faire chez ce patient ?
  - Traiter
  - Ou pas
- Si oui comment ?
  - Lamivudine
  - Telbivudine
  - Entecavir
  - adefovir

Tenofovir pas d'AMM pour HVB au Maroc

# Reduction du risque de réactivation avec Lamivudine

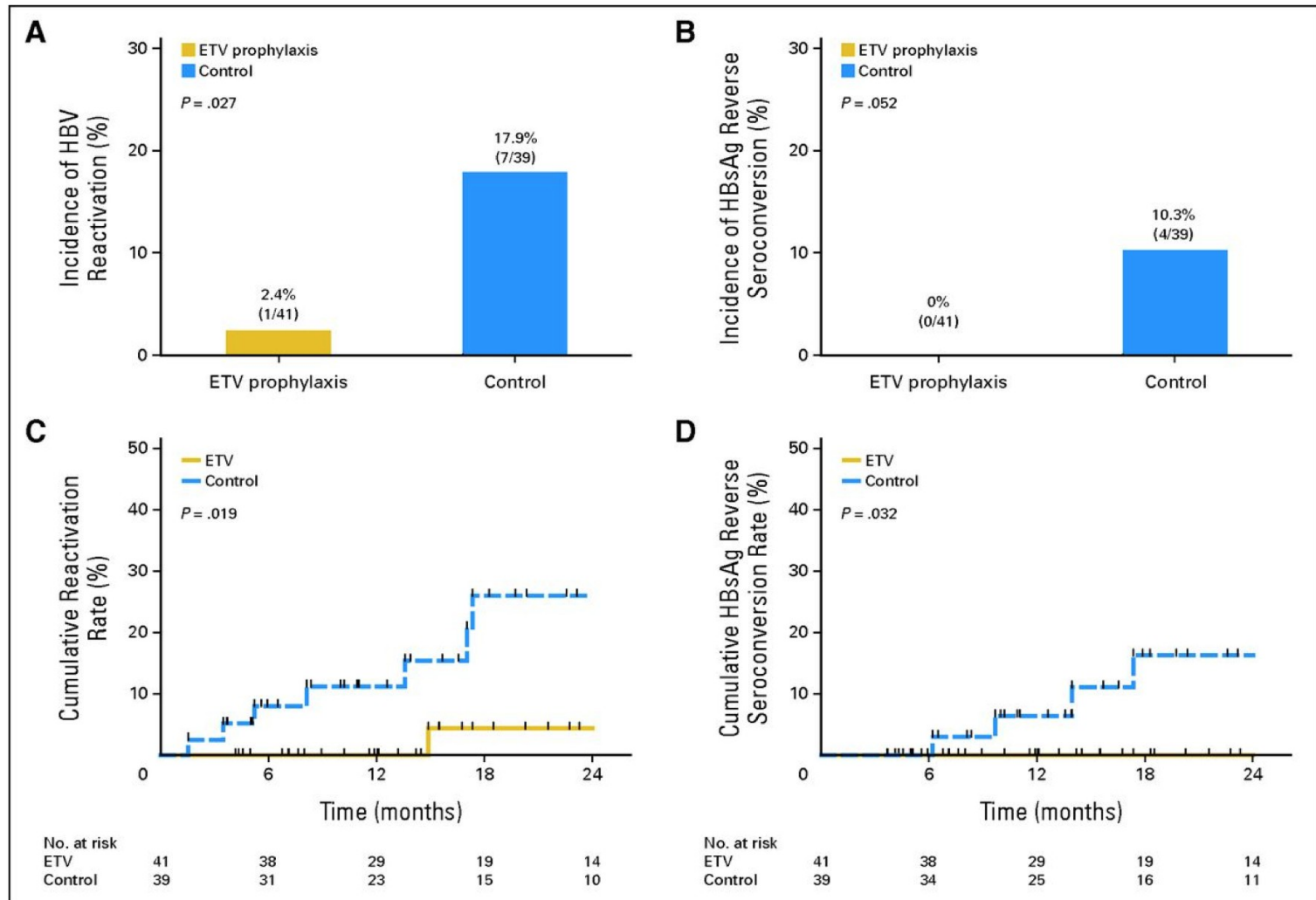
- HBsAg-positive patients with NHL treated with CHOP randomized to “preemptive” vs “on-demand” lamivudine



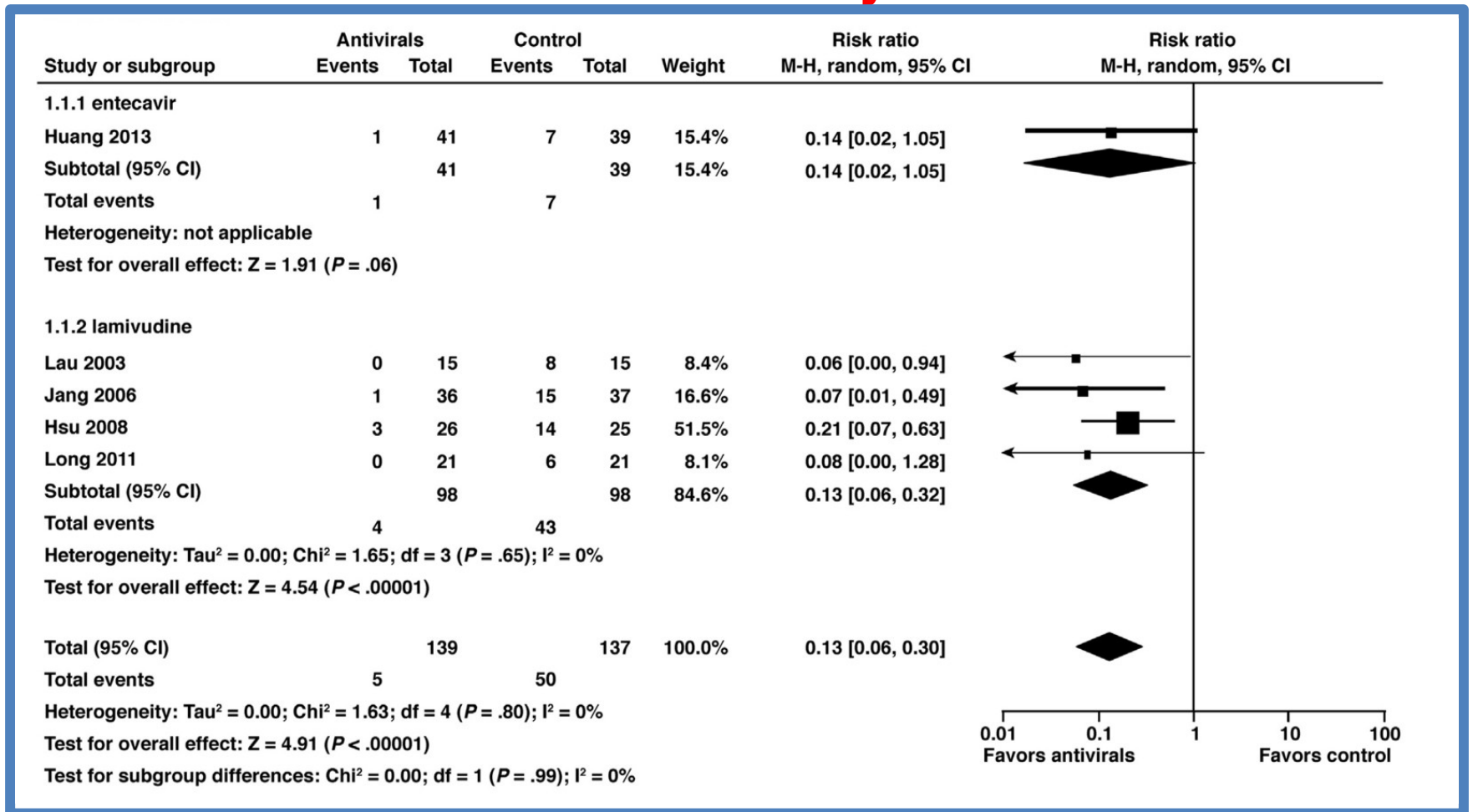
Preemptive antivirals decrease HBV reactivation

# Intérêt du traitement préemptif

patients Ag HBs négatif/ Ac anti HBc positif sous rutiximab pour lymphome

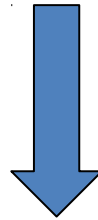


# Intérêt du traitement préemptif méta-analyse



# Traitement préemptif

Si Ag HBS positif et ADN VHB + ou -



Traitement par analogues



# Traitement préemptif indications

- Si AgHBs négatif
- Anti HBc positif
- Anti Hbs +/-
- ADN VHB négative

**surveillance**

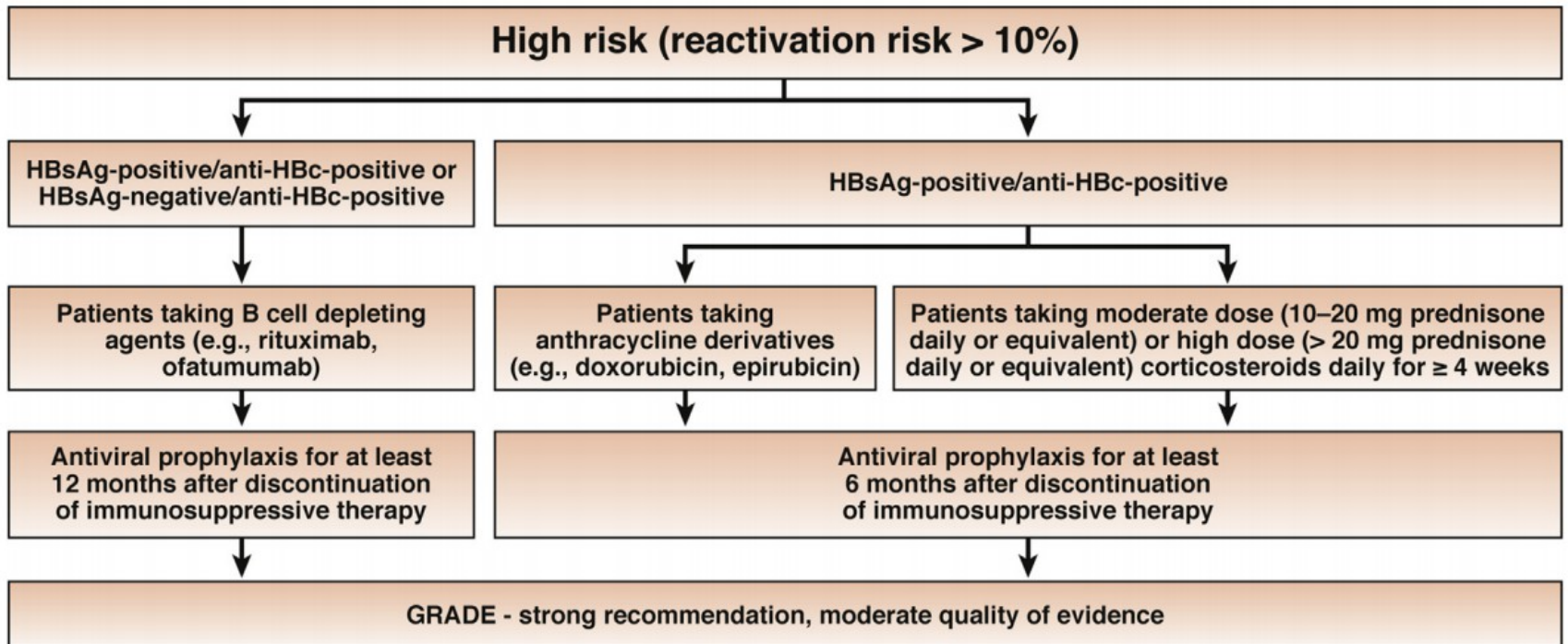
- Si rituximab
  - Greffe de moelle ou de cellules souches
  - Greffe hépatique et donneur anti HBc

**Traitement par analogue**

## Traitement préemptif comment traiter ?

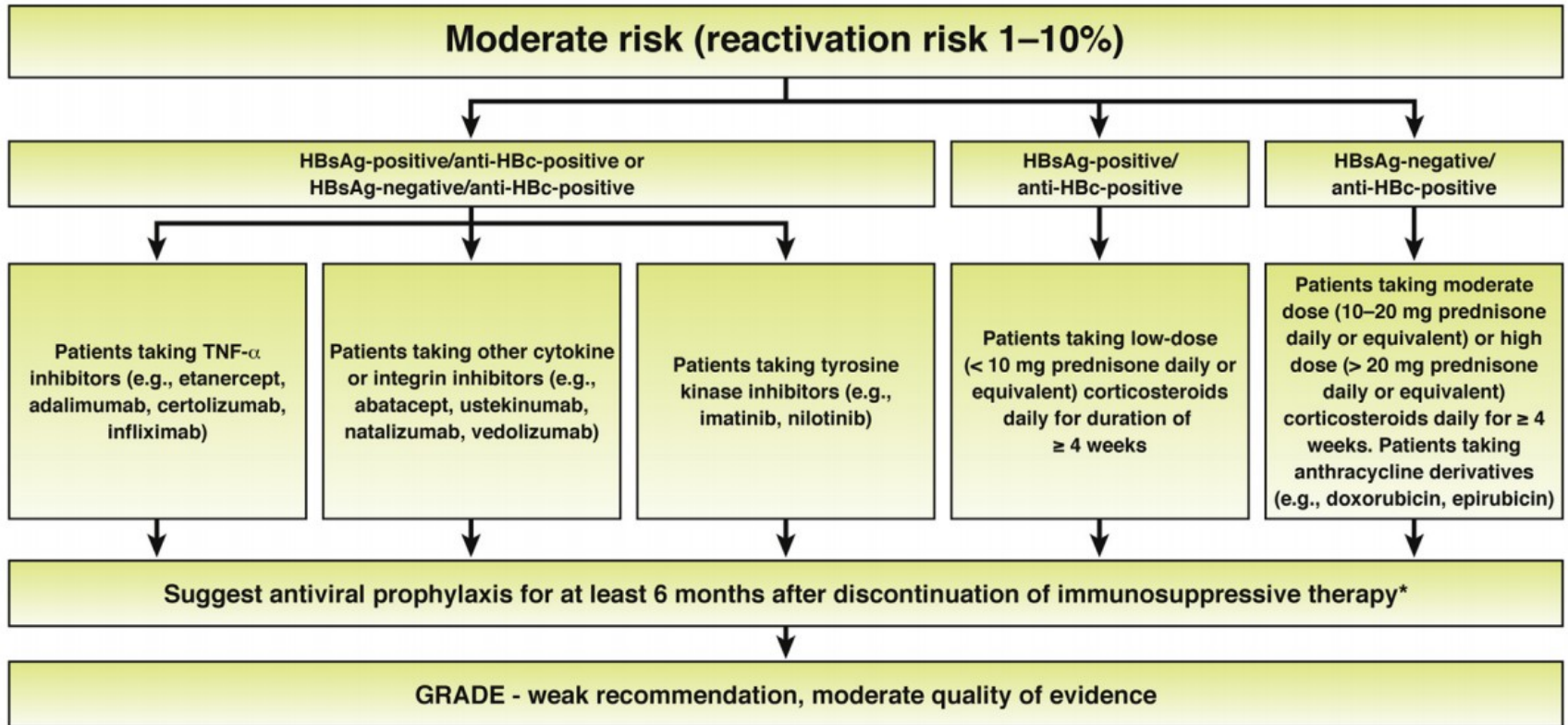
- Traitement par analogues
- Arrêt un an après la fin du traitement si pas d'atteinte hépatique nécessitant un traitement

# AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr) *Clinical Decision Support Tool*



# AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr)

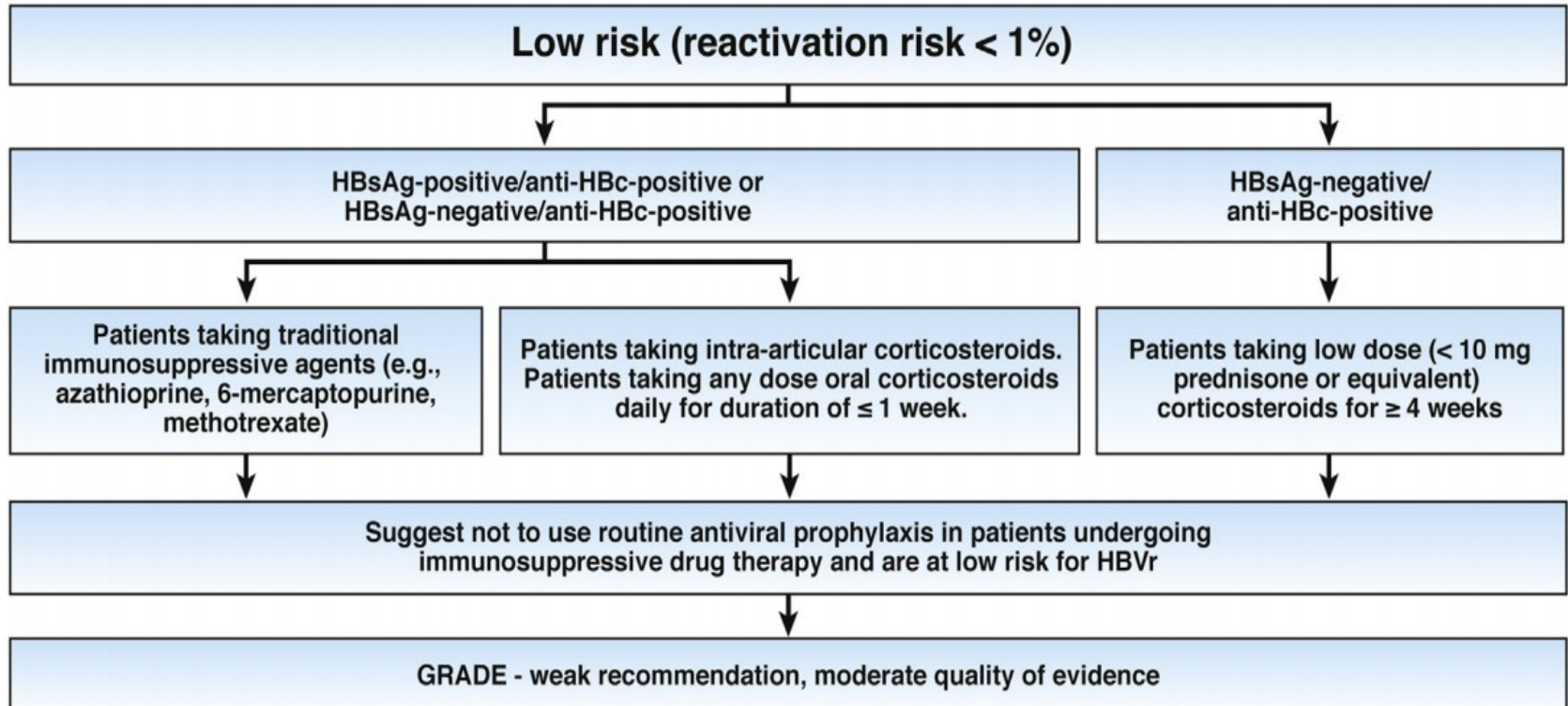
## Clinical Decision Support Tool



\*Patients who place a higher value on avoiding the long-term use of antiviral therapy and cost associated with its use and a lower value on avoiding the small risk of reactivation (particularly in those who are HBsAg-negative), may reasonably select no prophylaxis over antiviral prophylaxis

# AGA Institute Guidelines on Hepatitis B Reactivation (HBVr)

## *Clinical Decision Support Tool*



# Suite observation

- Patient mis sous Entecavir
- à 3, 6 mois et 12 mois du début du traitement
  - Transaminases normales
  - ADN VHB négative