

# *Hépatite Chronique B*

## *Interféron ou Analogue ?*

**7<sup>th</sup>**  
**PARIS**  
**HEPATITIS**  
**CONFERENCE**

*Najet Bel Hadj*

*CHU Mongi Slim - La Marsa - Tunis*

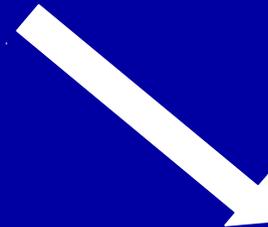
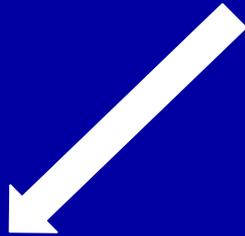
*Hépatite aiguë B*



*Hépatite chronique B 10%*



***Cirrhose***  
**23%**



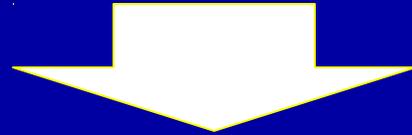
***Décompensation***

***CHC***

***2 – 5% / an***

***2 – 5% / an***

*Avancées thérapeutiques*



*Interféron Pégylé*

*&*

*Antiviraux*

*Mr. M.B. 34 ans*

• *Marié, 1 enfant*

• *Don de sang*  *Ag HBs*  
*(+)*

• *ATCDS : Mère décédée d'une cirrhose  
dégénérée (?)*

**Mr. M.B. 34 ans**

- **Ag HBe (+)**
- **ALAT = 31 ASAT = 26**
- **PCR VHB = 2.108 UI/ml**
- **TP = 100%**
- **Echographie abdominale : normale**

**Mr. M.B. 34 ans**

***Il est inquiet, que lui proposez vous ?***

- Vous le rassurez, il est certainement en phase d'immunotolérance***
- Vous préférez surveiller les transaminases tous les 3 mois pendant 1 an avant de conclure***

# ***Immunotolérance***

## ***Définition***

- ***Ag HBe (+)***
- ***Transaminases normales***
- ***Forte charge virale  $>10^6$  UI/ml***
- ***Lésions hépatiques minimales***

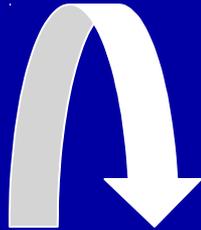
***Transmission périnatale ou enfance ++***

# Immunotolérance

## Histoire naturelle

- *Perte de la tolérance à l'âge adulte ≈ 33 ans*
- *Perte de tolérance peut être intermittente au début : phases d'immunotolérance alternant avec réactivité immune*
- *Kumar : 107 immunotolérants au 1er bilan*  
*suivi : Élévation intermittente des ALAT = 31% des cas*

# *Immunotolérance*



*Nécessité d'une surveillance des ALAT  
tous les 3 mois pendant 1 an avant de  
classer un malade comme  
immunotolérant*

**Mr. M.B. 34 ans**

- **Surveillance pendant 1 an**

**ALAT/ASAT    31/26                    35/30                    26/28                    36/30**

**PCR VHB (Fev 11) = 2.107UI/ml**

**Mr. M.B. 34 ans**

**= Immunotolérant**

**que lui proposer vous?**

**A - Surveillance des ALAT tous les 3-6 mois**

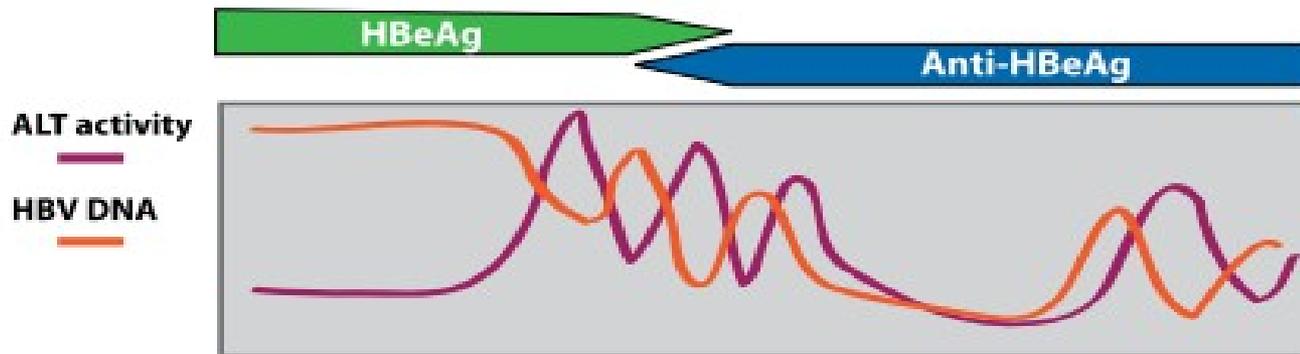
**B - Traitement d'emblée**

**C - PBF**

**D - Dépistage du CHC**

# Immunotolérance

## Current understanding of chronic HBV infection



Phase	Immune tolerance	Immune clearance	Inactive carrier state	Reactivation
Liver histology	Minimal inflammation and fibrosis	Chronic active inflammation	Mild hepatitis and minimal fibrosis	Active inflammation

↑ Optimal treatment times ↓

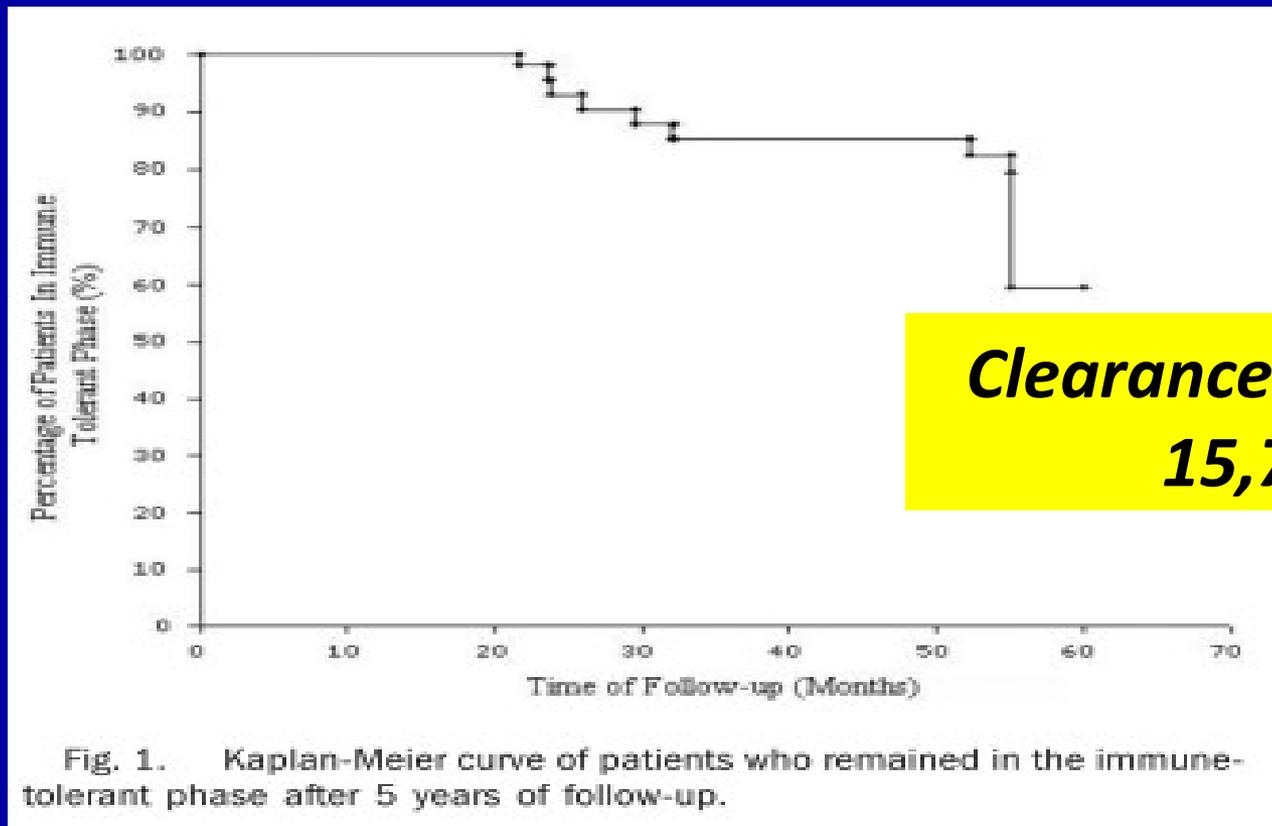
?

# Natural History and Disease Progression in Chinese Chronic Hepatitis B Patients in Immune-Tolerant Phase

Chee-Kin Hui,<sup>1,2</sup> Nancy Leung,<sup>3</sup> Siu-Tsan Yuen,<sup>4</sup> Hai-Ying Zhang,<sup>1</sup> Kar-Wai Leung,<sup>1</sup> Lei Lu,<sup>1</sup> Stephen K. F. Cheung,<sup>1</sup> Wai-Man Wong,<sup>4</sup> and George K. Lau,<sup>1,2</sup> for the Hong Kong Liver Fibrosis Study Group

**57 patients**

**A 5 ans: 48 sont restés immunotolérants**



# Natural History and Disease Progression in Chinese Chronic Hepatitis B Patients in Immune-Tolerant Phase

Chee-Kin Hui,<sup>1,2</sup> Nancy Leung,<sup>3</sup> Siu-Tsan Yuen,<sup>4</sup> Hai-Ying Zhang,<sup>1</sup> Kar-Wai Leung,<sup>1</sup> Lei Lu,<sup>1</sup> Stephen K. F. Cheung,<sup>1</sup> Wai-Man Wong,<sup>4</sup> and George K. Lau,<sup>1,2</sup> for the Hong Kong Liver Fibrosis Study Group

*A 5 ans :48/57  
immunotolérants  
PBF*

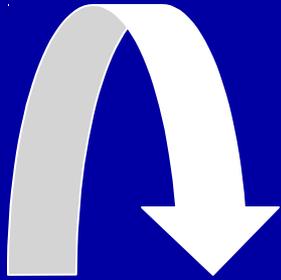
*ALAT proches  
de la LSN*

*Lésions minimales  
stables n=45  
93%*

*Progression des  
lésions  $\geq$ F1 n= 3  
7%*

*Hui et al, Hepatol 2007*

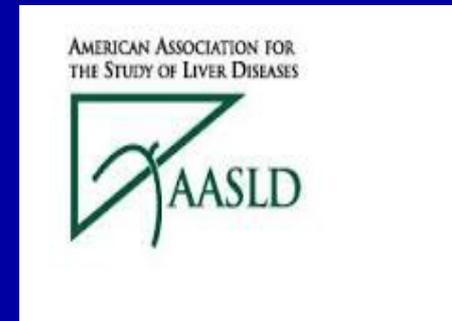
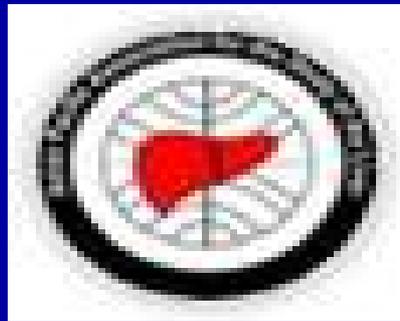
## *Immunotolérance*



*-Passage à la phase de clearance immune Risque de progression des lésions*

***-Surtout si ALAT proches de la LSN***

# ***Immunotolérance : Guidelines***



***Surveillance tous les 3-6 mois (ALAT)***

**Mr. M.B. 34 ans**

- **Immunotolérant,**
- **Âge > 30 ans**
- **Antécédents familiaux de cirrhose/CHC...**

**La surveillance seule suffit-elle?**

- **Oui**
- **Non**

# ***Immunotolérance***

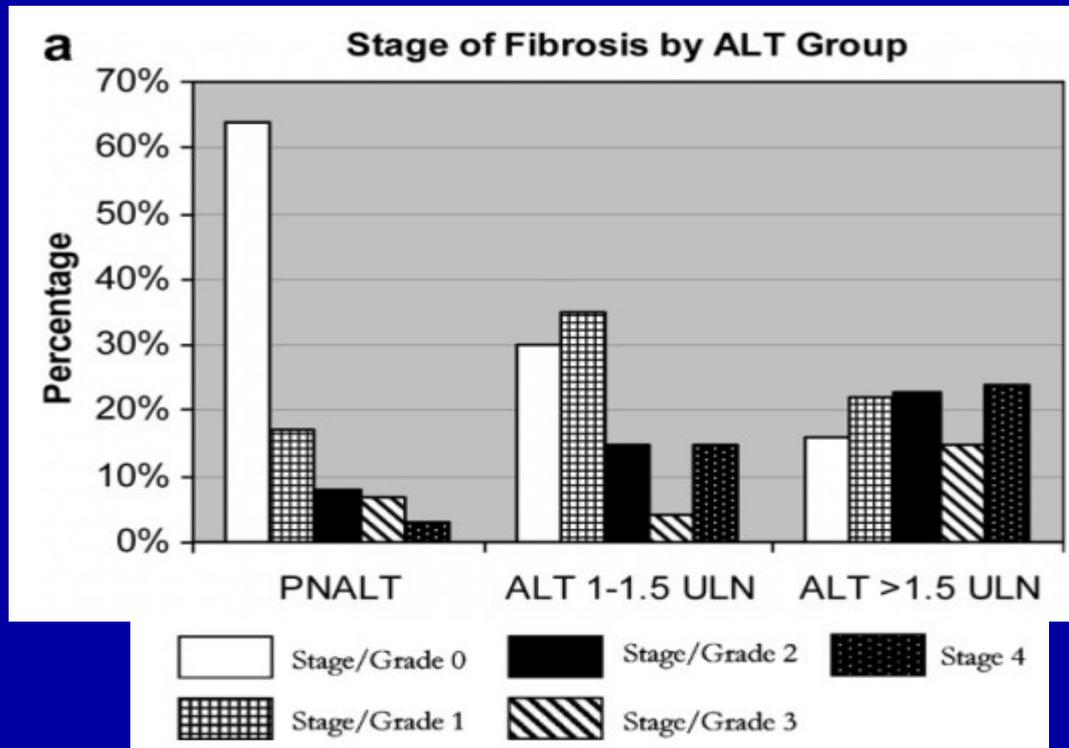
- ***Immunotolérant après 40 ans***
  - ***Situation peu fréquente: 10%***
  - ***Mais risque élevé de cirrhose et CHC***

## The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection<sup>☆</sup>

Michelle Lai, Benjamin J. Hyatt, Imad Nasser, Michael Curry, Nezam H. Afdhal\*

**PBF ALAT normales : 18% ≥F2**

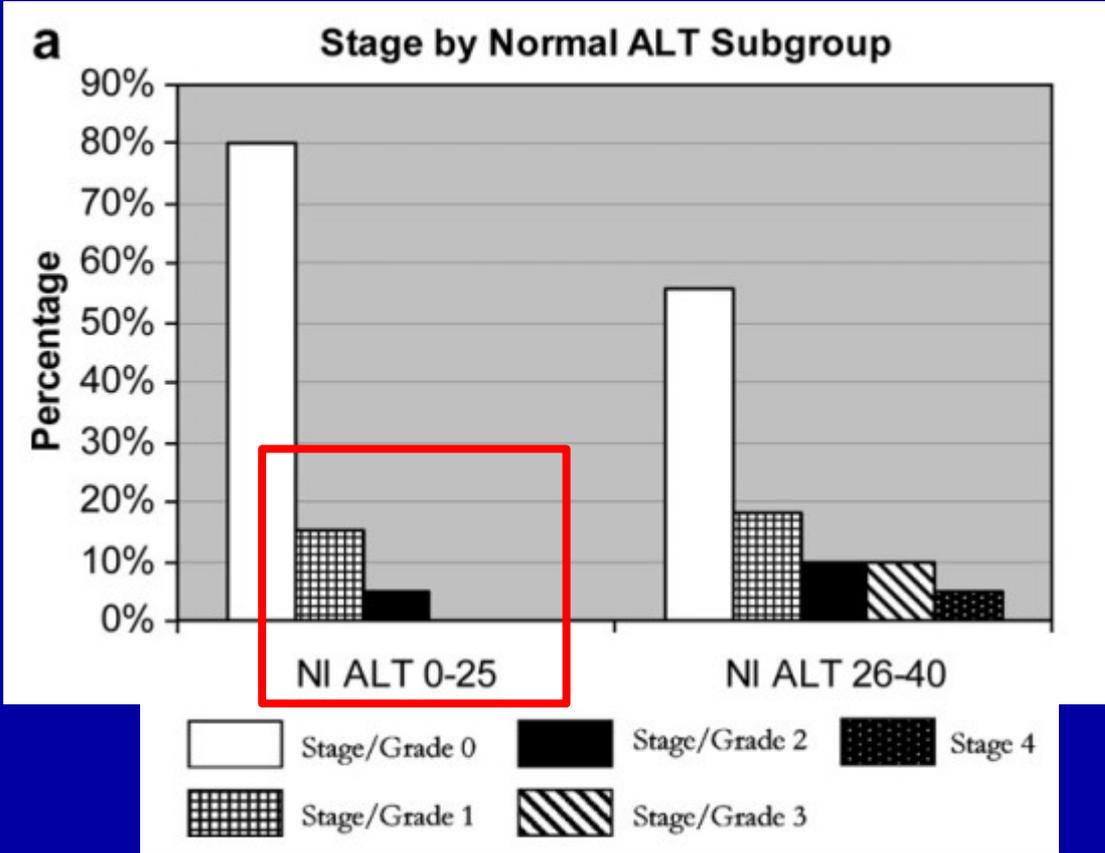
**Sous groupe  
immunotolérant <30 ans:  
3/25 (12%)**



**The clinical significance of persistently normal ALT  
in chronic hepatitis B infection<sup>☆</sup>**

Michelle Lai, Benjamin J. Hyatt, Imad Nasser, Michael Curry, Nezam H. Afdhal\*

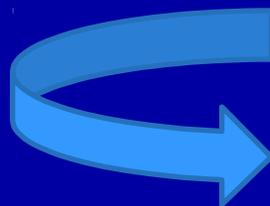
**Facteurs de risque de Fibrose:  
Age, ALAT proches LSN**



**The clinical significance of persistently normal ALT  
in chronic hepatitis B infection<sup>☆</sup>**

Michelle Lai, Benjamin J. Hyatt, Imad Nasser, Michael Curry, Nezam H. Afdhal\*

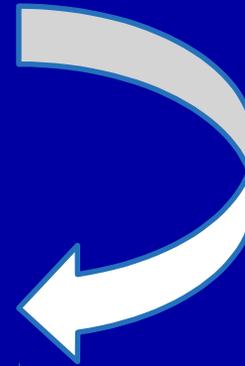
Terme **immunotolérant** réservé aux sujets  
< 30 ans et **ALAT** < 25UI/ml



**Sujets > 40 ans, PBF même si ALAT normales ?**

## Immunotolérance

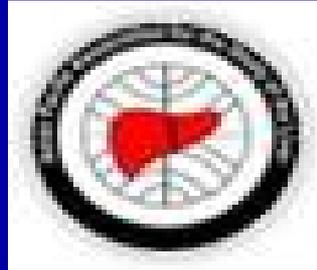
- **Classiquement: pas de traitement pour les immunotolérants car**
  - lésions minimales
  - risque de progression faible
  - résistance aux antiviraux...



**Mais,**

**sous groupe : âge >30 ans, ALT proches LSN, ATCDS F  
risque de lésions significatives**

# Immunotolérance: Guidelines



*Immunotolérant*

*âge >30-40ans*

*ATCD F cirrhose, CHC*



***PBF***



***Traiter***



***lésions significatives***

*parfois même si lésions minimales (risque de CHC en l'absence de cirrhose si persistance d'une charge virale élevée)*

# Immunotolérance et CHC

Clinical Practice Guidelines

 **EASL** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | **JOURNAL OF HEPATOLOGY**

## EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma

**Table 3. Recommendations for HCC surveillance: categories of adult patients in whom surveillance is recommended.**

1. Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B\*
2. Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation\*\*
3. Non-cirrhotic HBV carriers with active hepatitis or family history of HCC\*\*\*
4. Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis F3\*\*\*\*

# *Immunotolérance et CHC*

## AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE

### **Chronic Hepatitis B: Update 2009**

Anna S. F. Lok<sup>1</sup> and Brian J. McMahon<sup>2</sup>

#### *Recommendations for HCC Screening:*

13. HBV carriers at high risk for HCC such as Asian men over 40 years and Asian women over 50 years of age, persons with cirrhosis, persons with a family history of HCC, Africans over 20 years of age, and any carrier over 40 years with persistent or intermittent ALT elevation and/or high HBV DNA level >2,000 IU/mL should be screened with US examination every 6-12 months. (II-2)

# Immunotolérance et CHC

Hepatol Int (2010) 4:439–474  
DOI 10.1007/s12072-010-9165-7

## GUIDELINES

### Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma

#### Recommendations

Patients with cirrhosis due to HBV or HCV are at the highest risk for HCC (2a).

The incidence of HCC was significantly higher in those who were HBeAg positive or have HBV DNA with high loads ( $>10^4$  copies/mL) and older than 40 years (2a).

Coinfection with HBV and HCV may have synergistic effect on the development of HCC (2b).

Male sex, aging, and familial history are independent risk factors for HCC (2a).

Chronic and heavy alcohol intake, high body mass index (BMI  $> 25$ ) and diabetes mellitus leading to liver disease increases the risk for HCC (2b).

Mr. M.B. 34 ans

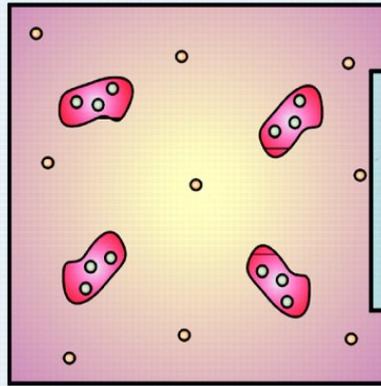
**PBF**



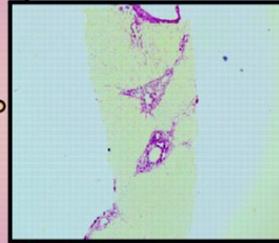
**A1 F2**

Staging according to Metavir Score

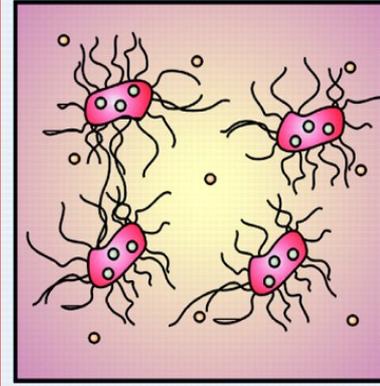
F1



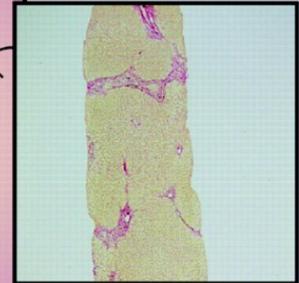
Portal fibrosis



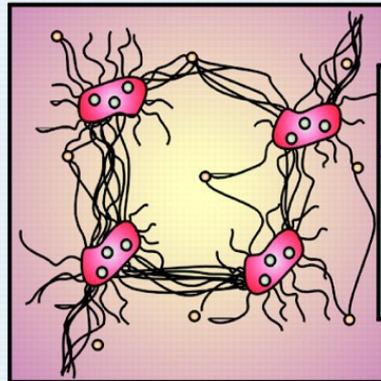
F2



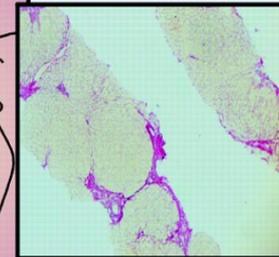
Portal fibrosis with few septa



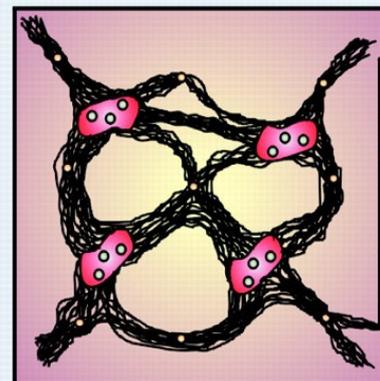
F3



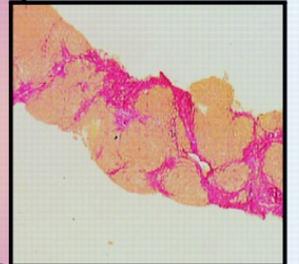
Septal fibrosis



F4



Cirrhosis



**Mr. M.B. 34 ans**



**• Quel traitement allez-vous lui prescrire?**

**A - Peg-*INF* 2a 180 $\mu$ g/sem x 48 semaines**

**B- Entécavir 0.5 mg/j**

**C- Lamivudine 100mg/j**

**D- Entécavir 1 mg/j**

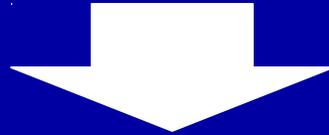
# *Buts du traitement*

- *Arrêter le processus inflammatoire hépatique qui risque d'aboutir à une cirrhose ou un CHC.*
- *Endpoints dans l'HCB Ag Hbe + :*
  - *Suppression de la réplication virale avec normalisation des ALAT et amélioration de l'histologie*
  - *Séroconversion Hbe*
  - *Perte de l'Ag HBs et séroconversion HBs*

# *Interféron/Interféron Pégylé*

- *antiviral et immuno-modulateur*
- *Antifibrosant*
- *Traitement de durée définie ++*
- *Pas de résistance*
- *Injectable*
- *Effets indésirables*

## *perte de l'AgHBe et de l'AgHBS*



- *Essais de phase 3 : INF Pégylé ± Lamivudine pdt 1an pour des malades **AgHBe positifs**: après 24 sem*
  - *Séroconversion Hbe = 29 – 32%*
  - *Perte de l'Ag HBs = 3 - 7%*

- **Buster (2008)**
- **Patients Ag Hbe positifs**
- **Traitement : Peg-INF**
- **suivi pendant 3,5 ans**
  - **Perte de l'Ag Hbe : durable chez 81% des malades**
  - **Perte de L'Ag HBs : 30% des cas**

# *Facteurs prédictifs de réponse à l'Interféron chez les patients Ag Hbe +*

- *ALAT = 2 - 5N*
- *Charge virale faible*
- *PBF  $\geq$  A2-F2*
- *Génotypes A ou B*



OFFICIAL JOURNAL OF THE AGA INSTITUTE



Clinical—Liver, Pancreas, and Biliary Tract

## Factors That Predict Response of Patients With Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-Alfa

Erik H.C.J. Buster\*, Bettina E. Hansen\* ‡, George K.K. Lau§, Teerha Piratvisuth¶, Stefan Zeuzem¶, Ewout W. Steyerberg#, Harry L.A. Janssen\* · ✉

Table 2. Recommendations for the Use of PEG-IFN as Initial Antiviral Therapy

HBV genotype	General recommendations for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients
A	Either high ALT ( $\geq 2 \times$ ULN) or low HBV-DNA levels ( $< 9 \log_{10}$ copies/mL) ↙
B and C	Both high ALT ( $\geq 2 \times$ ULN) and low HBV-DNA levels ( $< 9 \log_{10}$ copies/mL)
D	PEG-IFN therapy is not recommended ↙

**Analyse des 2 plus grands ECR: 721 patients**

# *Analogues Nucléos(t)idiques*

- *Action antivirale*
- *Plus puissants que l'INF dans la suppression de la réplication virale*
- *Bonne tolérance*
- *Voie orale*
- *Résistances*
- *TTT de longue durée*

*Facteurs prédictifs de bonne réponse aux analogues chez les patients Ag Hbe +*

- *ALAT élevés ++*
- *Charge virale élevée*
- *PBF  $\geq$  A2*

*Le Génotype n'est pas un facteur prédictif de*

*réponse*  
*Perillo, Hepatology 2002, Chih, Journal Formosan medical Association 2013*  
*Yapali et al, Clin Gastro Hepatol, 2014*

# Immunotolérance et traitement

- **Transaminases normales: moins bonne réponse**

	INF		Lamivudine		Entécavir	
<i>Transa initiales</i>	<LSN	>N	<LSN	1-2N	<2N	2-5N
<i>Séroconversion HBe</i>	10%	30%	2%	9%	12%	23%

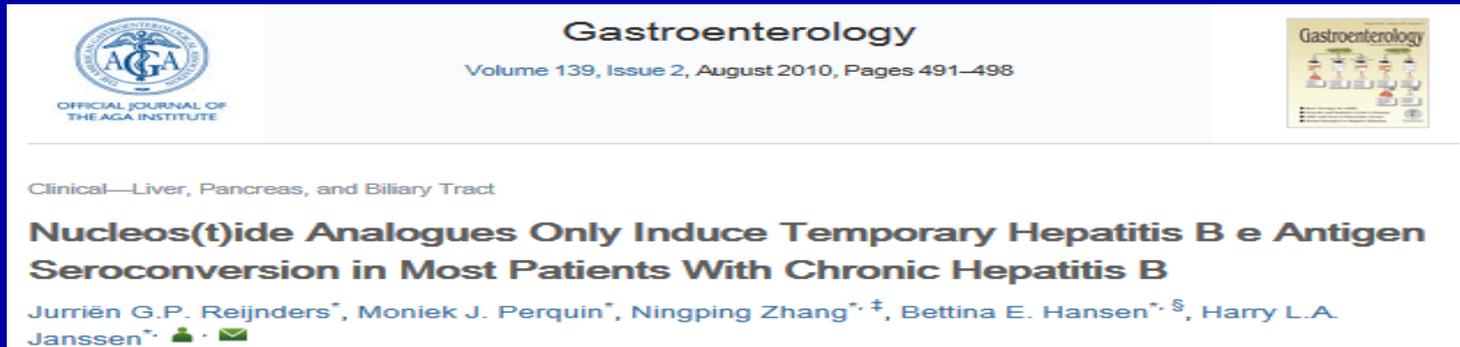
- **Activité <A2 : moins bonne réponse**

- *TTT par **Entécavir** pdt plus de 5ans de patients Ag Hbe positifs*
  - *Virémie indétectable : **94% des cas***
  - *Séroconversion HBe : **40% des malades***
  - *Perte de l'Ag HBs : **3 – 10% des***

# Analogues

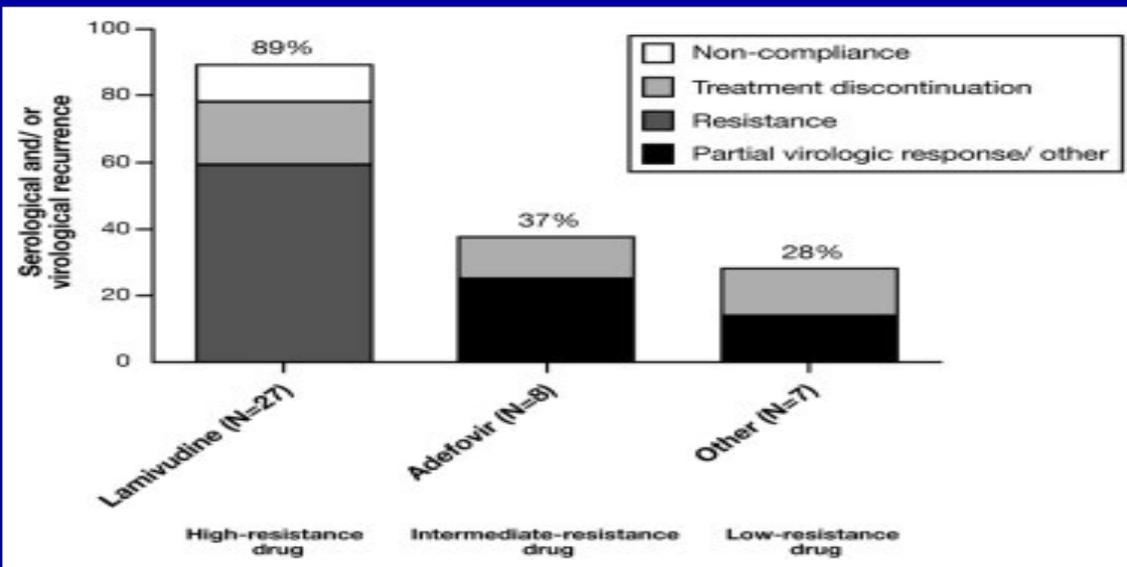
- *Ttt de longues durée*
- *Risque de selection de mutants résistants*
- *Entecavir et Tenofovir : Risque de résistance faible voire nul*
- ***Entécavir : 1,2% à 5ans***
- ***Ténofovir : 0% à 5ans***
- *Possibilité d'arrêt du TTT 6 à 12 mois après la séroconversion HBe*

## Après séroconversion Anti HBe

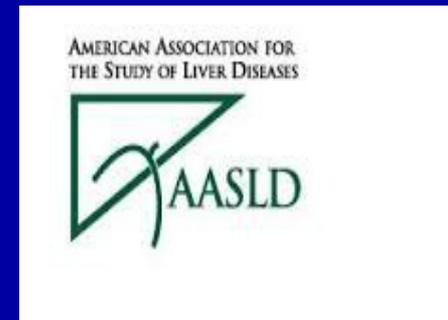
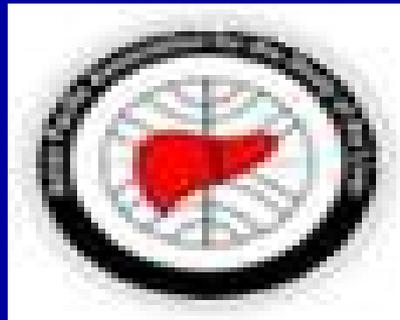


### **Durabilité de la séroconversion Anti-HBe**

**9/42** ont arrêté après 6 mois de consolidation: 7 ont rechuté.  
Pour les AN à faible Résistance, la rechute était uniquement liée à l'arrêt.



# ***Immunotolérance : Guidelines***

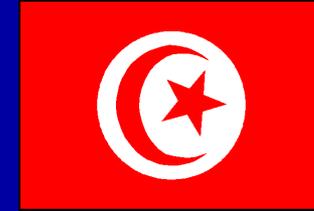


***Arrêt des analogues dans l'HCB Ag Hbe+ après 6 à 12 mois de TTT de consolidation après la séroconversion HBe***

# *Choix du traitement*

- *Efficacité et tolérance du traitement*
- *Risque de résistance au traitement*
- *La durée du traitement*
- *L'impact économique du traitement*
- *Les préférences du patient*

**Mr. M.B. 34 ans**



**Génotype D= 80 %**

- **Age Jeune**
- **Désir d'enfants**
- **Virémie 107**
- **Transaminases normales**
- **Lésions A1F2**
- **A opté pour le Peg INF pdt 48 sem**

# *Evolution sous traitement*

- *Virémie 12 sem 615 UI/ml*
- *Virémie 24 sem - Indetectable*  
- *Seroconversion Hbe*
- *Virémie 48 sem Indetectable*
- *Virémie 72 sem Indetectable et anti HBe+*  
*Virémie indetectable depuis 14 mois*

# *Dosage quantitatif de l'Ag HBs*

- *Correlation positive* entre le taux d'Ag HBs et l'HBV DNA intrahépatique et la virémie chez les patients Ag Hbe +



*Dosage quantitatif de l'Ag HBs à 12 sem de TTT*

# Conclusions

- *L'âge et les ATCD familiaux de cirrhose et ou de CHC sont importants pour la sélection des immunotolérants justiciables d'une PBF et d'un traitement*
- *Les GUIDELINES fournissent un evidence based modèle de management des patients ayant une hépatite chronique B*

# *Conclusions*

- *Toutefois ce management doit être flexible prenant en considération*
  - *l'évolution dans les connaissances*
  - *le désir du patient*
  - *le coût du traitement*