

# Faut il traiter les porteurs inactifs ?

Pr Albert TRAN, Hôpital l'Archet 2, Nice, France

PHC, Paris 11 janvier 2016

E mail : [tran@unice.fr](mailto:tran@unice.fr)

# Disclosure (A. Tran)

- BMS
- Gilead
- Merck
- Abbvie
- Janssen

# Plan

- Reconnaître le porteur inactif
- Quel est le risque d'évolution de la fibrose hépatique (significative) ?
- Quel est le risque de carcinome hépatocellulaire ?
- Que faire après la perte de l'AgHBs ?

# Question

- Traitez vous le porteur inactif VHB ?
  - Oui
  - Non

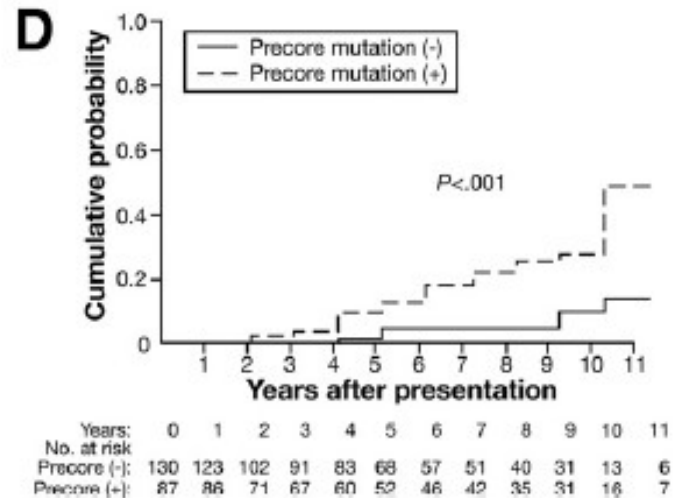
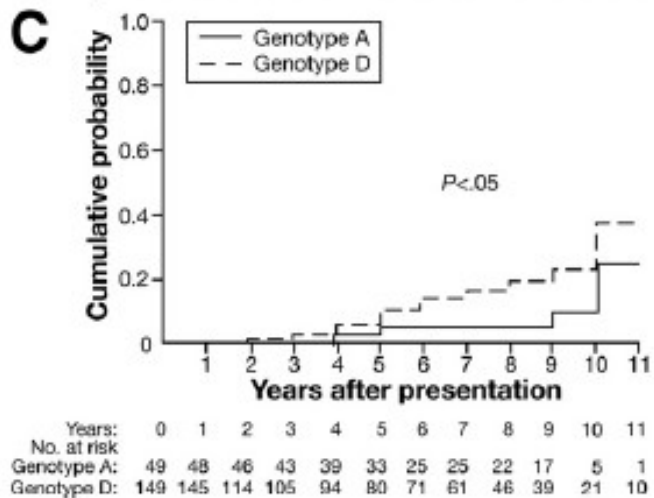
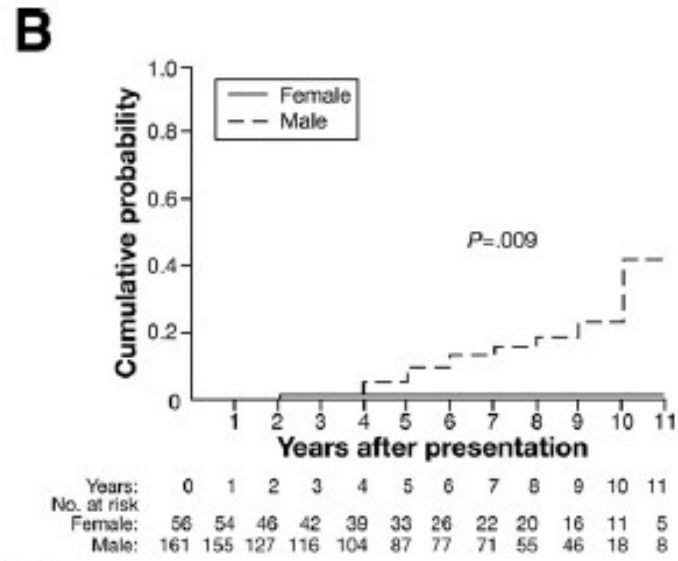
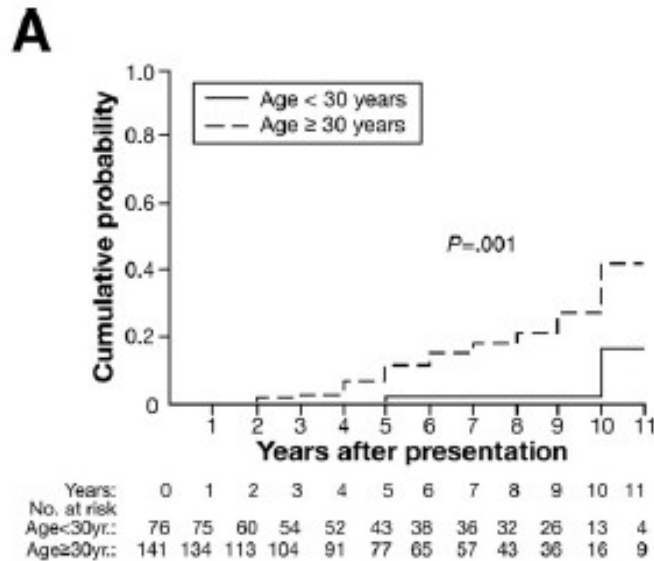
# Case report

- 32 ans
- femme
- Caucasien
- 0 antécédent familial de cancer du foie
- Echographie abdominale : normale
- ALAT 24 UI/L, ASAT 22 UI/L
- Plaquettes 250 000/mm<sup>3</sup>
- ADN VHB < 100 UI/mL
- e négatif
- qHBsAg 45 UI/mL

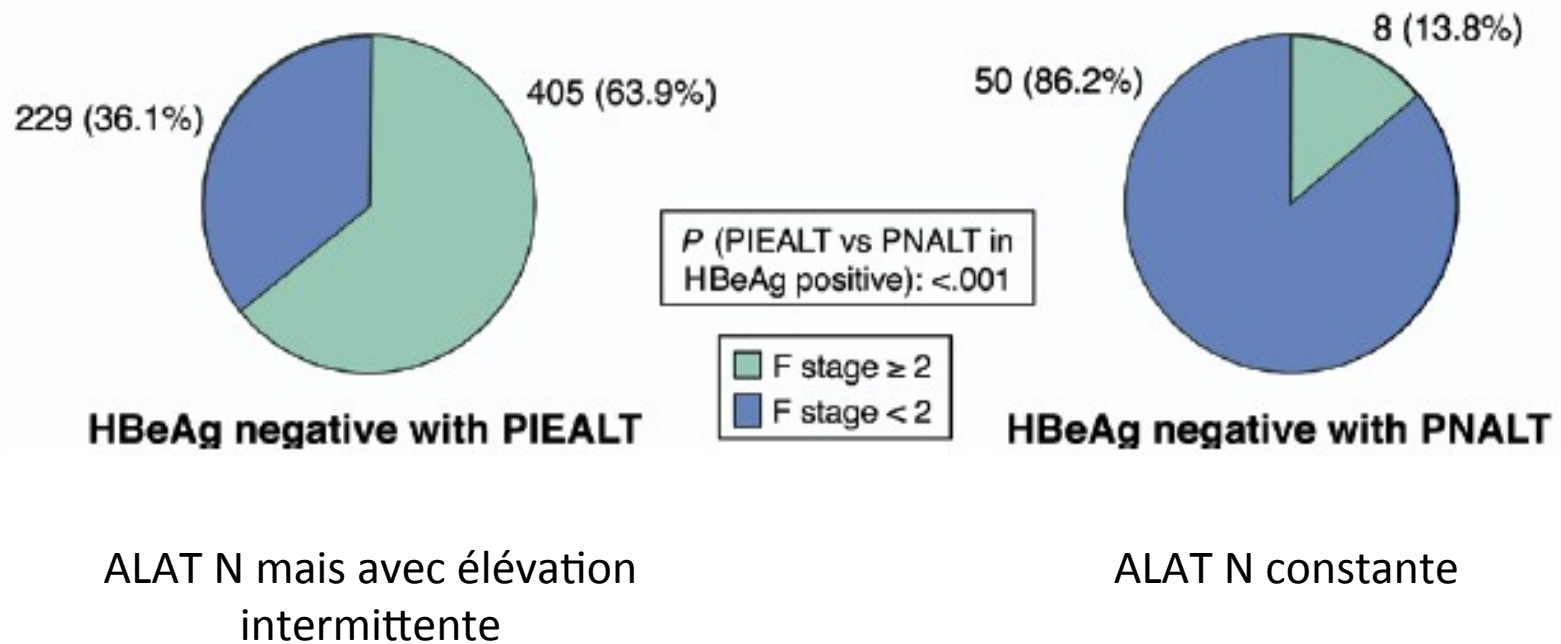
# Questions

- Utilisez vous qHBsAg en complément de l'ADN VHB quantitatif pour le suivi de vos patients ?
  - Oui
  - Non

# Porteurs inactifs: facteurs de risque d'élévation des ALAT



# Porteurs inactifs: risque de lésions hépatiques





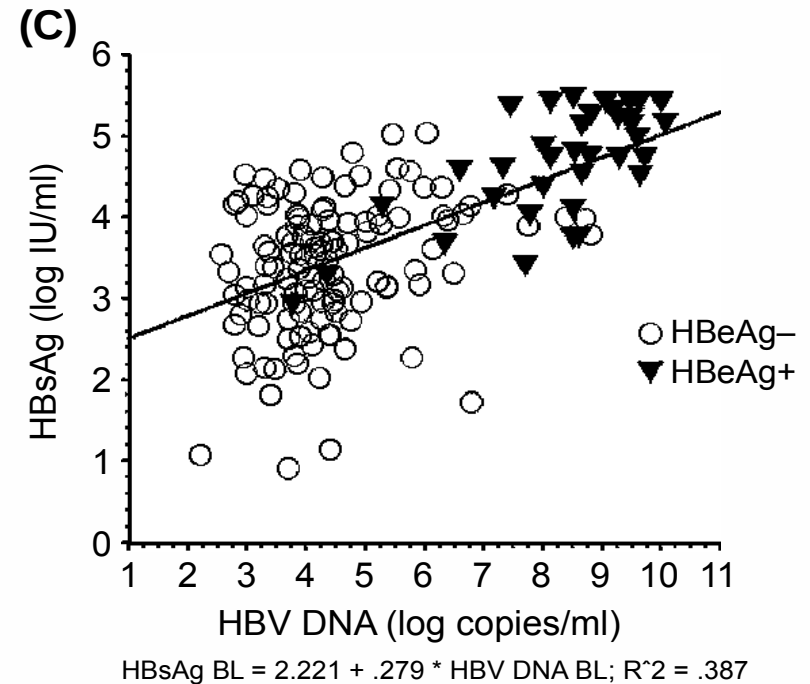
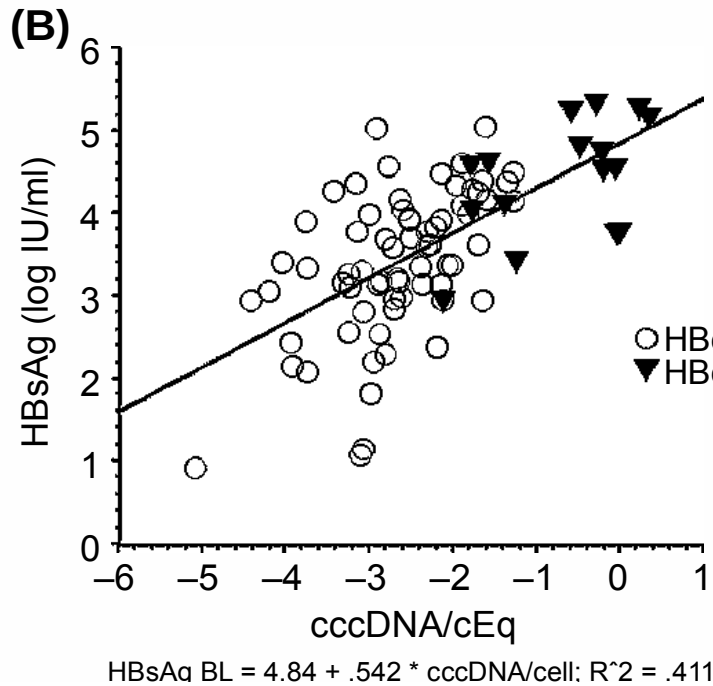
# Histologie hépatique et transaminases normales

**Table 3. Histological characteristics of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection and persistently normal ALT.**

| Author, year [Ref.]                        | Single pathologist | Blind evaluation | Biopsy timing <sup>#</sup> , mo | Scoring system | Grading         | Staging         | Activity, min/mild/≥mod. | Fibrosis, no-mild/≥mod. |
|--------------------------------------------|--------------------|------------------|---------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|
| Martinot-Peignoux <i>et al.</i> , 2002 [8] | Yes                | Unknown          | Unknown                         | Ishak          | 2 ± 1 (0-4)     | 1.4 ± 0.9 (0-4) | 58/0/0                   | 53/5                    |
| Ikeda <i>et al.</i> , 2006 [9]             | No (2)             | Unknown          | ≥2                              | Desmet         | -               | -               | 18/72/5                  | 62/33                   |
| Lai <i>et al.</i> , 2007 [10]              | Unknown            | Unknown*         | ≥6                              | Metavir        | 1.4 (0-3)       | 0.8 (0-4)       | Unknown                  | Unknown                 |
| Kumar <i>et al.</i> , 2008 [7]             | No (2)             | Yes              | ≥12                             | Knodell        | 3 (1-10)        | 1 (0-3)         | 35/23/1                  | 50/8                    |
| Zacharakis <i>et al.</i> , 2008 [11]       | Yes                | Yes              | 0                               | Scheuer        | 0               | 0 (0-1)         | 95/0/0                   | 95/0                    |
| Papathodoridis <i>et al.</i> , 2008 [12]   | Yes                | Yes              | ≥12                             | Ishak          | 2.9 ± 0.9 (0-5) | 1.0 ± 0.6 (0-2) | 34/1/0                   | 29/6                    |

10 % : activité minimale (en majorité) ou plus  
7 % fibrose modérée et 1 % fibrose sévère

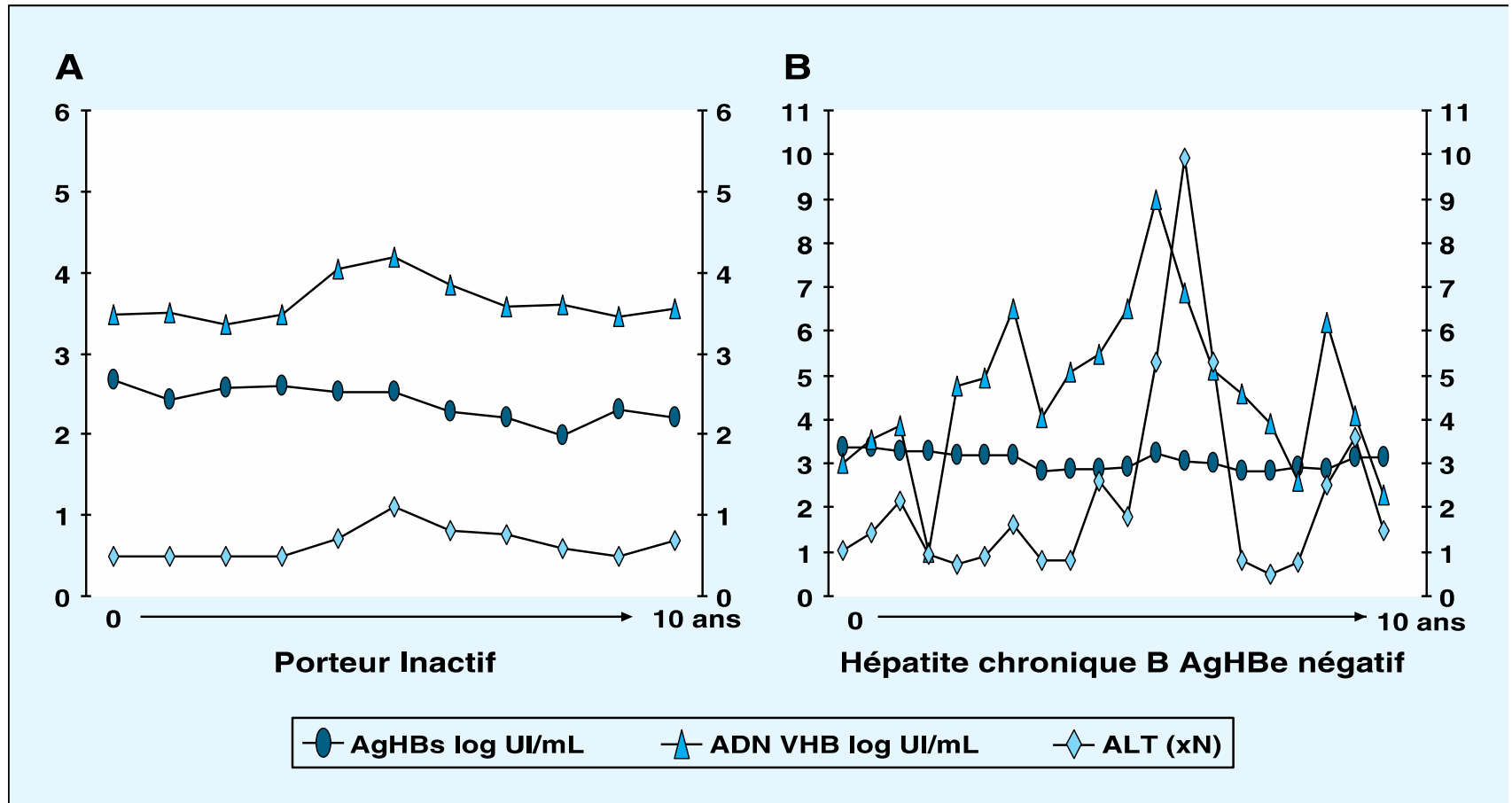
# Correlation between qHBsAg, cccDNA and HBV DNA



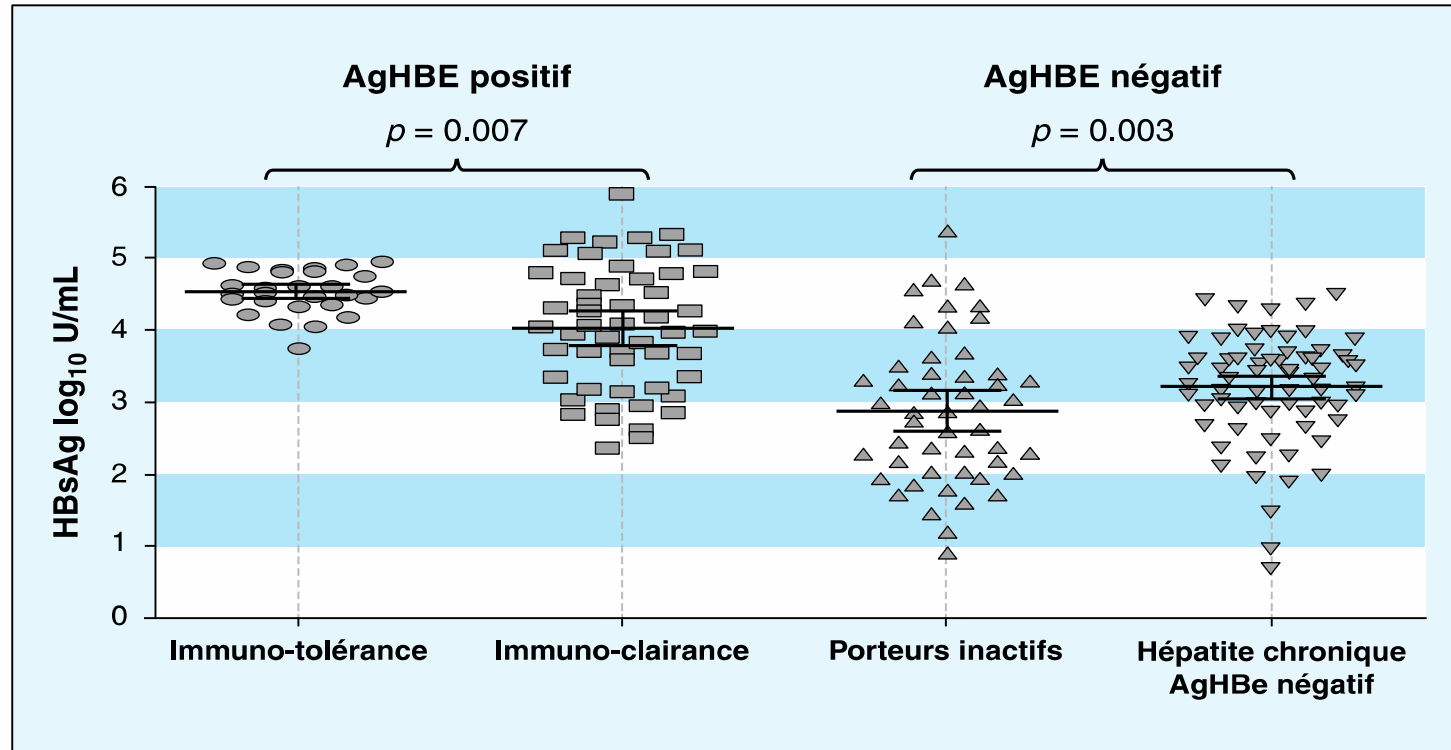
# Valeur ajoutée de qAgHBs

- Prédiction du portage inactif
- Prédiction de la perte de l'AgHBs

# Porteur inactif et HCA Hbe -



# qHBsAg according to different replicative phases of CHB



## qHBsAg and genotype D inactive carriers

| Prediction of                   | Inactive carrier                               |
|---------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>qHBsAg</i><br><i>HBV-DNA</i> | <i>&lt;1000 IU/mL</i><br><i>&lt;2000 IU/mL</i> |
| HBs Carriers (IC)               | 209 (56)                                       |
| Diagnostic accuracy             | 91.1%                                          |
| Sensibility                     | 91.1%                                          |
| Specificity                     | 95.4%                                          |
| PPV                             | 87.9%                                          |
| NPV                             | 96.7%                                          |

# qHBsAg and inactive carriers

Inactive carriers:  $qAgHBs < 1000 \text{ UI/mL}$

**Prediction of:**

**Inactive infection**

HBsAg levels  
HBV DNA levels

$<1000 \text{ IU/mL}$  plus  
 $<2000 \text{ IU/mL}$

Patients whose disease is 'truly' inactive and not about to reactivate into active disease and do NOT require treatment

**Confirmed in 3 independent European cohorts**

Brunetto  
2010

N= 209  
genotype D

**PPV**  
**87.9%**

Manesis  
2010

N=242

**PPV**  
**89.7%**

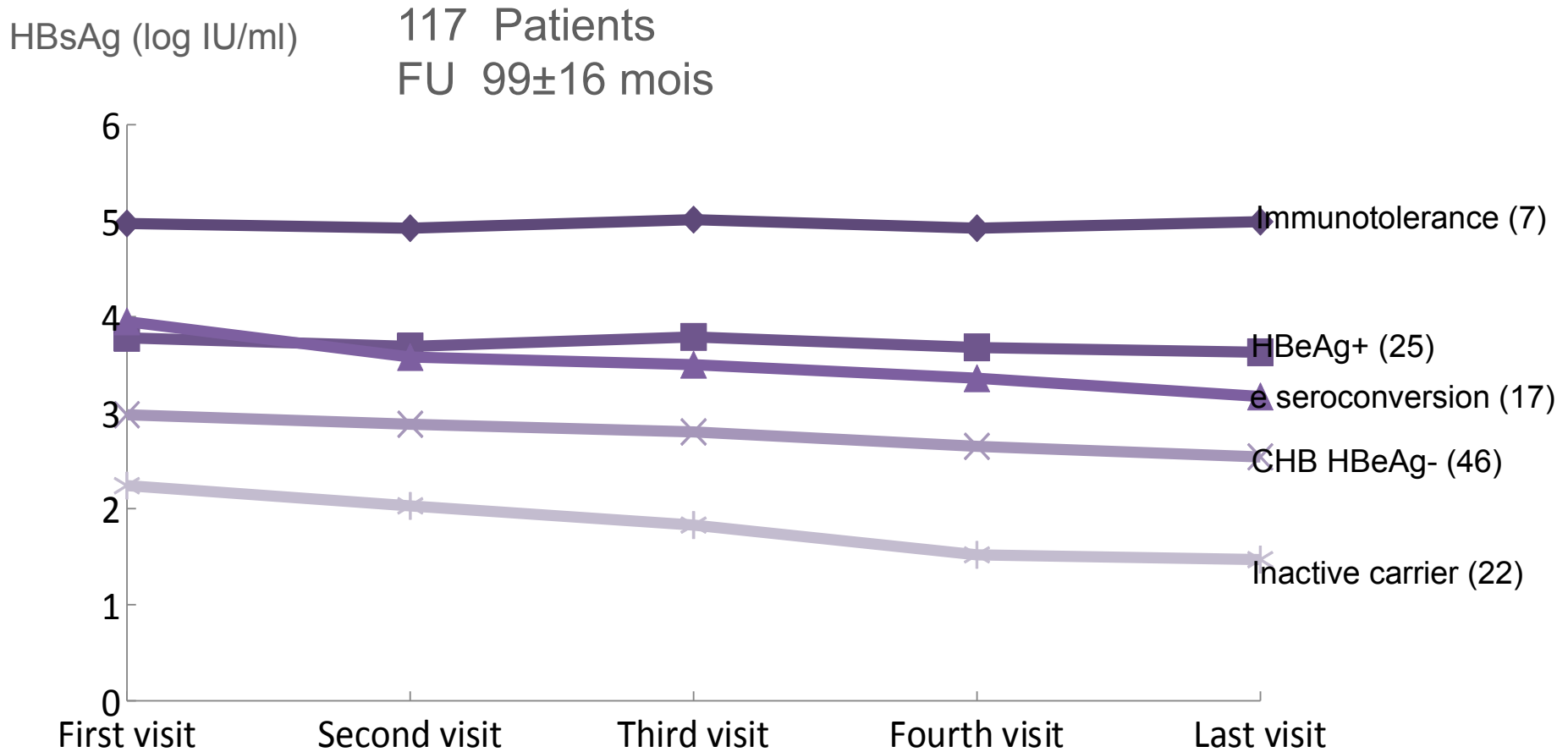
Martinot-Peignoux  
2011

N= 165  
genotypes A-E

**PPV**  
**90%**

PPV = positive predictive value for inactive disease

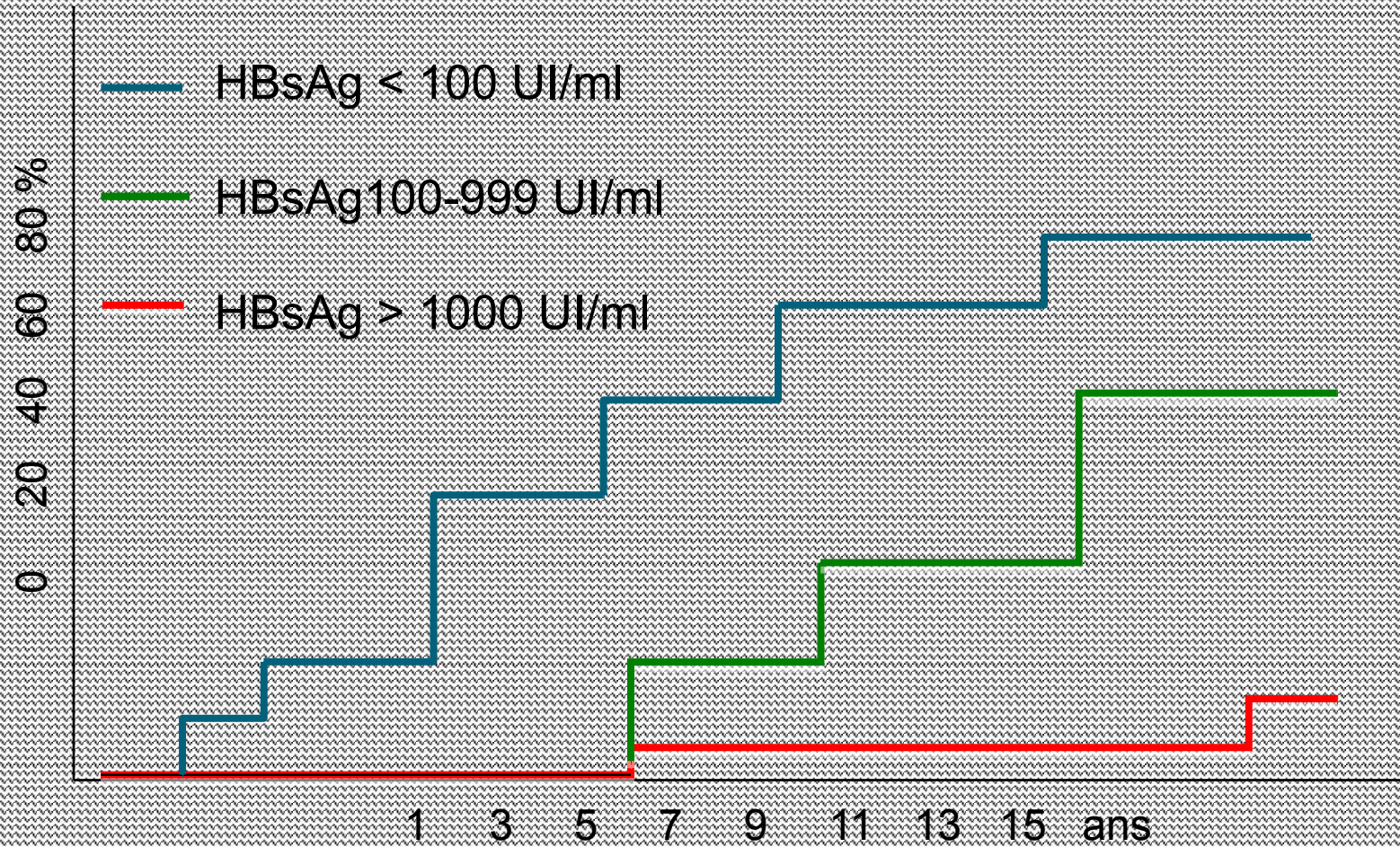
# Long term follow up of qHBsAg





# qHBsAg can predict the loss of HBsAg

Incidence of spontaneous loss of HBsAg

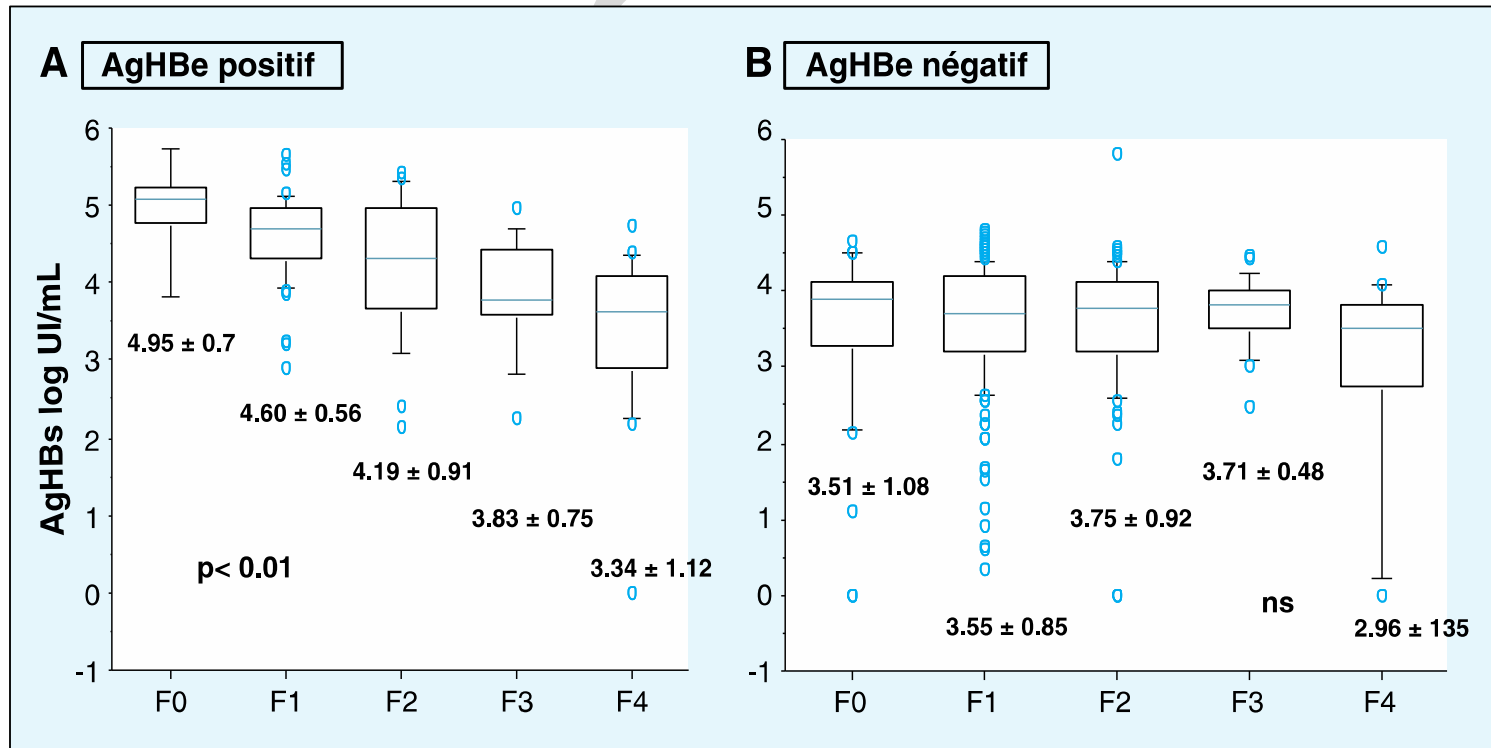


## HBsAg seroclearance stratified by HBV DNA levels in Hbe- patients infected by genotype B and C

| qHBsAg (IU/mL) | HBV DNA*<br>≥ 2000 UI/mL<br>(n=837) | HBV DNA*<br>Detectable-1999<br>UI/mL (n=935) | HBV DNA*<br>Undetectable<br>(n=719) |
|----------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|
| ≥ 1000         | 1                                   | 1                                            | 1                                   |
| 100-999        | 1.84 (1.04-3.25)                    | 4.26 (2.49-7.28)                             | 10.22 (3.62-28.86)                  |
| <100           | 6.04 (3.23-11.31)                   | 8.88 (5.30-14.89)                            | 38.93 (14.47-104.73)                |

\*adjusted rate ratio (95% CI)

# qHBsAG according to the fibrosis severity

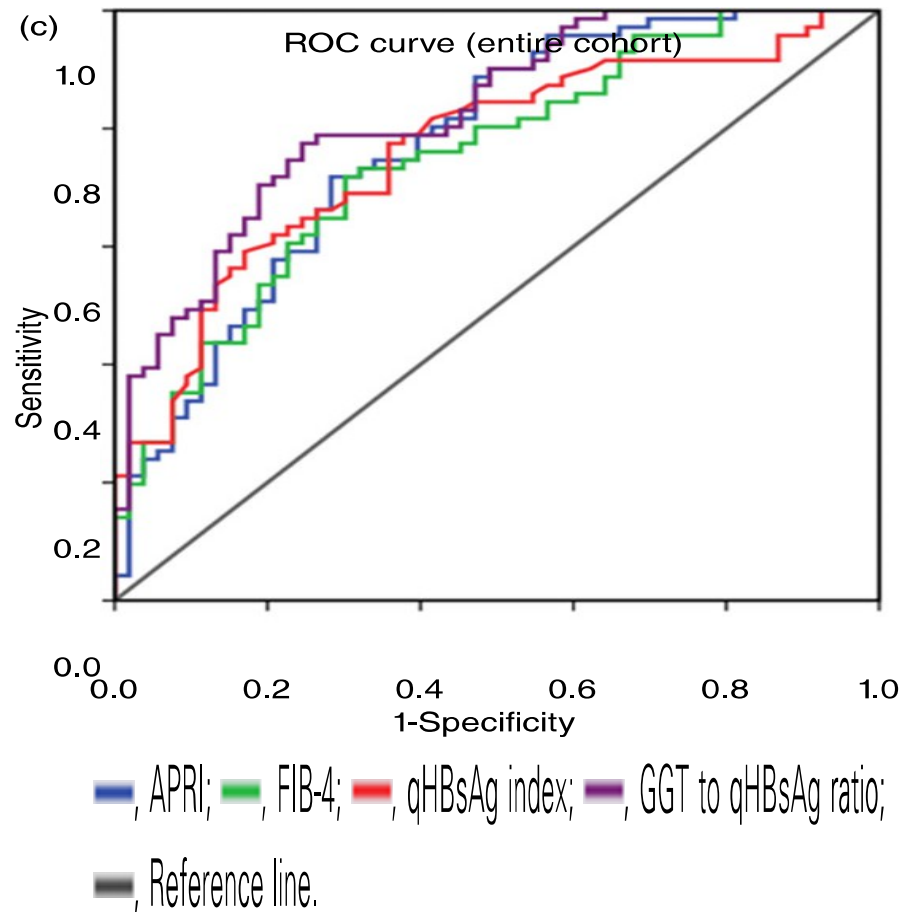


qHBsAG 3.85 log IU (gen B or C) : NPV 91%,  $\leq F1 \rightarrow F1$

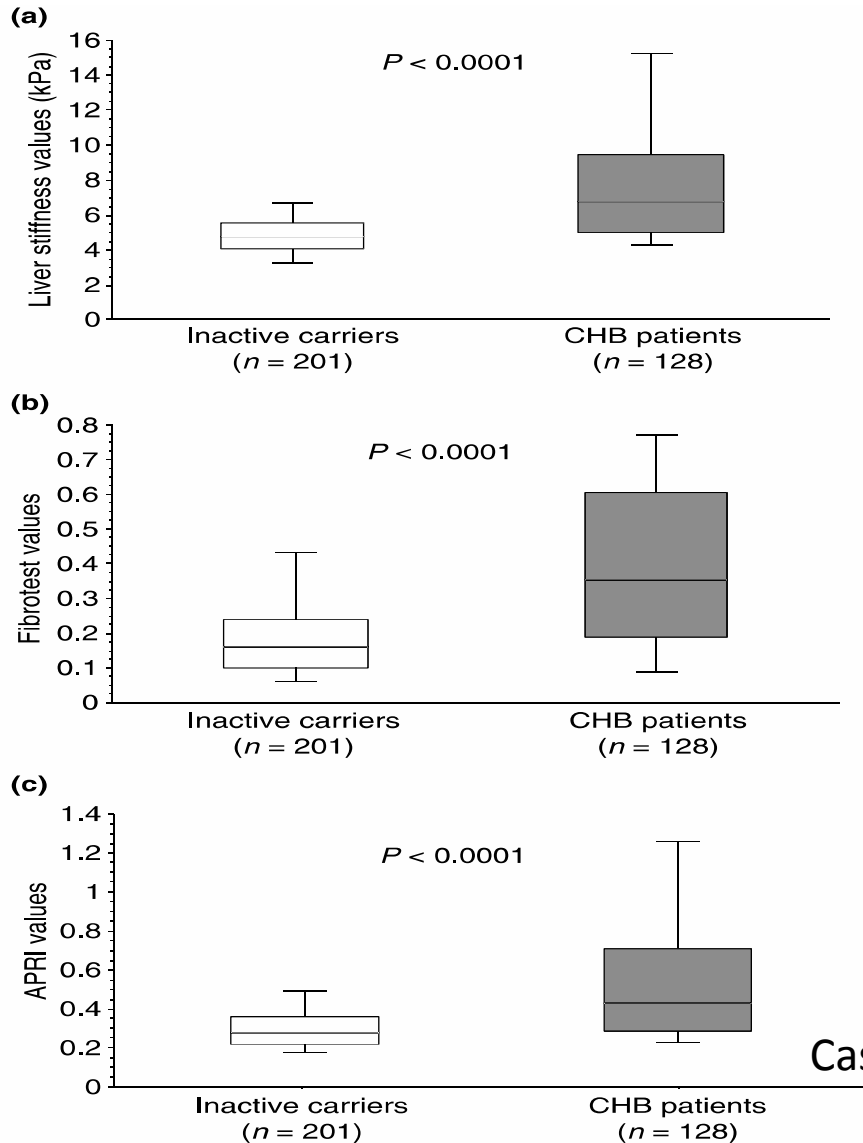
Martinot-Peignoux M et al. J Hepatol 2013;58:1089

Seto WK et al. Plos One 2012;7:e43087

# Ratio GGT to qHBsAg to predict significant fibrosis among e positive patients

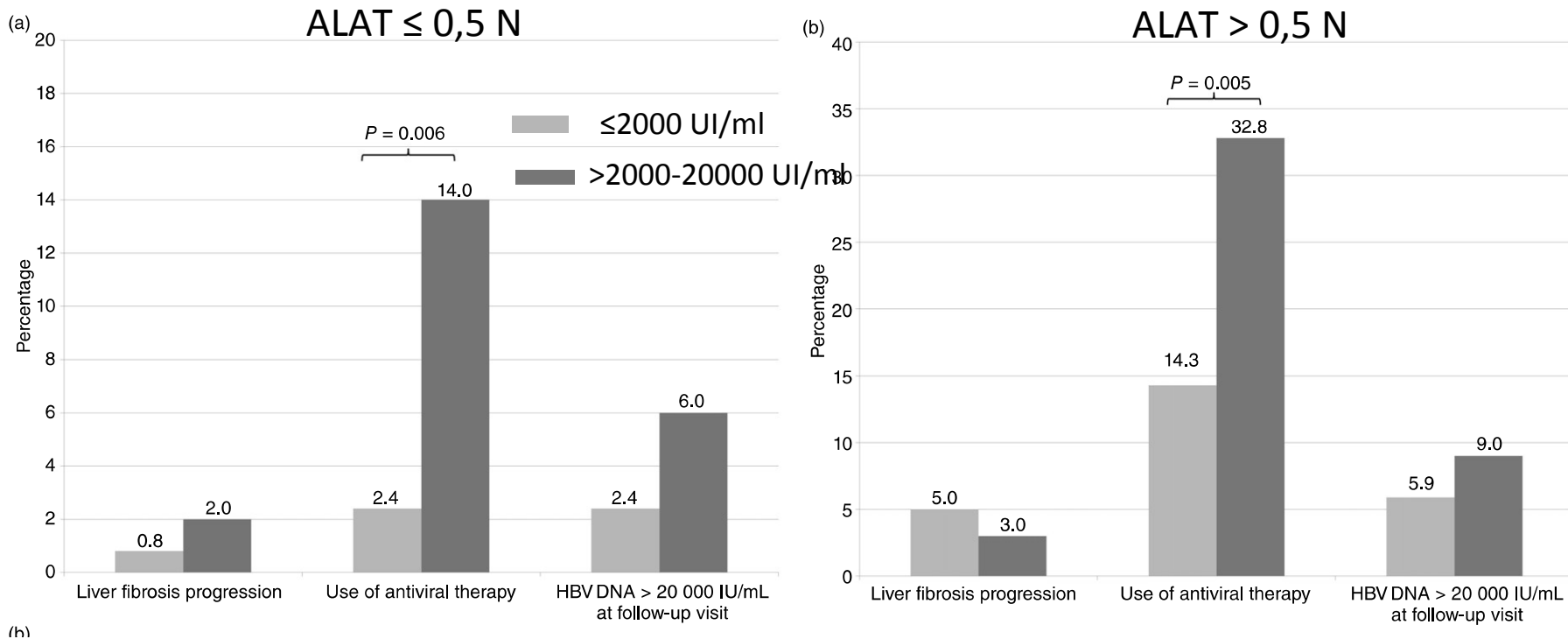


# Marqueurs non invasifs de fibrose



# Suivi fibroscan

N = 361 patients, ADN VHB < 20000 UI/ml, ALAT N, 0 fibrose sévère, Suivi 44 mois  
13,6 % ont démarré un traitement anti-viral, Progression LS > 30 %



244 patients avec ADN VHB < 2000 UI/ml, 2,9 % progression fibrose,  
8,2 % ont débuté un traitement et 4,1 % ont un ADN VHB > 20000 UI/mL

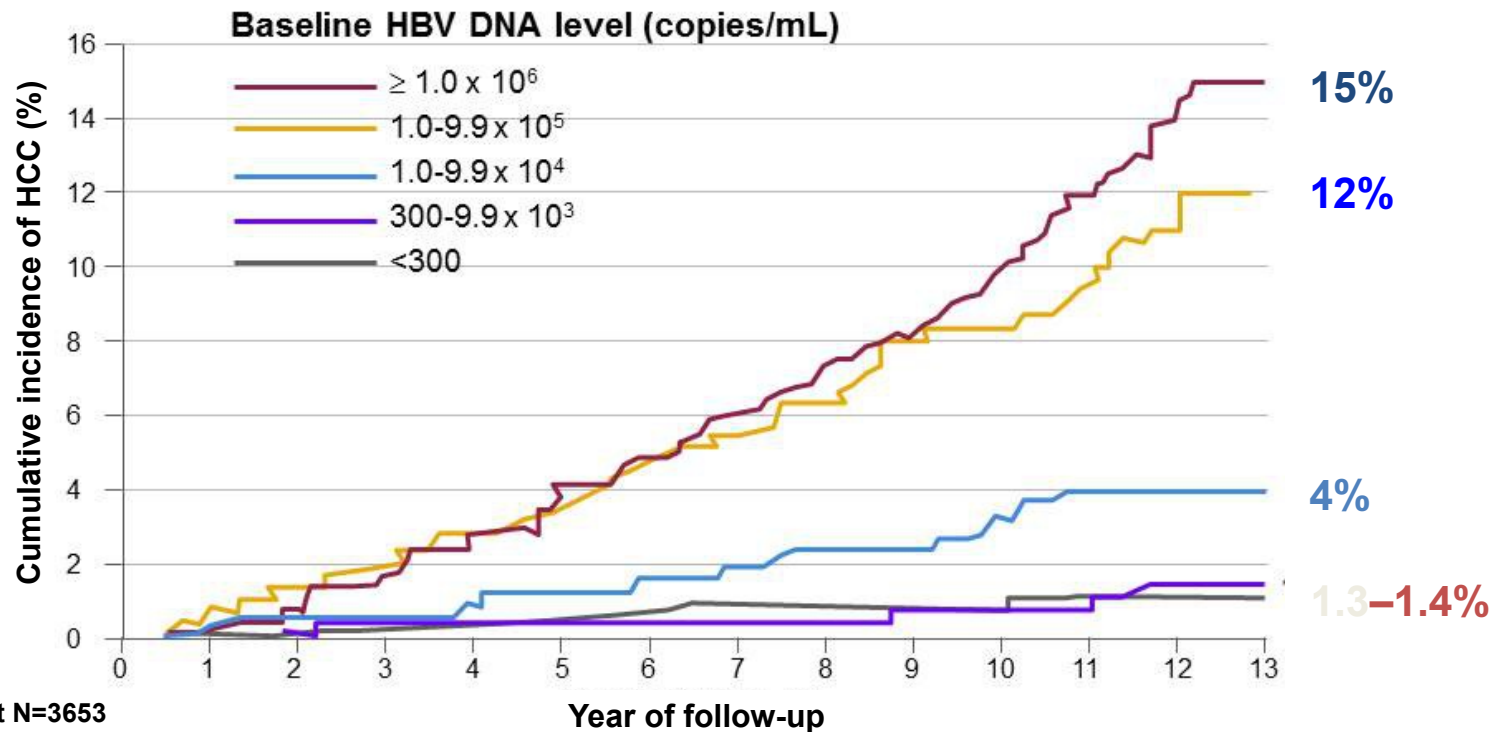
# Fibrotest et porteurs inactifs

|                      | Paris          | Bordeaux       |
|----------------------|----------------|----------------|
| N Fibrotest-Actitest | 3/163 (1,8 %)  | 5/195 (2,6 %)  |
| ALAT                 | 16/181 (8,8 %) | 15/228 (6,6 %) |

Le fibrotest identifie mieux les patients à faible progression de fibrose que les transaminases

# HBV DNA an independent risk factor for HCC and cirrhosis : REVEAL study

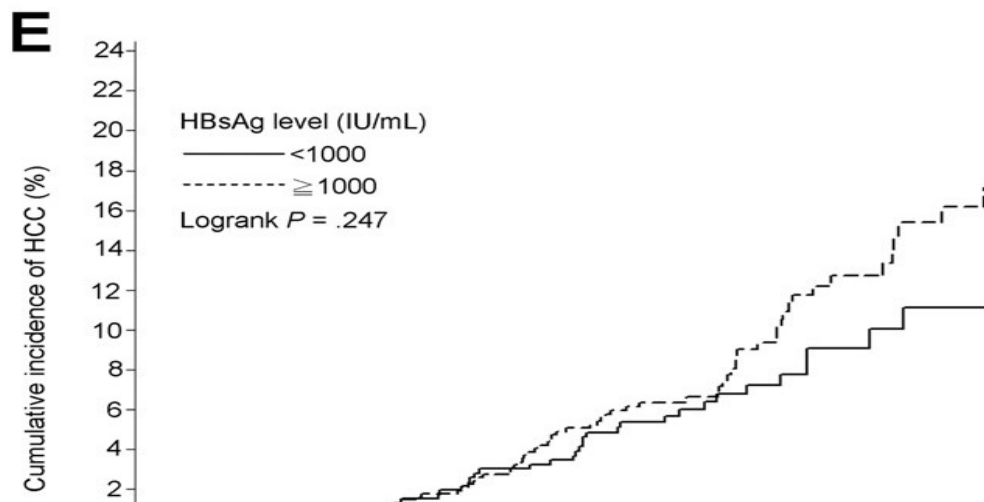
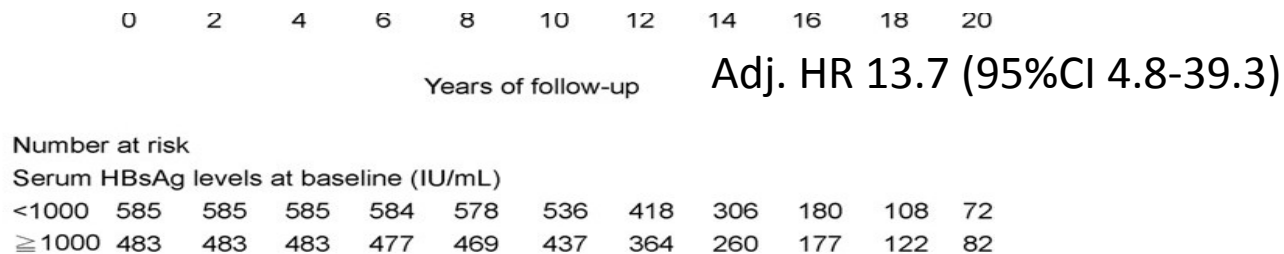
- HBV DNA level was a strong predictor of HCC<sup>1</sup> and cirrhosis<sup>2</sup>, independent of HBeAg status and serum ALT



Patient age distribution: 30–39 years: 33%; 40–49 years: 28%; 50–59 years: 29%; 60 years: 10%



# Incidence of HCC and qHBsAg in HBe- patients with low viral load (< 2000 IU/mL)



# Question

- Recherchez vous systématiquement un syndrome métabolique chez vos patients porteurs inactifs ?
  - Oui
  - Non

# Syndrome métabolique et porteurs inactifs

96 porteurs inactifs, 25 % fibrose significatives, 7 % probable cirrhose

**Table 3** Prevalence of steatosis (all grades) and significant fibrosis (> 7.5 kPa) according to number of MS criteria fulfilled

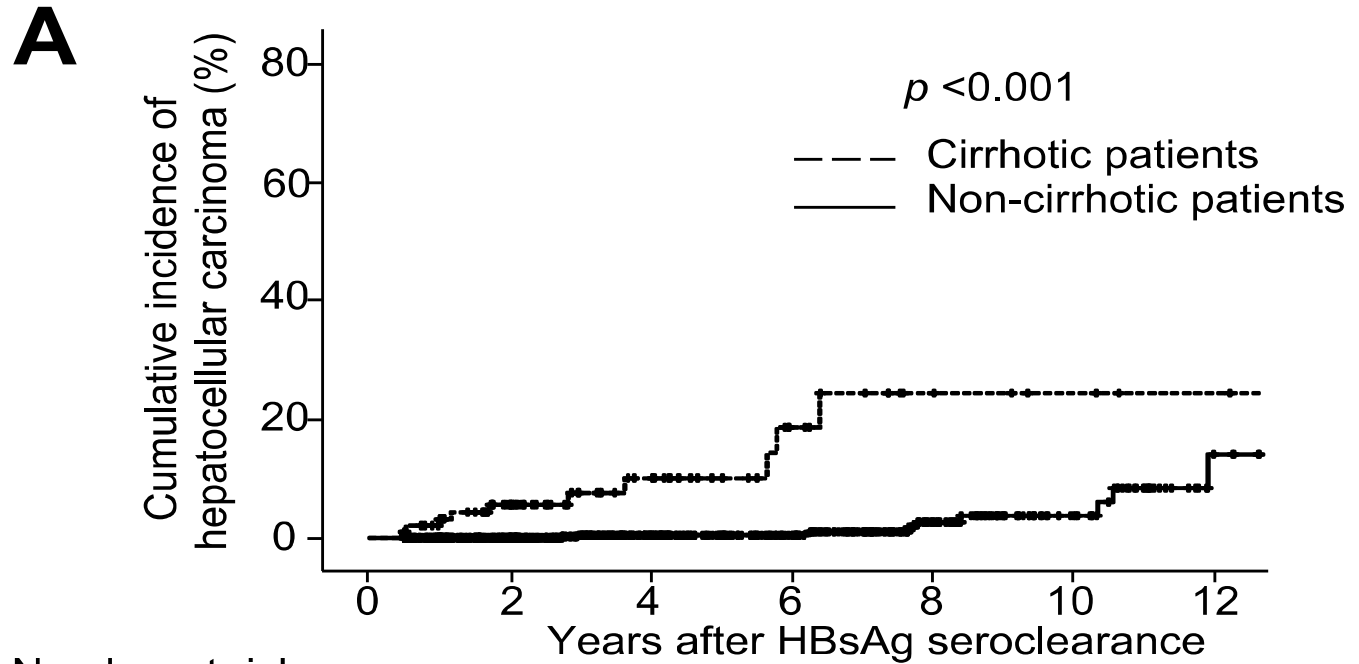
| Number of MS criteria | Prevalence of steatosis (%) | Prevalence of significant fibrosis (%) |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| 0                     | 14.2                        | 9.2                                    |
| 1                     | 25.3                        | 17.8                                   |
| 2                     | 38.7                        | 36.8                                   |
| 3                     | 59.4                        | 57.3                                   |
| 4                     | 76.6                        | 70.1                                   |
| 5                     | 91.3                        | 78.4                                   |
| ≥ 3 to 5              | 65.2                        | 69.6                                   |

MS, metabolic syndrome.

# Question

- Surveillez vous les patients après perte de l'AgHBs ?
  - Oui
  - Non

# Perte de l'AgHBs et CHC



| Number at risk |  | 0   | 2   | 4   | 6   | 8   | 10 | 12 |
|----------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Non-cirrhosis  |  | 731 | 523 | 305 | 202 | 106 | 49 | 14 |
| Cirrhosis      |  | 98  | 66  | 35  | 16  | 7   | 4  | 2  |

7 CHC Non cirrhotiques : 2 alcools, 1 stéatose, 2 insuffisances cardiaques, 2 sans facteurs prédisposants.

Age > 50 ans, taux annuel homme vs femme (0,4 % vs 0 %)

# Traiteriez vous ce patient par un analogue ?

- Homme 55 ans
- B connue depuis 25 ans
- Jamais traité
- IMC 28 Kg/m<sup>2</sup>, Tour de taille 100 cm
- ALAT 39 (41), GGT 120, HOMA 5,5
- AgHBs quantitatif 2000 UI, ADN VHB 2500 UI/ml
- Echographie abdomen : stéatose hépatique
- Fibroscan : 7,6 Kpa

- Règles hygiénodiététiques +++
- Analogue

# Facteurs métaboliques et CHC par infection chronique avec VHB

Etude Taiwan 23 820 résidents suivis 14 ans

RR CHC

Contrôles

1

Diabète VHB -

2,97 NS

Diabète VHB +

2,27 NS

**Obésité – diabète VHB +**

**264,7**