

***FAUT-IL TRAITER LES
IMMUNOTOLERANTS ET LES
PORTEURS INACTIFS DU VHB?***

Adriana Popescu

***Centre de Médecine Interne Hôpital Fundeni
Bucarest, Roumanie***

Paris Hepatitis Conférence 12 01 2015

L'impact global de l'hépatite B

- 2 milliards ayant une infection VHB dans le monde
- 350-400 millions avec l'hépatite chronique B
- 25-40% (75-160 millions) décès par cirrhose ou CHC

EASL J Hep 2009;50(2): 227-42

AASLD Hepatol 2007;45(2):507-39

APASLD Hep Int 2008;2(3):263-83

Who Fact Sheets, available at www.who.int, accessed September 24 2004

Conjeevaram et al. J Hepatol 2003; 38: S90-S103

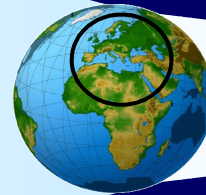
Lee. NEJM 1997; 337: 1733-1745

Loek. NEJM 2002; 346: 1682-1683



Prevalence:

~ 15 millions avec une infection chronique par le VHB en Europe



Diagnostiques:

grande proportion de patients restent non diagnostiqués^{4, 5}



Traités:

très peu de patients diagnostiqués sont traités

1. Fattovich G. *Seminars Liver Dis.* 2003;23:47-58.

2. Perz JF, et al. *J Hepatol.* 2006;45:529-38.

3. Zoulim F. *Virgil presentation EASL 2005.* Available at: <http://www.virgil-net.org/about-virgil/virgileasl2005.ppt>

4. *Hepatitis B: Out of the Shadows.* Foundation of Liver Research 2004.

Cas Clinique - 1

- 18 ans, femme, née en Roumanie
- AgHBs +, AgHBe +, anti-HBe -, anti VHD -, anti VHC-, VIH-.
- IMC=24, pas de consommation d'alcool
- ADN-VHB = 24 000000 UI/mL, ALT = 20-25 UI/l (lab. n= 40),
- Tout les tests du bilan hépatique normaux à plusieurs reprises, pas d'autre maladie associée
- Echographie abdominale normale

Cas Clinique - 2

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

1. Portage inactif du virus de l'hépatite B
2. Hépatite chronique B à virus sauvage
3. Etat d'immunotolérance

Cas Clinique - 3

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

Etat d'immunotolérance

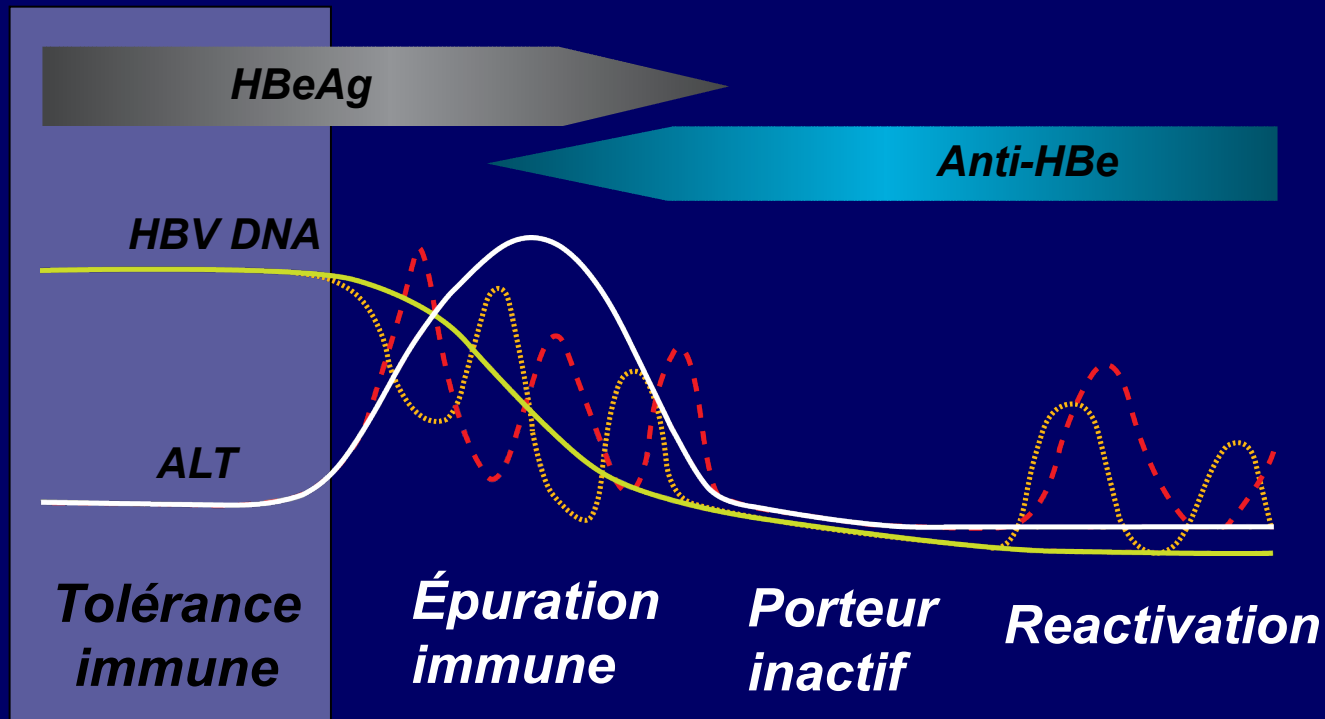
Cas Clinique - 4

Quelles sont les critères pour identifier un patient immunotolérant? ?

1. Ag HBs+ et Ag Hbe+
2. AgHBs+, anti HBe+
3. Transaminases toujours normales
4. Virémie très élevée (>7logIU/ml)
5. anti HDV-, anti HCV- et anti HIV -

La relation dynamique entre virus/hôte dans l'histoire naturelle de l'HCB

- La patiente est dans la phase de tolérance immune
- AgHBe(+), ADN VHB élevé (>200,000 et souvent >10⁷–8 IU/mL), ALT normale, sans ou minimale necroinflammation



1. Adapted from Yim HJ & Lok ASF. *Hepatology*. 2006;43:S173–81;

2. Adapted from Hoofnagle JH, et al. *Hepatology*. 2007;45:1056–75

Phase d'immunotolérance

- **caractérisée par:**
 - **la présence constante de l'Ag HBe,**
 - **une charge virale élevée (habituellement > à 10⁷ UI/mL)**
 - **une activité normale des transaminases à plusieurs reprises**
- **plus fréquente en cas d'acquisition à la naissance ou dans les premières années de la vie (transmission verticale)**
- **peut durer quelques années à plus de 30 ans**

Liaw YF et al. Lancet 2009; 373: 582-92

Hui CK et al. Hepatology 2007; 46: 395-401

EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 2009; 50: 227-42

Cas Clinique - 5

Quelles sont les critères pour identifier un patient immunotolérant? ?

1. **Ag HBs+ et Ag Hbe+**
2. **AgHBs+, anti HBe+**
3. **Transaminases toujours normales**
4. **Virémie très élevée (>7logIU/ml)**
5. **anti HDV-, anti HCV- et anti HIV -**

Distribution des réponses sur le statut de l'Ag HBe comme critère essentiel de l'immunotolérance

Activite	Reponses incorrectes	Reponses correctes conf. guides EASL	Total
Gastroenterologues	40 (71,43%)	16 (28,56%)	56
Hepatologues	10 (38,46%)	16 (61,54%)	26
Melange	83 (62,41%)	50 (37,58%)	133
Total	133 (61,86%)	82 (38,14%)	215

Résultats de l'étude sur les connaissances des praticiens hépato, gastro-entérologues envers les immunotolérants- X Causse, JF Cadranet et al, 2015

Les critères reconnus pour le dg. d'immunotolérance:

1. ALT normales par 82,5% des participants
2. virémie très élevée par 75,9% des médecins
3. pour l'évaluation de la fibrose 51% ont recommandé les moyens non-invasives chaque 2 ans, 22% plus fréquent et 27% jamais.

Les moyens de monitorer l'immunotolérant:

- 78% ont indique la virémie et l'AFP a 6-12 mois
- 91,5% échographie: 17% a 6 mois, 75% a 12 mois

19% n'ont jamais traité et 81% seulement en certains cas:
73% avant chimio, 54% femmes enceintes (IIIème trimestre),
49% professionnels de santé, 31% avant procréation assistée.

Traitement des patients immunotolérants en fonction de la spécialité des médecins

Activité	Réponses incorrectes	Réponses correctes conf. guides EASL	Total
Gastro-entérologues	18 (32,14%)	38 (67,85%)	56
Hépatologues	2 (7,69%)	24 (92,31%)	26
Mixtes	21 (15,79%)	112 (84,21%)	133
Total	41 (19%)	174 (80,93%)	215

Cas Clinique – 6

Quels examens complémentaires sont recommandés pour évaluer cette malade ?

- 1. Ponction biopsie hépatique**
- 2. L'élastométrie - Fibroscan® par an**
- 3. Un test sanguin non invasif - Fibrotest®**
- 4. L'association d'une élastométrie et d'un test sanguin non invasif à deux ans**
- 5. On peut se dispenser à ce stade d'une évaluation de la fibrose**

Cas Clinique – 7

Quels examens complémentaires sont recommandés pour évaluer cette malade ?

1. La biopsie hépatique
2. L'élastométrie- Fibroscan®
3. Un test sanguin non invasif- Fibrotest®
4. L'association d'une élastométrie et d'un test sanguin non invasif
5. On peut se dispenser à ce stade d'une évaluation de la fibrose

Place de la biopsie hépatique au cours de l'infection par le VHB

indiquée lorsque:

- ALAT > normale**
- charge virale > 2000 UI/mL (~10 000 copies/mL)**
- autres causes de maladie du foie (NAFLD, NASH, ASH, hémocromatose, M. Wilson)**
- pour les immunotolérants l'antécédent familial de cirrhose et/ ou de carcinome**

Evaluation histologique chez les sujets infectés par le virus B en phase d'immunotolérance

Auteurs, année	n	Age moyen (ans) (extrêmes)	Ag HBe Positif %	ALAT (UI/L) médiane (extr.)	Stade de fibrose
Hui et al., 2007	57	31 (18-41)	100	30 (4-42)	19 F0/ 38 F1
Andreani et al., 2007	40	29,2 (17-59)	100	21 (9-35)	20 F0/ 20 F1

Hui CK et al. Hepatology 2007; 46: 395-401

Andreani T et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 636-41

Porteurs du VHB en phase d'immunotolérance : histologie et évolution

40 patients HBe +, ADN → 107 cp/mL,
ALAT normales, non co-infectés, non
traités

Biopsie hépatique

F 0
n = 20

F 1
n = 20

« La PBH n'est probablement pas nécessaire chez
l'immunotolérant »

Suivi moyen 37 mois pour 31 patients :
perte de tolérance 38 % (âge médian 30 ans)
dont 50% de porteurs asymptomatiques

Andreani T et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 636-41

Histoire naturelle et évolution de la maladie chez des patients chinois avec HVB en phase d'immunotolérance

57 patients immunotolérants (définition stricte)
PBH à l'inclusion (max F1) Suivi 5 ans
Rupture de tolérance chez 9 patients (15,8 %)

Stade de fibrose sur les biopsies hépatiques initiales
et au cours du suivi chez les 48 patients restés
immunotolérants à la fin des 5 années de suivi

Stade	Biopsie initiale	Biopsie lors du suivi	<i>p</i>
F0	15	16	0,58
F1	33	31	
F2	0	1	



A 5 ans, progression de la fibrose seulement a 6,3%

Age moyen : 31 ans

Hui CK et al. Hepatology 2007; 46: 395-401

Marqueurs non invasifs

Fibrotest®

Les aires sous la courbe (AUROC) sont moins bonnes pour l'HVB que pour l'HVC pour différencier entre les stades F2, F3, F4

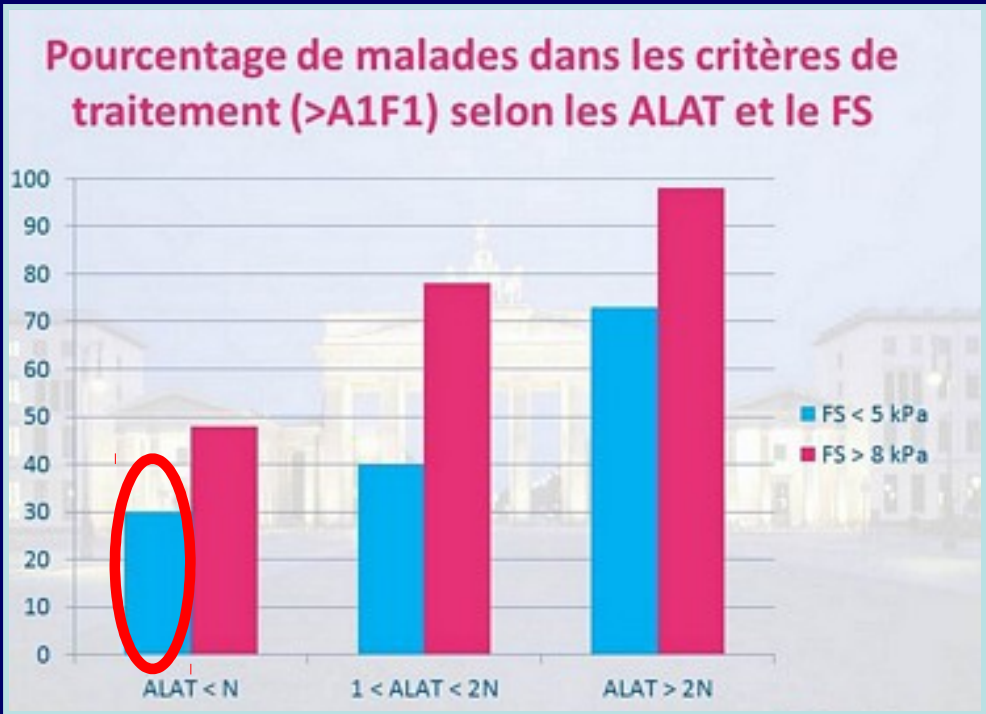
	VHC	VHB
VPP	84 %	89 %
VPN	68 %	52 %

2411 patients (HVC 75 %, HVB 10 %)

Marqueurs non invasifs

Performance diagnostique de l'elastographie (Fibroscan®) pour le diagnostic de fibrose au cours de l'HVB semble similaire avec l'HVC.

Le seuil optimal pour le dg. de cirrhose reste débattu (les macronodules dans la cirrhose B donnent des valeurs inférieures de la fibrose vs. l'HVC)

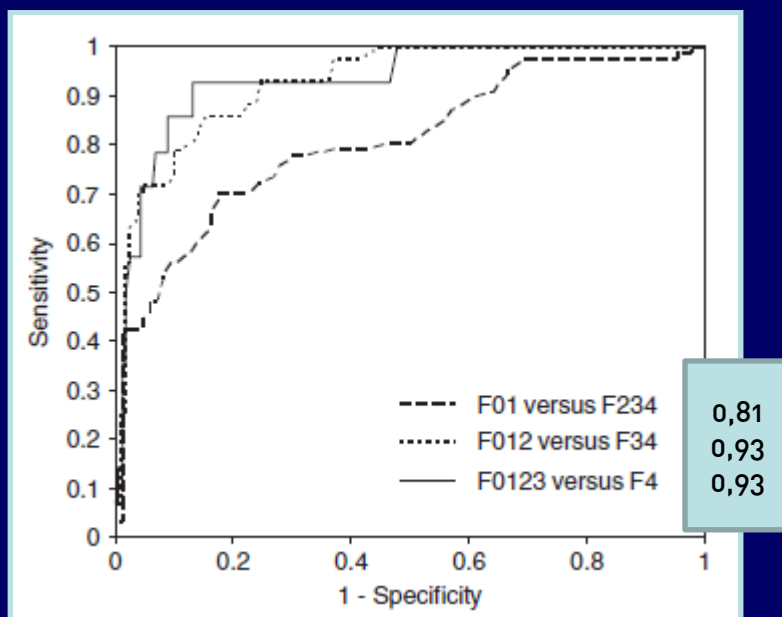


30 % des patients avec ALT normales et FS < 5 kPa avaient des critères de traitement (ADN → 2000 ou ALT = LSN et lésions → A1F1)

Un FS bas, même en cas d'ALT normales, ne permet pas d'éliminer définitivement des lésions hépatiques significatives

Marqueurs non invasifs

**Non-invasive assessment of liver fibrosis
by stiffness measurement
in patients with chronic hepatitis B**



Cut -off
F \geq 2 : 7,2kPa
F 4 : 11,0 kPa

Monocentrique 202 patients

**Intérêt du Fibroscan® pour
détecter une fibrose
significative**

Faut il traiter cette patiente, quelles sont les recommandations des guides?

Quel est le but du traitement?

Guide de l'EASL 2012



“Le but du traitement pour l’hépatite B est d’améliorer la qualité de vie et la survie en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose, la décompensation, le stage final de la maladie, le carcinome hépatocellulaire et le décès.”

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227–42

Les recommandations



IMMUNOTOLERANT

Chez la plupart des patients :

- ↓ 30 ans
- avec ALAT normales de façon répétée
- avec un ADN viral sérique élevé (habituellement \uparrow 107 UI/mL)
- sans suspicion de maladie hépatique
- sans histoire familiale de CHC ou de cirrhose

Il n'est pas nécessaire de proposer une biopsie hépatique ou un traitement, mais une surveillance.

Dans l'étude de Causse, Cadranel (2015) la tendance des médecins plus jeunes et avec moins patients B était de traiter en vue des différentes circonstances.

Attention: les immunotolérants sont très contagieux, grâce à l'AgHBe positif.

Cas Clinique - 8

Comment on fait la surveillance de cette patiente?








- 1. Echographie 1 fois/an**
- 2. Fibrotest/ Fibroscan 1 fois/an**
- 3. AFP et virémie a 12 mois**
- 4. Echographie n'est pas nécessaire**
- 5. ALT et virémie a 3-6 mois pendant la 1ère année**
- 6. AgHBe-anti HBe a 6-12 mois**

Cas Clinique - 9

Comment on fait la surveillance de cette patiente?

1. **Echographie 1 fois/an**
2. **Fibrotest/ Fibroscan 1 fois/an**
3. **AFP et virémie a 12 mois**
4. **Echographie n'est pas nécessaire**
5. **ALT et virémie a 3-6 mois pendant la 1ère année**
6. **AgHBe-anti HBe a 6-12 mois**

Les recommandations : des nuances

		<p>Chez les patients HBe + avec ALT régulièrement normales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosage des ALT tous les 3 – 6 mois • Dosage ADN et ALT + fréquent si ALT augmentent • Statut HBe à vérifier tous les 6 – 12 mois <p style="text-align: right;">(AASLD Guidelines, 2007 Updated 2009)</p>
		<p>Les patients avec réplication virale mais ALT régulièrement normales (ou discrètement élevées) ne doivent pas être traités sauf en cas de fibrose avancée ou de cirrhose</p> <p>Les patients immunotolérants doivent être suivis régulièrement et le dépistage du CHC doit être réalisé tous les 3 – 6 mois</p> <p style="text-align: center;">(APASL Guidelines for HBV Management Hepatol Intl 2008)</p>
		<p>Le traitement n'est pas indiqué chez l'immunotolérant, présentant Ag HBs +, ADN sérique élevé, ALT normales et une histologie avec inflammation et fibrose minimales ou modérées.</p> <p style="text-align: right;">(NIH Development Conference on the Management of CHB Hepatology 2009)</p>
	<p>US VHB Algorithm</p>	<p>Les jeunes patients sont souvent immunotolérants. Une biopsie doit être discutée, notamment si patient > 35-40 ans. En l'absence de biopsie, suivi régulier des transaminases.</p> <p style="text-align: right;">(Keefe, 2008 Update, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>)</p>

Surveillance des immunotolérants par des méthodes non-invasives. Résultats sur 97 patients, âge~32,5 ans, rupture de tolérance a 34 patients, pendant les 4 ans de suivi.

	FIBROTEST			FIBROSCAN		
	F0	F1	>F2	F0	F1	>F2
Au début	67	30	0	67	28	2
A 2 ans	65	32	0	68	27	2
A 4 ans	60	35	2	67	27	3

Cas Clinique- 10

Quels sont les facteurs de risque pour cette patiente immunotolérante?

1. Une virémie B élevée est un facteur de risque indépendant de cirrhose
2. Source de transmission horizontale et verticale
3. Le risque de CHC est plus faible chez les immunotolérants
4. Le risque d'une évolution sévère pendant un traitement immunosuppresseur est possible
5. Il n'y a pas de risque pour des manifestations ou cancers extra hépatiques

Cas Clinique- 11

Quels sont les facteurs de risque pour cette patiente immunotolérante?

1. Une virémie B élevée est un facteur de risque indépendant de cirrhose
2. Source de transmission horizontale et verticale
3. Le risque de CHC est plus faible chez les immunotolérants
4. Le risque d'une évolution sévère pendant un traitement immunosuppresseur est possible
5. Il n'y a pas de risque pour des manifestations ou cancers extra hépatiques

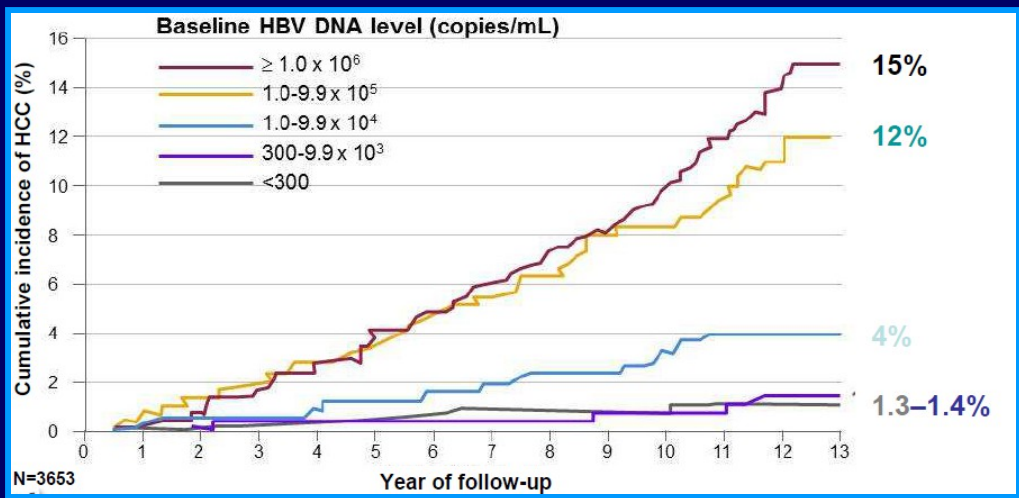
REVEAL

Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus

Une virémie élevée est le principal facteur prédictif indépendant de cirrhose



...donc peu d'immunotolérants



Iloeje UH, Gastroenterology 2006
 Chen CJ, Jama 2006
 Tram TT, Gastroenterology & Hepatology 2011
 Leroy V, Pariente A, Hépatogastro 2009

Facteurs de risque d'évolution vers la cirrhose

- *Age > 40 ans,*
- *Sexe masculin,*
- *Séroconversion HBe tardive après 40 ans*
- *Virémie élevée après l'âge de 40 ans*

Chu et al- 2007 J Viral Hepatol; 14:147

Liaw et al – 2009 Liver Internat; 29

Y a-t-il des raisons pour traiter un patient immunotolérant ?

- **Eléments faisant craindre une évolutivité: virémie longtemps élevée, antécédents de cirrhose et/ou cancer**
- **Diminuer le risque de transmission (femme enceinte, professionnel de santé) - notre patiente désire avoir des enfants**
- **Risque de diagnostiquer la rupture de tolérance trop tardivement**
- **Espérer une séroconversion précoce → phase inactive durable ?**

Cas Clinique- 12

Pour diagnostiquer précocement la rupture de tolérance, quels facteurs du patient immunotolérant prendre en compte :

- L'âge du patient et son origine ethnique**
- La durée de l'infection**
- Les fluctuations du niveau des transaminases au sein des valeurs normales**
- Les comorbidités et co-traitements**
- Les antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC**
- Les lésions histologiques**
- La grossesse**
- Tous ces éléments**

Cas Clinique- 13

Pour diagnostiquer précocement la rupture de tolérance, quels facteurs du patient immunotolérant prendre en compte :

- De l'âge du patient et de son origine ethnique
- De la durée de l'infection
- Des fluctuations du niveau des transaminases au sein des valeurs normales
- Des comorbidités et co-traitements
- Des antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC
- Des lésions histologiques
- De la grossesse
- **Tous ces éléments**

Y a-t-il des raisons pour traiter un patient immunotolérant ?

- **Dans son étude sur des patients asiatiques immunotolérants, Piratvisuth constate que dans 50% des infectés du VHB, l'infection provienne de la mère et que 90% des infections B périnatales progresseront vers une infection chronique.**
- **Le traitement peut diminuer le risque de transmission (femme enceinte, professionnel de santé), d'évolution vers la cirrhose et le CHC.**
- **Risque de s'aggraver en cas de thérapie immunosuppresseur ou chimiothérapie**

Guides de traitement:

Therapie prophylactique avant la therapie immunosuppressive ou la chimiotherapie

- Les patients AgHBs positifs, candidats pour un traitement chimio- et/ou immunosuppreur doivent être testes pour l'ADN VHB et reçoivent prophylactiquement un Analogue pendant la thérapie (sans égard au niveau de l'ADN VHB) et 12 mois après la fin du traitement¹**
- Le guide de l'EASL recommande pour les patients, surtout ceux avec un haut niveau de l'ADN VHB, protection avec un Analogue très puissant antiviral avec une haute barrière de resistance¹**
- Le guide de l'AASLD recommande le maintien de la thérapie antivirale pendant 6 mois après la fin de la thérapie chimio- et immunosuppressive ²**

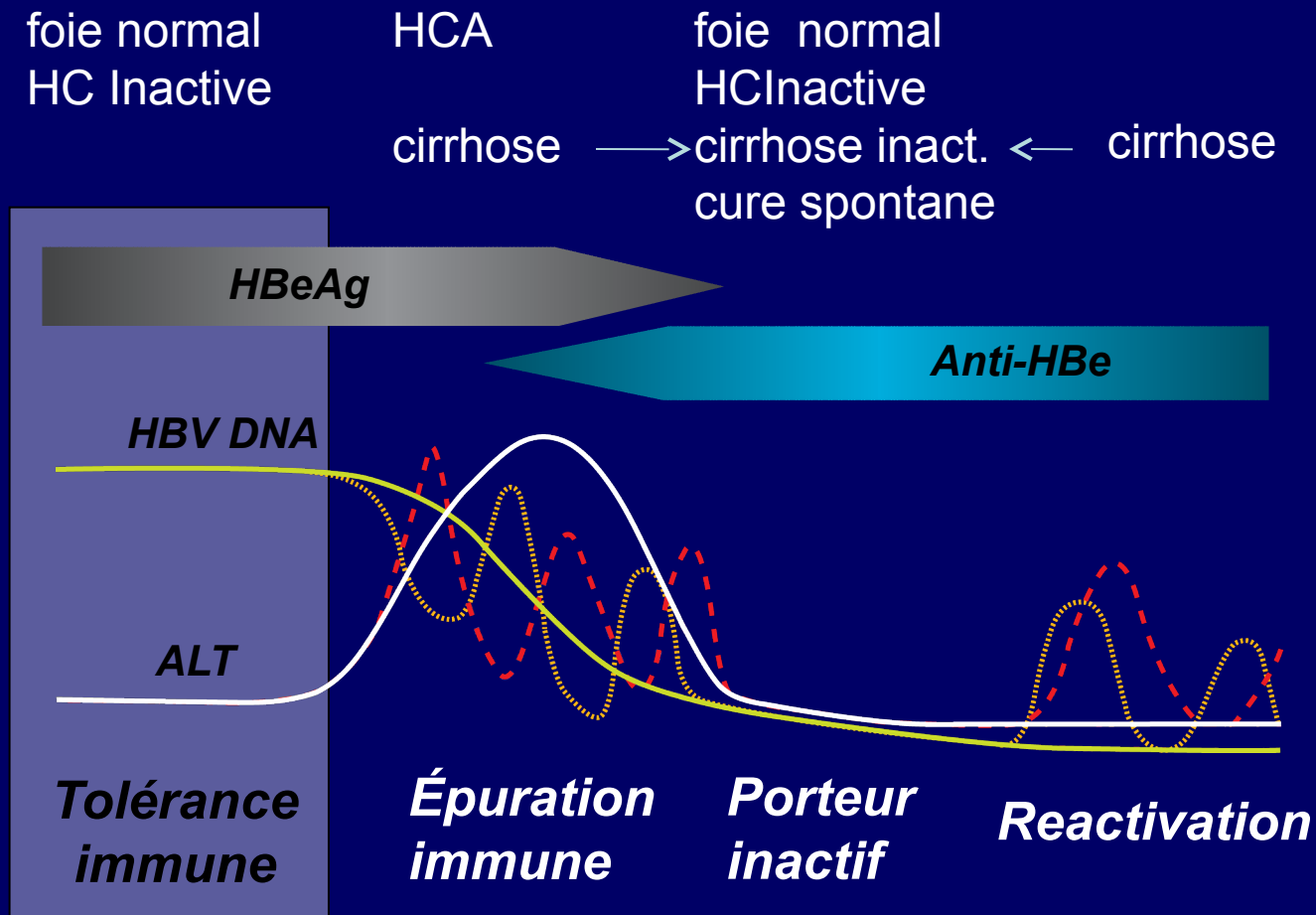
Y a-t-il des raisons pour traiter un patient immunotolérant en dehors des guides ?

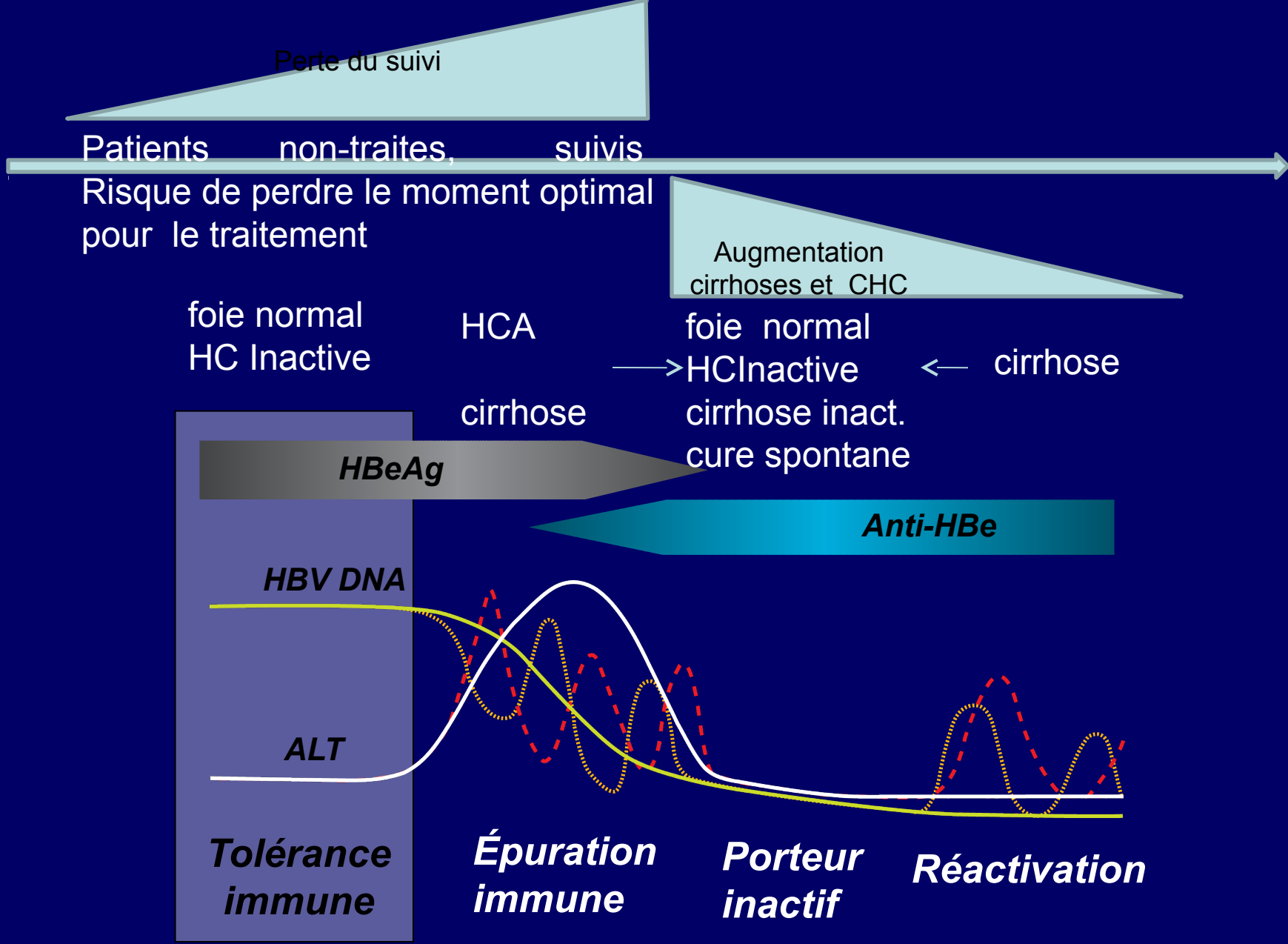
- Dans l'étude de Mason* sur le risque oncogène de l'infection chronique avec VHB, est démontrée l'intégration de l'Ag HBc dans le génome des chimpanzés sous forme de clones; les lésions focales sont des lésions pré néoplasiques
- L'expansion clonale de la population d'hépatocytes infectés par le VHB pourrait commencer à partir de la phase d'immunotolérance, - étude de Zoulim**

**Mason- J Virol 2009*

***Zoulim-Gut 2012*

Le traitement précoce depuis la phase d'immunotolérance peut prévenir le cancer





Perte du suivi

Patients non-traités, suivis

Risque de perdre le moment optimal pour le traitement

Augmentation cirrhoses et CHC

foie normal
HC Inactive

HCA

foie normal

HC Inactive

← cirrhose

→ cirrhose

→ HC Inactive ←
cirrhose inact.
cure spontane

HBeAg

Anti-HBe

HBV DNA

ALT

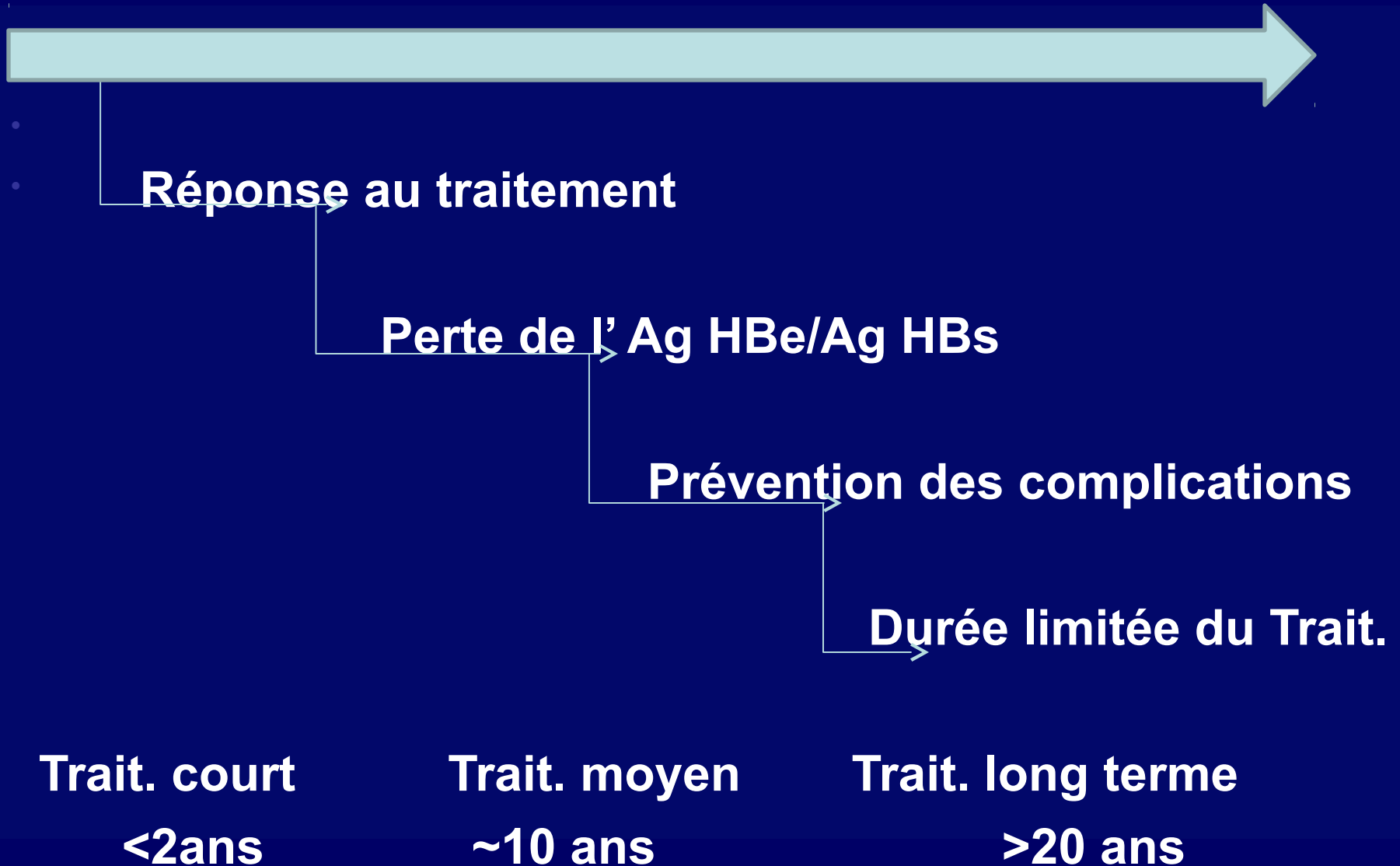
**Tolérance
immune**

**Épuration
immune**

**Porteur
inactif**

Réactivation

Les conséquences du moment choisi pour commencer le traitement anti-VHB



Les conséquences du traitement précoce chez les immunotolérants (enfants)

	Etude d'Antiga*	Etude Poddar**	Contrôle
No. des malades	23 (17 asiatiques)	28	34
Age au debut du traitement	10 ans	6 ans	6 ans
Type de traitement	Lamivudine	Lamivudine+ IFN	Placebo
Séroconversion AgHBe/anti HBe	22%	39%	6%
Séroconversion AgHBs/anti HBs	17%	21%	0

** Poddar U et al- 2013, J Viral Hepat; 20:311

* D'Antiga et al- 2006, J Pediatr;148-228

DISCUSSION sur le traitement

- Entécavir et ténofovir sont les analogues recommandés de 1ère intention
- Puissants et avec un bon profil de résistance...

Aspects négatifs

- Risque de favoriser les résistances (pas pour Tenofovir) et les échecs de négativation ...
- La séroconversion semble moins robuste si ADN élevé et avec analogues...
- Coût des traitements...
- Traiter les immunotolérants plus précocement, depuis l'enfance, au lieu d'attendre une évolution vers la cirrhose ou le cancer, est plus coût-efficace et c'est la leçon apprise du SIDA

Traitement des patients immunotolérants avec Tenofovir et Emtricitabine

Etude Chan HLY- 2014, Gastroenterology 146:1240

- Etude randomisée sur 126 immunotolérants, 43% génotype A, 56% asiatiques, âge moyen >30 ans (18-62 ans), 52% transmission verticale, antécédents de cancer.
- But du traitement avec Tenofovir ou Tenofovir + Emtricitabine a été une virémie nondétectable a 4 ans.
- Résultats: réponse chez 55% avec Tenofovir et 76% avec les deux; 84-96% chez les femmes et 50-79% chez les hommes, perte de l'AgHBe a 6%.
- Conclusion: malgré l'efficacité antivirale et la bonne tolérance du Tenofovir chez les immunotolérants, le bénéfice en terme d'évolution et de CHC n'est pas démontré, car l'intervention thérapeutique n'a pas été précoce et le traitement trop court

Cas Clinique -14

- **La patiente est depuis 3 ans sous traitement avec Tenofovir;**
- **ADN-VHB est indétectable après 1 an de traitement**
- **Seroconversion de l'AgHBe-, anti HBe +, a 72 mois**
- **AgHBs quantitatif (en décline, chaque an), anti HBs-,**
- **ALT- 20-30 UI/l (chaque 6 mois),**
- **Fibroscan (Fo, tout les deux ans)**
- **Echographie normale, AFP normale (1/ an)**
- **Créatinine normale, niveau P/Ca normal**

Cas Clinique- 15

La patiente est enceinte-quelle sera votre attitude?

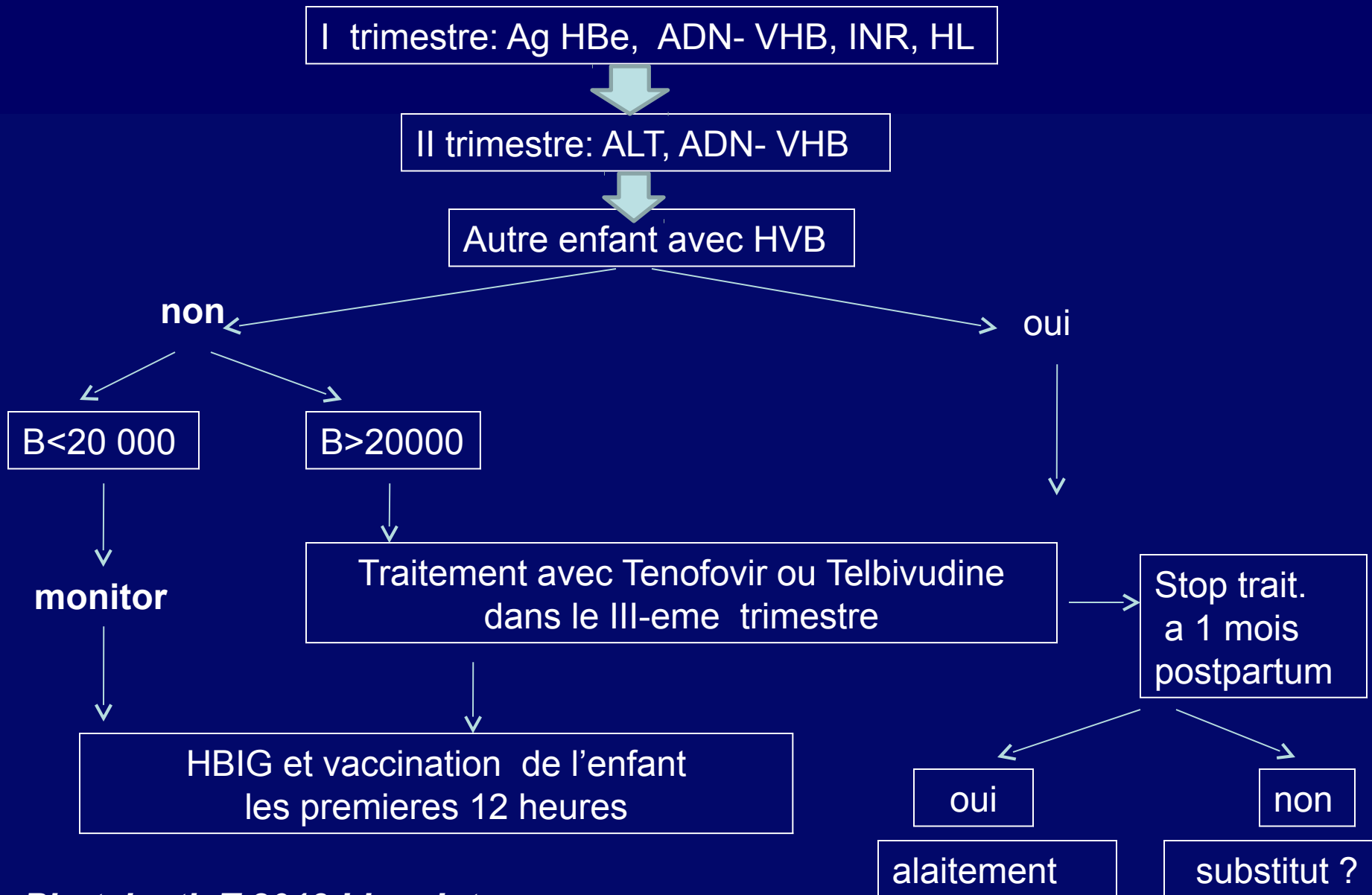
- 1. Arrêter le Tenofovir**
- 2. Changer par Telbivudine**
- 3. Continuer le Tenofovir , associé a la sérovaccination dans les 12 heures après la naissance de l'enfant**
- 4. Le traitement prévient la transmission verticale**
- 5. Allaitement maternel déconseillé**
- 6. Vérifier l'efficacité de la vaccination 1 mois après.**

Cas Clinique- 16

La patiente est enceinte-quelle sera votre attitude?

1. Arrêter le Tenofovir
2. Changer par Telbivudine
3. Continuer le Tenofovir , associé a la sérovaccination dans les 12 heures après la naissance de l'enfant
4. Le traitement prévient la transmission verticale*
5. Allaitement maternel déconseillé
6. Vérifier l'efficacité de la vaccination 1 mois après.

Algorithm envers la femme enceinte AgHBs +



Conclusions-1

- **Même si le diagnostic des patients immunotolérants reste assez facile à faire, la définition exacte d'immunotolérance n'est pas encore bien connue.**
- **Les méthodes biologiques de surveillance et le moment de commencer un traitement antiviral sont discutables, car les recommandations des guides ne sont pas très claires.**

Conclusions-2

- **Pour les patients à risque de transmission, ou de cancer, ou avec des maladies associées qui impose des traitements immunosuppresseurs, le Tenofovir est le meilleur choix.**
- **Aujourd'hui la stratégie préférée pourrait être le traitement précoce dans les phases précliniques, même des immunotolérants.**