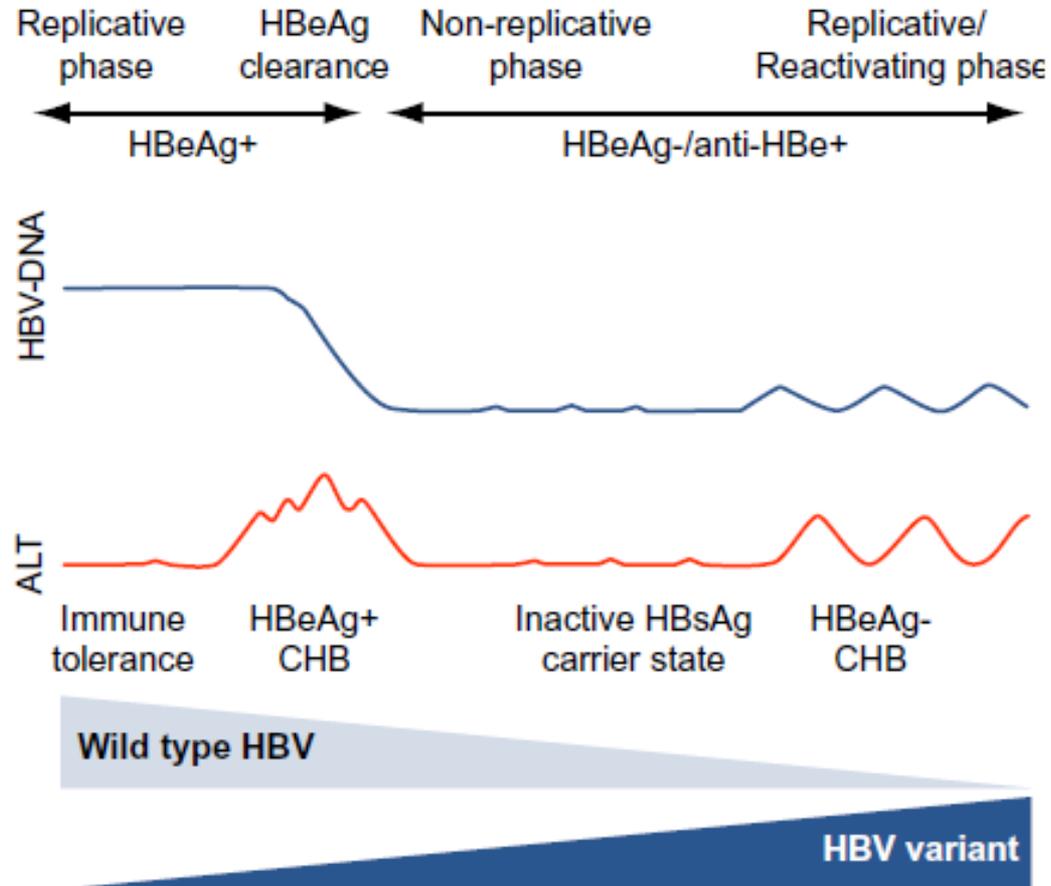


Faut-il traiter les immunotolérants et les porteurs inactifs?

8th Paris Hepatitis Conference 2015

Histoire naturelle

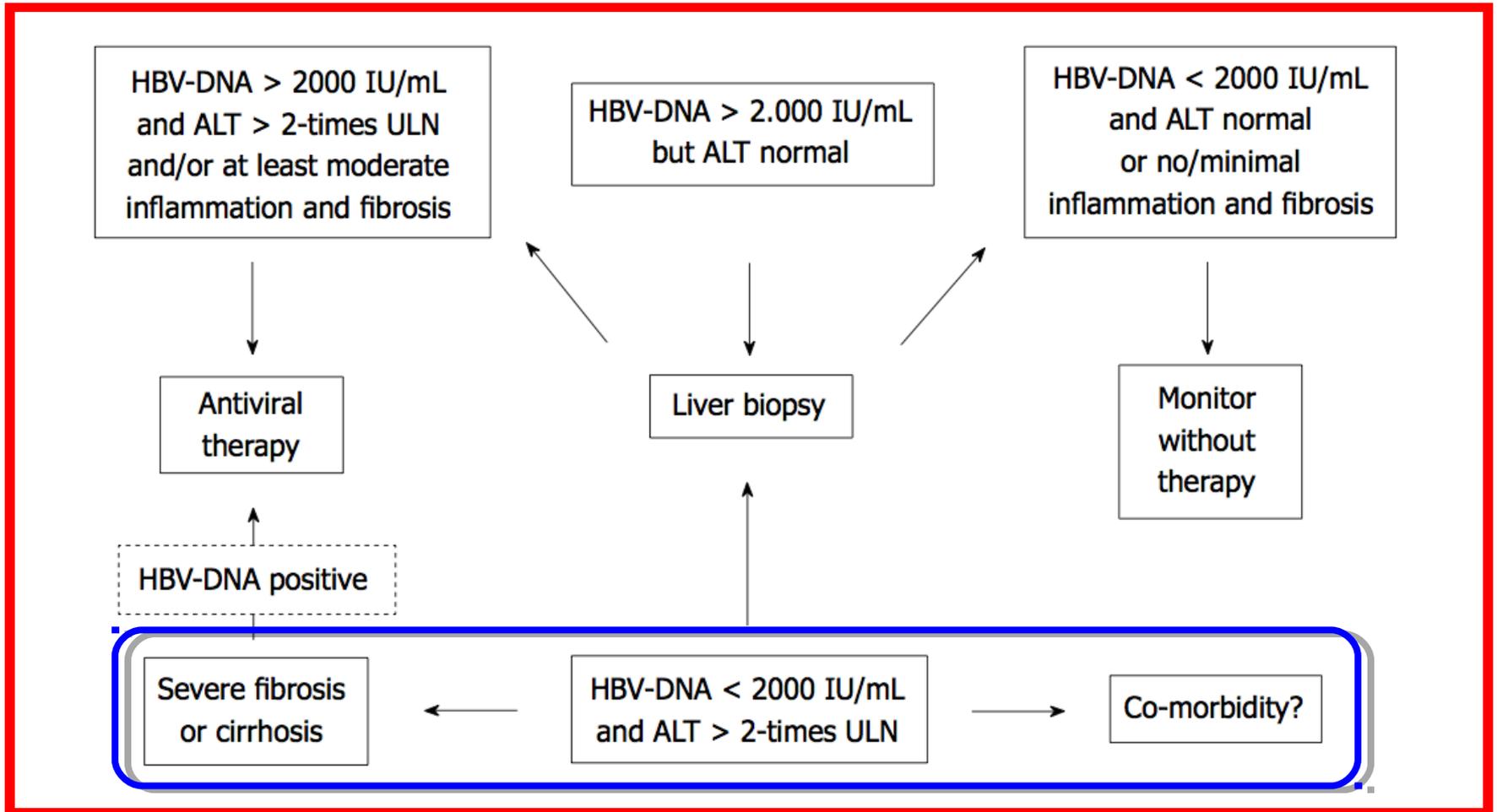


EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

- A minimum follow-up of 1 year with alanine aminotransferase (ALT) levels at least every 3–4 months and serum HBV DNA levels is required before classifying a patient as inactive HBV carrier,
- ALT levels should remain persistently within the normal range according to traditional cut-off values (approximately 40 IU/ml),
- Patients with HBV DNA \downarrow 2000 IU/ml and elevated ALT values should be usually advised to undergo liver biopsy for the evaluation of the cause of liver injury.

Que faire si ADN VHB <2000ui/ml avec cytololyse



	Without fatty liver (n = 2226)	With fatty liver (n = 1416)	P value
BMI, kg/m ² *	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 ³ *	226.0±62.6	234.1±57.1	<0.001
FLI*	15.87±16.56	38.63±23.98	<0.001

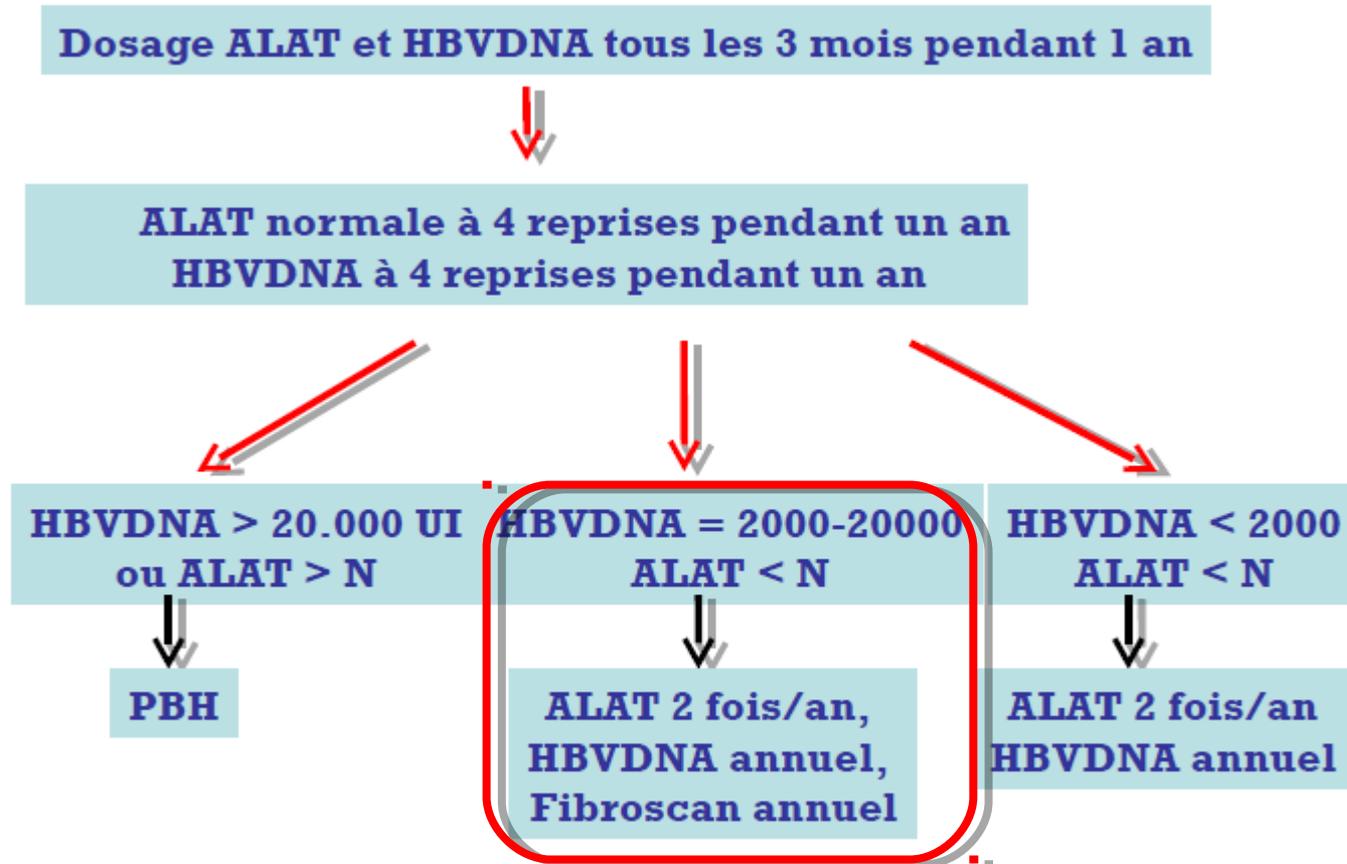
metabolic factors and HBV infection were associated with elevated serum ALT levels in fatty liver disease.

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)

Que faire si ALAT normale et ADN VHB >2000 ui/ml



Papatheodoridis, J Hepatol 2012

Fibrose vs charge virale

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

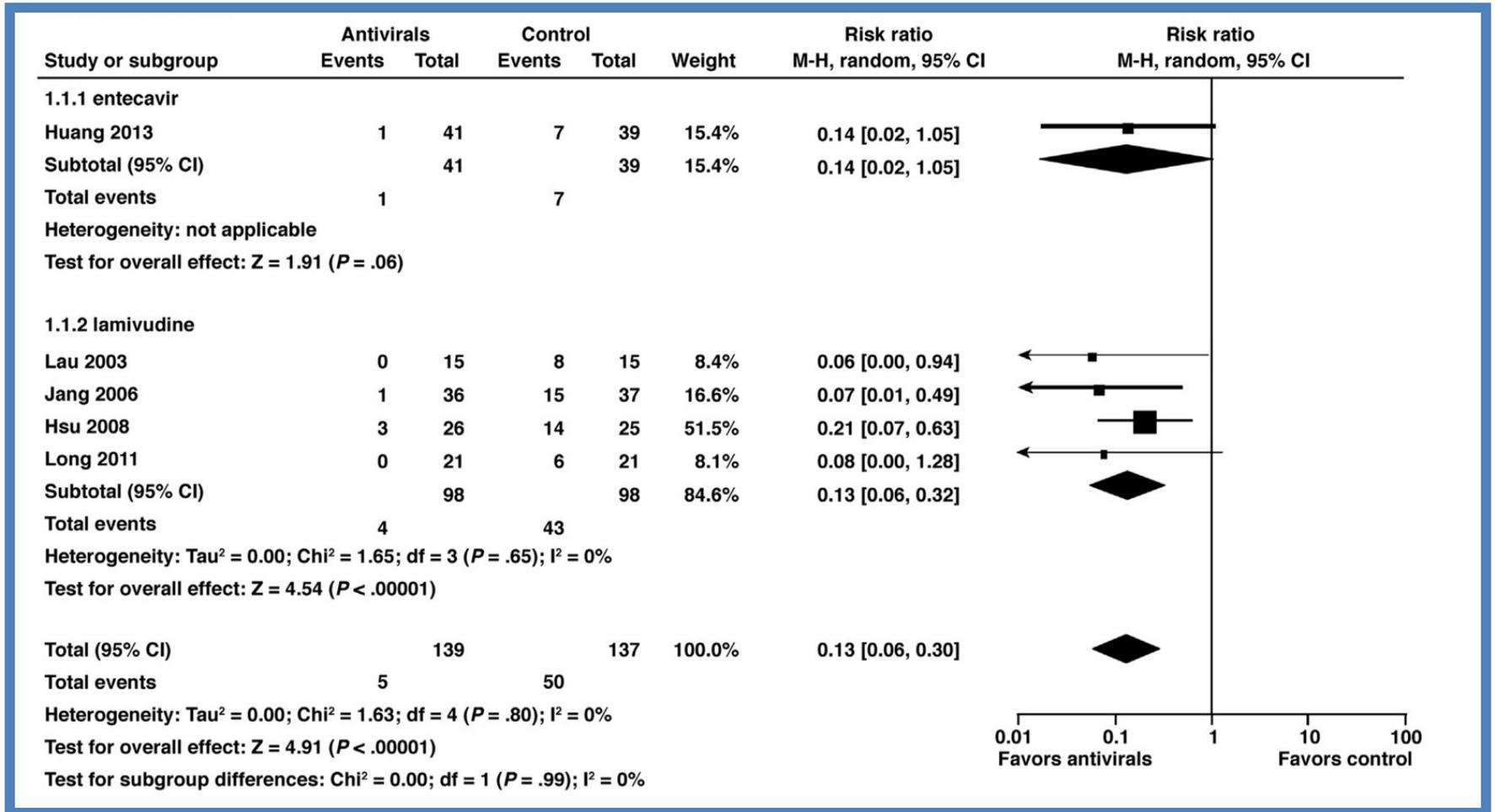
Lésions histologiques	DNA VHB < 2000 UI/ml	DNA VHB 2000 – 20.000 UI/ml
Activité minime	1,4 %	7 %
Activité minime + Fibrose minime	-	-
Fibrose modérée	1 %	10 %
Fibrose sévère	-	-
Cirrhose	0 %	0 %

Intérêt de l'Aq HBs dans le diagnostic

Ref.	Studies predicting HBsAg seroclearance		
	Study design	HBsAg levels	Reliability of prediction
Chan <i>et al</i> ^[68]	Genotype B/C, longitudinal study for 11 yr	HBsAg < 100 IU/mL	75% sensitivity and 91% specificity
Chan <i>et al</i> ^[85]	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> ^[86]	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> ^[87]	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> ^[70]	Follow-up of 1 yr Differentiation of inactive disease from chronic hepatitis	HBsAg < 1000 IU/mL, annual decrease > 0.3 log IU/mL	95% NPV and 89% PPV
Brunetto <i>et al</i> ^[69]	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> ^[70]	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> ^[88]	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> ^[89]	Genotype C follow-up > 48 mo	HBsAg levels > 850 IU/mL and HBV DNA > 850 IU/mL	85% diagnostic accuracy to identify reactivation

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> ^[39]	2008	188	26	0.97	7.5	94/88	20	0.97	11.8	86/96
Marcellin <i>et al</i> ^[40]	2009	173	50	0.81	7.2	70/83	8	0.93	11.0	93/87
Chan <i>et al</i> ^[41]	2009	161	-	-	-	-	25	0.93	12.0-13.4 ²	98/75
Degos <i>et al</i> ^[32]	2010	284	42	0.78	5.2	89/38	10	0.85	12.9	52/93
Wong <i>et al</i> ^[22]	2010	156 + 82	68	0.80	9.0-12.0 ²	54/99	23	-	-	-
<i>N Enomoto, World J Gastroenterol 2014</i>										
¹ Mialhe <i>et al</i> ^[42]	2011	57	61	0.85	5.9	81/87	20	0.96	9.4	92/94

Intérêt du traitement préemptif méta-analyse

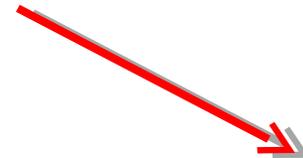
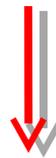
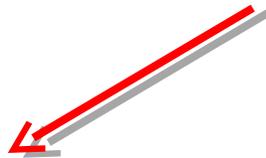


Proposition d'une nouvelle définition du porteur inactif

Dosage ALAT et HBVDNA tous les 3 mois pendant 1 an



ALAT normale à 4 reprises pendant un an
HBVDNA à 4 reprises pendant un an



HBVDNA > 20.000 UI
ou ALAT > N



PBH

HBVDNA = 2000-20000
ALAT < N



ALAT 2 fois/an,
HBVDNA annuel,
Fibroscan annuel

HBVDNA < 2000
ALAT < N



ALAT 2 fois/an
HBVDNA annuel

Les recommandations



IMMUNOTOLERANT

Chez la plupart des patients :

- ↓ 30 ans
- avec ALAT normales de façon répétée
- avec un ADN viral sérique élevé (habituellement $\uparrow 10^7$ 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

Résultats : réponses pour le diagnostic d' «immunotolérant »

Ag HBs+ quel que soit le statut HBe :

61,9%

AgHBs + et AC HBe + : 38,1%

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

Activite	Reponses adaptées aux GL EASL	Reponses non adaptées GL EASL	Total
Gastroentérologues	40 (71,43%)	16 (28,56%)	56
Hépatologues	10 (38,46%)	16 (61,54%)	26
Melange	83 (62,41%)	50 (37,58%)	133
Total	133 (61,86%)	82 (38,14%)	215

Causse X, Cadranel JF ? Potier P et al.et - Eur J Gastroenterol and Hepatol in press

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

- **Eléments faisant craindre une évolutivité**
- **Diminuer le risque de transmission (femme enceinte, professionnel de santé)**
- **Risque de diagnostiquer la rupture de tolérance trop tardivement**
- **Espérer une séroconversion précoce → phase inactive durable ?**

LES ÉLÉMENTS DE DISCUSSION

- **•Risque de favoriser les résistances**
- **•La séroconversion semble moins solide si ADN élevé et avec analogues**
- **•Coût des traitements**
- + **Entécavir et ténofovir sont les analogues recommandés en 1^{ère} intention**
- + **Puissants et avec bon profil de résistance**