

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

Adriana Popescu

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

Paris Hepatitis Conférence 13 01 2014

L'impacte global de l'hépatite B

- 2 milliards avec évidence d'infection VHB dans le monde
- 350-400 millions avec l'hépatite chronique B
- 25-40% (75-160 millions) décèdes 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

Lok. 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

- **26 ans, femme, née en Roumanie, étudiante en médecine**
- **Mère VHB+, le frère décédé par CHC sur HVB, après 1 an de traitement par IFN**
- **AgHBs +, AgHBe +, anti-HBe -, anti VHD -, anti VHC-, VIH-**
- **IMC=24, pas de consommation d'alcool**
- **ADN-VHB = 16000000 UI/mL, ALT = 20-25 UI/l (lab. n= 40) à plusieurs reprises , AFP= 50 UI/l (lab. n= 40)**
- **Bilan hépatique et échographie 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**

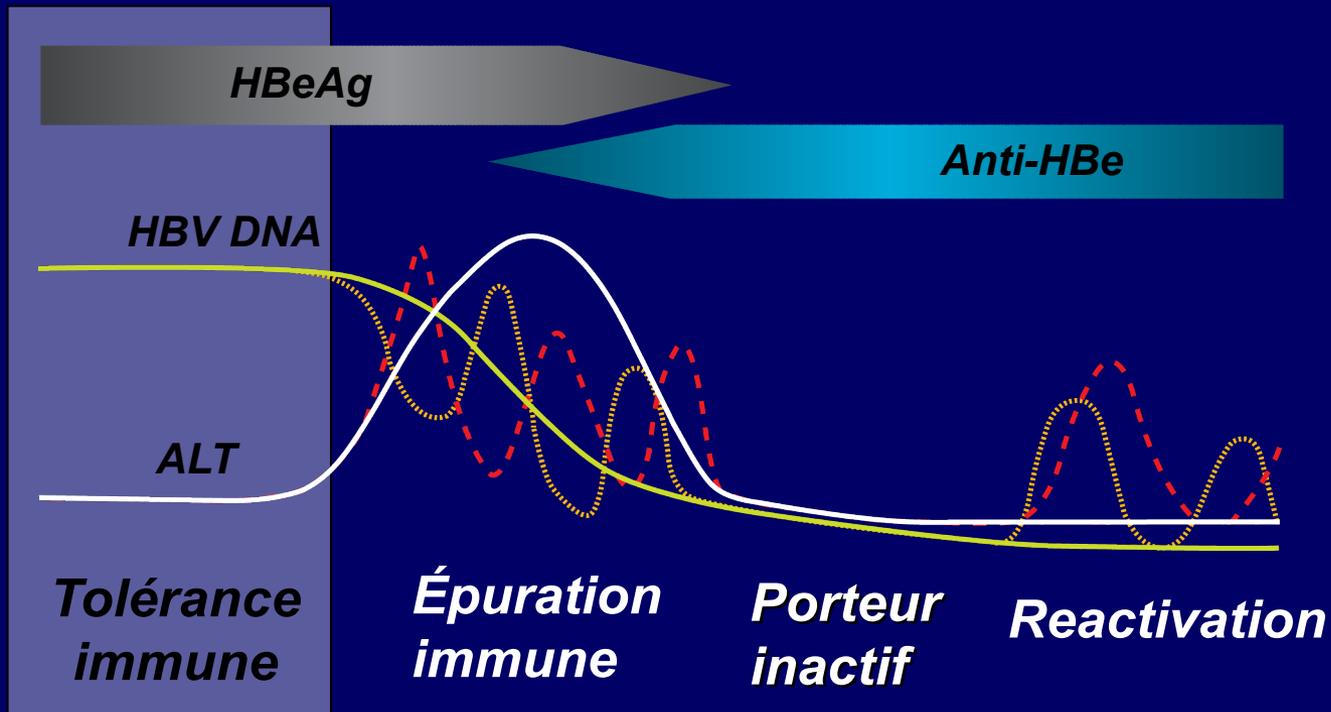
Cas Clinique - 3

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

Etat d'immunotolérance

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 de l'Ag HBe,
 - une charge virale élevée (habituellement $> 10^7$ UI/mL)
 - une activité normale des transaminases
- 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 – 4

Quels examens complémentaires sont recommandés pour évaluer la fibrose ?

1. Ponction 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

Cas Clinique – 5

Quels examens complémentaires sont recommandés pour évaluer la fibrose ?

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

Evaluation histologique chez les sujets infectés par le virus B en phase d'immuno-tolérance

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'immuno-tolérance

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	



Pas de progression de la fibrose

Age moyen : 31 ans

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

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, hemocromatose, M. Wilson)**
- pour les immunotolérants l'antécédent familial de cirrhose et/ ou du carcinome hépatocellulaire (à discuter)**

2012 Revised Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2012, 57 ,167–185

Cas Clinique - 6

Après 1 an de surveillance, avec les mêmes données virologiques et biochimiques, a cause de l'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire et la persistance du niveau de l'AFP au dessus de la normale, une biopsie hépatique et une tomographie computerisée sont indiquées.

**Le score Metavir: A0, F0
Pas d'autres lésions associées, pas de tumeur hépatique**

Cas Clinique - 7

Que penser de l'évaluation non invasive de la fibrose chez les patients atteints d'HCB?

- 1. On peut recommander une surveillance par Fibrotest 1 fois/an**
- 2. On peut évaluer la fibrose par Fibroscan 1 fois/an**
- 3. Les deux**
- 4. Pas de surveillance**

Cas Clinique - 8

Que penser de l'évaluation non invasive de la fibrose chez les patients atteints d'HCB?

1. On peut recommander une surveillance par Fibrotest 1 fois/an
2. On peut évaluer la fibrose par Fibroscan 1 fois/an
3. Les deux
4. Pas de surveillance

Marqueurs non invasifs

Fibrotest®

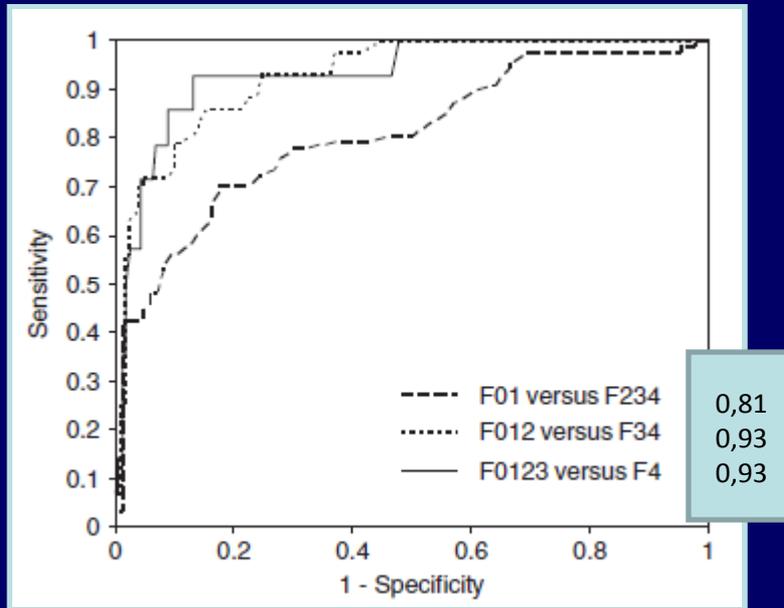
Les aires sous la courbe (AUROC) sont moins bonnes pour l'HVB que pour l'HVC pour différencier entre les stades F2, F3, F4

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

2411 patients (HVC 75 %, HVB 10 %)

Marqueurs non invasifs

**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**

Marcellin P, Liver International 2009

Marqueurs non invasifs

Performance diagnostique de l'élastographie (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)

Pourcentage de malades dans les critères de traitement (>A1F1) selon les ALAT et le FS



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

Faut il traiter cette patiente ?

Les recommandations



IMMUNOTOLERANT

Chez la plupart des patients :

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

Les recommandations : des nuances



AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



Chez les patients HBe + avec ALT régulièrement normales :

- 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

(AASLD Guidelines, 2007 Updated 2009)



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
Les patients immunotolérants doivent être suivis régulièrement et le dépistage du CHC doit être réalisé tous les 3 – 6 mois

(APASL Guidelines for HBV Management Hepatol Intl 2008)



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.

(NIH Development Conference on the Management of CHB Hepatology 2009)



**US VHB
Algorithm**

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.

(Keefe, 2008 Update, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*)

Cas Clinique- 9

Quels sont les facteurs de risque d'évolution dans ce cas?

- 1. Une virémie B élevée est un facteur de risque indépendant de cirrhose**
- 2. Le risque d'évolution vers la cirrhose est de 7% en cas de séroconversion HBe spontanée tardive, après 40 ans.**
- 3. Le risque de CHC est nul**
- 4. Le risque d'évolution sévère pendant un traitement immunosuppresseur est possible**

Cas Clinique- 10

Quels sont les facteurs de risque d'évolution dans ce cas?

- 1. Une virémie B élevée est un facteur de risque indépendant de cirrhose**
- 2. Le risque d'évolution vers la cirrhose est de 7% en cas de séroconversion HBe spontanée tardive, après 40 ans.**
- 3. Le risque de CHC est nul**
- 4. Le risque d'évolution sévère pendant un traitement immunosuppresseur est possible**

REVEAL

Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus (REVEAL- 3653 patients avec VHB, 13 ans de suivi)

Une virémie élevée est le principal facteur prédictif indépendant de cirrhose

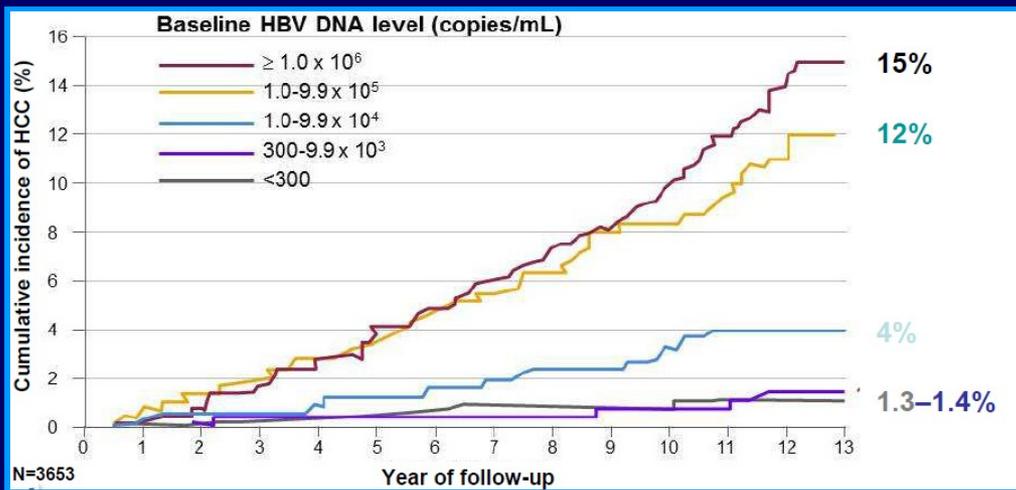
Critère
inclusion :
30 – 65 ans

Patients
≤ 39 ans : 33%

AgHBe:15%

MAIS...

...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

D'après les études: Chu et al- 2007 J Viral Hepatol; 14:147

Liaw et al – 2009 Liver Internat; 29

Guides de traitement: Thérapie prophylactique avant la thérapie immunosuppressive ou la chimiothérapie

- Les patients AgHBs positifs, candidats pour un traitement chimio- et/ou immunosuppreur doivent être testés 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 résistance¹**
- 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 *?

*absence de lésion hépatique significative, mais avec risque de cancer

- **Eléments faisant craindre une évolutivité (virémie longtemps élevée, antécédents familiaux de cirrhose et cancer avant 30 ans)**
- **Diminuer le risque de transmission (femme enceinte, professionnel de santé) - notre cas est docteur, radiologiste, et désire avoir des enfants**
- **Risque de diagnostiquer la rupture de tolérance trop tardivement**
- **Espérer une séroconversion précoce → phase inactive durable ?**

Cas Clinique- 11

Pour diagnostiquer précocement la rupture de tolérance, quels facteurs du patient immunotolérant faut-il prendre en compte?

1. l'âge du patient et de son origine ethnique
2. la durée de l'infection
3. Les fluctuations du niveau des transaminases au sein des valeurs normales
4. Les comorbidités et co-traitements
5. Les antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC
6. Les lésions histologiques
7. la grossesse
8. Tous ces éléments

Cas Clinique- 11

Pour diagnostiquer précocement la rupture de tolérance, quels facteurs du patient immunotolérant faut-il tenir compte?

1. De l'âge du patient et de son origine ethnique
2. De la durée de l'infection
3. Des fluctuations du niveau des transaminases au sein des valeurs normales
4. Des comorbidités et cotraitements
5. Des antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC
6. Des lésions histologiques
7. De la grossesse
8. **Tous ces elements**

Traitement des patients immunotolérants avec Tenofovir

E Rosenthal - EASL 2013 April

- Etude randomisée sur 126 immunotolérants, 43% génotype A, 56% asiatiques, âge >30 ans, APP de cancer.
- But du traitement avec Tenofovir ou Tenofovir + Emtricitabine a été une virémie ne détectable a la semaine 192.
- 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 du CHC n'est pas démontré.

Cas Clinique -12

- La patiente est depuis 4 ans sous traitement avec Tenofovir;
- l'ADN-VHB est indétectable (a 1 an de traitement),
- AgHBe-, anti HBe + (chaque 6 mois),
- AgHBs+ (en décline de 13000 a 710 UI chaque an), anti HBs-,
- ALT- 20-30 UI/l (chaque 3 mois),
- Fibroscan (Fo, tout les deux ans)
- Echographie normale et AFP entre 30-40 UI (1/ an)
- Créatinine normale, niveau P/Ca normal

Cas Clinique- 13

La patiente est enceinte-quelle sera votre attitude?

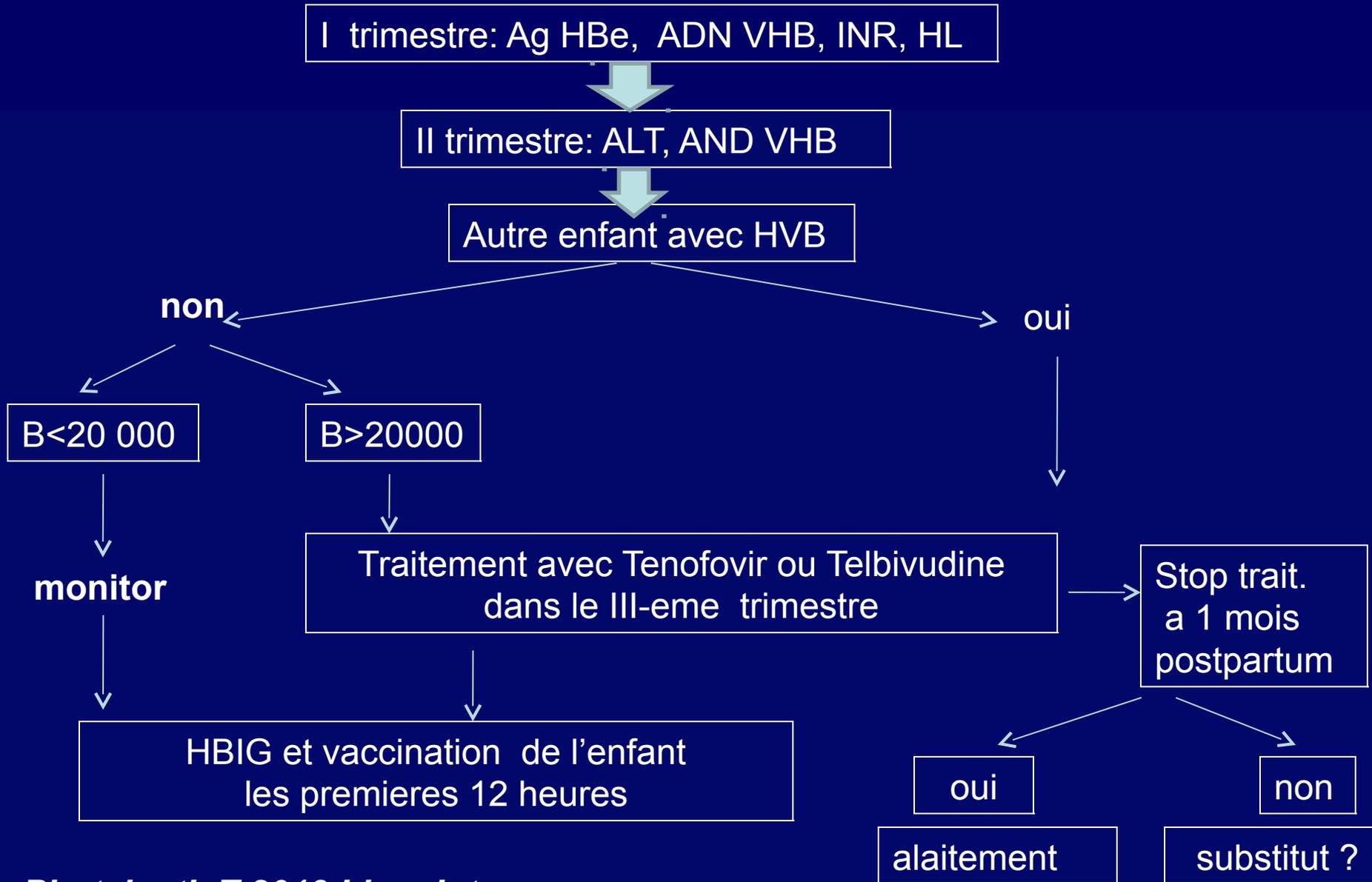
- 1. Arrêter le Tenofovir**
- 2. Changer sur telbivudine**
- 3. Continuer le Tenofovir , associe a la sérovaccination dans les 12 heures après la naissance de l'enfant**
- 4. Allaitement maternel déconseillé**
- 5. Vérifier l'efficacité de la vaccination 1 mois après.**

Cas Clinique- 14

La patiente est enceinte-quelle sera votre attitude?

1. Arrêter le Tenofovir
2. Changer sur telbivudine
3. Continuer le Tenofovir , associe a la sérovaccination dans les 12 heures après la naissance de l'enfant
4. Allaitement maternel déconseillé
5. Vérifier l'efficacite de la vaccination 1 mois après.

Algorithm envers la femme enceinte AgBBs +



DISCUSSION sur le traitement

- **Dans son étude sur des patients asiatiques immunotolérants, Piratvisuth constate que dans 50% des infectés du VHB, l'infection proviendrait 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) comme dans notre cas, d'évolution et de CHC, mais sa durée reste non déterminée.**

DISCUSSION sur le traitement

Aspects négatifs

- Risque de favoriser les résistances (pas pour Tenofovir) et les échecs de négativation ...
- La séroconversion semble moins solide si ADN élevé et avec analogues...
 - Cout des traitements...
- Entécavir et ténofovir sont les analogues recommandés en 1^{ère} intention
 - Puissants et avec bon profil de résistance...

Conclusions

- **Même si le diagnostic des patients immunotolérants reste assez facile à faire, leur suivi et le moment de commencer un traitement antiviral sont encore discutables.**
- **Pour les patients à risque de transmission, ou de cancer, ou avec des maladies associées qui imposent des traitements immunosuppresseurs, le Tenofovir est le meilleur choix.**