

7th Paris Hepatitis Conference 2014

Faut-il traiter les immunotolérants et les porteurs inactifs?

Rachid OULD GOUGAM

**Service de Médecine Interne et de Gastroentérologie,
Hôpital Bologhine, Alger**

Cas clinique

Novembre 2005

- Mr M.H. 29 ans; ingénieur en télécommunication
- Découverte d'un Ag HBs + lors d'un bilan préopératoire
- Facteurs de risque de contagage viral: -
- Pas de consommation d'alcool; tabac : 1/2 paquets par jour
- Examen physique normal, IMC: 22,35 (74 kg pour 1,82m)
- ASAT : 18 UI/l, ALAT: 25 UI/l (N< 40), TP : 90%, Plaquettes 200.000/mm³
- Ag HBs +, Ag HBe -, Ac anti Hbe +, ADN VHB : 1790 UI/ml
- Sérologies VIH, VHC, VHD négatives
- Echographie abdominale + étude doppler : sans anomalie

Quelle est votre attitude?

- 1 – Pratiquer la PBH pour initier le traitement antiviral
- 2 – Indiquer Fibroscan et fibrotest pour initier le traitement antiviral
- 3 – Ne nécessite ni traitement ni suivi
- 4 – Suivi régulier par transaminases et charge virale

Quelle est votre attitude?

- 1 – Pratiquer la PBH pour initier le traitement antiviral
- 2 – Indiquer Fibroscan et fibrotest pour initier le traitement antiviral
- 3 – Ne nécessite ni traitement ni suivi
- 4 – Suivi régulier par transaminases et charge virale

Hépatite B AgHBe(-) ALAT normales



HCB AgHBe négative Phase de Rémission

- AgHBs positif
- AgHBe - / anti-HBe +
- ALT fluctuantes
- ADN $< 2 \times 10^3 - 10^7$ UI /ml
- Tout âge

- 
- PBH
 - Traitement antiviral

Porteurs Inactifs

- AgHBs positif
- AgHBe - / anti-HBe +
- ALT toujours N
- ADN $< 2 \times 10^3 - 2 \times 10^4$ UI/ml
- Tout âge



Suivi à long terme

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 <2000 IU/ml and elevated ALT values should be usually advised to undergo liver biopsy for the evaluation of the cause of liver injury.

Prévalence de lésions hépatiques significatives

Author, year [Ref.]	F-UP, mo	Definition of PNALT	ALT determinations			Serum HBV DNA at baseline		
			Within 1 st yr of F-UP		After 1 st yr	Median*	Patients with HBV DNA	Method
			n	Frequency	Frequency			
Martinot-Peignoux <i>et al.</i> , 2002 [8]	38 ± 31 (6-132)	≤40 IU/L in 3 determinations within 6 mo	4	3 determinations within 6 mo then every 6 mo	Every 6 mo	260 (<40-35,800)	69/14/2	Amplicor HBV monitor
Ikeda <i>et al.</i> , 2006 [9]	≥2	≤50 IU/L in ≥2 determinations ≥2 mo apart	n.a.	After biopsy: every 1-3 mo	Every 1-3 mo	5023 (<80- 7962,143)	33/34/28	Amplicor HBV monitor
Lai <i>et al.</i> , 2007 [10]	≥6	≤40 IU/L in ≥2 determinations ≥6 mo apart	n.a.	n.a.	n.a.	mean: 39,905	Unknown	Non-PCR/ PCR assays
Kumar <i>et al.</i> , 2008 [7]	≥12	≤40 IU/L in ≥3 determinations within 12 mo	3	n.a.	n.a.	3990 (<130- 316,978,638)	9/20/29 [#]	Digene/PCR assay
Zacharakis <i>et al.</i> , 2008 [11]	≥48	≤40 IU/L in ≥3 determinations every 6 mo within first ≥12 mo	3	Every 6 mo	Every 6 mo	520 (84-3800)	91/4/0	Amplicor HBV monitor
Papatheodoridis <i>et al.</i> , 2008 [12]	≥12	40 IU/L in ≥5 determinations every 3 mo within first 12 mo	5	Every 3 mo	Every 6 mo	5084 (2000- 18,700)	0/35/0	Amplicor HBV monitor

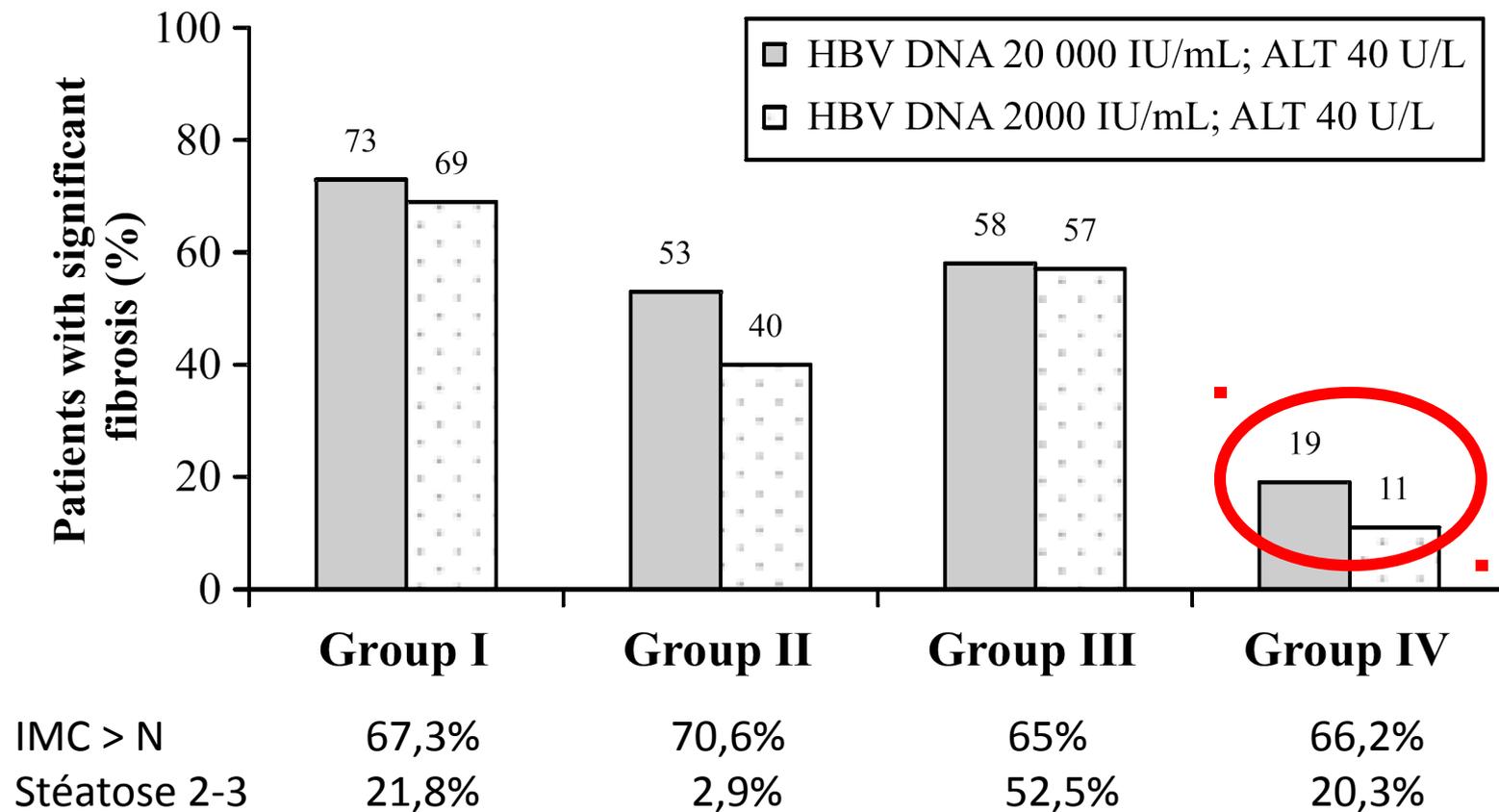
Prévalence de lésions hépatiques significatives

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

Lésions histologiques	DNA VHB < 2000 UI/ml	DNA VHB 2000 – 20.000 UI/ml	DNA VHB \leq 20.000 UI/ml
Activité minime	1,4 %	7 %	3 %
Activité minime + Fibrose minime	-	-	5 %
Fibrose modérée	1 %	10 %	4,5 %
Fibrose sévère	-	-	0,5 %
Cirrhose	0 %	0 %	0 %

Prévalence de la fibrose significative selon l'ALAT et le seuil d'ADN du VHB

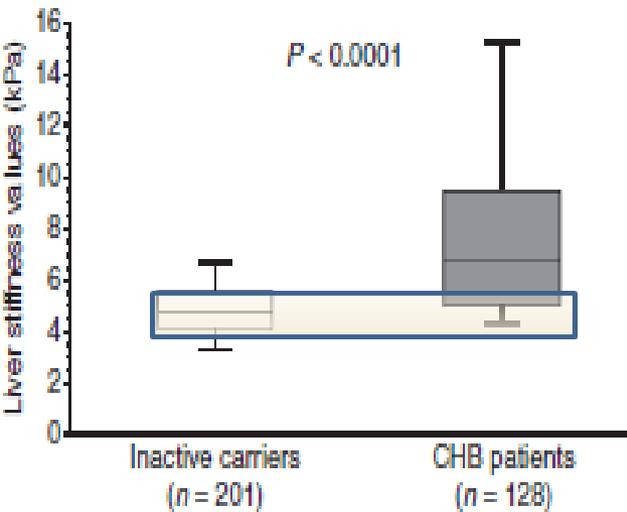
Arabie Saoudite: 203 patients Ag HBe – (génotype D 86 %), suivi > 1 an, PBH



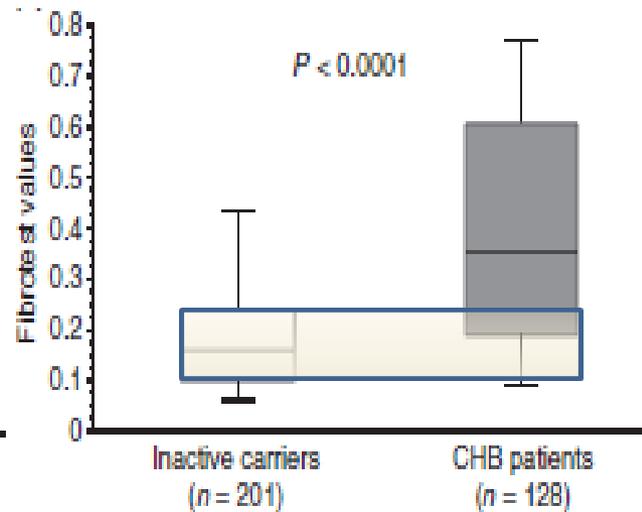
Peut-on proposer une évaluation non invasive de la fibrose chez le porteur inactif ?

329 Ag HBe-, 201 PI du VHB (ADN < 20000, TA N sur 6 mois), 160 PI selon définition EASL 2009

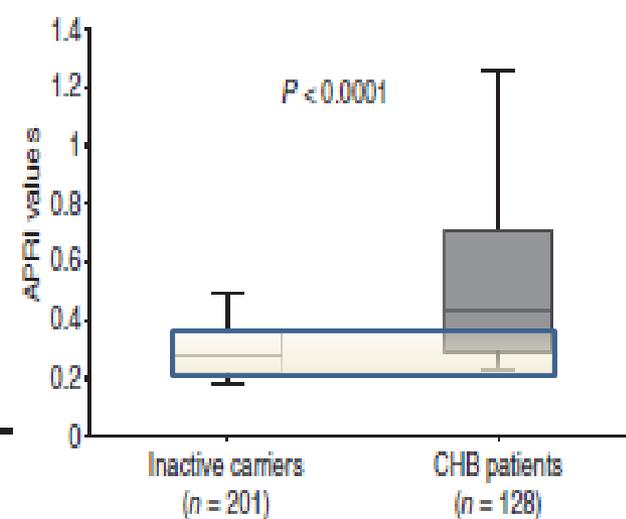
FIBROSCAN



FIBROTEST



APRI

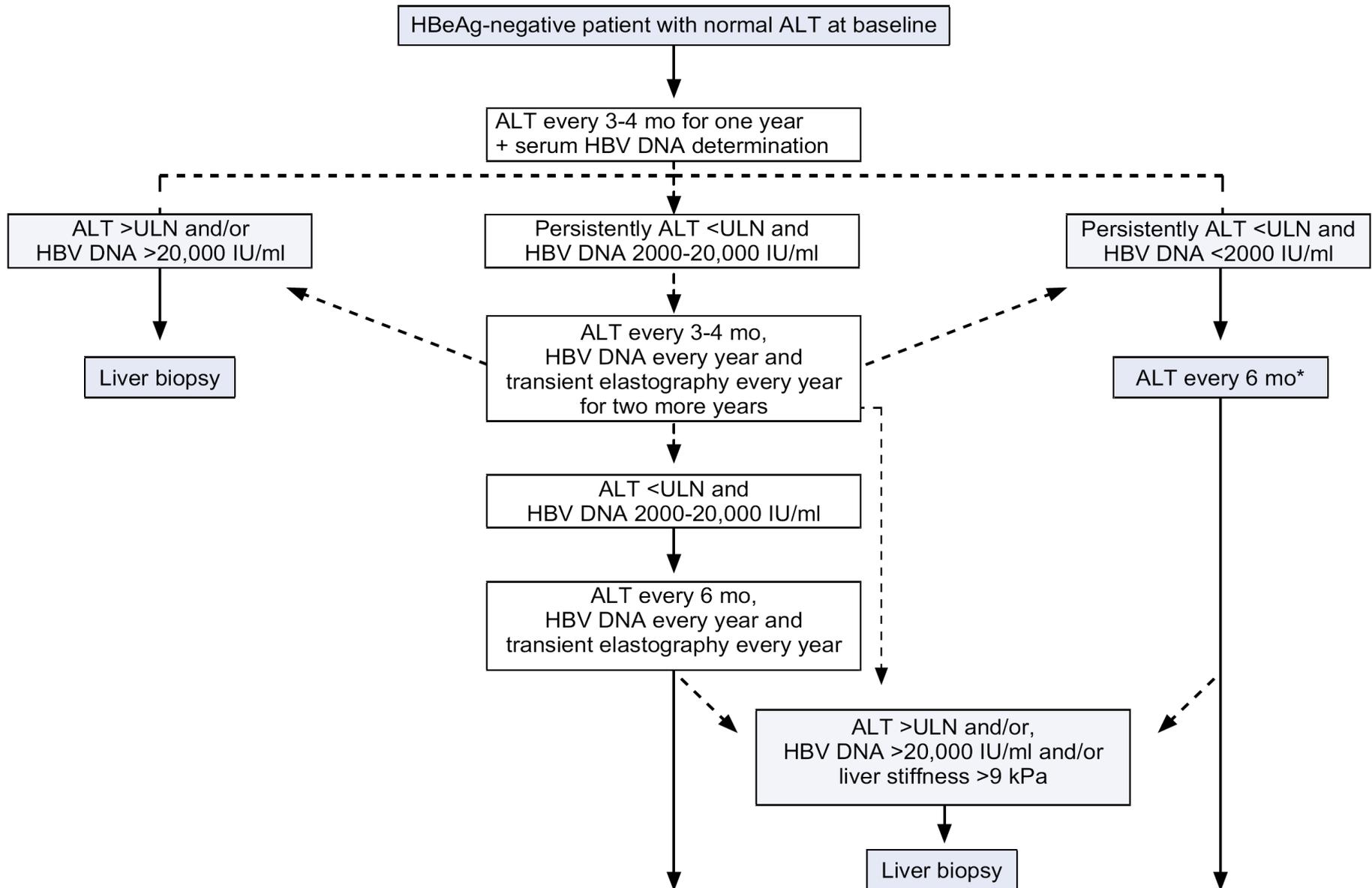


Pas d'impact du niveau d'ADN sur les tests (<200 ; >200 et < 2000 ; > 2000 et < 20000).

Titre Ag HBs et ADN VHB pour le diagnostic de portage inactif

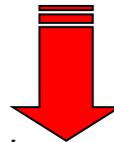
Paramètre	N	Performances	Réf
Ag HBs < 3500 UI/ml	30	VPN réactivation = 95%	Jaroszeciwz 2010
Ag HBs < 1000 UI/ml	242	VPP : 90% , SE= 74,3% SP=87,5%	Manesis 2010
Ag HBs < 1000 UI/ml ADN VBH < 2000 UI/ml (génotype D)	209	Performance diagnostique PI = 94% (génotype D)	Brunetto 2010
Ag HBs < 2000 UI/ml ADN VHB < 2000 UI/ml	122	VPP pour PI =93% , VPP = 100%	Martinot- Peignoux 2010
Ag HBs < 1000 UI/ml (génotype B et C)	910	Niveau d'ADN du VHB non associé au risque d'hépatite chronique RR : 1.5 C(1.2 – 1.9)	Tseng TC 2012

Modalités de suivi et indications de la PBH



Suivi du patient

	ALAT (UI/l)	ASAT (UI/l)	BT (mg/l)	ADN VHB (UI/ml)	Symptômes
Novembre 2005	18	25	9	1790	-
Janvier 2006	28	19	7	-	-
Avril 2006	27	15	8	1450	-
Juillet 2006	21	25	10	-	-
Décembre 2006	24	27	10	900	-
Mai 2007	12	21	9	1250	-



Diagnostic de portage inactif

Quelle surveillance proposez-vous à ce patient ?

- 1 – Transaminases et ADN-VHB tous les 6 à 12 mois
- 2 – Échographie du foie et dosage d'alpha-foetoprotéine tous les 12 mois
- 3 – AgHBs et anticorps antiHBs tous les 2 ans
- 4 – Évaluation non-invasive de la fibrose tous les 2 ans
- 5 – Pas de surveillance

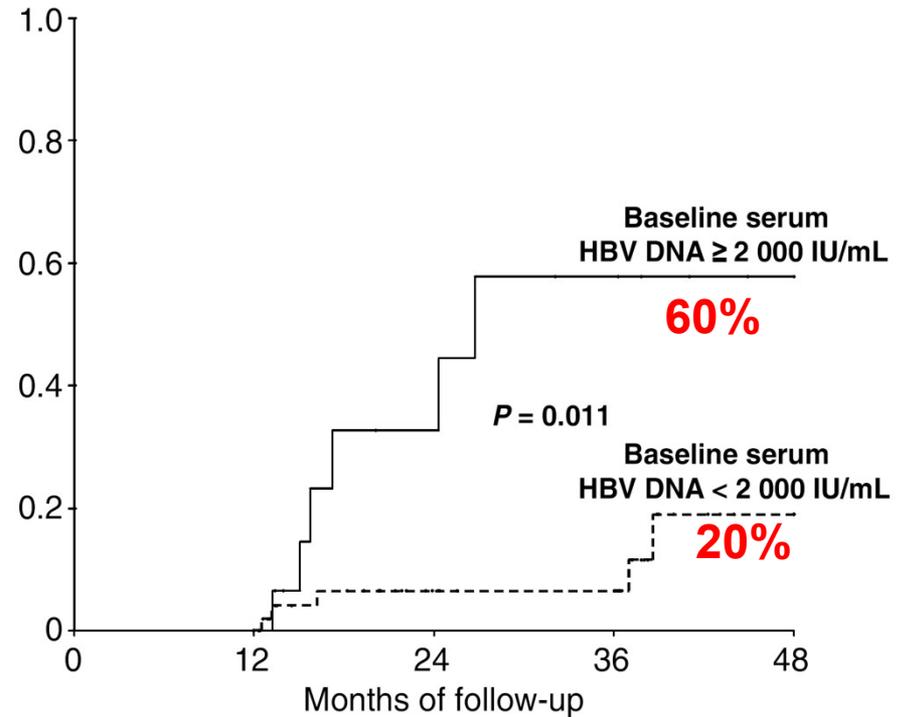
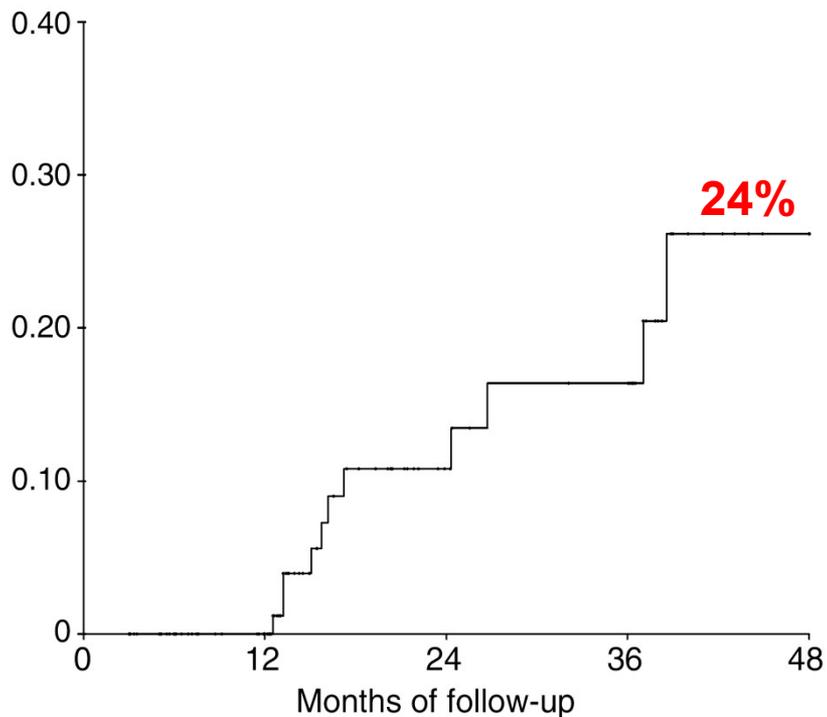
Quelle surveillance proposez-vous à ce patient ?

- 1 – Transaminases et ADN-VHB tous les 6 à 12 mois
- 2 – Échographie du foie et dosage d'alpha-foetoprotéine tous les 12 mois
- 3 – AgHBs et anticorps antiHBs tous les 2 ans
- 4 – Évaluation non-invasive de la fibrose tous les 2 ans
- 5 – Pas de surveillance

Risque de réactivation

- 85 PI VHB : âge moyen 42 ans
- ALT N, ADN VHB < 20.000 UI /ml (76% < 2000 UI/ml), suivi médian 36 mois

Probability of progression from inactive carrier state to HBeAg-negative CHB

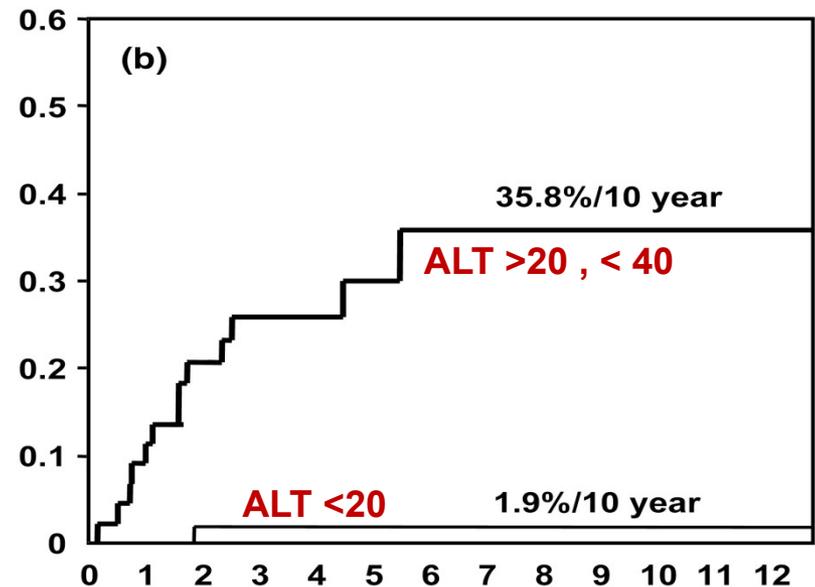
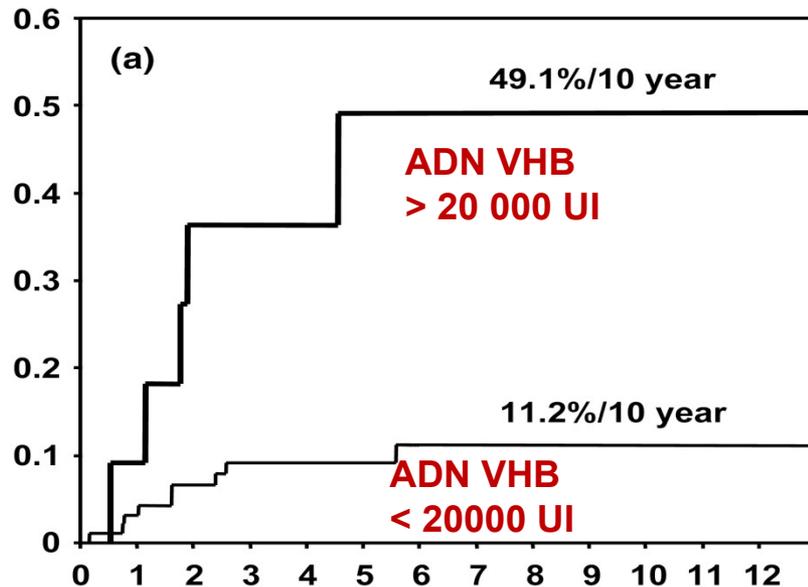


↗ ADN VHB > 1 log UI/ml chez 49% des porteurs inactifs

Risque de réactivation selon le taux d'ADN VHB et l'ALAT

- 104 patients Ag HBe-, âge moyen 49 ans, ALT nle, ADN VHB < 5log cp/ml n = 93, > 5log cp/ml n = 11 (74 génotype C 24 génotype B)
- Suivi moyen : 6,4 ans \pm 3,4
- 14 réactivation (13,5%)

Taux cumulatif de réactivation

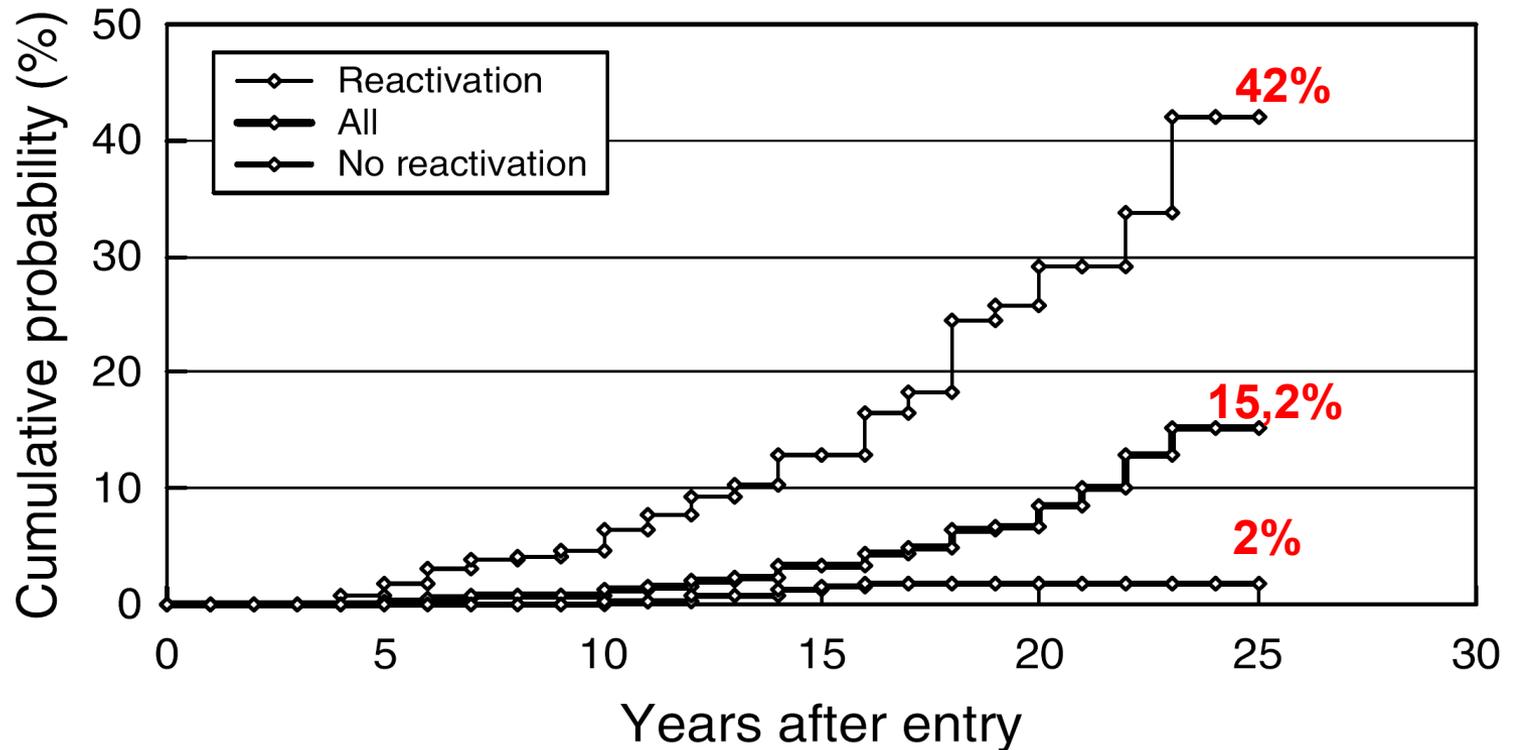


Risque de cirrhose

1965 porteurs inactifs VHB (Ag HBe-, ALT nle) suivi moyen 11,5 ans

314 avec réactivation (15.9 %), 1651 sans réactivation (84 %): $p < 0.0001$

Probabilité cumulative de progression vers la cirrhose

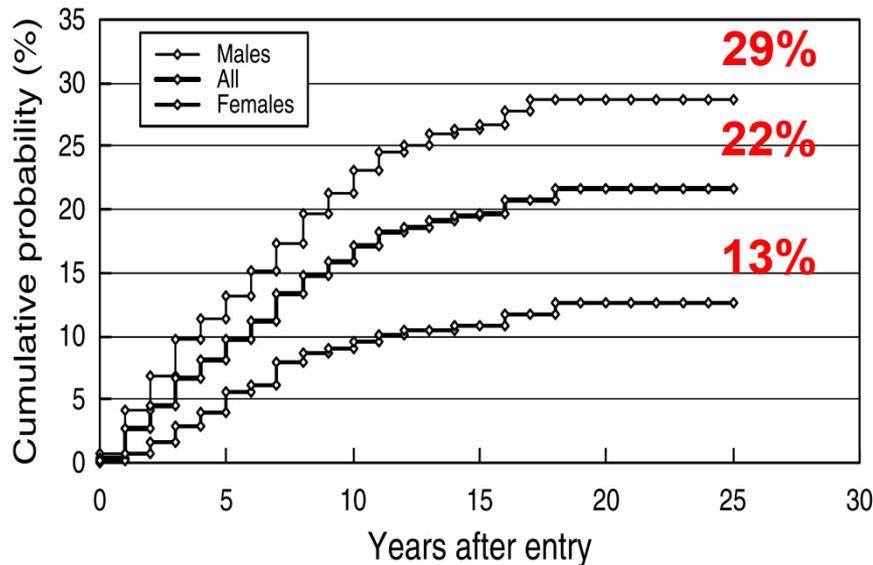


Risque de réactivation et de cirrhose

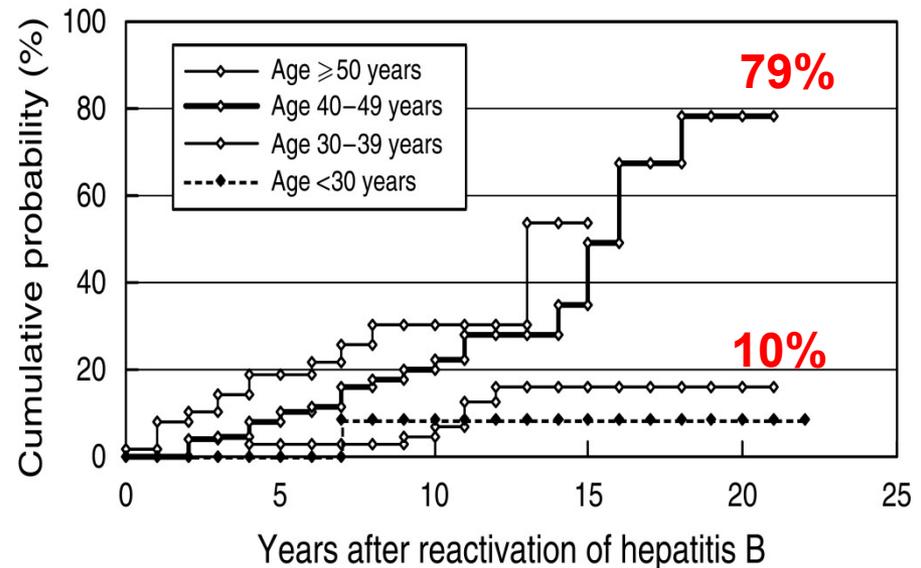
1965 porteurs inactifs VHB (AgHBe-, ALT nle) suivi moyen 11,5 ans

314 réactivations

Probabilité cumulative de réactivation
1,076 males and 889 females ($P < 0.0001$)



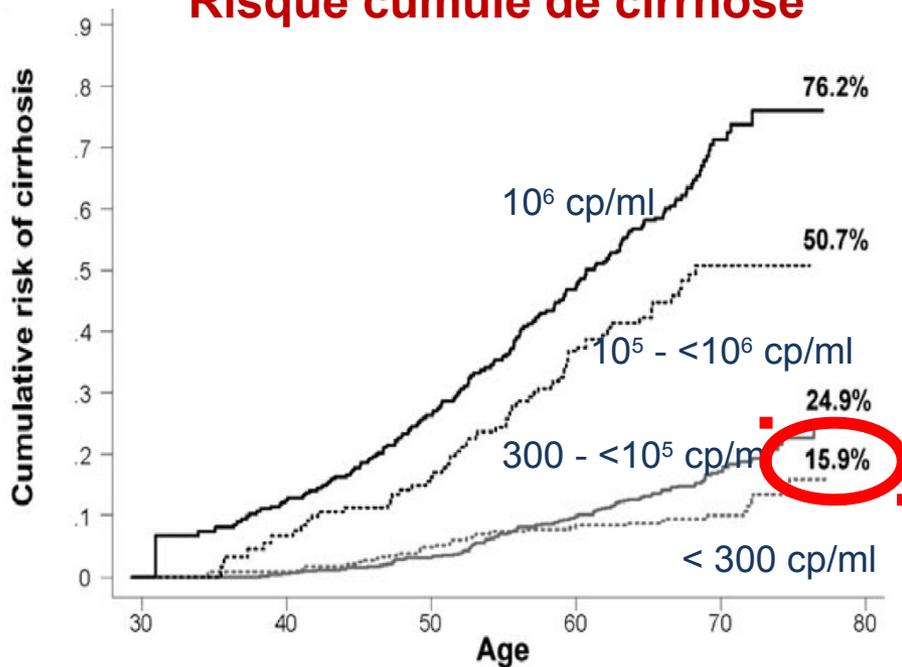
Probabilité cumulative de cirrhose après réactivation: rôle de l'âge



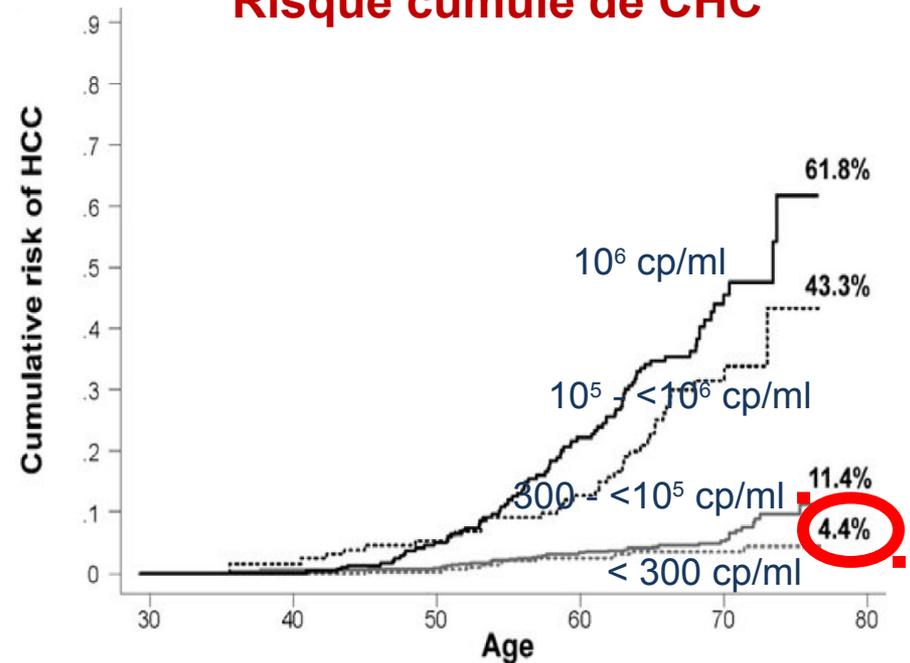
Risque de cirrhose et de CHC selon l'âge et l'ADN VHB initial (REVEAL)

3653 patients VHB (Taiwan) suivi de 13 ans

Risque cumulé de cirrhose



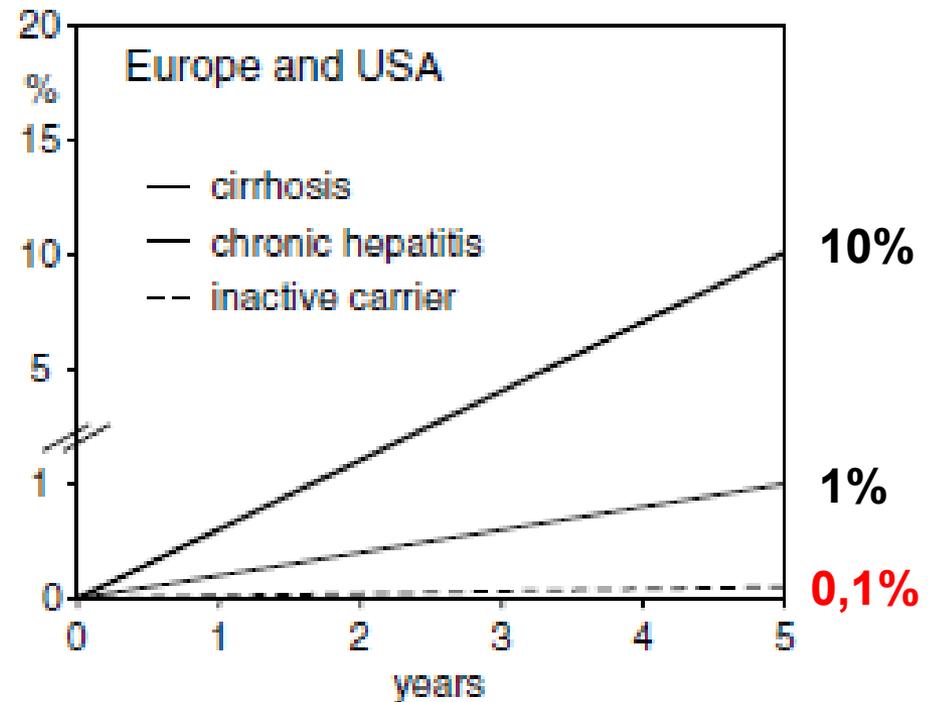
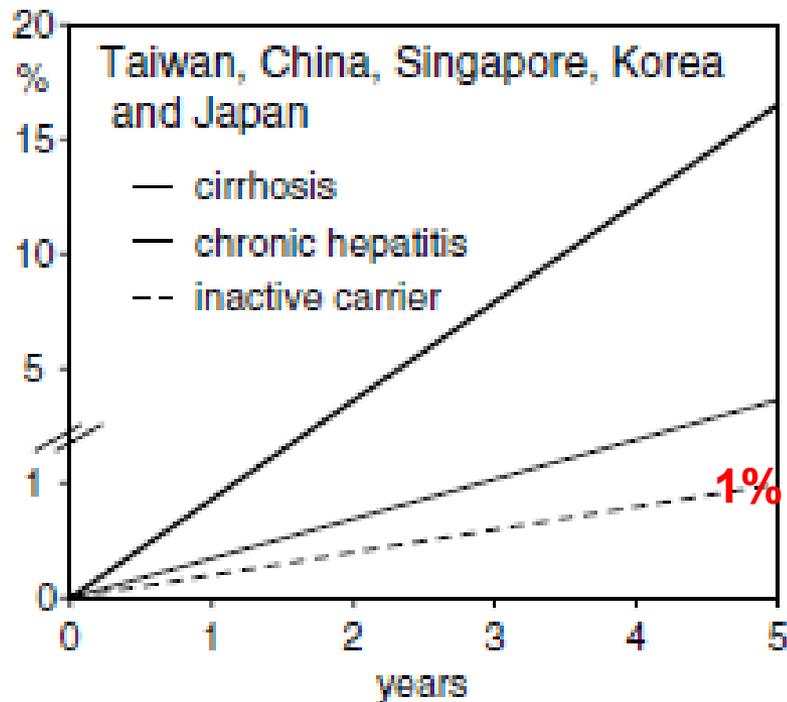
Risque cumulé de CHC



Risque de CHC

Données combinées incidence CHC selon le statut de l'infection et la région

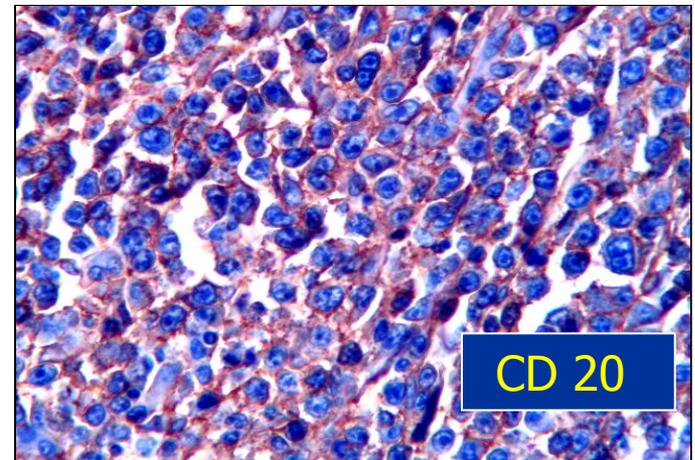
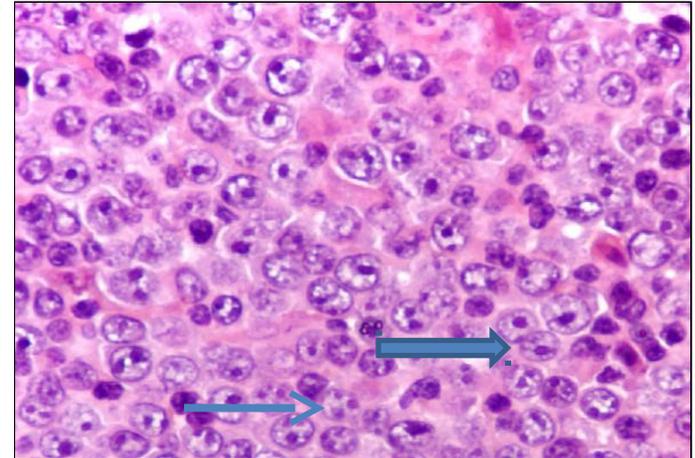
Incidence cumulée de CHC



Cas clinique: suite

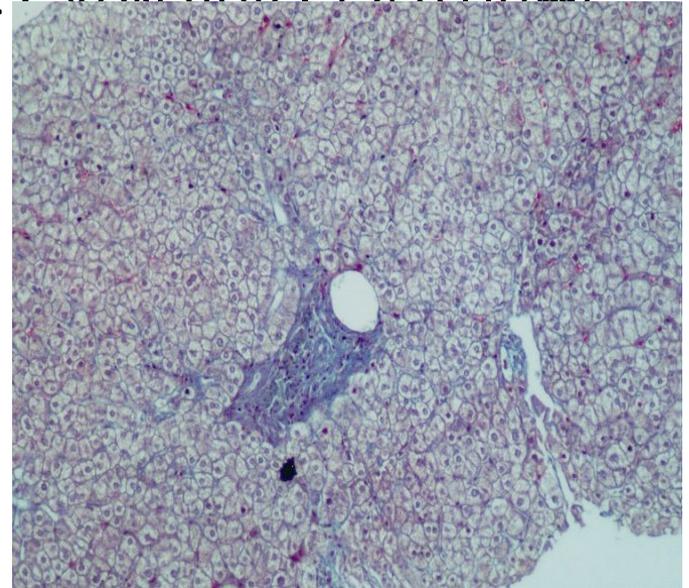
Aout 2011, âgé de 36 ans, douleur épigastrique depuis 3 mois et un amaigrissement de 4 Kg

- Examen: OMS 1, BMI 21
- Exploration:
 - Lymphome gastrique à grandes cellules
 - Stade EIII d'Ann-Arbor
- Indications de traitement:
 - Eradication d'*Hp*
 - Chimiothérapie: CHOP / RCHOP



Cas clinique: suite

- EFH: ALAT 28 UI/ml ; ASAT 18 UI/ml (VN < 40 UI/ml) ;
PAL 85UI/ml; BT 9 ; TP : 80% ; Albuminémie 39 g/l
- NFS, plaquettes normales
- AgHBs +, AgHBe - / AntiHBe +, AntiHBs - • ADN VHB : 1250 UI/ml
- VHD -, VHC -, VIH -
- AFP 4.2 ng/ml
- Echographie hépatique normale
- PBH: - A0F1
- Pas d'infiltration lymphomateuse



Quelle est votre attitude vis-à-vis du VHB ?

- A. Traiter le lymphome sans tenir compte de l'infection à VHB
- B. Débuter un traitement pré-emptif antiviral VHB une semaine avant le CHOP
- C. Débuter le CHOP puis traitement antiviral VHB si
↑ DNA VHB

Quelle est votre attitude vis-à-vis du VHB ?

- A. Traiter le lymphome sans tenir compte de l'infection à VHB
- B. Débuter un traitement pré-emptif antiviral VHB une semaine avant le CHOP
- C. Débuter le CHOP puis traitement antiviral VHB si
↑ DNA VHB

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

European Association for the Study of the Liver*

- **Traitement pré-emptif** (avant chimiothérapie)
 - screening de tout patient candidat à un traitement de chimiothérapie
 - AgHBs+ : dosage ADN VHB et traitement par NUC
 - Si charge virale peu élevée (< 2000 UI) et immunosuppression courte : Lamivudine
 - Si charge virale élevée ou immunosuppression prolongée : Ténofovir ou entécavir

Risque de Réactivation par maladie

Diminution de risque

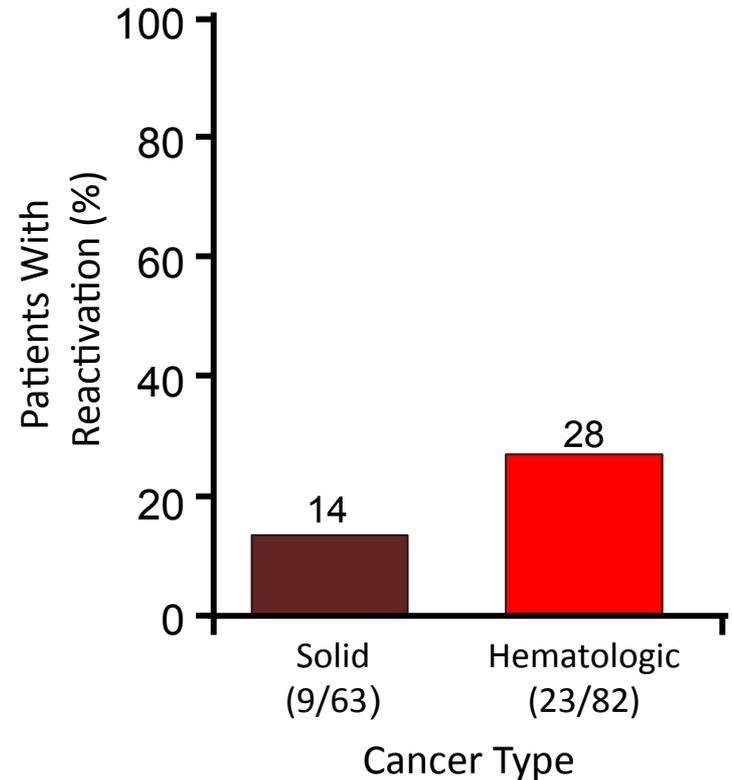


- **Greffe de moelle**
- **Transplantation d'organe**
- Leucémie
- Lymphome
- Myelome
- Tumeurs solides
- HIV
- Maladies auto-immunes
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Taux élevé de Réactivation HBV Parmi les Patients Avec Cancer

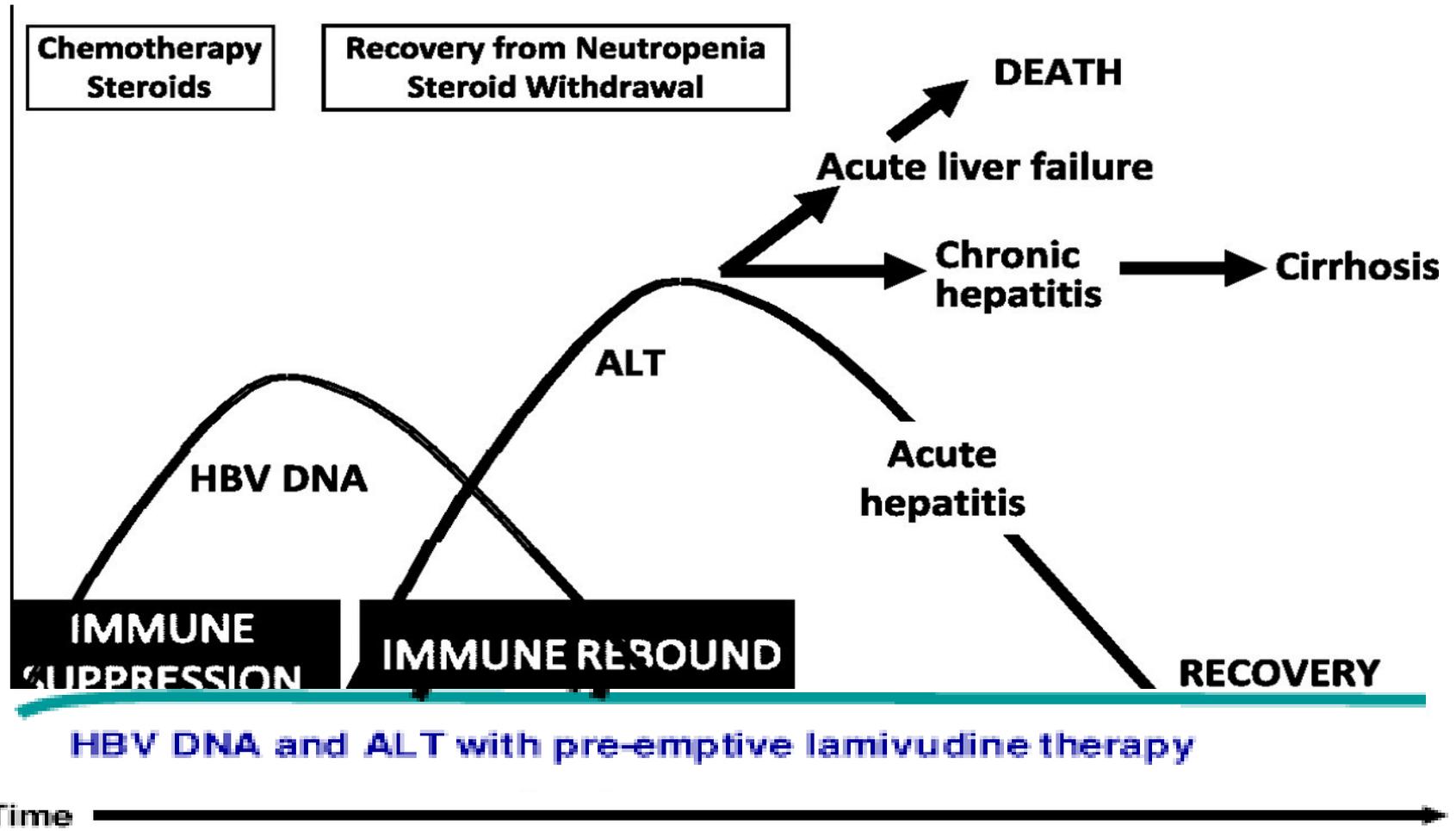
- N= 10,729 (2004-2007)
- 17% de patients dépistés et 20% réactivation
 - AgHBs: 87
 - AgHBs et anti-HBc: 1665
 - Anti-HBc: 35

- Réactivation VHB: 34 patients
 - AgHBs +: 14/26 (54%)
 - Anti-HBc +: 20/125 (16%)
 - Leucémie: 14
 - Lymphome: 8
 - Myelome: 1
 - Tumeurs solides (eg, poumon, colon, HCC): 11
 - Traitement Rituximab: 10



- Mean age: 47 yrs with reactivation vs 54 yrs for no reactivation

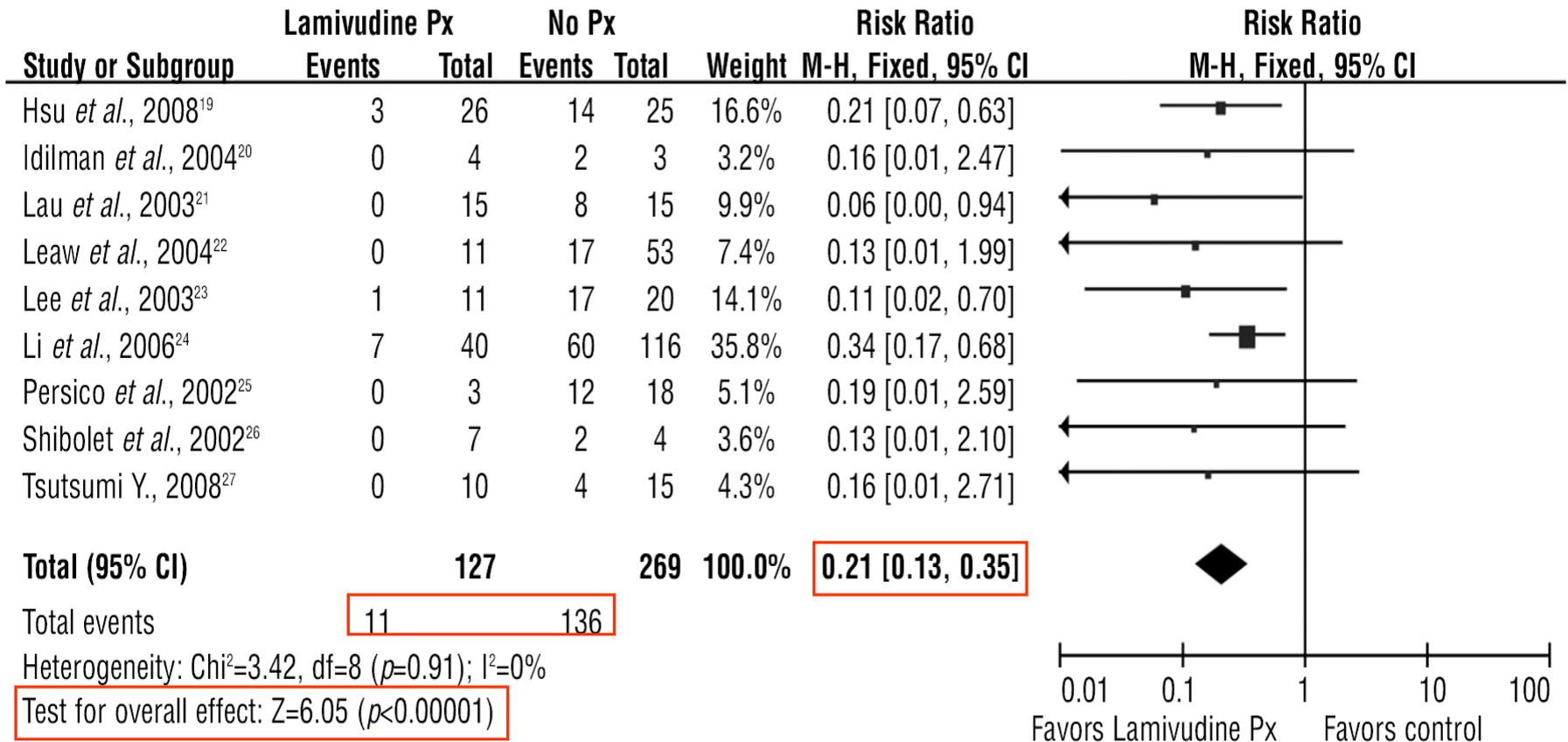
Conséquences potentielles de la réactivation VHB sous chimiothérapie



Facteurs de risque impliqués dans la réactivation VHB

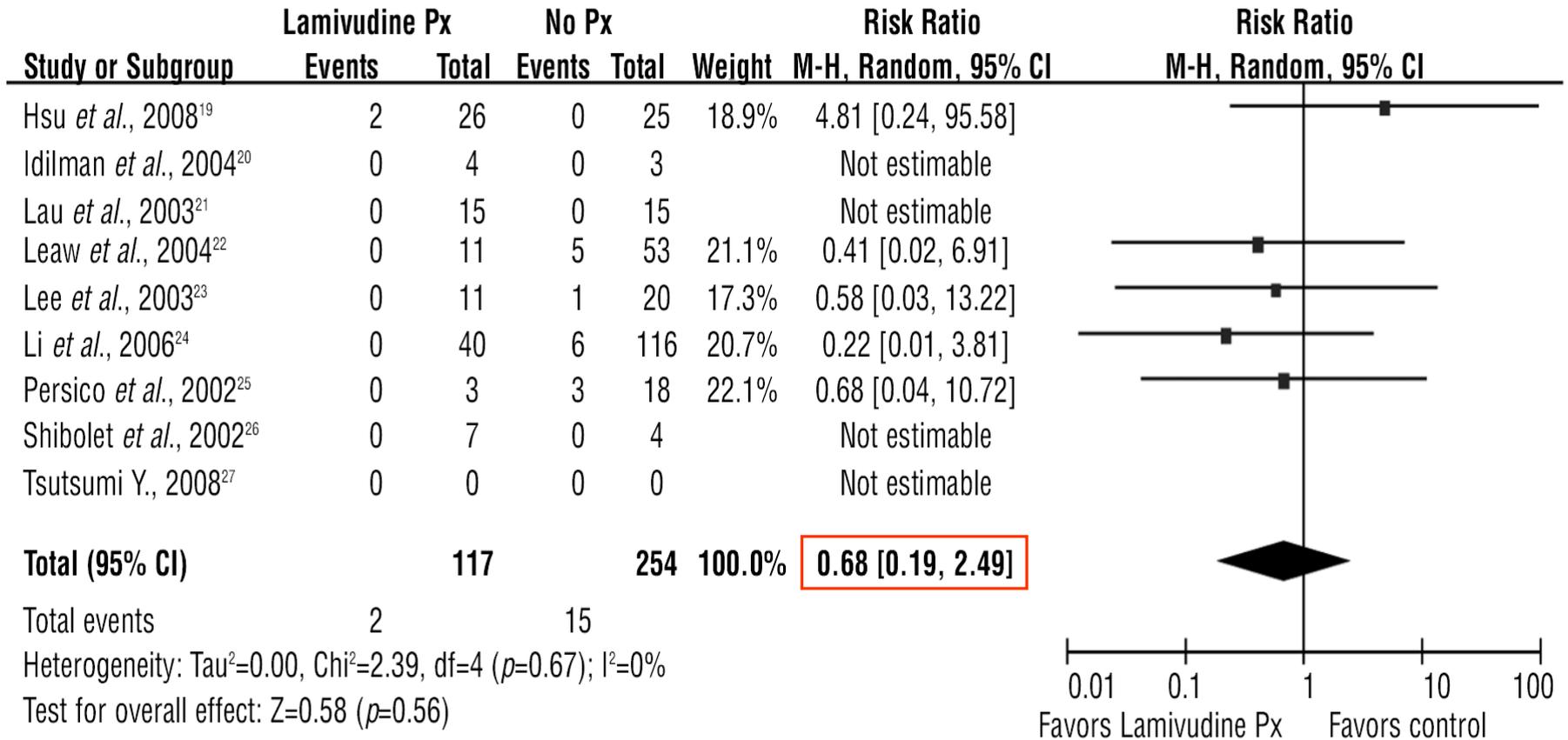
Author	Underlying diseases	Rate of HBV reactivation (%)	Risk factors
Yeo et al.	HCC	36	Elevated serum ALT level
Lau et al.	Lymphoma	45	Serum HBV DNA > 10 ⁵ copies/ml
Jang et al.	HCC	22	Positive serum HBeAg
Nagamatsu et al.	HCC	24	Positive serum HBeAg
Zhong et al.	Various malignancies	26	Lymphoma/breast Ca, Anthracycline/steroid Serum HBV DNA > 10 ³ copies/ml
Hui et al.	Lymphoma	41	High intrahepatic cccDNA

Bénéfice du traitement pré-emptif au cours des chimiothérapies



P D. Ziakas and al. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009;94:998-1005.

Bénéfice du traitement pré-emptif au cours des chimiothérapies



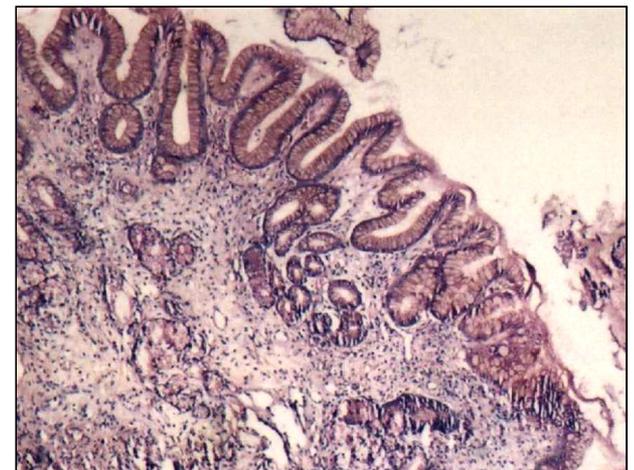
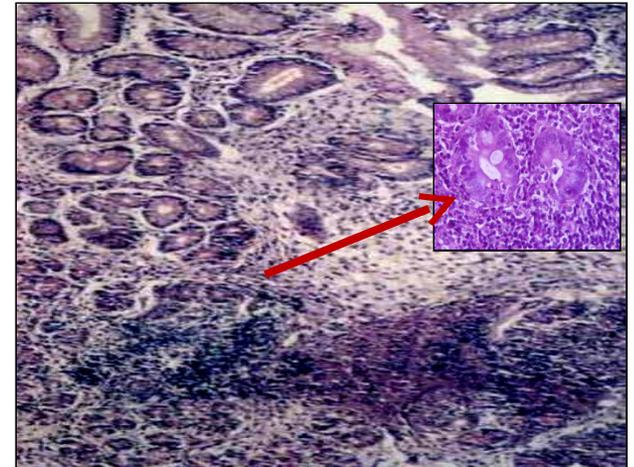
P D. Ziakas and al. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009;94:998-1005.

Notre conduite

- Entécavir 0.5 mg/j per os
J0: ALAT 31 UI/L , DNA VHB $3.8 \cdot 10^3$ copies /ml
- Suivi:
 - Examen physique
 - Transaminases
 - DNA VHB
- 1^{ère} cure de CHOP 1 semaine après le début du traitement antiviral

Follow up (1)

- Amélioration de l'état général
- Pas de toxicité sévère du CHOP
- Février 2012: Rémission partielle
Transaminases normales
DNA VHB indétectable
→ 3 cures RCHOP + Entécavir
- Mai 2012: Rémission complète



Que faites-vous ?

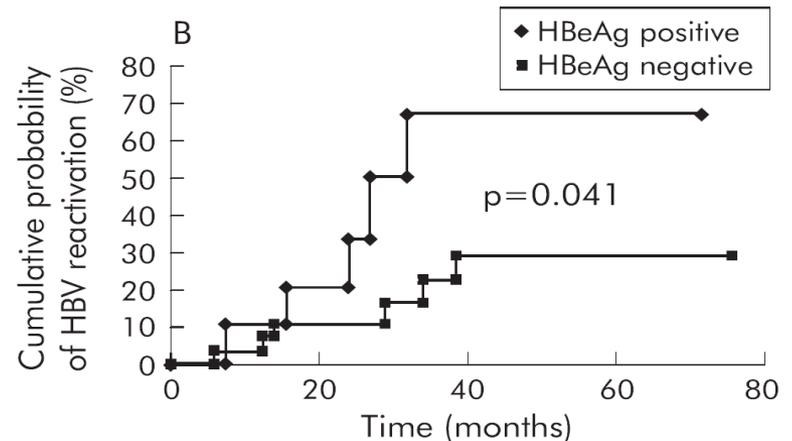
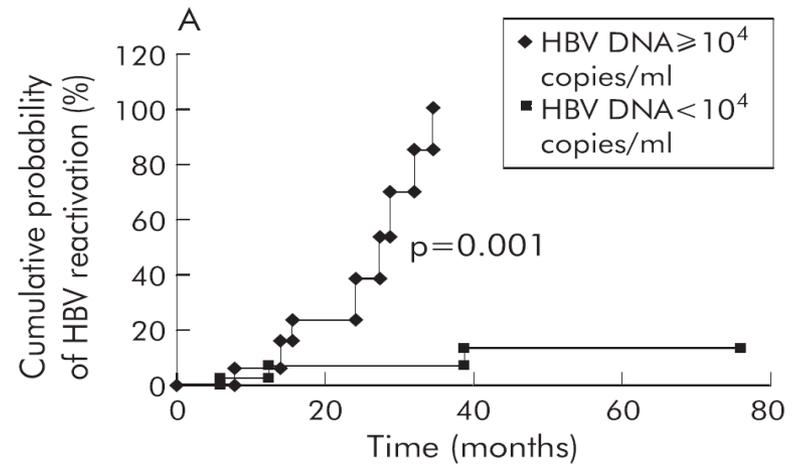
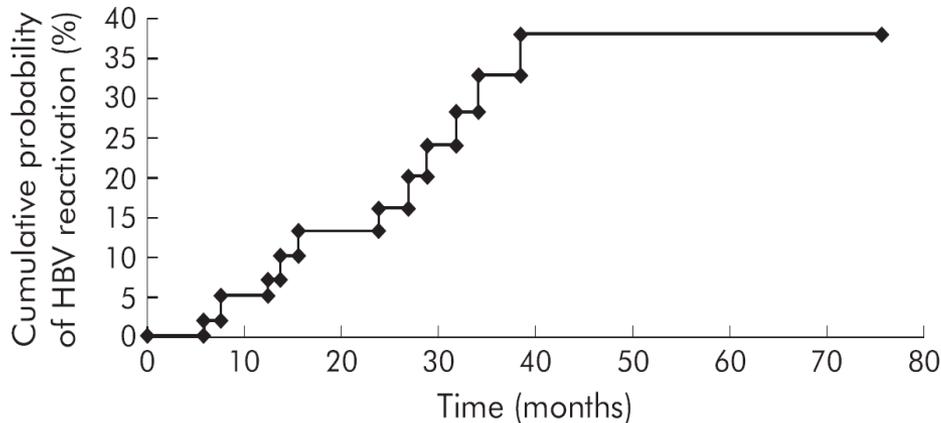
- A. Vous poursuivez l'Entécavir de façon indéfinie
- B. Vous poursuivez l'Entécavir un an après l'arrêt du RCHOP puis envisager l'arrêt
- C. Vous arrêtez immédiatement l'Entécavir après la fin de la chimiothérapie

Que faites-vous ?

- A. Vous poursuivez l'Entécavir de façon indéfinie
- B. Vous poursuivez l'Entécavir pendant un an après l'arrêt de la chimiothérapie puis envisager l'arrêt
- C. Vous arrêtez immédiatement l'Entécavir après la fin de la chimiothérapie

Rechute à l'arrêt du traitement préemptif

- Traitement préemptif par Lam: n= 46
- Réactivation à l'arrêt de Lam: n=11
- Suivi 27.5 mois après l'arrêt de Lam



C-K Hui and al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. Gut 2005;54:1597–1603.

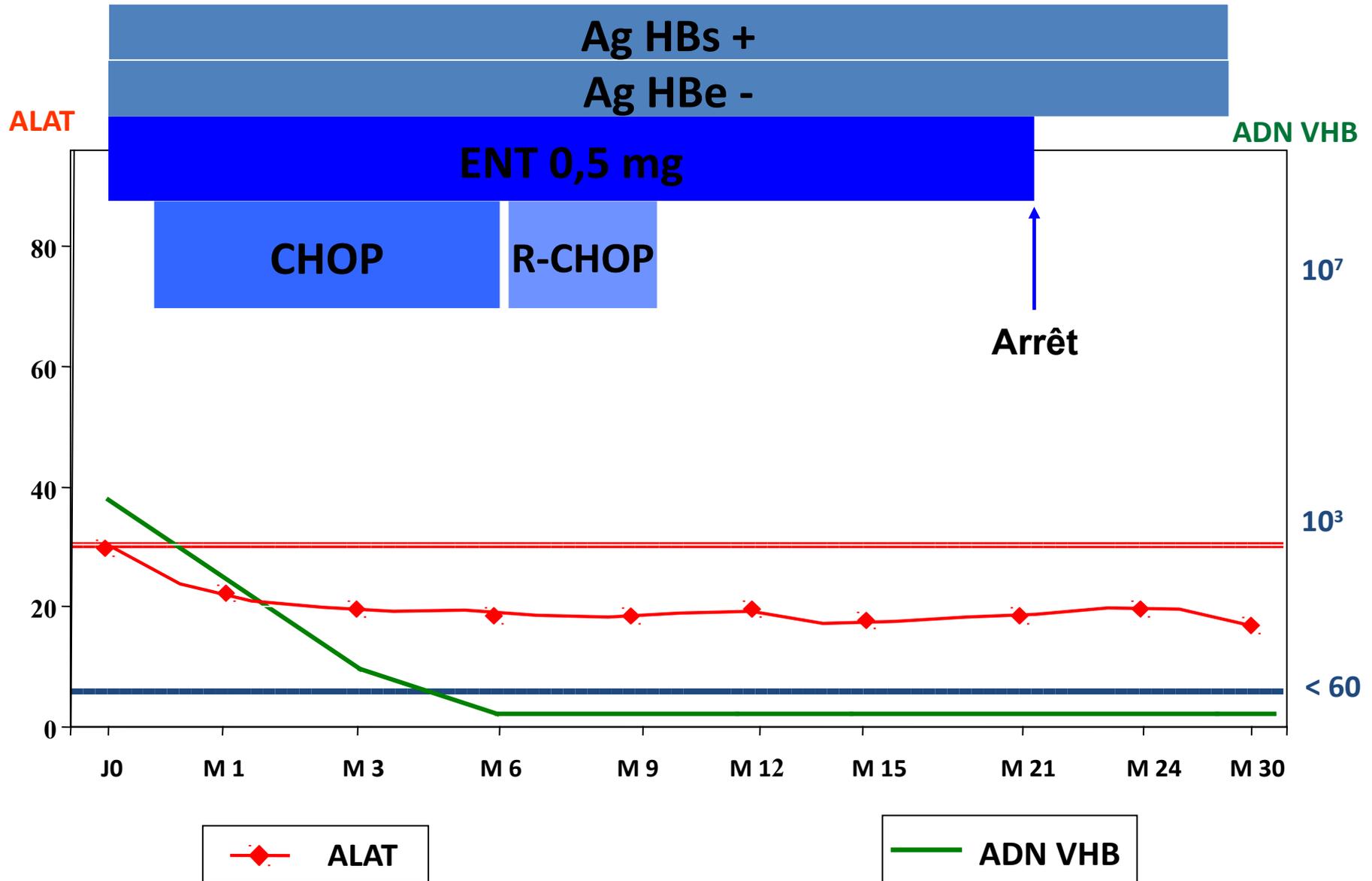
Notre patient

- Sujet jeune
- Transaminases normales de façon persistante
- AgHBe - , DNA VHB pré-CHOP < 10^4 copies/mL
- Atteinte hépatique minimale avant CHOP: A0F1



Arrêt de l'Entécavir avec suivi attentif et minutieux

Follow up (2)



Conclusion

- Le diagnostic différentiel de portage inactif VHB reste parfois difficile;
- Pas d'indication au traitement chez le porteur inactif confirmé;
- Un suivi à vie est nécessaire en s'appuyant sur ALT, ADN VHB; la place des méthodes non invasives de l'évaluation de la fibrose hépatique et du titrage de l'AgHBs restent à mieux définir;
- Le dépistage de l'hépatite B est indispensable au moment du diagnostic du cancer;
- Le traitement pré-emptif de la réactivation virale B fait appel à des antiviraux puissants et à haute barrière génétique de résistance (Ténofovir ou Entécavir);
- Le traitement pré-emptif doit débuter avant la chimiothérapie, durer pendant tout ce traitement et au moins 12 mois après son arrêt, et il faudra considérer l'état hépatique initial avant d'envisager l'arrêt.