

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

***Adriana Popescu***

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

Paris Hépatites Conférence 11 01 2016

# Cas Clinique - 1

- **40 ans, femme, née en Roumanie**
- **se présente pour hépatalgies et syndrome dyspeptique**
- **pas d' autres maladies associées, sans atcd de maladies du foie ou de cancer**
- **l'examen clinique normal**
- **IMC=28, pas de consommation d'alcool**

## Cas Clinique - 2

- AgHBs +, AgHBe +, anti-HBe -, anti VHD -, anti VHC-, VIH-.
- tous les tests du bilan hépatique normaux (transaminases contrôlées à plusieurs reprises)
- ALT(TGP) = 26 UI/L , AST(TGO)=28 UI/L (lab.n = 40)
- ADN-VHB= 28 000000 UI/ml
- échographie abdominale: stéatose hépatique

## **Cas Clinique - 3**

**Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?**

- 1. Porteuse inactive du virus de l'hépatite B**
- 2. Hépatite chronique B à virus sauvage**
- 3. Etat d'immunotolérance**

# Cas Clinique - 5

**Quelles sont les critères pour identifier un patient immunotolérant?**

- 1. Ag HBs+ et Ag HBe+**
- 2. Ag HBs+ et anti HBe+**
- 3. Transaminases toujours normales**
- 4. Virémie très élevée (>7logIU/ml)**
- 5. anti VHD-, anti VHC- et anti VIH -**

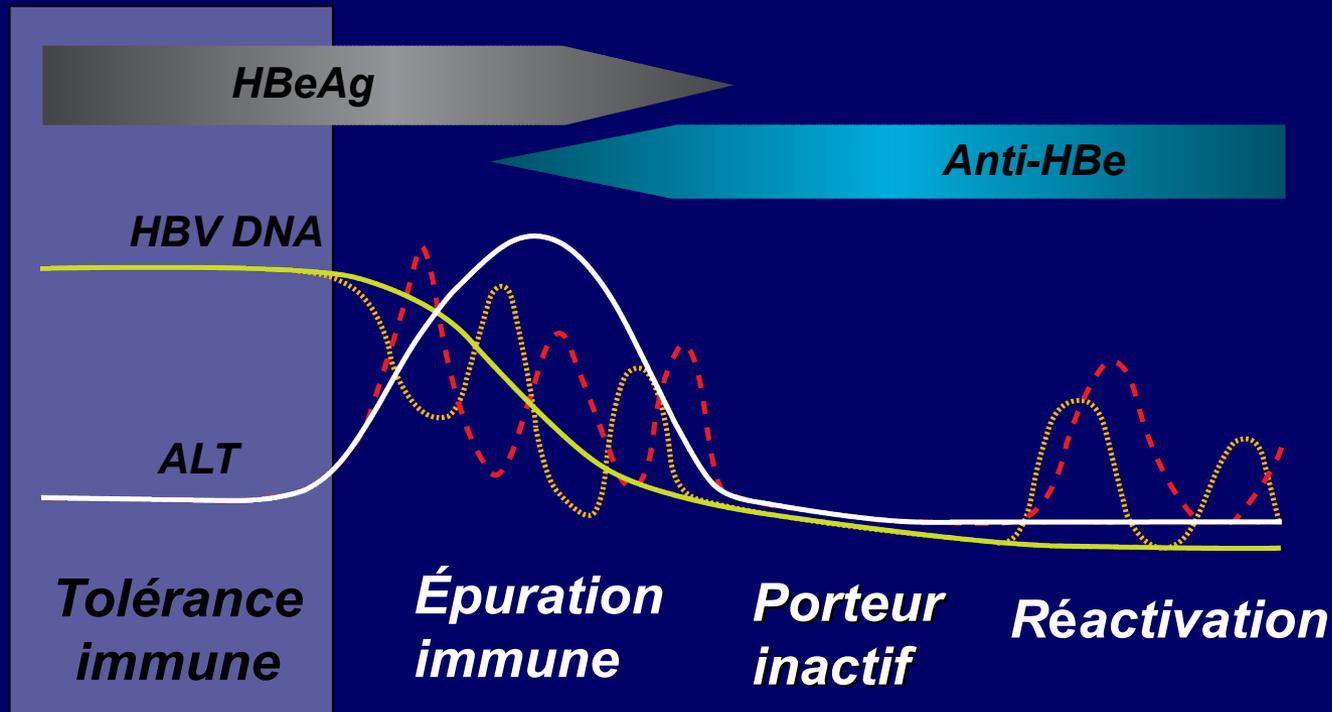
# Cas Clinique - 6

Quelles sont les critères pour identifier un patient immunotolérant?

1. **Ag HBs+ et Ag HBe+**
2. **Ag HBs+, anti HBe+**
3. **Transaminases toujours normales**
4. **Virémie très élevée (>7logIU/ml)**
5. **anti VHD-, anti VHC- et anti VIH -**

# La corrélation dynamique entre virus et 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 >10<sup>7-8</sup> IU/mL), ALT normale, sans ou minimale necro-inflammation



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

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

# Résultats de l'étude sur les connaissances des praticiens hépato, gastro-entérologues en France: l'Ag HBe positif comme critère essentiel de l'immunotolérance

Activité	Réponses incorrectes	Réponses correctes conf. guides EASL	Total
Gastro-entérologues	40 (71,43%)	16 (28,56%)	56
Hépatologues	10 (38,46%)	16 (61,54%)	26
Autres	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

## Les autres critères reconnus pour le dg. d'immunotolérance:

1. transaminases 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% a 1 an et 27% jamais.

## Les moyens de surveiller l'immunotolérant:

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

# Traitement des patients immunotolérantes 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
Autres	21 (15,79%)	112 (84,21%)	133
Total	41 (19%)	174 (80,93%)	215

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

## **Cas Clinique – 7**

**Quels examens complémentaires sont recommandés pour évaluer l'immunotolérant ?**

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

## Cas Clinique – 8

Quels examens complémentaires sont recommandés pour évaluer l'immunotolérant ?

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



## 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, mais une surveillance.

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

**Attention: les immunotolérants sont très contagieux, grâce à l'AgHBe +**

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

40 patients HBe +, ADN > 10<sup>7</sup> 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% 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, chaque 6 mois

Rupture de tolérance et flush ALT 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 a 6,3%,  
85% restent non changés

Age moyen : 31 ans, ALT normale < 30/19 UI/L

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

## CAS Clinique-9

Pour cette patiente de 40 ans avec stéatose  
la biopsie hépatique est-elle indiquée ?

**La biopsie hépatique est indiquée lorsque:**

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

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

**ALAT > normal (normal du lab = 40 UI/L)**

**Mais quel est le niveau supérieur du normal?**

- Etude de Prati ( Ann Intern. Med 2002; 137:1) sur 6835 donneurs de sang établie le normal de l'ALT < 30UI/L pour hommes, < 19UI/L pour femmes.
- Etude de Lee JK ( Hepatology 2010; 51:1577), sur 1105 donneurs du foie en Asie- ALT normal < 33 /25ui/ml +l'impact de l'âge, IMC et fc. métaboliques.
- Etude de Lai M, Afdhal NH (J Hepatol 2007;47:760) activité histologique chez 192 patients VHB avec

ALT normale: gr A2-A4 a 34% st F2-F4 a 18%

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

**ALAT > normal (normal du lab = 40 UI/L)**

**Mais quel est le niveau supérieur du normal?**

- Etude de Hu KQ (J Clin Gastroenterol 2010):  
activité histologique chez les patients VHB avec  
ALT normale
- Etude de Wong GI (J Gastroenterol Hepat 2013;28:17) :  
progression de la fibrose chez les immunotolérants  
avec syndrome métabolique associé

# 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. L'âge > 40 ans et la stéatose associée peuvent accélérer la fibrose.

# 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. L'âge > 40 ans et la stéatose associée peuvent accélérer la fibrose.

# L'ETUDE 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

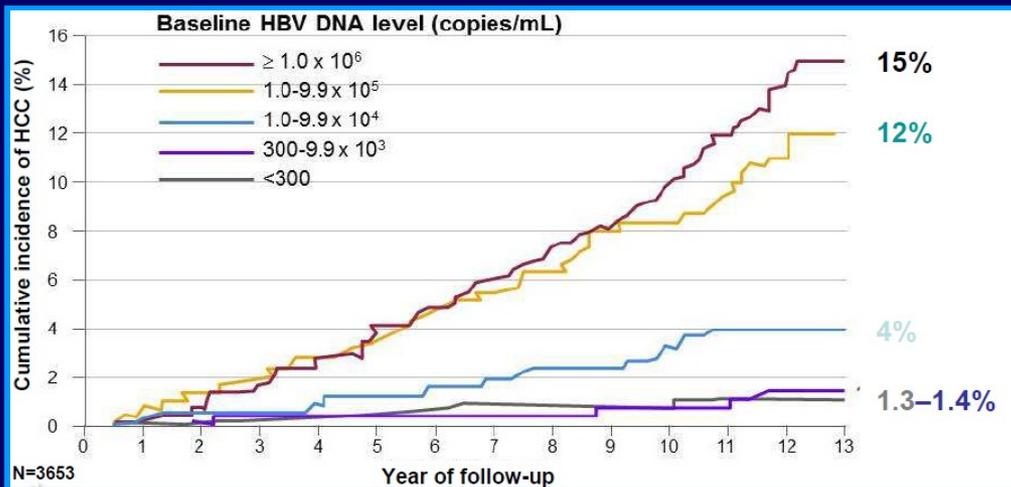
Critère d'inclusion : 30 – 65 ans

Patients ≤ 39 ans : 33%

AgHBe:15%

MAIS...

...donc peu d'immunotolérants



Iloeje UH, Gastroenterology 2006

Chen CJ, Jama 2006

Tram Tran, Gastroenterology & Hepatology 2011

Leroy V, Pariente A, Hépatogastro 2009

## **Cas Clinique - 12**

**Comment surveiller cette patiente?**

- 1. L'Echographie 1 fois/an**
- 2. Fibrotest/ Fibroscan 1 fois/an**
- 3. ALT, AFP et virémie à 12 mois**
- 4. L'Echographie n'est pas nécessaire**
- 5. ALT et virémie à 3-6 mois pendant le I-er an**
- 6. Ag HBe-anti Hbe à 6-12 mois**
- 7. Répéter la biopsie hépatique**

## Cas Clinique - 13

Comment surveiller cette patiente?

1. L' Echographie 1 fois/an
2. Fibrotest/ Fibroscan 1 fois/an
3. AFP et virémie à 12 mois
4. L' Echographie n'est pas nécessaire
5. ALT et virémie à 3-6 mois pendant le 1er an
6. AgHBe-anti HBe à 6-12 mois
7. Répéter la biopsie hépatique

# 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*)

# 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'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

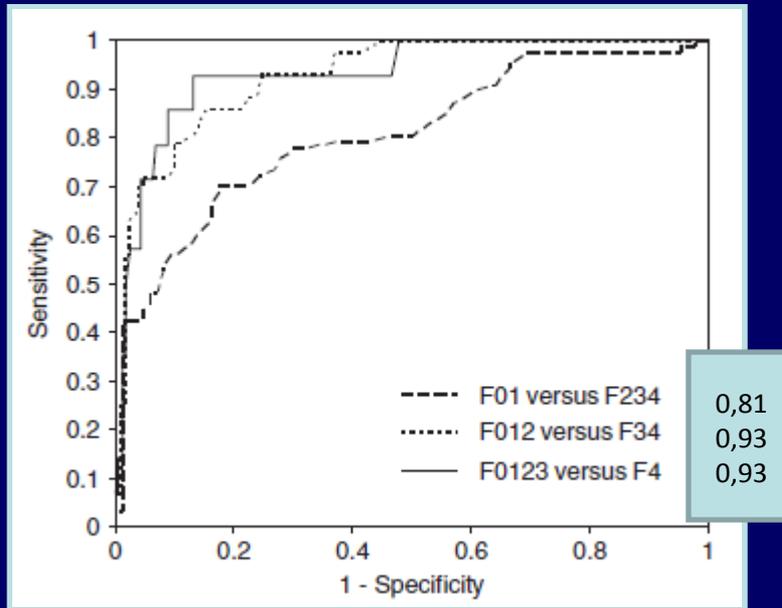


30 % des patients avec ALT normales et FS < 5 kPa avaient des critères de traitement (ADN > 2000 ou ALT = LSN et lésions > A1F1)

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

# 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<sup>®</sup> pour  
détecter une fibrose significative**

## Marqueurs non invasifs

**Fibrotest®**

Etude prospective de cohorte sur la progression de la fibrose chez les immunotolérants déterminée par l'élastographie : 1400/ 663 non traites, suivi 4 ans.

- 247 immunotolérants, 80 avec syndrome métabolique associée; control interne par biopsie de la fibrose.
- 22% progression de la fibrose (>30% vs niveau basal), même pendant séroconversion HBe, ou clearance, pour ceux avec s. métabolique, en comparaison avec les immunotolérants chez qui il n'y a pas de progression.

**Wong GL et al 2013, J Gastroent Hepatol 28:1762**

# **Traiter ou pas traiter les immunotolérants?**

**« A tunnel of controversy » Mekky M A-  
World J Hepatol 2014;6:226**

**« A Clinical Dilemma » Tram T Tran – Gastroenterol  
Hepatol 2011;7:511**

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

**NON**  
**selon les guides**

1. La phase d'immunotolérance a une longue évolution bénigne sans inflammation et fibrose.
2. La réponse au traitement dans cette phase est faible- jusqu'à 19%, la séroconversion de l'Ag HBe est moins de 10% avec IFN et de 12% avec NUC.
3. La durée de la thérapie est non finie.
4. La résistance survenue après traitement prolongée.
5. Le cout considérable du traitement.

2012 Revised Clinical Practice Guidelines on the Management of

Chronic Hepatitis B. ; J Hepatol, 57 ,167–185  
Lok ASF,Mc Mahon BJ, Hepatology 2009;50:1

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

**OUI**

- **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 s'est mariée et désire avoir des enfants**
- **Risque de diagnostiquer la rupture de tolérance trop tardivement**
- **Espérer une séroconversion précoce → phase inactive durable ?**
- **Stopper la fibrose associée au foie gras ( NAFLD)**

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

**OUI**

- Dans son étude sur des patients asiatiques immunotolérants, Piratvisuth constate que dans 50% des cas, 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

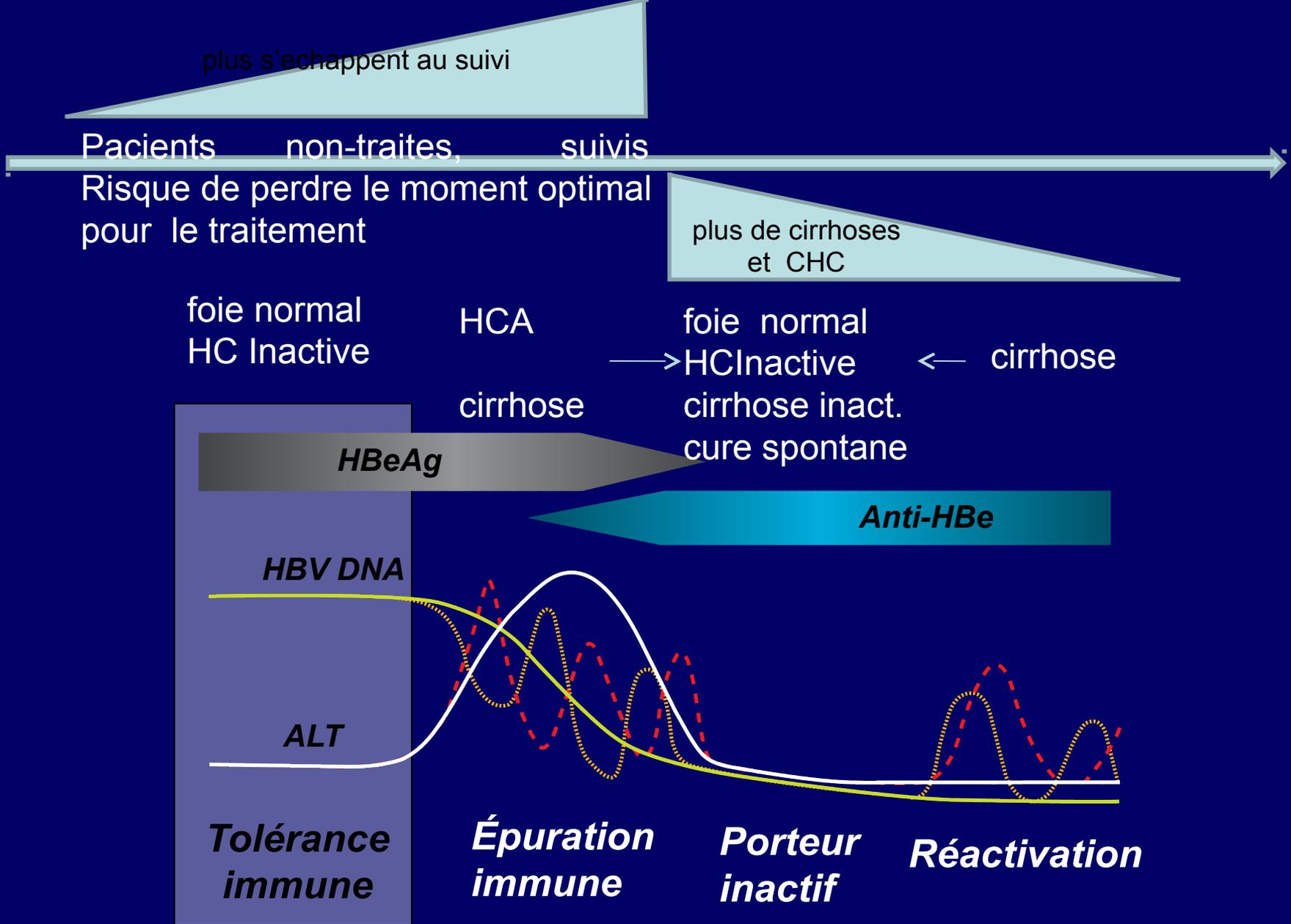
# Y a-t-il des raisons pour traiter un patient immunotolérant en dehors des guides ?

**OUI**

- 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;61: 333*



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

# Les conséquences du traitement précoce chez les enfants immunotolérants

	Etude d'Antiga*	Etude Poddar**	Controle
No. des malades	23 (17 asiatiques)	28	34
Age au début 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

# Traitement des patients immunotolérants adultes avec Tenofovir et Emtricitabine

- Etude randomisée sur 126 immunotolérants, 43% génotype A, 56% asiatiques, âge moyen >30 ans (18-62 ans), 52% transmission verticale, avec antécédents de cancer.
- But du traitement avec Tenofovir ou Tenofovir + Emtricitabine a été une virémie non détectable 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, AgHBe- 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, car l'intervention thérapeutique n'a pas été précoce et la poursuite a été trop courte.

# DISCUSSIONS

## sur le traitement des immunotolérants

- **Entécavir ou Ténofovir** sont les analogues recommandés en 1<sup>ère</sup> intention pour diminuer la charge virale
- Puissants et avec bon profil de résistance...
- Thérapie associée- IFN comme immunomodulateur+ NUC chez les enfants immunotolérants: étude multicentrique randomisée en cours 2011-2017 avec **Entecavir + Pegasys** de L'Institut National Américain de Diabète et Maladies Rénales (NIDDK)

# DISCUSSIONS

## sur le traitement des immunotolérants

Etude de Buchmann P et al ( Vaccine 2013;31:1197):  
utiliser les vaccines thérapeutiques pour casser la tolérance;  
chez le souris vaccine composé de l'AgHBs et AgHBc et un  
adjuvant a base de saponin pour stimuler les lymphocytes T/B

Traiter les immunotolérants plus précocement, depuis  
l'enfance, au lieu d'attendre une évolution vers la cirrhose  
ou le cancer, peut être un abord plus cout-efficent  
et c'est la leçon apprise du SIDA.

## Cas Clinique -14

- La patiente est depuis 2 ans sous traitement avec Ténofovir;
- ADN-VHB est indétectable après 18 mois de traitement
- Séroconversion de l'Ag HBe en anti HBe à 12 mois
- Ag HBs quantitatif=5000 (en décline chaque an), anti HBs<3
- ALT= 20 UI/l (chaque 6 mois),
- Fibroscan (Fo, tout les deux ans)
- Echographie inchangée, AFP normale ( 1/ an)
- Créatinine normale, niveau P/Ca normal

## **Cas Clinique- 15**

**La patiente est enceinte-quelle sera votre attitude?**

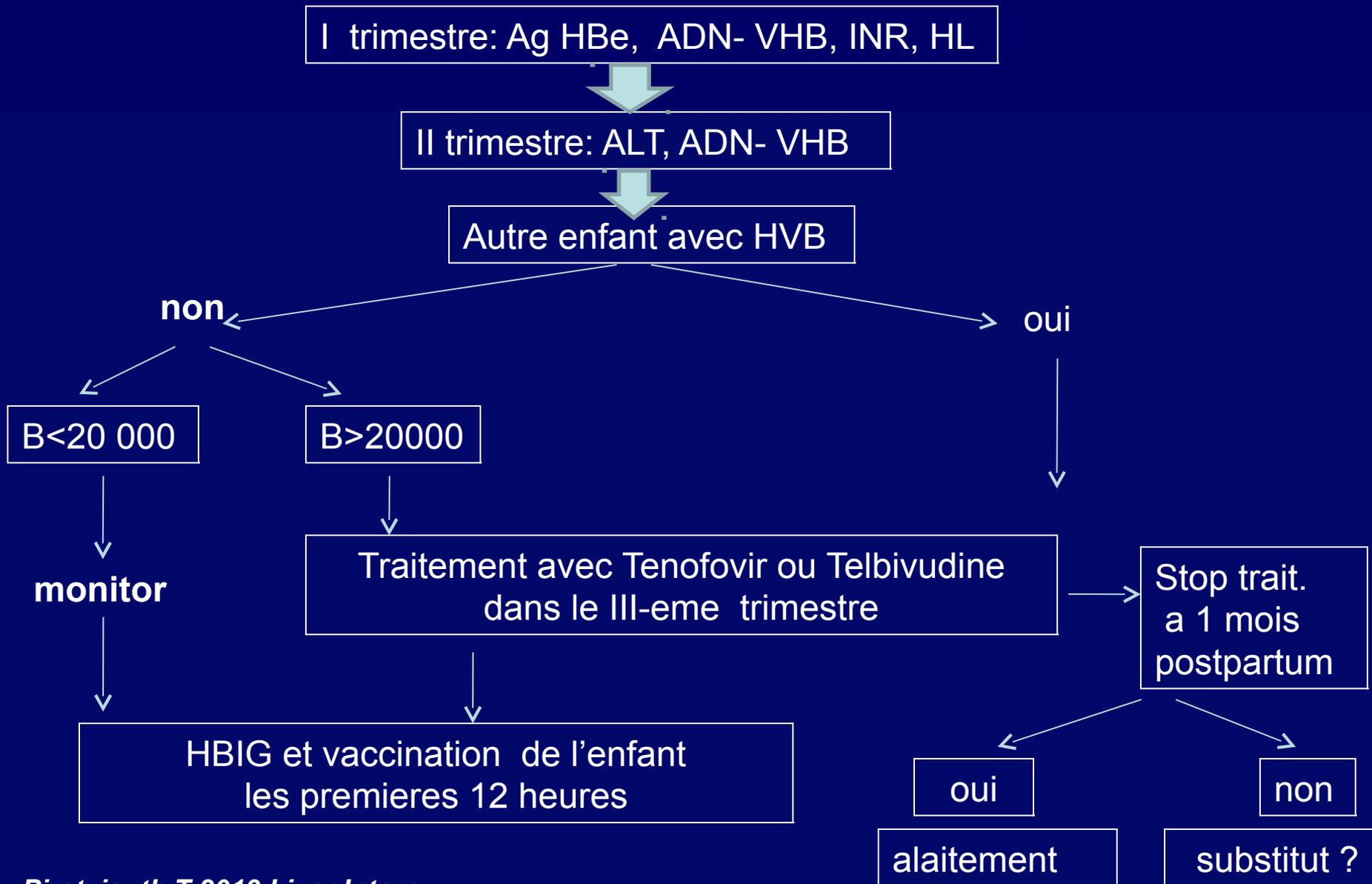
- 1. Arrêter le Ténofovir**
- 2. Changer sur Telbivudine**
- 3. Continuer le Ténofovir , associé à la sérovaccination dans les 12 heures après la naissance de l'enfant**
- 4. Le traitement prévient la transmission verticale**
- 5. Allaitement maternel déconseillé**
- 6. Vérifier l'efficacité de la vaccination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

# Cas Clinique- 16

La patiente est enceinte-quelle sera votre attitude?

1. Arrêter le Ténofovir
2. Changer sur telbivudine
3. Continuer le Ténofovir , associé à 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 toujours 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 a risque de transmission, ou de cancer, ou avec des maladies associées qui impose des traitements immunosuppresseurs, le Ténofovir est le meilleur choix.**
- **Aujourd'hui la stratégie préférée pourrait être le traitement précoce dans les phases précliniques, même des immunotolérants, car les études sur les enfants traités démontrent qu'une rupture précoce de la tolérance induit de meilleurs résultats.**