27èmes
Journées de
Formation Continue

JFHOD 2009
19-22 mars 2009
Palais des congrès PARIS

Professeur Stanislas POL

Hépatite B : qui ne pas traiter ?

- Comment diagnostiquer la fibrose de l'hépatite B
- Comment interpréter un résultat virologique
- Comment interpréter le chiffre des transaminases

Conflits d'intérêts

- Laboratoire SCHERING PLOUGH
- Laboratoire ROCHE
- Laboratoire GILEAD
- Laboratoire BMS
- Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM
- Laboratoire TIBOTEC
- Laboratoire GSK

Hépatites B: qui ne pas traiter?

Stanislas Pol
Unité d'Hépatologie & Inserm U-567
Hôpital Cochin, Paris, France

Histoire naturelle du VHB

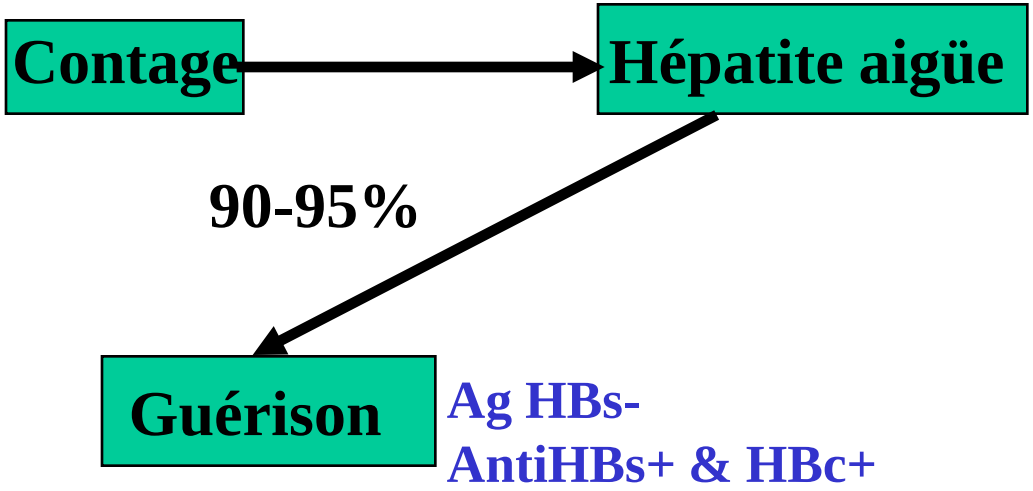
Contage → **Hépatite aigüe**

IgM anti-HBc
(Ag HBs+)

70% asymptomatique
30% symptomatique
1% fulminante → **TH**

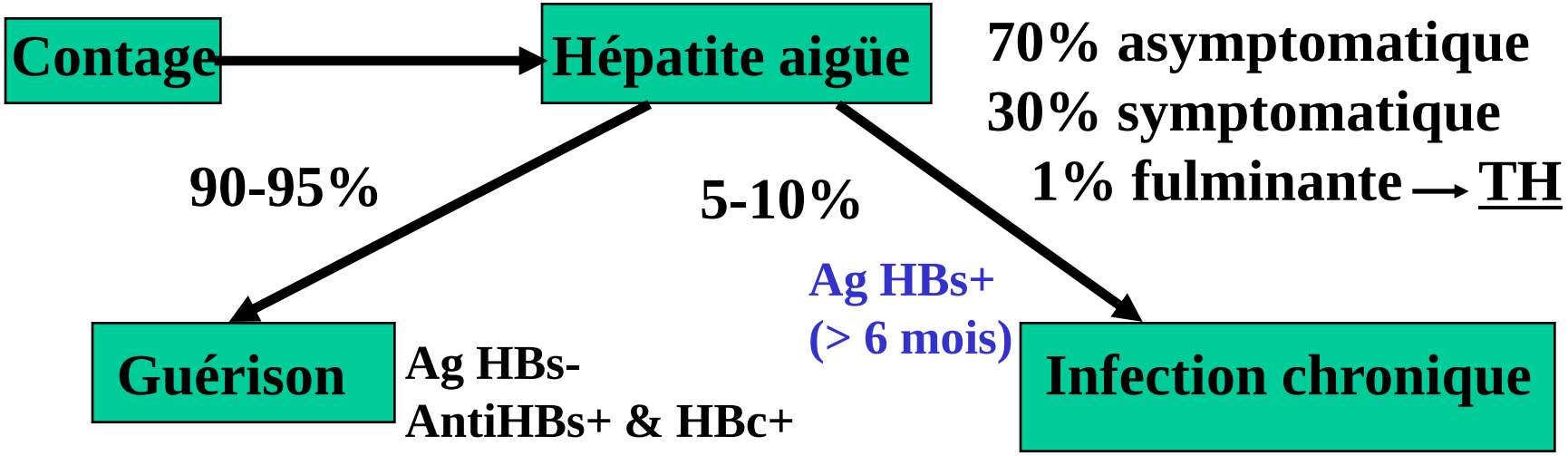
Pas de traitement antiviral au stade aigu de l'infection sauf: - dans les formes sévères
- dans les formes prolongées: persistance de l'ADN viral B 3 mois après le diagnostic (?)

Histoire naturelle du VHB

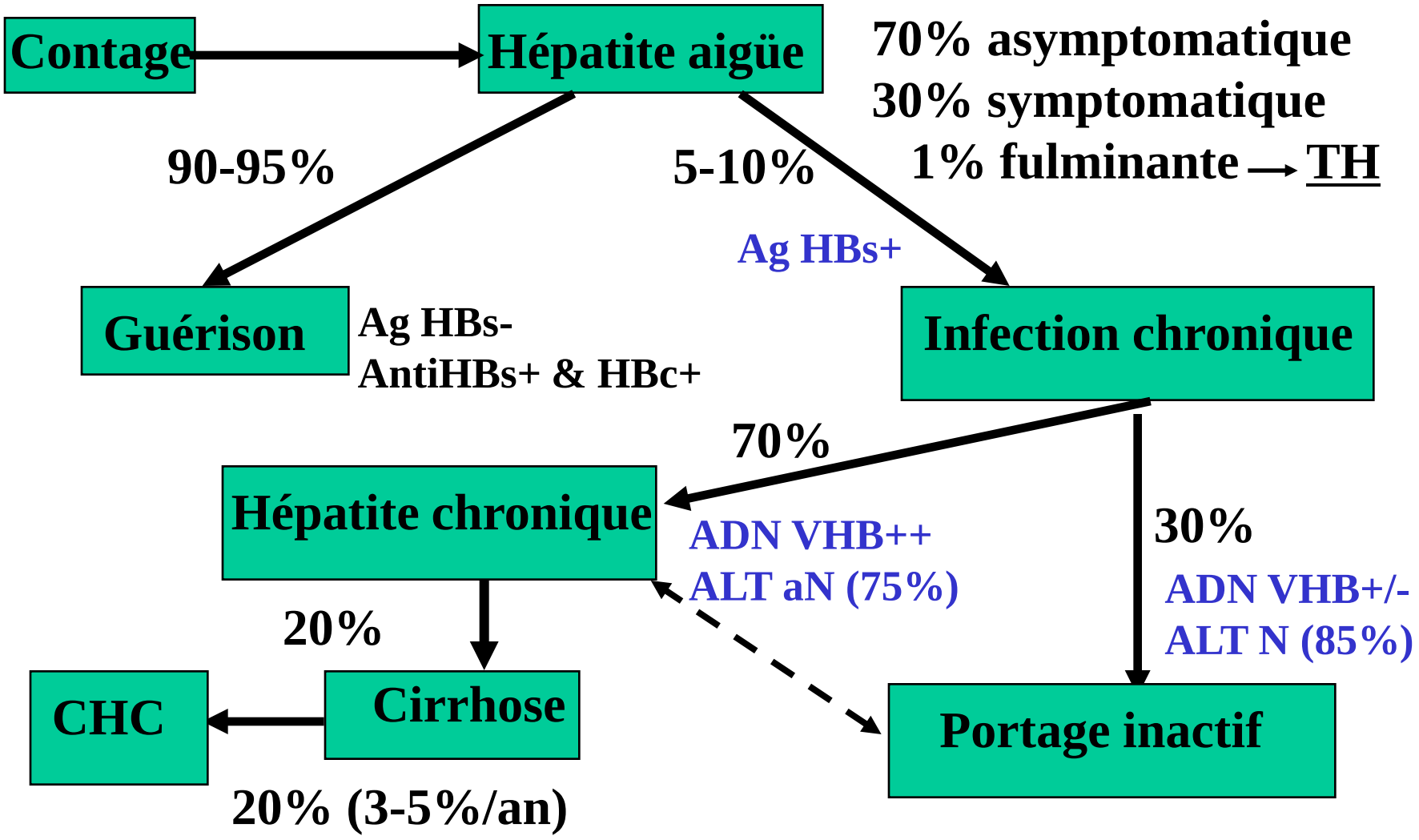


70% asymptomatique
30% symptomatique
1% fulminante → TH

Histoire naturelle du VHB

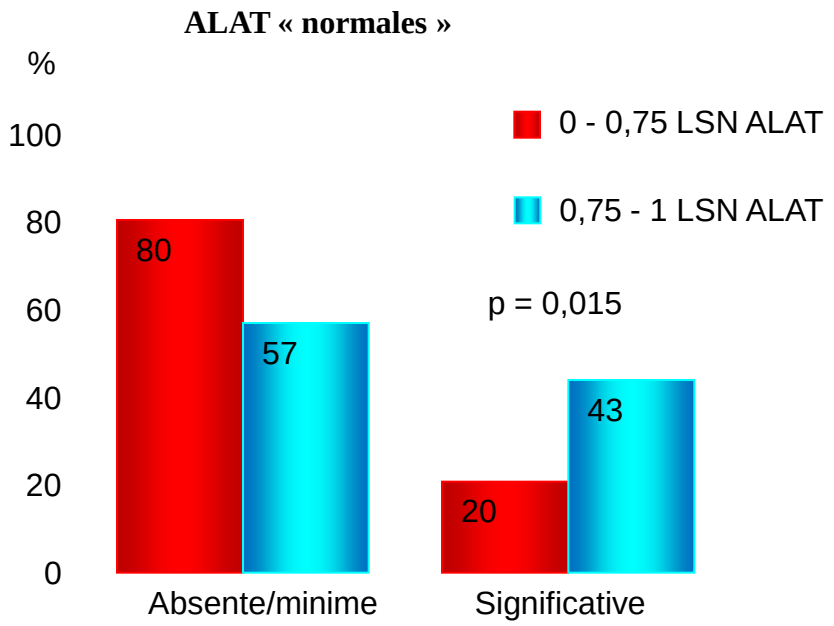


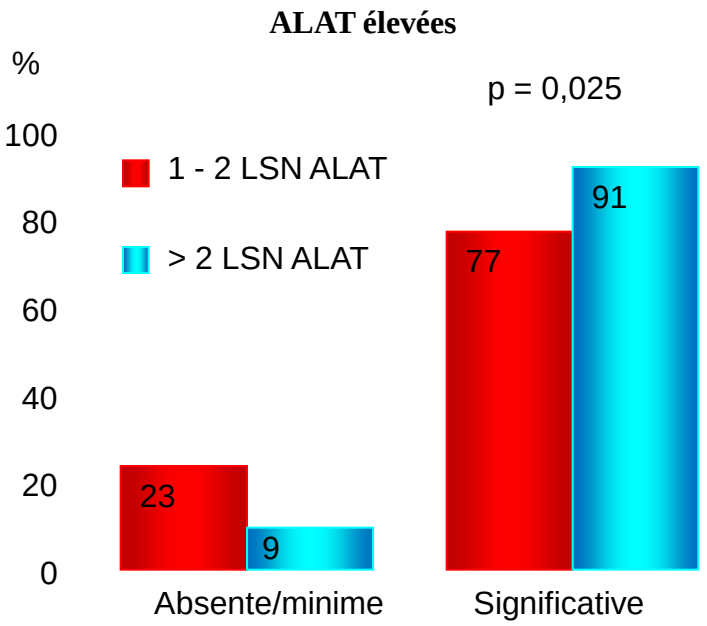
Histoire naturelle du VHB



Hépatite chronique B et transaminases normales

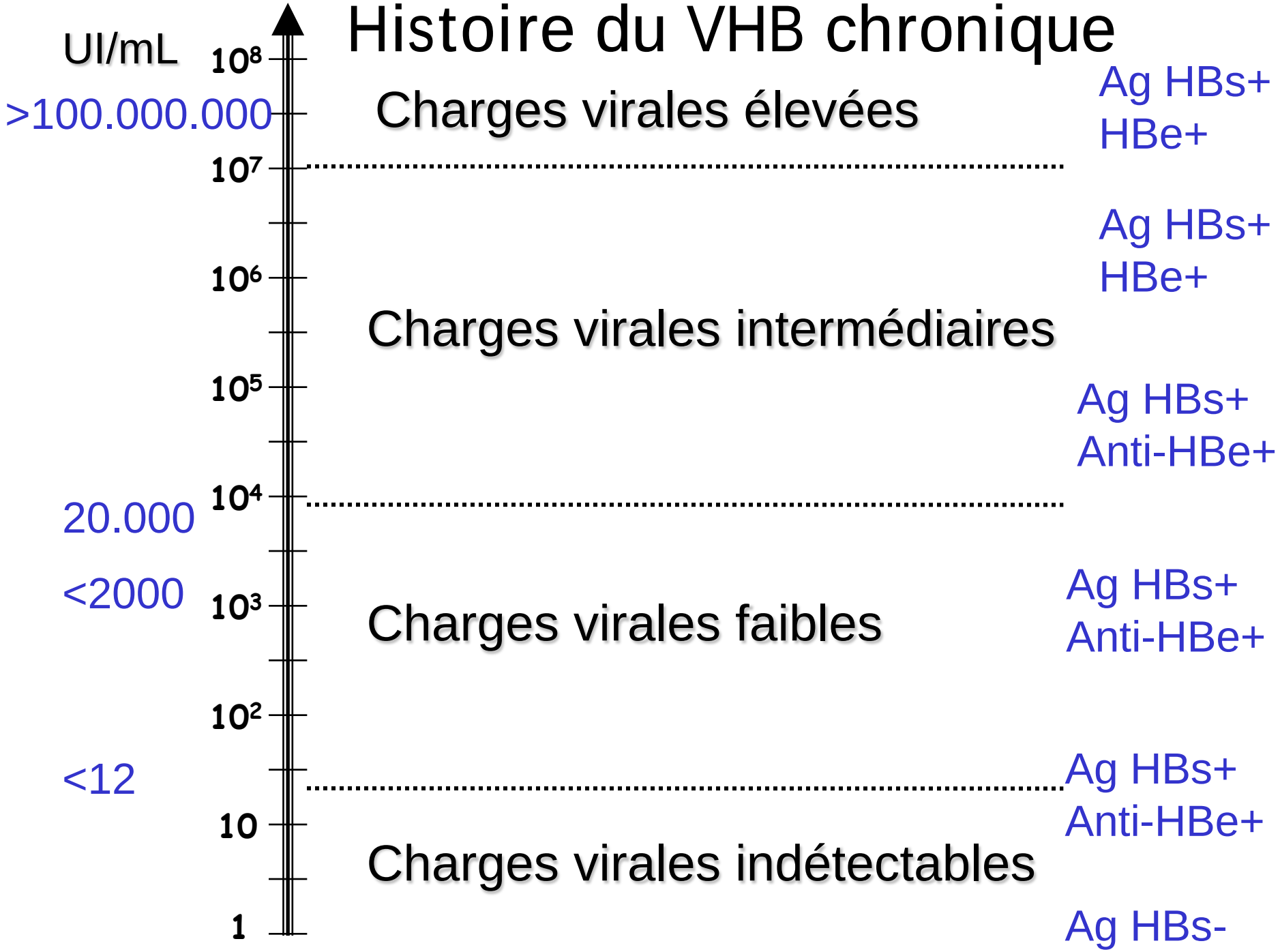
- Hépatite chronique B non traitée, virémique
- ALAT normales depuis 1 à 30 ans (139) ou élevées (135)
- Atteinte histologique significative si nécroinflammation HAI $\geq$ 4 et/ou fibrose Ishak $\geq$ 3
- Pas de corrélation entre les lésions et la charge virale, ni avec la présence de l'AgHBe



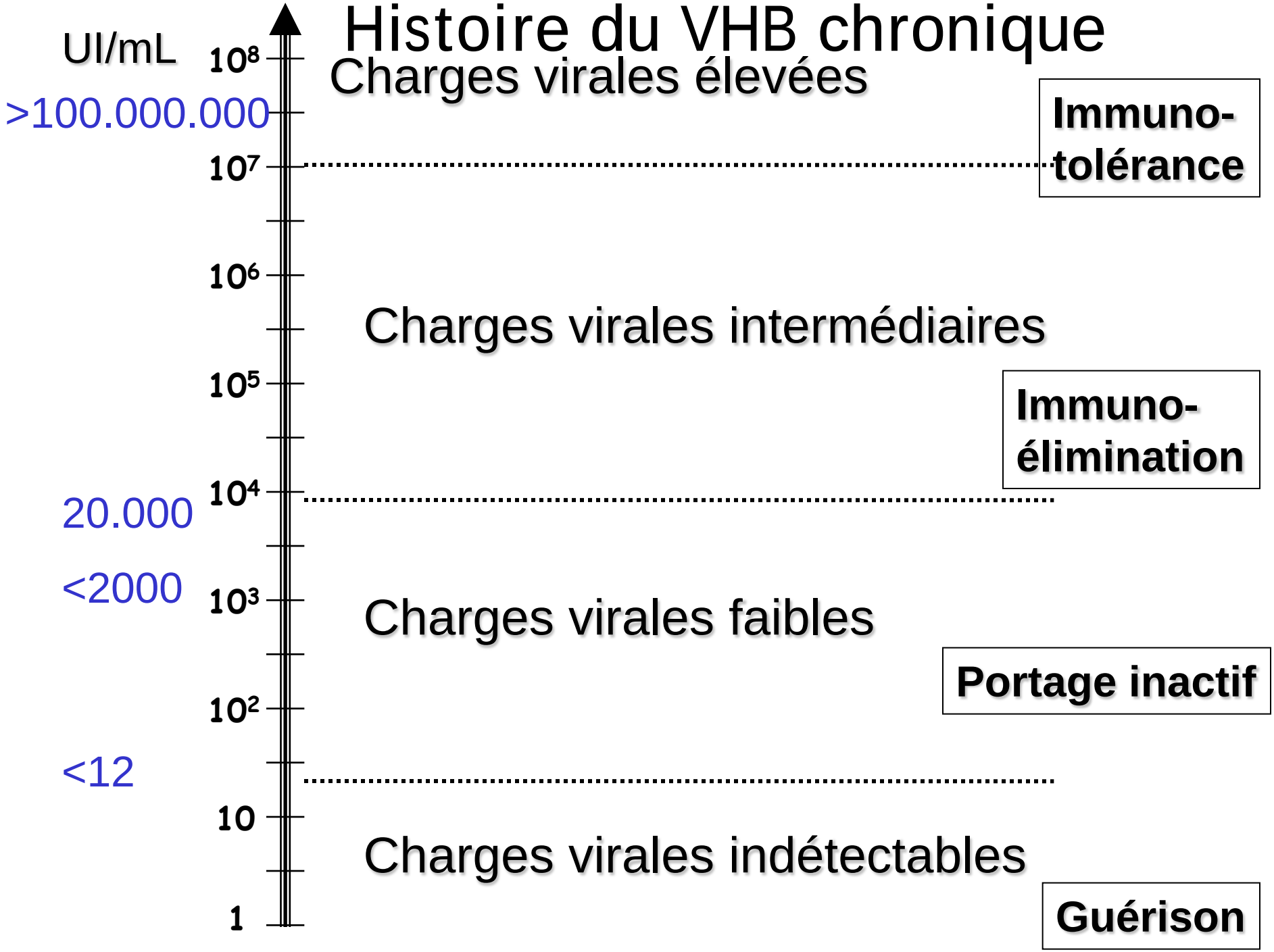


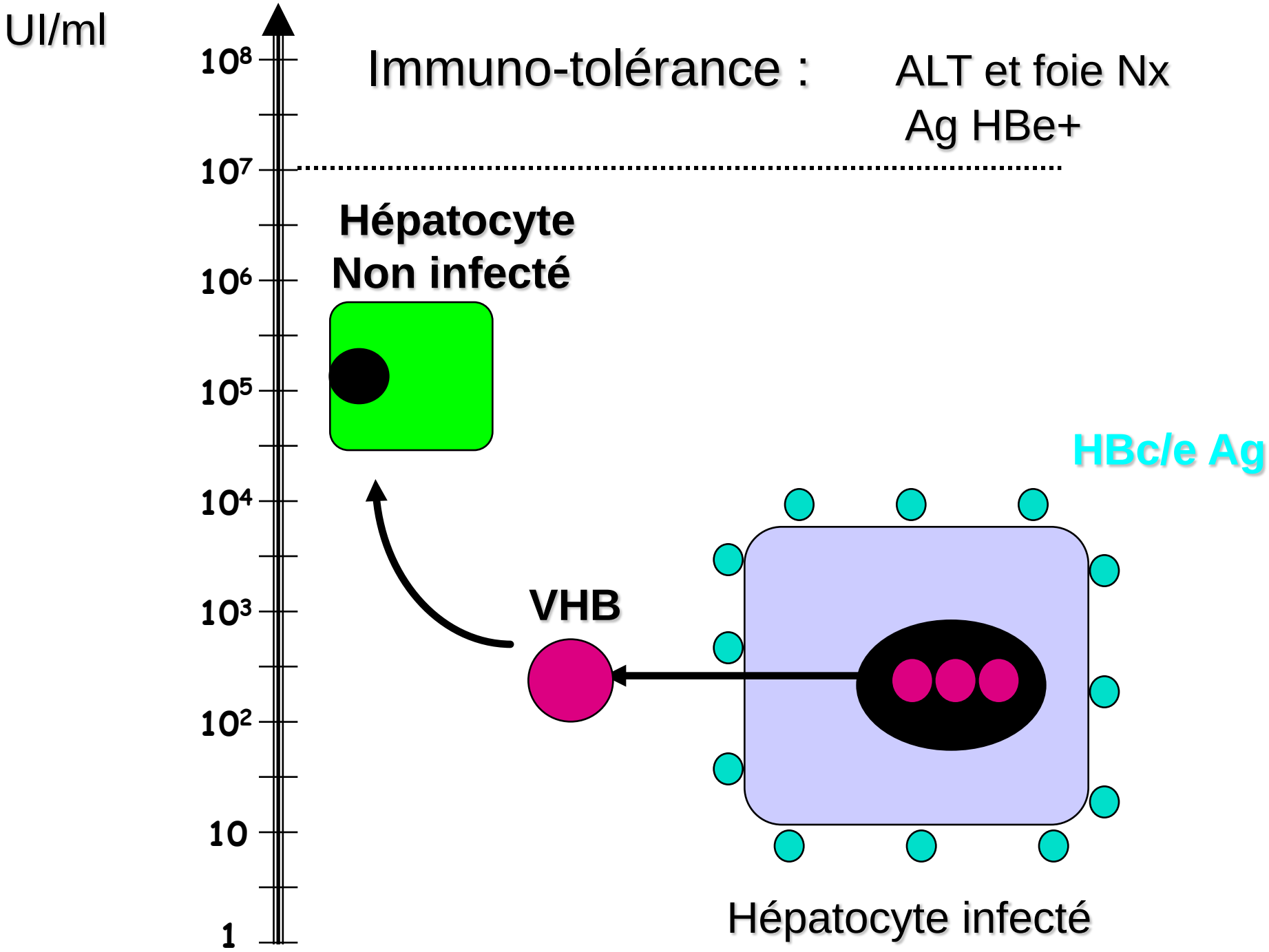
Gui H et al. AASLD 2007, Abstract 936

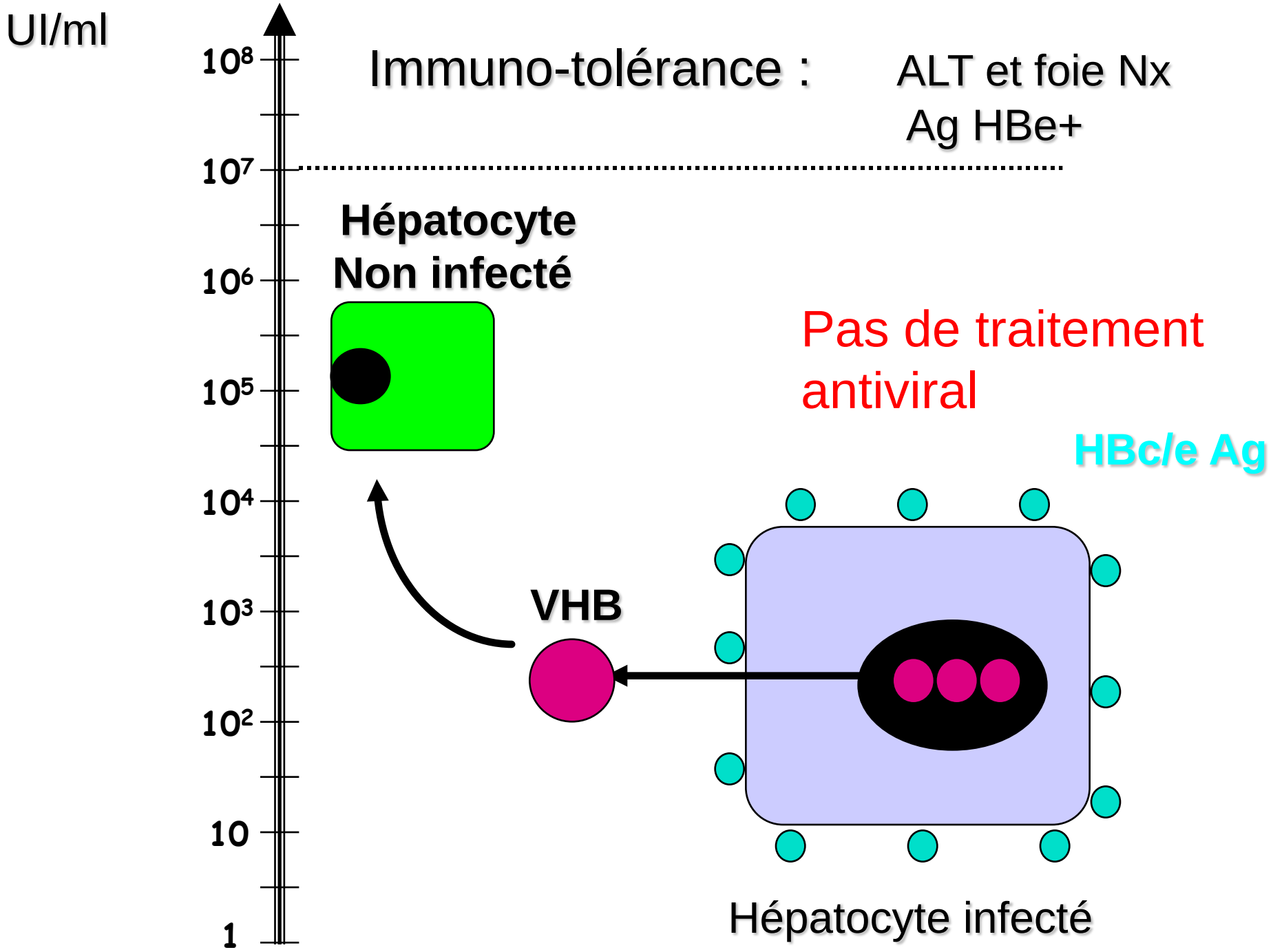
Histoire du VHB chronique

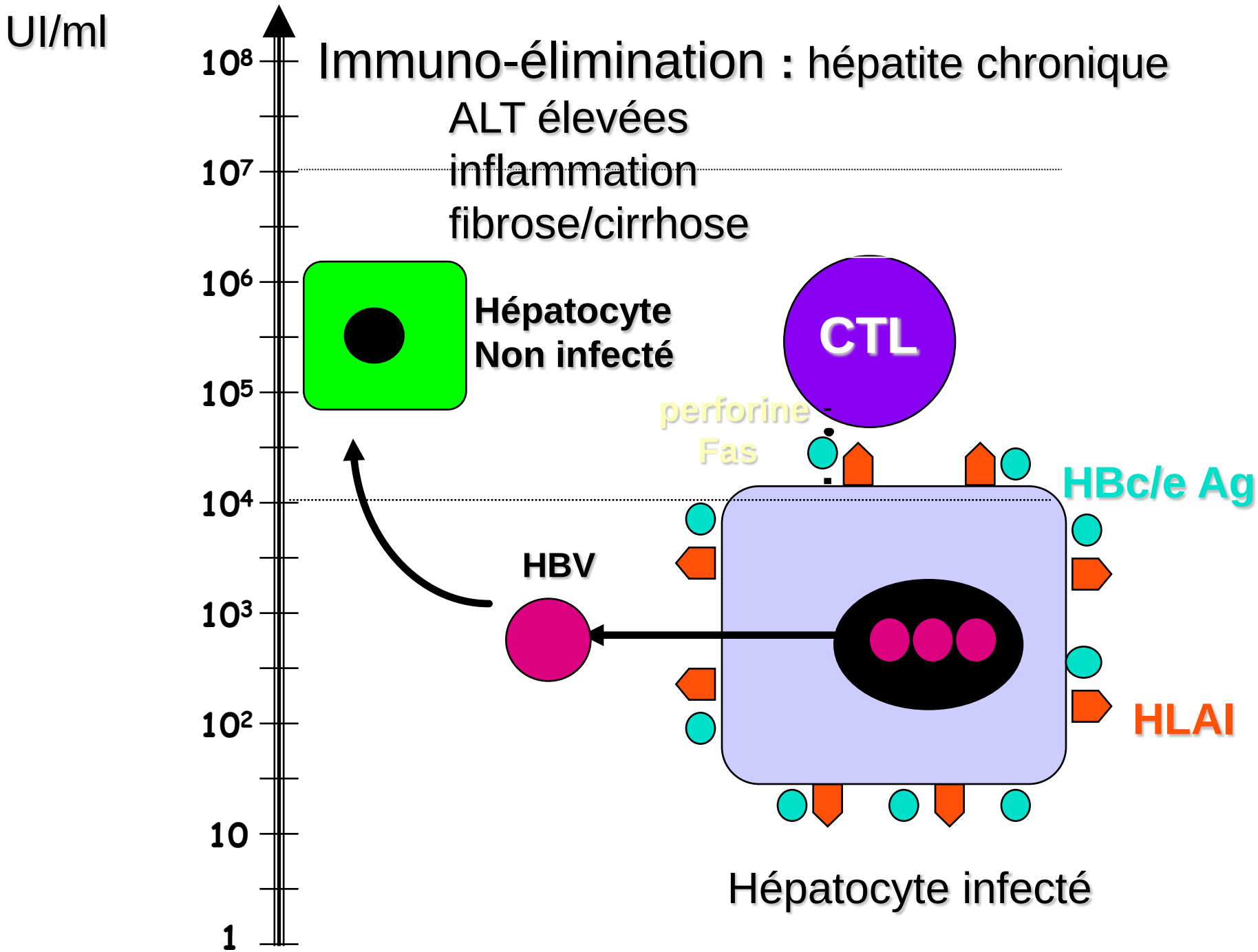


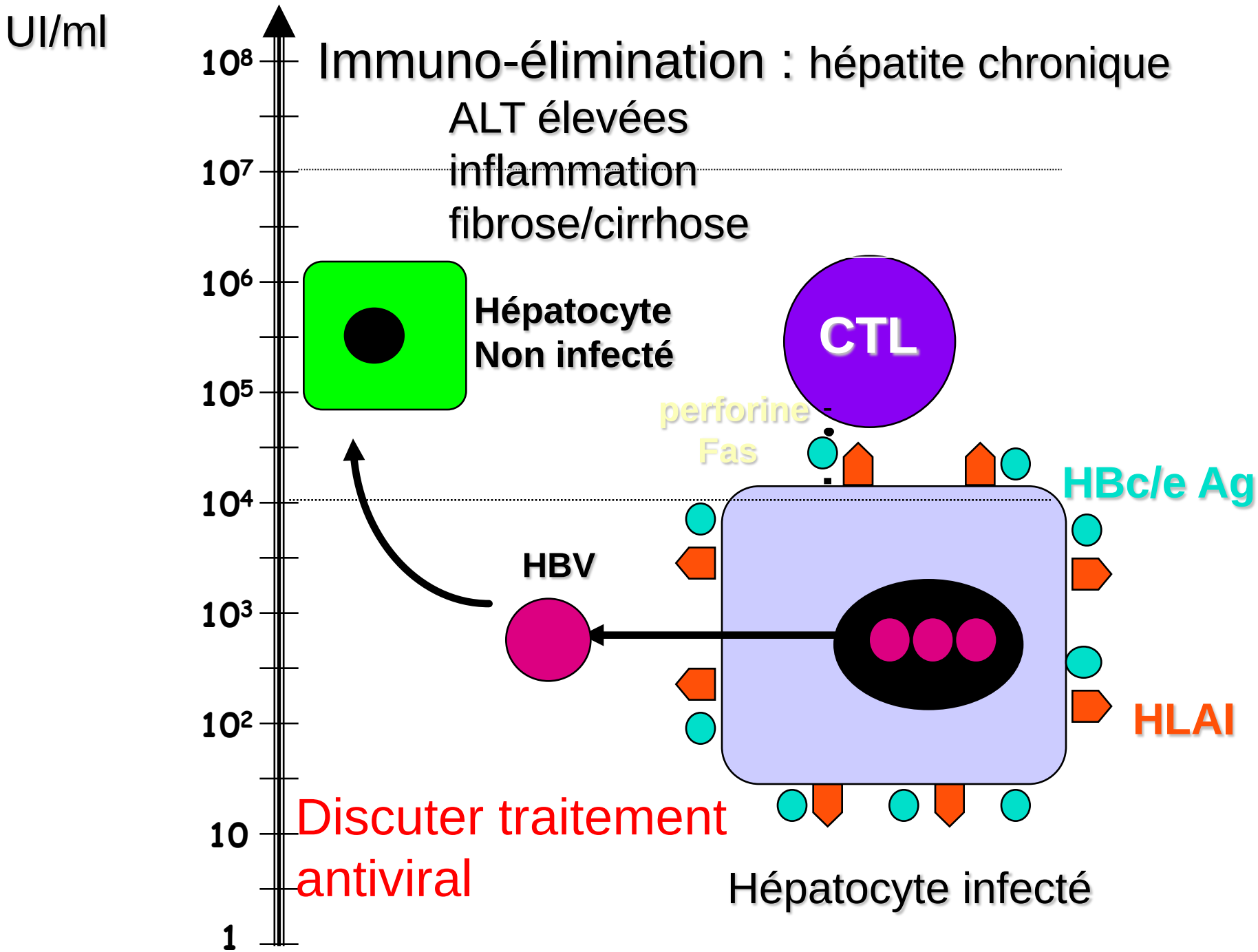
Histoire du VHB chronique

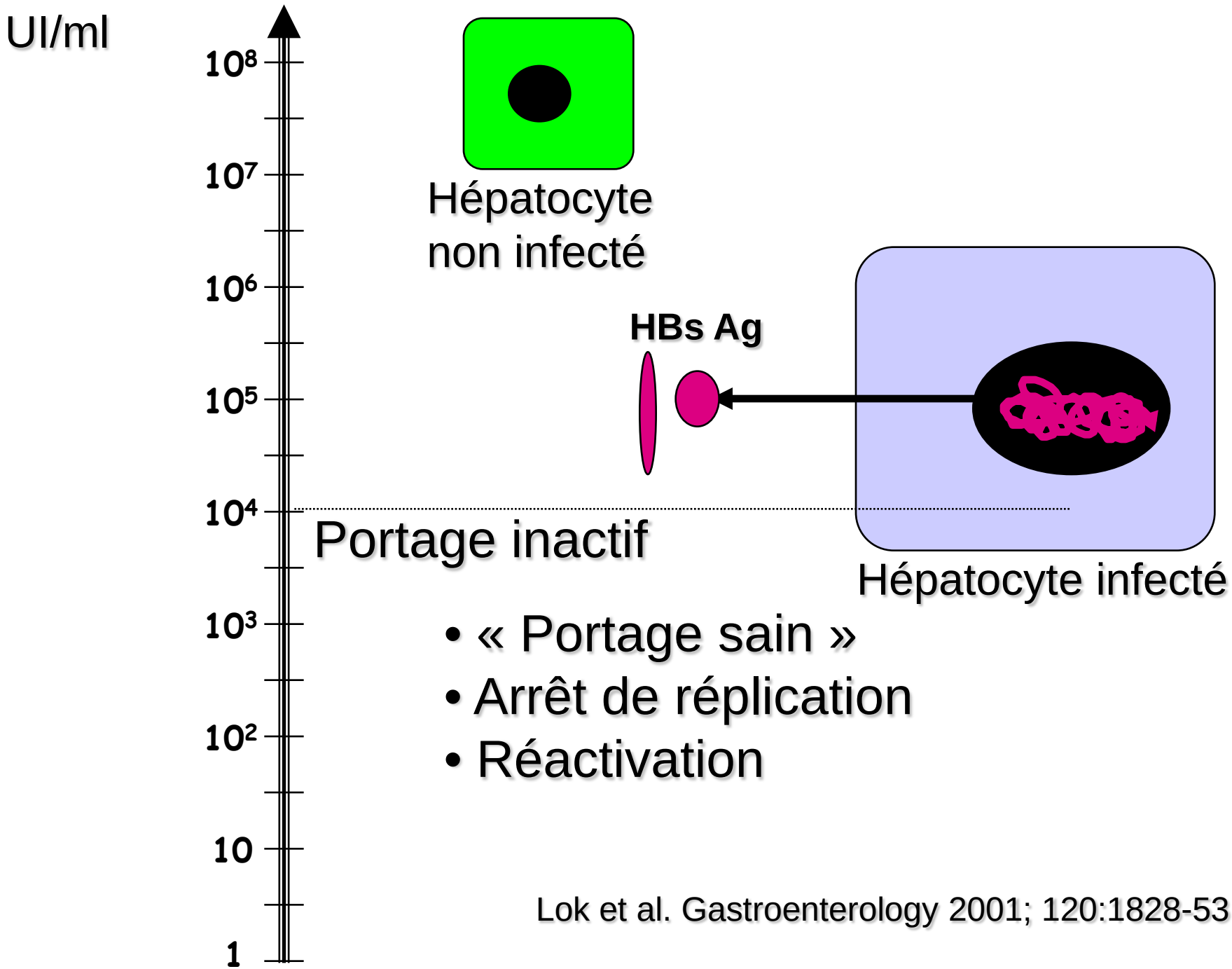



UI/ml
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
Immuno-tolérance :
ALT et foie Nx
Ag HBe+
Hépatocyte
Non infecté
HBc/e Ag
VHB
Hépatocyte infecté

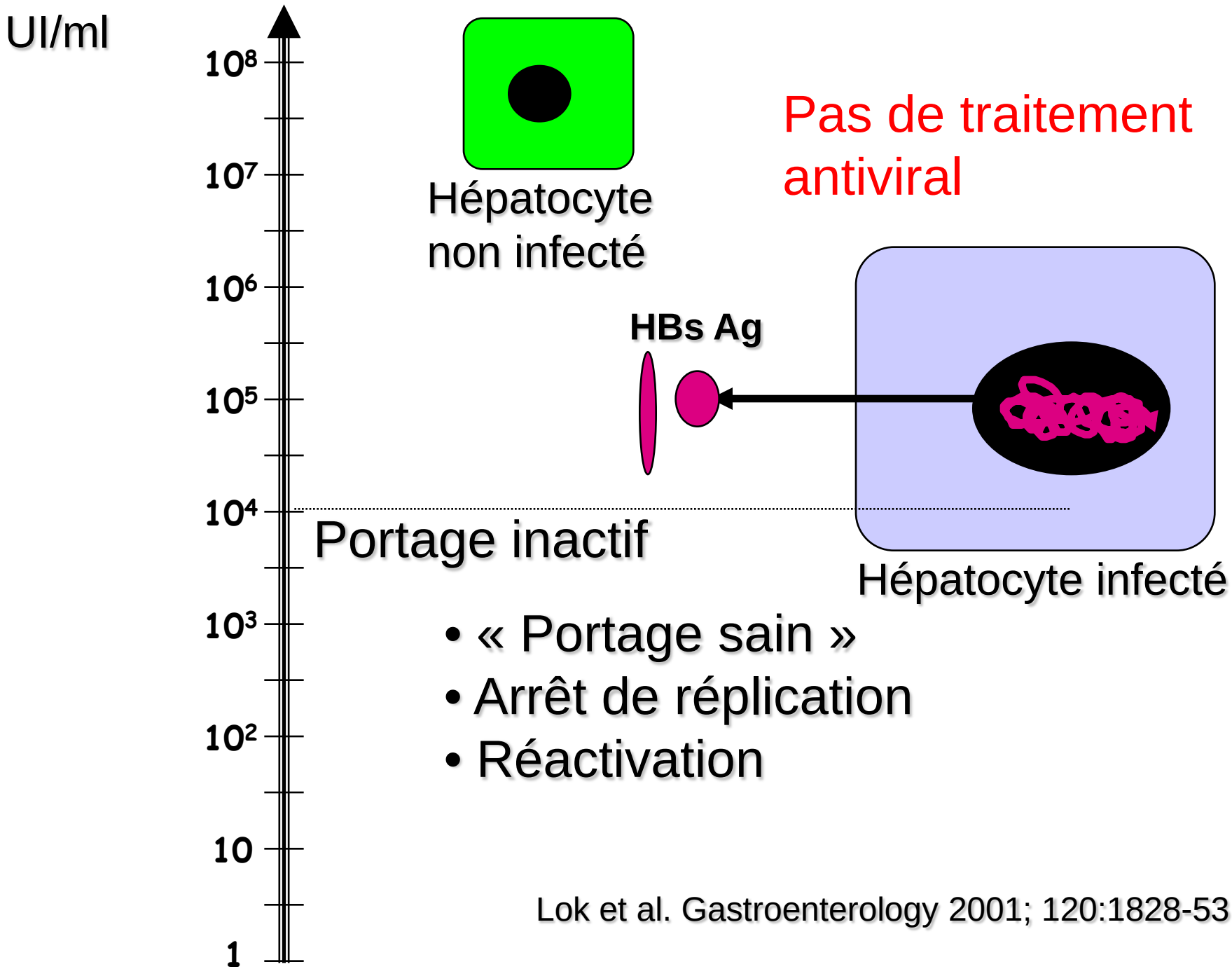

UI/ml
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
Immuno-tolérance :
ALT et foie Nx
Ag HBe+
Hépatocyte
Non infecté
Pas de traitement
antiviral
HBc/e Ag
VHB
Hépatocyte infecté


UI/ml
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
Immuno-élimination : hépatite chronique
ALT élevées
inflammation
fibrose/cirrhose
Hépatocyte
Non infecté
CTL
perforine
Fas
HBc/e Ag
HBV
HLAI
Hépatocyte infecté


UI/ml
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
Immuno-élimination : hépatite chronique
ALT élevées
inflammation
fibrose/cirrhose
Hépatocyte
Non infecté
CTL
perforine
Fas
HBc/e Ag
HBV
HLAI
Discuter traitement
antiviral
Hépatocyte infecté

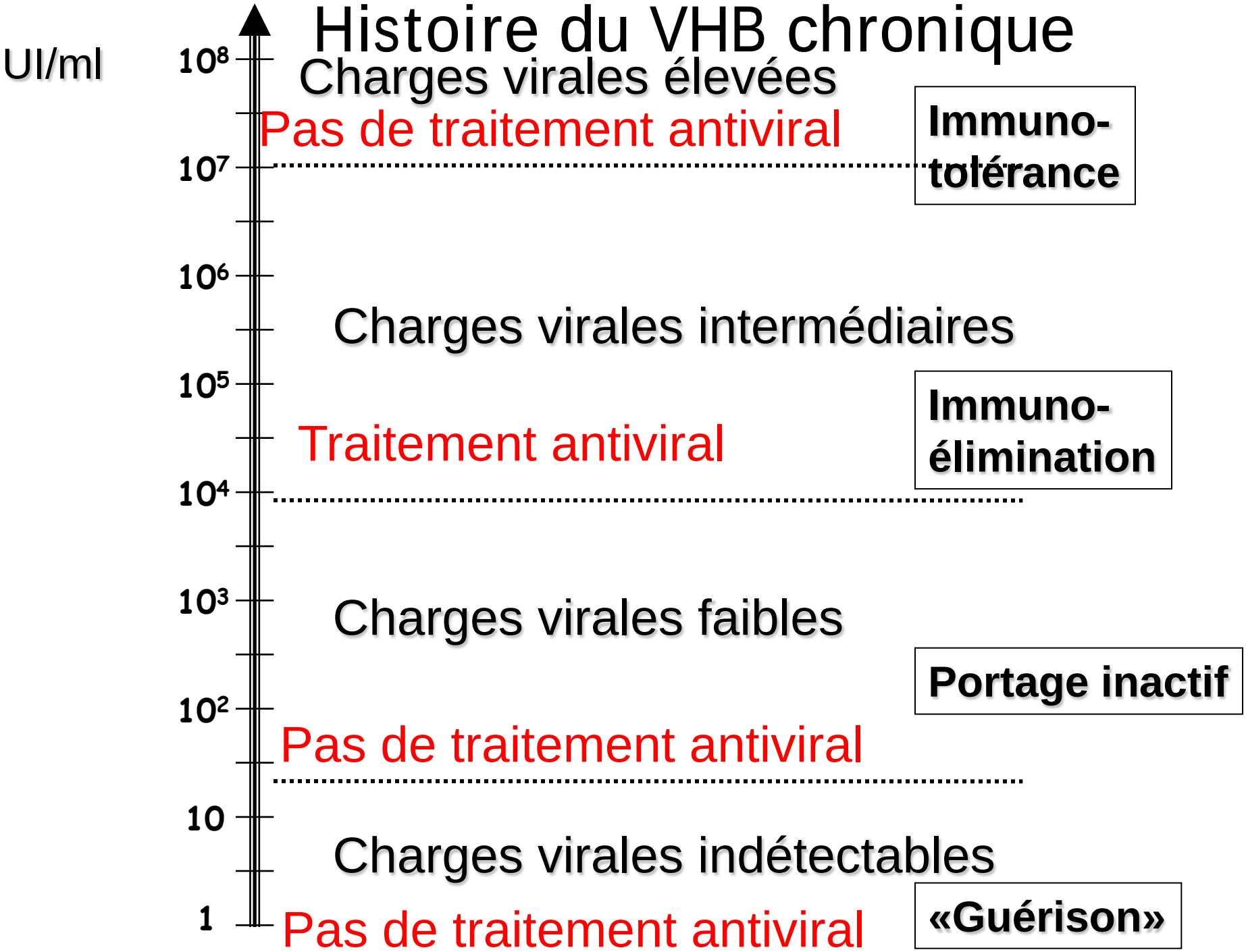


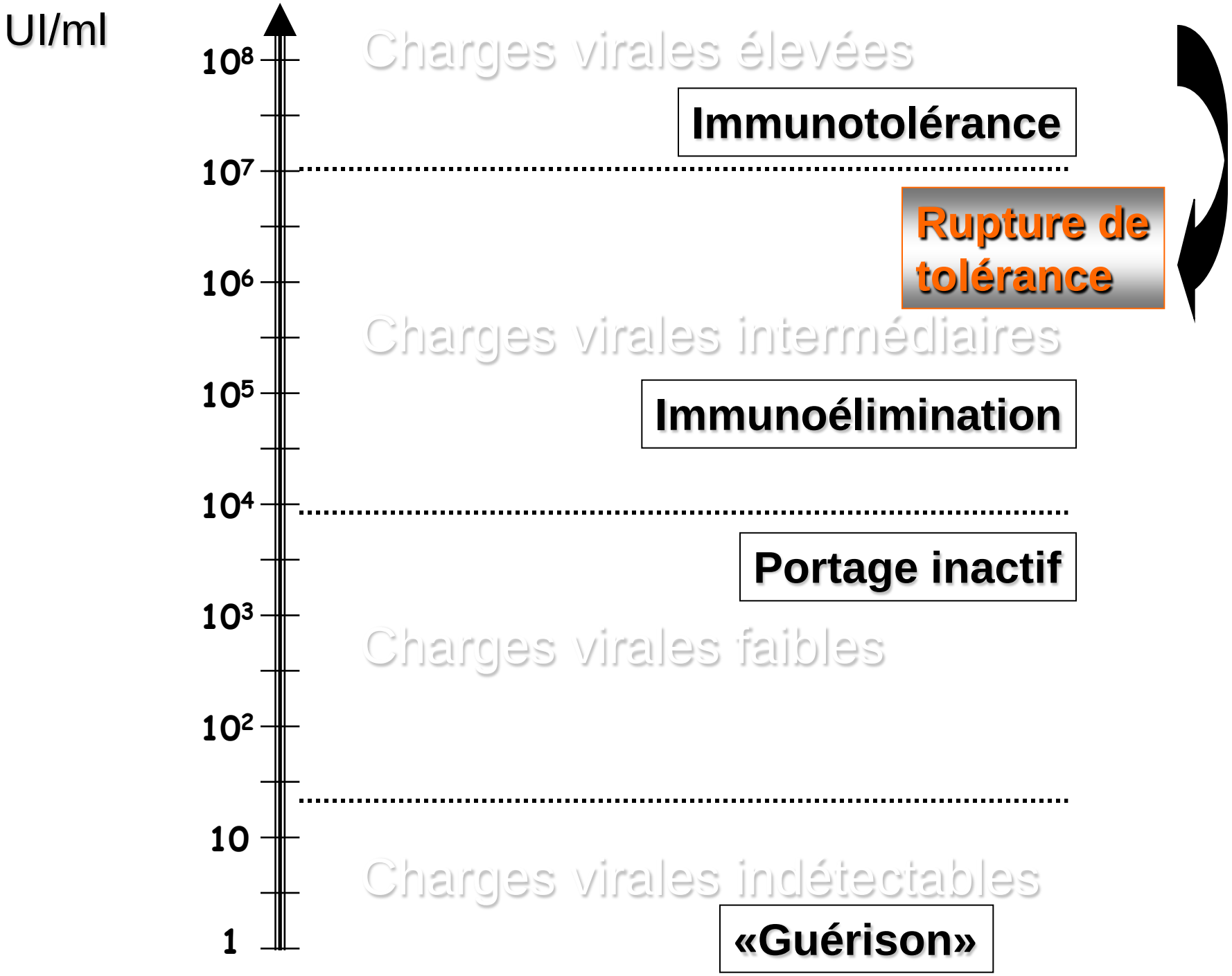
Lok et al. Gastroenterology 2001; 120:1828-53

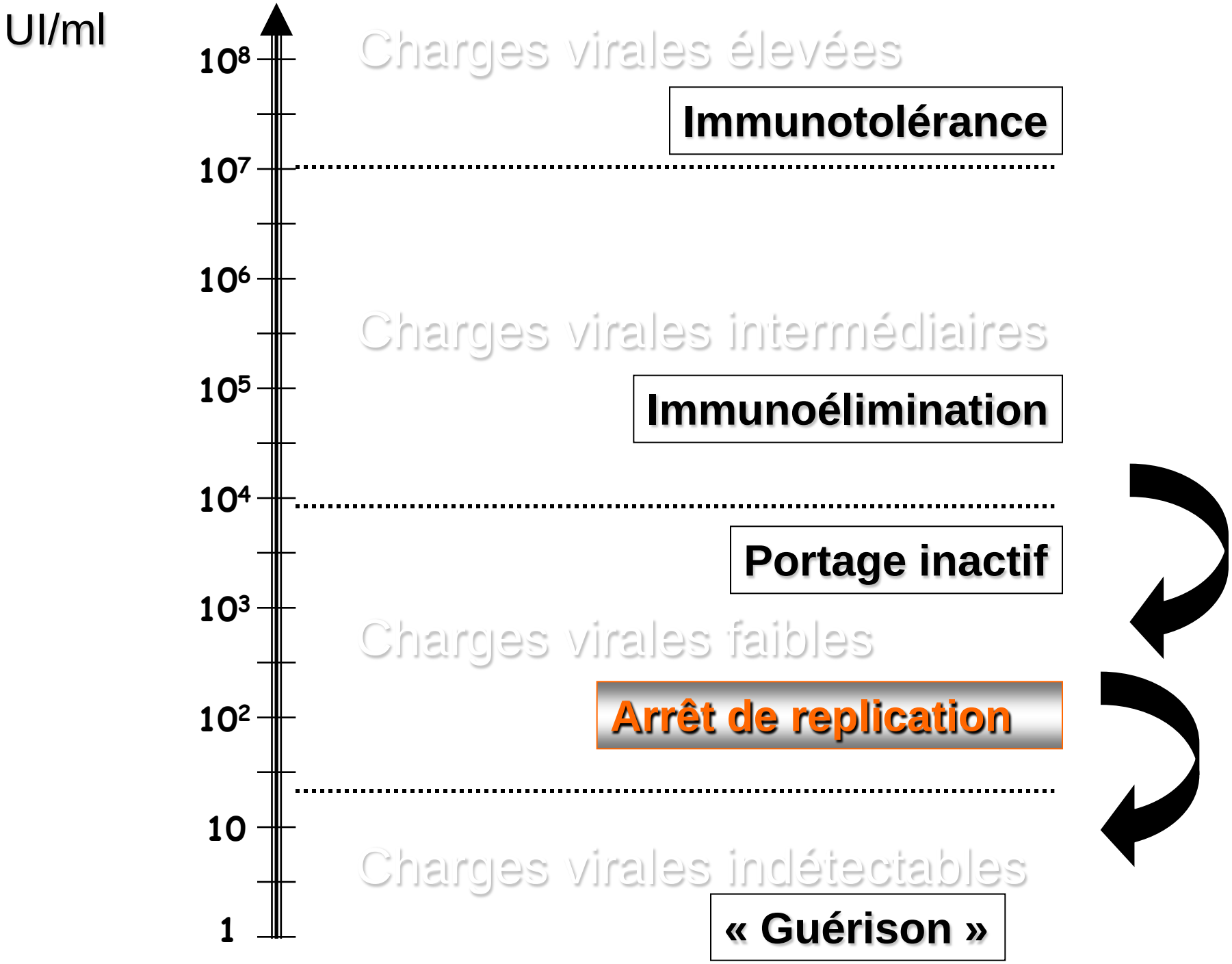


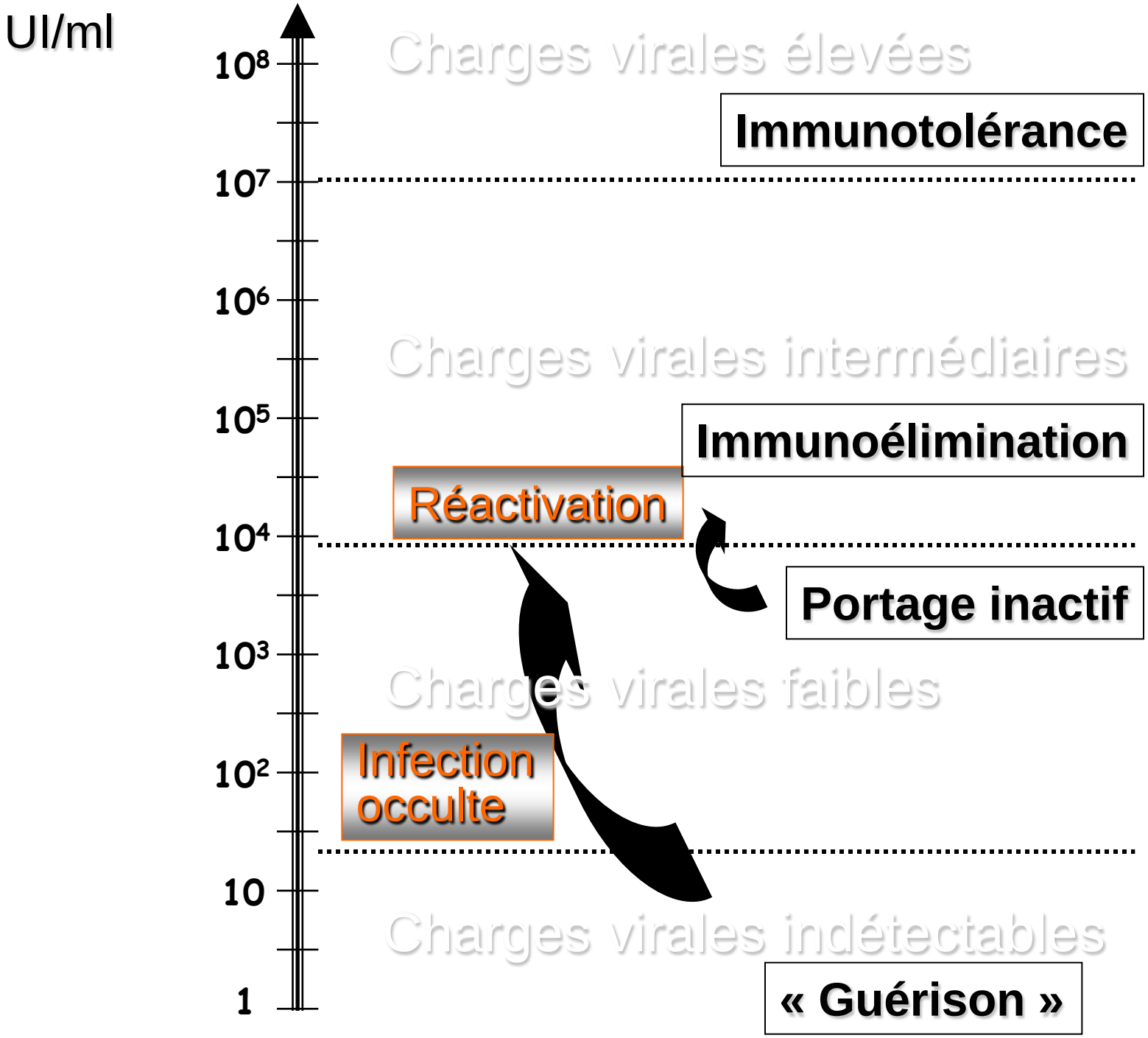
Lok et al. Gastroenterology 2001; 120:1828-53

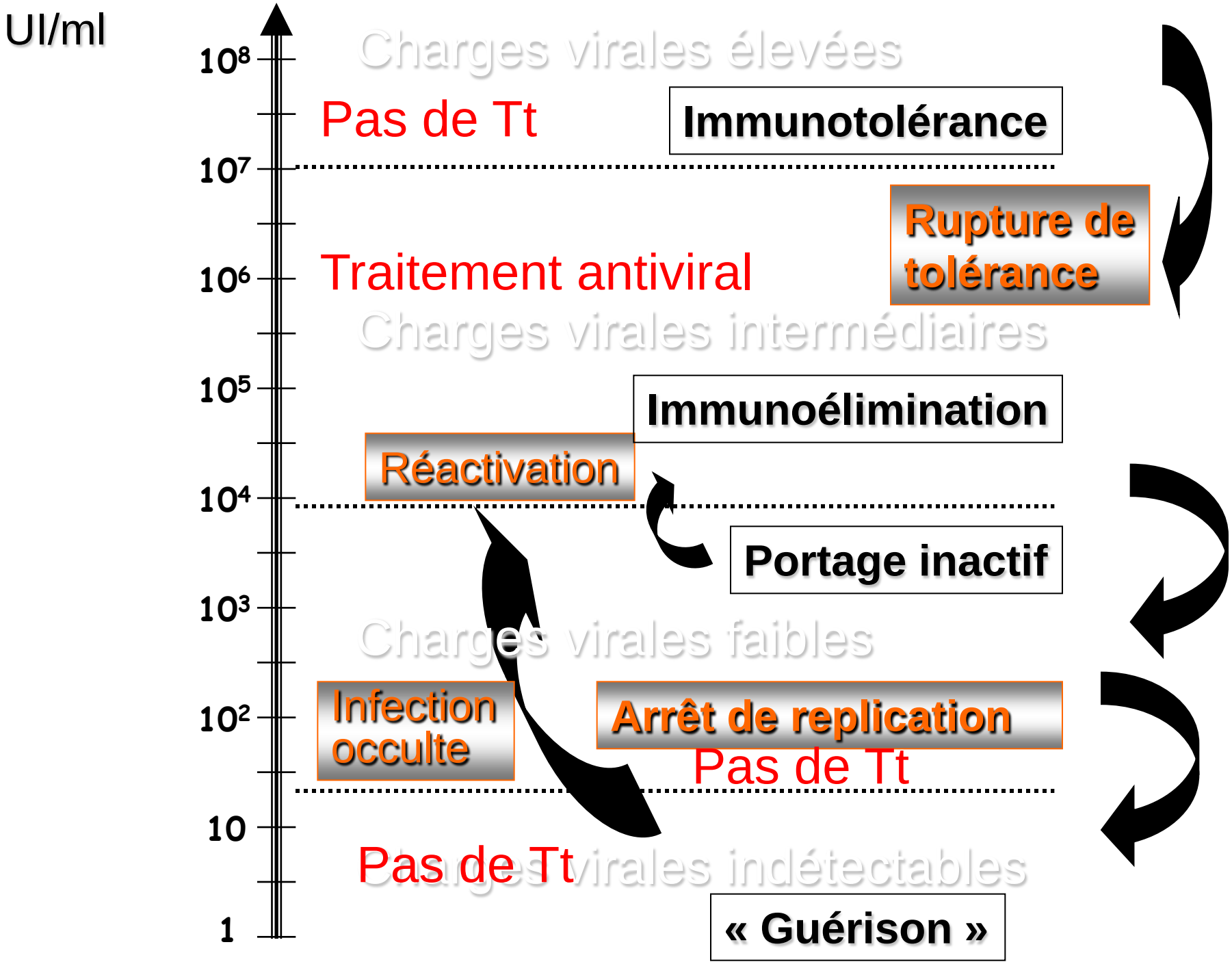
Histoire du VHB chronique



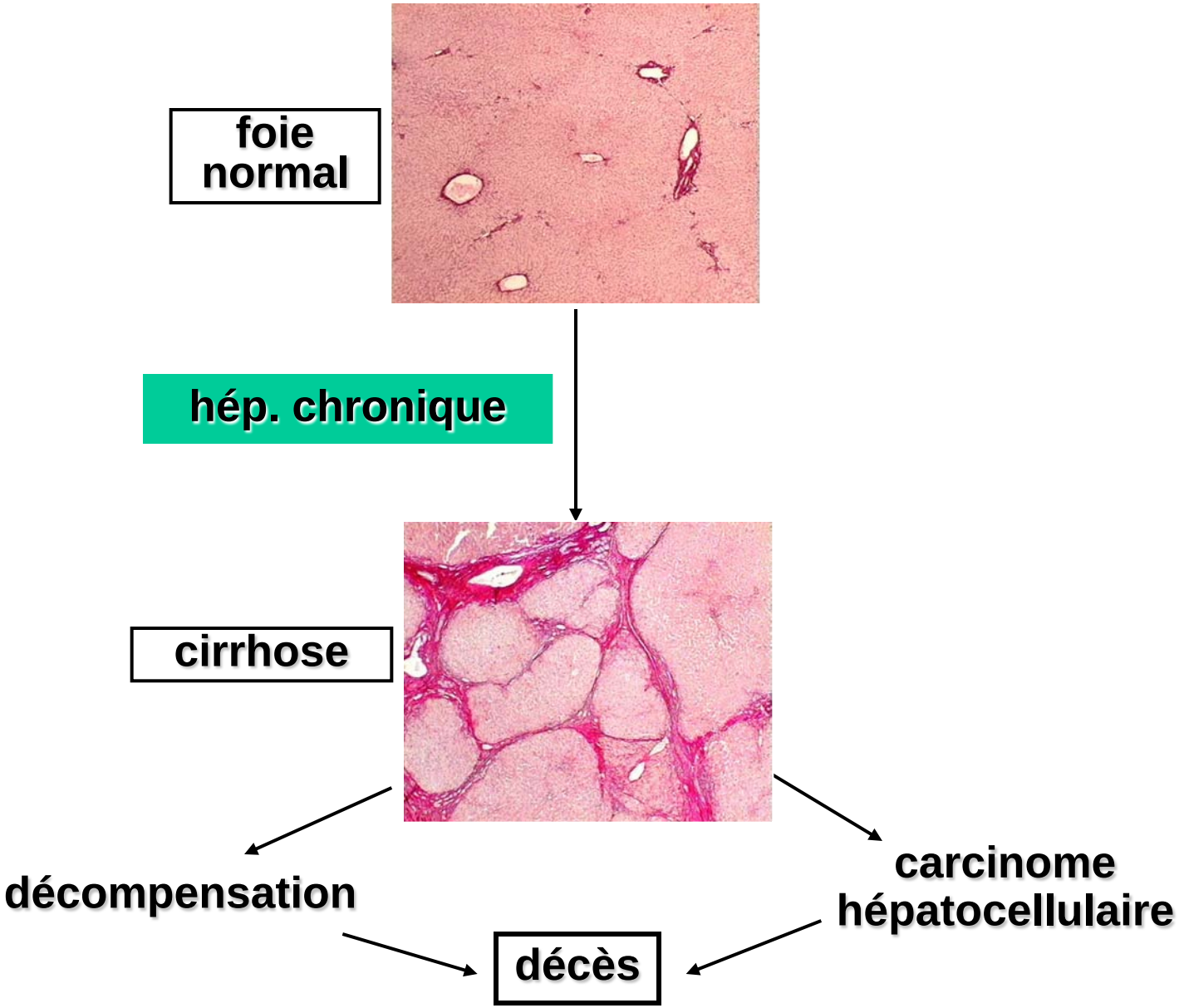

UI/ml
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
Charges virales élevées
Immunotolérance
Rupture de tolérance
Charges virales intermédiaires
Immunoélimination
Portage inactif
Charges virales faibles
Charges virales indétectables
«Guérison»


UI/ml
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
Charges virales élevées
Immunotolérance
Charges virales intermédiaires
Immunoélimination
Portage inactif
Charges virales faibles
Arrêt de replication
Charges virales indétectables
« Guérison »


UI/ml
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
1
Charges virales élevées
Immunotolérance
Charges virales intermédiaires
Immunoélimination
Réactivation
Portage inactif
Charges virales faibles
Infection occulte
Charges virales indétectables
« Guérison »

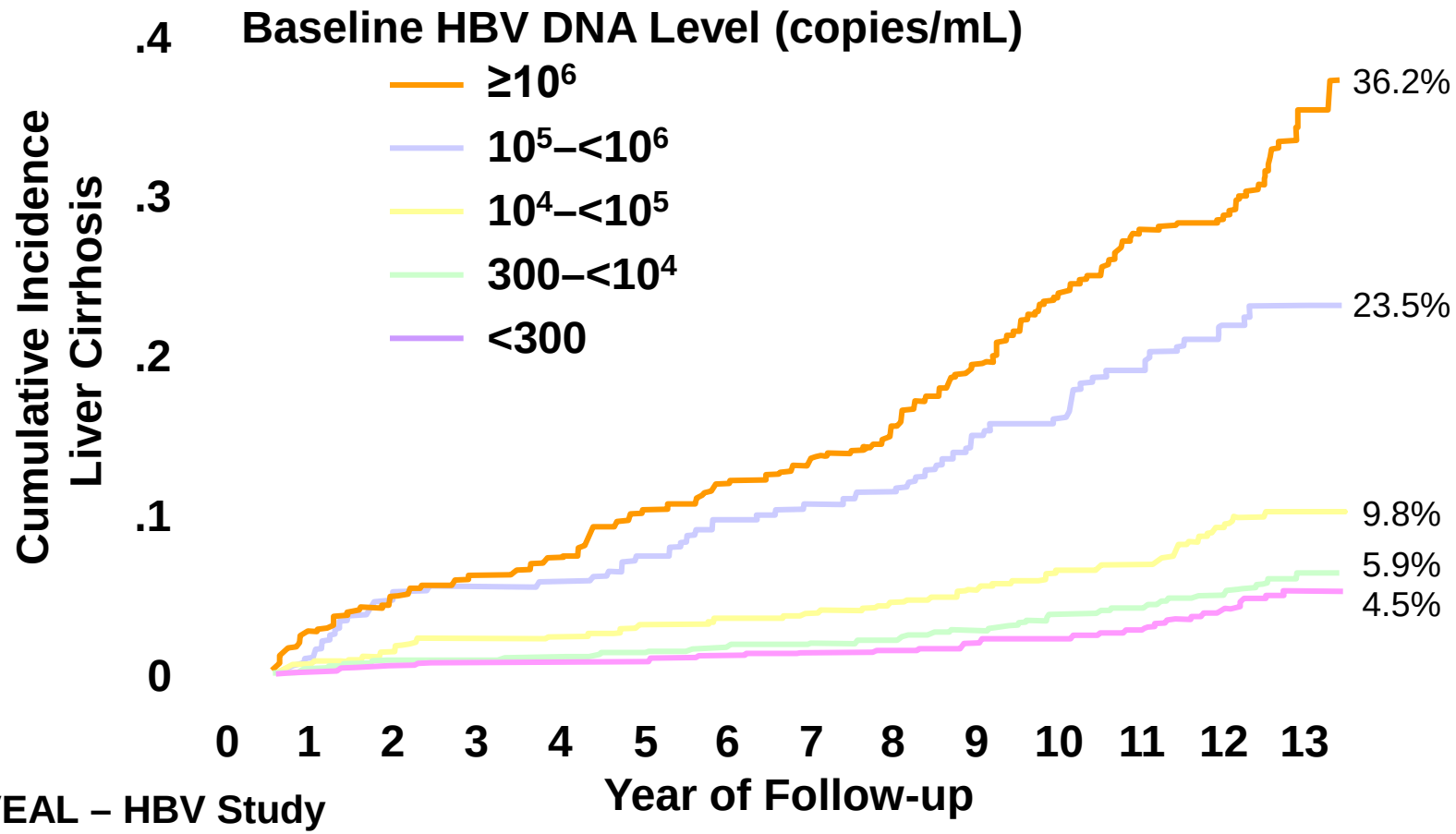

UI/ml
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
10
1
Charges virales élevées
Pas de Tt
Immunotolérance
Rupture de tolérance
Traitement antiviral
Charges virales intermédiaires
Immunoélimination
Réactivation
Portage inactif
Charges virales faibles
Infection occulte
Arrêt de replication
Pas de Tt
Pas de Tt
Charges virales indétectables
« Guérison »

Histoire naturelle des hépatites virales



Influence de la réplication sur la morbidité

All participants (N=3,582)



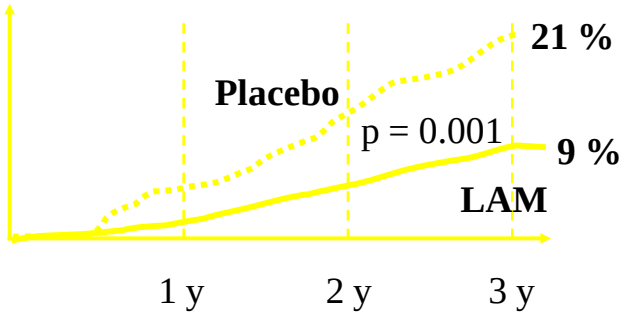
REVEAL – HBV Study

Iloeje UH, et al. Gastroenterol. 2006; 130:678–686

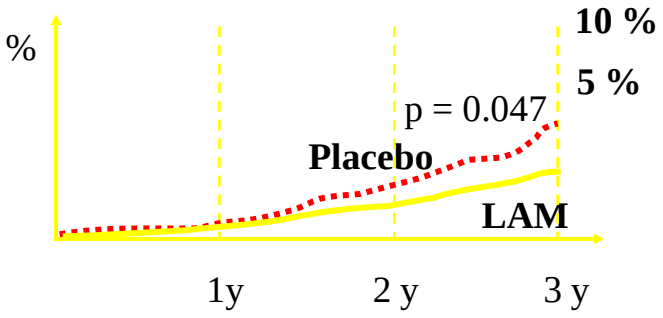
Bénéfices associés à la virosuppression

Randomized study of lam. vs placebo in 651 patients with HBV-related severe fibrosis (Ishak ≥ 4)

ITT disease progression

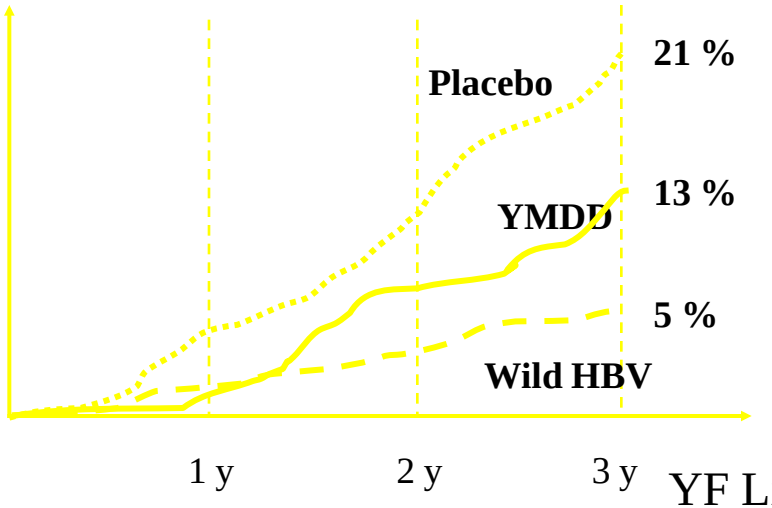


Hepatocellular carcinoma



ITT disease progression

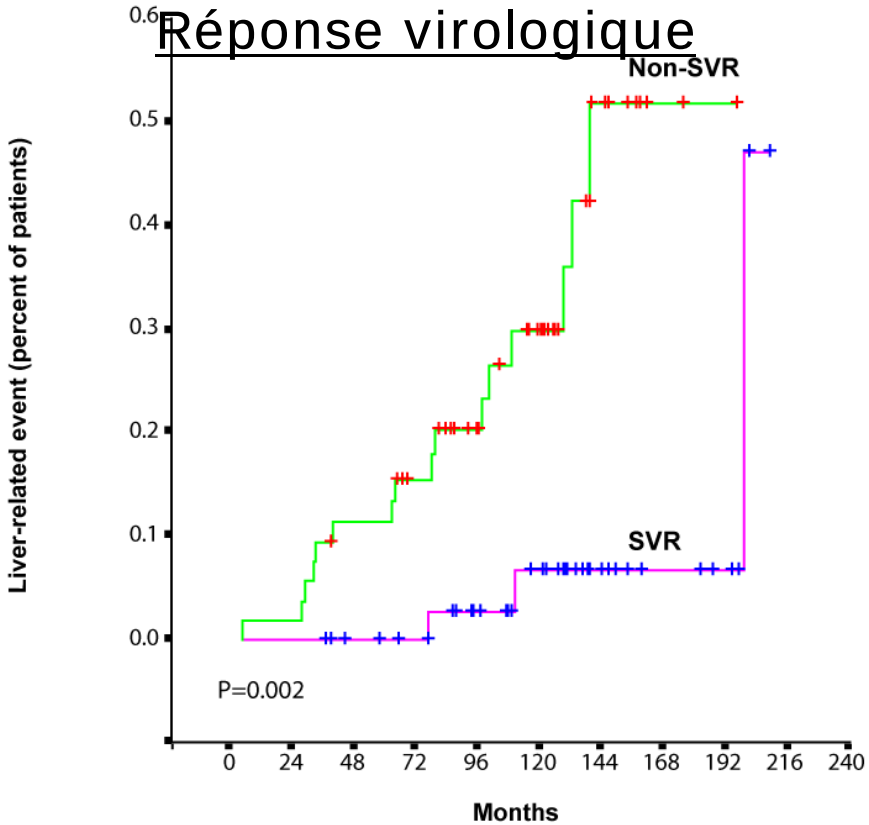
Placebo n = 215
YMDD n = 209 (49 %)
Wild type n = 221



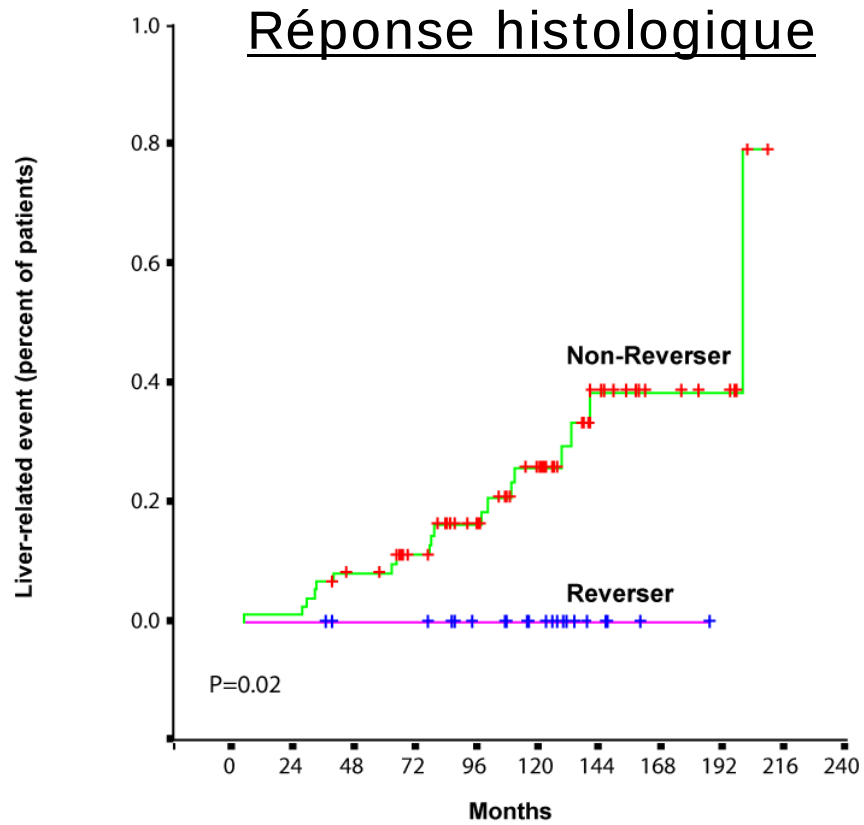
YF Liaw et al, N Engl J Med 2005

Réversibilité des cirrhoses
Impact sur la morbidité

(Hémorragie digestive, ascite, encéphalopathie, CHC)



Number at risk									
Non-SVR	56	55	47	39	31	19	6	2	1
SVR	44	43	40	36	29	19	11	7	3



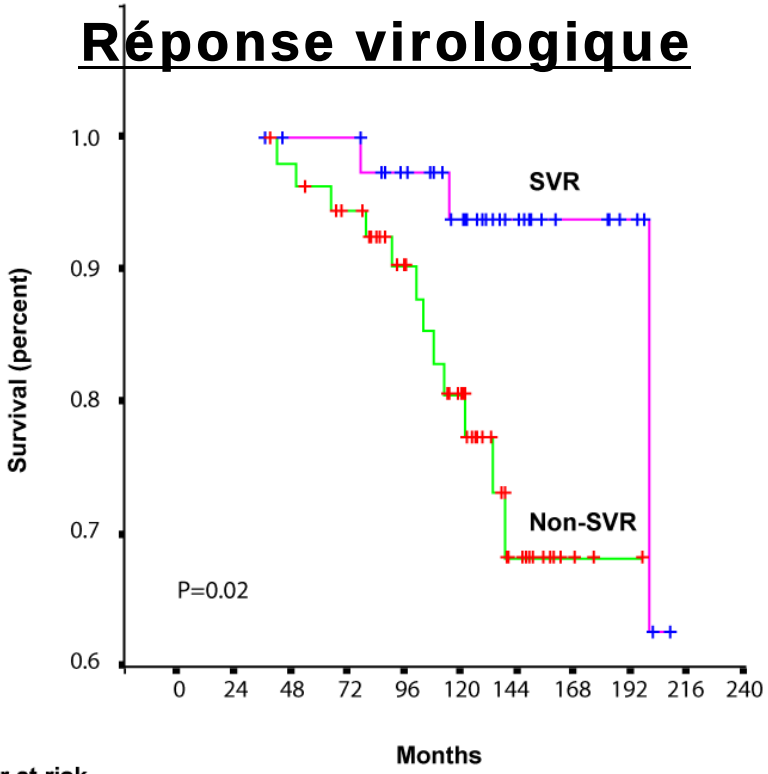
Number at risk								
Non-Reverser	76	74	65	56	44	29	14	8
Reverser	24	23	22	20	15	9	3	1

Mallet et al, Ann Intern Med 2008

Réversibilité des cirrhoses
Impact sur la mortalité

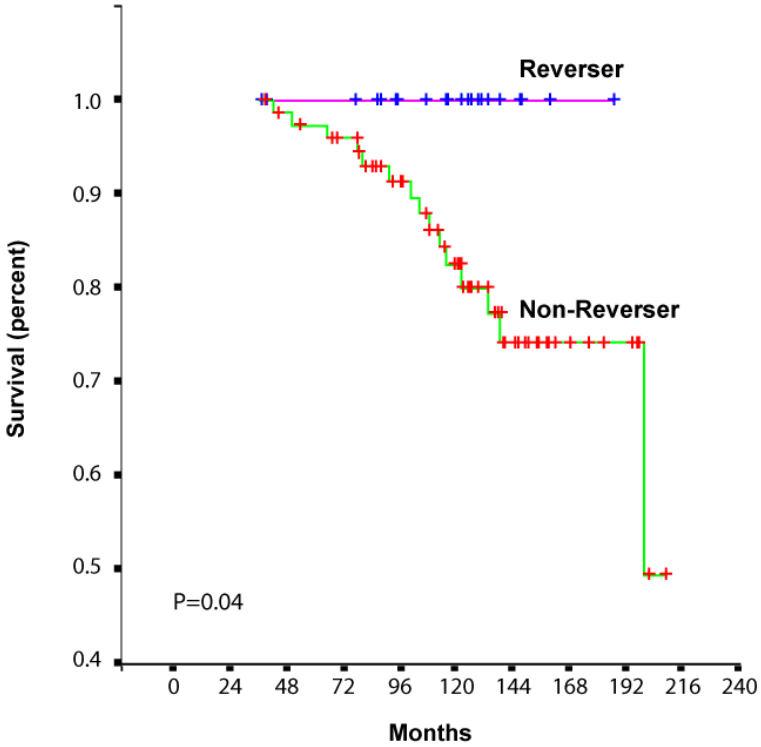
(Décès ou transplantation hépatique)

Réponse virologique



Number at risk									
Non-SVR	56	56	53	44	35	22	7	2	1
SVR	44	43	41	38	30	20	11	7	3

Réponse histologique



Number at risk								
Non-Reverser	76	75	72	63	50	33	16	8
Reverser	24	23	22	20	15	9	3	1

Mallet et al, Ann Intern Med 2008

Indications thérapeutiques au cours du VHB chronique

Obtenir un bénéfice clinique par une viro-suppression optimale
au cours des hépatopathies au moins A2 F2
et/ou aux transaminases élevées
et/ou ayant une charge virale > 2000 UI/mL

* CPG EASL 2009

Indications thérapeutiques au cours du VHB chronique

• Obtenir un bénéfice clinique par une viro-suppression optimale
au cours des hépatopathies au moins A2 F2 et/ou
aux transaminases élevées et/ou
ayant une charge virale > 2000 UI/mL*

• Ne pas traiter:
- les immuno-tolérants
- les porteurs inactifs (sans infection par un mutant pré-C aux anomalies fluctuantes)
- les hépatites chroniques « minimes »

• Situations particulières:

* CPG EASL 2009

Indications thérapeutiques au cours du VHB chronique

- Situations particulières:

- Les traitements »pré-emptifs»

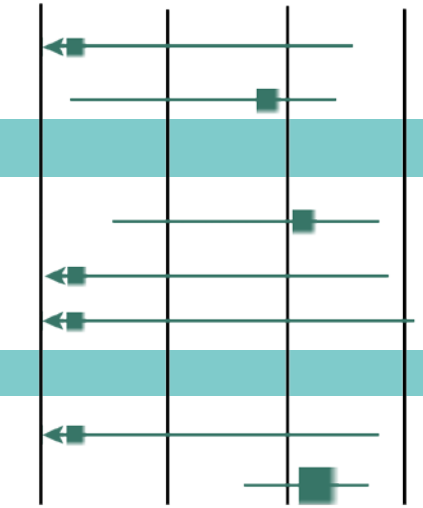
- La prévention de la transmission materno-fétale

- Les manifestations extra-hépatiques

* CPG EASL 2009

Traitement pré-emptif de la réactivation

Study, Year (Reference)	Lamivudine Group, n/n	Control Group, n/n	Relative Risk (95% CI)
Randomized, controlled trial*			
Lau et al., 2003 (8)	0/15	8/15	0.00 (0.00–0.39)
Jang et al., 2006 (21)	1/36	15/37	0.07 (0.01–0.35)
Prospective cohort study with controls*			
Jia and Lin, 2004 (20)	1/8	7/8	0.14 (0.01–0.67)
Idilman et al., 2004 (24)	0/8	5/10	0.00 (0.00–0.79)
Shibolet et al., 2005 (25)	0/9	2/5	0.00 (0.00–1.31)
Prospective cohort study with historical controls*			
Dai et al., 2004 (22)	0/11	5/9	0.00 (0.00–0.61)
Yeo et al., 2004 (15)	3/65	47/193	0.19 (0.04–0.52)
Yeo et al., 2005 (13)	0/16	6/21	0.00 (0.00–0.75)
Hsu et al., 2006 (23)	3/26	14/25	0.21 (0.04–0.59)
Retrospective cohort study†			
Lim et al., 2002 (17)	0/16	7/19	0.00 (0.00–0.56)
Leaw et al., 2004 (19)	0/11	17/53	0.00 (0.00–0.86)
Nagamatsu et al., 2004 (16)	0/8	6/9	0.00 (0.00–0.66)
Retrospective cohort study*			
Lee et al., 2003 (18)	1/11	17/20	0.11 (0.01–0.46)

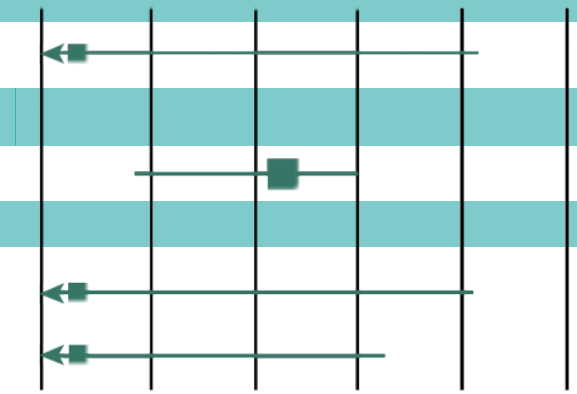


*Preventive versus deferred lamivudine. †Preventive versus no lamivudine.

Loomba R et al. Ann Intern Med 2008

Traitement pré-emptif de la réactivation
Réduction du risque de décés hépatique

Study, Year (Reference)	Lamivudine Group, n/n	Control Group, n/n	Relative Risk (95% CI)
Randomized, controlled trial*			
Jang et al., 2006 (21)	0/36	1/37	0.00 (0.00–14.92)
Prospective cohort study with controls*			
Jia and Lin, 2004 (20)	1/8	5/8	0.20 (0.01–1.02)
Prospective cohort study with historical controls*			
Dai et al., 2004 (22)	0/11	1/9	0.00 (0.00–11.52)
Yeo et al., 2004 (15)	0/65	5/193	0.00 (0.00–2.24)
Yeo et al., 2005 (13)	0/16	1/121	0.00 (0.00–18.74)
Hsu et al., 2006 (23)	3/26	0/25	∞ (0.68–∞)
Retrospective cohort study†			
Lim et al., 2002 (17)	0/16	5/19	0.00 (0.00–0.83)
Leaw et al., 2004 (19)	0/11	5/53	0.00 (0.00–3.32)
Nagamatsu et al., 2004 (16)	0/8	3/9	0.00 (0.00–1.39)
Retrospective cohort study*			
Lee et al., 2003 (18)	1/11	1/20	0.00 (0.00–25.61)



0,001 0,01 0,1 1 10 100

Favors Preventive Lamivudine

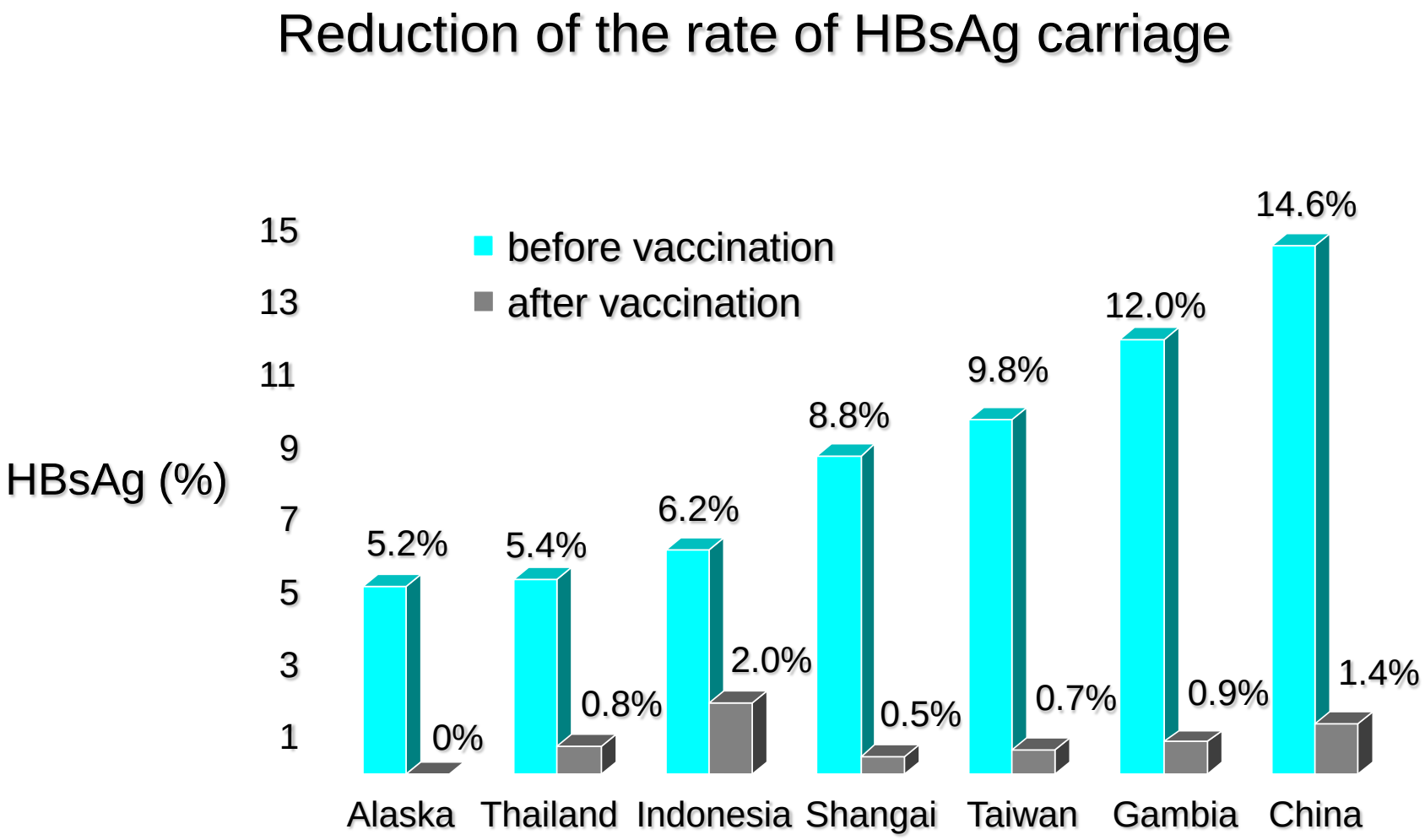
Favors Control

Loomba R et al. Ann Intern Med 2008

Prévention de la transmission materno-fétale in utero des enfants nés de mères à charge virale élevée

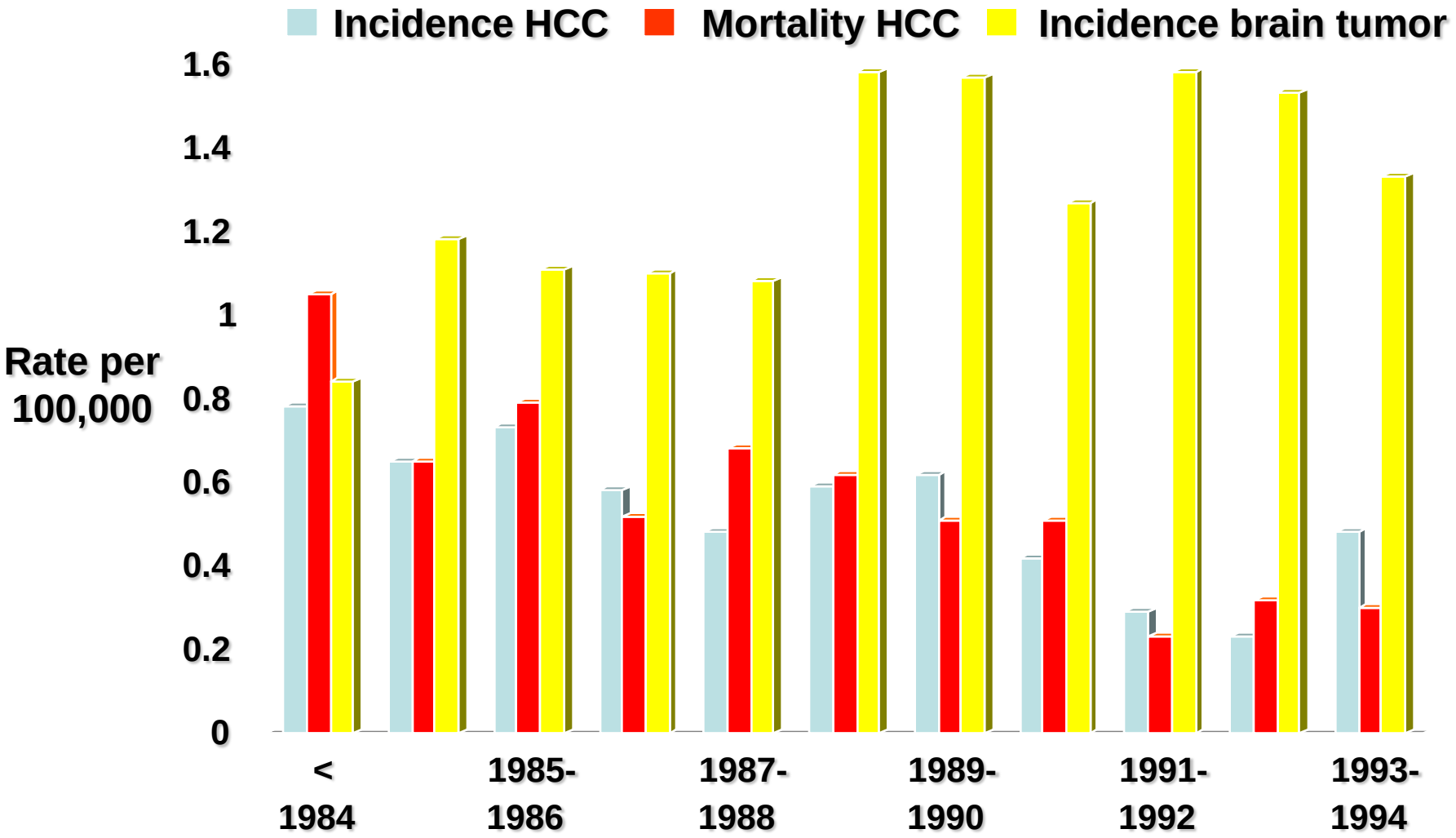
Pas de données européennes

Bénéfices associés à la vaccination



Bénéfices associés à la vaccination

Reduction of the rate of hepatocellumar carcinoma



Chang et al. N Engl J Med 1997; 336: 1855-9

Histoire naturelle du VHB chronique
Conclusions

• Les éviter par une prophylaxie « activiste » car morbi-mortalité significative

• Les évaluer (impact de la fibrose et atteintes extra-hépatiques)

• Les traiter en cas de fibrose significative

• La virosuppression permet l'inactivation de l'activité nécrotico-inflammatoire, la stabilisation puis la réversibilité de la fibrose avec un bénéfice clinique clair.

VHB: qui ne pas traiter?
Points forts

Evaluation par la PBH (marqueurs non invasifs biochimiques et élastométriques en cours de validation)

Les marqueurs sérologiques, les transaminases et la charge virale par RT-PCR permettent de classer la plupart des patients dans les 3 phases de l'histoire naturelle

Ne pas traiter les immuno-tolérants, les porteurs inactifs, les hépatopathies minimes

Traiter les hépatopathies significatives à charge virale détectable, quelle que soit la valeur des ALT

Surveiller (Echographie, ALT, ADN du VHB) tous les porteurs de l'Ag HBs

Facteurs associés à la progression de la fibrose

- Liés à l'hôte
  - Sexe - Génétique
- Liés à l'environnement: « comorbidités »
  - Alcool-Tabac-cannabis
  - Surpoids - Troubles métaboliques - Stéatose - Fer
  - VHB-VIH
- Liés aux virus
  - Virémie - Génotype - Quasi-espèces?
- Liés à l'hépatite chronique
  - ALT - Activité - Fibrose

Hépatocarcinogénèse virale B

Facteurs de croissance (IGF-II)
Oncogènes
Réarrangements chromosomiques

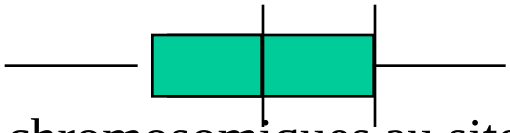
Hépatite Chronique
Cirrhose

VHB → Action directe → CHC

1. Mutagénèse par insertion

VHB

ADN cellulaire

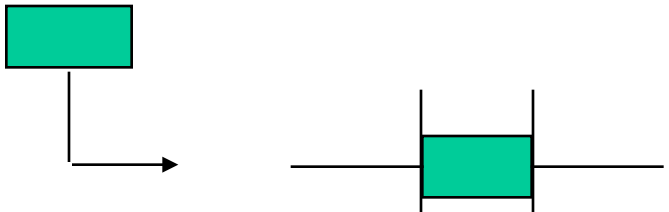


2. Réarrangements chromosomiques au site d'intégration

3. Transactivation PréS2/S délétés

Protéine X

ADN du VHB

Protéine X

ADN cellulaire