

# Hépatite B: l'incertitude des assertions d'experts

Philippe Mathurin

*Université Lille Nord de France; Hôpital Huriez,  
CHRU Lille  
Lille, France*



# **Peg- IFN en première ligne : une option valide?**

**Les cliniciens devraient prendre en compte l'analyse en  
intention de traiter**

# Interféron pegylé

connaissance du génotype est nécessaire chez Ag HBe +

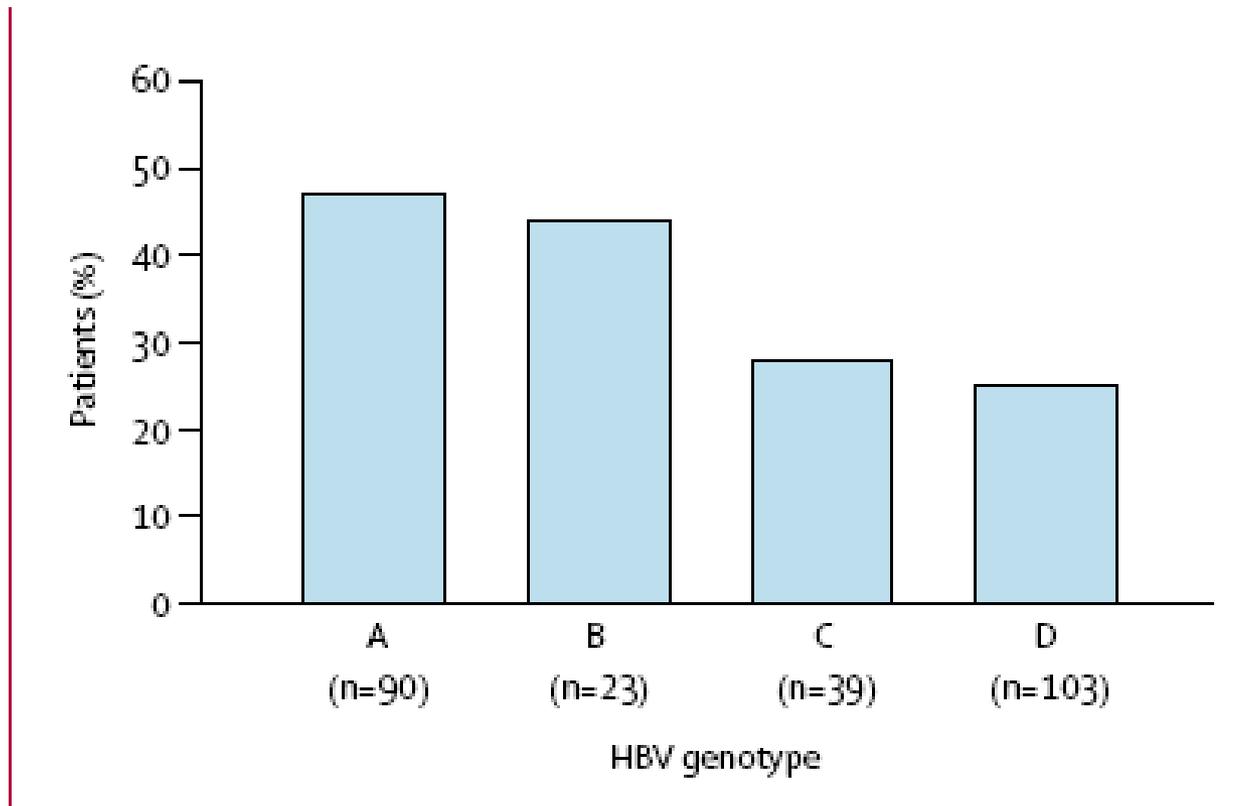
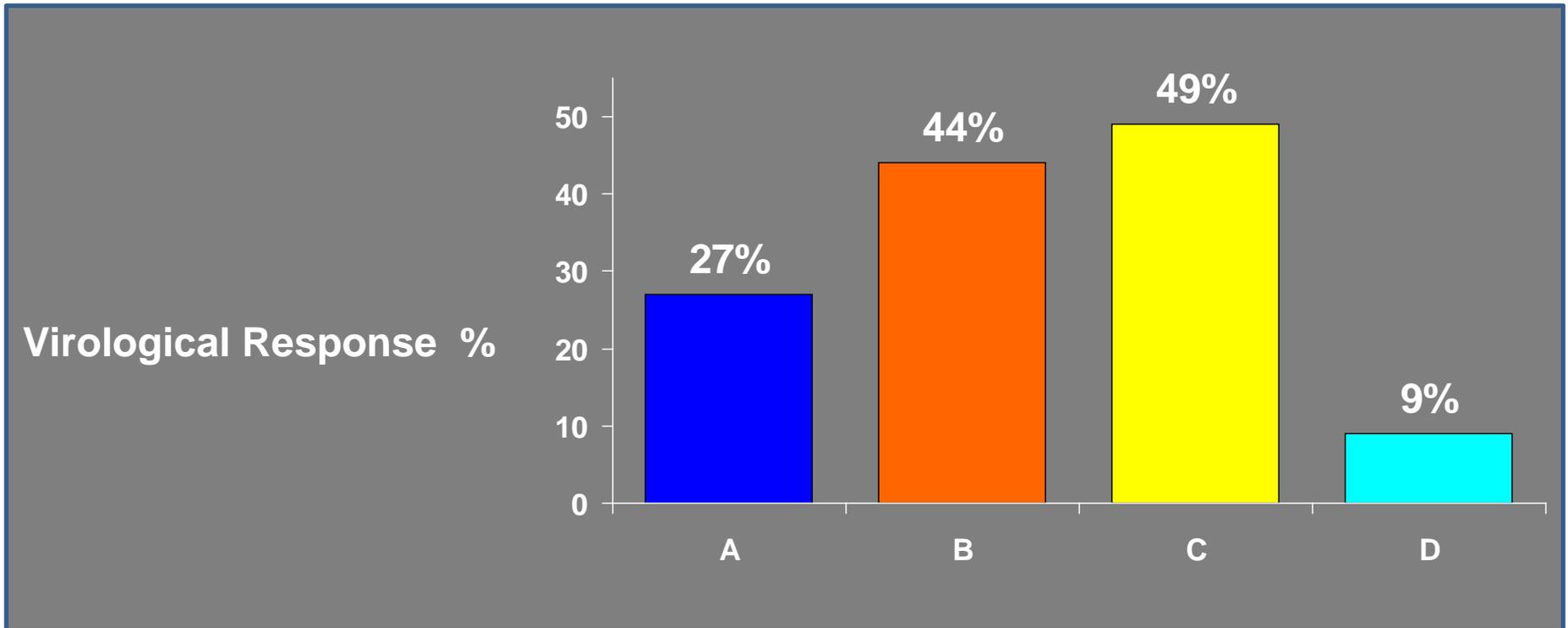


Figure 3: Proportion of patients responding to treatment (serum HBeAg loss) by HBV genotype

# Impact des HBV genotypes

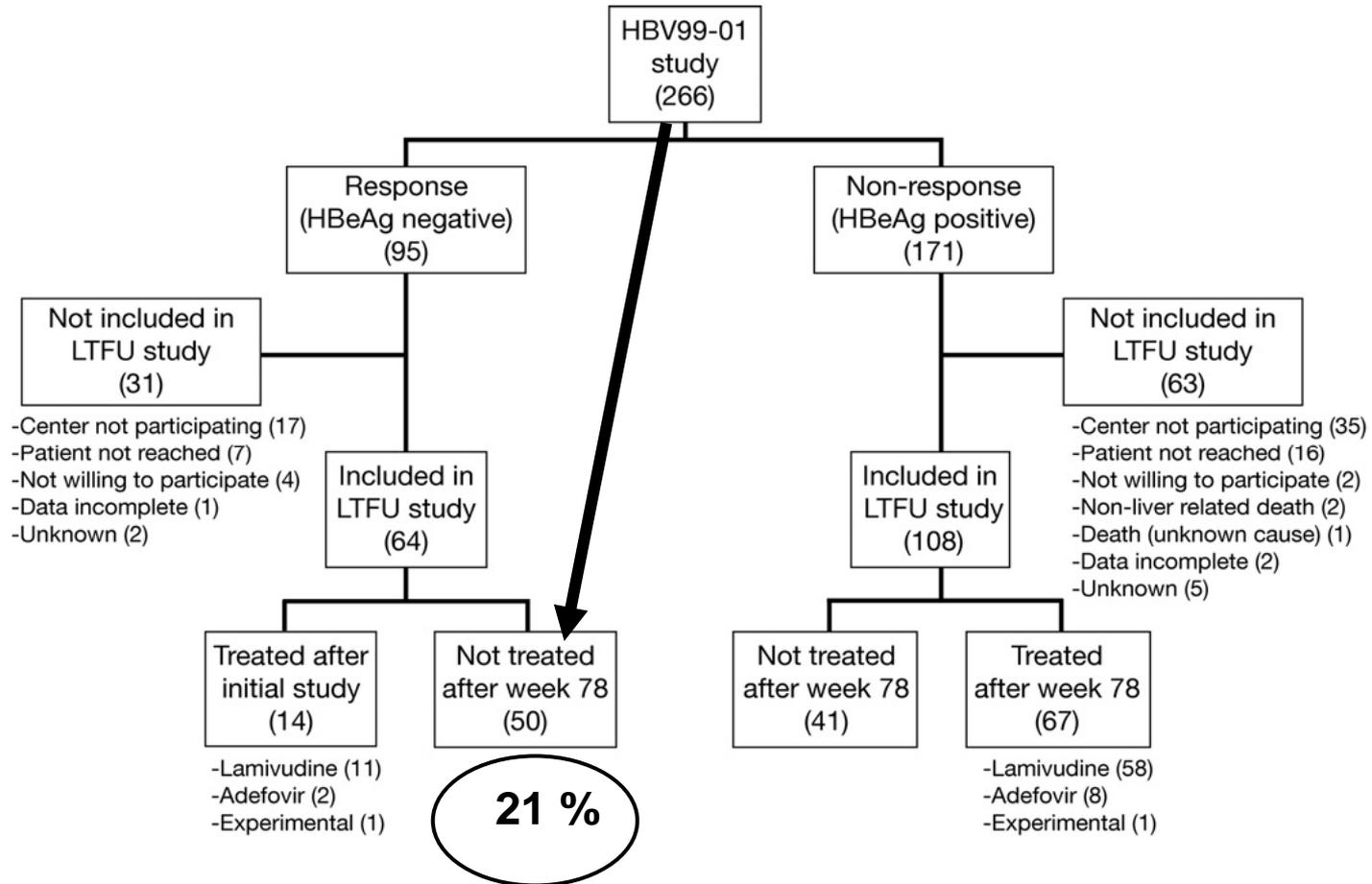
Ag Hbe-

**HBeAg negative patients (b)**



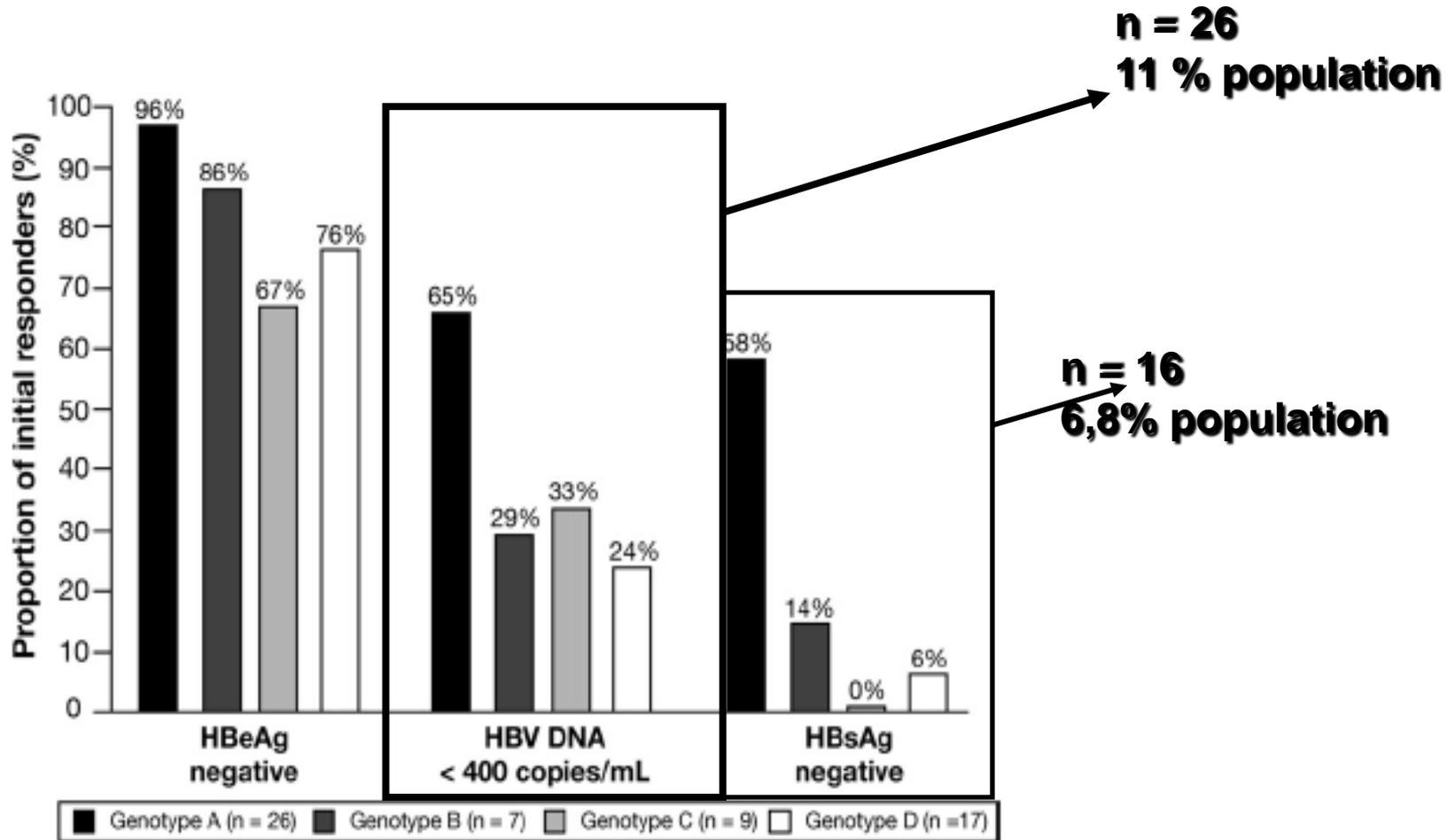
# Interféron pegylé

## Analyse en intention de traiter

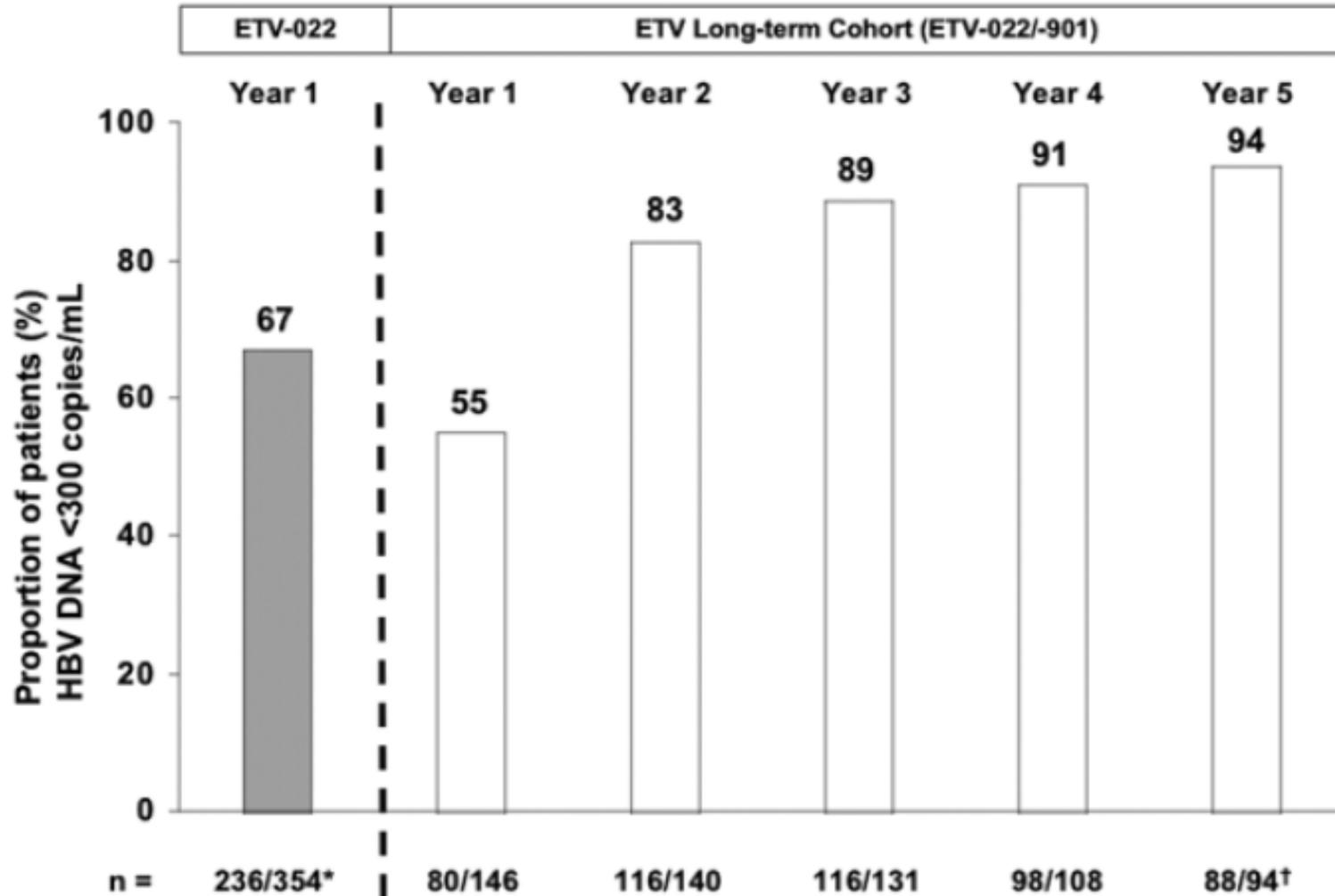


# Interféron pegylé

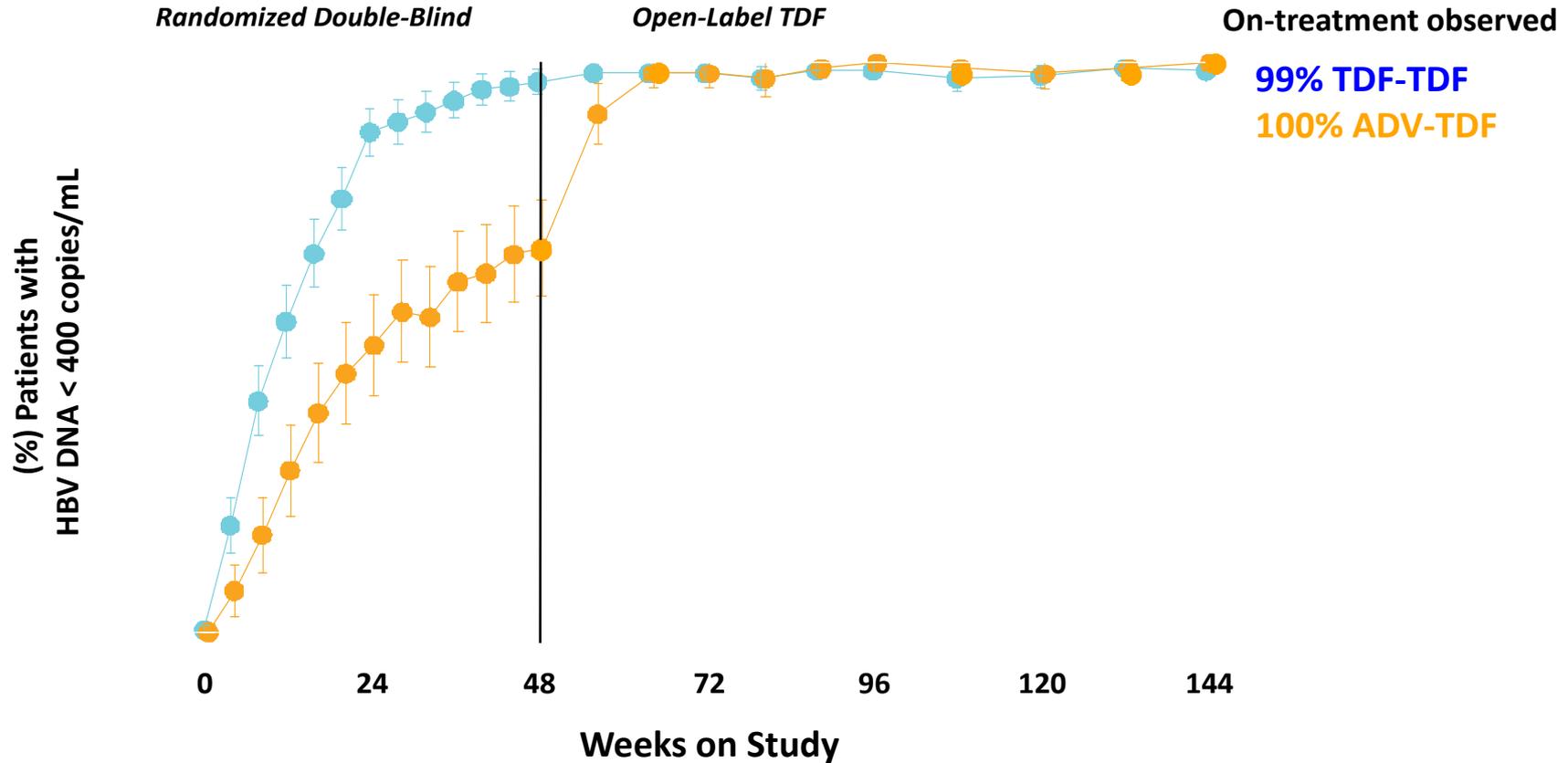
## Analyse en intention de traiter



# Entecavir Treatment for up to 5 Years



# Tenofovir up to 3 year

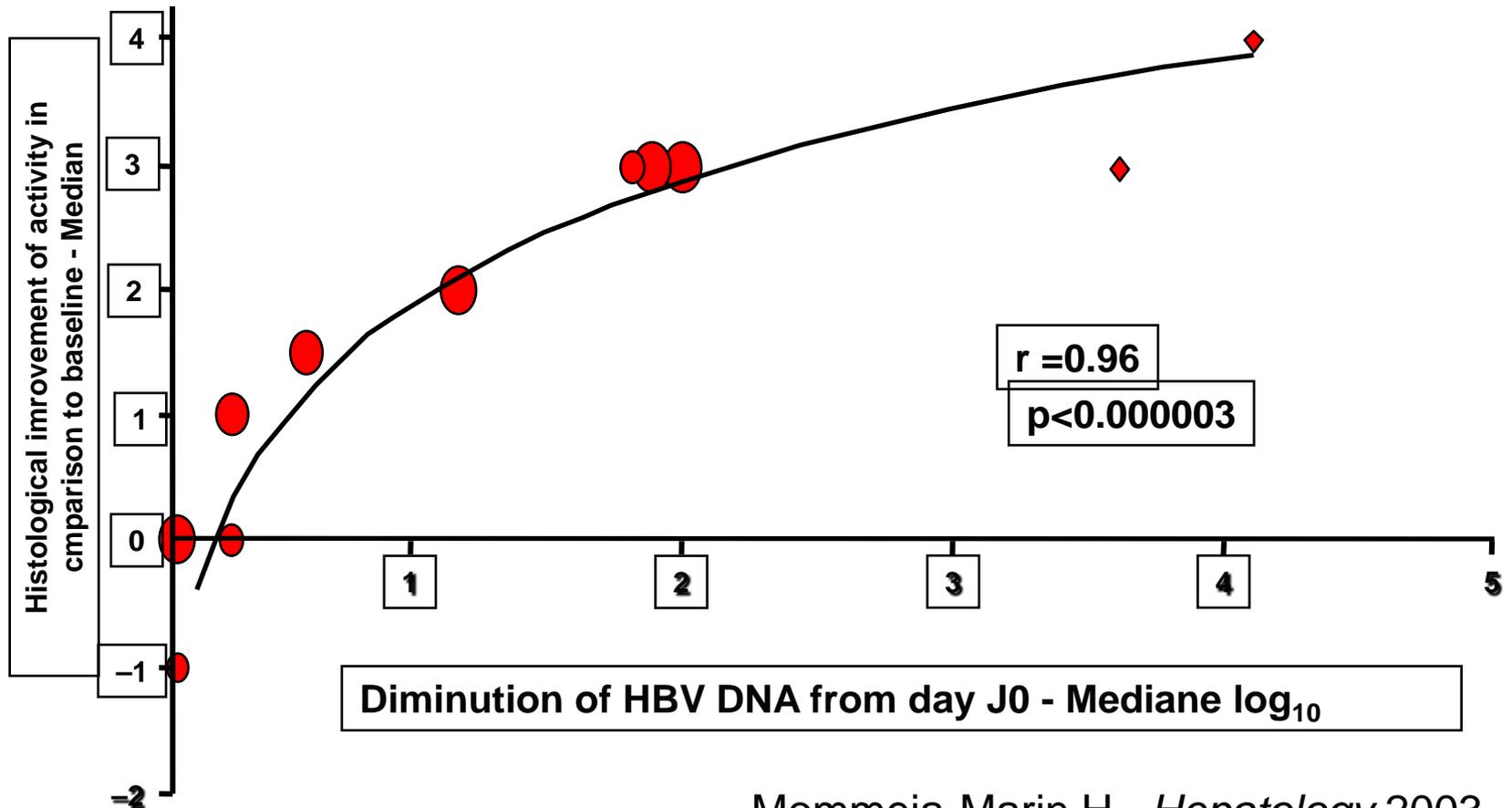


Includes 3 patients who had HBV DNA <400 copies/mL at week 144 on FTC + TDF

# Correlation of viral suppression and histological improvement)

## Meta-analysis of 26 prospective studies

3,428 HBV patients avec HBC (treated or untreated), 73.6% non-asians



**Nucleosid(t)s analogs improve  
outcome of patients with  
advanced disease**

# Potential Impact of Long-Term Nucleoside Therapy on the Mortality and Morbidity in Hepatitis B: a modeling approach

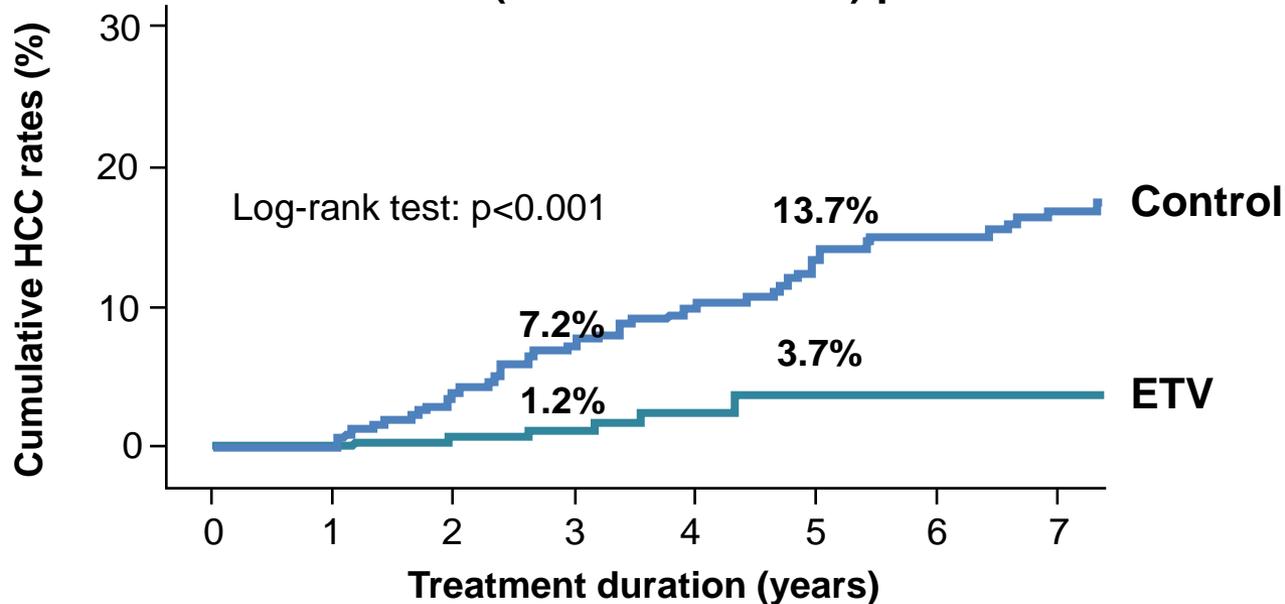
**Table 4. Morbidity and Mortality of Active Chronic Hepatitis B by HBeAg Status in the Natural History Scenario**

| CHB Stage at Entry | n    | Outcome       |                             |          |                      |           |
|--------------------|------|---------------|-----------------------------|----------|----------------------|-----------|
|                    |      | Cirrhosis (%) | Decompensated Cirrhosis (%) | HCC (%)  | Liver Transplant (%) | Death (%) |
| No cirrhosis       |      |               |                             |          |                      |           |
| HBeAg+             | 2634 | 317 (12)      | 94 (4)                      | 93 (4)   | 8 (0.3)              | 248 (9)   |
| HBeAg-             | 3051 | 1354 (44)     | 266 (9)                     | 388 (13) | 22 (0.7)             | 858 (28)  |
| All no cirrhosis   | 5685 | 1671 (29)     | 360 (6)                     | 481 (8)  | 30 (0.5)             | 1106 (19) |
| Cirrhosis          |      |               |                             |          |                      |           |
| HBeAg+             | 174  | 174 (100)     | 55 (32)                     | 17 (10)  | 2 (1.1)              | 127 (73)  |
| HBeAg-             | 662  | 662 (100)     | 160 (24)                    | 172 (26) | 6 (0.9)              | 492 (74)  |
| All cirrhosis      | 836  | 836 (100)     | 215 (26)                    | 189 (23) | 8 (1.0)              | 619 (74)  |
| Total              | 6521 | 2507 (38)     | 575 (9)                     | 670 (10) | 38 (0.6)             | 1725 (26) |

Abbreviations: CHB, chronic hepatitis B; HBeAg, hepatitis B e antigen; HCC, hepatocellular carcinoma.

# Japanese cohort: ETV reduced HCC incidence, compared with control

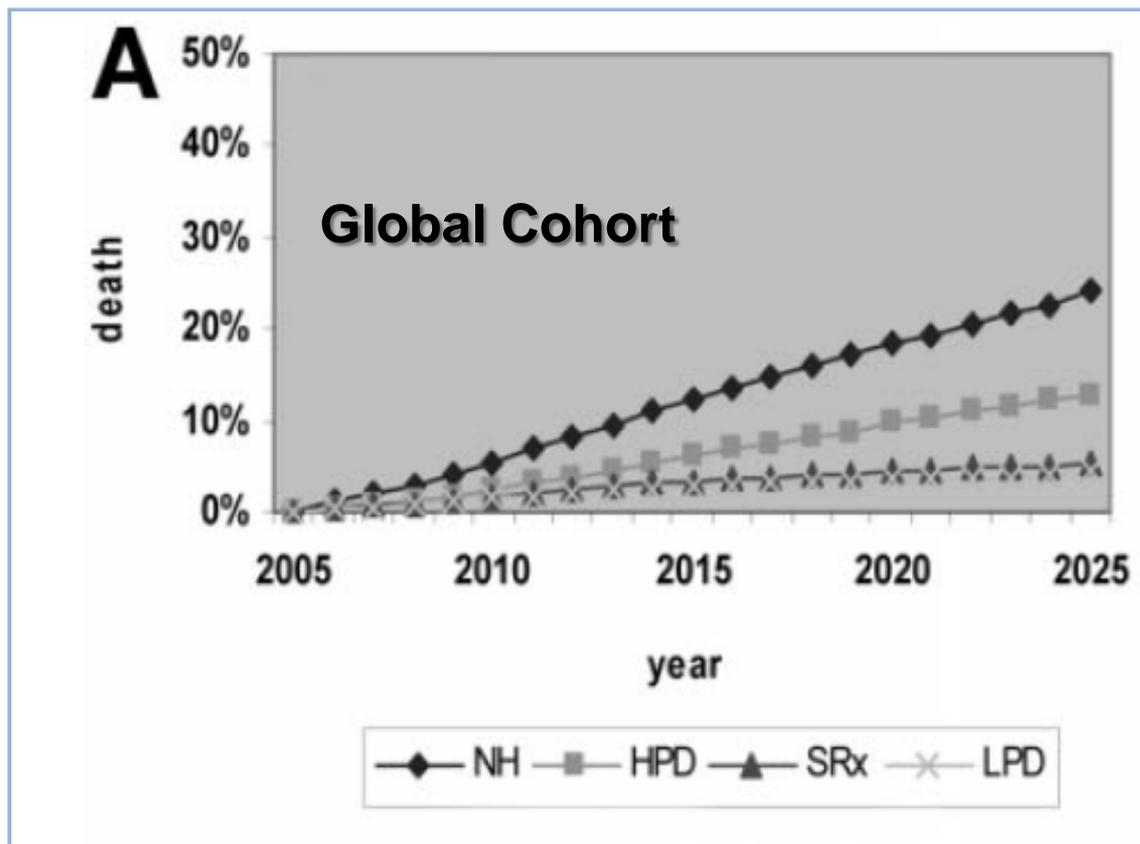
PS matched cohort multivariate cox regression analysis:  
HR 0.37 (95% CI 0.15–0.91) p=0.030



**ETV therapy reduced the 5-year HCC risk, compared with control group**

\*Adjusted for age, sex, alcohol, smoking, cirrhosis, HBV genotype, HBeAg status, HBV-DNA, ALT, albumin,  $\gamma$ GTP, total bilirubin and platelet count.

# Potential Impact of Long-Term Nucleoside Therapy on the Mortality and Morbidity in Hepatitis B: a modeling approach

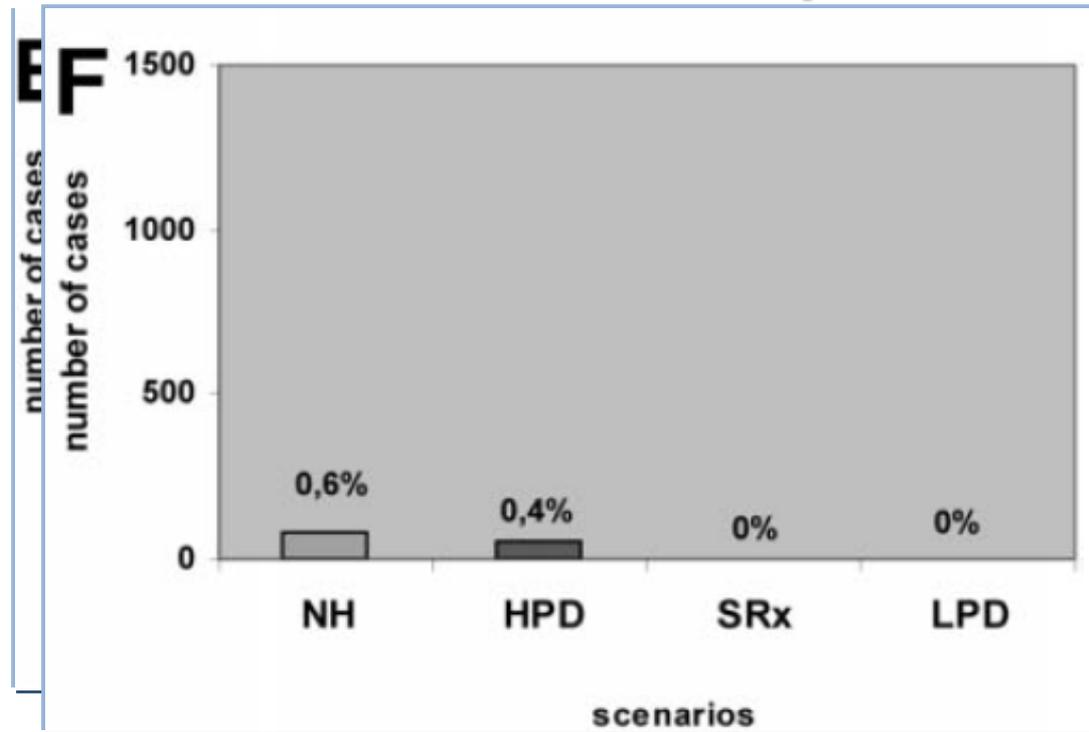


**NH=Natural History      HPD=High Resistance Profile drug**

**SRX= Salvage Therapy      LPD=High Resistance Profile drug**

# Potential Impact of Long-Term Nucleoside Therapy on the Mortality and Morbidity in Hepatitis B: a modeling approach

**Cumul Cumulative number of liver transplants 2005-2025**



**NH=Natural History      HPD=High Resistance Profile drug**

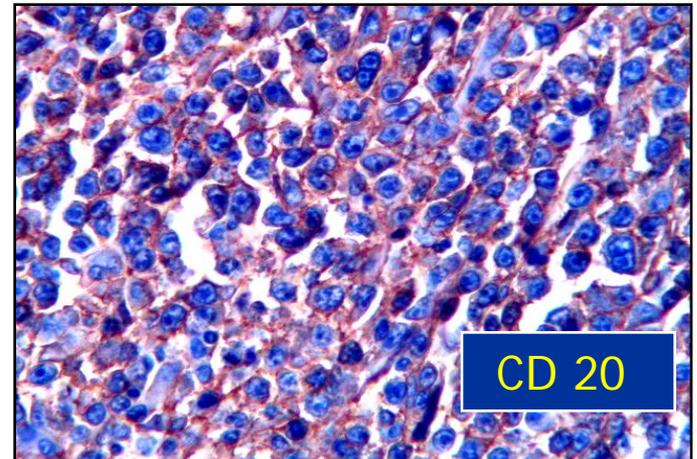
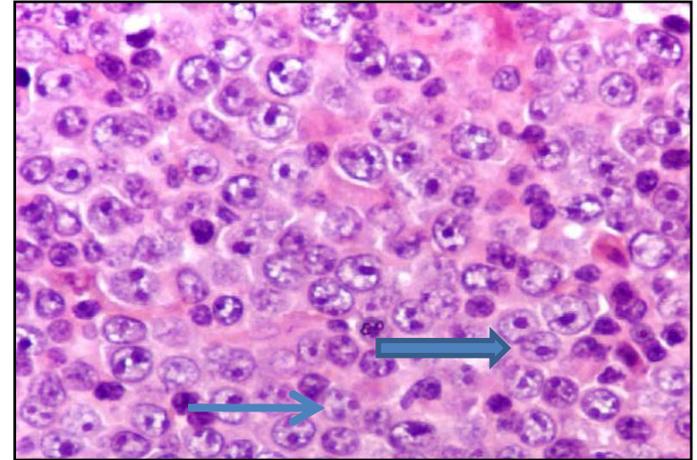
**SRX= Salvage Therapy      LPD=Low Resistance Profile drug**

# Indications thérapeutiques chez les porteurs chroniques du virus B en cas d'immunosuppression

**Philippe Mathurin  
Hôpital Huriez CHRU Lille**

Novembre 2008, Mr M. âgé de 45 ans est admis pour amaigrissement de 4 Kg et fièvre à 38-39°C depuis 6 mois

- ATCD : RAS
- Examen: OMS 1, BMI 21
- Pas de consommation alcoolotabagique
- Adénopathies cervicales (>3 cm)
- Splénomégalie
- Diagnostic retenu: Lymphome folliculaire
- Stadification
  - Grade IV d'Ann Habor
  - GELF > 1



# Quel bilan demandez vous avant de débiter le CHOP ?

- 1- ECG, Echocardiographie, Pet Scan
- 2- Sérologies HVB, HVC, HIV
- 3- Bilan hépatique, hémogramme
- 4- LDH,  $\beta$ 2 microglobuline
- 5- Bilan rénal, ionogramme sanguin
- 6- Tout ce bilan

# Quel bilan demandez vous avant de débiter le CHOP ?

- 1- ECG, Echocardiographie
- 2- Sérologies HVB, HVC, HIV
- 3- Bilan hépatique, hémogramme
- 4- LDH,  $\beta$ 2 microglobuline
- 5- Bilan rénal, ionogramme sanguin
- 6- Tout ce bilan**

# Referentiel Traitement Lymphome

Selon le stade Ann Arbor pour les lymphomes :

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Stade I</b>   | un seul site ganglionnaire ou deux sites contiguës.  |
| <b>Stade II</b>  | plusieurs sites non contiguës du même coté du diaphragme (attention : le médiastin compte 1 quelque soit la taille et chaque hiles compte 1).  |
| <b>Stade III</b> | plusieurs sites des deux cotés du diaphragme.  |
| <b>Stade IV</b>  | atteinte viscérale étendue ou pluri-focale. NB : la moelle osseuse est un viscère, la rate est un ganglion sauf pour le lymphome folliculaire. |
| <b>E</b>         | atteintes de contiguïté.   |
| <b>A</b>         | pas de signes généraux cliniques d'évolutivité.  |
| <b>B</b>         | présences de signes généraux cliniques d'évolutivité (fièvre, amaigrissement >10% poids du corps, sueurs nocturnes).                           |
| <b>a</b>         | pas de signe biologique d'évolutivité.   |
| <b>b</b>         | présence de signes biologiques d'évolutivité (VS).   |

Index GELF : index de forte masse tumorale :

|  |
|--|
| <b>Une masse ganglionnaire de + de 7 cm ou plus de 3 sites de + de 3 cm.</b> |
| Symptômes B.   |
| LDH ou beta2microglobuline : > à la norme du laboratoire.                    |
| Splénomégalie évolutive.   |
| Compression (vasculaire notamment) ou effusion (épanchements).               |
| Cytopénies   |
| Lymphocytose > 5000 /mm <sup>3</sup> .                                       |

## PET-SCAN :

indispensable dans le bilan initial et le suivi en cours de traitement de la maladie de Hodgkin chez les patients de moins de 65 ans, souhaitable pour les lymphomes agressifs et les lymphomes folliculaires du sujet jeune si indication de chimiothérapie (indispensable pour la qualification de la réponse).

On rappelle que l'intégration des données PET-TDM représente la base des critères de réponse du Juweid, désormais réglementaire dans la situation où le malade a bénéficié au

# Dépistage AgHBs +

## Aspect de porteur inactif

- EFH: ALAT 28 UI/ml ; ASAT 18 UI/ml (VN< 30 UI/ml) ;  
PAL 85UI/ml; BT 9 ; TP : 80% ; Albuminémie 39 g/l
- NFS, plaquettes normales
- AgHBs +, AgHBe -, Ac AntiHBc +, AntiHBe +, AntiHBs -
- ADN VHB <20 UI/ml
- VHD -, VHC -, VIH -
- AFP 4.2 ng/ml
- Echographie hépatique normale
-

# Que faites vous ?

- A. Débuter le CHOP puis RCHOP en cas de non rémission avec surveillance des effets toxiques
- B. Débuter un traitement pré-emptif de la réactivation VHB une semaine avant CHOP**
- C. Débuter le CHOP puis traitement antiviral VHB si ↑ DNA VHB

# Que faites vous ?

- A. RCHOP 6C + Mabthera 2C (J1-J21)
- B. Débuter un traitement pré-emptif de la réactivation VHB une semaine avant cette chimiothérapie
- C. Débuter chimiothérapie puis traitement antiviral VHB si  $\uparrow$  DNA VHB

# Referentiel Traitement Lymphome

## Forte masse tumorale (GELF> ou = 1):

- Sujet < 70 ans :  
R-CHOP 6C + 2 MABTHERA (J1=21) + entretien 2 ans par MABTHERA tous les 2 mois (PRIMA= risque de rechute à 2 ans divisé par 2, PFS 2 ans 82 vs 66%).
- Sujet > 70 ans :  
R-mini-CHVP pour 6C + entretien 2 ans par MABTHERA tous les 2 mois.
- Sujet vulnérable :  
R-CVP pour 8C + entretien 2 ans par MABTHERA tous les 2 mois.

# **Malheureusement les hématologues ont débuté la chimiothérapie car sérologie non revenue lors de décision thérapeutique...**

- **J35 début traitement**
- **A reçu un cycle chimiothérapie RCHOP+ 2C Mabthera)**
- **Asthénie intense**
- **Paracetamol 2- 4 grammes/ depuis 10 jours**
- **Explorations complémentaires:**
  - TP=29%, V=22%
  - Groupe O+
  - AgHBs+, IgM anti-HBc +, Ac anti-HBe +
  - PCR VHB= 3 162 277 UI/mL (PCR Roche TaqMan HBV test, limite de détection 20 UI/mL) IgM anti-HAV et Ac anti-VHC <0

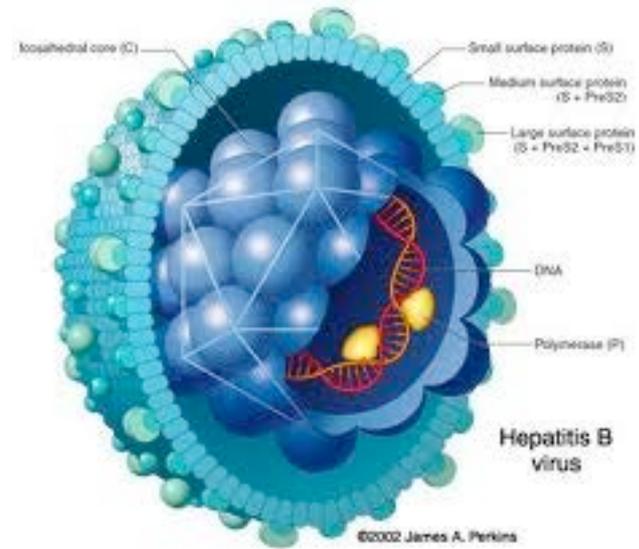
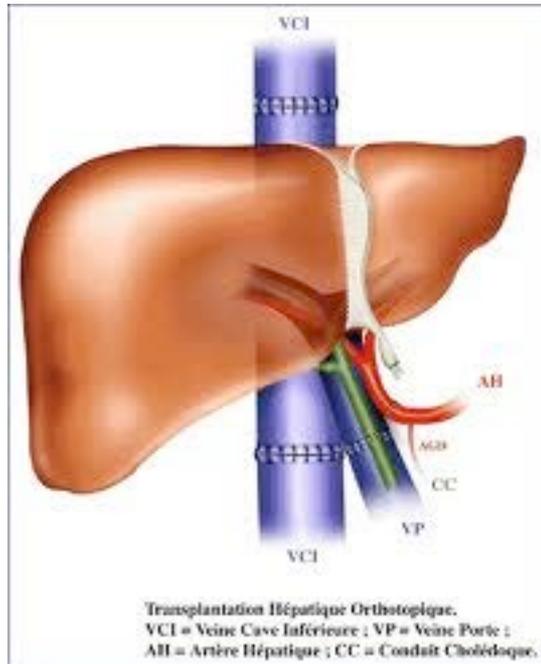
# **Quel diagnostic retenez-vous ?**

- **Une réactivation virale B sévère**
- **Une réactivation virale B non sévère**
- **Une hépatite liée à la chimiothérapie**
- **Une hépatite au paracétamol**

# Quel diagnostic retenez-vous ?

- Une réactivation virale B sévère
- Une réactivation virale B non sévère
- Une hépatite liée à la chimiothérapie
- Une hépatite au paracétamol

# Qu'est-ce que la réactivation virale B ?



« Un ictère avec cytolysse +/- insuffisance hépatique et charge virale B élevée chez un malade sous immunosuppresseurs »

« Une augmentation/repositivation de la charge virale B/ AgHBs chez un malade asymptomatique »

# Chez quels malades la réactivation peut-elle survenir ?

## Statut sérologique

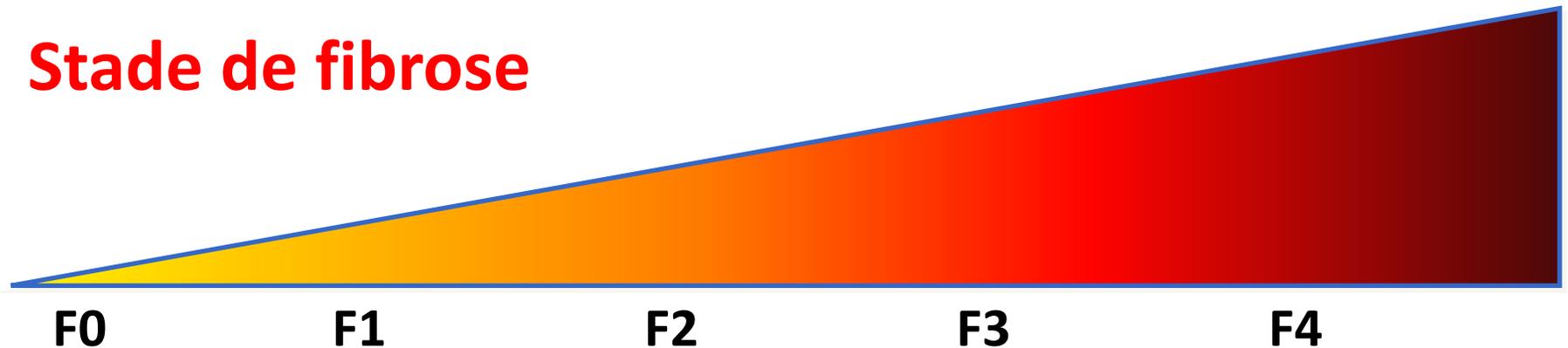
HBsAg(-) and  
anti-HBc(+),  
anti-HBs(+) and  
HBV DNA(-)

HBsAg(-) and  
anti-HBc(+),  
anti-HBs(-) and  
HBV DNA(-)

HBsAg(+) and  
HBV DNA(-)

HBsAg(+) and  
HBV DNA(+)

## Stade de fibrose



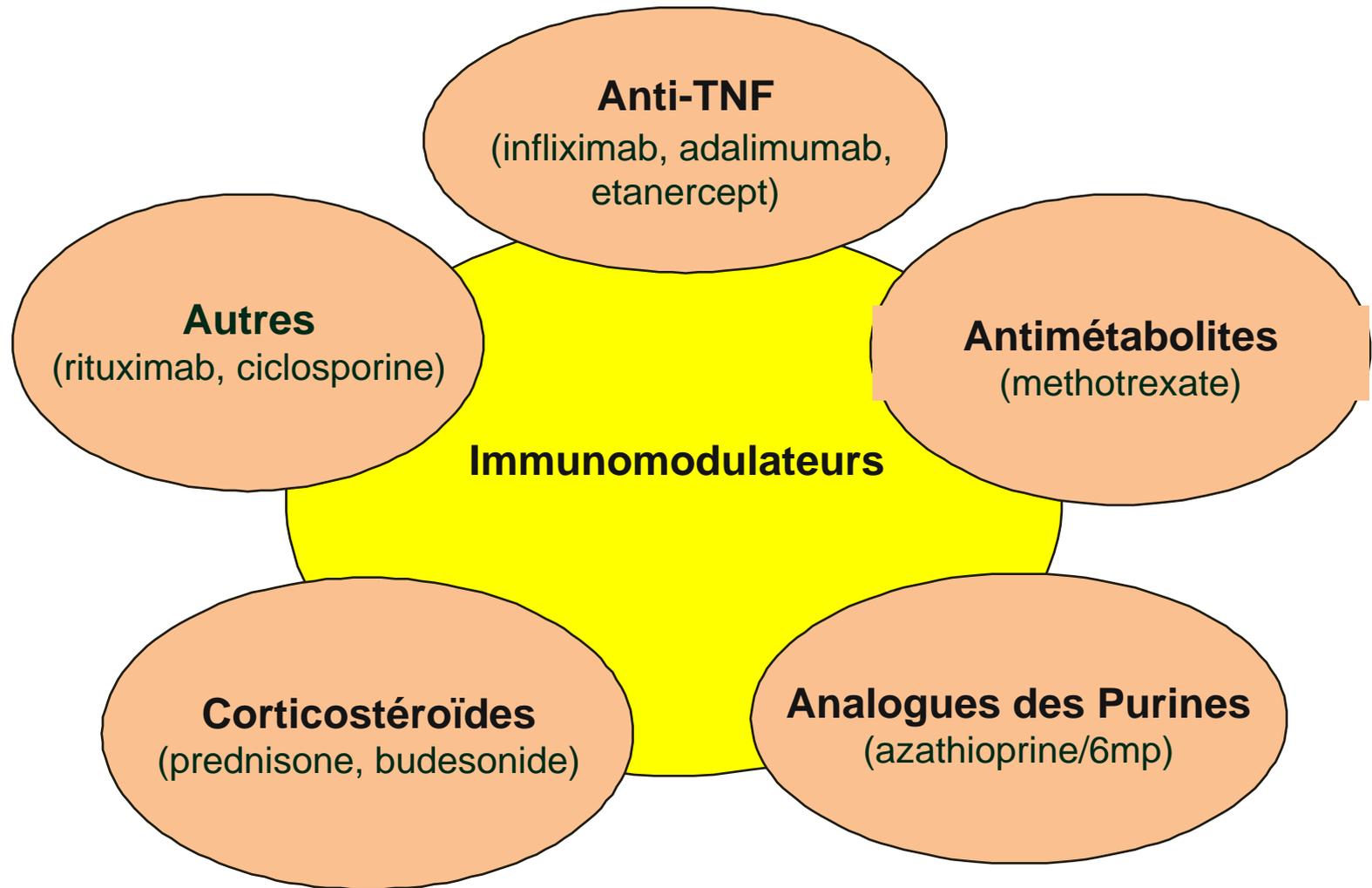
# Réactivation virale B en oncologie

| <b>Class</b>                 | <b>Agents</b>   |
|------------------------------|---|
| <b>Corticosteroids</b>       | <b>Dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone</b>  |
| <b>Antitumor antibiotics</b> | <b>Actinomycin D, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-C</b>               |
| <b>Plant alkaloids</b>       | <b>Vinblastine, vincristine</b>   |
| <b>Alkylating agents</b>     | <b>Carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide</b>                         |
| <b>Antimetabolites</b>       | <b>Azauridine, cytarabine, fluouracil, gemcitabine, mercaptopurine, methotrexate, thioguanine</b> |
| <b>Monoclonal antibodies</b> | <b>Alemtuzumab, rituximab</b>   |
| <b>Others</b>                | <b>Colaspase, docetaxel, etoposide, fludarabine, folinic acid, interferon, procarbazine</b>       |

# Le cas particulier du Rituximab

- Ac monoclonal anti-CD20 (marqueur cell B)
- Diminue le nb de LB et la production d'Ac
- De + en + utilisé (R-CHOP)
- Risque augmenté de réactivations virales B, même si Ac anti-HBc isolés
  - **Séroréversions: réapparition de l'AgHBs chez des patients AgHBs- en raison de la disparition du contrôle immunitaire**

# Réactivation virale B en dehors du champ oncologique



# **Que proposez-vous ?**

- **Hospitalisation**
- **Traitement en urgence par Lamivudine**
- **Aucun traitement sauf N Acetyl Cysteine**
- **Traitement en urgence par analogues de dernière génération de type ETV ou TDF**

# Que proposez-vous ?

- **Hospitalisation**
- Traitement en urgence par Lamivudine
- Aucun traitement sauf N Acetyl Cysteine
- **Traitement en urgence par analogues de dernière génération de type ETV ou TDF**

# **Qu'aurait-il fallu faire pour éviter la réactivation virale B ?**

- **Rien c'était inévitable**
- **Dosages réguliers PCR VHB et AgHBs et traitement si positivité PCR VHB**
- **Ne pas traiter le malade par chimiothérapie**
- **Traitement pré-emptif systématique par analogues**

# Qu'aurait-il fallu faire pour éviter la réactivation virale B ?

- Rien c'était inévitable
- **Dosages réguliers PCR VHB et AgHBs et traitement si positivité PCR VHB**
- Ne pas traiter le malade par chimiothérapie
- **Traitement pré-emptif systématique par analogues**

# Traitement pré-emptif par Lamivudine: bénéfique sur la mortalité hépatique

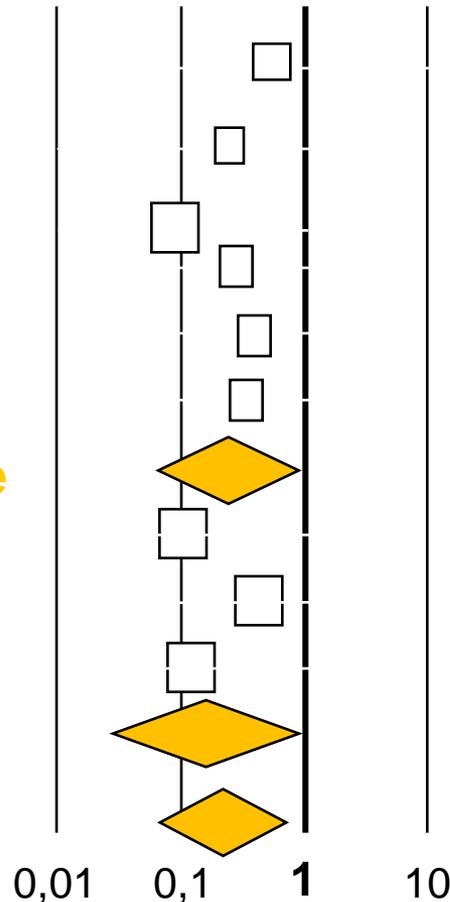
## LAM pré-emptif

Lee 2003  
 Dai 2004  
 Jia 2004  
 Yeo 2004  
 Yeo 2005  
 Jang 2006

**vs. LAM différée**

Lim 2002  
 Leaw 2004  
 Nagamatsu 2004

## vs. pas de LAM GLOBAL



Odds ratio (IC 95 %) p

0,56 (0,21-15,0) 0,733

0,25 (0,01-6,8) 0,408

0,086 (0,01-1,1) 0,058

0,26 (0,01-4,8) 0,366

0,41 (0,02-11) 0,597

0,33 (0,013-8,4) 0,505

**0,25 (0,071-0,85) 0,027**

0,08 (0,004-1,6) 0,096

0,38 (0,02-7,4) 0,526

0,11 (0,005-2,5) 0,166

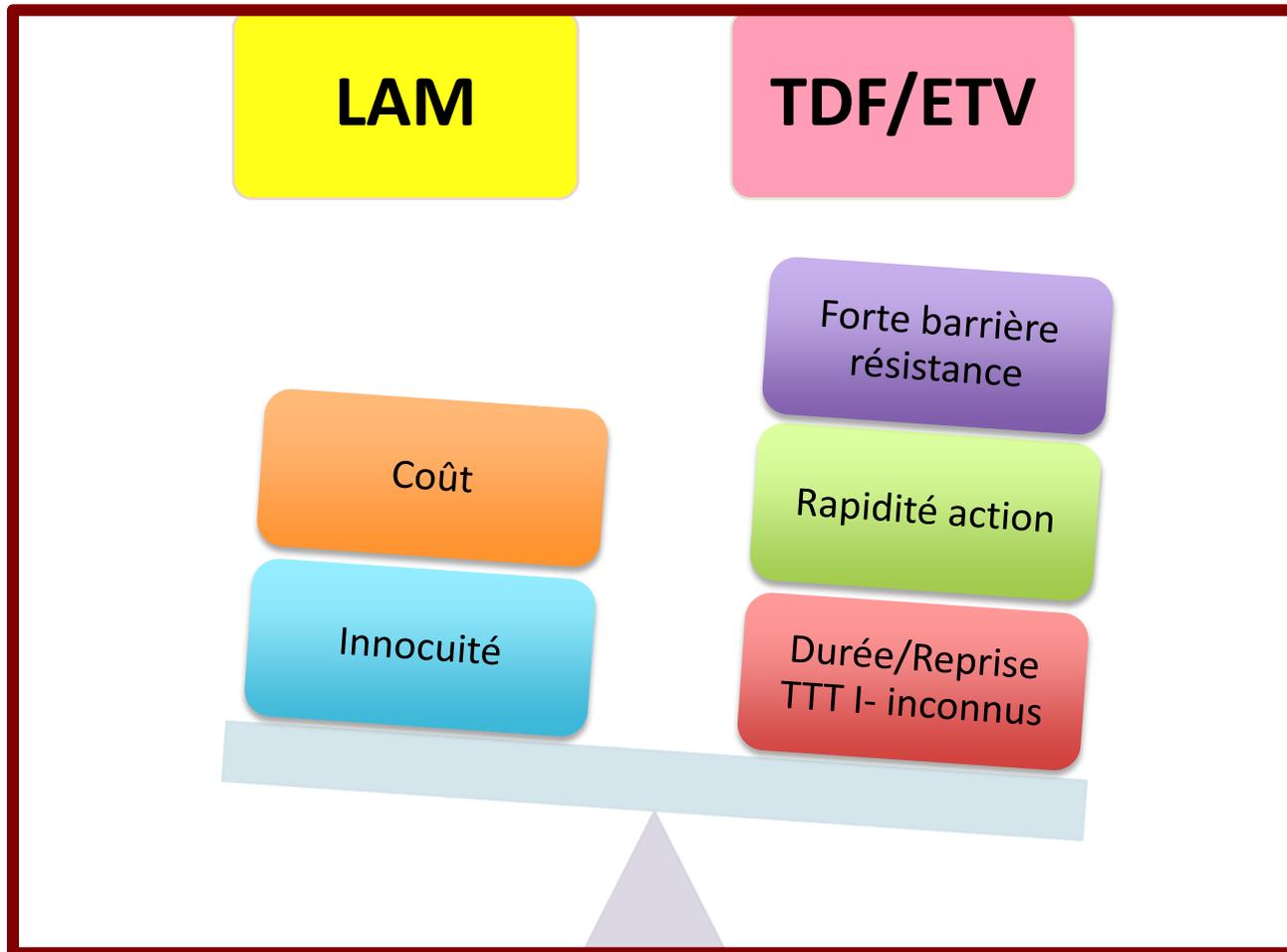
**0,15 (0,026-0,87) 0,034**

**0,21 (0,076-0,57) 0,002**

En faveur LAM pré-emptif

En faveur contrôle

# Traitement pré-emptif: Quel antiviral choisir ?



# Traitement pré-emptif par Entecavir

- Patients AgHBs + et traités pour Lymphome
- Traitement pré-emptif durant et 6 mois après la fin de chimiothérapie
- ETV (n = 34) et LAM (n = 89), non randomisé

## Dépend:

- Durée du traitement immunosuppresseur
- Charge virale
- Intensité maladie hépatique

# Recommandations de l'EASL 2012: le dépistage

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines



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

European Association for the Study of the Liver\*

# Recommandations de l'EASL 2012: le dépistage

- **TOUS** les patients devant recevoir un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie doivent être dépistés pour l'AgHBs et les Ac anti-HBc (A1)
- **La vaccination est fortement recommandée (A1)**

# Réactivation virale B: qui dépister ?

## Recommandations de l'EASL 2012

- **Les patients AgHBs- et Ac anti-HBc+ doivent TOUS avoir un dosage d'HBVDNA (C1)**
- **Les patients ayant un HBVDNA détectable doivent être traités systématiquement, comme les patients AgHBs+ (C1)**
- **Les patients ayant un HBVDNA indétectable doivent avoir des dosages réguliers d'HBVDNA et d'ALAT (tous les 1 à 3 mois) et doivent être traités dès la positivation de l'HBVDNA (C1)**
- **Certains experts recommandent une prophylaxie chez TOUS les patients devant recevoir du Rituximab et/ou une chimiothérapie pour hémopathie maligne et ayant des Ac anti-HBc isolés (sans Ac anti-HBs) ou ne pouvant avoir de dosage régulier d'HBVDNA (C2)**

# Suivi

- Amélioration de l'état général
- Pas de toxicité sévère du RCHOP-Mabthera
- Mai 2009: Rémission complète  
Transaminases normales  
DNA VHB indétectable  
→ 3 cures RCHOP +2 cycles Mabthera + Entécavir
- Septembre 2009:  
Rémission complète

# Que faites vous ?

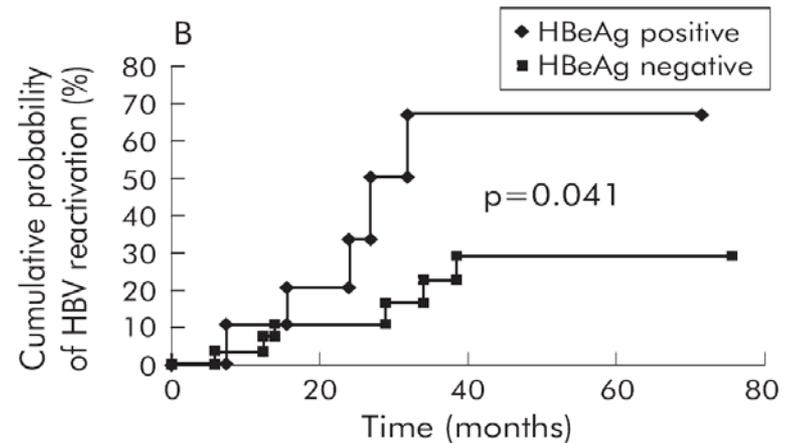
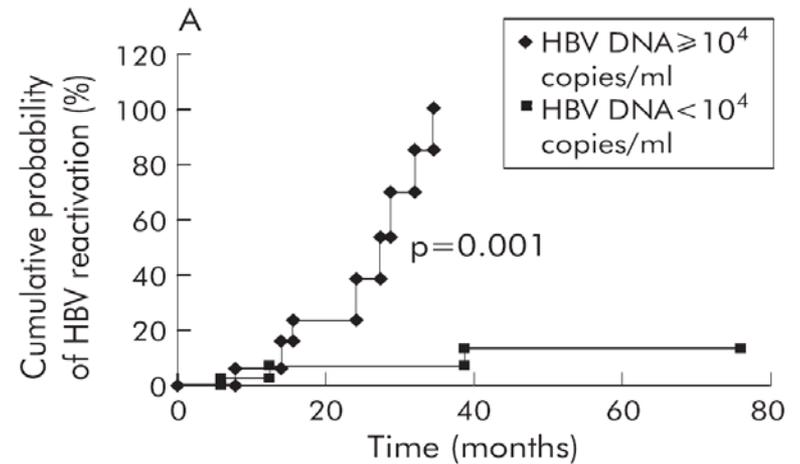
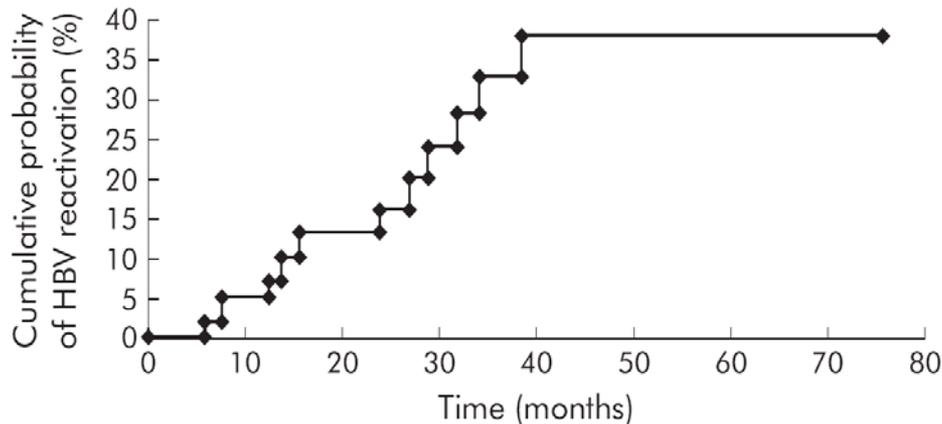
- A. Vous poursuivez l'ETV ou TDF de façon indéfinie
- B. Vous poursuivez l'ETV ou TDF un an après l'arrêt du RCHOP puis envisager l'arrêt
- C. Vous arrêtez immédiatement l'ETV ou TDF après la fin de la chimiothérapie

# Que faites vous ?

- A. Vous poursuivez l'ETV ou TDF de façon indéfinie
- B. Vous poursuivez l'ETV ou TDF 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.

# Stratégies thérapeutiques



- Traitement pré-emptif

