

# Hépatite B chronique

Dres I. Morard et N. Junod Perron  
Service de Gastroentérologie et Hépatologie et SMPR  
Colloque MPR  
18.06.2014



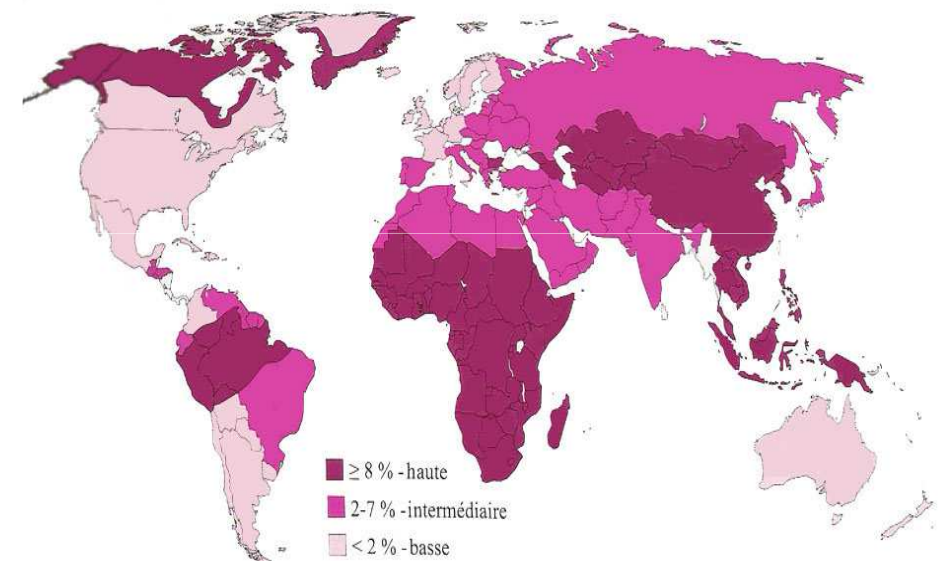
## HBV: qui dépister?

- Les personnes **à risques!**
- Tous les patients qui nécessitent un **traitement immunosupresseur**
- Les femmes enceintes

## Les personnes à risque?

- Les personnes originaires des zones endémiques
- Les partenaires de vie et sexuels des patients HBs+
- Les toxicomanes (actuels ou anciens)
- Les personnes à partenaires sexuels multiples
- Les transfusés, les dialysés
- Les tatoués, les piécés
- Le personnel de santé

## Epidémiologie HBV



## HBV: qui dépister?

- Tous les patients qui nécessitent un traitement immunosuppresseur au long cours (A1)
  - Transplantation
  - Chimiothérapie
  - Anti TNF (maladies rhumatologiques, MICI)
  - *Cortisone*

## HBV: comment dépister?

- **Hbs**: témoin de la présence du virus
- **antiHBs**: Ac protecteurs après guérison ou vaccination
- **antiHBc**: témoin du contact avec le virus: persiste après la guérison

## HBs+: comment en savoir plus sur ce virus?

- **HBV DNA**: témoin de la réplication du virus
- **Hbe**: témoin d'une réplication virale active. Disparaît lors de mutation survenant après plusieurs années d'infection
- **antiHBe**: témoin de la guérison ou d'une mutation survenant après plusieurs années d'infection
- **Anti HBc IgM**: témoin d'une infection aiguë ou d'une réactivation

## M. M, 1947, Kinshasa

- **Transa N, GGT 122**
- **AgHBs 1215, Ac anti-HBs nég**
- **Ac anti-HBc pos**
- **Ag Hbe+, Ac anti-Hbe -**
- **Virémie: HBV DNA 2<sup>E</sup> + 4**
- **HBV? Oui!**
- **A quel stade?**

## M. B, 1974

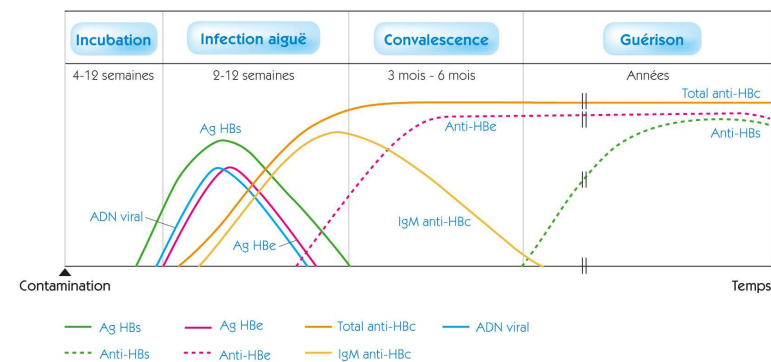
ASAT 61, ALAT 94, PA 95, GGT 273

Sérologies

- AgHBs 213, Ac anti-HBs nég
- Ac anti-HBc pos
- Ag HBe nég, Ac anti-HBe pos
- Virémie: HBV DNA  $< 3^E + 2$

- HBV? Oui!
- A quel stade?
- Autre chose?

## HBV aigue: histoire naturelle



## HBV chronique: histoire naturelle

	Tolérance immune	Activité immune Hbe+	Activité immune Hbe-	Portage inactif	guérison
HBs	+	+	+	+	-
HBe	+	+	-	-	-
transa	N	↑↑↑	↑↑	N	N
Réplication virale (DNA)	>E6	++	+	<2000UI/ml	0
inflammation	0	2-4	2	0	0
Risque de fibrose	non	OUI	OUI	non	0
Indication au traitement	non	Selon biopsie	Selon biopsie	non	non

6 mois à plusieurs décennies selon l'âge de contamination

## HBV: sérologies

	HBV aiguë	HBV chronique HBe+ (HBe-)	Porteur inactif	HBV aiguë guérie	vaccin
HBs	+/-	+	+	-	-
Anti HBs	-	-	-	+	+
Anti HBc IgM	+	-	-	-	-
Anti HBc	+	+	+	+	-
HBe	+	+ (-)	-	-	-
Anti-HBe	-	- (+)	+	+	-
DNA	+/-	+	-	-	-

## Quel bilan de base au cabinet en cas de dépistage positif (HBs+)? (A1)

- Préciser l'HBV: DNA, Hbe, antiHBe
- Rechercher une éventuelle **cirrhose**
  - FSC
  - AST,ALT,GGT,Phosphatases alcalines, bili
  - Quick
  - Albumine, globulines
- Echographie: CHC? Signes indirects d'hypertension portale (ascite? splénomégalie?tronc porte dilaté?)

## Quel bilan de base au cabinet en cas de dépistage positif (HBs+)? (A1)

- Rechercher d'autres **hépatites ou virus associés**
  - HIV
  - **HDV**, HCV
  - HAV (vaccination des HAV neg)
- Rechercher une comorbidité hépatique
  - OH
  - NASH

## Hépatite delta

- Virus défectif:dépend de l'HBV (co-ou superinfection)
- **Accélère la progression vers la cirrhose**
- Inhibe la prolifération HBV
- A rechercher systématiquement en cas d'HBs+
- Dépistage: Ac antiHDV, si+, virémie delta
- Difficile à traiter (PegIFN>1 an)

## M. B, 1974

**ASAT 61, ALAT 94, PA 95, GGT 273**

Sérologies

- AgHBs 213, Ac anti-HBs nég
- Ac anti-HBc pos
- Ag HBe nég, Ac anti-HBe pos
- Virémie: **HBV DNA < 3<sup>E</sup> + 2**

- **HBV? Oui!**
- **Autre chose? HDV+!**

## Quel bilan chez le spécialiste?

- Rechercher une **comorbidité hépatique**
- **Fibroscan**
- Discussion du **suivi**
- Discussion de la **biopsie**
- Discussion du **traitement**

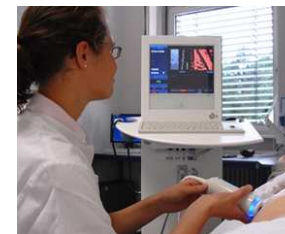
## Quel bilan chez le spécialiste?

- Rechercher une **comorbidité hépatique**
  - HCV, HDV
  - OH
  - NASH (insuline et glucose à jeun)
  - Hépatite auto-immune (IgG, anti mito, anti LKM, anti actine)
  - Surcharge en fer (ferritine >450, saturation: >50%: hémochromatose, <50% NASH)
  - Deficit en alpha 1 antitrypsine

## Quel bilan chez le spécialiste

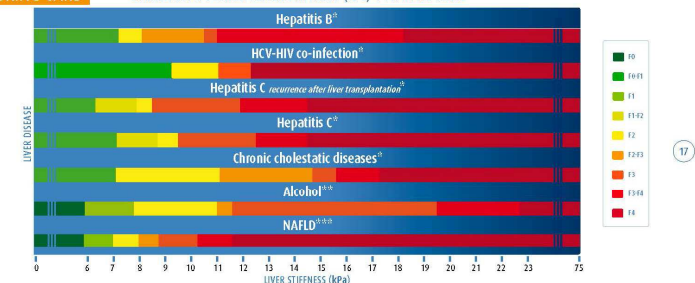
- **Fibroscan**
  - Evalue le degré de fibrose
  - bonne corrélation avec la biopsie
  - Utile pour le diagnostic de cirrhose ou d'absence de fibrose mais zone grise entre deux
  - Risque de faux négatif
  - Risque de faux positif (en cas de transa élevées, de stéatose)

## Fibroscan



SCORING CARD

CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



<sup>a</sup>According to Metavir score. Transient elastography (FibroScan). V. de Ledinghen, J. Vergnol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

<sup>b</sup>According to Brunt score. Nahon et al. J Hepatol (2009) 45, 1062-68. Nguyen-Khoa et al. Aliment Pharmacol Ther (2008) 28, 1988-96

<sup>c</sup>According to Brunt score. Wong et al. Hepatology (2010) 51, 454-62. Transient elastography (FibroScan). V. de Ledinghen, J. Vergnol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

## Suivi au cabinet

- HBV DNA et AST,ALT:
  - À faire tous les 3 mois pendant 12 mois puis tous les 6 mois **à vie**
- US:
  - à faire tous les 6 mois en cas de fibrose F3,F4 ou virémie élevée (CHC) **à vie**
- **Risque de CHC avec ou sans cirrhose!!!**
- Risque de réactivation même en cas de portage inactif

## M. M, 1947, Kinshasa

- Transa 1-1,5N, GGT 122
- Virémie: HBV DNA fluctuante  $2^E + 3-5$  sur 1 an
- US: stéatose
- Fibroscan: 9 kPa
- **Investigations?**

## M. B, 1974

ASAT 61, ALAT 94, PA 95, GGT 273

- Virémie: HBV DNA  $< 3^E + 2$
- HDV DNA  $3E+6$
- US: splénomégalie
- Fibroscan: 9
- **Investigations? suivi?**

## Indication à la biopsie hépatique

- En cas de **co-morbidité hépatique**
- Pour **discuter du traitement**
  - en cas **d'activité immune** (virémie  $> 2^E3$ , transa  $> N$ , Hbe+ ou-) (A1)
  - En cas de tolérance immune (HBV DNA  $> 1^E6$ , transa N, Hbe+) chez un patient âgé de plus de 30 ans avec AF de cirrhose ou de CHC (B1)

## Indication à la biopsie hépatique

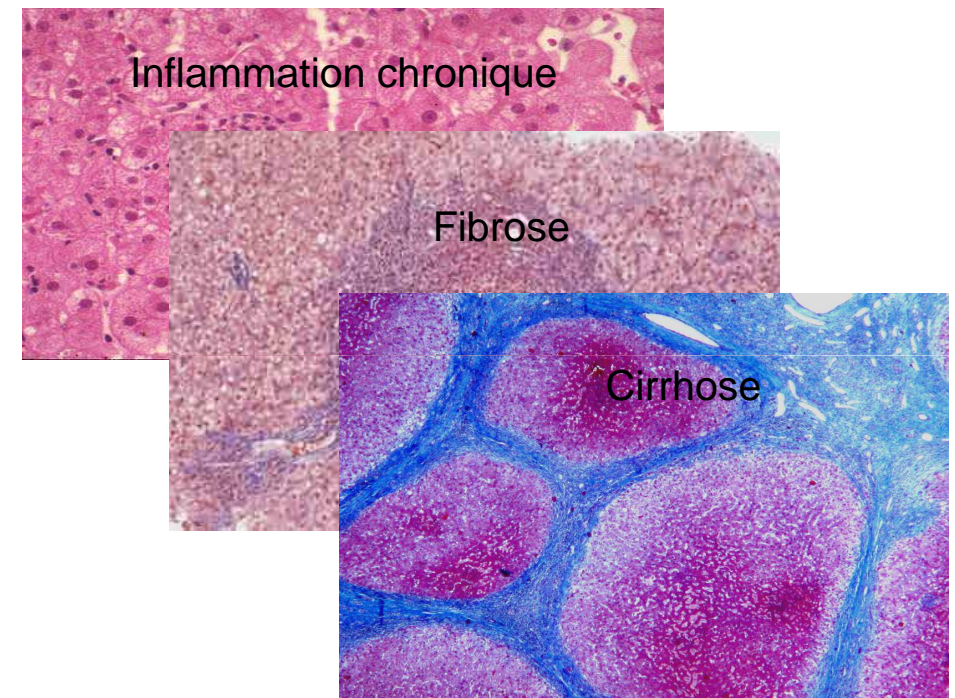
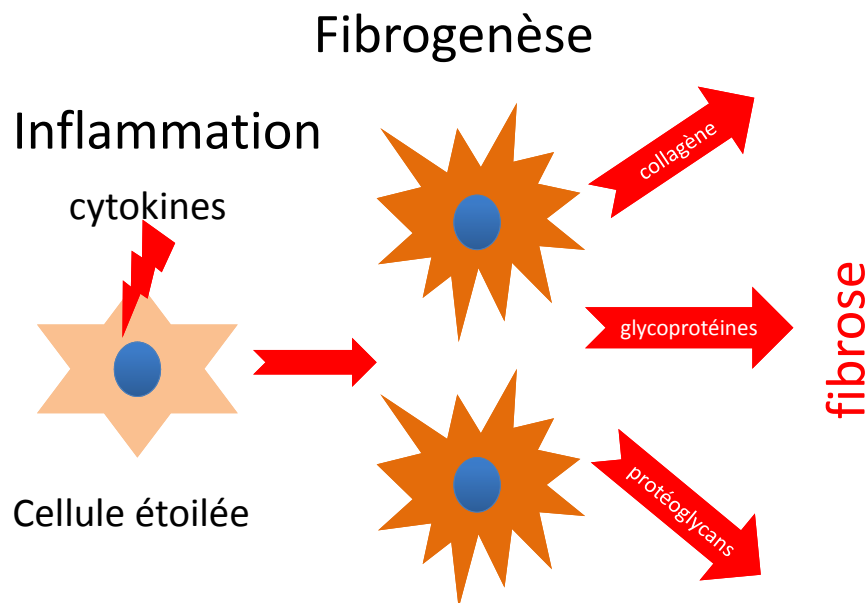
La biopsie **n'est pas indispensable** en cas d'indication à un traitement indépendamment du degré d'inflammation et de fibrose (A1)

- Cirrhose évidente
- Transaminases >2N et virémie >2<sup>E4</sup>
- Immunosuppression
- Grossesse avec virémie élevée
- Nécessité professionnelle d'obtenir une virémie indétectable (chirurgien...)

## Indication thérapeutique (1)

Les patients qui nécessitent un traitement sont ceux

- qui **risquent de développer une cirrhose**
  - Phase de réactivité immune Hbe+ ouHBe-) (A1)
  - Transaminases>N, HBV DNA >2<sup>e3</sup> UI/ml/ biopsie ≥A2, ≥F2
- qui **présentent déjà une cirrhose** quelles que soient la virémie et les transa (A1)
- qui sont **immunosupprimés**
  - HBs+ (A1)
  - HBs-, antiHBs- et antiHBc+ (C2 vs surveillance 1x/mois)
  - jusqu'à 12 mois post arrêt de l'immunosuppression
- Les **co-infectés HIV** (A1)



## Indication thérapeutique (2)

un traitement doit être discuté chez

- Les professionnels de la santé, HBV DNA + (B1)
- Les femmes enceinte avec virémie  $>10^6$  au 3eme trimestre (risque de transmission verticale) (B1)

## Traitement: buts

- **Négativer la réplication virale** pour obtenir
  - La normalisation des transaminases
  - L'amélioration histologique
- Dans le but (B1) de
  - éviter la progression vers la cirrhose et le CHC
  - éviter la progression vers la décompensation de la fonction hépatique en cas de cirrhose
- **La guérison définitive n'est pas possible:**
  - En raison du cccDNA (covalently closed circular DNA) intégré dans le noyau des hépatocytes

## Traitement: buts

- **perte de l'HBs +/-Ac antiHBs: rémission complète clinique (A1)**
- chez les patients Hbe- :
  - Réponse virologique (DNA indétectable)
  - Réponse biologique (transa N)
  - Soutenues à l'arrêt du traitement
- Chez les patients HBe+:
  - Réponse virologique (DNA indétectable)
  - Réponse biologique (transa N)
  - et acquisition des antiHBe (A1)
  - Soutenues à l'arrêt du traitement
- chez les patients Hbe+ sans séroconversion et chez les anti Hbe +
  - Négativation sous traitement de l'HBV DNA (A1)

## HBV chronique: traitements






Traitement de durée déterminée (Peg IFN 48 sems) en visant une guérison en fin de ttt: séroconversion anti HBe: à privilégier en cas d'Hbe+, transa augmentées DNA bas, en l'absence de CI et selon la motivation du patient

Traitement de longue durée en visant l'absence de réplication virale (HBV DNA indétectable): **analogues nucléotidiques ou nucléosidiques**



## Peg IFN: contre-indications

- Cirrhose Child B-C
- Maladies auto-immunes
- Cardiopathie décompensée
- Maladie psychiatrique non compensée
- Grossesse, allaitement

		Résistance 1-5 ans	Effets secondaires	Usage en cas de cirrhose
<b>Pegasys® Pegintron®</b>	<b>PegIFN 2a-2b</b> La meilleure chance de RVS	non	++	non
	Lamivudine	30-60%	rare	oui
	telbivudine	4.4-22%	rare rhabdomyolyse	oui
	adefovir	0-30%	rare IR	oui
	<b>Entecavir</b> <b>1ere intention</b> <b>(A1)</b>	0-1.2%	rare acidose	(oui)
	<b>Tenofovir</b> <b>(1ere intention</b> <b>A1)</b>	0%	rare IR osteoporose	(oui)

## Journal of Hepatology 2012 vol. 57 | 167-185

Table 2. Results of main studies for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 or 52 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation* (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

\*PEG-IFN were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

\*The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to  $\leq 1.25$ -times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or  $\leq 1.3$ -times the ULN in the telbivudine trial).

Durée de traitement NA :

-au moins 12 mois après séroconversion antiHBe: RVS 40-80% (B1)

-à vie en l'absence de séroconversion antiHBe, chez les antiHBe et en cas de cirrhose (C1)

## Journal of Hepatology 2012 vol. 57 | 167-185

Table 3. Results of main studies for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation* (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

\*PEG-IFN-2a was given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

\*The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to  $\leq 1.25$ -times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or  $\leq 1.3$ -times the ULN in the telbivudine trial).

## Facteurs prédictifs de réponse

- PEG IFN: Hbe+ (B2)
  - Transa >2N, HBV DNA < E8, A>2
  - Genotypes A et B
- AN:
  - Transa >2N, HBV DNA < E8, A>2

## M. M, 1947, Kinshasa

- Transa 1-1,5N, GGT 122
- Virémie: HBV DNA fluctuante  $2^E + 3-5$  sur 1 an
- US: stéatose
- Fibroscan: 9 kPa
- Biopsie: A1F2, steatose 15%?
- Traitement? Discuter des options avec le patient
  - A) Le patient veut rejoindre ses enfants en 2015 au Congo: discutez le PegIFN
  - B) Le patient est très déprimé: privilégiez les NA

## M. B, 1974

ASAT 61, ALAT 94, PA 95, GGT 273

- Virémie: HBV DNA <  $3^E + 2$
- HDV DNA  $3E+6$
- Fibroscan: 9
- Biopsie: A2, F4
- Traitement: NA? Inefficace sur l'Hépatite delta!
- PegIFN au moins 12 mois en l'absence de CI

## Conseils pour l'entourage

- Dépistage et vaccination de l'entourage (A1)
- Informer le patient: relations sexuelles protégées

## HBV chronique: conclusions

- Un virus complexe d'une fidélité à toute épreuve
- Qu'il faut savoir dépister
- Qui nécessite un suivi au long cours
- Qui nécessite une collaboration étroite généraliste/spécialiste
- Qu'il vaut mieux prévenir que guérir: vaccinez!