

PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE B CHRONIQUE

Dr Chakib Marrakchi

Cours de collège des Maladies Infectieuses

Sfax Le 30 – 1 - 2013

EPIDEMIOLOGIE MONDIALE

- Stigmate sérologique d'infection: $\frac{1}{3}$ population
- 350 – 400 Millions: Porteurs chroniques
- Différents stades:
 - Portage inactif → HVB chronique → Cirrhose, CHC
- Cirrhose et CHC → 0,5 – 1 million DC /an

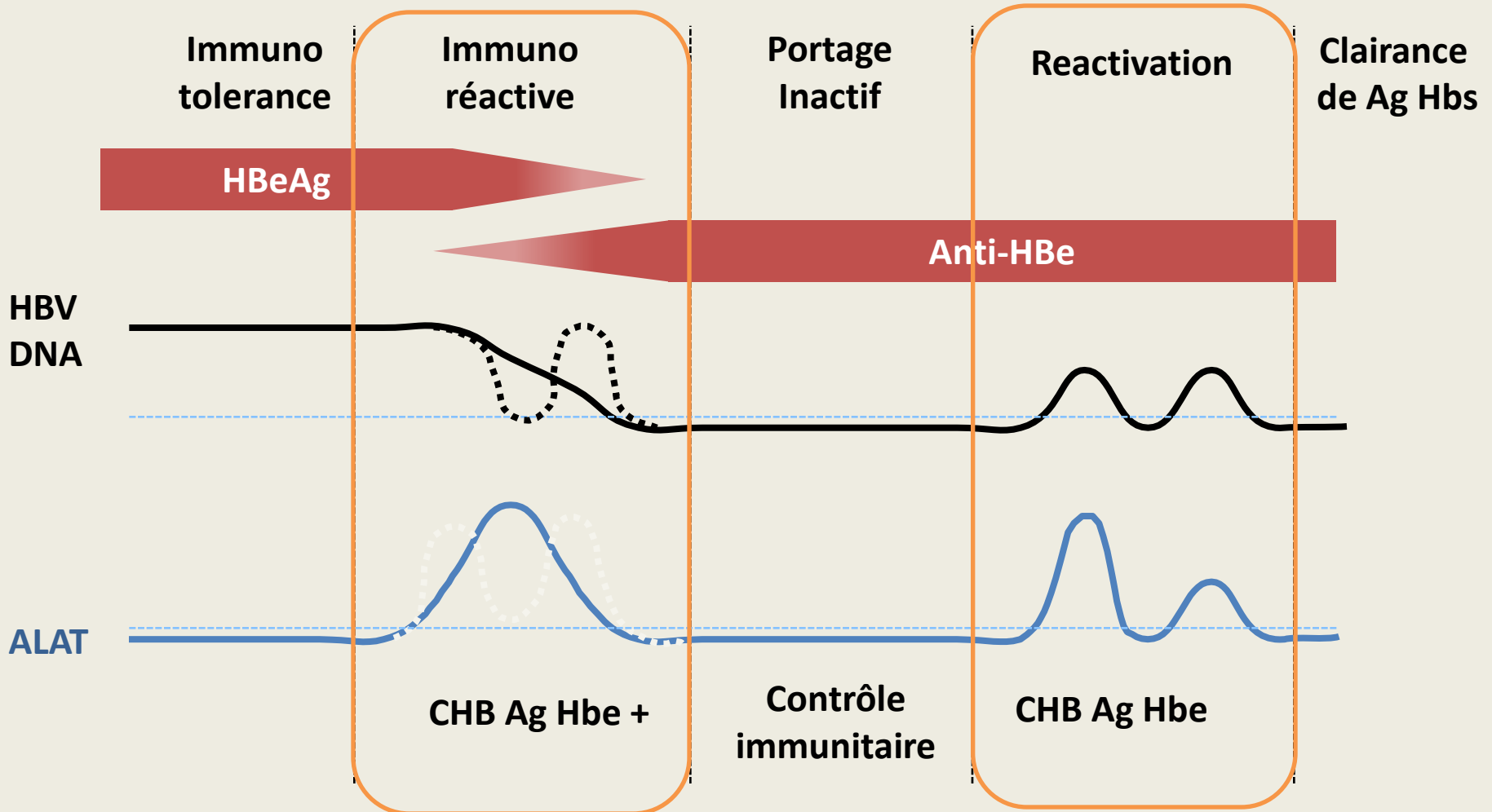
EPIDEMIOLOGIE

- Études longitudinales:
 - Après le Dg d'une:
 - HVB chronique → Passage à la cirrhose: 8 – 20 % en 5 ans
 - Cirrhose compensée → Décompensation : 20 % en 5 ans
 - Cirrhose décompensée non traitée → Survie à 5 ans = 14 – 35 %
- Incidence du CHC chez les cirrhotiques B: 2 – 5 %/ an

EVOLUTION

- Morbidité et Mortalité:
 - Persistance d'une réplication virale
 - Évolution vers la cirrhose et le CHC

HISTOIRE NATURELLE



PHASE IMMUNO-TOLERANCE

- Ag Hbe (+)
- Réplication virale importante: DNA +++
- Transa: Nles ou peu élevées
- Activité inflammatoire: faible ou nulle
- Fibrose: Progression lente
- Très contagieuse
- + fréquente et + prolongée si l'infection:
 - Périnatale
 - Très tôt dans la vie

PHASE IMMUNO-REACTIVE

- Ag Hbe (+)
- Réplication virale plus basse: DNA +
- Transa: fluctuantes
- Activité inflammatoire: modérée ou sévère
- Fibrose: Progression rapide
- Après des années d'immuno tolérance
- + fréquente si infection à l'âge adulte

PORTAGE INACTIF DU VHB

- Peut survenir après une séroconversion Hbe
- Transa: Normales
- DNA VHB: très faible ou nulle
- Surveillance au – 1 an: 1 x / 3 – 4 mois
 - ALAT \approx 40 UI /ml
 - DNA VHB $<$ 2.000UI/ml (pfois 2.000 $<$ DNA $<$ 20.000)

PORTAGE INACTIF DU VHB

- Évolution à long terme souvent favorable
- Risque très faible de cirrhose et de CHC
- Séroconversion AntiHbs:
 - 1 – 3% / an
 - Après des années de DNA indétectable
- > 1 an : ALAT (1 x / 6 mois) et DNA 1 x / an
- Si $2.000 < \text{DNA} < 20.000$:
 - Scc plus rapprochée
 - PBF

HVB CHRONIQUE Ag Hbe(-)

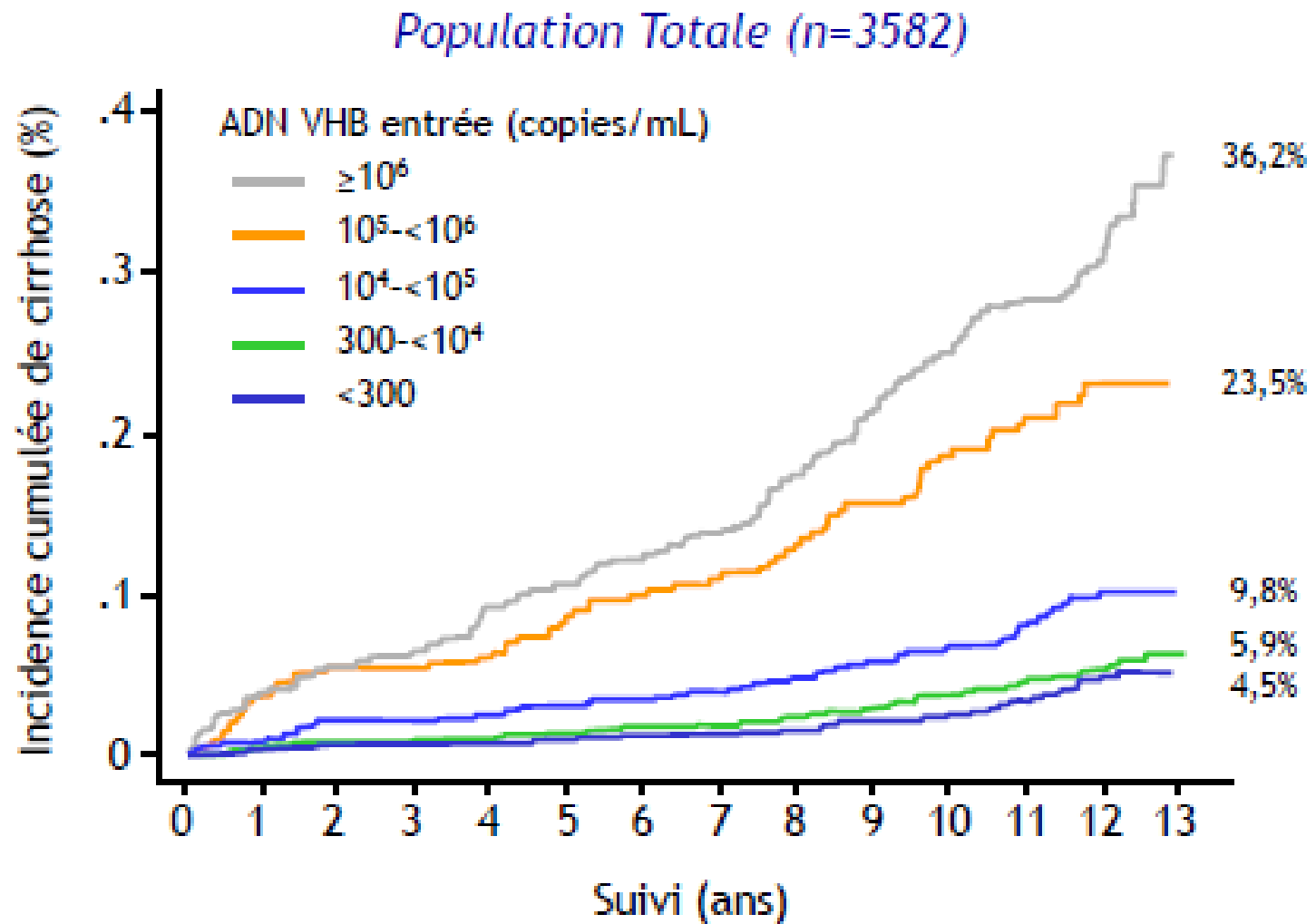
- Caractérisée par des périodes de réactivations
- Ag Hbe (-)
- ALAT fluctuantes
- DNA fluctuant
- PBF : Hépatite active

- Parfois difficile à distinguer du portage inactif

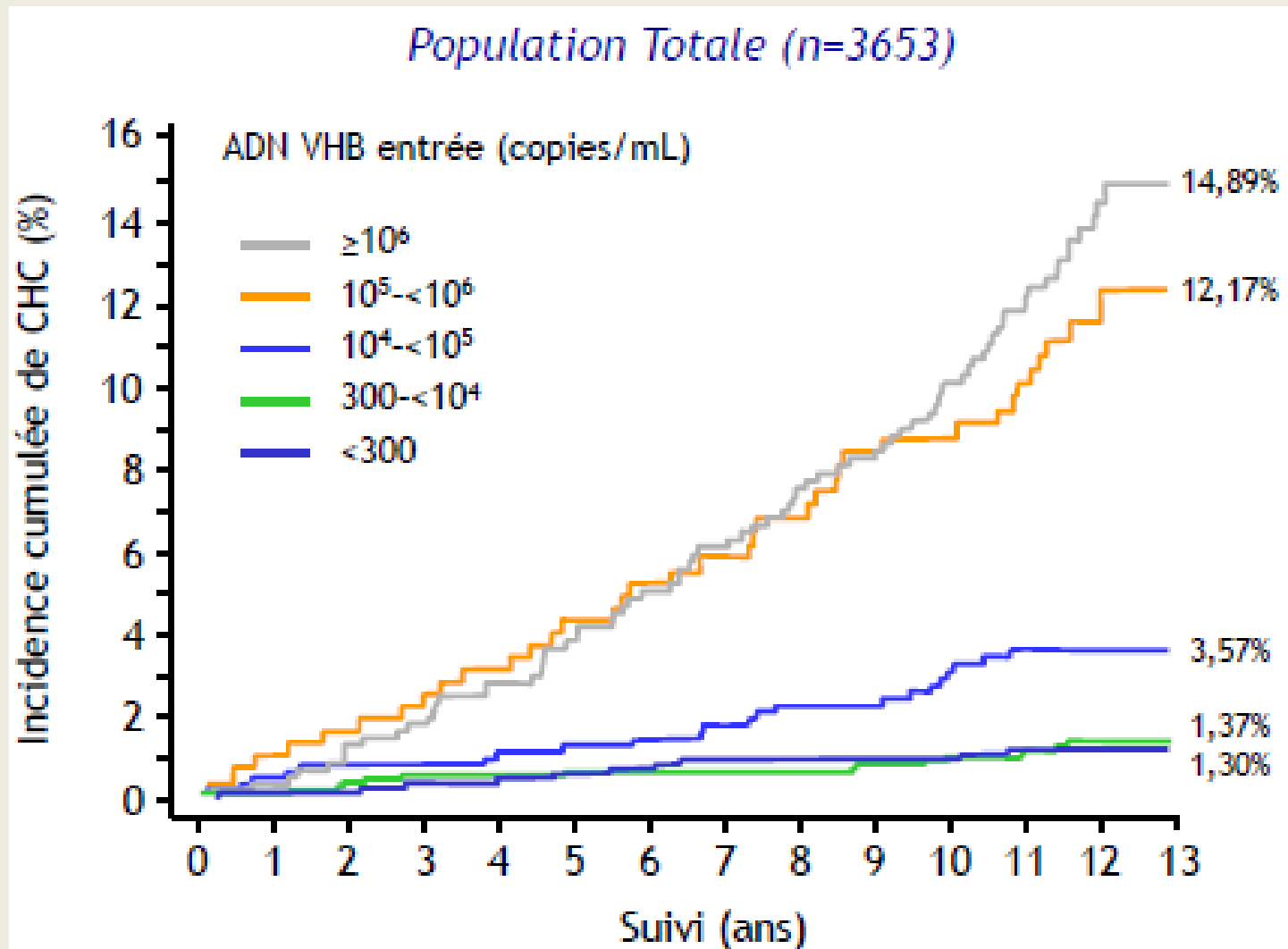
PHASE A AgHbs (-)

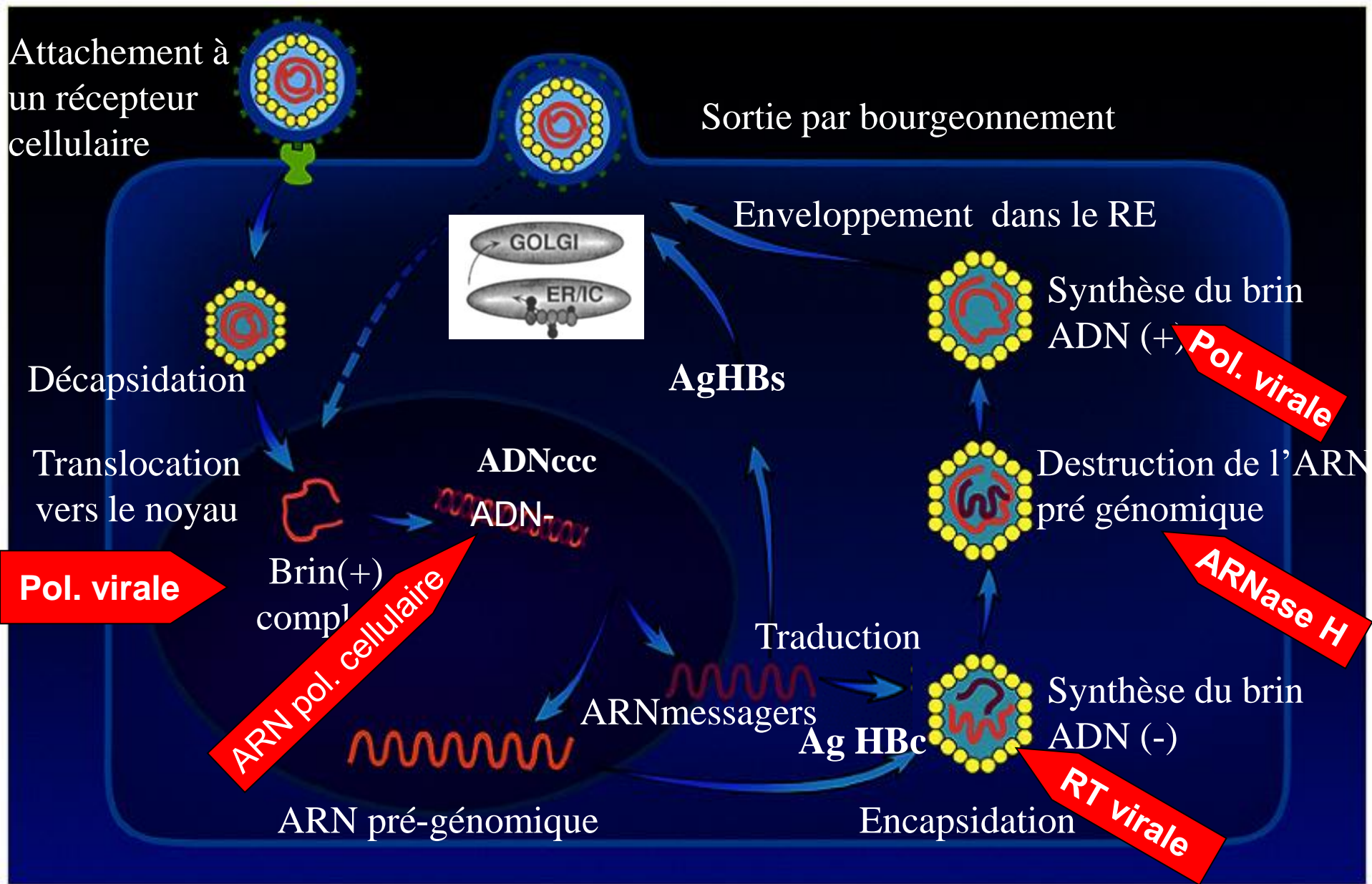
- Perte de l'Ag Hbs
- DNA non détectable ou très faible (<200) dans le sérum mais dans le foie
- Anti Hbc (+)
- Avant installation de cirrhose: bon pronostic
- HVB occulte: risque de réactivation si Imdép°

CIRRHOSE ET CHARGE VIRALE



CHC ET CHARGE VIRALE





EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE HEPATIQUE

EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

- ALAT, ASAT, PAL, GGT, Albuminémie, EPP, TP
- Taux de Ag Hbs
- NFS
- Echographie
- DNA VHB
- Sérologie VHC, VHD, VIH
- Pathologie hépatique:
 - Alcoolique
 - Autoimmune
 - Métabolique

EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

- PBF:
 - Geste invasif mais complications rares
 - Non obligatoire si:
 - Cirrhose cliniquement évidente
 - TTT déjà indiqué

TRAITEMENT

BUTS DU TRAITEMENT

- Prévenir la progression de la maladie
 - Suppression continue de la réplication virale
 - Réduction de l'activité histologique
 - Réduction du risque de cirrhose et de CHC
-
- Le VHB ne peut être éradiqué car le ccc DNA reste dans le noyau des hépatocytes infectés

ARRÊT DU TRAITEMENT

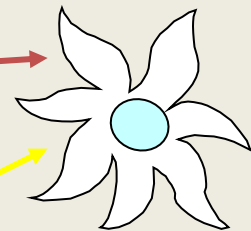
- Idéalement: Perte de Ag Hbs
- Plus réaliste: induction d'une rémission virologique continue:
 - Réponse virologique et biochimique soutenue
 - Séroconversion Hbe
 - Perte de Ag Hbs \pm apparition de l'Anti Hbs

MOYENS

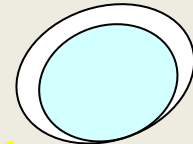
- INF
- INF-peg 2a
- A Nucléosidiques:
 - Lamivudine (LAM)
 - Télbivudine (LdT)
 - Emtricitabine (FTC)
 - Entécavir(ETV)
- A Nucléotidiques:
 - Adéfovir (ADV)
 - Ténofovir (TDF)

**Interféron
-alfa**

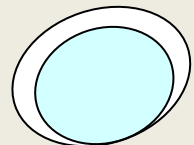
Action Immunomodulatrice



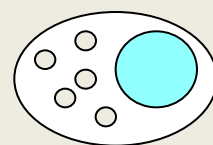
Antigen presenting cell



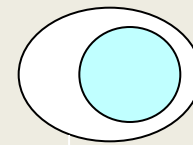
T helper cell



Cytotoxic T cell

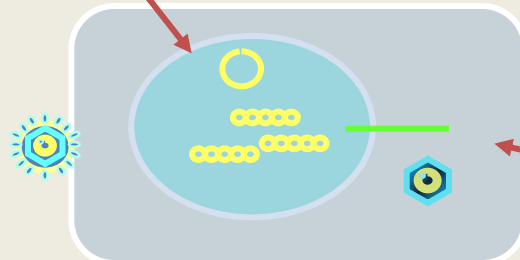


Natural killer cell



B cell

**Action Antivirale
action**



Action Antivirale

**Analogues
Nucléoside/
nucléotide**

ENTECAVIR (ETV)

- Analogue structural de la guanosine
- Inhibe la RT virale
- Bloque la synthèse de nouveau virions
- Peu métabolisé → pas d'adaptation si Isf hépatique
- Élimination rénale → adaptation si Isf rénale

ENTECAVIR (ETV)

- EI:
 - Acidose lactique + HMG
 - Poussée hépatitique à l'arrêt du traitement
 - Induction de résistance aux AN traitant le VIH
- Posologie: 1cp / j
 - 0.5 mg / j pour HVB chronique
 - 1 mg / j pour
 - Les virémiques sous LAM
 - Mutations de résistance à la LAM ou LdT
 - Hépatopathie décompensée

LAMIVUDINE (LAM)

- Inhibe aussi la RT virale
- Bloque la synthèse d'ADN
- Bonne tolérance
- Adaptation posologique à la fonction rénale
- Dose: 100 mg / j
- Risque de sélection de résistances

ADEFOVIR (ADV)

- Analogue nucléotidique
- S'incorpore dans l'ADN viral
- Bloque les polymérases virales
- Cp à 10 mg
- Posologie: 1 Cp / j
- Surveillance de la fonction rénale

TENOFOVIR (TFV)

- Bloque la polymérase virale
- Posologie 1 Cp à 245 mg/ j
- Surveillance:
 - De la fonction rénale
 - De la phosphatémie, phosphaturie, GU, Protéinurie
 - ODM / 2 ans (baisse densité minéral)

DEFINITIONS DES REPONSES

- Réponse biochimique:
 - Normalisation des ALAT
 - Surveillance au moins 1x/3mois pendant 1 an
- Réponse sérologique:
 - Pour Ag Hbe: séroconversion Anti Hbe
 - Pour Ag Hbs: séroconversion Anti Hbs
- Réponse virologique:
 - Au Peg-INF
 - Aux AN

REPONSE BIOCHIMIQUE

- Normalisation des ALAT.
- Fluctuation → Scé au - 1 x /3 mois x 1 an
- Parfois fluctuation des ALAT pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement
- Scé 1 x /3 mois x au - 2 ans après l'élévation des ALAT pour s'assurer de la réponse biochimique

REPONSE SEROLOGIQUE

- Perte de l'Ag Hbe et apparition de l'Anti Hbe
- Perte de l'Ag Hbs et apparition de l'Anti Hbs

DEFINITION DE LA REPONSE

- Réponse histologique:
 - Baisse de l'Activité nécrotico-inflammatoire
 - Pas d'aggravation de la fibrose
- Réponse complète:
 - Réponse soutenue post thérapeutique
 - Perte de l'Ag Hbs

REPONSE VIROLOGIQUE A INF-Peg

- Au Peg-INF:
 - DNA VHB < 2.000 UI /ml
 - Évaluation à 6 mois, 12 mois de traitement
 - Évaluation à 6 mois, 12 mois de la fin du traitement: Réponse virologique soutenue

REPONSE VIROLOGIQUE AUX AN

- Réponse virologique: CV indétectable
- La non réponse primaire:
 - À 3 mois de traitement
 - Baisse de moins de $1 \log_{10}$ de la CV initiale
- Réponse virologique partielle:
 - Baisse de plus de $1 \log_{10}$
 - et
 - CV détectable à S24
- Rechute virologique: élévation confirmée à plus de $1 \log_{10}$ du nadir

INDICATIONS DU TRAITEMENT

- Patient Ag Hbe (+) ou (-)
 - DNA > 2.000 UI/ml
 - Et / Ou
 - Transa > LSN
- } $A \geq 2$ et / ou $F \geq 2$

CAS PARTICULIERS

- Patients immuno tolérants Ag Hbe (+):
 - < 30 ans
 - DNA très élevé
 - ALAT normales
 - Pas de signes d'hépatopathie (biologie, écho)
 - Pas d'ATCD familiaux de cirrhose ou de CHC
 - Surveillance 1 x / 3 – 6 mois

 - Pas d'indication immédiate à la PBF ou au TTT

CAS PARTICULIERS

- Patients immuno tolérants Ag Hbe (+):
 - > 30 ans
 - DNA très élevé
 - ALAT normales
 - Pas de signes d'hépatopathie (biologie, écho)
 - ATCD familiaux de cirrhose ou de CHC
 - Surveillance 1 x / 3 – 6 mois
 - Indication immédiate à la PBF ± au TTT

CAS PARTICULIERS

- Ag Hbe (-)
- ALAT Nles 1 x / 3 mois x au moins 1 an
- $2.000 < \text{DNA} < 20.000 \text{ UI/ml}$
- Pas de signes d'hépatopathie (Biologie, écho)
 - Pas d'indication immédiate la PBF ou au TTT
 - Sce (ALAT 1x/3mois et DNA 1x/3 – 6 mois) X 3ans
 - Après 3 ans: Sce comme des porteurs chroniques

CAS PARTICULIERS

- Évidence d'HVB chronique Ag Hbe (+) ou (-):
 - ALAT > 2 VN
- Et
- DNA > 20.000 UI/ml
 - ➔ Débuter le traitement
- PBF peut être utile mais ne change souvent pas la décision du traitement

CAS PARTICULIERS

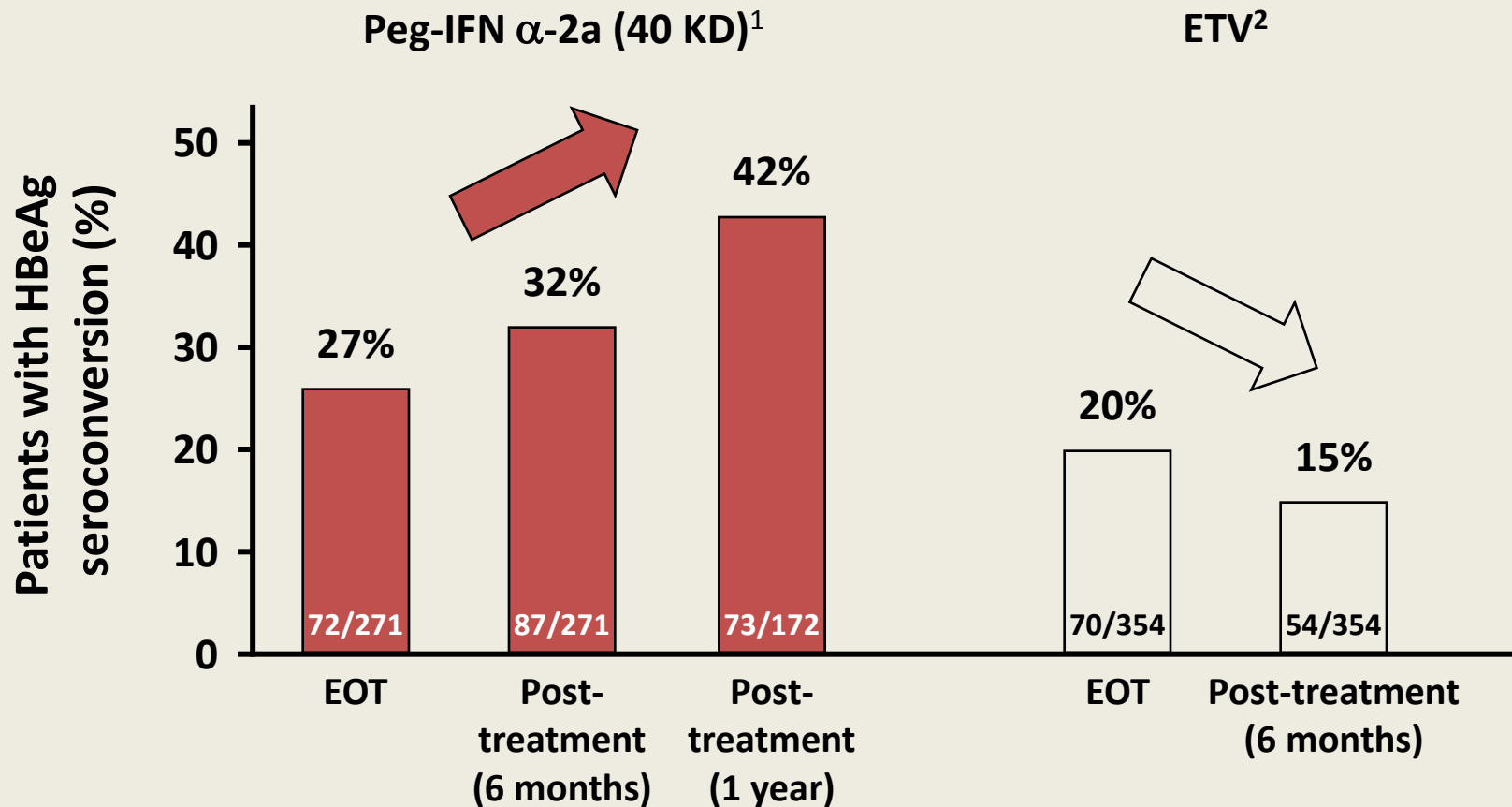
- DNA +
 - Et
 - Cirrhose compensée
- } TTT même si ALAT Nles

CAS PARTICULIERS

- DNA +
 - Et
 - Cirrhose décompensée
- } TTT urgent par AN
- hépatopathie très avancée → TTT + greffe

REPONSE AUX AN et AU INF-Peg

Séroconversion anti Hbe



EOT = end of treatment

RESULTATS ATTENDUS

HVB Chronique à Ag Hbe (+); Résultats 6 mois après 12 mois de traitement par INF-peg 2a

	PEG-IFN
	PEG-IFN-2a
Dose*	180 µg
[Ref.]	[63]
Anti-HBe seroconversion (%)	32
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14
ALT normalisation# (%)	41
HBsAg loss (%)	3

RESULTATS ATTENDUS

HVB Chronique à Ag Hbe (+); Résultats après 12 mois de traitement par AN

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

RESULTATS ATTENDUS

HBV Chronique à Ag Hbe (-); Résultats 6 mois après 12 mois de traitement par INF-peg 2a

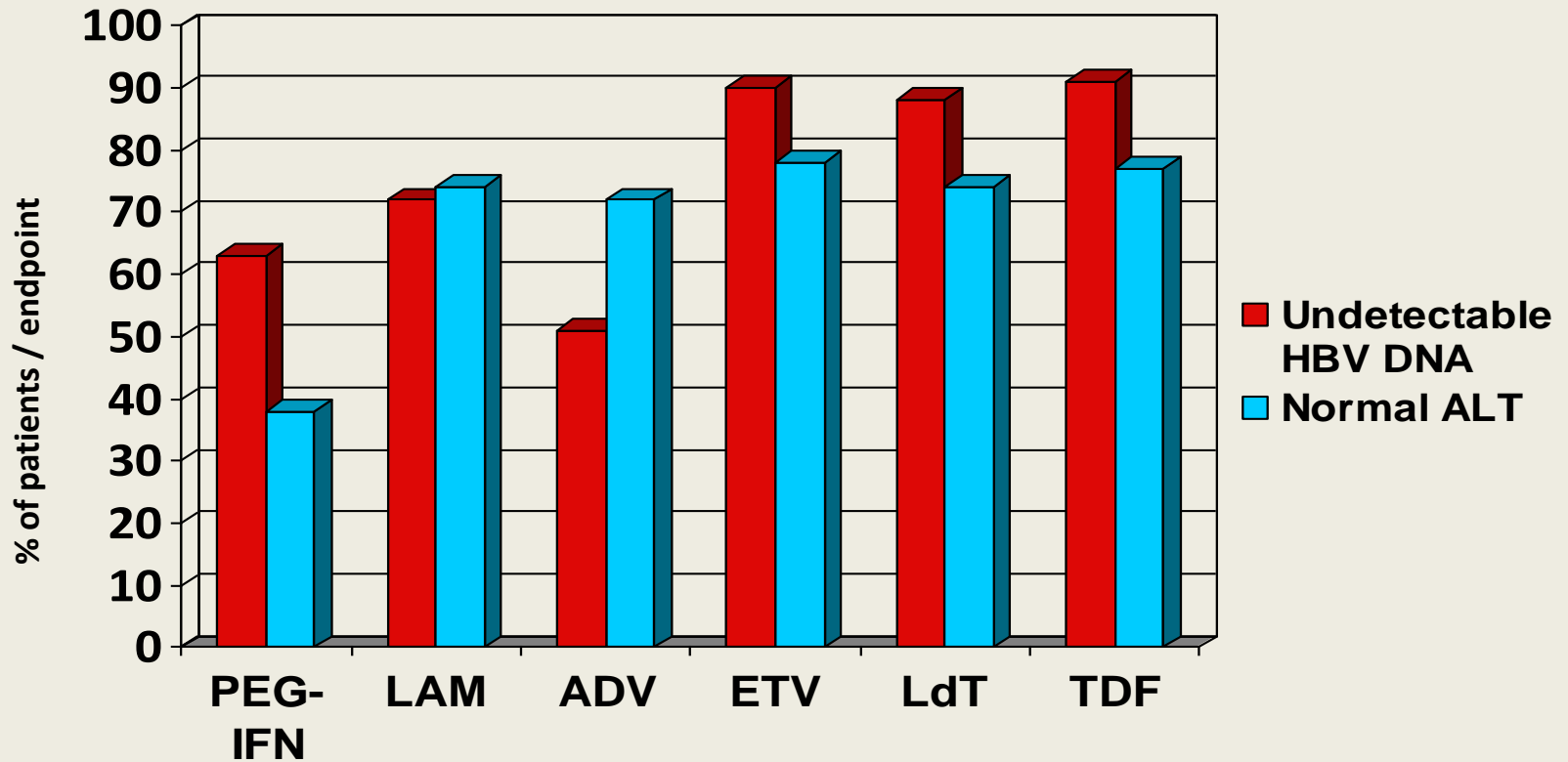
	PEG-IFN
	PEG-IFN-2a
Dose*	180 µg
[Ref.]	[91]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19
ALT normalisation# (%)	59
HBsAg loss (%)	4

RESULTATS ATTENDUS

HVB Chronique à Ag Hbe (+); Résultats après 12 mois de traitement par AN

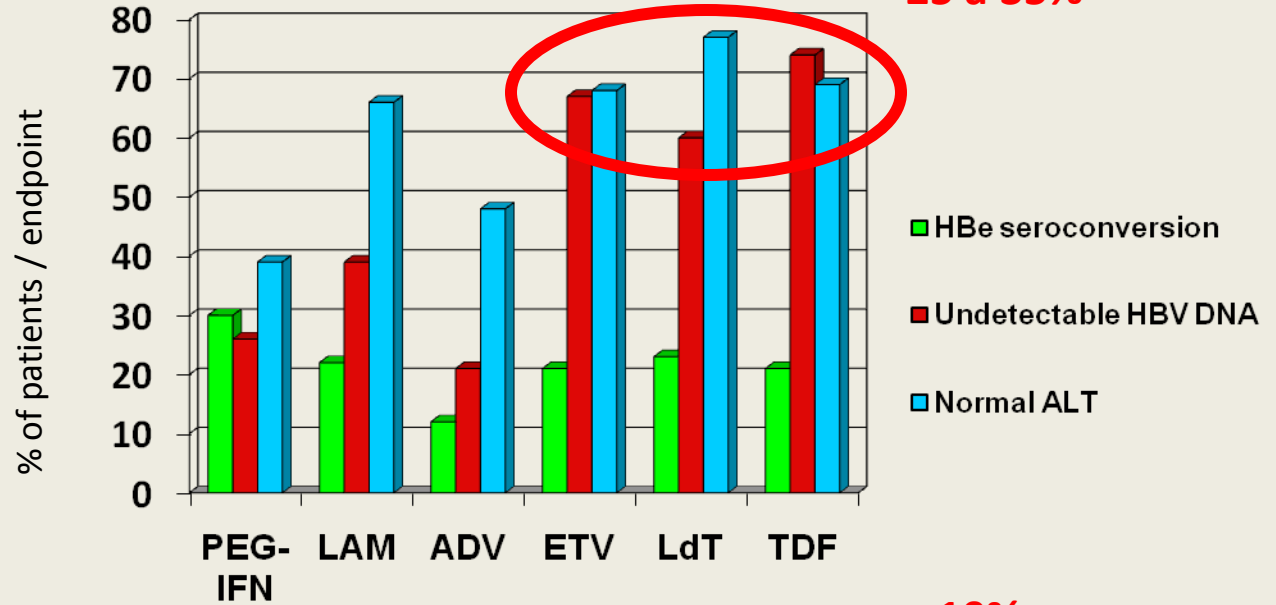
	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	Lamivudine	Telbivudine	<u>Entecavir</u>	Adefovir	<u>Tenofovir</u>
Dose*	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	72-73	88	→ 90	51-63	→ 93
ALT normalisation# (%)	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	0	0	0	0	0

REPONSE A 1 AN (Ag Hbe -)

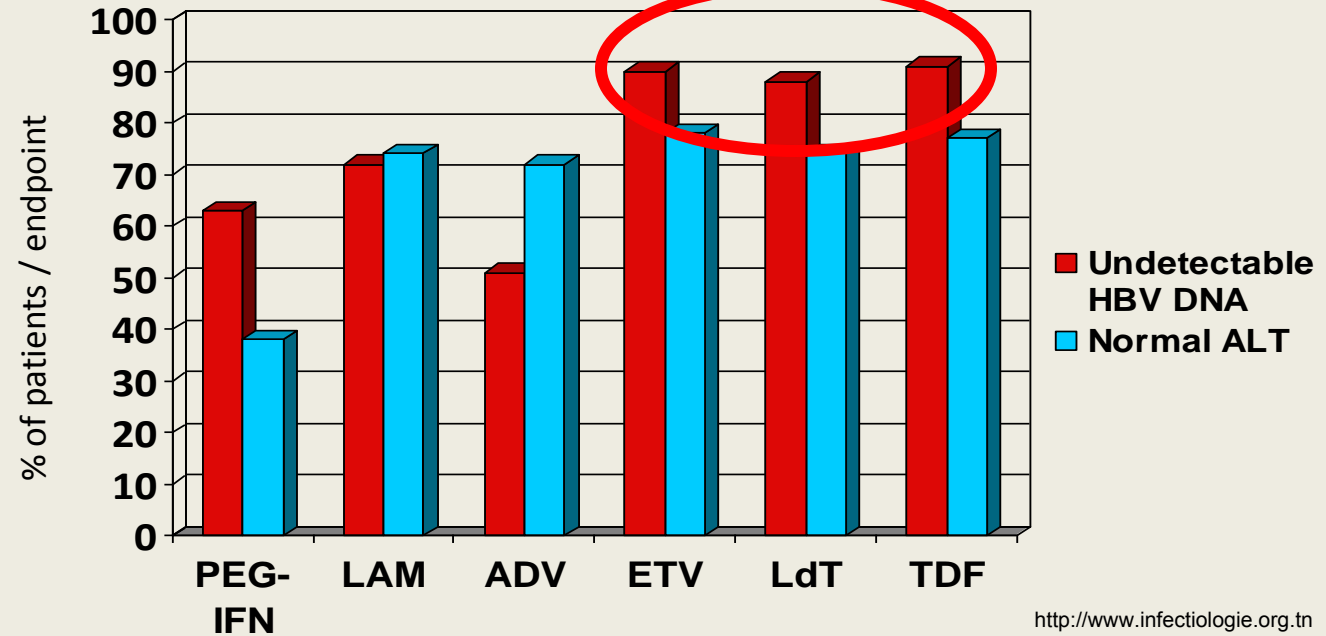


Réponse à 1 an

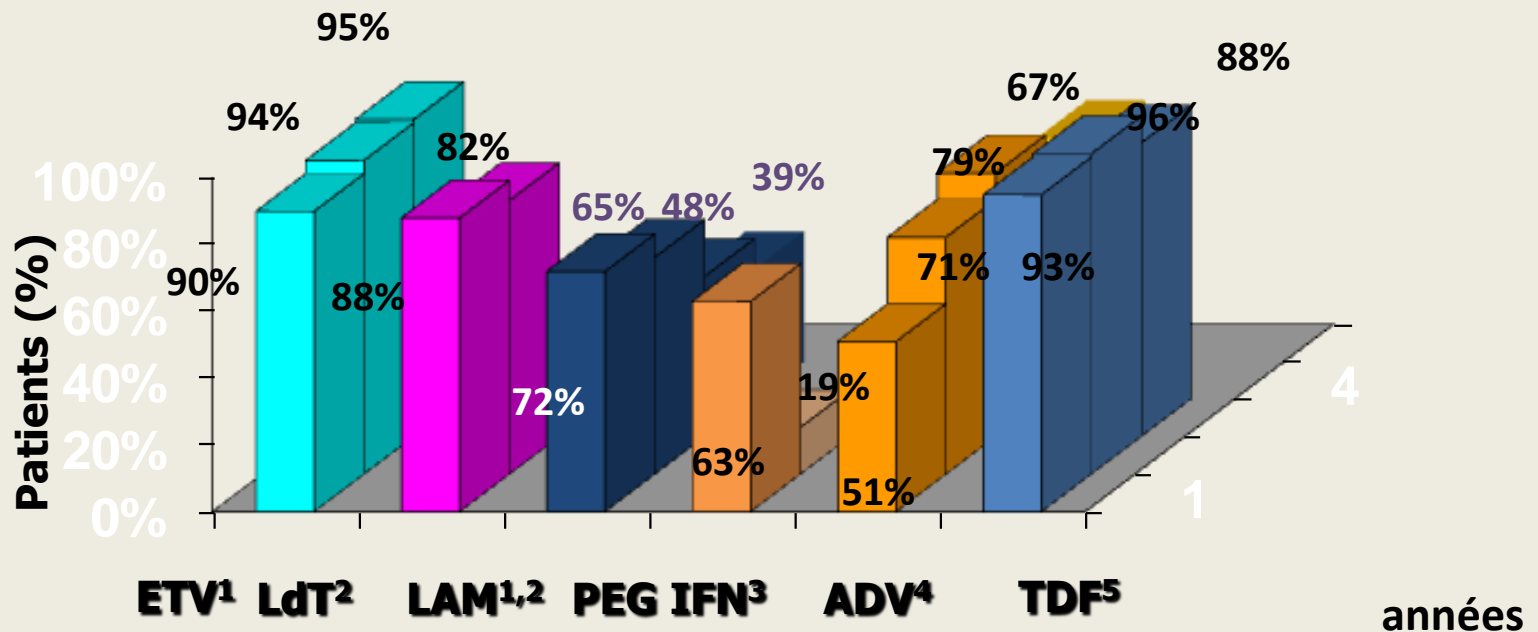
25 à 35%



10%



NEGATIVATION DE CV DANS LE TEMPS (Ag Hbe -)



NÉGATIVATION AgHbs CHEZ PATIENTS AgHbe -

	ETV ¹	LAM ¹	ADV ²	TDF ³
Négativation AgHBs à 1an	0,3%	0,3%	0%	0%

NÉGATIVATION AgHbs CHEZ PATIENTS AgHbe -

	ETV ³ 3ans	LAM ¹ 2 ans	ADV ² 5 ans	TDF ⁴ 3ans
Négativation AgHBs Long cours	1%	1%	5%	0%

FACTEURS PREDICTIFS DE BONNES REponses A L'INF-peg

- Avant le début du traitement:
 - Ag Hbe (+):
 - Faible CV < 200.000.000 UI /ml
 - Transa très élevées: 2 – 5 x LSN
 - Score d'activité: au moins 2
 - Génotype A et B
 - Ag Hbe (-):
 - Pas de facteurs prédictifs de bonne réponse

FACTEURS PREDICTIFS DE BONNES REPONSES A L'INF-peg

- Au cours du traitement:
 - Ag Hbe (+):
 - Baisse de la CV à moins de 20.000 UI /ml à S12 est associée à 50% de conversion Anti Hbe
 - Élévation immunologique des Transa
 - Baisse de l'Ag Hbs < 1.500UI/ml à S12
 - Ag Hbs > 20.000 ou absence de baisse à S12 est associée à une faible conversion Hbe
 - Ag Hbe (-):
 - Baisse de la CV à moins de 20.000 UI /ml à S12 est associée à 50% de réponse soutenue après TTT
 - Absence de baisse de l'Ag Hbs et baisse de moins de $1\log_{10}$ de la CV sont prédictifs de mauvaise réponse

FACTEURS PREDICTIFS DE BONNES REPONSES AUX AN

- Avant le début du traitement:
 - Ag Hbe (+):
 - Faible CV < 200.000.000 UI /ml
 - Transa élevées
 - Score d'activité élevé
- Au cours du traitement:
 - DNA indétectable
 - À S24 avec LAM et LtD
 - À S48 avec l'ADV, ETV, TDF

AVANTAGES ET INCONVENIENTS

(PEG-)IFN

Avantages

- Finite duration
- Absence of resistance
- Higher rates of anti-HBe and anti-HBs seroconversion with 12 mo of therapy

Disadvantages

- Moderate antiviral effect
- Inferior tolerability
- Risk of adverse events
- Subcutaneous injections

ETV et TDF: haute barrière de résistance

LAM, ADF, LdT: haut risque de résistance

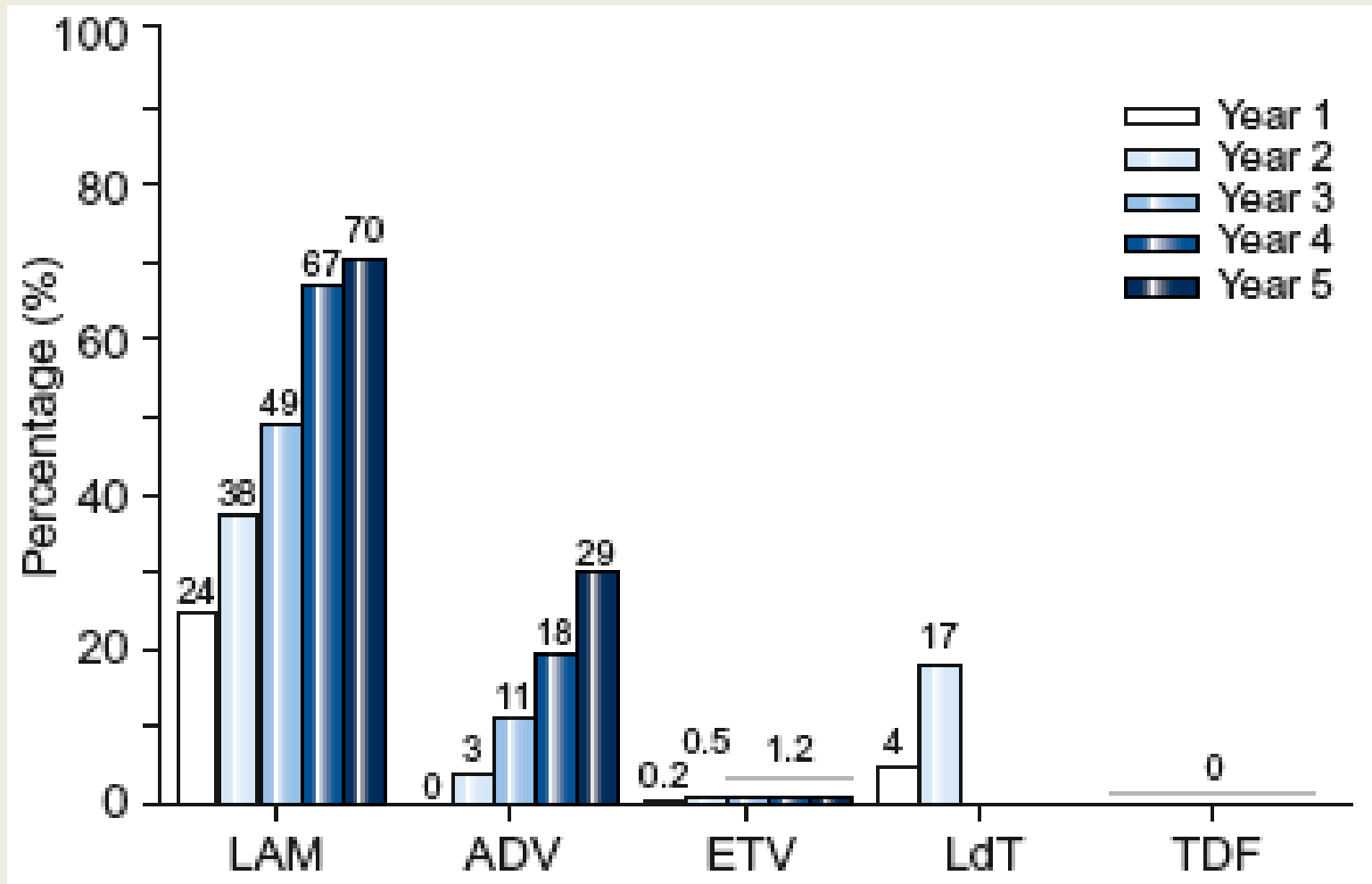
Risque faible pour LdT si:

- CV initiale faible: $< 2 \cdot 10^8$ si Ag Hbe (+)

$< 2 \cdot 10^6$ si Ag Hbe (-)

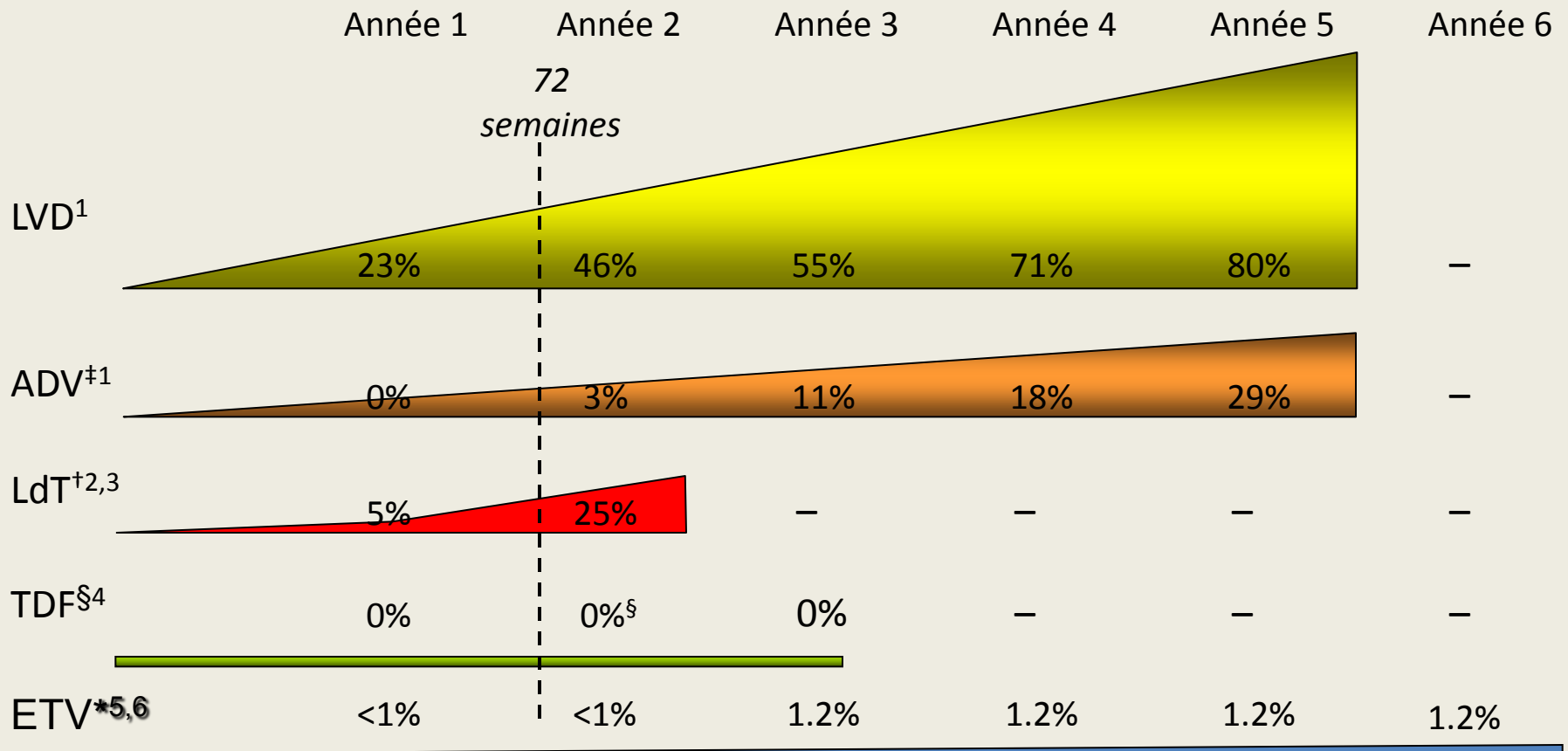
- CV négative à S 24

RISQUE DE RESISTANCE



RISQUE DE RESISTANCE

(Naïfs d'AN)



STRATEGIE DU TRAITEMENT

INF-Peg

- Patient Ag Hbe (+)
- Durée prévue de traitement: 48 Sm
- Monothérapie
- 1 inj en sous cutanée / Sm
- DNA VHB et Ag Hbs:
 - Ag Hbs: Pas de baisse à S12
ou Ag Hbs > 20.000
 - CV > 20.000 à S12
 - DNA VHB > 2.000 UI/ml à 6 mois

Arrêt
TTT

INF-Peg

- Patient Ag Hbe (-)
- Durée prévue de traitement: 48 Sm
- Monothérapie
- 1 inj en sous cutanée / Sm
- DNA VHB et Ag Hbs:
 - Aucune baisse de l'Ag Hbs à S12
 - Baisse de moins de $2\log_{10}$ DNA VHB à S12
 - Ou CV > 20.000 à S12
 - DNA VHB > 2.000 UI/ml à 6 mois

Arrêt
TTT

AN

- AN à forte barrière génétique: ETV ou TDF
- Une prise par jour
- Durée du traitement:
 - Ag Hbe(+):
 - 12 mois après séroconversion Hbe sauf si fibrose avancée
 - Surveillance car risque de réactivation et de séro réversion Hbe
 - Ag Hbe (-):
 - Traitement prolongé

ECHEC THERAPEUTIQUE

- Non réponse primaire
- Réponse virologique partielle
- Poussées virologiques

NON REPONSE PRIMAIRE

- Rare avec ETV ou TDF
- Vérifier l'observance
- Rechercher les mutations de résistance pour un switch

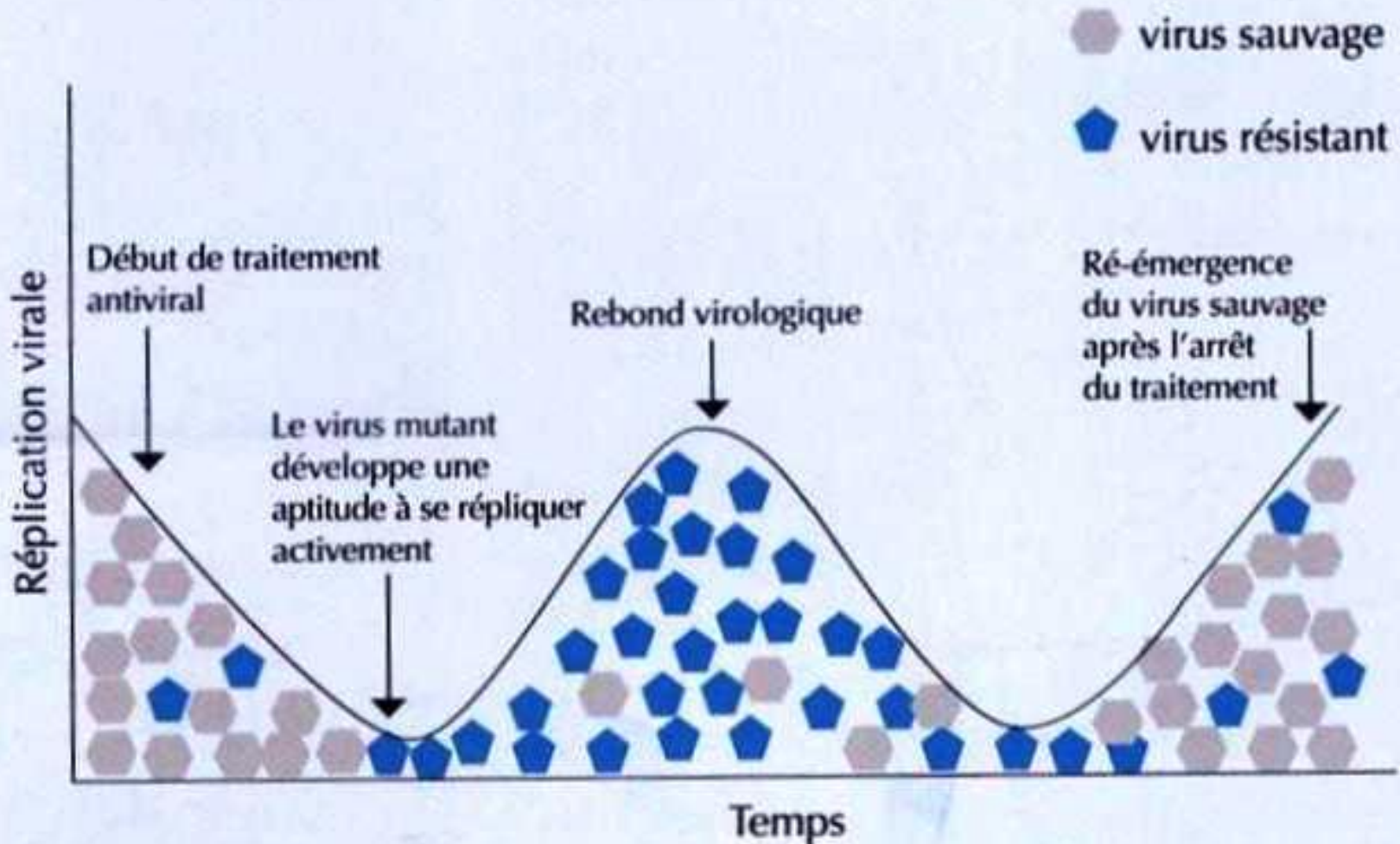
REPONSE VIROLOGIQUE PARTIELLE

- Avec tous les AN
- Définition:
 - Baisse de plus de $1 \log_{10}$
 - CV détectable à S24
- Vérifier l'observance
- Sous LAM, ADV, LdT → changer par ETC, ou TDF
- Sous ETV ou TDF:
 - Prendre la cinétique en considération
 - Ajouter l'autre molécule

POUSSEES VIROLOGIQUES

- Augmentation confirmée du DNA de plus de 1 \log_{10} ./.. Au nadir sous traitement
- Peuvent précéder les poussées biochimiques
- 2 causes:
 - Mauvaise observance
 - Sélection de résistance: utilisation LAM, ADV, LdT
- Risque élevé de résistance si:
 - CV très élevée initialement
 - Baisse lente de la CV

SELECTION DE RESISTANCE



GESTION DE LA RESISTANCE

- Utiliser l'antiviral le plus puissant
- Attention au risque de résistance croisée
- Faire une étude phénotypique et génotypique

GESTION DE LA RESISTANCE

- Résistance à la LAM:
 - Remplacer par TDF
 - Ajouter ADV si TDF manque
- Résistance à ADV:
 - Remplacer par ETV ou TDF (ETV si virémie élevée)
 - Remplacer par TDF ± Emtricitabine (si déjà résistant à la LAM)
- Résistance à la LdT:
 - Remplacer par TDF ou l'ajouter
 - Ajouter ADV si TDF non disponible
- Résistance à l'ETV
 - Remplacer par TDF ou l'ajouter
 - Ajouter ADV si TDF non disponible

TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE

CIRRHOSE

- INF-Peg :
 - Cirrhose avancée:
 - Risque d'aggravation hépatique
 - Augmente le risque d'infections bactériennes
 - Possible si cirrhose bien compensée
- AN:
 - Traitement même si faible CV
 - ETV (0.5mg) et TDF
 - Surveillance stricte par risque de poussée grave
 - Si suppression virale → stabilisation ou amélioration histo
 - Prolongé sauf si réponse sérologique nette chez les Ag Hbe (+)

CIRRHOSE DECOMPENSEE

- INF-Peg est contre indiqué
- AN: ETV (1mg) ou TDF
- Surveillance rapprochée
- Peut faire éviter la greffe
- Traitement à vie