

# 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

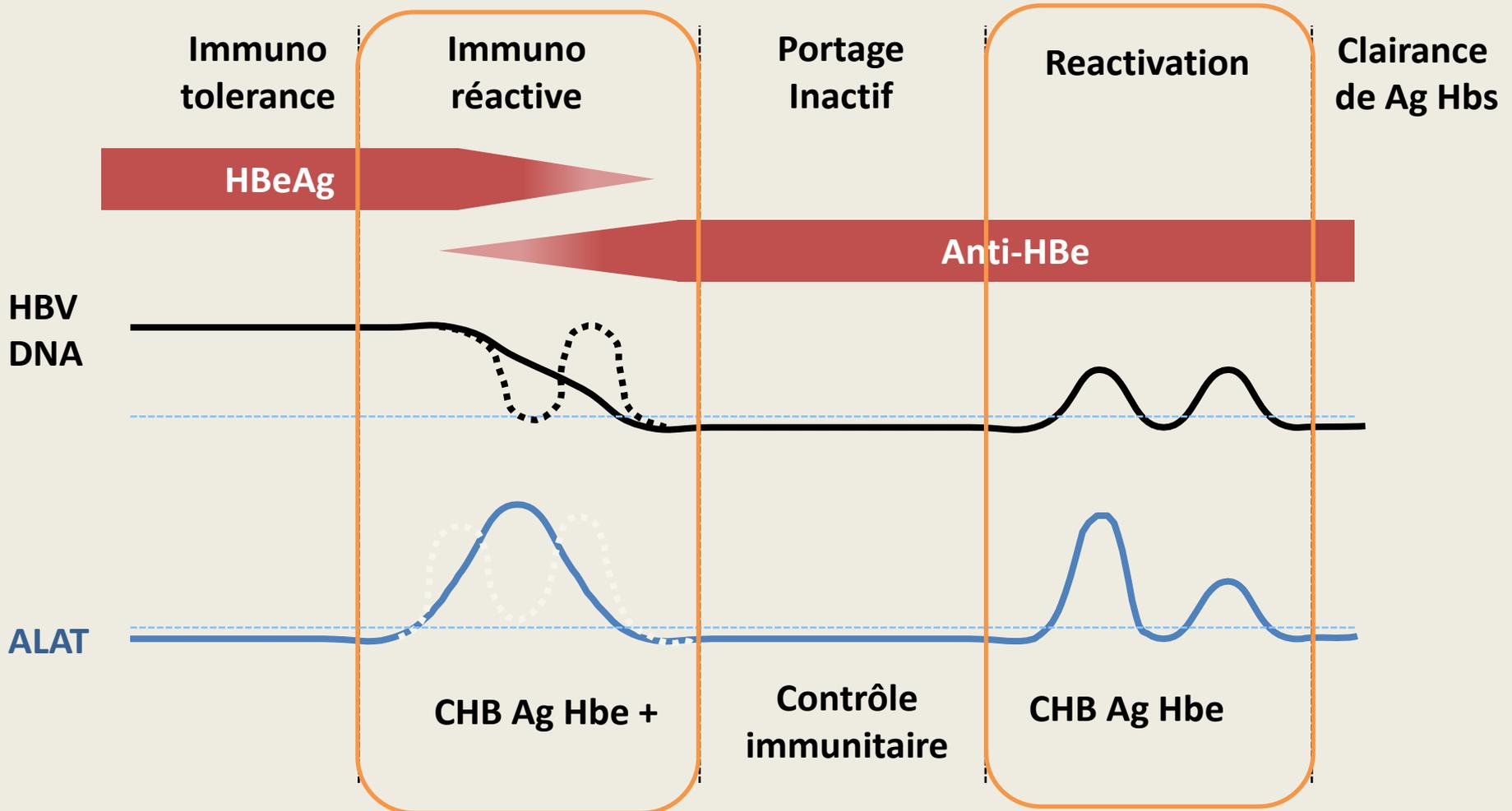
# EPIDEMIOLOGIE

- 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

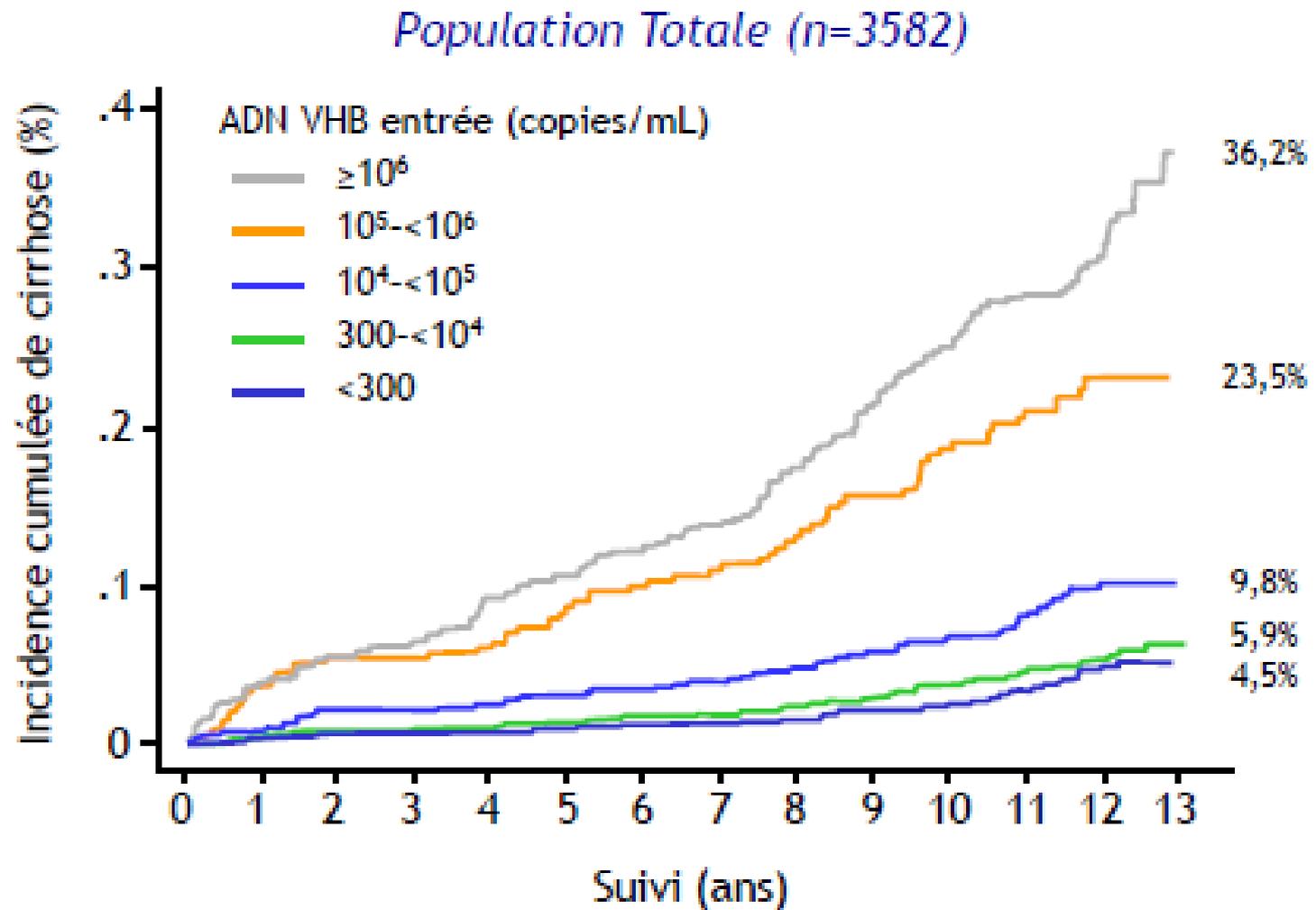
# HVB CHRONIQUE Ag Hbe(-)

- Caractérisée par des périodes de réactivations
- Ag Hbe (-)
- ALAT fluctuantes
- DNA fluctuant
- PBF : Hépatite active
  
- Parfois difficile à distinguer du portage inactif

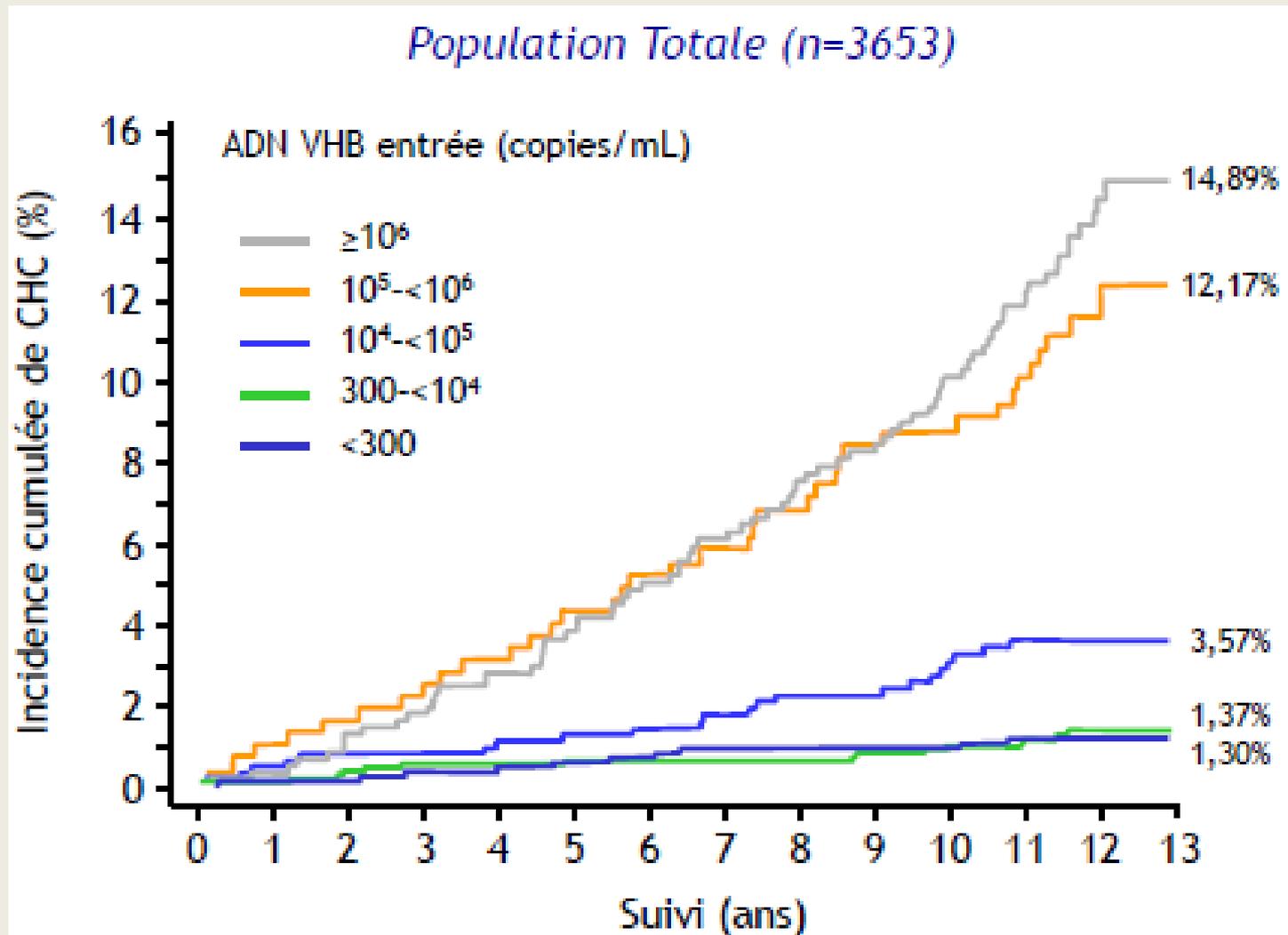
# PHASE A AgHbs (-)

- 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

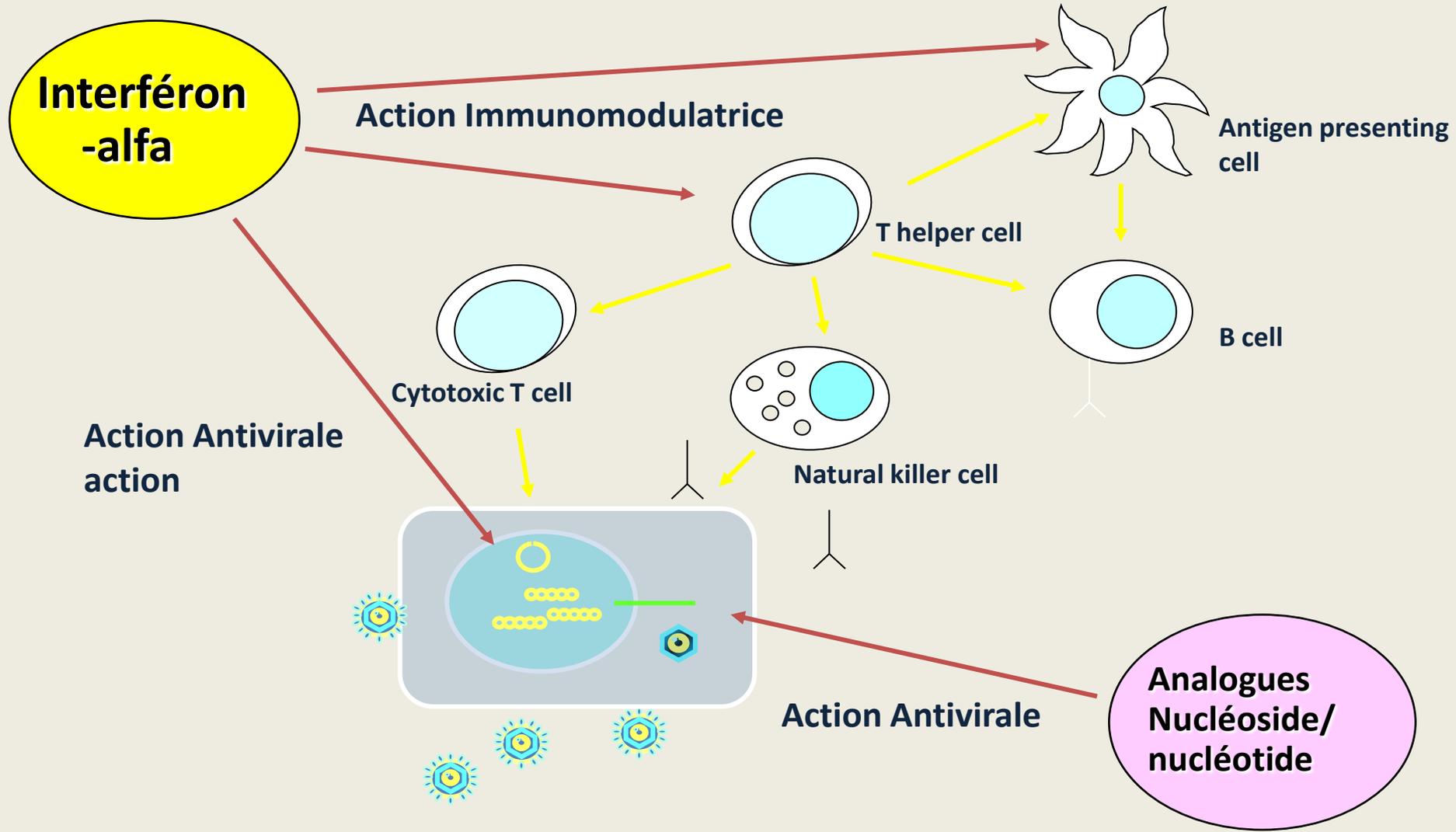
- Prévenir la progression de la maladie
  - Suppression continue de la réplication virale
  - Réduction de l'activité histologique
  - Réduction du risque de cirrhose et de CHC
- 
- Le VHB ne peut être éradiqué car le ccc DNA reste dans le noyau des hépatocytes infectés

# 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)



# 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

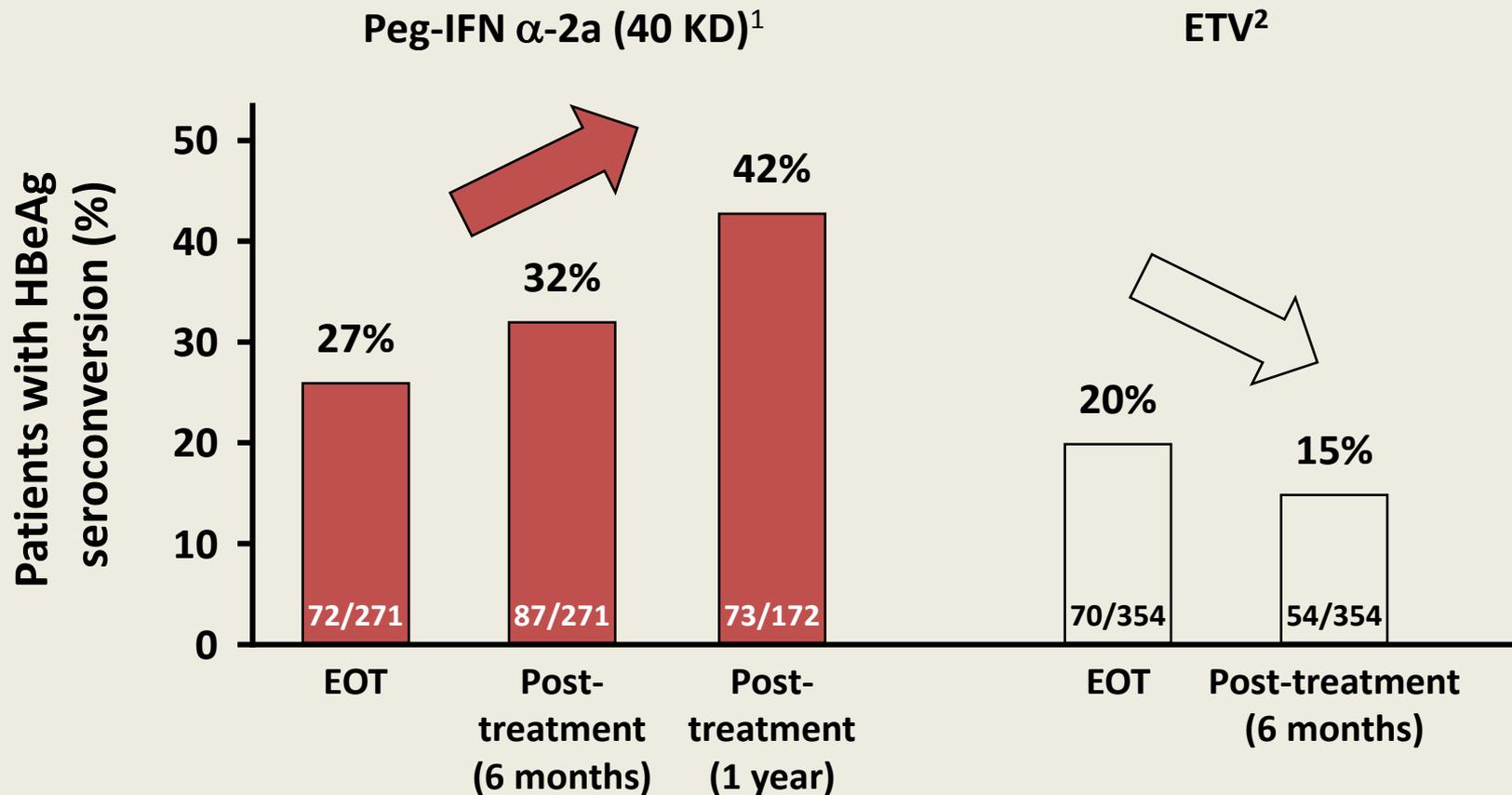
- DNA +
  - Et
  - Cirrhose compensée
- } TTT même si ALAT Nles

# 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

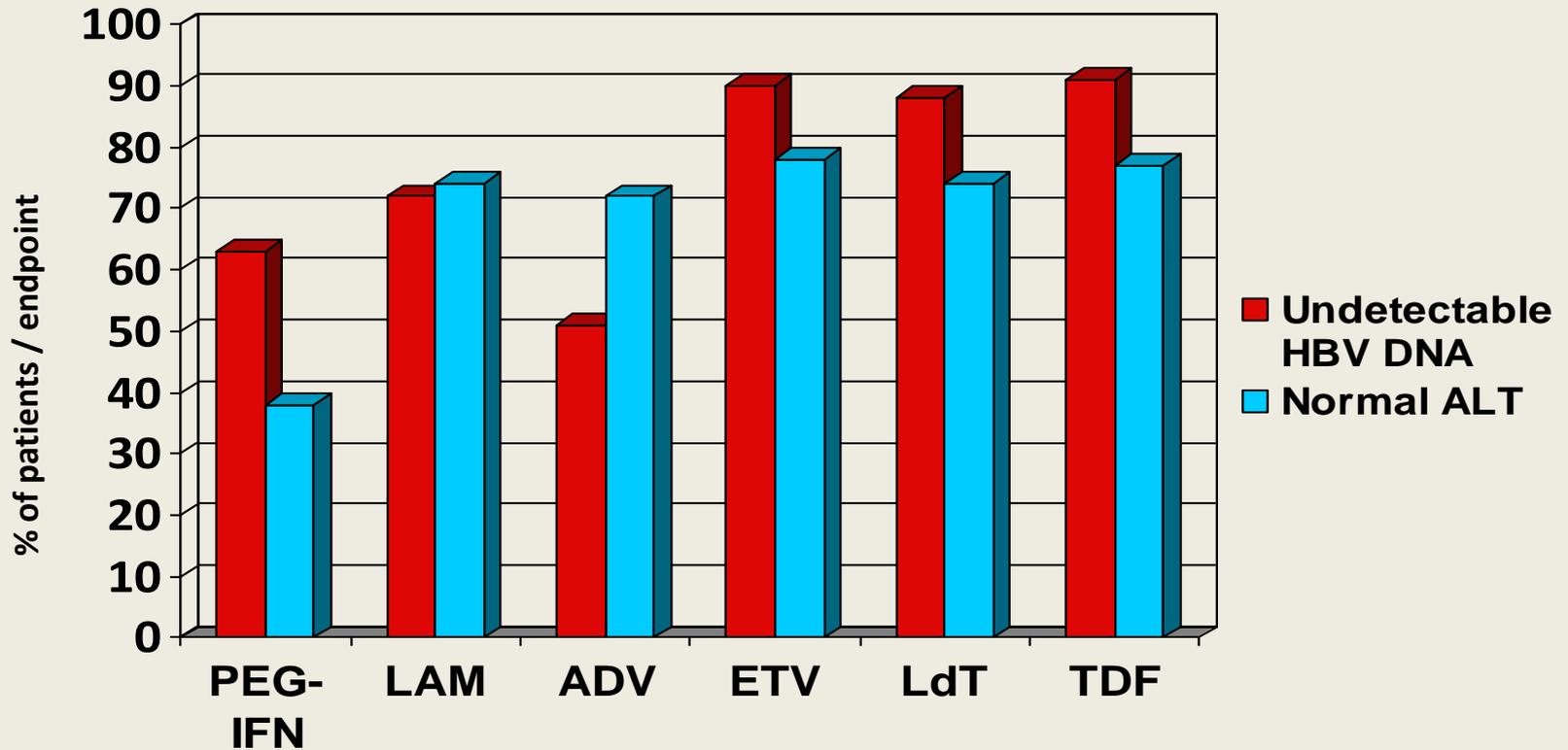
	PEG-IFN
	PEG-IFN-2a
Dose*	180 µg
[Ref.]	[91]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19
ALT normalisation# (%)	59
HBsAg loss (%)	4

# RESULTATS ATTENDUS

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

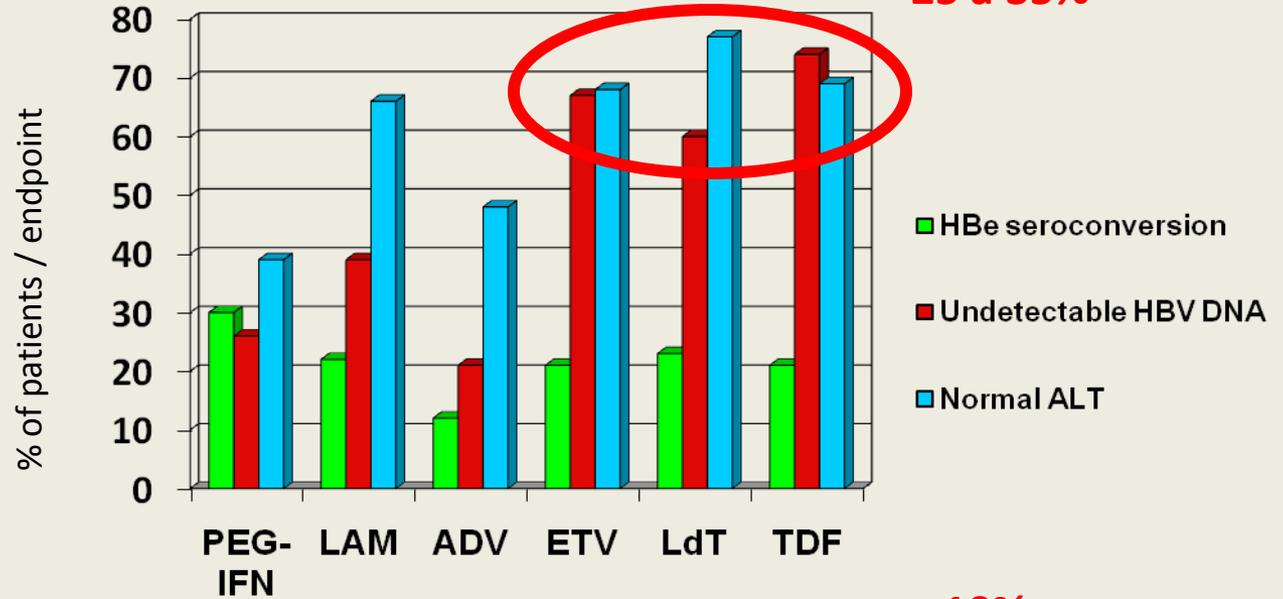
	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	72-73	88	→ 90	51-63	→ 93
ALT normalisation# (%)	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	0	0	0	0	0

# REPONSE A 1 AN (Ag Hbe -)

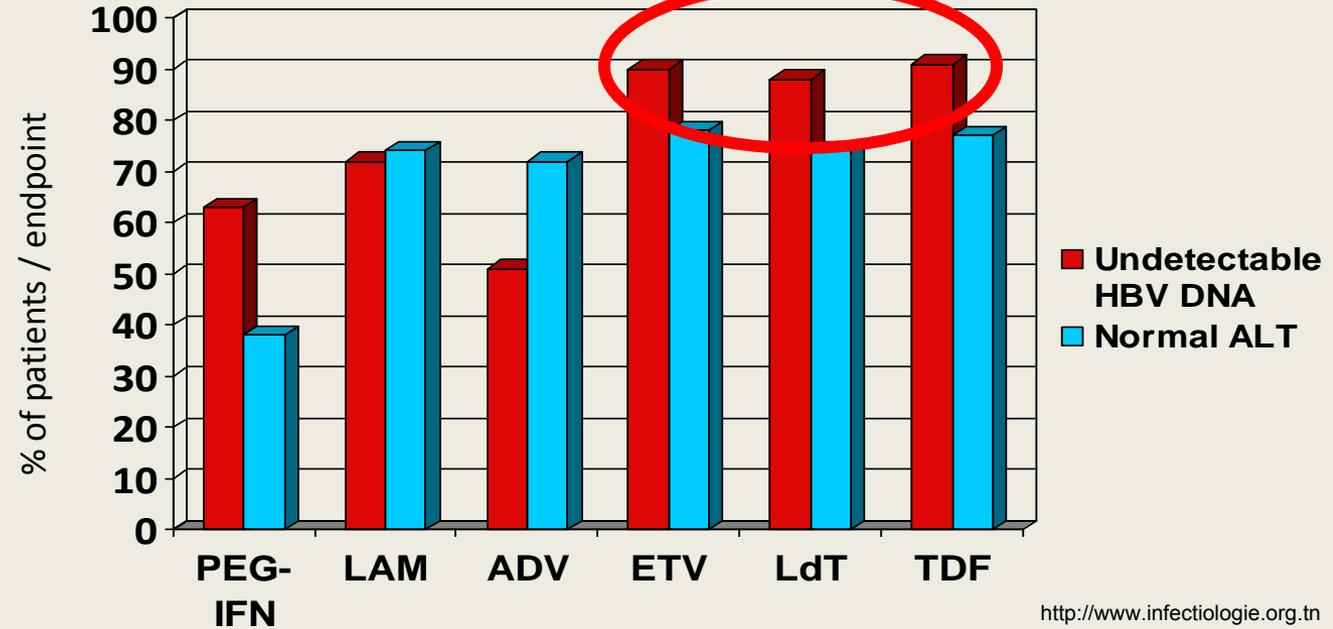


# Réponse à 1 an

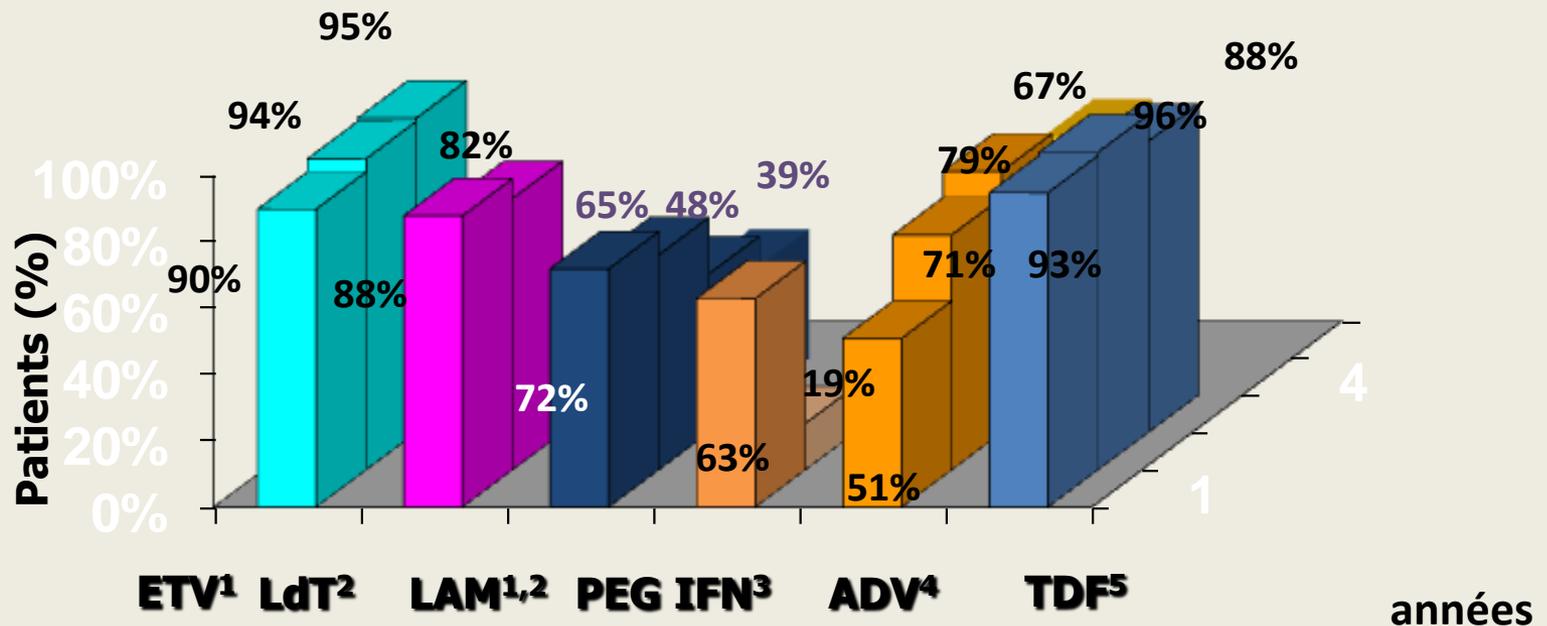
25 à 35%



10%



# NEGATIVATION DE CV DANS LE TEMPS (Ag Hbe -)



# NÉGATIVATION AgHbs CHEZ PATIENTS AgHbe -

	ETV <sup>1</sup>	LAM <sup>1</sup>	ADV <sup>2</sup>	TDF <sup>3</sup>
Négativation AgHBs à 1an	0,3%	0,3%	0%	0%

# NÉGATIVATION AgHbs CHEZ PATIENTS AgHbe -

	ETV <sup>3</sup> 3ans	LAM <sup>1</sup> 2 ans	ADV <sup>2</sup> 5 ans	TDF <sup>4</sup> 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

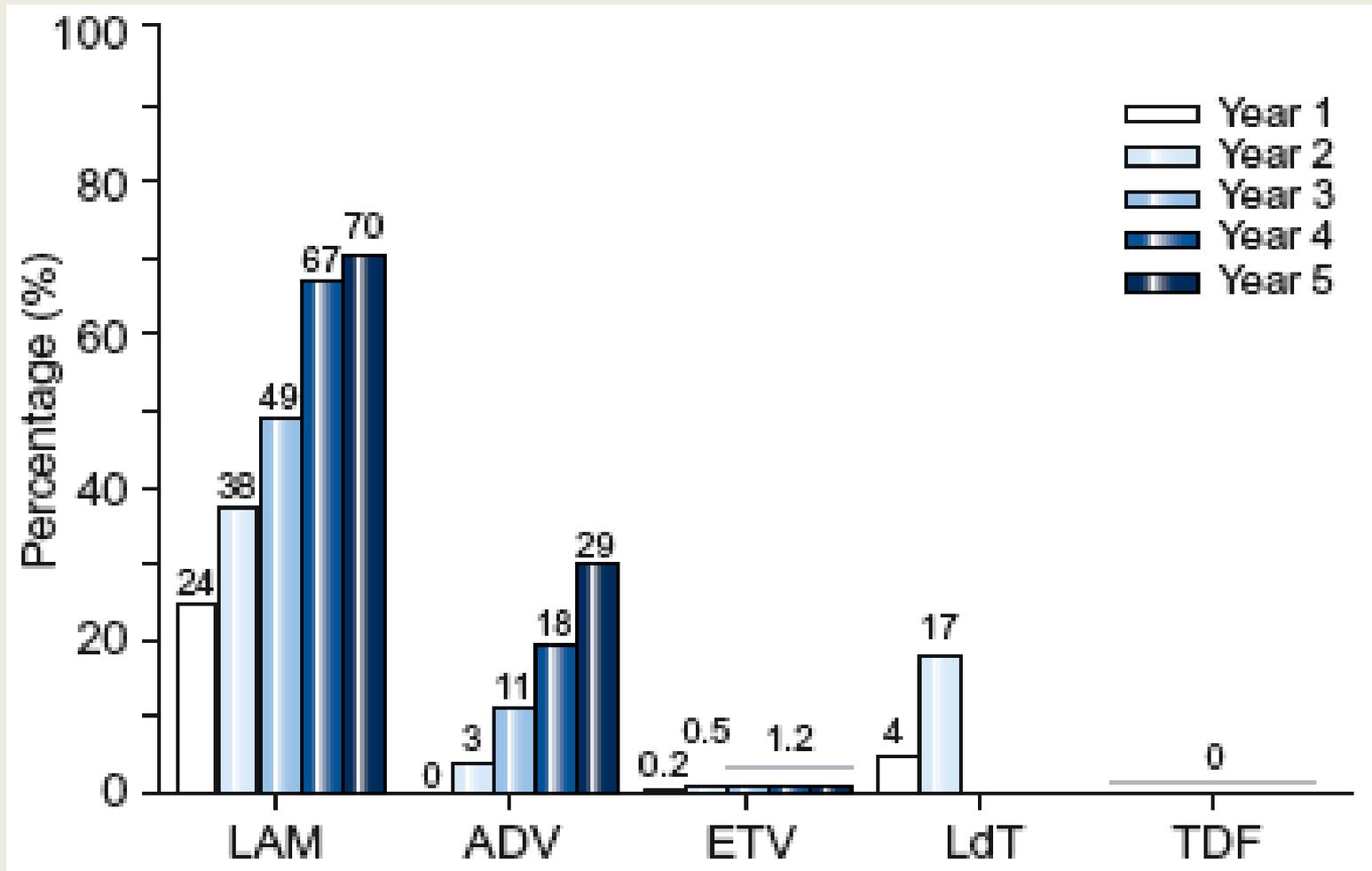
Risque faible pour LdT si:

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

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

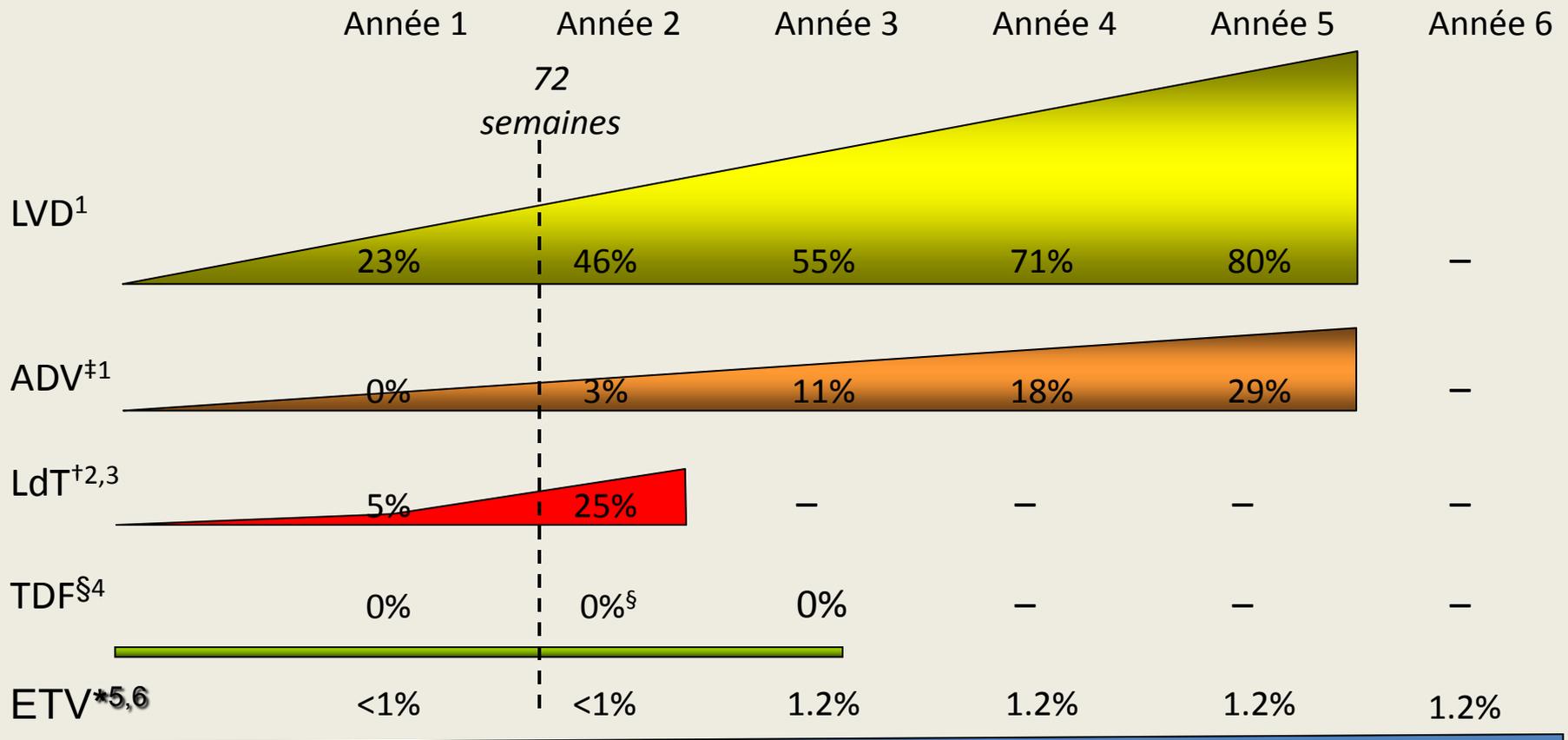
- CV négative à S 24

# 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

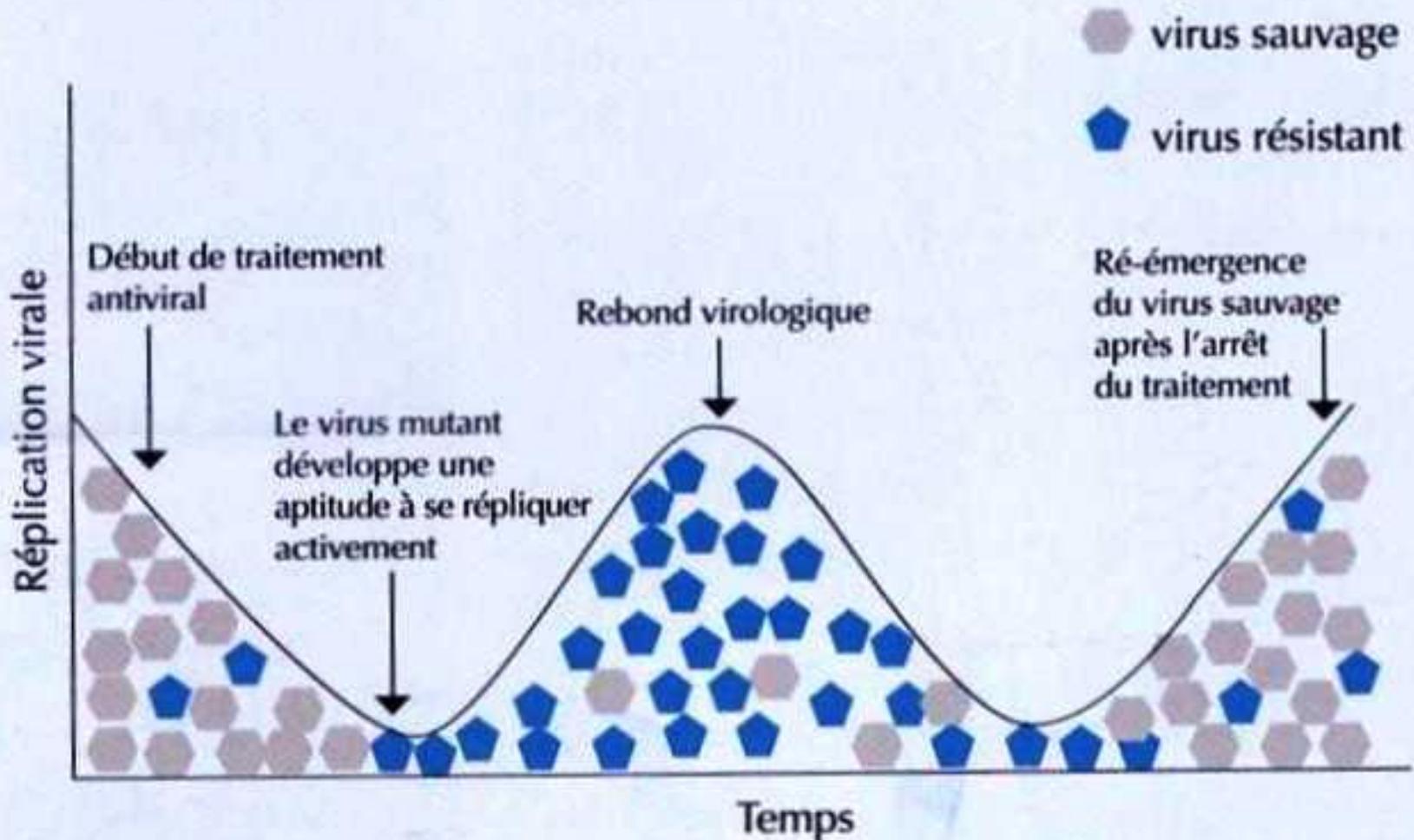
# REPONSE VIROLOGIQUE PARTIELLE

- 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