

Hépatite chronique B

Histoire Naturelle et Présentation clinique

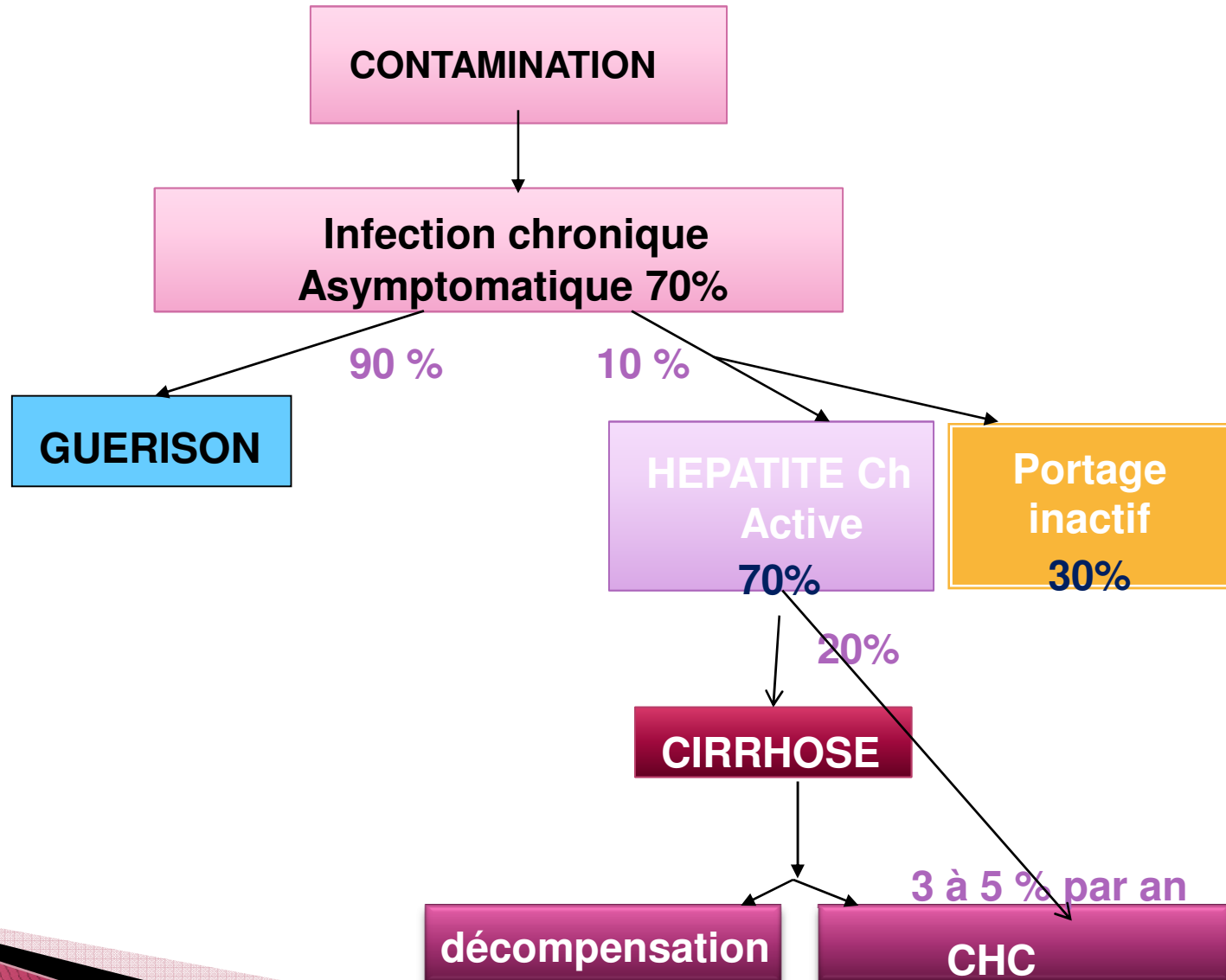
Dr Soufiene CHOUAIB

**Service Gastro-Entérologie B
HÔPITAL LA RABTA**

le VHB peut entraîner

- ▶ hépatite aiguë plus ou moins sévère, voire fulminante
- ▶ hépatite chronique +/- active
risque évolutif vers une cirrhose et CHC.

Histoire Naturelle



Histoire Naturelle

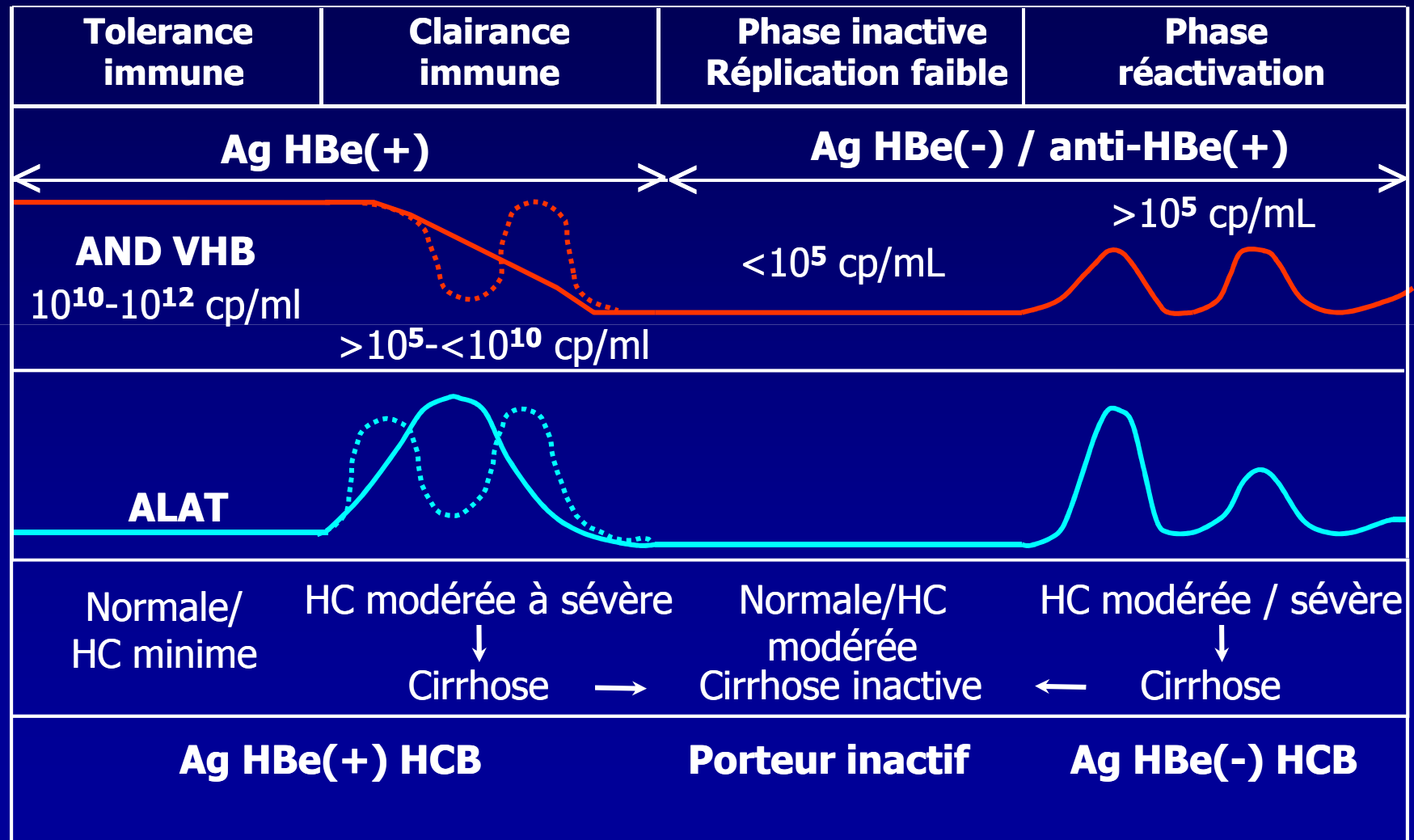
la fréquence des F symptomatique augmente avec l'âge

le passage à une infection chronique diminue avec l'âge.

la naissance, VHB → hépatite aiguë asymptomatique mais évolution vers chronicité (90 %)

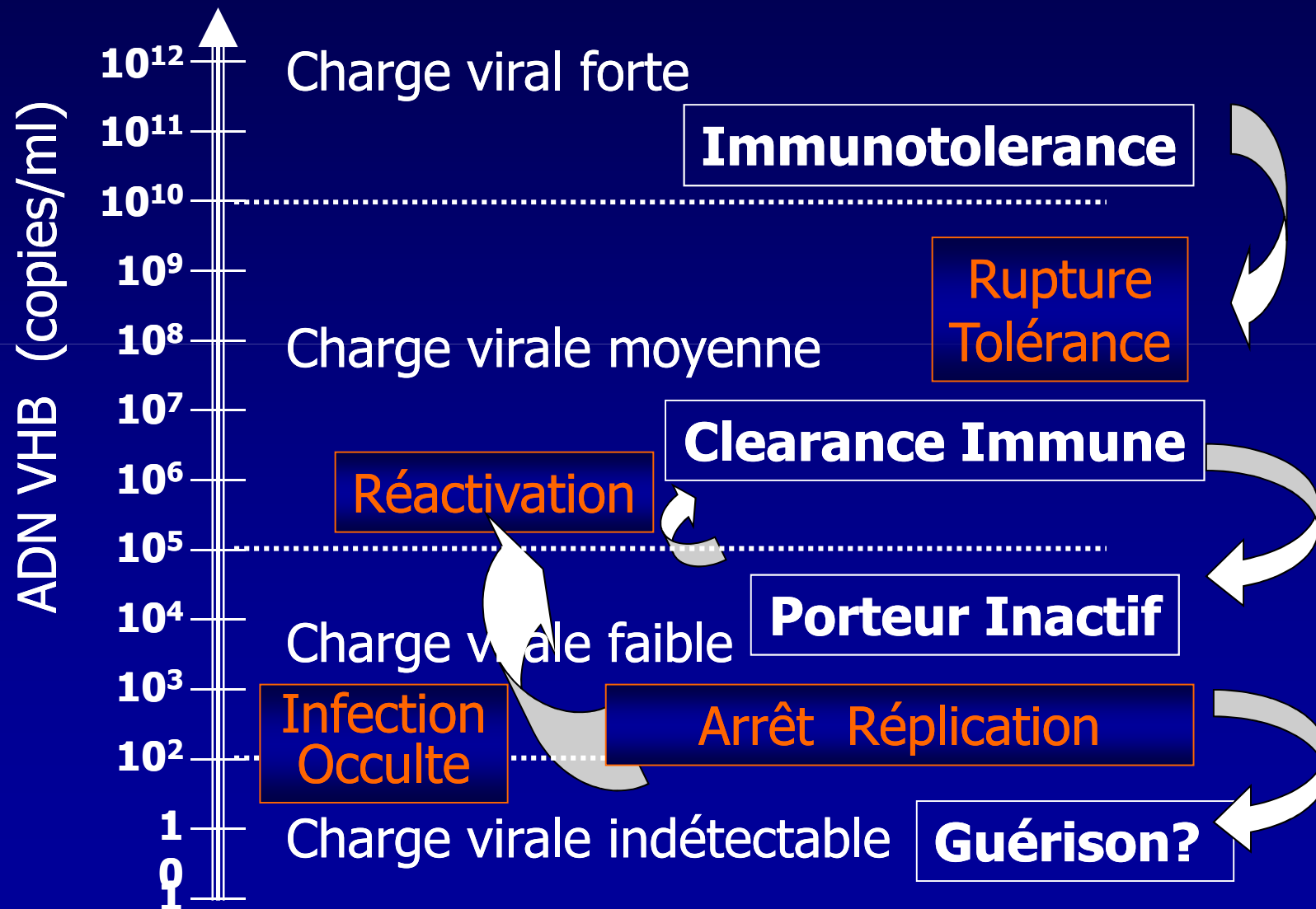
après 5 ans, VHB → hépatite aiguë symptomatique (50 %) et évolution chronique (10 %).

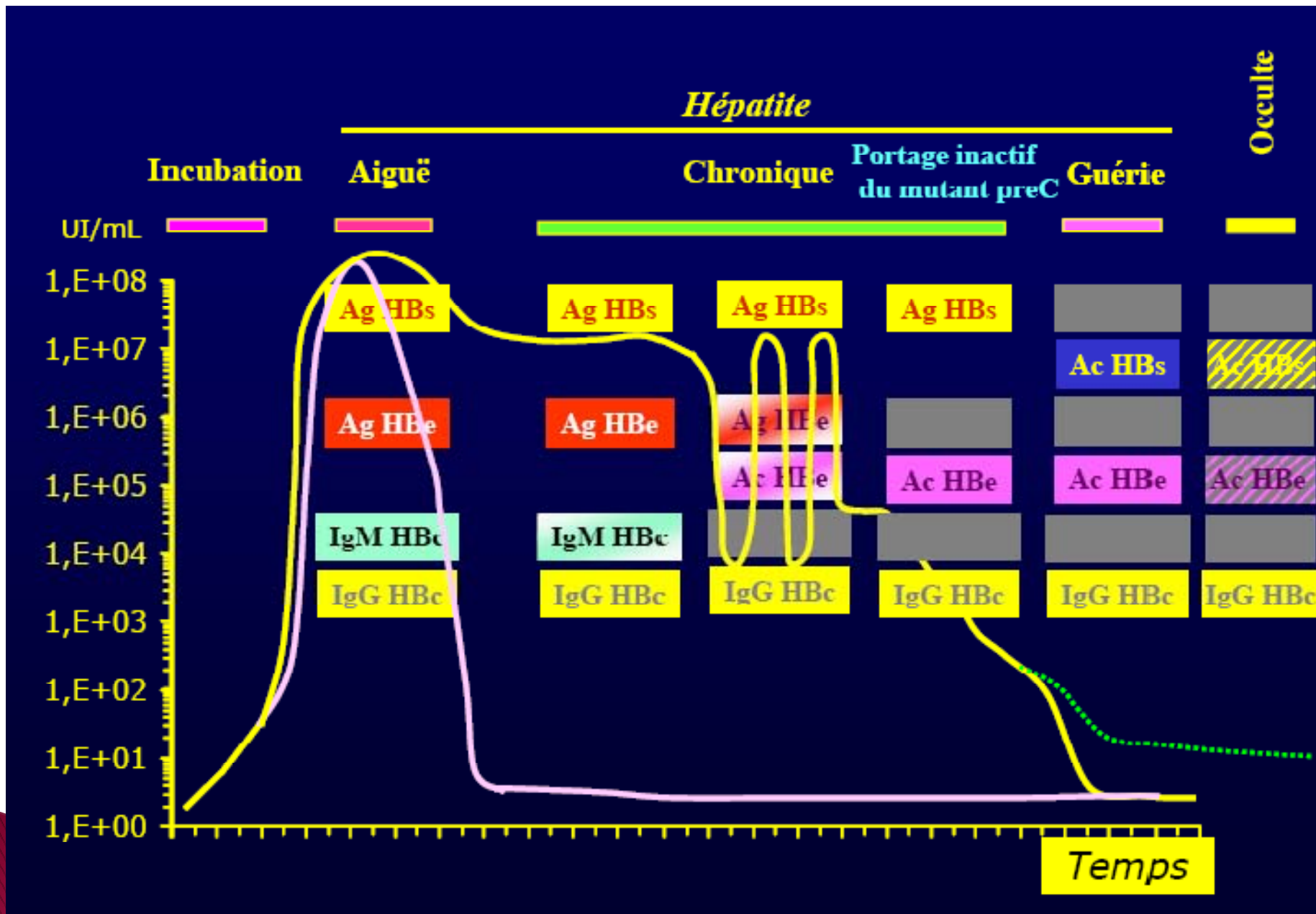
Histoire naturelle de l'infection chronique VHB



Adapted from Fattovich G. Sem Liver Dis. 2003;23:47-58

Statut VHB est dynamique





marqueur	Tolérance immune	Hep ch B Sauvage	Hep ch B Mutant	Portage Inactif
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALAT	NI	↗	↗	NI
Virémie B	↗↗ >200.000	↗ >200.000	↗ >20.000	< 2000
Histologie	normal	active	active	normal

Des.....

Hépatites B



Tolérance
Immune

Portage
inactif

Hep B
ch active

Hep B
guérie

Signes évoquant une infection virale B

- Phase pré-ictérique: fièvre, asthénie
- Tb digestifs; DI, nausées
- Ictère
- Arthralgies
- Manifestation atypique:
péricardite, pleurésie, méningite,
neuropathie, glomérulonéphrite,
aplasie

Examen clinique

fièvre

Subictère conjonctival +++++

HPM

Sg de gravité: inversion du rythme nycthéméral,
confusion, astérexix, coma

Dgc Biologique

Dgc d'hépatite aigue:

- Cytolyse : transa $>10 \times N$
- Hyperbilirubinemie
- IHC (si forme grave) : TP et fact V

Dgc VHB est évoquée sur la notion de contage ou de groupe à risque

Diagnostic différentiel

Cytolyse $>10 \times N$

Toxique
Médicamenteuse
Ischémie hépatique
Auto-immune

Hépatite aiguë B

Incubation 10S

P.**pré-ictérique**: 1S; fièvre, asthénie

P. **ictérique**: 2-3S; ictère , asthénie, anorexie
cytolyse

Régression : progressive sur 2 S à 3M
verifier Transa =NI et antiHBs

Hépatite fulminante: TP<50% et EPH

Hépatite B chronique

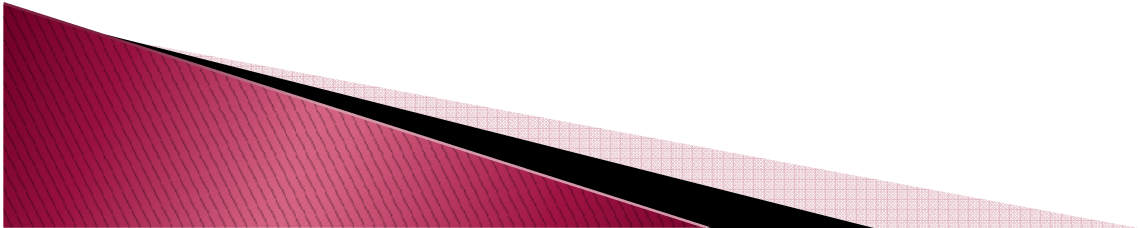
Persistance de l'Ag HBs plus de 6mois
Groupe à risque: NN, immunodéprimé

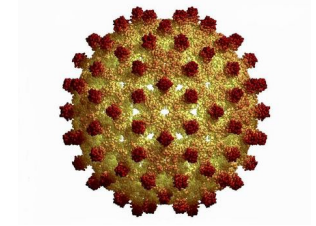
Portage inactif: (30%)

Asymptomatique
Trans=NI
Anti HBe +
ADN- VHB –
Foie :NI

Hépatite chronique: (70%)

spectre large en fonction des lésions
ADN-VHB +
TRANS=////
Foie: lésions +++ A? et F?===→cirrhose



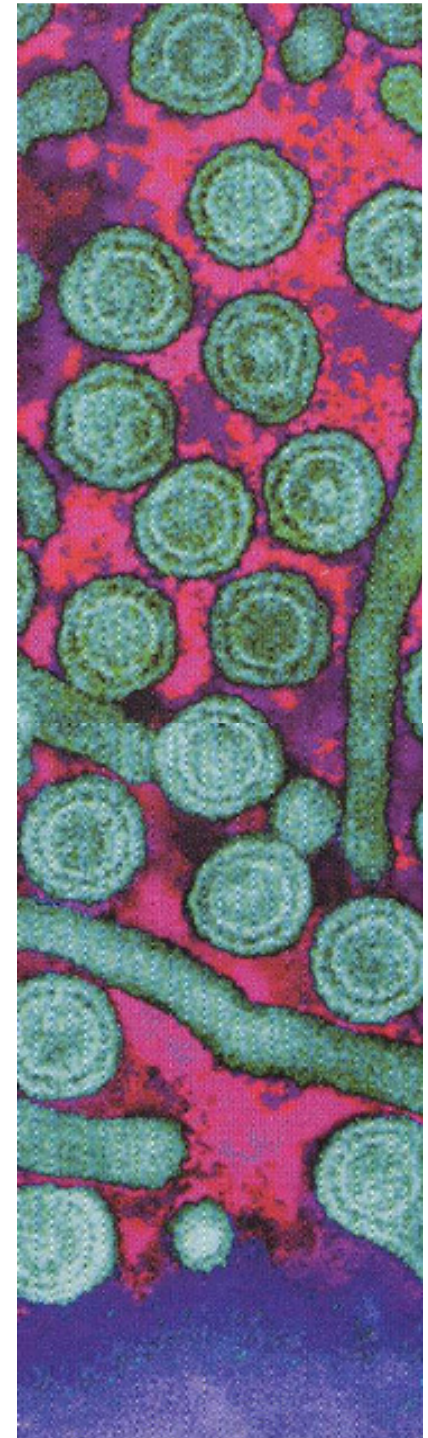


Traitement de l'Hépatite chronique B

Dr Soufiene CHOUAIB

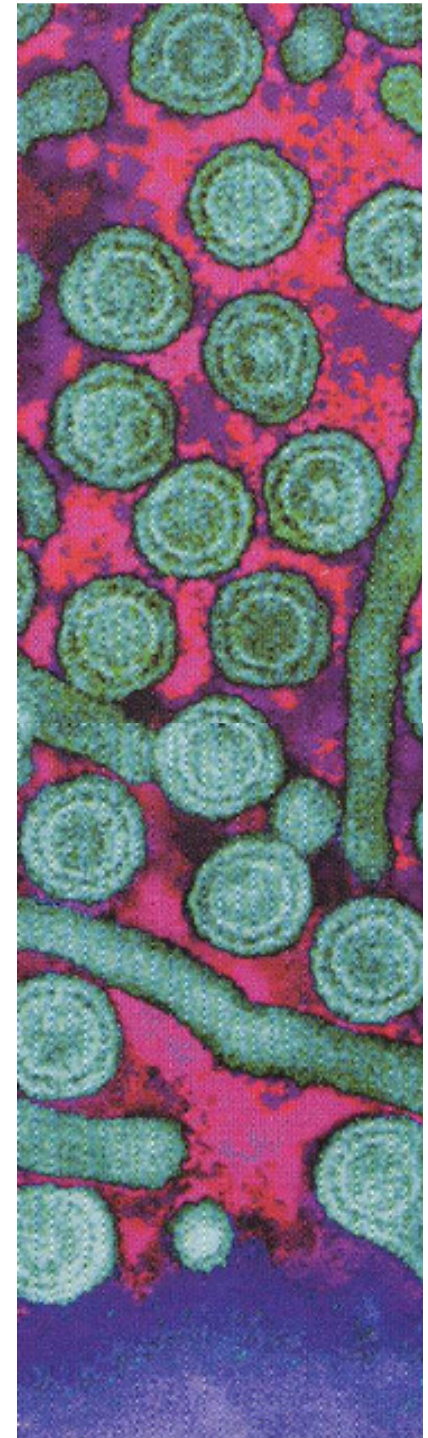
**Service Gastro-Entérologie B
HÔPITAL LA RABTA**

- Pourquoi traiter ?
- Quand traiter ?
- Comment traiter ?
- Comment surveiller ?
- Quoi d'autre ?



➤ **Pourquoi traiter ?**

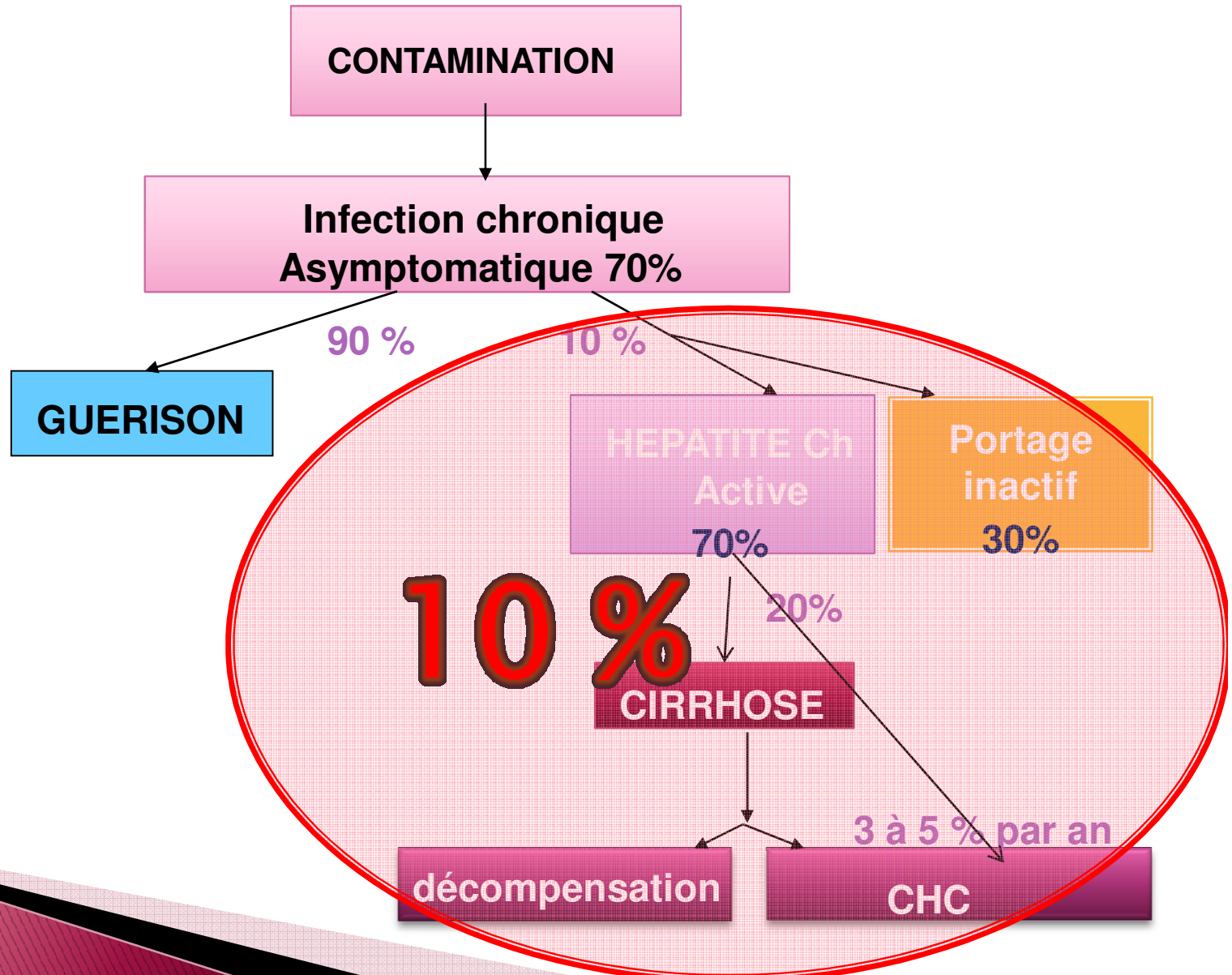
- Quand traiter ?
- Comment traiter ?
- Comment surveiller ?
- Quoi d'autre ?



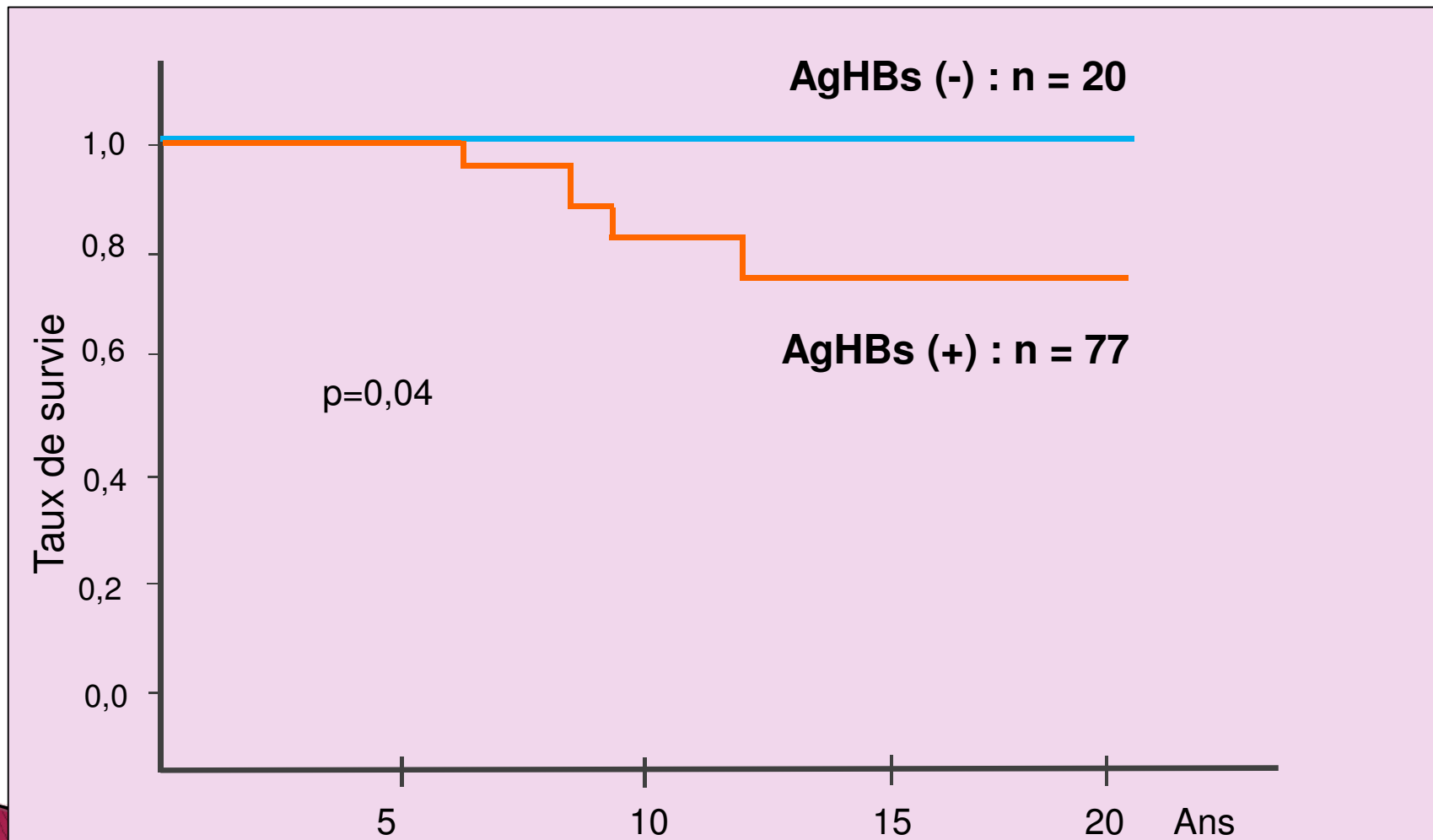
Raisons

- ▶ Problème de santé publique au niveau mondial
- ▶ **350 millions**
- ▶ Hépatite B l'une des 10 maladies les plus meurtrières du monde (selon OMS)
- ▶ **1 / 3** pop mondiale a eu : contact + VHB

Histoire Naturelle

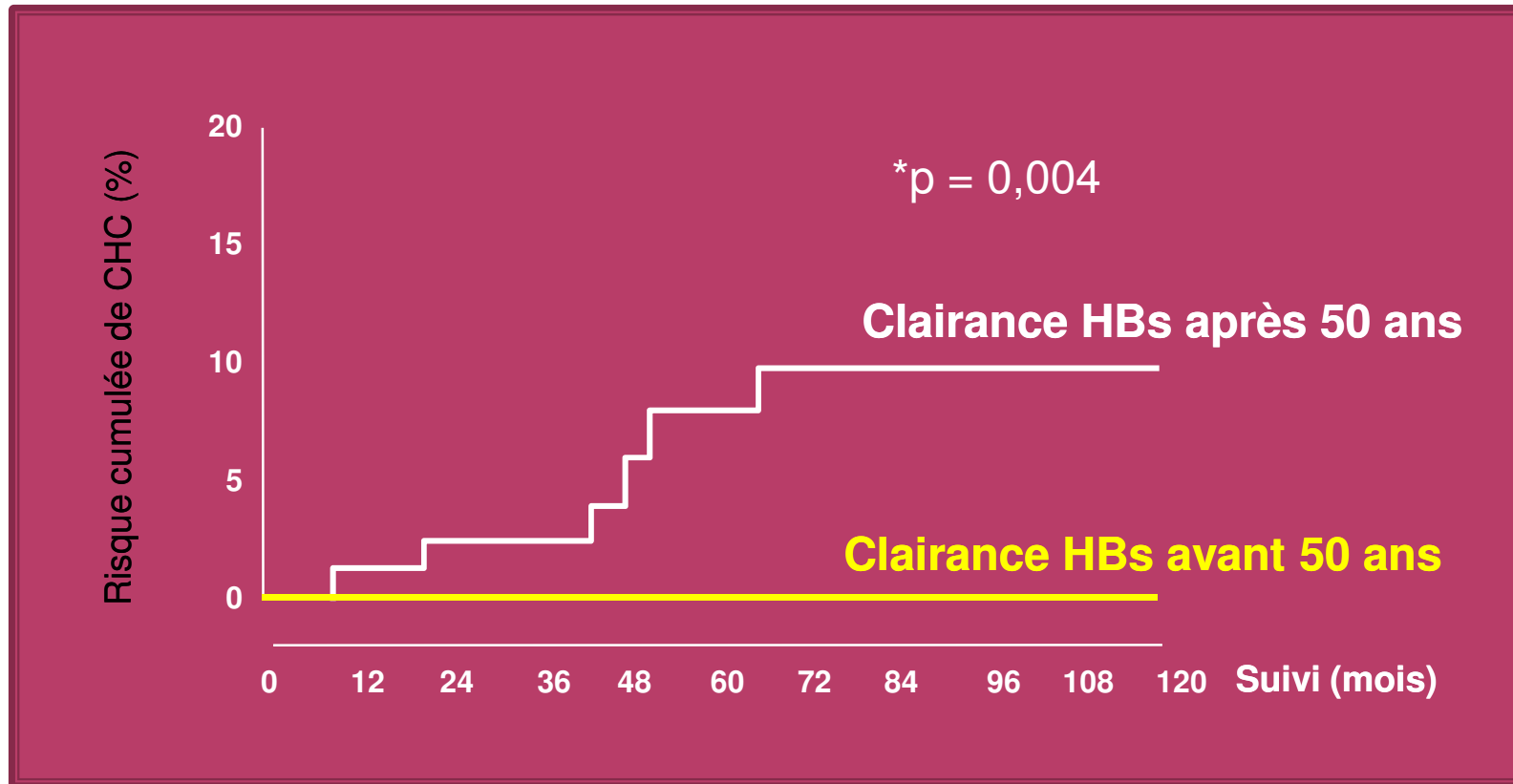


Amélioration de la survie après la séroconversion HBs (patients AgHBe+ traités par IFN)



Moucari et al, J Hepatol 2009

Risque de CHC après perte de l'Ag HBs



Yuen et al, Gastroenterology 2008

Evolution d'une cirrhose avec ou sans AgHBs

Etude : 309 cirrhoses compensées suivis 68M

	AgHBs (-) n = 32	AgHBs (+) n = 277	p
CHC	1 (3 %)	30 (11 %)	0,0137
Décompensation	6 (19 %)*	70 (28 %)	NS
Décès lié au foie	1 (3 %)	55 (20 %)	0,0006

*4 décompensations avant la perte de l'AgHBs

Fattovich et al. Am J Gastro 1998; 93: 896.

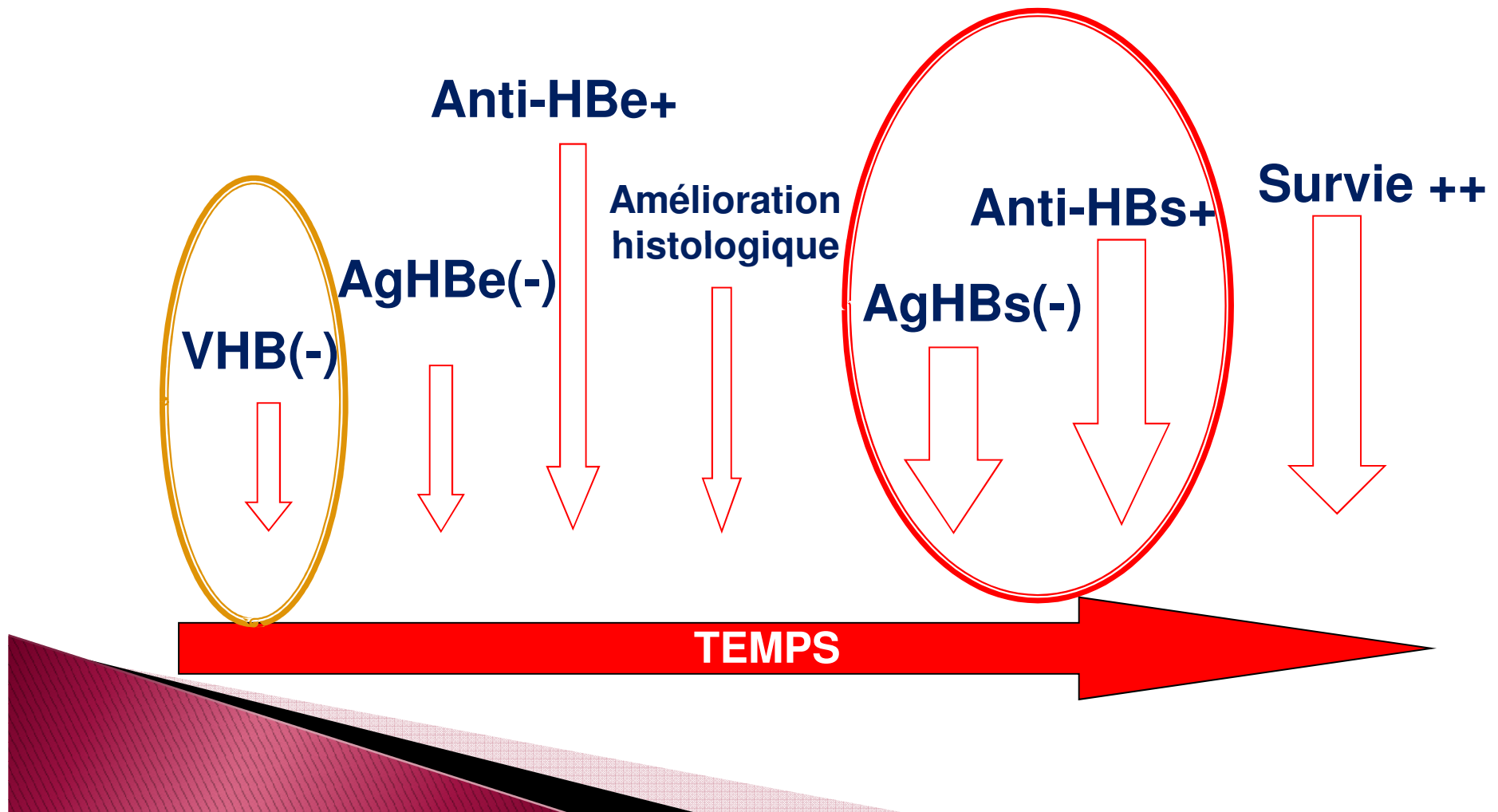
Ag HBs



Buts du Ttt de l'HCB

- Arrêter la **multiplication virale**
- Diminuer l'activité de l'HCB
- Arrêter l'évolution de la fibrose
- Prévenir la **cirrhose, les complications**
- Prévenir le **CHC**
- Prévenir la mortalité

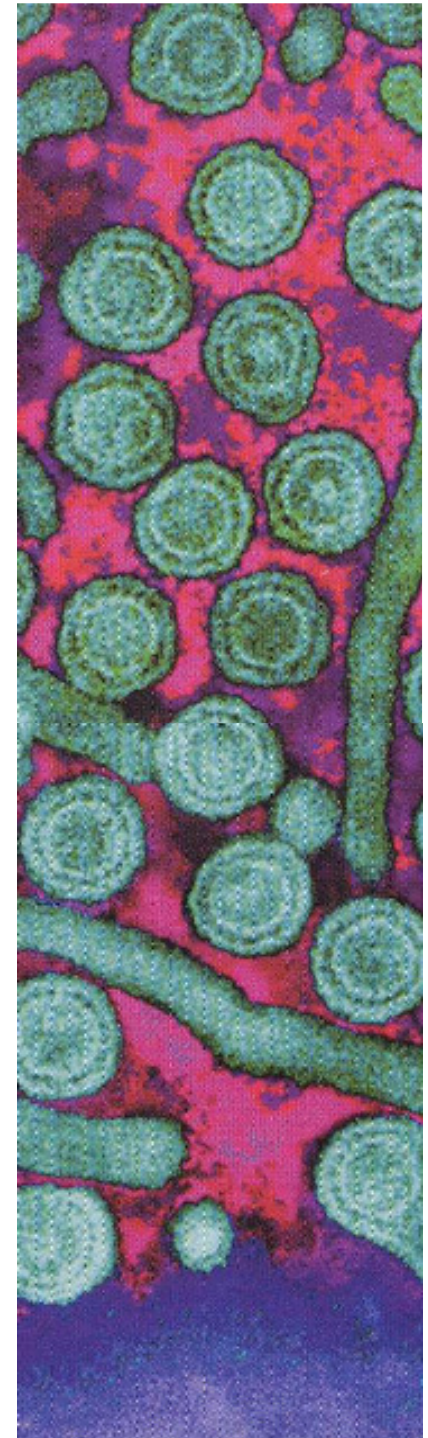
Buts du Ttt



Réponse au Ttt

- ▶ **N Réponse Primaire** : VHB↓ moins 1 log /ml à S12
- ▶ **Réponse Complète**: VHB (-) à S48
- ▶ **Réponse partielle** :
VHB↓ plus 1 log UI /ml et reste (+) à S 24 ou S48
- ▶ **Echappement virologique** :
VHB↑ de 1 log UI/ml / à la plus basse sous Ttt

- Pourquoi traiter ?
- **Qui traiter ?**
- Comment traiter ?
- Comment surveiller ?
- Quoi d'autre ?



Bilan de la maladie

- Examen: signes IHC, HTP
- Biologie: bilan hépatique
- Statut virologique:
Ag HBs, Ac HBc, Ag HBe, Ac HBe, **virémie B**
Autres virus associés
- Echographie hépatique +/- scan
- Ponction biopsie hépatique si
ALAT > NI ou
Virémie B > 2000 ui/ml
Cofacteur

H C B

réplication virale $\leftarrow//\rightarrow$ réponse immunitaire

Tolérance immune

VHB > 9 log :: AgHBe +

mauvaise

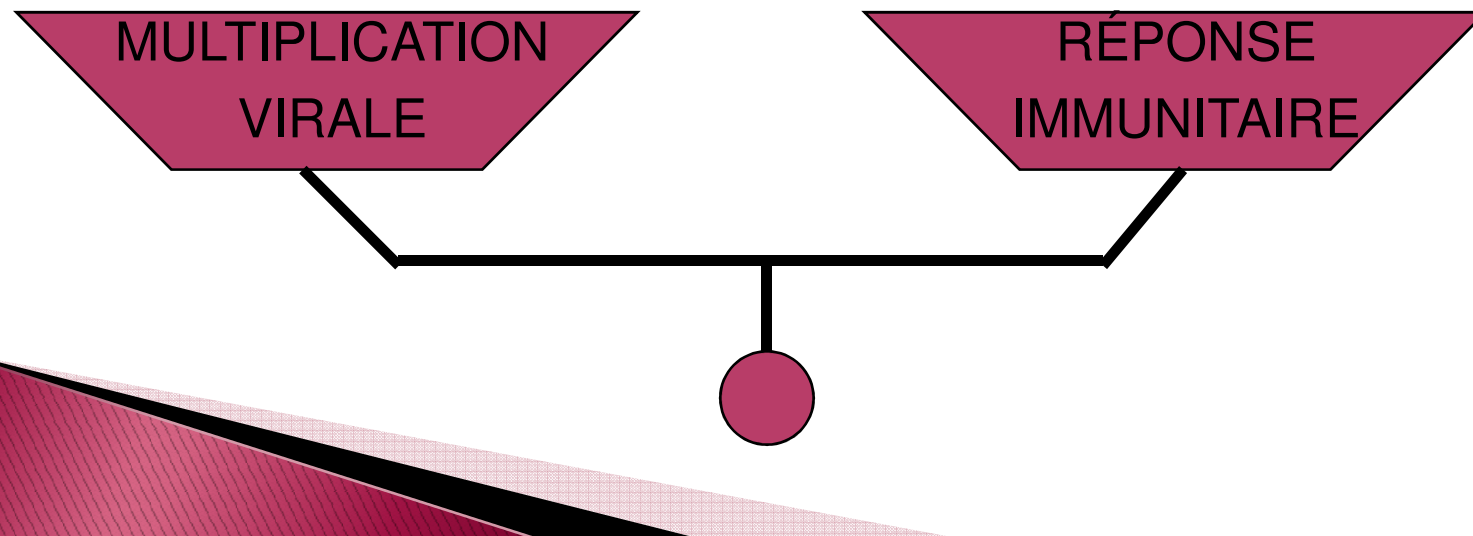
ALAT < N :: A1F1

Réaction immunitaire

VHB < 9 log :: AgHBe +/-

bonne

ALAT > N :: A1F1



Indication de Ttt Guidelines EASL

- ▶ Indications **semblables** AgHBe+ ou AgHBe-
- ▶ Indication dépend de:
 - VHB
 - ALAT
 - PBH
- ▶ **ADN > 2000 UI/ml et/ou ALAT > N**
Activité ≥A2 et/ou fibrose ≥F2

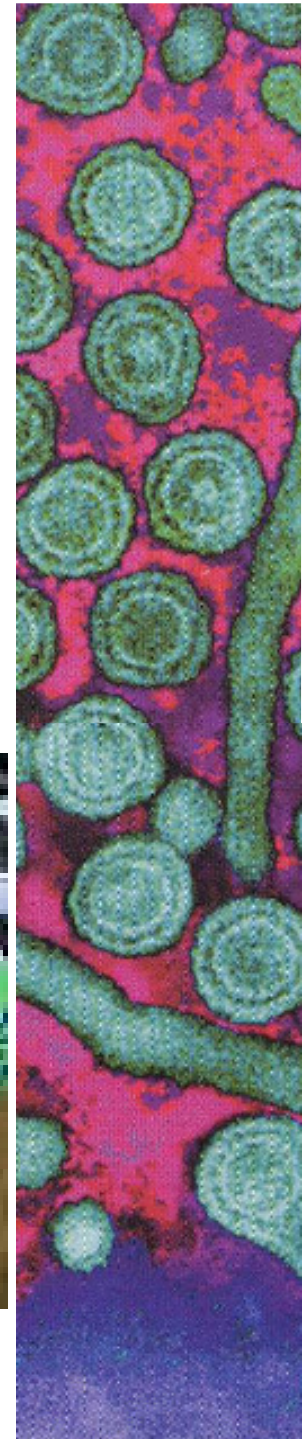
- Pourquoi traiter ?
- Quand traiter ?
- **Comment traiter ?**
- Comment surveiller ?
- Quoi d'autre ?



Médicaments disponibles Ttt HCB

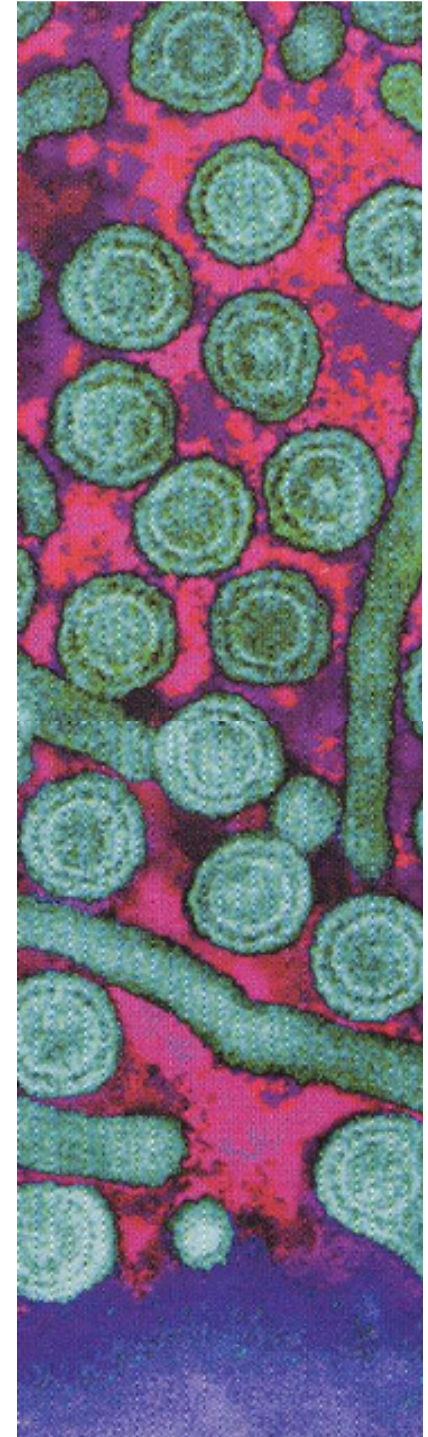
- Interféron alpha
- Interféron pegylé

- Lamivudine
- Adefovir
- Entecavir
- Tenofovir



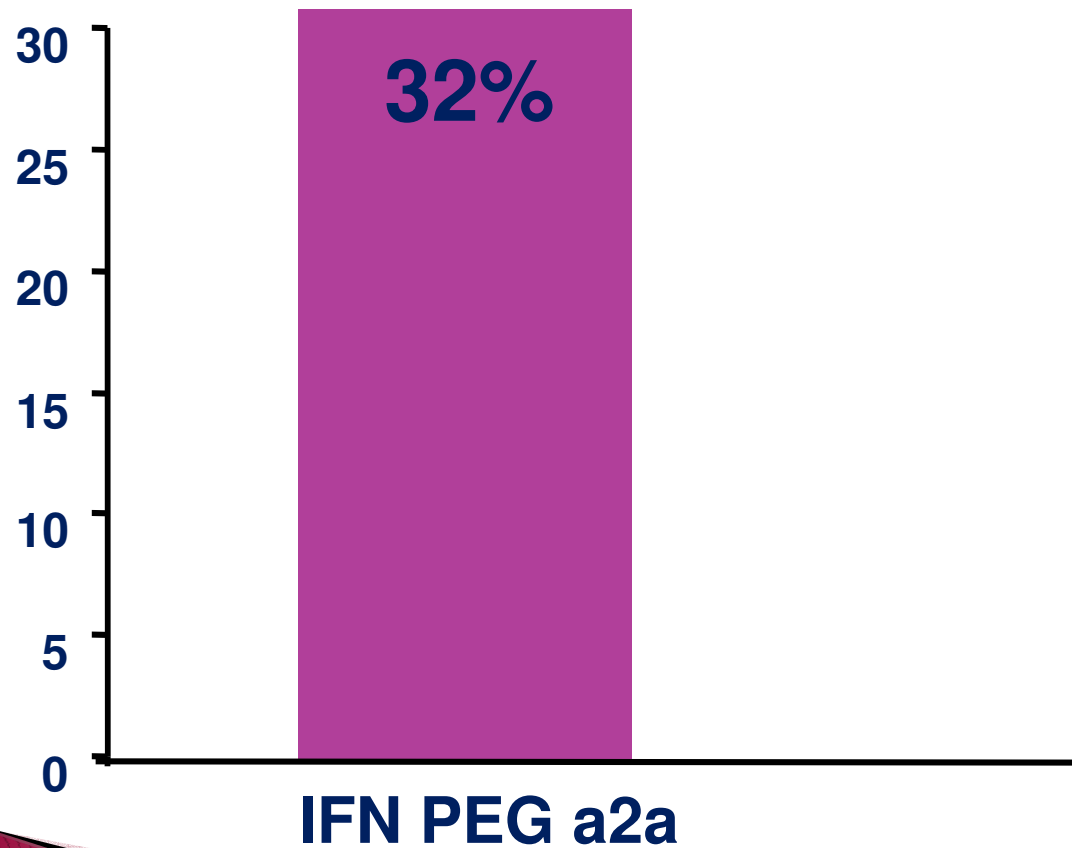
Médicaments disponibles Ttt HCB

- **Interféron alpha**
- **Interféron pegylé**
- Lamivudine
- Adefovir
- Entecavir
- Tenofovir



IFN PEG dans HCB AgHBe +

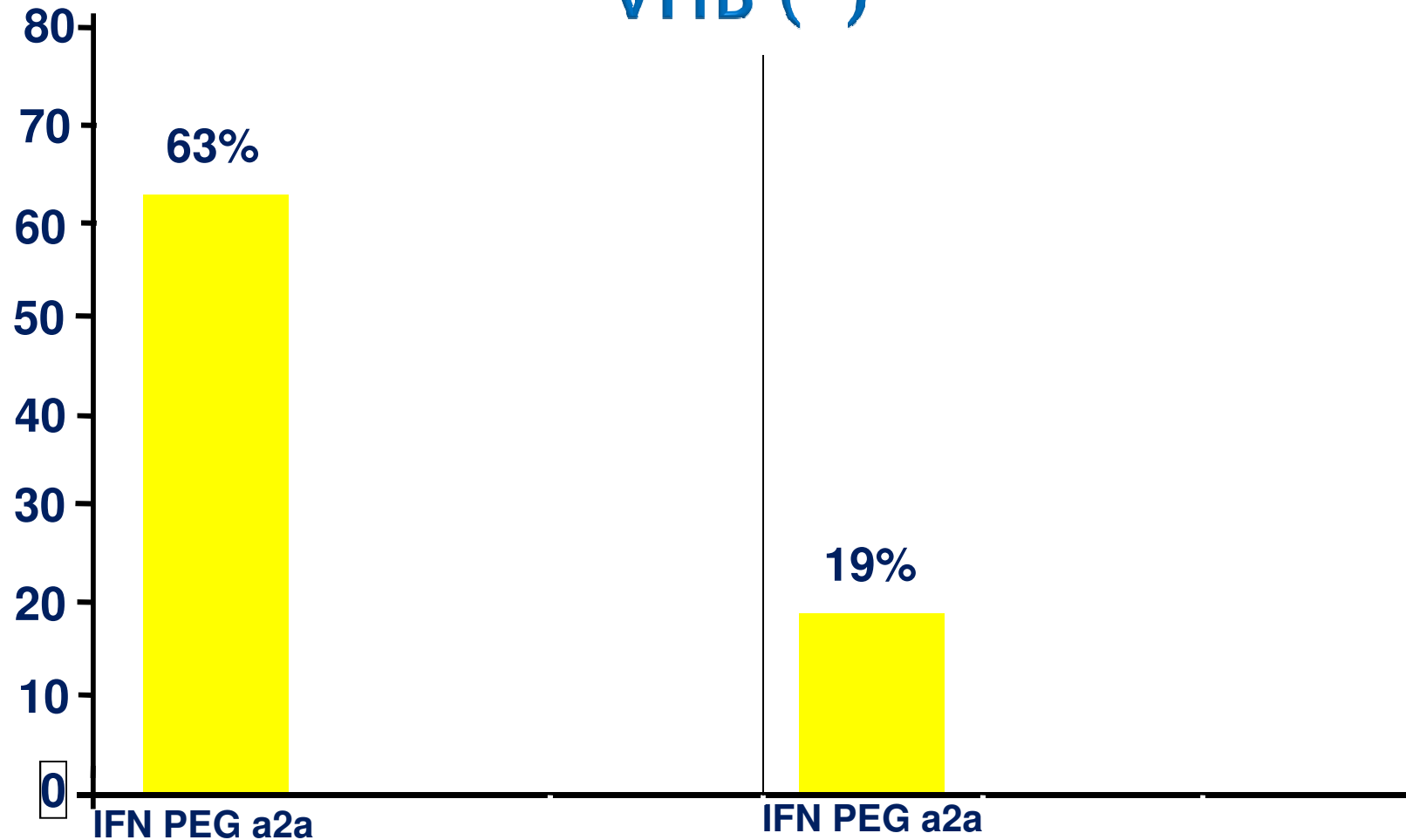
Séroconversion HBe 24s après Tx



Lau et al. NEJM 2005

IFNpeg dans l'HCB AgHBe -

VHB (-)



Fin Tx

S24 post-Tx

Marcellin et al. NEJM 2004

IFN PEG dans HCB AgHBe + SÉROCONVERSION HBs



Lau et al. NEJM 2005

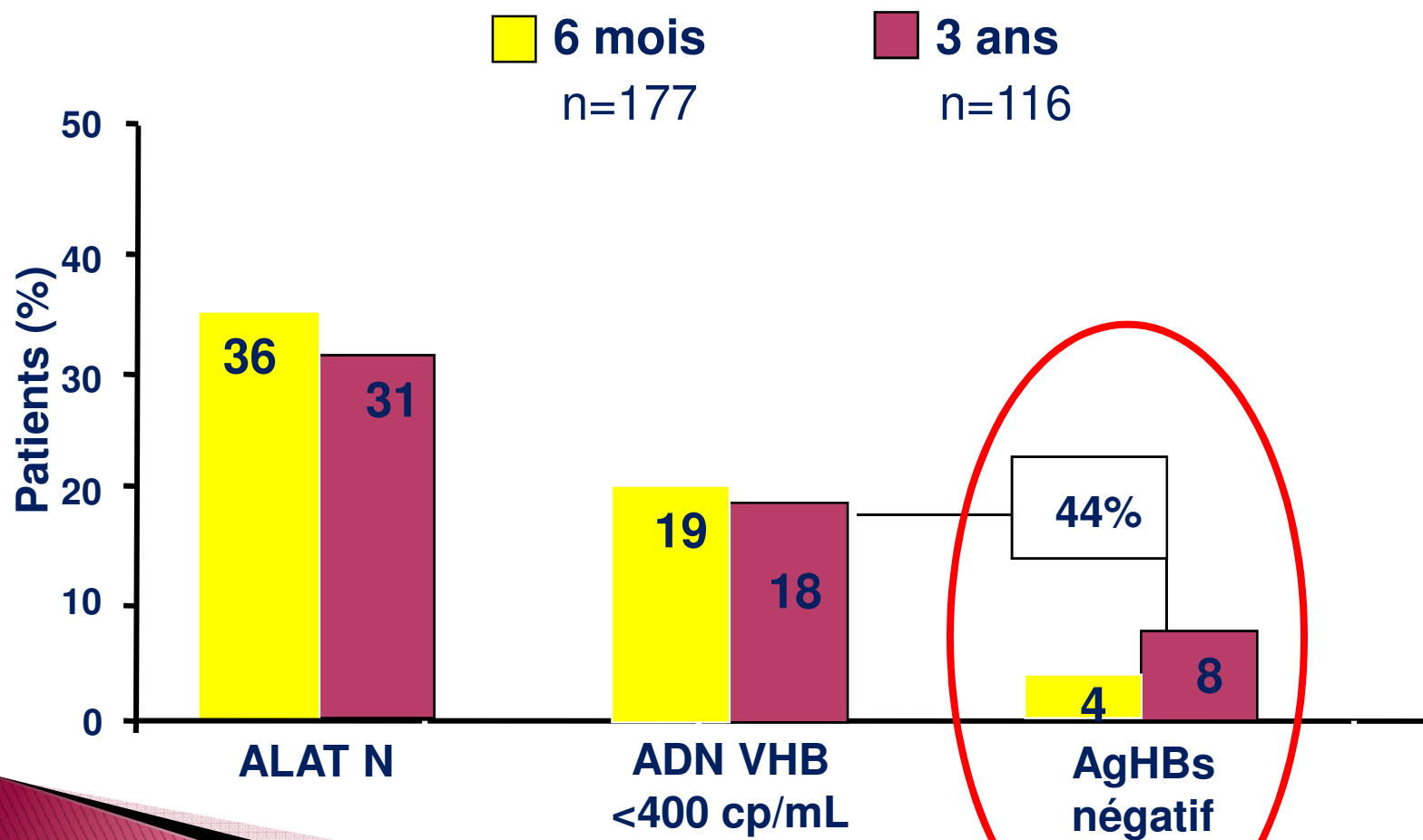
IFNpeg dans l'HCB AgHBe - SÉROCONVERSION HBs



Marcellin et al. NEJM 2004

IFNpeg dans l'HCB AgHBe -

efficacité ++ à long terme



Marcellin et al Gastroenterology 2009

IFNpeg dans l'HCB

Réponse Sérologique Précoce

=

baisse de l'Ag HBs de 0,5 log à S12

Ttt par IFNpeg a2a

PPV = 89 %

NPV = 90 %

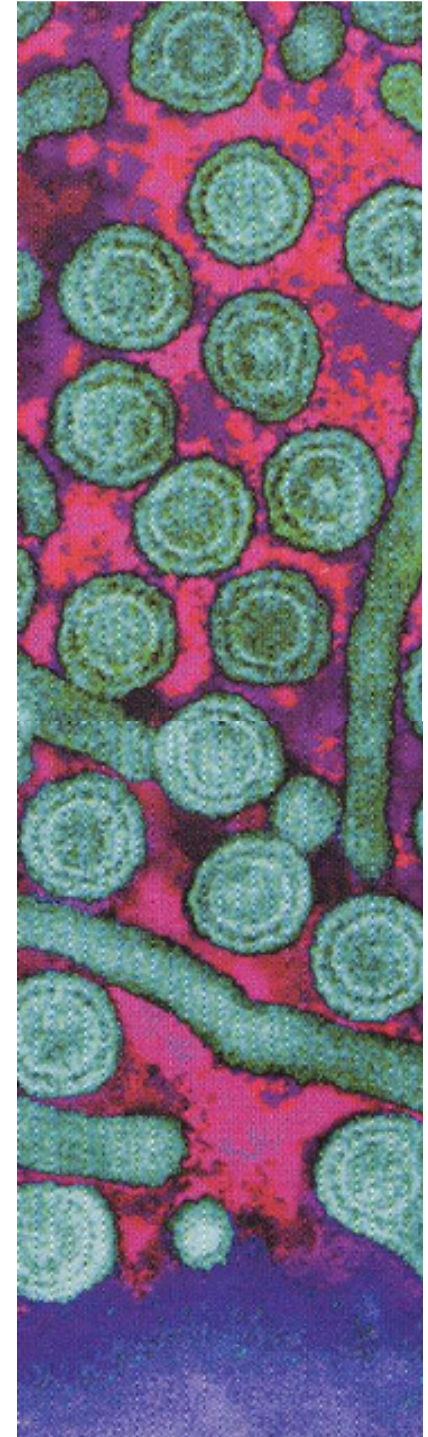
Moucari et al. Hepatology 2009

F. Prédicatifs de réponse à l'IFNpeg

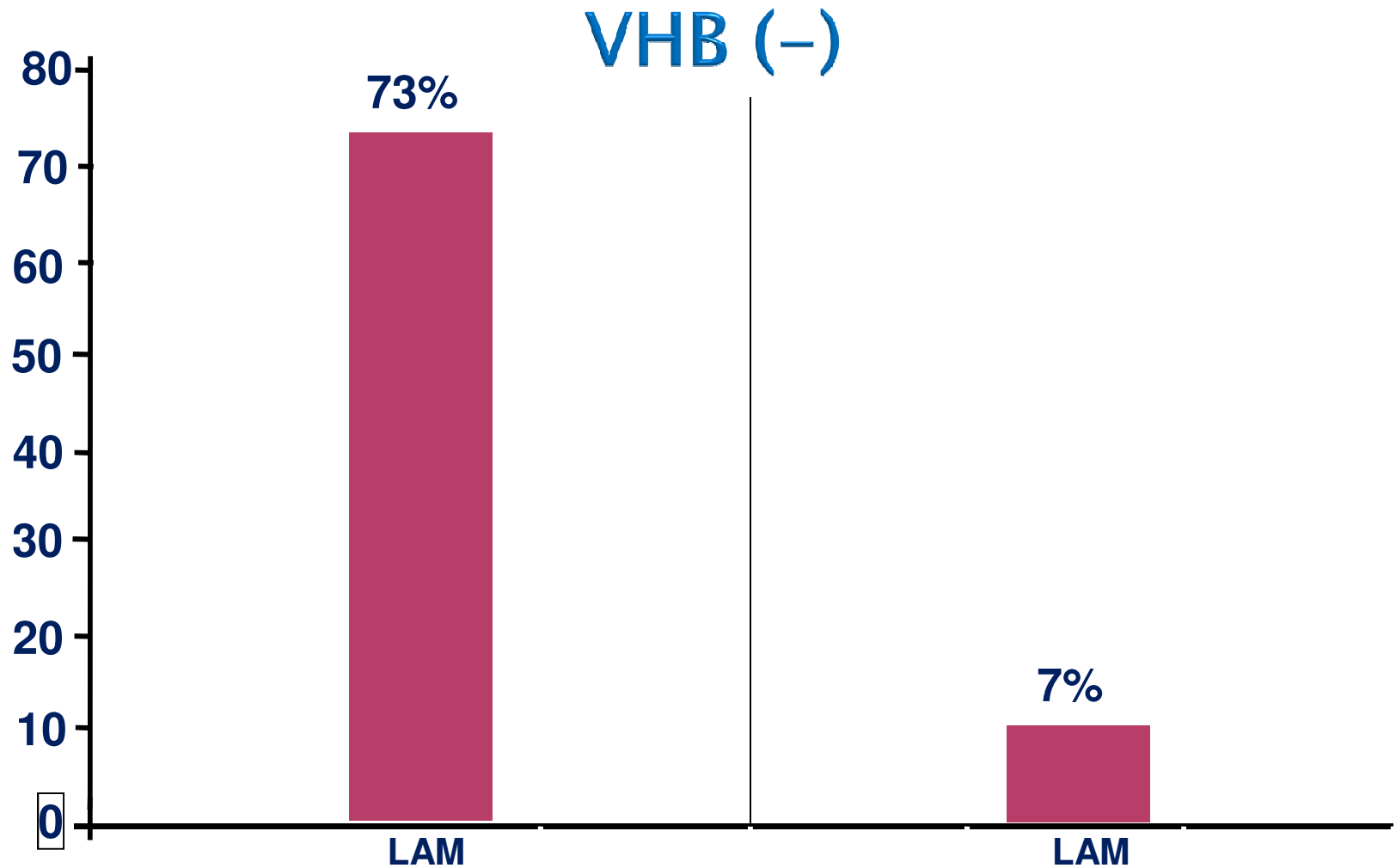
- ▶ VHB faible $< 10^7$ UI/ml
- ▶ ALAT > 3 N
- ▶ Activité élevée à la PBF $\geq A2$
- ▶ Génotype viral A ou B

Médicaments disponible Ttt HCB

- Interféron alpha
- Interféron pegylé
- **Lamivudine**
- Adefovir
- Entecavir
- Tenofovir



Lamivudine dans l'HCB

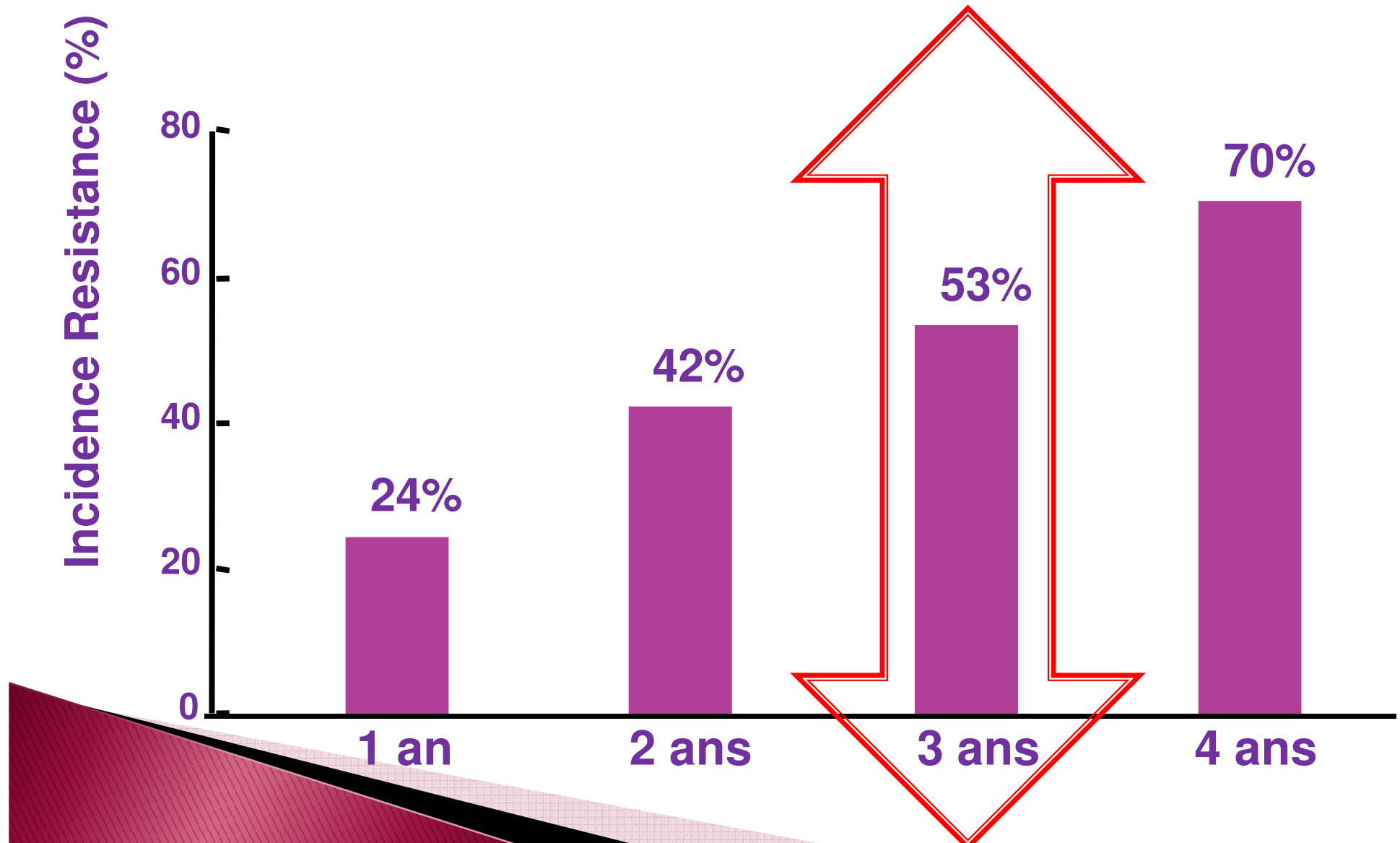


Fin Tx

S24 post-Tx

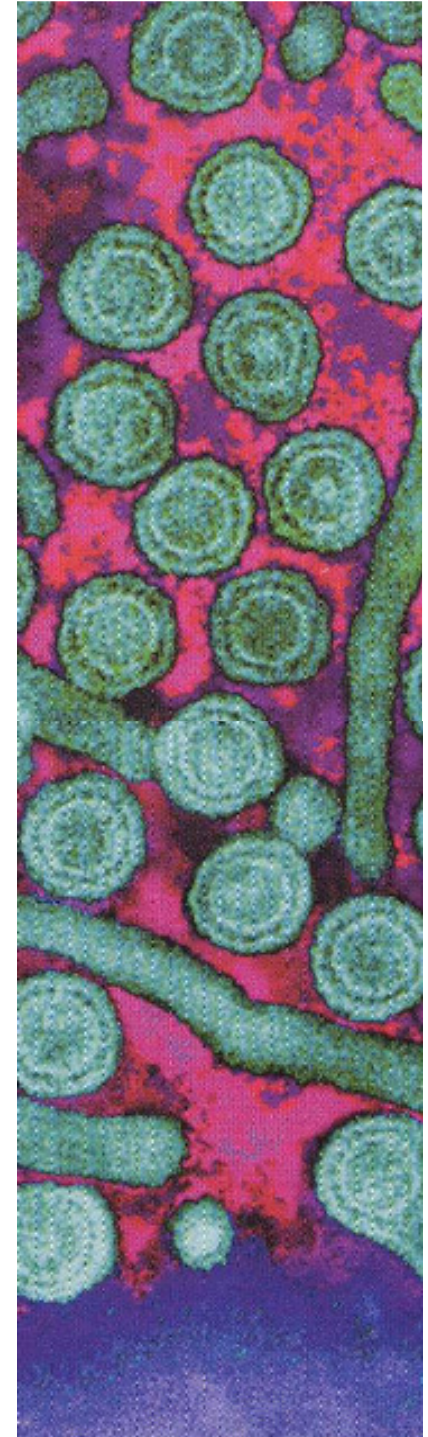
Marcellin et al. NEJM 2004

Resistance à la Lamivudine (mutations YMDD)

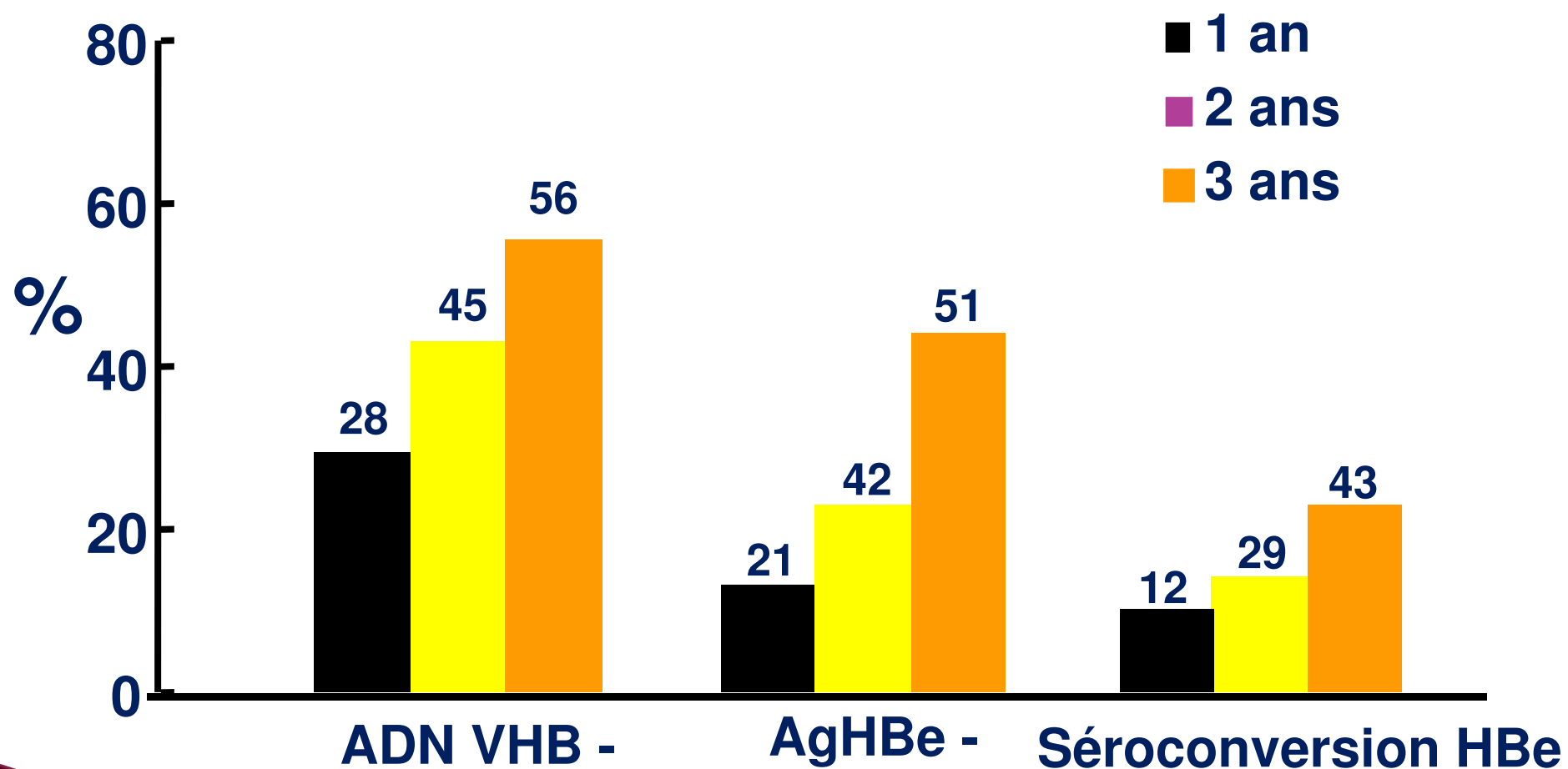


Médicaments disponibles Ttt HCB

- Interféron alpha
- Interféron pegylé
- Lamivudine
- **Adefovir**
- Entecavir
- Tenofovir

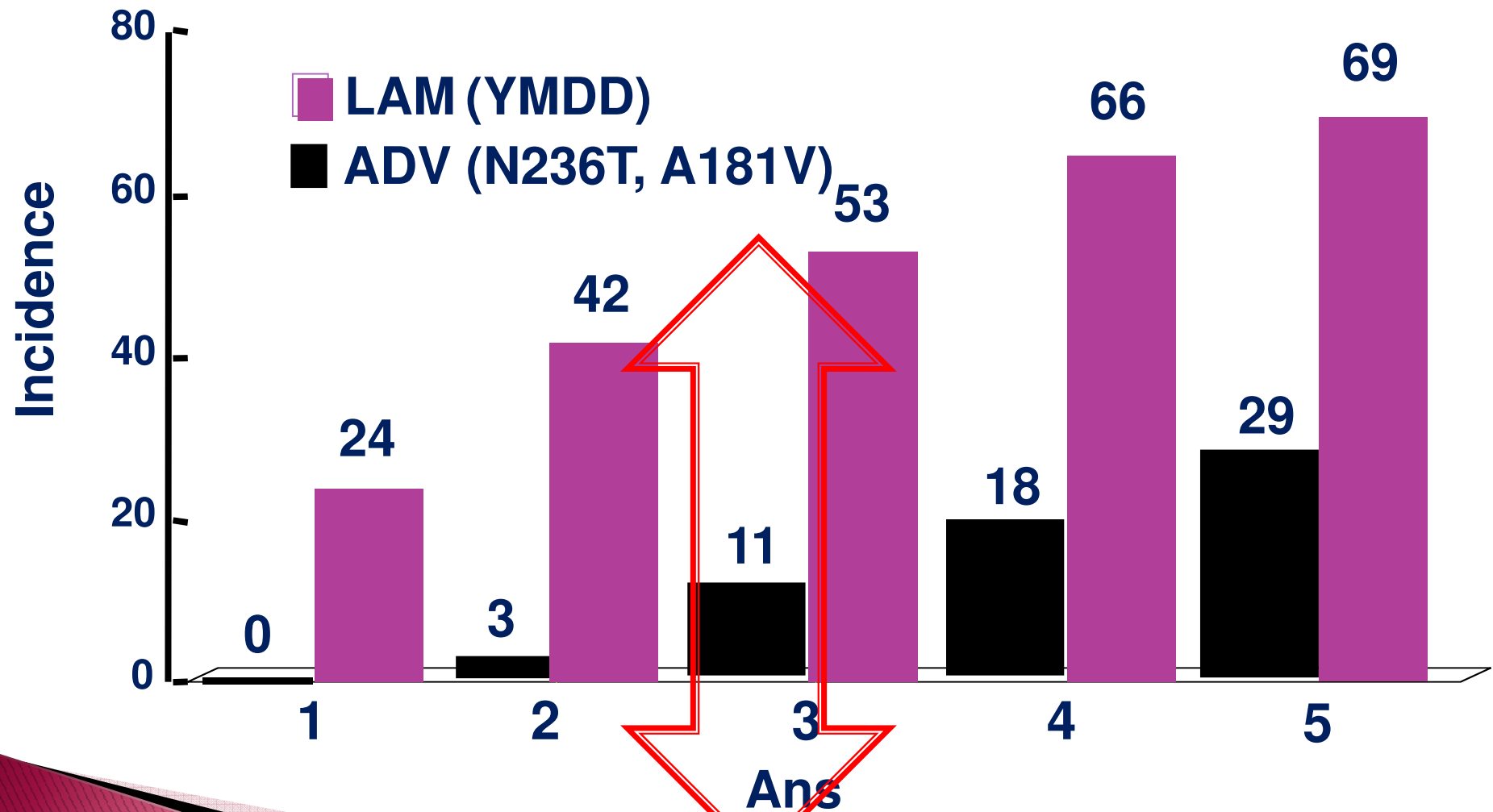


Adefovir HCB (AgHBe+)



Marcellin et al. NEJM 2003
Marcellin et al. Hepatology 2008

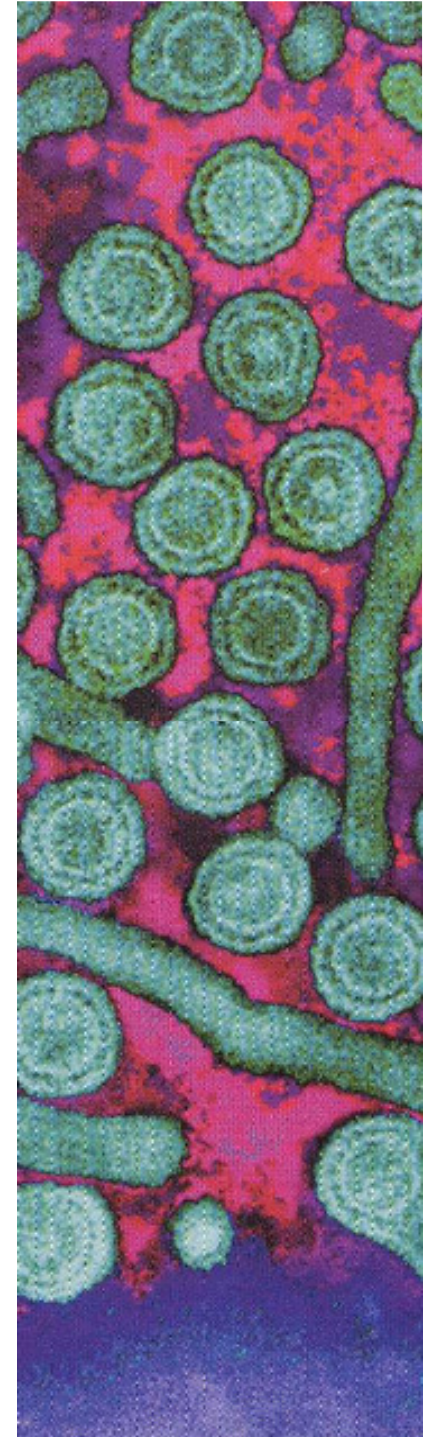
Resistance Adefovir (vs Lamivudine)



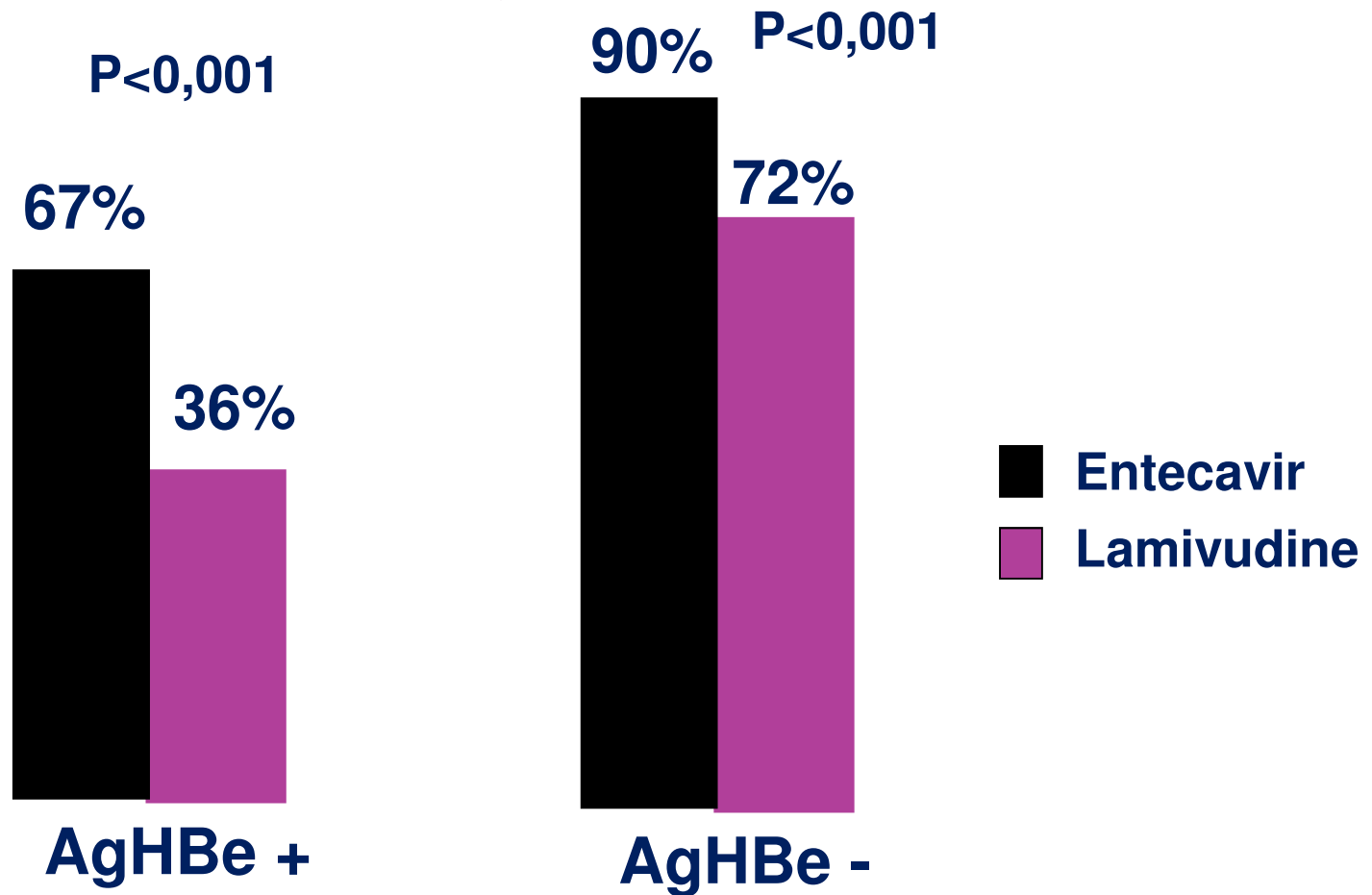
Hadziyannis et al. Gastroenterology 2006

Médicaments disponible Ttt HCB

- Interféron alpha
- Interféron pegylé
- Lamivudine
- Adefovir
- **Entecavir**
- Tenofovir

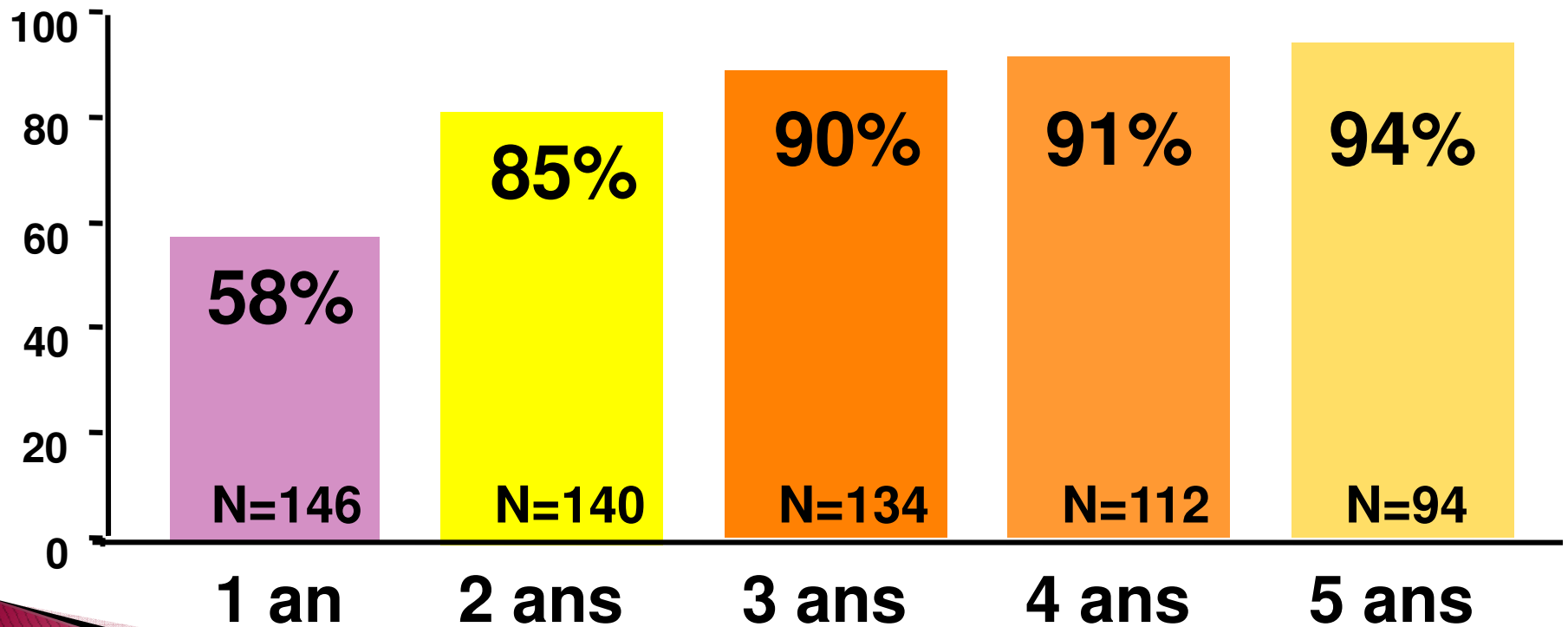


Entecavir (vs Lamivudine) VHB(-) à 1 an



Chang et al. NEJM 2006
Lai et al. NEJM 2006

Entecavir HCB(AgHBe+) ADN VHB négatif



Han et al. AASLD 2007

Entecavir

Resistance à 5 ans

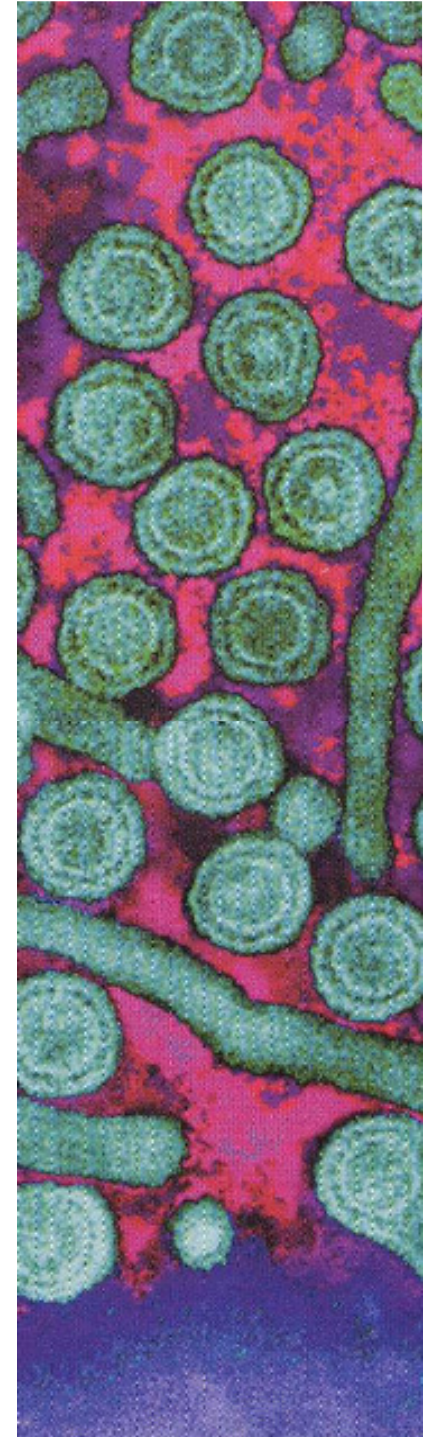
Resistance

1,2%**

Tenney et al. APASL 2008

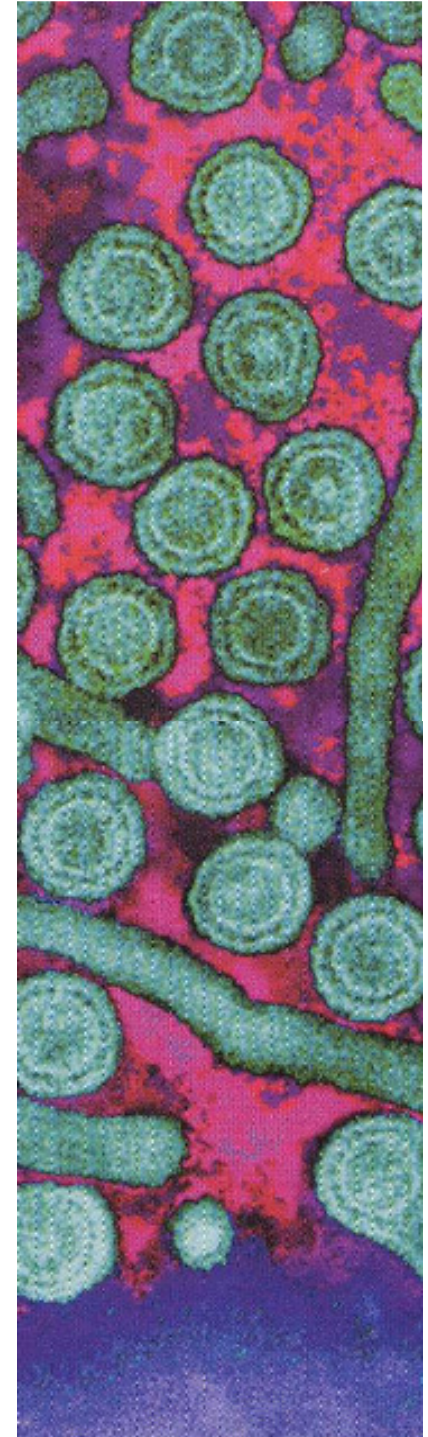
Médicaments disponible Ttt HCB

- Interféron alpha
- Interféron pegylé
- Lamivudine
- Adefovir
- Entecavir
- Tenofovir

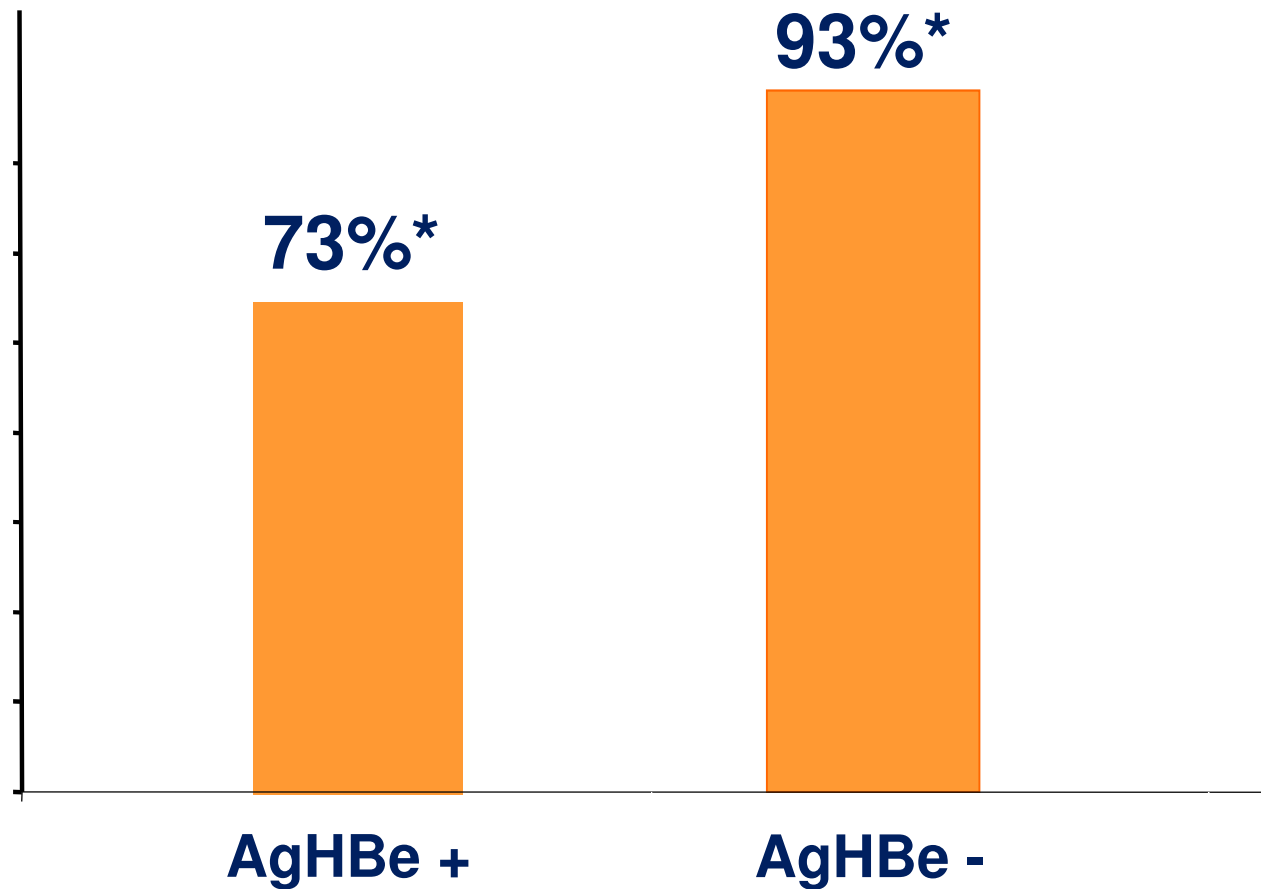


Médicaments disponible Ttt HCB

- Interféron alpha
- Interféron pegylé
- Lamivudine
- Adefovir
- Entecavir
- **Tenofovir**



Tenofovir VHB (-) a 1 AN



Marcellin et al. NEJM 2008

Tenofovir

Resistance à 2 ans

Resistance

0%

Marcellin et al. AASLD 2008
Heathcote et al. AASLD 2008

F. Prédicatif de réponse aux analogues

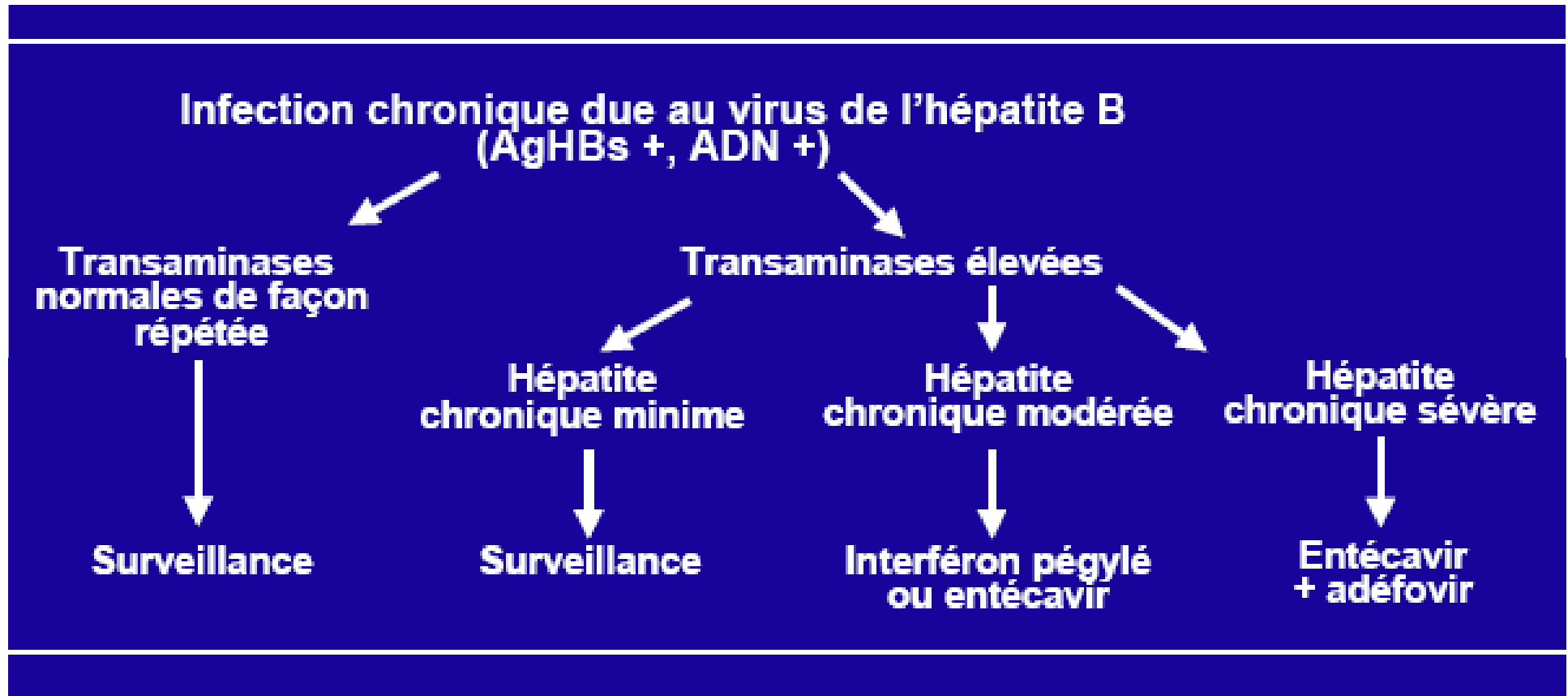
- ▶ VHB faible $< 10^7$ UI /ml
- ▶ ALAT $> 3N$
- ▶ Activité élevée à la PBF $\geq A2$
- ▶ Réponse à 24 ou 48 S

DEMARCHE

Démarche : Ttt HCB

- ▶ Dgc ? → identification
- ▶ Réplication VHB ? → Charge virale
- ▶ Etat des lieux ? → bilan de la maladie
Evaluation de A et F
co-infection
- ▶ Que faire? → Ttt ou Surveillance
- ▶ Autres cas ? → dépistage entourage
Vaccination des seronégatifs

Ttt HCB



Ttt HCB

IFNpeg

Analogues

Durée courte
Réponse soutenue
S/C
EI =++++

Durée indéfinie
Réponse maintenue
Per os
EI =0



COMMENT TRAITER Guidelines EASL

AgHBe + et AgHBe -

**IFN PEG
VHB < 7 log
ALAT > 3N**

**ANALOGUE
Entecavir ou Tenofovir**

< 1 log à S12

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009

COMMENT TRAITER

Guidelines EASL

AgHBe + et AgHBe -

IFN PEG
VHB < 7 log
ALAT > 3N

ANALOGUE
Entecavir ou Tenofovir

Si VHB + à S24-48
Changer analogue

Cas Particuliers

▶ CIRRHOSE COMPENSEE

Ttt: Si VHB (+) Analogues puissants +++

▶ CIRRHOSE DECOMPENSEE

Ttt : si virémie (+) analogues puissants puis **THO**

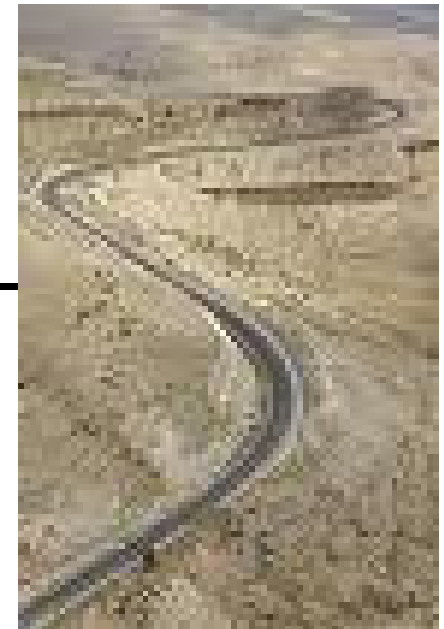
▶ Ttt Préemptif avant ChimioTT

dépistage :Ag HBs et anti HBc.

- séro-négatif : vaccination contre VHB.
- AgHBs(+) et VHB détectable : Ttt analogues =D+12M
- AgHBs(-), antiHBc(+) et VHB(-):Surveillance ALAT et ADN

Amélioration de l'efficacité

- **Bien sélectionner les patients+++**
- **Nouveaux antiviraux? (+ puissant, - résistance)**
- **Associations?**

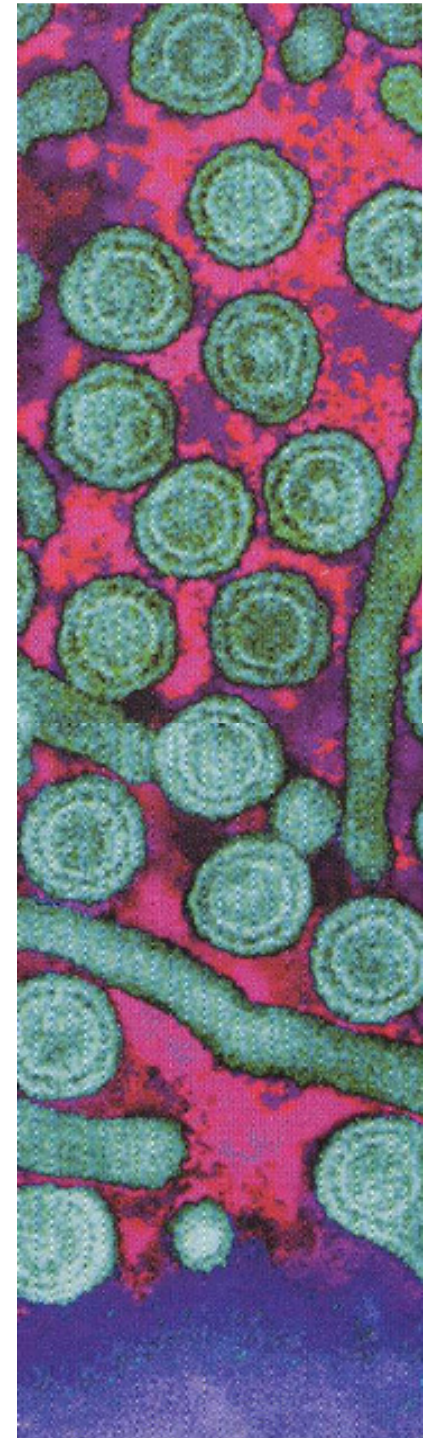


Nx Analogues Nucléos(t)idiques

- | | |
|--------------------------|-----------------|
| • Emtricitabine (FTC) | AMM? |
| • Clevudine (L-FMAU) | stop |
| • Pradefovir | Stop |
| • Autres XXXXXXXX | ???????? |
-

Asselah et al. GCB 2005

- Pourquoi traiter ?
- Quand traiter ?
- Comment traiter ?
- **Comment surveiller ?**
- Quoi d'autre ?



Ttt INFpeg

- ▶ NFS + ALAT : 1 / M
- ▶ VHB : 1 / 3M
- ▶ Ag HBe, puis Ac anti HBe :
24 et 48 sem. et à 24 sem. Après arrêt du ttt
- ▶ Ag HBs : tous les 6 mois après
 - Séroconversion : HBe avec ADN indétectable
 - Négativatation ADN si HBe initialement (-)
 - Dosage quantitatif de l'Ag HBs !!!
- ▶ Ac anti HBs : après négativatation de l'Ag HBs

Ttt Analogues

- ▶ VHB : toutes 1 / 3M
- ▶ Ag HBe : (si +) puis Ac anti Hbe 1 / 6M
- ▶ Ag HBs : 6 à 12 mois après :
 - Séroconversion : HBe avec ADN indétectable
 - Négativation ADN si HBe initialement (-)

N.B : la perte de l'Ag HBs est très rare.

Immuno tolérance

Surveillance: ALAT + HBV DNA / 6 mois

Portage inactif

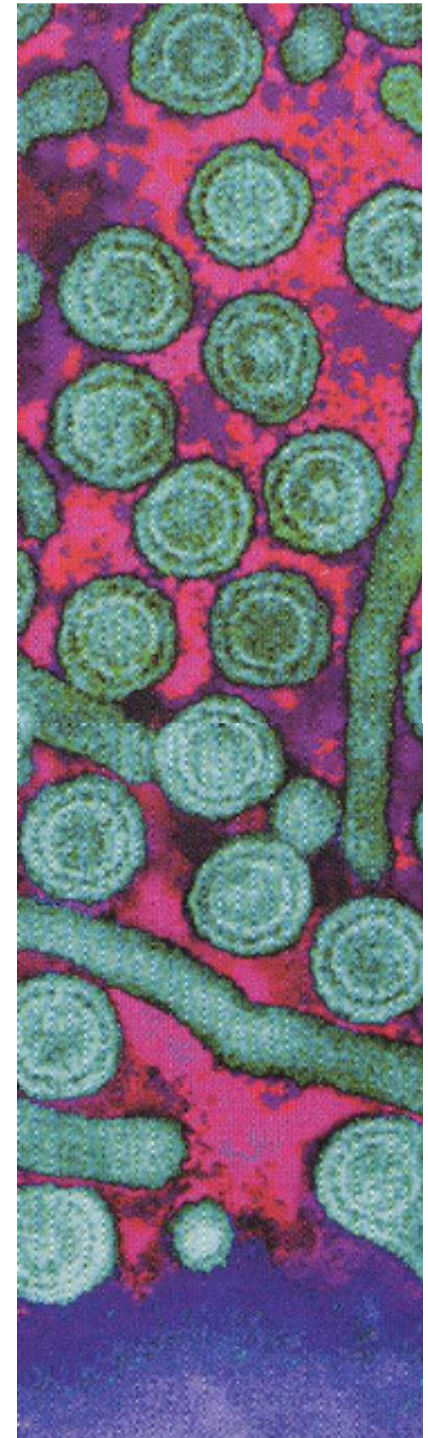
Surveillance: ALAT + HBV DNA / 3m (1 an) puis 1 / 6 m

Distinguer d'une infection par un VHB mutant

Hépatite chronique B

PBF : lésions modérées à sévères → Ttt
lésions minimales → Surveillance

- Pourquoi traiter ?
- Quand traiter ?
- Comment traiter ?
- Comment surveiller ?
- **Quoi d'autre ?**



!!! Ne pas oublier de !!!

Rassurer le patient

- Maladie **fréquente**
- Evolution lente sur qq décennies
- Bilan Complet pour statuer
- Ttt **disponible**
- « **Guérison** » possible

!!! Ne pas oublier de !!!

Dépister le VHB autour du patient

- **Exploration** si (+)
- **Vaccination** si (-)

Traitement préventif

- Sécurisation des dons de sang
- Réduction comportements à risque de transmission
- Dépistage sujet à risque
 - Les sujets ayant des relations sexuelles non protégées
 - Professionnel de soins
 - Toxicomanes
 - Patient ayant eu des actes avec effractions cutanées
 - Les enfant né de mère infectée
 - l'entourage des personnes infectés
- Dépistage en cas de grossesse si Ag HBs +
- Immunoprophylaxie : Ig Anti-HBS 8–30 UI/Kg sans dépasser 500 UI en IV
 - Vaccination du nouveau né

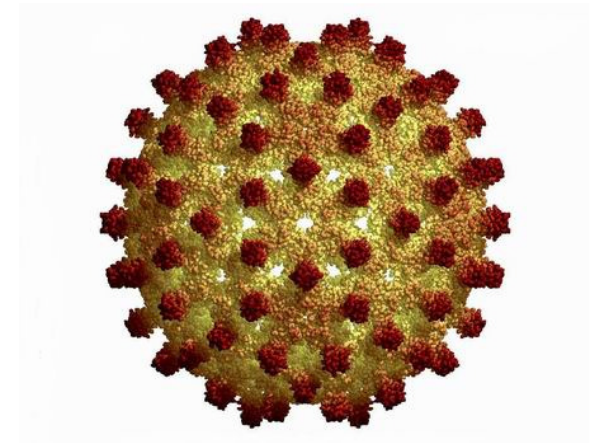
Traitement préventif

- Vaccination anti-hépatite B dès l'enfance en Afrique
- Bilan pré vaccinal proposé mais impossible en campagne de masse : Ag HBs + anti-HBc + anti-HBs
- Protocoles vaccinaux
 - Tout sujet (3 injections) : J0, M1 et M6
 - Hémodialysé (5 injections) : J0, M1, M2, M4, M12
 - Schéma vaccinal rapide : (étudiant en médecine, partenaire contagieux) : J0-J7-J21 ou J0-M1-M2 puis rappel à M12

CONCLUSION

Affection **fréquente**,

Démarche **codifiée**, Évaluation globale



Ttt: = Rassurer et dédramatiser

= **Thérapie antivirale efficace**

= **Surveillance** fait partie de la PEC

□ IFNpeg alpha 2a

RVS=1/3 séroconversion HBs élevée (15% par an).

□ Nx Analogues

suppression VHB 70%-90%

Résistance = faible // Prévention: « switch » si S24 (+)

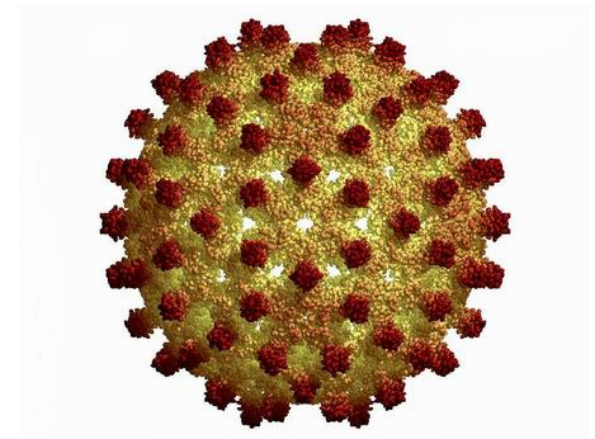
CONCLUSION

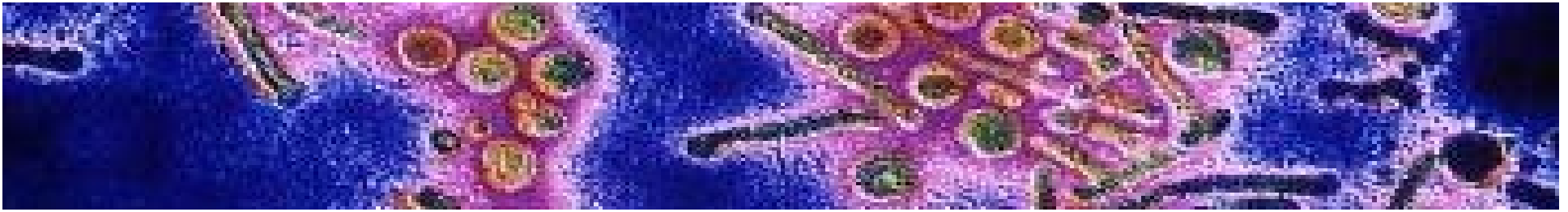
Le meilleur Ttt

la **Vaccination** contre **VHB**

Continuer à Ttt le VHB quotidiennement

la **Vaccination** contre **VHB**





Merci....