

# Hépatite B chronique

## Quand faut il traiter?

Dr Imène KERKOUB

Pr Dominique SALMON

Workshop franco-tunisien

20/10/2018

# Cas clinique (1)

- M A. **Amar**, 48ans, hépatite B chronique suivie depuis 1995, puis perdu de vue depuis 2000.
- Antécédents : HTA et ACFA sous sintrom, cordarone, lasilix et sarcand
- 2017: sérologies faites à l'occasion d'un bilan pré-opératoire : AgHBs et Ac VHC sont revenus positifs.

**❑ Que demandez vous comme bilan initial?**

# BILAN INITIAL

Ag HBs (+)

## Cinétique hépatite B

AgHBs  
AgHBe/Ac HBe  
ADN VHB

## Bilan hépatique Fibrose hépatique (elastometrie/biomarqueurs/biopsie dans certains cas)

## Comorbidités

Alcoolisme, hépatite autoimmune, syndrome métabolique, steatose  
Coinfections: VHD, VIH, VHC, VHA (vaccination si négative)

# Cas clinique (2)

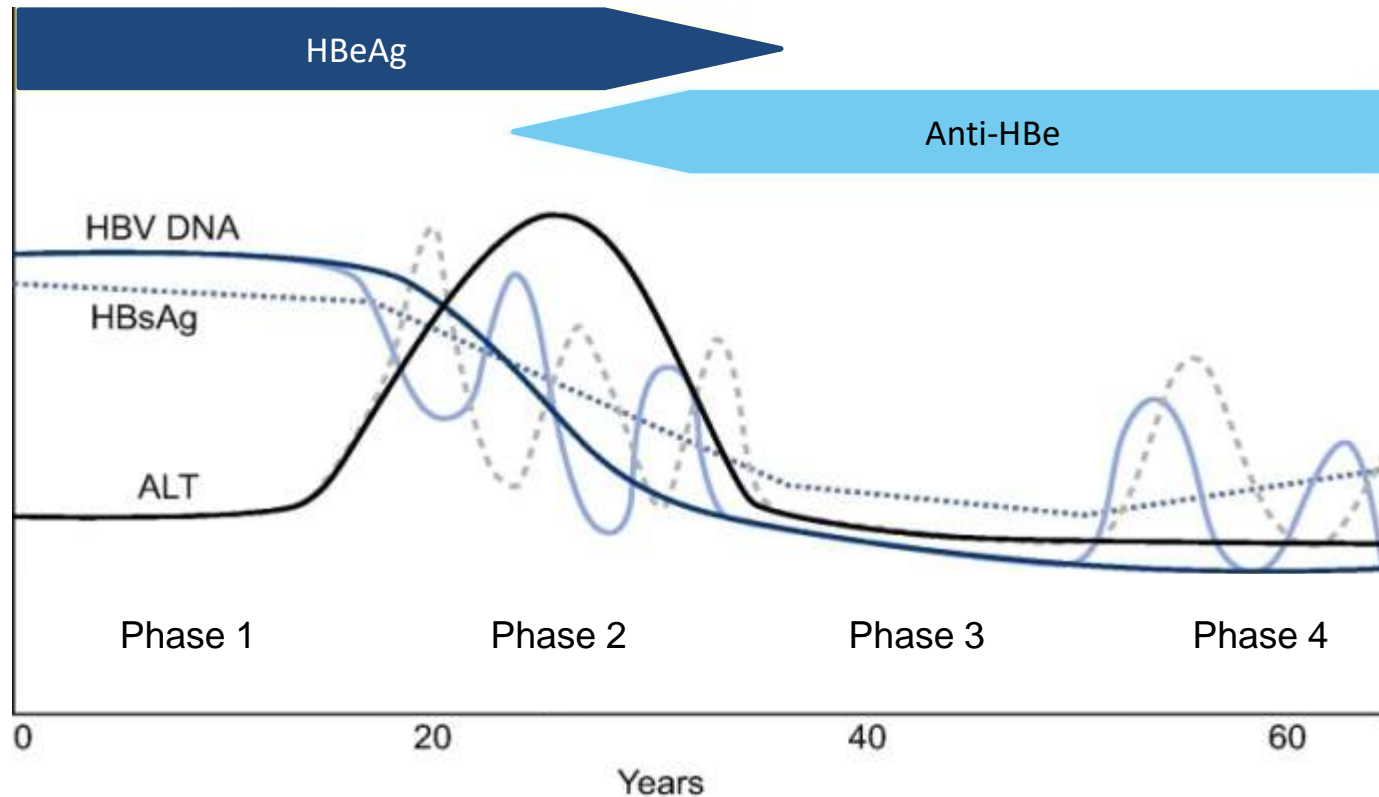
Le bilan est revenu comme suit:

- Ac HBs(-), Ac HBc totaux (+), AgHBe (-), AcHBe (+)
- Ac VHD (-)      Ac VIH (-)
- ASAT/ALAT= 59/110 UI/l, GGT= 75 U/l    BT= 12mg/l
- TP=69%, Alb= 42 gr/dl
- Glycémie et bilan lipidique normaux
- ADN VHB= 58973 U/mL (4,77log)
- ARN VHC= 352,14 U/ml (5,55log), génotype 1b
- Elastométrie=13,1kpa
- Echo A/P: SPM stade I
- $\alpha$  foetoprotéine, bilan immunologique, ferritinémie en cours
- FOGD prévue

## Cas clinique (2)

- A quelle phase d'hépatite B se trouve ce malade?
- Y'a-t-il indication au TRT anti hépatite B et/ou hépatite C?

# Phases de l'hépatite B chronique



**New nomenclature<sup>2</sup>**

HBeAg-positive chronic HBV infection

HBeAg-positive chronic hepatitis B

HBeAg-negative chronic HBV infection

HBeAg-negative chronic hepatitis B

1. Lok A, et al. J Hepatol 2017;67:847-61;

2. EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370-98

# Nouvelle classification de l'hépatite B chronique

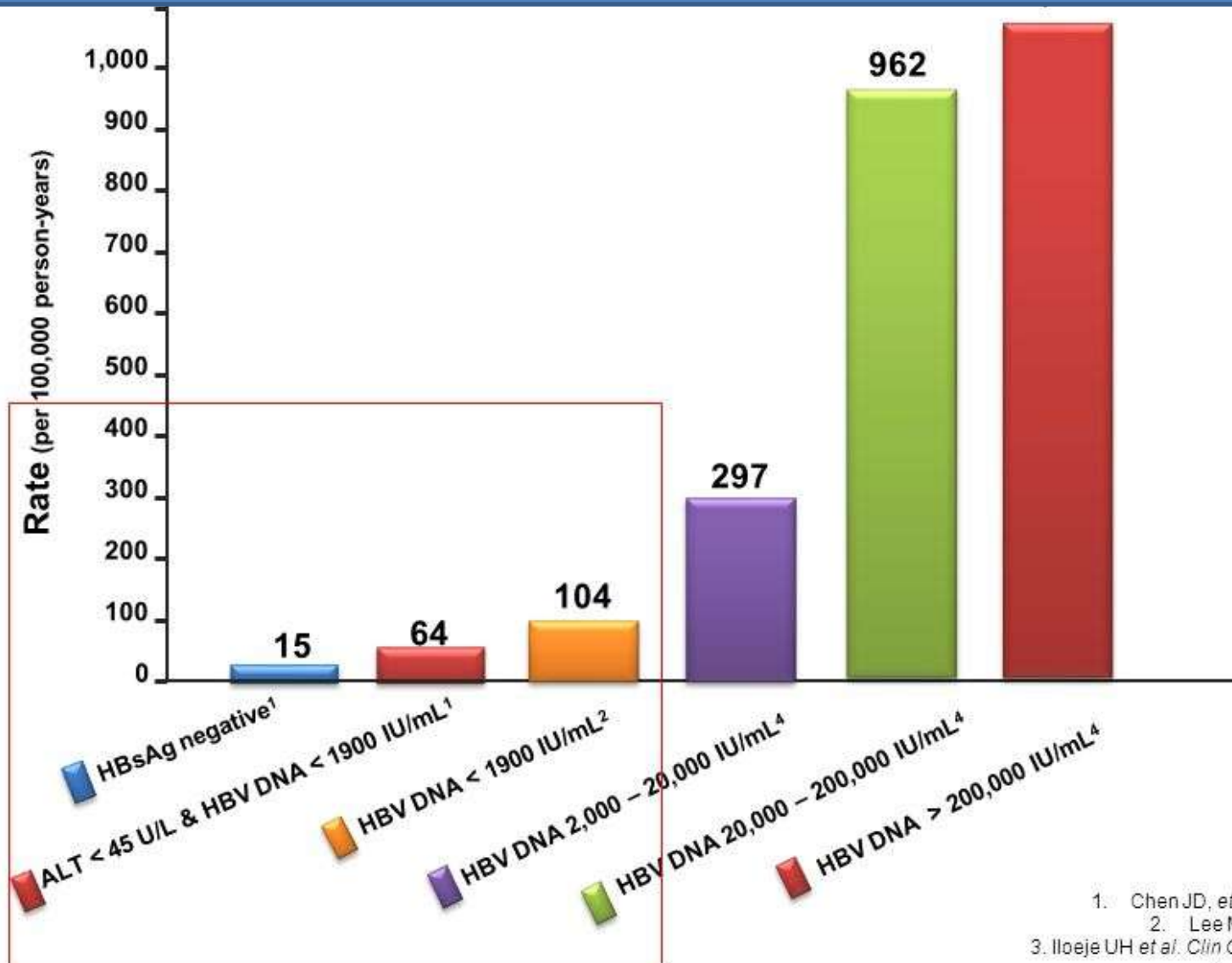
	HBeAg positive		HBeAg negative		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Resolved HBV infection
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA	>10 <sup>7</sup> IU/mL	10 <sup>4</sup> –10 <sup>7</sup> IU/mL	<2,000 IU/mL*	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL <sup>‡</sup>
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated <sup>†</sup>	Normal
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None <sup>§</sup>
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative /anti-HBc positive

\*HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/mL in some patients without signs of chronic hepatitis;

<sup>†</sup>Persistently or intermittently, based on traditional ULN (~40 IU/L). <sup>‡</sup>cccDNA can frequently be detected in the liver;

<sup>§</sup>Residual HCC risk only if cirrhosis has developed before HBsAg loss.

# INFLUENCE DE LA CHARGE VIRALE SUR LA SURVENUE DU CHC: REVEAL



1. Chen JD, et al. *Gastroenterology*. 2010
2. Lee MH, et al. *Hepatology*. 2013
3. Ilcoje UH et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007
4. Chen JC, et al. *JAMA* 2006



# HEPATITE B CHRONIQUE:INDICATIONS DU TRAITEMENT

**HBV-DNA > 2.000 UI/ml  
+ ALT > N  
+ or > A1F1\***

\* Liver biopsy or non invasive test  
(Elastometry)

**HBV-DNA > 20.000  
IU/ml  
+ ALAT > 2N\*\***

\*\* Even without fibrosis assessment

**Cirrhosis+  
HBV DNA detectable**

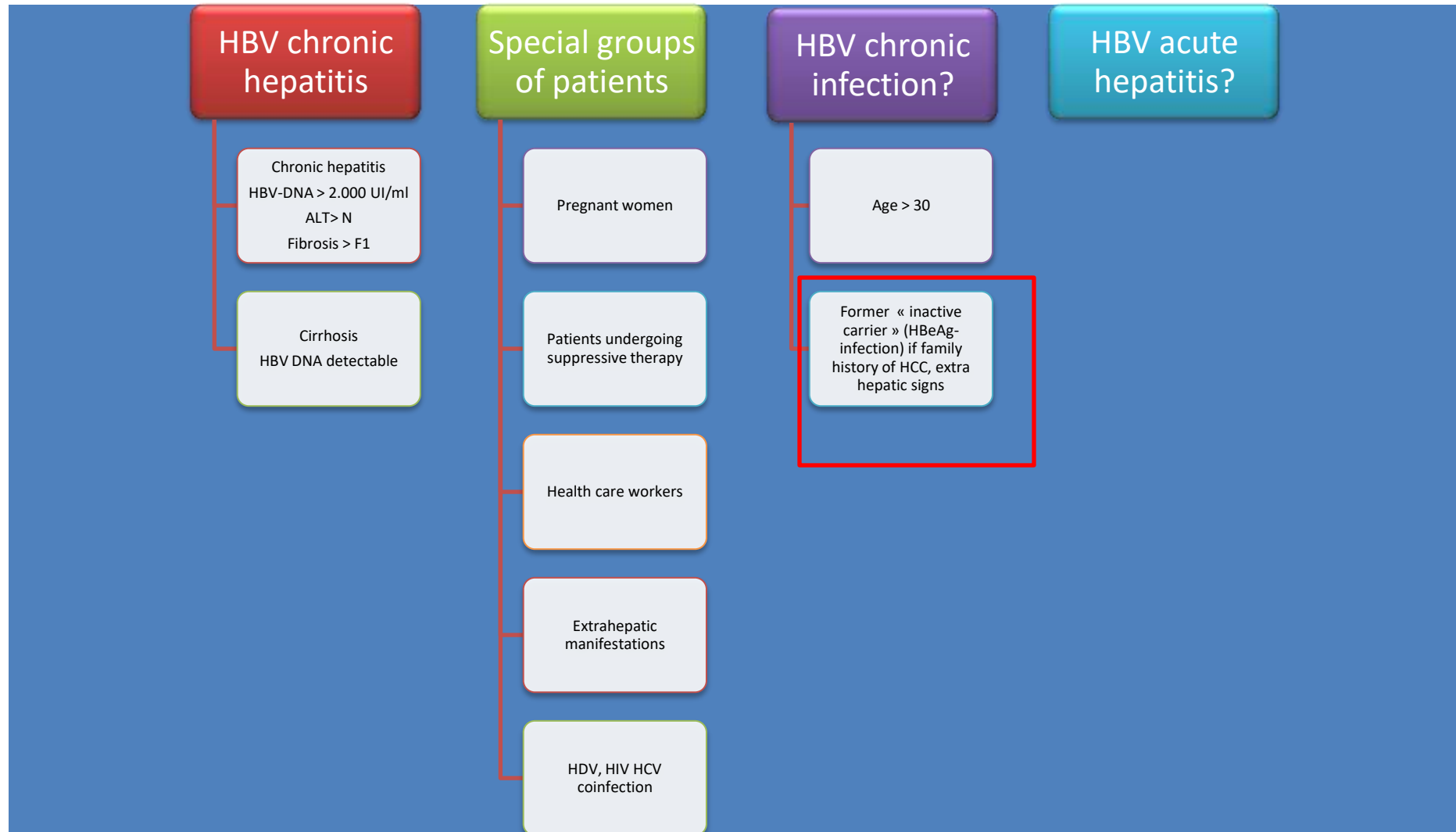
# PEC de la coinfection VHB-VHC

- **Hepatitis C infection (HCV)**
  - DAA for HCV can cause HBV reactivation
  - HBsAg + patients receiving DAA
    - should be considered for concomittant NA therapy until 12 post DAA
  - HBsAg -, anti HBc+ patients receiving DAA
    - should be tested for HBV reactivation in case of ALT elevation

## Cas clinique (3)

- Le dépistage des membres vivant sous le même toit retrouve:
  - ✓ **L'épouse Leila** dont un frère est décédé suite à un carcinome hépatocellulaire, est AgHBs (+), Ag Hbe (-), ADN VHB < 20 U/ml, ASAT/ALAT= 20/30 UI, élastométrie= 6Kpa

# Target populations for HBV therapy for EASL 2017



# HBV: Ag Hbe negative chronic infection (“inactive chronic carriers”)

- **Defined by**
  - Normal ALT and HBV DNA < 2000 UI/ml (intermittently between 2000-20.000)
- **Monitor ALT, HBV DNA**

HBe negative + HBV DNA < 2000	HBe negative +HBV DNA > 2000
/ 6-12 months Quantitative HBsAg levels may be useful (< 1000)	/ 3 months then every 6 months
Fibrosis, HBV DNA every 2-3 years	

- **Can be treated in case of**
  - Age > 30 y-o (evidence III, grade 2)
  - Familial history of HCC or cirrhosis
  - Occurrence of signs of chronic hepatitis (ALT, fibrosis>F1) or extra hepatic manifestations

## Cas clinique (3)

- Le dépistage des membres vivant sous le même toit retrouve:
  - ✓ **L'épouse Leila** dont un frère est décédé suite à un carcinome hépatocellulaire, est AgHBs (+), Ag Hbe (-), ADN VHB < 20 U/ml, ASAT/ALAT= 20/30 UI, élastométrie= 6Kpa
  - ✓ Leurs deux **enfants Amine** et **Amir** âgés de 6 et 4 ans sont AgHBs(-), AcHBc (-), Ac HBs (+) > 10 UI et **Anis** 2ans est Ag HBs (-), Ac HBs (-), Ac HBc (-)

# Cas clinique (4)

- **Un frère Karim** âgé de 35ans, suivi en hématologie pour LMNH gg agressif B, candidat à 8 cures de chimiothérapie (Rituximab, Endoxan, Adriamycine, Prednisone, Oncovin) est AgHBs (+),  
Ag HBe (-), Ac HBc (+), AcHBs (-), AcHBe (+)  
Ac VHC (-), Ac VIH (-)  
ASAT/ALAT= 36/23 U, CV < 20 UI/ml  
Echo A/P:SPM I  
Actitest/fibrotest A0 F1F2

# HBV: patients undergoing immunosuppressive therapy

- The spectrum of HBV reactivation may vary from asymptomatic reactivation → liver failure → death

**HBsAg+ pts** and **HBs Ag- but anti HBc+ pts**  
are concerned

All candidates for immunosuppression should be  
screened for HBsAg, Anti HBs, anti HBc  
Vaccinated if HBV seronegative



# The risk of HBV reactivation also depends of HBV profile (HbsAg + or anti HBc + )

	Drugs	HBV profile concerned
<b>High risk group (&gt; 10%)</b>	B cell–depleting agents (anti CD20)	HBsAg+/anti-HBc+: 30%–60% HBsAg -/anti-HBc +: >10%
	Anthracycline derivatives	HBsAg+/anti-HBc+: 15%–30%
	Corticosteroid therapy for 4 wk (moderate/high dose)	HBsAg+/anti-HBc+: >10%
<b>Moderate risk (1-10%)</b>	TNF- $\alpha$ inhibitors:	HBsAg +/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg -/anti-HBc+: 1%
	Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors	HBsAg+/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg-/anti-HBc+: 1% HBsAg+/anti-HBc+: 1%–10%
	Tyrosine kinase inhibitors:	HBsAg-/anti-HBc +: 1%
	Corticosteroid therapy for 4 wk (low dose)	HBsAg +/anti-HBc+: 1–10%
<b>Low risk (&lt; 1%)</b>	Traditional immunosuppressive agents	HBsAg +/anti-HBc+: <1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%
	Intra-articular corticosteroids,	HBsAg +/anti-HBc +: <<1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%
	Corticosteroid for 1 wk, Corticosteroid therapy for 4 wk B (low dose)	HBsAg +/anti-HBc+: <1% HBsAg -/anti- HBc +: <<1%

# HBV: patients undergoing immunosuppressive therapy

- **Candidates for HBV therapy**
  - **All Hbs Ag+ patients : prophylactic treatment**
    - chronic hepatitis (treatment) or infection (prophylaxis)
    - TDF, ETV or TAF (no LAM: residual risk reactivation and resistance)
  - **Anti HBc + but HBs Ag- patients**
    - High risk group (rituximab, SCT) : prophylactic treatment (LAM)
    - Moderate/low risk : Test HBV DNA
      - If HBV DNA +: prophylactic treatment
      - If HBV DNA – and moderate/low risk : preemptive therapy upon monitoring HBs Ag and HBV DNA every 1-3 months during and after immunosuppression

# HBV: patients undergoing immunosuppressive therapy

## Duration of HBV treatment

- continue **at least 12 months after the end of immunosuppression** (18 months if hematological disease)
- and stop only if underlying disease is in remission and there is no liver disease

## Cas clinique (5)

- ✓ Une sœur Yasmina, 24 ans, gestante 10 SA, est AgHBs (+)
- ✓ Un frère Lamine est AgHBs (+), se marie dans un mois
- Qui est candidat au TRT anti hépatite B? Quelle molécule?**
- Comment va se faire le suivi de l'hépatite B de Yasmina au cours de sa grossesse?**
- Lamine s'inquiète pour sa future épouse et vous demande ce qu'il faut faire pour prévenir sa contamination!!**

## Cas clinique (6)

- A 28SA, le bilan de Yasmina revient comme suit:
- ASAT/ALAT= 20/31U
- VHD (-)
- TP=51%
- NFS correcte
- ADN VHB = 600 000 UI/ml
- Malade mise sous TDF

**Quand doit-on arrêter le TRT pour la mère?**

**Que prévoyez vous pour le bébé à sa naissance pour prévenir sa contamination?**

# HEPATITE B ET GROSSESSE

- The following pregnant women should be treated during pregnancy:
  - CHB and advanced fibrosis or cirrhosis => TDF immediately
  - HBV DNA > 200,000 IU/ml or HBsAg > 4 log => start treatment at week 24-28 of gestation<sup>2</sup>. TDF preferred agent. NUCs can be stopped 1-3 months after delivery.
  - Already on NA therapy before pregnancy => continue or switch for TDF

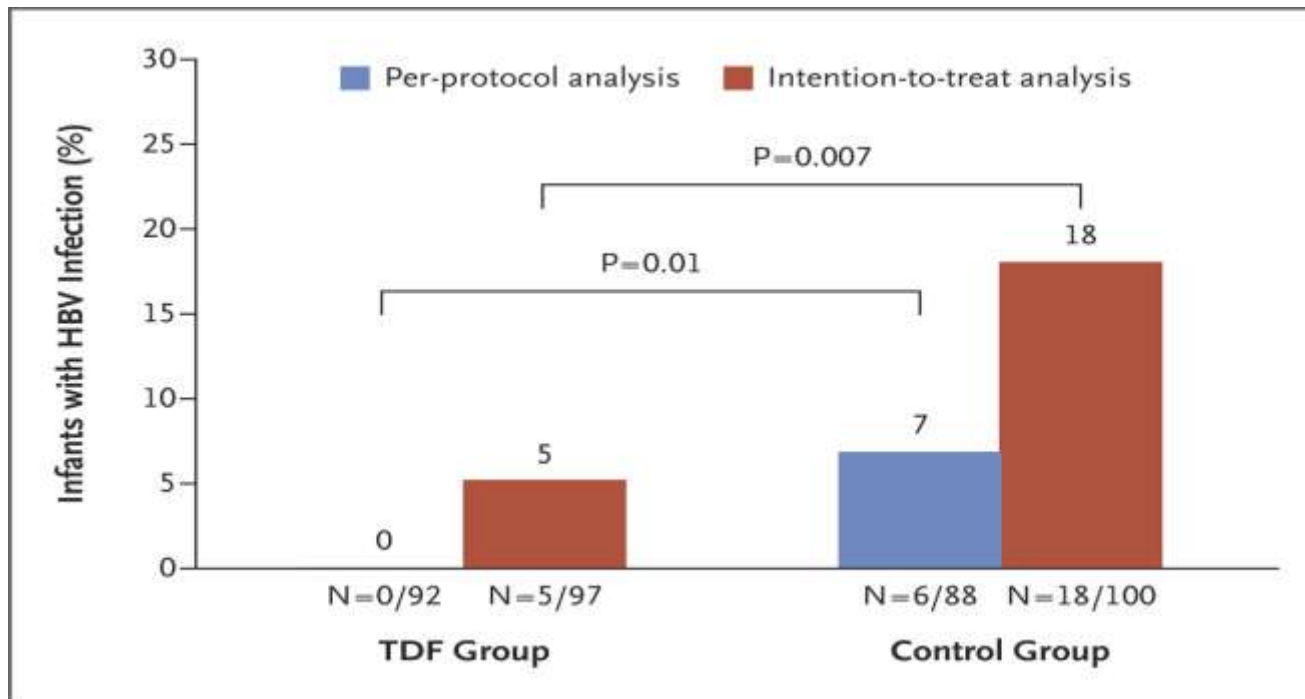
# HEPATITE B ET GROSSESSE

- Risk of HBV perinatal transmission greatest during intrapartum period.
- Prevention is based on :
  - **Screening for HBs Ag during the 1st trimester of pregnancy +++**
  - **HBIG and vaccination** in the 12h of birth to children born from mothers with HBs Ag+.

⇒ Reduces transmission from 90 to < 10%
- Perinatal transmission of HBV still occurs in approximately 9% of children, exclusively for mothers highly viremic
  - HVB DNA > 200,000 IU/mL or HbsAg > 4 log

# Tenofovir pour prévenir la transmission de l'hépatite B chez les femmes enceintes avec CV élevée

- 200 mothers, HBV DNA > 200.000 UI/mL randomized for TDF or Pbo from 30-32 wk gestation until 4w post delivery.
- All infants received immunoprophylaxis





# Critères d'interruption du TRT anti hépatite B

- Charge virale négative **et**:
  - ✓ Perte de l'AgHBs et séroconversion anti HBs
  - ✓ Perte de l'AgHBs soutenue
  - ✓ AcHBe (-) sans fibrose significative.

# Vaccination anti VHB (recommandations)

- Chez les personnes exposées non immunisées et après dépistage:
  - ✓ Entourage d'une personne présentant une infection à VHB
  - ✓ Partenaires sexuels d'une personne présentant une infection à VHB
  - ✓ Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives
  - ✓ UDI
  - ✓ Personnes séjournant ou ayant séjourné dans un milieu carcéral
  - ✓ Personnes séropositives pour le VHC, VIH ou ayant une IST en cours ou récente
  - ✓ personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires différentes
  - ✓ Personnes adeptes du tatouage
  - ✓ Voyageurs dans des zones à risque d'exposition au VHB
  - ✓ Professionnels de la santé

# Vaccination anti VHB: modalités

- Schéma classique: M0,M1,M6
- Schéma accéléré: J0, J7, J21 et un rappel après un an

**Merci de votre attention**