

# **PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B : NOUVELLES RECOMMANDATIONS AMERICAINES HEPATITIS B : AMERICAN NEW RECOMMENDATIONS**

C. MARRAKCHI, M. BEN JEMAA.

*Service des maladies infectieuses. CHU Hédi Chaker. 3029 Sfax - Tunisie.*

E-mail : marrakchichakib@yahoo.fr

De nouvelles recommandations sur la prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite virale B (VHB) ont été récemment publiées par l'association Américaine de l'étude des maladies du foie (AASLD) dans un article paru en février 2007 dans la revue *Heptology\**. Dans cet article, de nouvelles connaissances concernant l'infection par ce virus ont été incluses. L'intitulé de cet article, « Chronic Hepatitis B », laisse penser à des recommandations sur la prise en charge de l'hépatite virale B chronique. Toutefois, le contenu déborde sur plusieurs aspects de l'infection par ce virus (dépistage, histoire naturelle, suivi, traitement de l'infection aiguë et chronique, prévention). Au total, 43 recommandations, argumentées par une bibliographie très fournie, figurent dans cette publication. Nous vous sélectionnons les points suivants.

## **1/ Pour qui et comment faire le dépistage de l'infection par le VHB ?**

**Tableau I : Groupes à haut risque d'infection par le VHB.**

- Personnes nées dans une zone de haute ou de moyenne prévalence pour le VHB.
- Personnes vivant sous le même toit avec un porteur de l'Ag Hbs.
- Partenaires sexuels d'un porteur de l'Ag Hbs.
- Utilisateurs de drogue par voie IV.
- Détenus.
- Antécédents d'infection sexuellement transmissible.
- Homosexualité masculine.
- Hémodialysés.
- Séropositifs pour le VIH et le VHC.
- élévation chronique des ALAT ou des ASAT.
- Les femmes enceintes.

Ce dépistage s'adresse aux personnes appartenant à des groupes à haut risque d'infection (tableau I). Les marqueurs à rechercher sont l'Ag Hbs et l'anticorps antiHbs (Ac antiHbs). Les personnes séronégatives appartenant à ces groupes doivent être vaccinées.

## **2/ Quels conseils de prévention à donner ?**

Aucune mesure diététique spécifique n'a démontré son efficacité sur la progression de l'hépatite chronique B. Toutefois, une consommation d'alcool supérieure à 20 g /j pour la femme et à 30 g /j pour l'homme, peut être un facteur de risque de cirrhose. La prévention de la transmission du VHB nécessite de la part du porteur chronique une hygiène de vie (tableau II).

**Tableau II : Recommandations pour prévenir la transmission du VHB à l'entourage d'un porteur chronique.**

- Avoir des partenaires sexuels vaccinés
- Utilisation du préservatif si le partenaire n'est pas immunisé.
- Ne pas partager la brosse à dents ni les rasoirs.
- Couvrir les lésions cutanées ouvertes.
- Nettoyage des gouttes de sang par un antiseptique ou par l'eau de javel.
- Eviter les dons de sang, de sperme et d'organes.

Par ailleurs, après une vaccination contre le VHB, le contrôle de l'efficacité vaccinale, par la détermination du taux des anticorps antiHbs, n'est recommandé que pour les sujets qui restent à risque de s'infecter par ce virus, à savoir, le personnel de la santé, les

partenaires sexuels d'un porteur, les dialysés chroniques et les enfants nés de mères Ag Hbs (+). L'efficacité vaccinale doit être testée 1 à 2 mois après la dernière dose vaccinale.

Elle sera évaluée entre l'âge de 9 et 15 mois pour les enfants nés de mères Ag Hbs (+) et annuellement pour les hémodialysés répondeurs.

### 3/ Comment évaluer et suivre une infection chronique par le VHB ?

Les critères diagnostiques du portage inactif de l'Ag Hbs et de l'hépatite chronique B sont résumés dans le tableau III.

**Tableau III : Critères diagnostiques du portage inactif du VHB et de l'hépatite chronique B**

<p><b>Portage inactif de l'Ag Hbs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ag Hbs (+) &gt; 6 mois.</li> <li>2. Ag Hbe (-), AntiHbe (+).</li> <li>3. DNA VHB &lt; 2000 UI/ml (<math>10^4</math>copies/ml).</li> <li>4. ALAT/ASAT constamment normales.</li> <li>5. Absence d'hépatite significative à l'histologie.</li> </ol> <p><b>Hépatite B chronique :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ag Hbs (+) &gt; 6 mois.</li> <li>2. DNA VHB &gt; 20.000 UI/ml (<math>10^5</math>copies/ml), des valeurs inférieures : 2000-20.0000 UI/ml (<math>10^4</math>-<math>10^5</math>copies/ml) sont souvent trouvées dans l'hépatite chronique B Ag Hbe (-).</li> <li>3. élévation persistante ou intermittente des ALAT/ASAT.</li> <li>4. Hépatite chronique avec activité Nécrotico - inflammatoire modérée à sévère.</li> </ol>
---

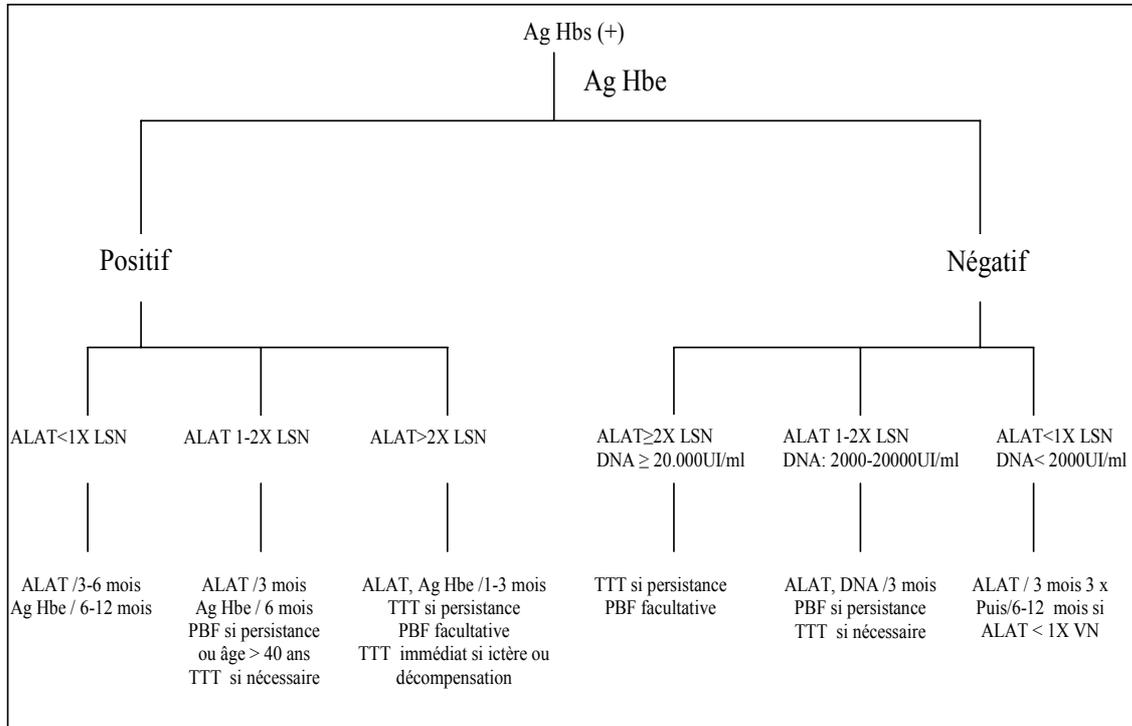
L'évaluation initiale des malades atteints d'infection chronique par le VHB comporte un interrogatoire et un examen minutieux, ainsi qu'une recherche des facteurs de risque de pathologie hépatique, notamment l'alcoolisme, les antécédents familiaux de cancer du foie et la co-infection par les virus de l'hépatite C et D et par le VIH. Les tests de laboratoires doivent apprécier la fonction hépatique et rechercher la co-infection chez les personnes à risque. La quantification de l'ADN sérique du VHB est un élément capital dans l'évaluation de l'infection chronique. Toutefois, le choix (fait dans des

recommandations et des conférences de consensus antérieures) d'une valeur seuil d'ADN VHB à 20.000 UI/ml ( $10^5$  copies/ml), à partir de laquelle un traitement est recommandé, ne semble plus pertinent. En effet, de larges fluctuations de l'ADN viral ont été observées chez beaucoup de malades et d'authentiques hépatites chroniques, cirrhoses et carcinomes hépatocellulaires (CHC) ont été diagnostiqués chez des malades ayant des taux d'ADN viral bien inférieurs, ceci est particulièrement vrai pour les hépatites chroniques B à Ag Hbe (-). L'étude histologique a pour but d'évaluer le degré de l'atteinte hépatique. La biopsie du foie est indiquée surtout lorsque les tests biochimiques et virologiques ne permettent pas d'indiquer ou de reporter l'initiation du traitement antiviral. En fait, des anomalies histologiques significatives peuvent se voir avec des chiffres d'ALAT à la limite supérieure de la normale, particulièrement après l'âge de 40 ans. La décision quant à la biopsie hépatique doit prendre en considération l'âge, le statut Hbe, le taux des transaminases et de l'ADN viral ainsi que les autres facteurs cliniques orientant vers une atteinte chronique du foie ou vers une hypertension portale. La figure 1 montre l'algorithme de suivi de l'infection chronique par le VHB.

### 4/L'hépatite chronique B : Quel traitement?

Les buts de ce traitement sont l'obtention d'une suppression prolongée de la réplication du VHB et la rémission des lésions hépatiques. L'objectif ultime est de prévenir la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le CHC. Six agents antiviraux sont approuvés pour le traitement de l'hépatite chronique B aux USA : L'interféron  $\alpha$  (INF  $\alpha$ ) standard et pégylé et quatre analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (AN) : la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir et la télbivudine. Si la prescription des interférons se fait habituellement pour une durée prédéfinie, celle des AN se prolonge habituellement jusqu'à ce que les buts spécifiques du traitement soient atteints. Cette différence est liée à l'effet immunomodulateur associé de l'INF. Pour les malades Ag Hbe (+), la suppression virale avec le traitement approuvé peut être maintenue chez 50 à 90%

**Figure 1 : Algorithme de suivi de l'infection chronique par le VHB**



LSN : Limite supérieure de la normale ; VN : Valeur normale ; TTT : Traitement ; PBF : Ponction biopsie du foie.

des malades si le traitement est arrêté après la séroconversion antiHbe. Pour les malades Ag Hbe (-), les rechutes sont fréquentes même lorsqu'une négativation de l'ADN a été obtenue et maintenue pendant plus d'une année.

La durée du traitement pour ces malades est alors encore mal définie.

Le problème majeur du traitement prolongé par les AN est la sélection de mutants résistants. En effet, ces mutations risquent de s'accompagner de poussées hépatitiques et de décompensations hépatiques pouvant être graves sur un terrain d'immunodépression ou de cirrhose. Parmi les AN approuvés, la lamivudine est associée au taux de résistance

le plus élevé et l'entécavir au taux le plus bas, chez les naïfs pour les AN. L'utilisation judicieuse de ces molécules est le meilleur garant contre l'apparition des mutants de résistance.

La sélection de ces derniers dépend du niveau de l'ADN viral pré thérapeutique, de la rapidité de la suppression virale, de la durée du traitement et de l'exposition antérieure aux AN. L'observance thérapeutique doit être parfaite dans tous les cas. Les tableaux IV, V et VI résument les recommandations et les schémas retenus pour le traitement de l'hépatite virale B chronique, ainsi que les réponses obtenues avec les différents produits pour les patients naïfs.

**Tableau IV : Recommandations pour le traitement de l'hépatite chronique B**

Ag Hbe	ADN VHB	ALAT	STRATEGIE DU TRAITEMENT
+	> 20.000 UI / ml	$\leq 2 \times$ LSN	Faible efficacité des traitements actuels. Surveillance ; traitement si augmentation des ALAT. PBF si âge > 40 ans, ALAT fluctuantes ou légèrement élevées ou si ATCD familiaux de CHC. Traitement si inflammation modérée/sévère ou fibrose significative.
+	> 20.000 UI / ml	> 2 X LSN	Surveillance pendant 3-6 mois et traitement si pas de négativation de l'Ag Hbe. Faire PBF avant traitement si forme compensée. Traitement immédiat si ictère ou décompensation. INF $\alpha$ /PegINF $\alpha$ , LAM, ADV, ETV ou LdT peuvent être utilisés pour le traitement initial. (LAM et LdT : taux élevé de résistance). Durée du traitement : - INF $\alpha$ : 16 Sm, PegINF $\alpha$ : 48 Sm - LAM/ADV/ETV/LdT : minimum de 1 an, continuer au moins 6 mois après la séroconversion Hbe. Non réponse ou contre indication à INF $\alpha$ → ADV, ETV.
-	> 20.000 UI / ml	> 2 X LSN	INF $\alpha$ /PegINF $\alpha$ , LAM, ADV, ETV ou LdT peuvent être utilisés pour le traitement initial. (LAM et LdT : taux élevé de résistance). Durée du traitement : - INF $\alpha$ /PegINF $\alpha$ : 1 an. - LAM/ADV/ETV/LdT: > 1 an. Non réponse ou contre indication à INF $\alpha$ → ADV, ETV.
-	> 2000 UI / ml	1-2 X LSN	PBF. Traitement si inflammation modérée/sévère ou fibrose significative.
-	$\leq 2000$ UI / ml	$\leq$ LSN	Surveillance.
±	Détectable	Cirrhose	Compensée : - ADN > 2000 UI/ ml → Traitement par LAM, ADV, ETV ou LdT. (LAM et LdT : taux élevé de résistance). - ADN < 2000 UI/ ml → Traitement si ALAT élevées. Décompensée : LAM, ADF, LAM+ADF. Coordination avec un centre de greffe de foie.
±	Indétectable	Cirrhose	Compensée : Surveillance. Décompensée : Coordination avec un centre de greffe de foie.

LSN : limite supérieure de la normale ; PBF : ponction biopsie du foie ; ATCD : antécédent ; Sm : semaines ; CHC : carcinome hépato cellulaire ; LAM : Lamivudine ; ADV : Adéfovir ; ETV : Entécavir ; LdT : Télbivudine.

**Tableau VI : Réponses aux traitements approuvés chez les naïfs Ag Hbe(-)**

	<b>INF<math>\alpha</math> standard 5 M/j ou 10 M x 3 / sm 6 - 12 mois</b>	<b>Lamivudine 100 mg / j 48 - 52 sm</b>	<b>Adéfovir 10 mg / j 48 sm</b>	<b>Entécavir 0.5 mg / j 48 sm</b>	<b>Télbivudine 600 mg / j 52 sm</b>	<b>INF<math>\alpha</math>-2a pégylé 180<math>\mu</math>g / sm 48 sm</b>
Disparition de l'ADN sérique*	60 - 70 %	60 - 73 %	51 %	90 %	88 %	63 %
Normalisation des ALAT	60 - 70 %	60 - 79 %	72 %	78 %	74 %	38 %
Amélioration histologique	nd	60 - 66 %	64 %	70 %	67 %	48 % <sup>^</sup>
Durabilité de la réponse	10 - 20 %	< 10 %	5 %	nd	nd	20 %

\* recherche par hybridation ou ADN branché (limite inférieure de détection 20.000-200.000UI/ml) dans les études avec l'INF $\alpha$  standard et quelques études avec la lamivudine, et par PCR (limite inférieure de détection 50 ou 250 UI/ml) dans les autres études. Nd : non disponible. <sup>^</sup>Biopsie post thérapeutique à la 72<sup>ème</sup> sm. sm : semaine.

**Tableau V : Réponses aux traitements approuvés chez les naïfs Ag Hbe(+)**

	<b>INF<math>\alpha</math> standard 5 M/j ou 10 M x3 / sm 12 - 24 sm</b>	<b>Lamivudine 100 mg / j 48 - 52 sm</b>	<b>Adéfovir 10 mg / j 48 sm</b>	<b>Entécavir 0.5 mg / j 48 sm</b>	<b>Télbivudine 600 mg / j 48 sm</b>	<b>INF<math>\alpha</math>-2a pégylé 180<math>\mu</math>g / sm 48 sm</b>
Disparition de l'ADN sérique*	37 %	40 - 44 %	21 %	67 %	60 %	25 %
Disparition de l'Ag Hbe	33 %	17 - 32 %	24 %	22 %	26 %	30 % / 34 % <sup>**</sup>
Séroconversion AgHbe	$\neq$ 18 % <sup>***</sup>	16 -21 %	12 %	21 %	22 %	27 % / 32 % <sup>**</sup>
Disparition de AgHbs	7,8 %	< 1 %	0 %	2 %	0 %	3 %
Normalisation des ALAT	$\neq$ 23 % <sup>***</sup>	41 - 75 %	48 %	68 %	77 %	39 %
Amélioration histologique	nd	49 - 56 %	53 %	72 %	65 %	38 % <sup>^</sup>
Durabilité de la réponse	80 - 90 %	50 - 80 % <sup>#</sup>	90 % <sup>#</sup>	69 % <sup>#</sup>	80 %	nd

\* recherche par hybridation ou ADN branché (limite inférieure de détection 20.000-200.000UI/ml) dans les études avec l'INF $\alpha$  standard et quelques études avec la lamivudine, et par PCR (limite inférieure de détection 50 ou 250 UI/ml) dans les autres études. <sup>\*\*</sup> Réponses à 48 sm / 72 sm. <sup>\*\*\*</sup> Différence avec le groupe contrôle. Nd : non disponible. <sup>#</sup>Lamivudine et entécavir : traitement de consolidation absent ou court, adéfovir et télbivudine : traitement de consolidation pour la majorité des malades. <sup>^</sup>Biopsie post thérapeutique à la 72<sup>ème</sup> sm. sm : semaine.

L'ensemble des recommandations de l'AASLD mérite une lecture attentive de la part des différents intervenants dans la prise en charge de l'infection chronique par le VHB, et

particulièrement de la part des sociétés savantes et des décideurs de la santé publique, afin d'optimiser la prise en charge de cette pathologie dans notre pays.

\* Lok ASF, Mc Mahon B.J. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-539