

HÉPATITE VIRALE B

Le point en 2023

(Complète et actualise le topo publié en 2018)

HÉPATITE VIRALE B

PLAN

ABRÉVIATIONS	2	TRAITEMENT	55	CAS PARTICULIERS	88
INTRODUCTION	4	Introduction	56	Réactivation virale	89
TRANSMISSION	9	Quels buts ?	59	Cirrhose décompensée	93
ÉPIDÉMIOLOGIE	10	Quelles indications ?	61	Grossesse	95
DÉPISTAGE	11	Avec quoi ?	64	Co-infection VHB-VIH	98
BILAN INTIAL	12	Quels résultats ?	69	Co-infection VHB-Virus Delta	100
ÉVALUATION DE LA FIBROSE	21	. Analogues	70	Malade dialysé	108
Non invasive	22	. Interféron pegylé	71	CONCLUSIONS	110
Biopsie du foie	30	Quels effets secondaires ?	72	RÉFÉRENCES	113
FORMES CLINIQUES	31	. Analogues	73		
Hépatite aiguë	32	. Interféron pegylé	74		
Hépatite fulminante	35	Suivre un patient sous analogues	75		
Portage inactif	37	Peut-on arrêter les analogues ?	78		
Hépatite chronique	39	Quels traitements du futur ?	83		
CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE	49				
SUIVI D'UN SUJET NON TRAITÉ	53				

HÉPATITE VIRALE B

Principales abréviations *

Ac anti-HBc = Anticorps dirigé contre la capsidie du virus B.

Ag HBe = Partie « soluble » (extractable en anglais) de l'antigène « core » du VHB.

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases

AFEF = Association Française d'étude du Foie

Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT).

CHC = Carcinome hépatocellulaire.

EASL = European Association for the Study of the Liver.

N = Limite supérieure de la normale.

VHB = Virus de l'hépatite B.

* Ces abréviations seront le plus souvent également explicitées sur chaque diapo.

HÉPATITE VIRALE B

INTRODUCTION

HÉPATITE VIRALE B

Introduction générale (1/3)

**Actuellement,
chez la majorité des patients,
la prise en charge de l'hépatite B,
est non invasive, sans biopsie hépatique. ¹⁾**

1) AFEF. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. (coordinateur: V de Lédhingen). Diagnostic et suivi non-invasif d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (coordinateur: V Leroy). Publié en juillet 2020. (Accès libre sur le site de l'AFEF).

HÉPATITE VIRALE B

Introduction générale (2/3) 1)

- L'hépatite B est due à un virus à ADN au fort pouvoir de réplication.
- Les aspects cliniques sont très variables: pas symptômes, hépatite aiguë voire fulminante, hépatite chronique, fibrose, cirrhose, carcinome hépatocellulaire, manifestations extra-hépatiques.
- Chez l'adulte, l'évolution est généralement spontanément favorable grâce à l'immunité adaptative. En revanche, en cas d'infection péri-natale l'évolution se fait vers la chronicité dans 90% des cas.

1) Dusheiko N Engl J Med 2023 (Référence complète en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Introduction générale (3/3) ¹⁾

- **Malgré l'existence d'un vaccin efficace depuis 4 décennies, on constate en 2019:**
 - 1,5 millions de nouvelles infections
 - 820000 décès liés au virus B
 - 296 millions d'infections chroniques
- **Les traitements actuels** (analogues nucléosid(t)iques au long cours ou interféron pégylé) **entraînent une virosuppression (perte de l'ADN viral B), diminuent l'inflammation, la fibrose et la mortalité liée au foie.**
- **Mais une cure fonctionnelle** (perte de l'Ag HBs ^{a)}) **est longue et difficile à obtenir, avec souvent une réapparition de l'Ag HBs, en raison de la persistance du cccDNA ^{b)} viral dans le noyau des hépatocytes. Si bien que des traitements prolongés sont souvent nécessaires.**

a) Ag HBs = Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

b) cccDNA = covalently closed circular DNA.

1) Jeng Hepatol Commun 2023 (Référence complète en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

TRANSMISSION
ÉPIDÉMIOLOGIE
DÉPISTAGE

HÉPATITE VIRALE B

Transmission

- Sang

- . Transfusion
- . Toxicomanie, tatouage, *piercing*
- . Matériel médical souillé

- Autres fluides corporels

- . Sperme, sécrétions vaginales
- Risque ++ chez les homosexuels masculins

- Transmission verticale

- . Mère => Enfant

Pendant l'accouchement ou dans les semaines suivantes: risque élevé de passage la chronicité: # 90%
(Le risque de chronicité est également élevé si contamination dans l'enfance avant 6 ans: # 60%)

HÉPATITE VIRALE B

Épidémiologie

- **Porteurs chroniques du VHB**

 - # **290 millions** dans le monde

- **Prévalence inégale**

 - . **Élevée**: Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine, Mongolie

 - . **Faible**: Europe dont la France

 - France:

 - Taux plus élevé chez les migrants et les réfugiés.

 - Incidence # 0,44 cas / 100000 habitants et # 280000 porteurs chroniques.

HÉPATITE VIRALE B

Dépistage ¹⁾

- **Ag HBs** (Antigène de surface du virus B)
 - **Anti-HBs** (Anticorps dirigé contre l'Ag HBs)
 - **Anti-HBc** (Anticorps dirigé contre le core du virus B)
-

Ces tests permettent de classer la personne:

- Ag HBs (+) => **Infecté**
 - Anti-HBs (+), > 10 UI/mL et anti-HBc (-) => **vacciné**
 - Ag HBs (-) et anti-HBc (+) => **contact ancien, # guérison fonctionnelle**
-

- **Des tests de diagnostic rapide (*point of care test*) de l'Ag HBs et des anticorps anti-HBs peuvent être utilisés dans certaines populations.**
- **Le papier buvard (*dried bloodspot*) est une alternative pour quantifier l'ADN viral B.**

1) AFEF 2020 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

BILAN INITIAL

HÉPATITE VIRALE B

Ag HBs (Antigène de surface du virus B)

positif pendant > 6 mois

= hépatite chronique

HÉPATITE VIRALE B

Bilan virologique B initial ¹⁾

- **Ag HBe** (Antigène lié au core du virus B)
- **Anti-HBe** (Anticorps dirigé contre l'Ag HBe)
- **ADN viral B**

Autres sérologies virales nécessaires

- **Virus Delta**
- **VHA** (Virus de l'hépatite A)
- **VHC** (Virus de l'hépatite C)
- **VIH** (Virus de l'immuno-déficience humaine)

Et aussi ?

- **Dosage quantitatif de l'Ag HBs** Utile pour définir le stade de la maladie et ajuster la surveillance
- **Génotypage du VHB** Non utile en routine

1) AFEF 2020 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Bilan général ¹⁾

a) Biologie

- NFS-plaquettes
- ALAT, ASAT ^{a)}
- GGT ^{b)}, phosphatases alcalines
- Bilirubine, taux de prothrombine
- Créatinémie
- AFP ^{c)}

b) Échographie

- Dymorphie hépatique ?
- Signes d'HTP ^{d)} ?
- Masse tumorale ?

a) ALAT, ASAT = Alanine et aspartate aminotransferases (transaminases SGPT et SGOT).

Exiger une stricte normalité des ALAT pour envisager une infection sans hépatite.

Des ALAT > 2 N sont une indication à un traitement

L'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) recommande comme seuils: homme 35 UI, femme 25 UI.

b) GGT = Gamma glutamyltransferase

c) AFP = *Alpha foetoprotéine. Sensibilité faible. Si > 20 ng/L = haut risque, surtout si non normalisation sous traitement antiviral.*

d) HTP = Hypertension portale.

1) AFEF 2020 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Parents au 1er degré / Partenaires sexuels

Sérologie virale B

Ag HS a), anti- HBs, anti-HBc b)



=> Vaccination si (-)

a) Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

b) Anticorps dirigé contre le core du virus de l'hépatite B.

HÉPATITE VIRALE B

Prise en charge initiale / Synthèse (1/2) 1) 2) 3) 4)

Anamnèse	Examen	Biologie	Virus
<p>Antécédent familial:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Cirrhose, cancer du foie <p>Mode contamination:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Mère-enfant . Sexuelle . Toxicomanie . Autre <p>Comorbidités</p> <ul style="list-style-type: none"> . Alcool . Syndrome métabolique . Co-infection 	<p>Signes de cirrhose ?</p> <ul style="list-style-type: none"> . Hépatomégalie . Splénomégalie . Circulation collatérale . Angiomes stellaires . Érythème palmaire <p>Masse hépatique ?</p>	<p>NFS-plaquettes</p> <p>ALAT, ASAT ^{a)}</p> <p>GGT ^{b)},</p> <p>Phosphatases alcalines</p> <p>Bilirubine</p> <p>Taux de prothrombine</p> <p>Electrophorèse des protéines</p> <p>Créatininémie</p> <p>AFP ^{c)}</p>	<p>Ag HBs / Anti-HBs ^{d)}</p> <p>Anti-HBc ^{e)}</p> <p>Ag HBe / anti-HBe ^{f)}</p> <p>Sérologie du virus Delta (anticorps totaux)</p> <p>Sérologie virale C</p> <p>Sérolgoie virale A (anticorps totaux)</p> <p>Sérologie VIH ^{g)}</p>
	Échographie		
<p><i>a) Alanine et asat-aminotransferases (transaminases SGPT et SGOT), b) Gamma glutamyltransferase, c) Alfa foetoprotéine, d) Antigène de surface du virus de l'hépatite B et son anticorps, e) Anticorps dirigé contre le core du virus B, f) Antigène (e = extractible) lié au core du virus de l'hépatite B. g) Virus de l'immuno-déficience humaine.</i></p>			

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020; 3) EASL J Hepatol 2017; 4) AASLD Hepatology 2016 (Références complètes en fin de topo)

Prise en charge initiale / Synthèse (2/2) ^{1) 2) 3) 4)}

Ag HBs ^{a)} (+)

Ag HBe ^{b)}, anti-HBe
ADN viral B (UI/mL)

Évaluation de la fibrose

Traitement ? / Recherche de varices oesophagiennes et dépistage du CHC ? ^{c)}

a) Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

b) Antigène (extractible) lié au core du virus de l'hépatite B.

c) CHC = Carcinome hépatocellulaire.

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020; 3) EASL J Hepatol 2017; 4) AASLD Hepatology 2016 (Références complètes en fin de topo)

Évaluation de la fibrose

Marqueurs non invasifs ¹⁾

Non utilisables si transaminases / ALAT ^{a)} > 5 N ^{b)}

1) Élastométrie

- Fibroscan*

< 6 kPa => pas de fibrose significative

> 9 kPa et ALAT normales => suspicion d'hépatite chronique avancée

> 12 kPa et ALAT élevées => suspicion d'hépatite chronique avancée

2) Marqueurs sanguins

- Fibrotest*, Fibromètre*

Peuvent être utiles. Attention au risque de sous-estimation.

3) Biopsie hépatique

Si discordance marqueurs non invasifs et clinique

a) ALAT = Alanine aminotransferase

b) N = Limite supérieure de la normale

1) Rosa Hépatogastro 2023 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Bilan initial

L'essentiel ¹⁾

- Bilan hépatique
- NFS-plaquettes, TP
- Échographie hépatique

1) Rosa Hépatogastro 2023 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

ÉVALUER LA FIBROSE

HÉPATITE VIRALE B

Évaluer la fibrose

En première intention de manière non invasive 1)

1) AFEF 2020 (Référence complète en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Évaluer la fibrose: 1) Pourquoi ?

Si fibrose modérée ou sévère

=> Dépistage des complications

- . Varices gastro-oesophagiennes ? (endoscopie)
- . Dépistage semestriel du CHC ^{a)} en cas de cirrhose (échographie +/- AFP ^{b)})

=> Traitement antiviral

a) CHC = Carcinome hépatocellulaire

b) AFP = Alpha foetoprotéine

1) Pouteau POST'U 2023. (Référence complète en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Évaluer la fibrose: 2) Comment ? ¹⁾

1) Tests non invasifs

D'abord

- **Élastométrie** (Fibroscan* et autres méthodes)
- **Marqueurs sanguins** (Fibrotest*, Fibromètre*)

2) Biopsie hépatique

Si besoin

Diapos suivantes

1) AFEF 2020 (Référence complète en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Évaluer la fibrose (1/5)

De manière non invasive en 1^{ère} intention:

Élastométrie (Fibroscan*, etc) et marqueurs sanguins

a) Élastométrie: a1) Fibroscan* (VCTE ^{a)}) (1^{ère} partie) ^{1) 2) 3)}

Patient à jeun (> 2 heures), pas interprétable si transaminases > 5 N

Recommandations de l'EASL-ALEH ³⁾:

- **Pas de fibrose significative**
< 6 kPa

- **Forte suspicion de fibrose avancée**

ALAT ^{b)} = N ^{c)} et > 9 kPa

ALAT > N et > 12 kPa

a) *Vibration Controlled Transient Elastography*
(élastographie impulsionnelle)

b) *Alanine aminotransferase (transaminase SGPT)*

c) *Limite supérieure de la normale*

Fibroscan: plus performant pour éliminer une cirrhose (VPN > 90%) que pour l'affirmer

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020; 3) EASL-ALEH 2015 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Évaluer la fibrose (2/5)

a) Élastométrie: a2) Fibroscan* (2ème partie) : règle des 5¹⁾

Conférence Baveno VII¹⁾

1) > 10 kPa => contrôler par un nouveau Fibroscan* ou associer un marqueur biologique de fibrose.

2) Introduction du terme **cACLD** "compensated Advanced Chronic Liver Disease", *continuum* entre **fibrose sévère (F3)** et **cirrhose (F4)**.

< 10 kPa et absence de signes cliniques et d'imagerie => pas de cACLD

Risque négligeable de décompensation et de décès lié au foie à 3 ans (< 1%)

10 à 15 kPa => possibilité de cACLD

Répéter la mesure à jeun.

Recours aux marqueurs biologiques pour **confirmer: FIB-4 a) $\geq 2,67$ ou ELF b) $\geq 9,8$ ou Fibrotest* c) $\geq 0,58$**

< 15 kPa et plaquettes > 150000 => CSPH (hypertension portale cliniquement significative) très peu probable (VPN 90%)¹⁾

> 15 kPa => forte suspicion de cACLD

> 20 kPa => cirrhose quasi certaine

≥ 25 kPa => très forte probabilité d'hypertension portale significative (VPP > 90%)

* Méthode brevetée

a) FIB-4 = ASAT et ALAT (transaminases), plaquettes, âge.

b) ELF = Enhanced Liver Fibrosis score = acide hyaluronique, TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 1), PIIINP (Amino-terminal propeptide of type III procollagen).

c) Fibrotest* : voir tableau plus loin.

1) Baveno VII J Hepatol 2022, 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Évaluer la fibrose (3/5)

a) Élastométrie: a3) Autres méthodes ¹⁾

ARFI (pSWE)	<p>Implantable sur un matériel d'échographie. Région explorable plus petite que le Fibroscan*, mais choisie. Faisable malgré ascite et obésité. Bonne performance pour fibrose significative et cirrhose.</p>
2D-SWE	<p>Implantable sur un matériel d'échographie. Facilement réalisable. Très performante pour la cirrhose</p>
MR elastography	<p>Implantable sur un matériel d'IRM. Examine la totalité du foie. Faisable malgré ascite et obésité. Très performant mais onéreux et accès limité.</p>

1) EASL ALEH J Hepatol 2015 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Évaluer la fibrose (4/5)

b) Marqueurs sanguins (1/2) ^{1) 2) 3)}

Introduction

Usage facile et peu coûteux, aisément répétable.

Pas de seuil universellement reconnu en faveur d'une fibrose significative (F2-F4)

Risque de sous-estimation plus important qu'avec l'élastométrie (Fibroscan*)

Risque de surestimation si l'âge entre dans la formule (c'est le cas du FIB-4).

Intérêt d'une association à l'élastométrie (Fibroscan* ou autre)

Tableau suivant

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020; 3) AESL-ALEH J Hepatol 2015. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Évaluation de la fibrose (5/5) / Marqueurs sanguins (2/2) ^{1) 2) 3)}

Principaux tests	Commentaires
Fibrotest* (Bilirubine, GGT ^{a)} , alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, âge, sexe)	Ag HBe (-) et Fibrotest* < 0,28: risque très faible à long terme. ≥ 0,58 en faveur d'une fibrose avancée (F3-F4 / cACLD ^{d)})
FIB-4 ^{**} (ALAT, ASAT ^{b)} , plaquettes âge, sexe)	FIB-4 < 1,30: pas de fibrose avancée (90% des cas) FIB-4 ≥ 2,67 en faveur d'une fibrose avancée (F3-F4 /cACLD)
Fibromètre* (ALAT, ASAT ^{b)} , GGT ^{a)} , plaquettes, alpha 2 macroglobuline, urée, TP ^{c)} , âge, sexe)	Fibrotest* et Fibromètre* sous-estiment plus la fibrose ≥ F3 pour le VHB, que pour le VHC. Le Fibromètre* moins que le Fibrotest* ⁴⁾
APRI (ASAT ^{b)} to-platelet ratio index)	Recommandé par l'OMS en 2015 pour les pays aux ressources limitées pour détecter une cirrhose.

* Test breveté, payant.

** Ce score comporte l'âge qui peut induire une sur-estimation.

a) GGT = Gamma glutamyltransferase.

b) ALAT, ASAT = Alanine et aspartate aminotransferases (transaminases SGPT et SGOT).

c) TP = Taux de prothrombine

d) cACLD = Advanced compensated liver disease = continuum fibrose sévère (F3) et cirrhose (F4).

1) Pouteau POST'U 2023; 2) Baveno VII 2022; 3) AFEF 2020; 4) Leroy J Hepatol 2014 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Ponction Biopsie Hépatique 1) 2) 3)

Le plus souvent non nécessaire

Recommandée si 1) :

1) Discordances entre:

- . Clinique et biologie, d'une part
- . Tests non invasifs de la fibrose d'autre part

si le résultat influence la prise en charge:

- . Traitement
- . Dépistage du carcinome hépatocellulaire.

**2) Comorbidité hépatique et co-infection virale par le virus Delta,
si le résultat influence la prise en charge.**

1) AFEF 2020; 2) Pouteau POST'U 2023; 3) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

FORMES CLINIQUES

Hépatite aiguë

Hépatite aiguë (1/2) ^{1) 2)}

Incubation: 1 à 3 mois (10 semaines en moyenne)

- Souvent asymptomatique

60% des cas

- Symptômes possibles

En particulier chez l'adolescent et l'adulte jeune:

asthénie, anorexie, nausées, arthralgies, fièvre et parfois ictère.

- Évolution

. Adulte: guérison spontanée habituelle (> 95%)

. Nouveau-né et enfant > 6 ans : Risque de passage à la chronicité (90% et 60%)

- Chez qui proposer un traitement ? (nucléos(t)ides) ?

. Hépatite aiguë sévère (trouble de la coagulation: INR > 1,5) *

. Évolution longue (ictère > 4 semaines)

. Signes d'insuffisance hépatocellulaire aiguë *

* Envisager aussi une transplantation hépatique.

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite aiguë (2/2) Biologie

- **Augmentation de l'ALAT** ^{a)}
Peut être franche ($> 10 N$ ^{b)})
- **Ag HBs** ^{c)}
 - **DéTECTABLE 3 semaines après les signes cliniques**
 - **Disparition habituelle en 1 mois**
- **Ac anti-HBc** ^{d)}
 - **DéTECTABLE dès le début des signes cliniques**
Anti-HBc de type IgM: au stade aigu et disparition en quelques semaines.
Anti-HBc de type IgG: persistent toute la vie (quelle que soit l'évolution)

a) ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT)

b) N = Limite supérieure de la normale.

c) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

d) Ac anti-HBc = Anticorps dirigé contre la capside du virus B.

Hépatite fulminante

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite fulminante

1 cas sur 100 à 1 cas sur 1000

Le pronostic vital est en jeu.

Une transplantation hépatique en urgence peut être nécessaire.

Portage inactif

HÉPATITE VIRALE B

Portage inactif

Définition

- Ag HBs ^{a)} (+), Ag HBe ^{b)} (-), Anti-HBe (+)
- ALAT ^{c)} = N
- ADN viral B < 2000 ou 20000 IUI/mL *

* Selon les sociétés savantes

*a) Antigène de surface du VHB
b) Antigène lié au core du VHB
c) Alanine aminotransferase
d) Antigène de surface du VHB*

Autres caractéristiques

- Ag HBs ^{d)} < 1000 UI/mL
- Fibroscan: 5 ou 6 kPa
- Si biopsie: pas de lésions nécro-inflammatoires ni de fibrose

1) Rosa Hépatogastro 2023 (Référence complète en fin de topo)

Hépatite chronique

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique

Persistance de l'Ag HBs ^{a)} > 6 mois

Processus dynamique entre le VHB et la réponse immunitaire.

Formes chroniques:

- 90% en cas de contamination à la naissance.
- 60% en cas de contamination avant l'âge de 6 ans.

a) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique

Processus dynamique entre le VHB et la réponse immunitaire.

Prévalence

- 90% en cas de contamination à la naissance.
- 60% en cas de contamination avant l'âge de 6 ans.

Évolution en 5 phases selon l'EASL ^{a) 1) 2)}

=> *Diapos suivantes, puis tableau récapitulatif*

a) EASL = European Association for the Study of the Liver.

1) EASL. J Hepatol 2017; 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique: évolution en 5 phases ^{1) 2)}

a) Critères: Ag HBe ^{a)} présent ou non / Taux d'ALAT ^{b)} / Taux d'ADN du VHB / Taux d'Ag HBs ^{c)}
Lésions nécrotico-inflammatoire: oui ou non: **hépatite ou infection.**

b) Autres sérologies nécessaires: VIH ^{d)}, VHC ^{e)}, Virus Delta

a) Ag HBe = Partie « soluble » (extractable en anglais) de l'antigène « core » du VHB).

La présence de l'Ag HBe indique une multiplication active et une contagiosité élevée.

b) ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT)

c) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

d) VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine.

e) VHC = Virus de l'hépatite C.

1) EASL. J Hepatol 2017; 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique: 5 phases ^{1) 2)}

Phase 1: Infection, Ag HBe (+) / Immuno-tolérance

- **Ag HBe** a) => Présent
- **ADN viral B** => Très élevé
- **ALAT** b) => N c)
- **Lésions** => Absentes / minimales

Sujet jeune (infection péri-natale fréquente)
Négativation spontanée de l'Ag HBe faible
Très contagieux

a) Ag HBe = Partie « soluble » (extractable en anglais) de l'antigène « core » du VHB).

La présence de l'Ag HBe indique une multiplication active et une contagiosité élevée.

b) ALAT = Alanine aminotransférase (ex transaminase SGPT)

c) N = Limite supérieure de la normale.

1) EASL. J Hepatol 2017; 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique: 5 phases ^{1) 2)}

Phase 2 : Hépatite, Ag HBe (+)

- Ag HBe a) => Présent
- ADN viral B => Élevé
- ALAT b) => Augmentées
- **Lésions** => Oui

Lésions nécrotico-inflammatoires modérées à sévères.
Progression vers la fibrose.
Peut survenir plusieurs années après la phase 1.
Phase plus rapidement atteinte si contamination à l'âge adulte

Évolution

a) Souvent: séro-conversion Ag HBe (+) avec anti-HBe (+) => Infection Ag HBe (-) = Phase 3.

b) Parfois: Hépatite Ag HBe (-) = Phase 4.

a) Ag HBe = Partie « soluble » (extractable en anglais) de l'antigène « core » du VHB).

La présence de l'Ag HBe indique une multiplication active et une contagiosité élevée.

b) ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT)

1) EASL. J Hepatol 2017; 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique: 5 phases ^{1) 2)}

Phase 3 : Infection, Ag HBe (-) / Ex porteur inactif, "porteur sain"

- Ag HBe ^{a)} Absent, anti-HBe (+)
- ADN viral B < 2000 UI/mL
- ALAT ^{b)} : Normale
- Lésions: peu ou pas

Lésions nécrotico-inflammatoires, et fibrose :
peu ou pas

Taux généralement faible de l'Ag HBs ^{c)} : < 1000 UI/mL

Peu de réactivation (3% en 3 ans) si ADN viral B < 2000 UI/mL et Ag HBs < 1000 UI/mL

Évolution

a) Risque de cirrhose et de CHC (carcinome hépatocellulaire) : faible.

Perte spontanée de l'Ag HBs ^{c)} : 1 à 3% par an.

Fluctuations possible de l'ADN (2000 à 20000) et légère augmentation de l'ALAT,
Possibilité d'hépatite chronique nécessitant un traitement.

Surveillance trimestrielle (1 an), puis tous les 6 mois (3 ans), puis annuelle.

b) Parfois passage vers une Hépatite Ag HBe (-) = Phase 4.

a) Ag HBe = Partie « soluble » (extractable en anglais) de l'antigène « core » du VHB.

La présence de l'Ag HBe indique une multiplication active et une contagiosité élevée.

b) ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT).

c) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

1) EASL. J Hepatol 2017; 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique: 5 phases ^{1) 2)}

Phase 4 : Hépatite, Ag HBe (-)

- Ag HBe ^{a)} Absent, anti-HBe (+)
- ADN viral B élevé, fluctuant
- ALAT ^{b)} : taux fluctuant
- Lésions: oui

Lésions nécrotico-inflammatoires, et fibrose :
oui

Évolution : taux faible de rémission spontanée

- a) Ag HBe = Partie « soluble » (extractable en anglais) de l'antigène « core » du VHB.
La présence de l'Ag HBe indique une multiplication active et une contagiosité élevée.*
- b) ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT).*

1) EASL. J Hepatol 2017; 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

Hépatite chronique: 5 phases ^{1) 2)}

Phase 5 : Infection occulte, Ag HBs (-) ^{a)} ;

- **Anti-HBc** ^{b)}: présent
- **Anti-HBs** : parfois présent.
- **ADN viral B**: généralement indétectable *
- **ALAT** ^{c)} : normales
- **Lésions**: possibles

Fibrose et cirrhose: possibles **

Évolution :

* L'ADN viral B persiste dans les hépatocytes (ADN superenroulé, ADNccc), si bien qu'une **immunosuppression** peut aboutir à une **réactivation virale**.

** **Risque de CHC** ^{d)} si une cirrhose s'est développée avant la perte de l'Ag HBs.

a) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

b) Anti-HBc = Anticorps dirigés contre le core du virus B.

c) ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT).

d) CHC = Carcinome hépatocellulaire.

1) EASL. J Hepatol 2017; 2) Pouteau POST'U 2023. (Références complètes en fin de topo).

Infection chronique par le VHB: 5 phases ^{1) 2) 3)}

	Ag HBe (+)		Ag HBe (-)		
	Infection	Hépatite	Infection	Hépatite	Occulte
Ancienne appellation	Immuno-tolérance	Hépatite Ag HBe (+)	Porteur inactif / sain	Hépatite Ag HBe (-)	Ag HBs (-) anti-HBc (+)
ALAT	N	Élevées	N	Élevées	N
ADN viral B (UI/mL)	> 10 ⁷	10 ⁷ à 10 ⁷	< 2000 UI/mL (voire < 20000)	> 2000 UI/mL	Généralement (-)
Lésions hépatiques	0 ou minimales	Modérées à sévères	0 ou minimales	Modérées à sévères	Variables
Ag HBs (UI/mL)	Très élevé	Moyen ou très élevé	Bas (< 1000)	Moyen (> 1000)	Absent

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020; 3) EASL. J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo).

CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE
(CHC)

HÉPATITE VIRALE B

CHC ^{a)} : 1) **Quels facteurs de risque** ¹⁾

Cirrhose (+++)

Hépatite chronique nécrotico-inflammatoire

Sexe masculin

Âge élevé

Antécédent familial de CHC

Alcool, tabac

Co-infection virale (virus C et Delta, VIH ^{b)})

Origine africaine

Taux élevé d'ADN viral B ou d'Ag HBs ^{c)}

a) CHC = Carcinome hépatocellulaire.

b) VIH = Virus de l'immunodéficience humaine.

c) Ag HBs = Antigène de surface du virus B

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

CHC ^{a)} : 2) Qui dépister ¹⁾

1) Hépatopathie chronique avancée

Cirrhose (F4) (+++) et F3 (fibrose extensive, fibrose en pont).

Continuer même si amélioration des marqueurs non-invasifs de fibrose sous traitement.¹⁾

2) En l'absence d'hépatopathie chronique avancée, si :

- Antécédent familial au 1^{er} degré de CHC
- Score Page-B > 10 (Voir diapo suivante)

En pratique :

- . Homme: à 40 ans (30 ans si plaquettes < 100000)
- . Femme: à 70 ans (60 ans si plaquettes < 100000)

Comment ?

Échographie + AFP ^{b)} semestrielle ¹⁾

(La mesure de l'AFP est optionnelle pour certains)

a) CHC = Carcinome hépatocellulaire.
b) AFP = Alpha foetoprotéine

1) AFEF 2020. (Référence complète en fin de topo).

HÉPATITE VIRALE B

CHC ^{a)} : Score Page-B ^{b) 1)}

Age (ans)		Plaquettes (G/L)		Sexe	
16-29	0	≥ 200	0	Homme	6
30-39	2				
40-49	4	100 à 199	1	Femme	0
50-59	6				
60-69	8	< 100	2		
≥ 70	10				

a) CHC = Carcinome hépatocellulaire.

b) Score reposant sur Plaquettes Age Genre. Score ≤ 9 => risque quasi nul à 5 ans; entre 10 et 17 => risque intermédiaire (3% de CHC à 5 ans), Score ≥ 18 => risque élevé (17% à 5 ans).

1) AFEF 2020. (Référence complète en fin de topo).

PATIENT NON TRAITÉ

QUEL SUIVI ?

Comment suivre un patient non traité ? ^{1) 2)}

INFECTION Ag HBe ^{a)} (+) = **Immunotolérants** ou **Ag HBe (-) = Porteurs inactifs**
(et HÉPATITE B MINIME)

Biologie classique

- ALAT ^{b)} et ADN viral B:
 - . Tous les 3 mois la 1^{ère} année
 - . Puis tous les 6 mois
- Si Ag HBe (-) et Ag HBs ^{c)} < 1000 UI/mL
 - . Surveillance ALAT et Ag HBs possible tous les 6 à 12 mois
- Si Ag HBe (+)
 - . AgHBe et anti-HBe tous les 6 mois.

a) Ag HBe = Antigène lié au core du virus B.
b) ALAT = Alanine aminotransferase. (SGPT)
c) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

Suivi de l'Ag HBs

Si > 1000 UI/mL => tous les 3 ans

Si < 1000 UI/mL => tous les ans: perte de l'Ag HBs possible (= "guérison fonctionnelle").

Suivi de la fibrose (méthodes non invasives)

Si Ag HBe (-) => tous les 3 ans

Si Ag HBe (+) => tous les ans..

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

TRAITEMENT

Traitement / Introduction

HÉPATITE VIRALE B

Traitement / Introduction (1/2)

2 modalités actuelles

a) Analogues nucléos(t)idiques (+++)

Entécavir * (nucléoside)

Ténofovir * (nucléotide): tenofovir disoproxil fumarate et tenofovir alafenamide.

Antipolymérase = action antivirale puissante

Traitement prolongé

Bien supporté.

b) Interféron pegylé alpha

Action antivirale modérée et action immuno-modulatrice

Traitement de 48 semaines.

Beaucoup d'**effets secondaires** (cytopénie, syndrome dépressif...)

* Ces 2 **molécules** sont **privilegiées car elles exposent peu à des résistances** (haute barrière génétique)

HÉPATITE VIRALE B

Traitement / Introduction (2/2) ¹⁾

- Les traitements actuels, analogues nucléos(t)idiques (**entécavir** et **ténofovir**) et **interféron pégylé**, entraînent une virosuppression (**négativisation de l'ADN viral B**), une diminution de l'inflammation et de la fibrose, réduisent l'incidence de la cirrhose et du CHC ^{a)} et diminuent la mortalité liée au virus de l'hépatite B.
- La **perte de l'Ag HBs** ^{b)} * (cure fonctionnelle) est longue et **difficile** à obtenir. Les rechutes (ré-apparition de l'Ag HBs, augmentation des transaminases, voire insuffisance hépatique) sont fréquentes.
- La **rechute** est constante en cas d'arrêt du traitement avant la perte de l'Ag HBs.

* L'Ag HBs provient de l'ADN superenroulé (cccDNA ^{c)}) présent dans le noyau de l'hépatocyte et de l'ADN viral B intégré dans le génome de l'hôte.

*a) CHC = Carcinome hépatocellulaire.
b) Ag HBs = Antigène de surface du virus de l'hépatite B.
c) cccDNA = covalently closed circular DNA.*

1) Jeng Hepatol Commun 2023 (Référence complète en fin de topo)

Traitement / Quels buts ?

HÉPATITE VIRALE B

Traitement / Quels buts ?

Prévenir

- Progression vers la cirrhose et le CHC. ^{a)}
- Transmission mère-enfant.
- Réactivation virale B.

*a) CHC = Carcinome hépatocellulaire.
b) Ag HBe = Antigène lié à la protéine core du virus B.
c) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.*

Comment

- Arrêt durable de la réplication virale:
=> **négativation de l'ADN viral B (viro-suppression)**

Perte de l'Ag HBe +/- séroconversion anti-HBe

- Témoin habituel d'un contrôle immunitaire
- Risque cependant de réversion vers Ag HBe (+) ou d'hépatite chronique Ag HBe (-)

Perte de l'Ag HBs ^{c)} +/- anti-HBs

- Critère optimal ("**guérison fonctionnelle**")
- Mais persistance d'ADN superenroulé (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes, et risque de réactivation en cas de traitement immunosuppresseur.

1) Pouteau POST'U 2023 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Traitement / Quelles indications ?

HÉPATITE VIRALE B

Traitement / Quelles indications ?

Les indications dépendent de:

- Taux d'ADN viral B
 - Taux d'ALAT a)
 - Sévérité de la maladie du foie
- => *tableau plus loin*

a) *ALAT = Alanine aminotransferase*

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Traitement: indications ^{1) 2)}

Formelles

Cirrhose compensée et décompensée
si ADN viral détectable
quel que soit le taux d'ALAT ^{a)}

ADN viral B > 20000 UI/mL et ALAT > 2 N ^{b)}
quelles que soient les lésions histologiques

ADN viral B > 2000 UI/mL et ALAT > N ^{b)} et/ou
activité nécrotico-inflammatoire \geq A2 ou fibrose significative \geq F2

Autres

> 30 ans et infection chronique Ag HBe ^{c)} (+)
quelles soient les lésions histologiques
en vue de diminuer l'incidence du CHC ^{d)}

Infection chronique Ag HBe ^{c)} (+) ou (-)
et histoire familiale de: CHC ^{d)} ou cirrhose
ou manifestations extra-hépatiques: glomérulonéphrite, vascularite, neuropathie...

a) ALAT = Alanine aminotransferase; b) N = Limite supérieure de la normale; c) Antigène lié au core du virus B; d) Carcinome hépatocellulaire

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Traitement / Avec quoi ?

Traitement / Avec quoi ? 1) 2) 3)

1) Analogues nucléos(t)idiques (1/3)

- Quels buts ?

- . Taux indétectable d'ADN viral B.
- . Normalisation des transaminases (aminotransférases ALAT et ASAT).
- . Diminution de l'inflammation et de la fibrose.

- Indications particulières

. Femme enceinte

- . En cas de virémie élevée, ténofovir, pour réduire la transmission mère-enfant.

` Hépatite fulminante et cirrhose décompensée

1) Dusheiko N Engl J Med 2023; 2) Pouteau POST'U 2023; 3) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Traitement / Avec quoi ? 1) 2) 3)

1) Analogues nucléos(t)idiques (1/2)

- Entécavir et ténofovir = Molécules les plus employées, car:

- . Faible taux de résistance (barrière génétique élevée). Résistance à l'entecavir après 5 ans: 1%.
- . Administration simple: 1 comprimé par jour
- . Possible dans tous les cas:
cirrhose décompensée, transplantation hépatique, hépatite aiguë B, manifestations extra-hépatiques, réactivation virale sous immuno-suppresseurs.

- Bonne tolérance.

- . En cas de maladie rénale ou osseuse et après 60 ans: choisir l'entécavir plutôt que le tenofovir.
- . En cas de "switch" tenofovir disiproxil fumarate => tenofovir alafenamide, une augmentation du cholestérol total et du LDL cholestérol a été décrite.

1) Dusheiko N Engl J Med 2023; 2) Pouteau POST'U 2023; 3) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Traitement / Avec quoi ? 1) 2) 3)

1) Analogues nucléos(t)idiques (2/2)

Virosuppression complète habituelle

(ADN viral B indétectable)

Mais

- Pas d'effet direct sur la transcription du pgRNA vers l'ADN viral B et l'expression de l'Ag HBs ^{a)}.
- La perte de l'Ag HBe ^{b)} n'est pas fréquente (20% à 30% après 1 à 2 ans de traitement)
- La perte de l'Ag HBs est rare (0,22% par an, 2,11% à 10 ans).

a) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

b) Ag HBe = Antigène (extractible) lié au core du virus B.

1) Dusheiko N Engl J Med 2023; 2) Pouteau POST'U 2023; 3) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Traitement / Avec quoi ? 1) 2)

2) Interféron pégylé alpha-2a

- Action antivirale et immuno-modulatrice
- Traitement de durée définie

180 mcg / injection sous-cutanée hebdomadaire x 48 semaines.

- **Effets secondaires fréquents**

> 40%

Syndrome pseudo-grippal, fièvre, myalgies, céphalées.

Cytopénie, syndrome dépressif, auto-immunité (thyroïde).

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Traitement / Quels résultats ?

Traitement / Quels résultats ?

1) Analogues nucléos(t)idiques ¹⁾

Entécavir, ténofovir disoproxil fumarate (TDF), tenofovir alfenamide (TAF)

- Traitement souvent préféré car:

- . Forte puissance anti-virale et faible risque de résistance.
- . Bonne tolérance.

a) Antigène de surface du virus B.
b) Antigène lié au core du virus B.

- Généralement très prolongé

- . En particulier en cas de **cirrhose**.
- . Virosuppression habituellement obtenue (ADN viral B négatif)
- . Mais seulement 2% à 5% de perte de l'Ag HBs ^{a)} après 10 ans de traitement. *

* Cependant chez les patients Ag HBe ^{b)} (-): si arrêt d'un analogue après au moins 2 à 4 ans de virosuppression complète (ADN viral B négatif), on observe dans les 5 à 6 ans qui suivent, plus de perte de l'Ag HBs (13% à 41%), que si l'on poursuit le traitement par analogue (< 5%).

Suite de cette thématique: diapo suivante

1) Jeng Hepatol Commun 2023 (Référence complète en fin de topo)

Traitement / Quels résultats ?

2) Interféron pégylé alpha-2a ^{1) 2)}

- **Action antivirale modeste, mais stimulation de l'immunité innée et adaptative.**
(Les transaminases (ALLAT, ASAT) augmentent souvent sous traitement chez les répondeurs)
- **Après un traitement de 48 semaines** (180 mcg / injection sous-cutanée hebdomadaire):
 - => Diminution soutenue de l'ADN viral B = 20% à 25% des cas.
 - => Perte de l'AgHBs ^{a) *} :
 - . 2% à 3% à la fin du traitement,
 - . 8% à 14% après 3 à 5 ans de suivi.

* Taux élevé surtout en cas de génotype A, présent surtout aux USA et en Europe de l'ouest.

a) Ag HBs = Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

1) Dusheiko N Engl J Med 2023; 2) Jeng Hepatol Commun 2023 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Traitement

Quels effets secondaires ?

HÉPATITE VIRALE B

Traitement : Quels effets secondaires ? (2/2) ^{1) 2)}

a) Nucléos(t)ides (entécavir, ténofovir)

Généralement bien tolérés

a) Débit de filtration glomérulaire

b) American Association for the Study of Liver Diseases

- Effets secondaires bénins possibles en début de traitement

Diarrhée, nausées, céphalées

- Prudence en cas de cirrhose ou d'insuffisance rénale

Cirrhose décompensée: surveiller acide lactique et fonction rénale.

Le **ténofovir** peut entraîner: néphropathie, syndrome de Fanconi, ostéomalacie.

=> **DFG** ^{a)} : tous les 3 mois x 1 an, puis tous les 6 mois.

L'AASLD ^{b)} recommande une **ostéodensitométrie** avant traitement et pendant si besoin.

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Traitement : Quels effets secondaires ? (1/2) ^{1) 2)}

b) Interféron pégylé

Souvent assez mal toléré

Syndrome pseudo-grippal, myalgies, céphalées, asthénie (++++)

Perte de poids

Dépression (pouvant être sévère)

Perte de cheveux

Auto-immunité (dysthyroïdie)

Poussées de cytolyse (avec un risque de décompensation hépatique, contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée)

Myélo-suppression (surveiller polynucléaires neutrophiles et plaquettes, adapter la posologie)

NFS-plaquettes tous les mois
ADN viral B et TSH tous les 3 mois

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Suivre

un traitement par analogues

HÉPATITE VIRALE B

Suivre un patient traité par analogues: 1) Pourquoi ? 1) 2)

Objectif ADN viral B indétectable avec une technique PCR sensible

**Viro-suppression => amélioration de la fibrose
=> diminution des complications hépatiques**

Persistance de l'ADN viral B => risque d'apparition d'un CHC a)

a) CHC = Carcinome hépatocellulaire.

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

Suivre un patient traité par analogues: 2) comment ? 1) 2)

Sous analogues (entecavir ou tenofovir) le but est d'obtenir un ADN viral B indétectable

ALAT a) et **ADN viral B** => tous les 3 mois jusqu'à négativation de l'ADN viral B.
=> puis tous les 6 mois.

Ag HBs b) > 1000 UI/mL => tous les 3 ans
< 1000 UI/mL => tous les ans

Pour prédire la perte de l'Ag HBs (guérison fonctionnelle)

Ag HBs < 100 UI/mL = bon pronostic = arrêt du traitement possible si peu de fibrose.

Si Ag HBs (-) => Anti-HBs tous les 6 mois jusqu'à son apparition.

Fibrose hépatique

Hépatopathie avancée => élastométrie annuelle => dépistage de l'HTP c)

Si comorbidité: méthode non invasive tous les 1 à 3 ans

a) ALAT = Alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT).

b) Ag HBs = Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

c) HTP = Hypertension portale.

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

**Peut-on arrêter
un traitement par analogues ?**

Analogues nucléos(t)idiques

Peut-on les arrêter ? (1/2) 1) 2) 3) 4)

Arrêt controversé...

Problèmes du traitement prolongé:

- **Observance** souvent insuffisante et volonté du patient d'arrêter.
Il doit être informé (risque de réactivation et de décompensation, surveillance stricte après arrêt, surtout la 1^{ère} année).
- **Coût.**
- **Effets secondaires...**

Problème de l'arrêt

- **Récidives très fréquentes, pouvant être graves.**

a) Antigène lié au core du virus B
b) Ag de surface du virus B

Arrêt possible

- Selon certaines sociétés savantes (APASL ³) et EASL ⁴), chez des patients Ag HBe ^a) (-), maintenant une faible répllication virale stimulant l'immunité, avec l'espoir de la perte de l'Ag HBs ^b).
- L'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) suggère qu'il faut attendre la perte de l'Ag HBs.

Arrêt contre-indiqué en cas de cirrhose

1) Jeng Hepatol Commun 2023; 2) Pouteau POST'U 2023; 3) Sarin Hepatol Int 2016; 4) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Analogues nucléos(t)idiques

Peut-on les arrêter ? (2/2) 1) 2) 3) 4) 5)

Si arrêt => réactivation fréquente

La 1^{ère} année: 2/3 des cas malades, d'où la nécessité d'une surveillance stricte

Le traitement doit être réintroduit avant l'augmentation des transaminases (ALAT,ASAT),
en cas d'augmentation rapide de l'ADN viral B

Réactivations parfois sévères, voire mortelles

Surtout en cas de cirrhose (d'ailleurs contre-indication classique à l'arrêt de ce traitement)

Perte de l'Ag HBs a) **peu fréquente**

Perte de l'Ag HBs: 4% à 19% des sujets Ag HBe b) (-)

a) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.
b) Ag HBe = Antigène lié au core du virus B

Surveillance après arrêt => diapos plus loin

1) Jeng Hepatol Commun 2023; 2) Dusheiko N Engl J Med 2023; 3) Pouteau POST'U 2023; 4) Sarin Hepatol Int 2016;
5) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Analogues nucléos(t)idiques

Recommandations (EASL ^{a)} 4), AASLD ^{b)} 5) **en cas d'arrêt** 1) 2) 3) 4) 5)

Perte de l'Ag HBs ^{c)} = critère principal pour l'arrêt d'un analogue (*diapo plus loin*)

1) Patient non cirrhotique Ag HBe ^{d)} (+)

Arrêt envisageable si: séroconversion => anti-HBe (+), ADN viral (-), ALAT ^{e)} = Normales et poursuite du traitement \geq 12 mois (consolidation).

L'APASL ^{f)} 3) conseille une consolidation plus longue: 3 ans.

2) Patient non cirrhotique Ag HBe ^{d)} (-)

Arrêt envisageable si: ADN viral (-) $\times \geq$ 3 ans
(au moins 3 dosages à 6 mois d'intervalle)

3) Patient cirrhotique

Ag HB(-) et Ag HBs (-)

Surveillance (+++)

(ALAT chaque mois, ADN viral B tous les 3 mois)

*a) European Association for the study of the Liver
b) American Association for the Study of Liver Diseases
c) Antigène de surface du virus B.
d) Antigène (extractible) lié au core du virus B.
e) Alanine aminotransferase (transaminase SGPT).
f) Asian-Pacific Association for the Study of the Liver.*

1) Jeng Hepatol Commun 2023; 2) Pouteau POST'U 2023; 3) Sarin Hepatol Int 2016; 4) EASL J Hepatol 2017; 5) AASLD Hepatology 2016). (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Analogues nucléos(t)idiques

Ag HBs^{a)} : Quantification en vue d'un arrêt

Perte de l'Ag HBs = critère principal pour l'arrêt d'un analogue

1) Sujet caucasien

Si Ag HBs > 1000 UI/mL

=> probabilité de perdre l'Ag HBs < 5%

a) Antigène de surface du virus B.

2) Sujet asiatique

Si Ag HBs > 100 UI/mL

=> probabilité de perdre l'Ag HBs: 2%

1) Pouteau POST'U 2023; 2) Pol Gastroenterology 2022; 3) Hirode Gastroenterology 2022 (Références complètes en fin de topo)

Quels traitements futurs ?

HÉPATITE VIRALE B

Quels traitements futurs ? ¹⁾

Introduction

Perte de l'Ag HBs ^{a)} : rare, pour 2 raisons:

*a) Antigène de surface du VHB
b) Covalently Closed Circular DNA*

a) il dérive de la transcription à partir de:

. l'ADN superenroulé (cccDNA ^{b)}) situé dans le noyau des hépatocytes.

. l'ADN viral B intégré dans l'ADN de l'hôte.

=> il faut améliorer les méthodes reflétant la transcription du cccDNA

. ARN viral B.

. Ag HBc (Antigène lié au core du virus de l'hépatite B).

b) il existe une baisse de l'immunité innée et adaptative.

1) Jeng Hepatol Commun 2023 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Quels traitements futurs ?

Ils sont notamment envisagés dans la référence ci-dessous d'accès libre ¹⁾

Différentes cibles virales

- Entrée du virus dans la cellule
- Assemblage de la capsid
- Production de la protéine virale
- Sécrétion de la protéine virale

Traitements modulant l'immunité

- Stimulation de l'immunité innée ou adaptative
- Levée du blocage immunitaire

1) Jeng Hepatol Commun 2023 (Références complètes en fin de topo)

Traitement / Molécules en développement ^{1) 2)}

Souvent donnés en association, en particulier aux analogues nucléos(t)idiques (entécavir, tenofovir)
(voir les articles cités ci-dessous, la référence 2 est en accès libre)

1) Anti-viraux directs agissant à différents niveaux du cycle viral

- Inhibiteurs d'entrée

Bulevirtide. Bloque l'entrée du VHB dans l'hépatocyte.

Études en cas de mono-infection VHB et de co-infection VHB-virus Delta

- Modulateurs de l'assemblage de capsid (CAMs)

Vebicovir.

- Inhibiteurs de translation

siRNA et oligonucleotides anti-sens (ASO)

- Inhibiteurs de sécrétion

Nucleic acid polymers (NAPs)...

2) Immuno-modulateurs

- Immunité innée

Agonistes des toll-like receptors (TLR7) et (TLR8)

- Réponse T spécifique

3) Injection d'anticorps neutralisants

4) Suppression du blocage immunitaire

- Checkpoint inhibitors

1) Dusheiko N Engl J Med 2023; 2) Jeng Hepatol Commun 2023 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Quels traitements futurs ?

(sans doute en association) ? ¹⁾

Antiviraux directs	Immuno-modulateurs
Inhibiteurs d'entrée Bulevirtide	Réponse immune innée Agonistes des TLR7 (toll-like receptor 7) et TLR8 Efficacité minime
Modulateurs d'assemblage de la capside Vebicorvir	
Inhibiteurs de translation siRNA, antisense oligonucleotide (ASO)	Réponse spécifique des cellules B Infusion d'anti-HBs Anticorps monoclonaux
Inhibiteurs de sécrétion Nucleic acid polymers (NAPs)	
	Suppression du blocage immunitaire Checkpoint inhibitors

1) Jeng Hepatol Commun 2023 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

CAS PARTICULIERS

HÉPATITE VIRALE B

Réactivation virale B

Réactivation virale B (1/3) ^{1) 2)}

Définition

- ADN viral B à nouveau détectable
ou
- Augmentation de $1\log_{10}$ UI/mL chez un patient Ag HBs ^{a)} (+)
ou
- Réapparition de l'Ag HBs ou de l'ADN viral B, chez un patient Ag HBs (-), mais anti-HBc ^{b)} (+).
(due à la persistance d'un ADN superenroulé (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes)

Conséquences possibles

- Aggravation de la fibrose
- Risque vital

a) Antigène de surface du virus B.

b) Anticorps dirigé contre le core du virus B.

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

Réactivation virale B (2/3) 1) 2)

- Quelles circonstances ?

Lors d'un traitement immuno-suppresseur

- Leucémies, lymphomes, tumeurs solides.
- Chimio-embolisation artérielle pour CHC ^{a)}.
- Greffe de moëlle ou de rein.
- Biothérapies au cours des MICI ^{b)}, en dermatologie et rhumatologie.

Rituximab (immuno-suppression très importante) chez un patient Ag HBs ^{c)} (-) avec anti-HBc ^{d)} (+) et anti-HBs ^{e)} (+), le risque de réactivation reste loint d'être nul (> 10%). Un facteur prédictif: anti-HBs < 100 UI/mL.

- a) Carcinome hépatocellulaire.
- b) Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- c) Antigène de surface du virus B.
- d) Anticorps dirigé contre le core du virus B.
- e) Anticorps dirigé contre l'antigène de surface du virus B.

- Que faut-il craindre ?

Aggravation de la fibrose voire mis en jeu du pronostic vital

1) Dusheiko N Engl J Med 2023; 2) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Réactivation virale B (3/3) ^{1) 2)}

- Que faut-il faire ?

Dépistage systématique avant immuno-suppression

Ag HBs ^{a)}, anti-HBs ^{b)}, anti-HBc ^{c)}, ADN viral B.

Traitement pré-emptif

- **Patients Ag HBs (+)** quel que soit le taux d'ADN viral B

ou

- **Anti-HBc (+) isolé**

(et même anti-HBs +, avec le rituximab)

=> **Analogues nucléos(t)idiques, entécavir ou ténofovir**

- à débiter 1 semaine avant le traitement immuno-suppresseur

- à poursuivre 12 mois après son arrêt (18 mois si rituximab).

*a) Antigène de surface du virus B.
b) Anticorps dirigé contre Ag HBs
c) Anticorps dirigé contre le core du virus B.*

1) Pouteau POST'U 2023; 2) EASL J Hepatol 2017. (Références complètes en fin de topo)

**Cirrhose
décompensée**

Cirrhose décompensée 1) 2)

Traitement urgent par analogues nucléos(t)idiques

(L'interféron pégylé est contre-indiqué)

- **Quel que soit le taux de réplication virale**

. **Entécavir**

1 mg / jour (au lieu de 0,5mg / jour)

. **Ténofovir**

Pas de modification de dose

Mais surveillance, car risque d'**acidose lactique** et d'**insuffisance rénale**.

- **Discuter une transplantation hépatique**

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Grossesse

HÉPATITE VIRALE B

Grossesse (1/2) ^{1) 2)}

France:

- Dépistage Ag HBs ^{a)} obligatoire au 6^{ème} mois.
- Utile aussi 1^{er} trimestre (avec toxoplasmose, rubéole, VIH ^{b)})
- Sérologie du virus C également recommandée.

Si Ag HBs (+)

=> Dépistage familial

=> Complément biologique

- . ADN viral B (qui sera refait au 6^{ème} mois de grossesse)
- . Anticorps anti-virus Delta

Si Ag HBe ^{c)} (+), **ADN viral B > 200000 UI/mL** et/ou Ag HBs > 4 log₁₀ UI/mL
risque d'échec de la séro-vaccination de l'enfant à la naissance,
un traitement par **ténofovir** de la mère au **3^{ème} trimestre** supprime ce risque.

L'interféron pegylé est contre-indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant un traitement par entécavir => "switch" pour le ténofovir.
En cas de cirrhose, la survenue d'une grossesse peut majorer l'hypertension portale.

Pas de césarienne systématique.

Allaitement maternel autorisé si enfant séro-vacciné / ténofovir non contre-indiqué

L'hépatite chronique B n'est pas une cause de malformations foetales, ni un facteur de stérilité.

*a) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.
b) VIH = Virus de l'Immuno-déficiência Humaine.
c) Ag HBe = Antigène (extractible) lié au core du VHB.*

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Grossesse (2/2) 1) 2)

Prise en charge de l'enfant

- **Séro-vaccination dans les 12 premières heures**

1^{ère} dose de vaccin et immuno-globulines anti-HBs
(2 endroits différents)

- **Rappels vaccin : 1 mois et 6 mois**

En France, à 9 mois: sérologie virale B, pour vérifier:

- . Absence contamination
- . Efficacité de la protection vaccinale

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Co-infection

VHB-VIH a)

a) VHB = Virus de l'hépatite B, VIH = Virus de l'immuno-déficience humaine.

Co-infection **VHB-VIH** a) 1) 2)

Cette co-infection augmente

- Réplication virale B
- Passage à la chronicité
- Fréquence des réactivations virales
- Progression de la fibrose
- Risque de CHC b)

a) *Virus de l'hépatite B, virus de l'immuno-déficience humaine*
b) *Carcinome hépatocellulaire*

Prise en charge

Traitement **antirétroviral** (*quel que soit le taux de CD4*) comportant du **ténofovir**

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

Co-infection VHB-Virus Delta

Co-infection VHB-VHD a) 1) 2)

Introduction

Le VHD est un virus à ARN satellite du VHB.

Il nécessite la présence de l'Ag HBs b) produit par le virus B, pour entrer ndans l'hépatocyte et se propager.

Sa transmission est semblable à celle du VHB.

La vaccination contre le VHB réduit l'incidence du VHD.

L'hépatite chronique Delta est la plus sévère des hépatites virales.

a) VHD = Virus de l'hépatite Delta

b) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

1) Asselah N Engl J Med 2023, 2) Wedemeyer N Engl J Med 2023 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Co-infection VHB-VHD a) 1)

Dépistage

L'EASL c) et l'APASL d) recommandent le dépistage chez tout porteur de l'Ag HBs.

L'AASLD e) seulement chez les sujets à risque (immigrés de régions endémiques...)

Si anti-VHD (+) => chercher l'ARN viral Delta pour confirmer une infection actuelle.

a) VHD = Virus de l'hépatite Delta

b) Ag HBs = Antigène de surface du virus B.

c) European Association for the Study of the Liver.

d) Asian-Pacific Association for the Study of the Liver

e) American Association for the Study of Liver Diseases

1) Asselah N Engl J Med 2023 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Co-infection VHB-VHD a) 1)

2 formes de co-infection

a) Infection simultanée par le VHB et le VHD.

Hépatite aiguë généralement spontanément résolutive

b) Sur-infection d'une infection virale B chronique

En cause dans 90% des infections chroniques Delta

a) VHD = Virus de l'hépatite Delta

1) Asselah N Engl J Med 2023 (Référence complète en fin de topo)

Co-infection VHB-VHD a) 1) 2)

Infection chronique Delta

**Prévalence mal connue (10 à 20 millions de personnes ?),
diminuée par la vaccination contre le VHB.**

Aux USA, 5% à 10% des sujets Ag HBs^{b)} (+) sont aussi anti-VHD (+)

La plus sévère des hépatites virales chroniques.

Accélère l'évolution de l'hépatite B

Augmentation du risque de cirrhose .

Risque de carcinome hépatocellulaire x 3

a) Virus de l'hépatite Delta

b) Antigène de surface du virus B.

1) Asselah N Engl J Med 2023, 2) Wedemeyer N Engl J Med 2023 (Références complètes en fin de topo)

Co-infection VHB-VHD a) 1) 2)

Traitement

- De quoi dispose t-on ?

1) Interféron pegylé alpha

Recommandé par les sociétés savantes

Efficacité limitée

(< 30%, 6 mois après l'arrêt du traitement, même si le traitement est prolongé de 48 à 96 semaines)

2) Bulevirtide

L'EMA ^{b)} a approuvé le bulevirtide en 2020.

Non disponible dans de nombreux pays.

Semble capable de contrôler la maladie dans la moitié des cas

3) Molécules en développement

a) VHD = *Virus de l'hépatite Delta*

b) EMA = *European Medical Agency*

1) Asselah N Engl J Med 2023, 2) Wesmeyer N Engl J Med 2023 (Références complètes en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Co-infection VHB-VHD a) 1)

Médicaments en cours d'investigation

Quel critère d'efficacité ?

La FDA b) recommande:

ARN Delta indétectable ou baisse $\geq 2 \log_{10}$ UI/mL + normalisation des ALAT c).

a) VHD = Virus de l'hépatite Delta

b) FDA = Food and Drug Agency

c) ALAT = Alanine aminotransferase (transaminase, ex SGPT)

1) Wedemeyer N Engl J Med 2023 (Référence complète en fin de topo)

HÉPATITE VIRALE B

Co-infection VHB-VHD a) 1)

- Bulevirtide

Inhibe l'entrée du VHD dans l'hépatocyte.

En se fixant sur une protéine (*NTCP, sodium taurocholate cotransporting polypeptide*) ayant un rôle dans le cycle entéro-hépatique des acides biliaires et en l'inactivant. Cette protéine est le récepteur d'entrée du VHB et du VHD.

Quelle efficacité ?

Biologie sur: ARN Delta non détectable ou baisse $> 2 \log_{10}$ UI/mL + normalisation des ALAT b)

Étude de phase 3 1): 2 mg et 10 mg => résultats semblables sur: biologie, élastométrie et histologie, à 48 semaines.

L'étude doit être poursuivie jusqu'à 144 semaines.

Le Bulevirtide a obtenu un accord conditionnel de l'EMA c) en 2020

- Bulevirtide + Interféron pégylé

Étude en cours

a) VHD = Virus de l'hépatite Delta

b) ALAT = Alanine aminotransférase (transaminase, ex SGPT)

c) EMA = European Medical Agency

1) Wedemeyer N Engl J Med 2023 (Référence complète en fin de topo)

Dialyse

Transplantation rénale

Dialyse / Transplantation rénale ^{1) 2)}

Dépistage systématique de l'Ag HBs ^{a)}

1) Patients dialysés

Si traitement nécessaire

- Interféron pégylé = contre-indiqué
- Éviter le ténofovir (toxicité rénale)
- **Entécavir** (ajuster la dose si DFG ^{b)} < 50 mL/mn)

2) Transplanté rénal

- **Ag HBs (+) => Entécavir**
- Interféron pégylé = contre-indiqué (risque de rejet)

a) Antigène de surface du virus B
b) Débit de filtration glomérulaire

1) Pouteau POST'U 2023; 2) AFEF 2020. (Références complètes en fin de topo)

CONCLUSIONS

HÉPATITE VIRALE B

Conclusions (1/2)

Environ 296 millions de personnes vivent avec une infection chronique par le virus B, avec une mortalité d'environ 900 000 décès par an.

**L'essentiel du bilan initial:
sérologies virales, bilan hépatique, NFS-plaquettes,
échographie hépatique.**

**Le risque de complications est fonction de:
taux d'ALAT (transaminases), taux d'ADN viral B et fibrose.**

HÉPATITE VIRALE B

Conclusions (2/2)

**Le traitement actuel repose sur:
l'interféron pegylé alpha pendant 1 an
ou des analogues nucléos(t)idiques au long cours
(entécavir ou ténofovir).**

**La cure fonctionnelle (perte de l'Ag HBs) est difficile à obtenir.
En raison, d'une part de la persistance du cccDNA (noyau des
hépatocytes) et de l'ADN viral B intégré dans le génome de l'hôte,
et d'autre part d'une altération de la réponse immune.
De nombreux essais thérapeutiques sont en cours.**

RÉFÉRENCES

Références

(Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)

- **Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. N Engl J Med 2023;388:55-69.**
- **Pouteau M. Hépatite virale B: rappel des fondamentaux. POST'U 2023. (Accès libre sur internet).**
- **Rosa I. Workshop ANGH: La prise en charge et le suivi en consultation des hépatites chroniques virales. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2023;30:11-16;**
- **Jeng W-J, Lok A S F. What will it take to cure hepatitis B ?. Hepatol Commun 2023;7:e0084 (Accès libre sur internet).**
- **Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D virus infection. N Engl J Med 2023;389:58-70.**
- **Wedemeyer H, Aleman MR, Brunetto A et al. A phase 3 randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. N Engl J Med 2023;389:22-32.**

Références

(Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)

- Wedemeyer H, Aleman MR, Brunetto A et al. A phase 3 randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. *N Engl J Med* 2023;389:22-32
- Baveno VII. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G et al. Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974. (Accès libre sur internet).
- Hirode G, Choi HSJ, Chen CH et al. Off-therapy response after nucleos(t)ides analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B. An Int multicenter multiethnic cohort (RETRACT-B study) *Gastroenterology* 2022;162:757-771 (Accès libre sur internet).
- Pol S. Withdrawal of nucleos(t)ides analogues in the treatment of chronic hepatitis B: a cornelian choice. *Gastroenterology* 2022;162:698-699. (Accès libre sur internet).
- AFEF. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. (coordinateur: V de Lédhingen). Diagnostic et suivi non-invasif d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (coordinateur: V Leroy). Publié en juillet 2020. (Accès libre sur le site de l'AFEF).

Références

(Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)

- **European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398. (Accès libre sur internet).**
- **AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63:261-283.**
- **Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1-98.**
- **EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-264. (Accès libre sur internet).**
- **Leroy V, Sturm N, Faure P et al. Prospective evaluation of Fibrotest*, Fibrometer* and Hepascore* for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. J Hepatol 2014;61:28-34.**