

Prise en charge d'un patient porteur chronique de l'AgHBs

Rédacteur : Philippe Sogni

Relecteurs: Alex Pariente, Victor de Ledinghen, Laurent Alric, François Bailly.

Documents de référence :

- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of chronic hepatitis B virus infection. <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>

Terrault N et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63: 261-83. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28156/epdf>

Date: Révisé en 2018.

Définition

- Toute personne AgHBs + > 6 mois
- Explorer les personnes avec anticorps antiHBc + isolé (AgHBs et anticorps antiHBs négatifs) en recherchant une multiplication virale B (ADN du VHB)

Evaluation

- Existe-t'il une multiplication virale ? Dosage de l'ADN du VHB. De quel type ? Recherche de l' AgHBe et de l'anti-HBe
- Existe-t'il une co-infection ? Sérologies VIH, VHC et VHD
- Quel est le mode de contamination ? Analyser les antécédents, la persistance de pratiques à risque et le pays de naissance (peut permettre d'apprécier l'ancienneté de l'infection)
- Existe-t'il des cas de maladie grave du foie dans la famille ?
- Dépistage et vaccination si nécessaire de l'entourage à risque (toute personne vivant sous le même toit et toute personne contact sexuel ou ayant eu des pratiques à risque communes)
- Evaluation minimale initiale
 - NFS, plaquettes, TP, bilan hépatique, créatinine, alpha-foetoprotéine
 - Bandelette urinaire
 - Echo-Doppler du foie
- Suivi initial : tous les 3 mois pendant 1 an
 - Transaminases

- ADN du VHB (utiliser un test sensible avec un seuil de détection entre 10 et 20 UI/ml)
- Evaluer le stade de fibrose (après le suivi initial puis en fonction de l'évolution)
 - Tests non invasifs si transaminases normales ou peu élevées et ADN du VHB < 2000 UI/ml
 - Plutôt PBH si ALAT > normale ou si ADN du VHB > 2000 UI/ml (en l'absence de signe évident de cirrhose et en l'absence d'indication claire de traitement).

Stades de la maladie (à partir de l'évaluation initiale et du suivi)

Tolérance immune (phase 1 : infection chronique AgHBe +*)

- Age < 40 ans et ALAT normales et AgHBe + et ADN du VHB > 7 log UI/ml
- Rupture de tolérance très fréquente à terme (à surveiller).

Portage inactif du virus B (phase 3 : infection chronique AgHBe -*)

- ALAT normales et anticorps antiHBe + et ADN du VHB < 2000 UI/ml de façon stable (pendant au moins 1 an)
- Ou ALAT normales et anticorps antiHBe + et ADN du VHB entre 2000 et 20000 UI/ml de façon stable (pendant au moins 3 ans)
- Habituellement ces patients ont une quantification de l'AgHBs faible (qAgHBs < 1000 UI/ml)
- Et absence d'argument clinique, biologique, échographique (incluant des marqueurs de fibrose ou une biopsie) de maladie hépatique significative.

Hépatite chronique (phase 2 ou 4 : hépatite chronique AgHBe + ou -*)

Tout patient ayant un portage chronique du VHB et n'appartenant pas aux 2 catégories précédentes.

- Dans la majorité des cas :
 - ALAT fluctuantes (entre la normale et 5 x normale)
 - AgHBe + ou - anticorps antiHBe + ou -
 - ADN du VHB > 2000 UI/ml
 - Atteinte hépatique à évaluer
- Dans une minorité de cas, il peut exister des maladies hépatiques évoluées (F3 ou F4) avec ALAT normales, anticorps antiHBe + et ADN du VHB < 2000 UI/ml. Le diagnostic différentiel avec un portage inactif du VHB est alors difficile (âge, marqueurs de fibrose, biopsie éventuelle).

* : nomenclature EASL 2017

Indications de traitement

Hépatite chronique

Le traitement doit être d'abord envisagé lorsque la maladie hépatique est significative (A > 1 ou F > 1) ; l'indication doit prendre en compte l'âge, l'état de santé général et l'observance

prévisible pour un traitement de longue durée (1 an avec l'interféron, plusieurs années avec les analogues). En l'absence de traitement, une surveillance régulière est impérative.

Cirrhose avec ADN du VHB positif quelle que soit l'activité des transaminases

Traitement urgent en cas de cirrhose décompensée ne devant pas retarder l'évaluation en vue d'une éventuelle transplantation.

Traitement pré-emptif

- Tout patient AgHBs + (ou les patients Ac antiHBc + isolés si ADN du VHB + ou à discuter en fonction du type d'immunodépression prévue)
- Devant recevoir un traitement immunodépresseur (corticothérapie, chimiothérapie, antiTNF, antiCD20...)
- Traitement à débiter avant l'immunodépression
- Discuter l'arrêt du traitement à partir de 12 mois après la fin de l'immunodépression (18 mois si rituximab) en fonction de l'indication thérapeutique pour l'hépatite B chez le patient
- Modalités : analogue de 2^{ème} génération en monothérapie (entécavir ou ténofovir)

Patients à risque de carcinome hépato-cellulaire (en dehors de la cirrhose)

Le risque doit être évalué individuellement pour chaque patient. Par exemple :

- Antécédent familial au 1^{er} degré de carcinome hépato-cellulaire dû au VHB
- Persistance d'une multiplication virale significative ($> 4 - 5 \log \text{UI/ml}$) après l'âge de 40 à 50 ans en cas de contamination néo-natale ou infantile. Il est nécessaire également de prendre en compte l'origine du patient (risque plus élevé et plus précoce si origine africaine) et le sexe.

Femmes enceintes AgHBs + avec une multiplication virale élevée ($> 6 \log \text{UI/ml}$)

- Discussion d'un traitement par analogue au dernier trimestre de la grossesse associé à la séro-vaccination à la naissance de l'enfant
- Dans ce cas, utilisation d'un analogue ayant une bonne sécurité clinique au cours de la grossesse : ténofovir (1^{er} choix) ou lamivudine ou telbivudine (2^{ème} choix)
- Discussion de l'arrêt de l'analogue dans le mois qui suit l'accouchement en fonction de l'indication thérapeutique chez la mère
- Allaitement maternel déconseillé en cas de prise de lamivudine ou de telbivudine mais à considérer en fonction du bénéfice / risque et de la volonté de la mère. Allaitement maternel non contre-indiqué en cas de prise de tenofovir en raison de données pharmacologiques favorables
- Nécessité de vérifier l'absence de contamination et d'une protection efficace chez le nouveau-né habituellement vers l'âge de 9 mois.

Modalités de traitement de l'hépatite chronique B (patient naïf de traitement)

Soit interféron-pégylé pendant 12 mois (nécessite d'avoir le génotype du VHB et le qAgHBs pour appliquer les règles d'arrêt)

Soit analogue de 2ème génération en monothérapie (entécavir ou ténofovir) en traitement chronique

Chez les patients AgHBe + sans cirrhose, il peut être discuté l'arrêt de l'analogue 12 mois après la survenue d'une perte de l'AgHBs ou d'une séroconversion HBe avec ADN du VHB -

Orientation du choix de traitement

- Cirrhose décompensée : analogue
- Immunodépression : analogue
- Femme jeune avec désir ultérieur de grossesse : interféron-pégylé (grossesse contre-indiquée pendant le traitement) ou ténofovir
- Multiplication virale élevée (> 7 log UI/ml) et/ou activité histologique faible (A0-A1) et/ou transaminases peu élevées (< 2 x normale) : analogue
- Nécessité d'un traitement de courte durée : interféron-pégylé.

Objectifs du traitement

- Si traitement par interféron-pégylé
 - ADN du VHB < 2000 UI/ml (et séroconversion HBe si AgHBe + initialement)
 - Pour les patients AgHBe +, arrêt du traitement (et changement pour un analogue) si à 12 semaines :
 - qAgHBs > 20000 UI/ml (génotype B ou C)
 - Absence de baisse du qAgHBs par rapport au début (génotype A ou D)
 - Pour les patients AgHBe +, arrêt du traitement (et changement pour un analogue) si à 24 semaines :
 - qAgHBs > 20000 UI/ml
 - Pour les patients AgHBe -, arrêt du traitement (et changement pour un analogue) si à 12 semaines :
 - Absence de baisse du qAgHBs par rapport au début et moins de 2 log UI/ml de diminution de l'ADN du VHB (génotype D)
- Si traitement par analogue de 2ème génération
 - ADN du VHB < 10 à 20 UI/ml à partir de la 48^{ème} semaine
 - Préparer et vérifier la bonne observance au traitement chronique

Surveillance du traitement par interféron

- NFS-Plaquettes et transaminases mensuelles
- Génotype du VHB
- ADN VHB à 3 et 6 mois
- qAgHBs à 3 et 6 mois
- Si AgHBe+ : AgHBe/AntiHBe à 6 mois, 12 mois, et 6 mois post-traitement
- Si AgHBe - : AgHBs tous les 6 mois si ADN VHB négatif.

Surveillance du traitement par analogues

- Trimestrielle la première année, semestrielle ensuite sauf difficulté
- Efficacité : Transaminases, ADN VHB / 3 mois, AgHBe/antiHBe ou AgHBs/ anticorps antiHBs tous les ans
- Tolérance : créatinine et phosphore sanguin et urinaire à jeun sur échantillon du matin (dépistage diabète phosphoré et altération fonctionnelle rénale). Penser à corriger un déficit en vitamine D.

Suivi minimum des patients AgHBs + non traités, en l'absence de cirrhose et en l'absence de maladie grave du foie dans la famille

- Transaminases, ADN du VHB, créatinine / 6 à 12 mois
- EchoDoppler du foie + alpha-foetoprotéine / 12 mois
- Si AgHBe + : AgHBe et anticorps antiHBe / 12 mois
- Si AgHBe - : AgHBs et anticorps antiHBs / 12 mois
- Evaluation régulière de la fibrose (à discuter /2 à 3 ans)