

FICHE

Recommandations de prise en charge des personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B +/- de l'hépatite delta

Validée par le Collège le 21 septembre 2023

L'essentiel

- Malgré l'existence d'un vaccin efficace, l'infection chronique par le VHB reste un problème de santé publique majeur touchant 316 millions de personnes dans le monde, et responsable d'une morbi-mortalité importante par son risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).
- Après une hépatite aiguë, le plus souvent résolutive, l'infection à VHB est définie comme chronique lorsque l'AgHBs persiste au-delà de 6 mois.
- Les traitements actuellement disponibles contre le VHB permettent une viro-suppression, sans véritable guérison virologique. L'indication thérapeutique dépend de la phase de l'infection.
- L'introduction d'un traitement antiviral est recommandée en cas de cirrhose (compensée ou décompensée) avec ADN VHB détectable.
- En cas de cirrhose décompensée, il est recommandé d'adresser le patient à un centre de transplantation hépatique, en parallèle de l'instauration d'un traitement antiviral.
- En cas de cirrhose avec ADN VHB indétectable et sans co-infection, le traitement antiviral n'est pas indiqué, sous réserve de la possibilité de suivi.
- Le traitement antiviral doit être considéré de façon systématique en cas d'antécédent familial de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.
- L'infection par le VHD ne s'observe que chez les patients infectés par le VHB. Elle est responsable d'une maladie hépatique plus sévère et doit impérativement être dépistée devant tout AgHBs positif.

Les différentes phases du portage chronique du VHB

Le portage chronique du VHB comporte 5 phases non obligatoirement consécutives, définies par la présence ou non d'AgHBe, le taux des ALAT, de l'ADN du VHB, l'activité nécrotico-inflammatoire et le niveau de fibrose hépatique :

	Infection chronique Ag HBe + = immunotolérance (phase non inflammatoire)	Hépatite chronique Ag HBe + (phase inflammatoire)	Infection chronique Ag HBe - = portage inactif (phase non inflammatoire)	Hépatite chronique Ag HBe - (virus mutant « pré-core ») (phase inflammatoire)	Phase Ag HBs - = guérison fonctionnelle
Ag HBs	+	+	+ Souvent < 1 000 UI/mL	+	-
Ac anti-HBs	-	-	-	-	- ou +
Ac anti-HBc	+	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-	-
Ac anti-HBe	-	-	+	+	+
ADN VHB	+++ > 1 000 000 UI/mL	++ > 20 000 UI/mL, souvent fluctuant	- ou faible < 20 000 UI/mL	+ > 2 000 UI/mL	-
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou normales	Normales
Activité nécrotico-inflammatoire / Fibrose	Pas ou peu	Modérée à sévère Progression accélérée	Minimes	Modérées	Absente Dépend de l'évolution antérieure

Ces phases déterminent les risques évolutifs et définissent les indications thérapeutiques

Bilan d'une infection chronique par le VHB

1. Bilan virologique : AgHBe, Ac anti-HBe, ADN VHB
2. Bilan hépatique standard, NFS, TP, plaquettes, albumine, ALAT
3. Echographie hépatique pour évaluation de la morphologie hépatique, recherche d'hypertension portale et de nodule hépatique
4. Evaluation de la fibrose hépatique par élastométrie hépatique : une valeur > 9 kPa en cas d'ALAT normales ou 12 kPa en cas d'ALAT élevées permet de suspecter fortement une hépatopathie avancée.
5. Recherche de facteurs de risque d'évolution défavorable : antécédent familial de maladie hépatique liée au VHB ou de CHC, comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique), co-infection VHD, VHC ou VIH.

La recherche d'Ac anti-VHD doit être systématiquement effectuée devant un Ag HBs positif et complétée par la mesure de l'ARN VHD en cas de sérologie positive. En cas de négativité, elle doit être répétée annuellement chez les personnes exposées au risque d'infection delta.

Indications thérapeutiques d'une infection chronique par le VHB

1. Patients ayant une atteinte d'organe significative liée au VHB :
 - Cirrhose compensée ou décompensée avec un ADN VHB détectable
 - Carcinome hépatocellulaire
 - Phases d'hépatite chronique AgHBe + ou hépatite chronique AgHBe- (cf tableau)
 - Manifestations extra-hépatiques liées au VHB
2. Patients à risque de complications liées au VHB
 - Co-infection par le VHD, le VHC ou le VIH
 - Haut risque évolutif en raison d'un antécédent familial au 1^{er} degré de cirrhose, ou risque de CHC (score PAGE-B \geq 10¹)
 - Risque de réactivation (traitement immunosuppresseur, immunothérapie)

L'objectif du traitement est l'obtention d'une viro-suppression stable sur le long terme

authentifiée par un ADN VHB quantitatif indétectable (ADN VHB < 10-15 UI/mL)

3. Prévention de la transmission mère-enfant : en cas d'ADN VHB élevé (\geq 200 000 UI/ml), chez une femme enceinte n'ayant pas d'indication à un traitement du VHB, il est recommandé de la traiter par tenofovir au 3^{ème} trimestre de la grossesse et de poursuivre le traitement jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.

Prise en charge des malades non éligibles au traitement

- Réévaluation régulière du stade de l'infection par ALAT, ADN VHB et évaluation de la fibrose
- Dosage de l'AgHBs dont un taux <1000 UI/ml pourrait être un facteur de bon pronostic
- Evaluation annuelle de la présence de l'AgHBs et apparition éventuelle des Ac anti-HBs
- Dépistage semestriel du CHC chez les sujets à haut risque : fibrose F3-F4, antécédent familial de CHC, score PAGE-B \geq 10, durée d'exposition au virus prolongée (> 30 ans) par imagerie hépatique \pm dosage d'AFP.

Traitement de l'infection chronique par le VHB

1. Molécules :
 - analogues nucléos(t)idiques à forte barrière de résistance : entecavir (ETV) et tenofovir disoproxil fumarate (TDF), en prise quotidienne par voie orale, permettent une viro-suppression sur le long cours, associée à une diminution de l'inflammation et de la fibrose

¹ score basé sur l'âge, le sexe et le taux de plaquettes, recommandant le dépistage du CHC chez les femmes >70 ans ou chez les hommes après 40 ans, ou ayant des plaquettes <200 000/mm³

- interféron pégylé α (IFN-PEG) : traitement sous-cutané à durée limitée, mais indications très limitées, nombreux effets secondaires ; est très peu utilisé

2. Règles d'arrêt

Le traitement par analogues nucléos(t)idiques doit être poursuivi jusqu'à perte de l'AgHBs. Un arrêt avant perte de l'AgHBs comporte le risque de réactivation.

3. Suivi sous traitement

Une absence de réponse (baisse de l'ADN VHB < 2 log) après 6 mois de traitement doit faire envisager un problème d'observance.

En termes de tolérance, le principal risque d'un traitement au long cours est le développement d'une maladie rénale ou osseuse, en particulier sous TDF, bien que rare. Un suivi rénal régulier (créatinine, phosphorémie, glycosurie, protéinurie) est recommandé après 2 à 4 semaines de traitement puis tous les 3 à 6 mois sous TDF.

Stratégie thérapeutique des patients co-infectés par le VIH

Tous les patients co-infectés par le VIH ont une indication à un traitement anti-viral.

En première intention le TDF est le traitement de choix, actif sur les 2 virus. Si l'infection VIH est traitée par d'autres molécules que le TDF, l'ETV peut être associé afin d'être efficace sur le VHB.

Prise en charge des patients co-infectés par le VHD

1. Diagnostic

- la classification des stades de l'infection chronique par le VHB ne doit pas être utilisée en cas de co-infection par le VHD ; le VHD dominant le VHB, l'ADN VHB est le plus souvent faible
- le dosage des transaminases doit être répété car elles peuvent fluctuer et être faussement rassurantes sur un examen isolé
- en cas d'ARN VHD négatif sur un premier prélèvement, la recherche de l'ARN du VHD doit être renouvelée plusieurs fois avant de déclarer qu'il s'agit d'une infection ancienne guérie, car la réplication du VHD peut être faible et détectée de façon intermittente
- aucune technique d'évaluation non invasive de fibrose est actuellement validée. La biopsie hépatique reste l'outil diagnostique, en l'absence de signes cliniques patents de cirrhose.

2. Traitement

L'objectif du traitement est l'obtention d'un ARN VHD indétectable pendant et à distance de l'arrêt du traitement et une normalisation prolongée des ALAT

Les indications de traitement sont un ARN VHD positif, associé à une activité et/ou une fibrose significative (METAVIR \geq A2 et/ou \geq F2)

Traitements disponibles : IFN-PEG (Pegasys® 180 μ g/semaine en sous-cutané) ; Bulevirtide (BLV, Hepcludex® 2 mg/j en sous-cutané).

La stratégie thérapeutique actuellement recommandée malgré l'absence de données suffisantes est l'association IFN-PEG/BLV pendant au moins 48 semaines. Toute décision thérapeutique doit être prise en RCP.

Une éducation thérapeutique est nécessaire pour assurer l'utilisation optimale de l'IFN-PEG et du BLV.

Plusieurs molécules sont actuellement en évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques :
Lonafarnib (50mgx2/j per os avec Ritonavir), REP 2139-Mg (250mg/semaine par voie sous-cutanée)

Suivi sous traitement : clinique pour s'assurer de l'observance et de la tolérance, biologique par mesure des ALAT, de l'ARN VHD, de l'ADN VHB et de l'AgHBs quantitatif

Suivi après traitement : surveillance de l'ARN VHD, de l'ADN VHB, des ALAT et de l'AgHBs quantitatif ; les rechutes sont fréquentes avec les traitements actuels, une surveillance prolongée (10 ans) est nécessaire.

Liste des abréviations :

Ac :	Anticorps
Ag :	Antigène
ALAT :	Alanine amino-transférase
ARN VHB :	Acide ribonucléique du VHB
CHC :	Carcinome hépatocellulaire
ETV :	Entecavir
IFN-PEG :	Interféron pégylé
TDF :	Tenofovir disoproxil fumarate
TP :	Taux de Prothrombine
UI/mL :	Unités internationales par millilitre