

# Hépatite B – Recommandations

## Philippe Sogni



- Institut Cochin, CNRS (UMR 8104), INSERM U-1016;
- Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité;
- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin

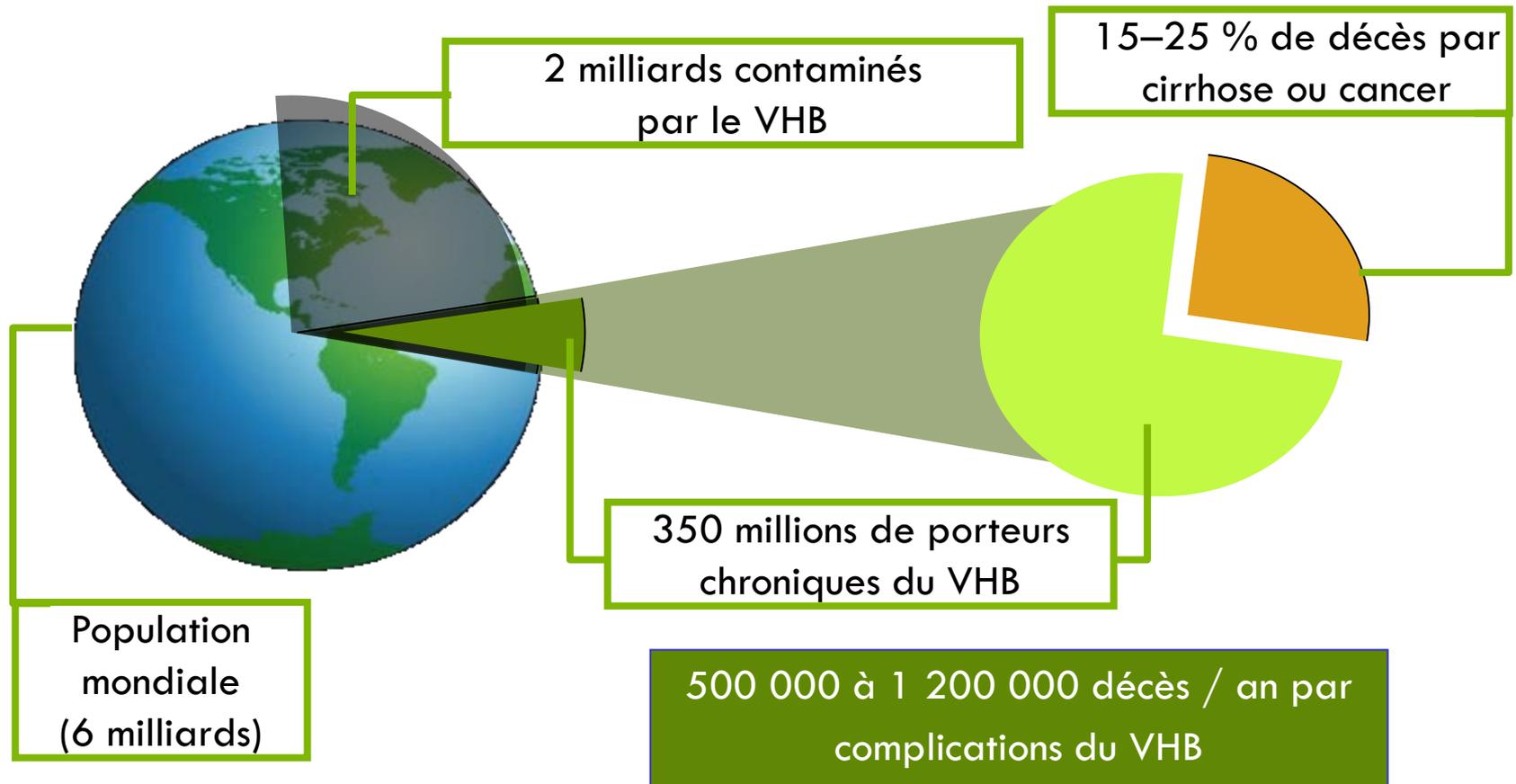
## **Conflits d'intérêt**

- Board français, workshop ou invitations à des congrès : Gilead, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough / MSD, Roche, Janssen

# ÉPIDÉMIOLOGIE

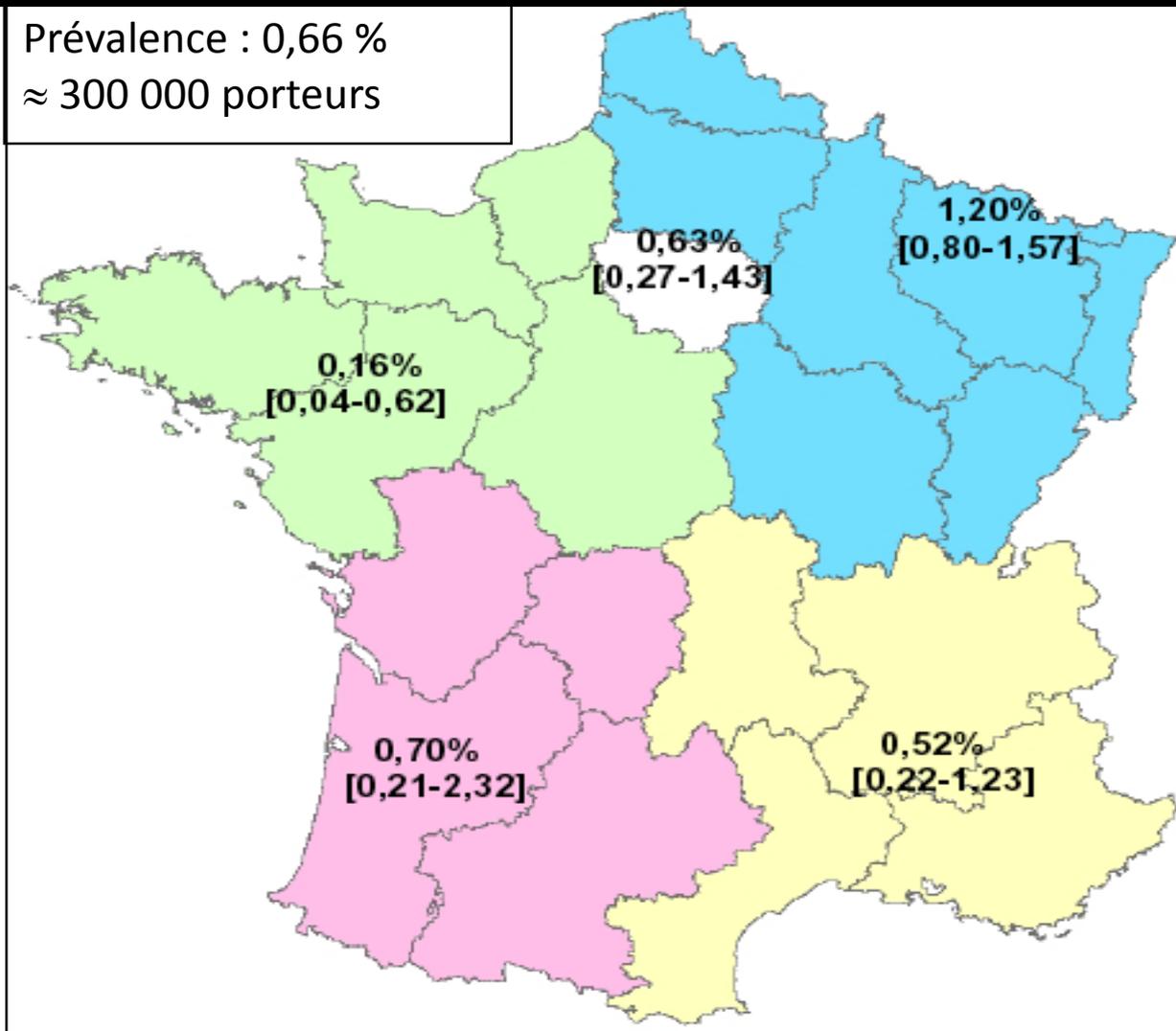


❑ **50% de la population mondiale vit dans une zone de prévalence élevée**



## Prévalence de l'AgHBs + en France

Prévalence : 0,66 %  
≈ 300 000 porteurs



Patients ayant  
« rencontrés » le VHB  
Ac antiHBc + : 8,18 %

- Prévalence des marqueurs de l' hépatite B :
  - AgHBs + : 0,65% et anti HBc + : 7,3% <sup>1</sup>
    - La découverte de l'AgHBs est fortuite pour 69% des patients <sup>2</sup>
- La majorité des patients sont AgHBe – : 85% <sup>3 et 4</sup>
- Mortalité annuelle  $\approx$  2,2/100 000 avec co-morbidités significatives : VIH et alcool <sup>4</sup>
- Prévalence plus élevée dans des centres de santé : 2,1 % (étude Optiscreen-2) avec facteurs de risque : sexe masculin, absence de vaccination, naissance dans une zone d'endémie, toxicomanie i.v. <sup>6</sup>
- La majorité (> 80%) des patients traités le sont avec des analogues anti-VHB

<sup>1</sup> Meffre C et al. J Med Virol 2010 ; <sup>2</sup> Larsen C et al. BEHWeb 2010 (1) ;

<sup>3</sup> Zarski JP et al. J Hepatol 2006 ; <sup>4</sup> Leroy V et al.

<sup>5</sup> Marcellin P et al. J Hepatol 2008 ; <sup>6</sup> Bottero J et al. EASL 2012

1. **D'actualiser les données épidémiologiques** pour adapter les stratégies de dépistage et de traitement et éclairer les politiques de santé
2. **De produire des estimations épidémiologiques régionales sur les hépatites B et C** pour permettre une adaptation régionale des mesures
3. **De produire de façon suivie des estimations pour les groupes de populations à risque**
4. Compte tenu des modes de transmission spécifiques du VHB, **de recueillir les données épidémiologiques en prenant en compte l'évolution multiculturelle de la société française**
5. **D'amplifier les efforts pour mieux connaître l'épidémiologie des infections à VHB et VHC dans les DROM et les COM\***

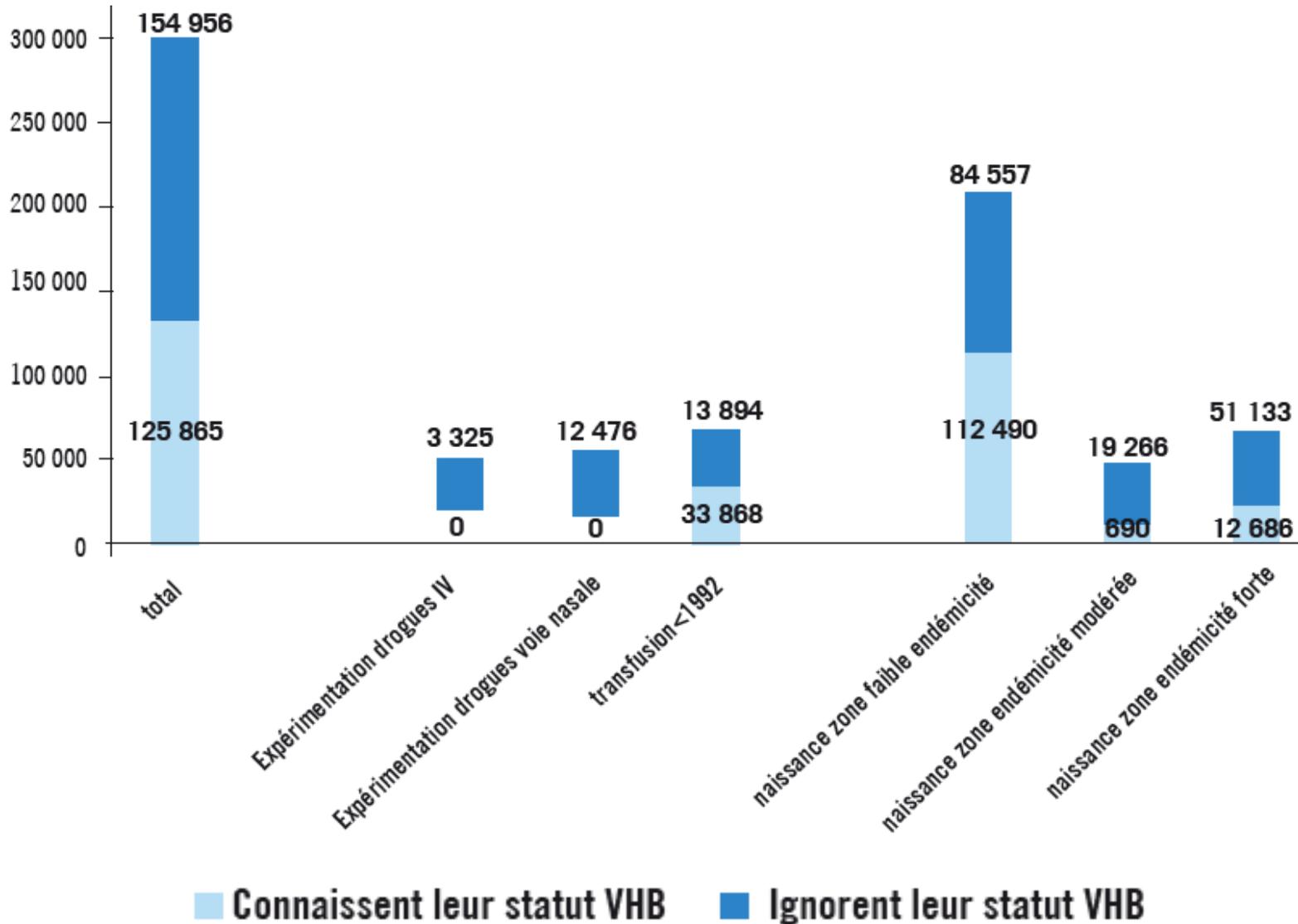
\* Départements et régions d'outre-mer – collectivités d'outre-mer

# DÉPISTAGE

- Les personnes nées ou ayant résidé dans les régions de forte (Afrique subsaharienne, Asie) et moyenne endémicité (DROM-COM, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud).
- L'entourage proche et les partenaires sexuels d'une personne porteuse du VHB.
- Les usagers de drogues par voie intraveineuse ou intranasale.
- Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives.
- Les voyageurs et les personnes amenés à résider dans un pays de forte ou moyenne endémicité.
- Les adultes et enfants accueillis dans les institutions psychiatriques.
- Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou ayant une infection sexuellement transmissible (IST) en cours ou récente.
- Les personnes ayant un tatouage ou un *piercing*.
- Les personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral.
- Les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents.
- Les personnes ayant un risque d'exposition professionnelle.

# Dépistage du VHB

## Epidémie cachée



- TRODs AgHBs  
(Quick Profile™, Vikia™, Determine™)
  - Sensibilité bonne : 90,5% - 96,5%
  - Spécificité très bonne : 99,7% - 100%
  
- TRODS anticorps antiHBs  
(anti-HBs Quick Profile™)
  - Sensibilité faible : 58,3%
  - Spécificité bonne : 97,8%

1. **Poursuivre une stratégie de dépistage ciblée**
2. **Elargir les stratégies de dépistage aux populations suivantes**
  - **Hommes âgés de 18 à 60 ans**
  - **Femmes enceintes dès la 1ère consultation prénatale**
3. **Associer dans tous les cas la recherche des 3 virus VHB, VHC et VIH**
4. **Associer les 3 marqueurs recommandés par l’HAS (AgHBs, anticorps antiHBs et antiHBc) et rembourser intégralement ce test**
5. **Faire que les TRODs développés pour le VHB et le VHC favorisent le dépistage des populations qui ne fréquentent pas les structures médicales classiques**
6. **Conseiller les personnes dépistées dont les tests sont négatifs**

# VACCINATION

### Efficacité démontrée

Diminution de l'incidence des hépatites aiguës B

Diminution de la transmission verticale (séro-vaccination)

Diminution des maladies graves du foie dues au VHB

Diminution du risque de carcinome hépato-cellulaire

## Points-clés

- 1. Le vaccin contre l'hépatite B a montré son efficacité et son innocuité.** La suspicion d'un lien entre ce vaccin et la survenue de maladies démyélinisantes n'a pas été confirmée au terme de nombreuses études indépendantes
- 2. La stratégie de vaccination contre l'hépatite B adoptée en France dans les années 1990 reste adaptée à la situation épidémiologique actuelle** (vaccination des nourrissons, rattrapage des enfants et des adolescents, vaccination des populations à risque)
- 3. Chez le nourrisson, la couverture vaccinale est en très nette augmentation depuis 2008, mais ses taux varient en fonction des régions. Le taux de rattrapage des enfants et des adolescents est très insuffisant**
- 4. Dans les populations exposées à un risque élevé d'infection virale B, les taux de couverture vaccinale restent mal évalués, mais sont globalement insuffisants**

- 1. De promouvoir l'application intégrale des stratégies de vaccination contre l'hépatite B** recommandées en France et confirmées par l'avis du HCSP en 2007
- 2. De poursuivre les efforts de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B,** en réduisant les disparités régionales
- 3. De profiter de tout contact d'un enfant ou d'un adolescent avec un professionnel de santé pour vérifier son statut vaccinal,** et selon les résultats proposer la vaccination
- 4. De profiter de tout contact d'une personne à risque avec un professionnel de santé ou une structure d'accueil dédiée pour vérifier son statut vaccinal,** et selon les résultats proposer la vaccination. Cette action pourrait s'inscrire dans un contrat d'objectifs et de moyens entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et l'état et constituer un objectif de santé publique proposé à chaque médecin

5. **D'assurer la vaccination contre l'hépatite B chez les adolescents avec le soutien des tutelles** par des actions de communication ciblées et adaptées
6. **De renforcer l'accès à la vaccination des personnes à risque d'hépatite B**, avec notamment la mise à disposition gratuite du vaccin dans les lieux de dépistage ou de soins fréquentés par ces personnes
7. **De faire que la vaccination contre l'hépatite B, lorsqu'elle est faite "en ville", actuellement remboursée à 65%, soit prise en charge à 100% par l'Assurance maladie**
8. **De diffuser plus activement les recommandations de vaccination contre l'hépatite B** auprès des médecins généralistes et des spécialistes (formation initiale et médicale continue)

# PREVENTION

## Prévention chez les usagers de drogue

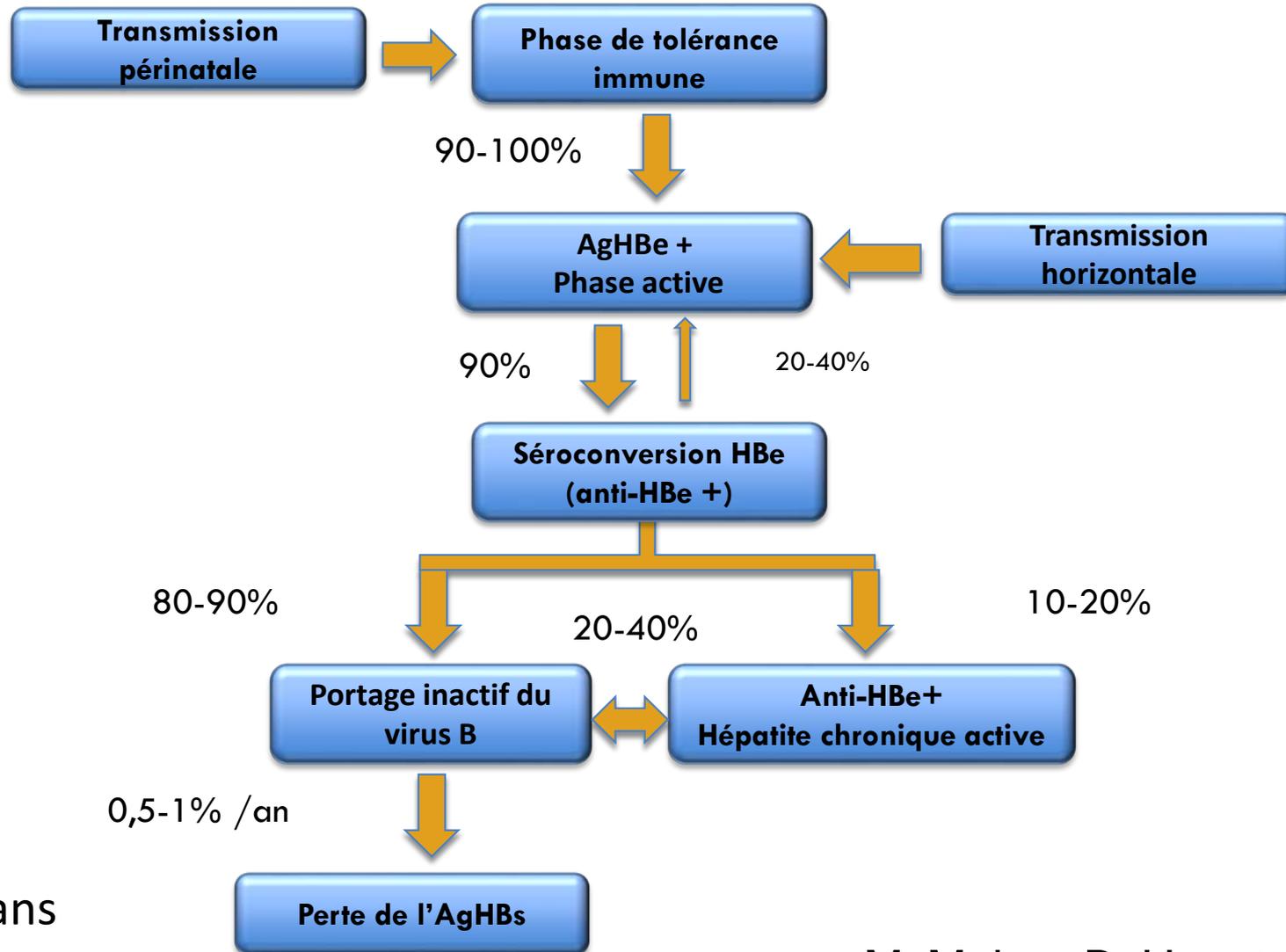
- 1. Réorienter la politique générale de lutte contre les drogues issue de la loi de 1970**, en donnant la priorité aux actions de santé publique
- 2. Déployer sur le terrain les stratégies de réduction des risques chez les UD**
- 3. Proposer une offre de soins globale et coordonnée dans un même lieu fréquenté par les UD**
- 4. Préconiser un traitement le plus précoce possible des UD** en assurant une prise en charge multidisciplinaire
- 5. Améliorer la formation des acteurs en contact avec les UD**
- 6. Soutenir et évaluer certaines approches innovantes**
  - Combinaison des traitements de substitution et dispositifs de réduction des risques
  - Promotion des actions de prévention au passage à l'injection et des alternatives à la voie injectable
- 7. Développer les actions de réduction des risques en milieu pénitentiaire**

### Prévention en dehors de l'usage de drogue

1. **Faire évoluer la déclaration obligatoire de l'hépatite B aiguë**
2. **Mettre en œuvre une politique de rattrapage de la vaccination contre le VHB chez les professionnels de santé**
3. **En cas de suspicion de contamination après un acte invasif, réaliser systématiquement une investigation incluant un audit des pratiques**
4. **Prendre en compte les données sérologiques obtenues après un AES**
5. **Faire un audit des pratiques et du respect du décret qui fixe les conditions d'hygiène et de salubrité relative aux gestes de tatouage et de piercing**
6. **Chez les personnes détenues, poursuivre les efforts de dépistage et d'éducation sur les facteurs de risque de contamination**
7. **Poursuivre et amplifier les efforts d'éducation des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes**

# PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

# Portage chronique de l'AgHBs



30-50 ans

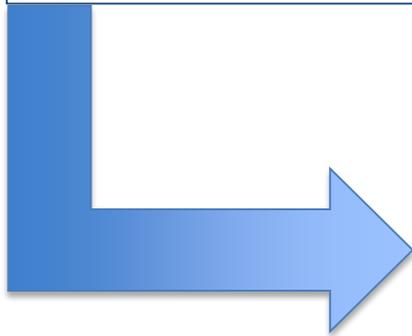
## Pourquoi traiter ?

↘ progression de la fibrose  
Régression de la fibrose et de la cirrhose

Autres indications

↘ progression de la fibrose

Régression de la fibrose et de la cirrhose



Amélioration du pronostic :

- ↘ risque de cancer
- ↘ risque de décompensation
- ↘ morbi-mortalité
- ↗ qualité de vie

## 1-Prévention du carcinome hépatocellulaire

### Méta-analyse

12 études

Interferon  
n/N

Placebo / no treatment  
n/N

RR (fixed)  
95% CI

RR (fixed)  
95% CI

Years of  
follow-up

Total (95% CI) 1292 1450 0.66 [0.48, 0.89]

Total events: 59 (Interferon), 131 (Placebo/no treatment)

Test for heterogeneity:  $\chi^2 = 14.16$ ,  $df = 11$  ( $P = 0.22$ ),  $I^2 = 22.3\%$

Test for overall effect:  $Z = 2.75$  ( $P = 0.006$ )

0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000

Favours interferon Favours placebo / no treatment

5 études

Nucleotide/side  
analogues  
n/N

Placebo /  
no treatment  
n/N

RR (random)  
95% CI

RR (random)  
95% CI

Years of  
follow-up

Total (95% CI) 1267 1022 0.22 [0.10, 0.50]

Total events: 32 (Nucleotide/side analogues), 120 (Placebo/no treatment)

Test for heterogeneity:  $\chi^2 = 12.57$ ,  $df = 4$  ( $P = 0.01$ ),  $I^2 = 68.2\%$

Test for overall effect:  $Z = 3.65$  ( $P = 0.0003$ )

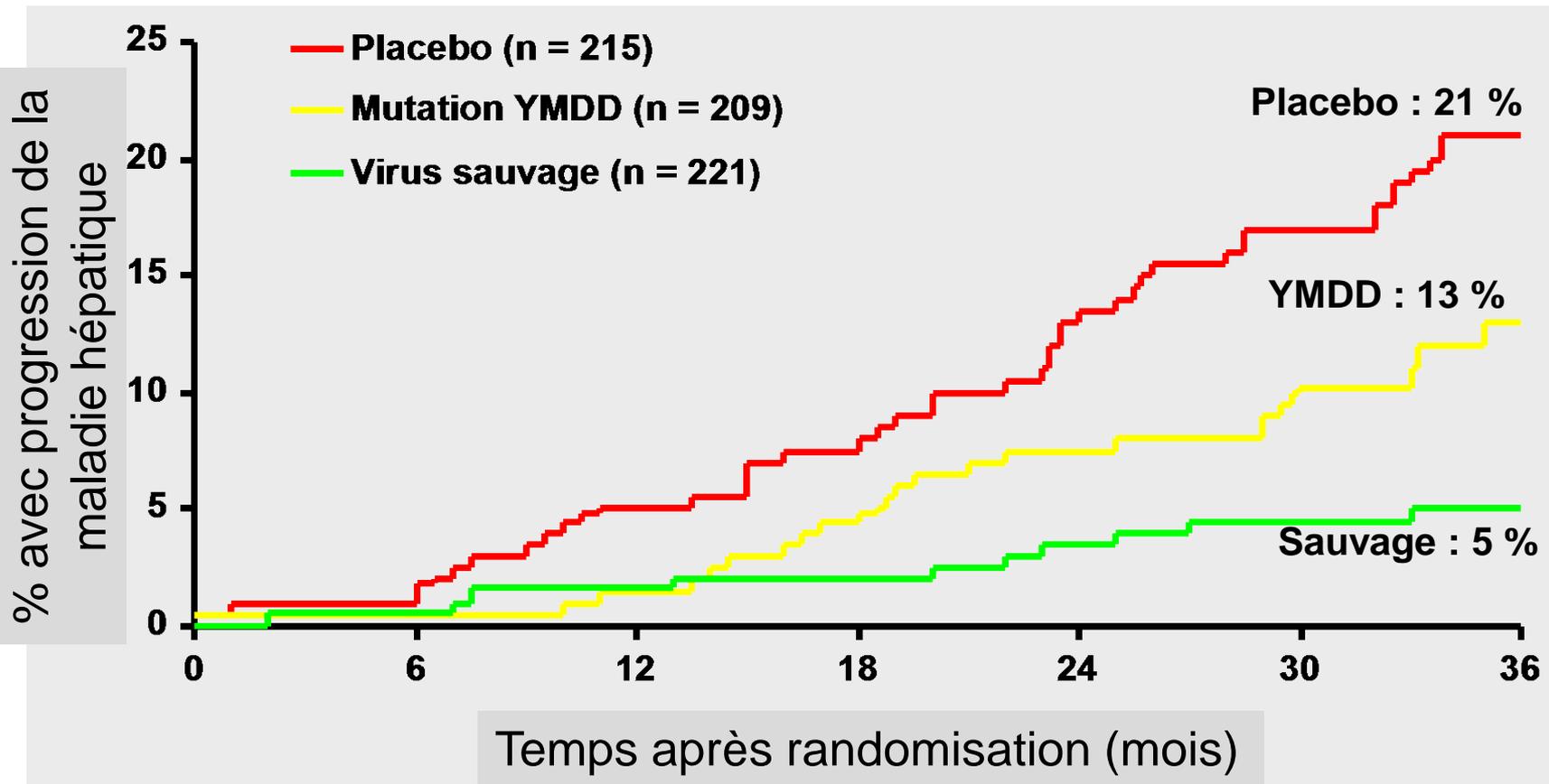
0.01 0.1 1 10 100

Favours Favours  
nucleotide/side analogues placebo / no treatment

# Pourquoi traiter ?

## 2-Prévention des complications

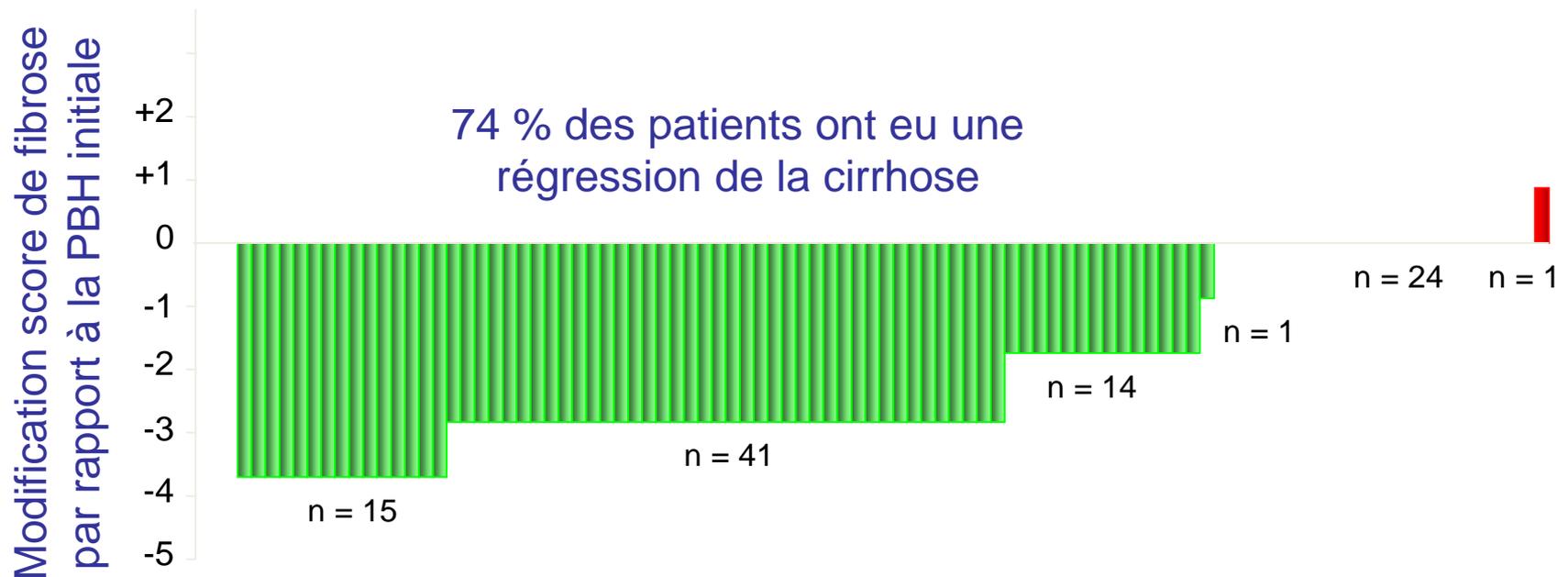
Traitement par Lamivudine : effet de la survenue d'une mutation de résistance



# Pourquoi traiter ?

## 3-Régression de la cirrhose

- 348 patients AgHBs + traités par Ténofovir (ou ADV / TDF) pendant 5 ans
- 96 patients cirrhotiques (Ishak  $\geq 5$ ) : PBH initiale / après 5 ans de traitement



- En analyse multivariée : régression de cirrhose associé à IMC

Marcellin et al. AASLD 2011

Afdhal et al. EASL 2012

## Qui traiter et qui ne pas traiter ?

- Indication de traitement repose essentiellement sur :
  - Transaminases
  - ADN-VHB
  - Fibrose (et activité) de la maladie hépatique
- Evaluation de la gravité de la maladie du foie
- Evaluation de la balance bénéfice / risque

# COMMENT TRAITER ?

17<sup>e</sup>  
26-27  
MARS

FORUM NATIONAL

HEPATITES VIRALES  
& MALADIES DU FOIE



## PEG-IFN versus Analogues

	<b>PEG-IFN</b>	<b>Analogues</b>
<b>Avantages</b>	Durée limitée Absence de résistance Taux élevé de séroconversion	Puissance anti-virale forte Bonne tolérance Voie orale
<b>Inconvénients</b>	Puissance anti-virale faible Mauvaise tolérance Voie injectable	Durée indéfinie Risque de résistance Taux faible de séroconversion

## Traitement par analogues

≈100%

ADN-VHB  
< 10 – 15 UI/ml

↓ activité  
histologique

↓ fibrose  
Régression cirrhose

Prévention des  
complications

Temps de traitement par analogues

1. Observance
2. Tolérance à long terme

1. **Évaluer l'atteinte hépatique avant toute décision thérapeutique** en raison des effets indésirables et/ou de la durée des traitements actuellement disponibles
2. **Informers les médecins généralistes et tous les médecins prescripteurs de traitements immunosuppresseurs sur le risque de réactivation** chez tout patient ayant un marqueur sérologique de l'hépatite B
3. **Préciser la place de la quantification de l'Ag HBs** dans l'évaluation de la maladie et le suivi du traitement
4. **Promouvoir des recherches cliniques ayant pour objectif de limiter les durées de traitement par les analogues nucléos(t)idiques** (combinaison séquentielle de ces analogues à l'interféron)
5. **Préciser les modalités de prise en charge et de suivi des patients immunotolérants**
6. **Du fait de l'absence d'éradication du génome viral (ADNccc), poursuivre la recherche fondamentale et la recherche clinique avec pour objectif de trouver des traitements curatifs du VHB (« HBV cure »)**