

Nouveautés Hépatite B



Journée d'hépatologie
AFEF- STGE
2 avril 2016



Leila SAFER
Hichem LOGHMARI – Arwa GUEDICHE
CHU Monastir

Synthèse des nouvelles recommandations

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Hepatology. 2016 Jan;63(1):261-83

APASL : Asian Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B

Hepatol Int (2016) 10: 1-98

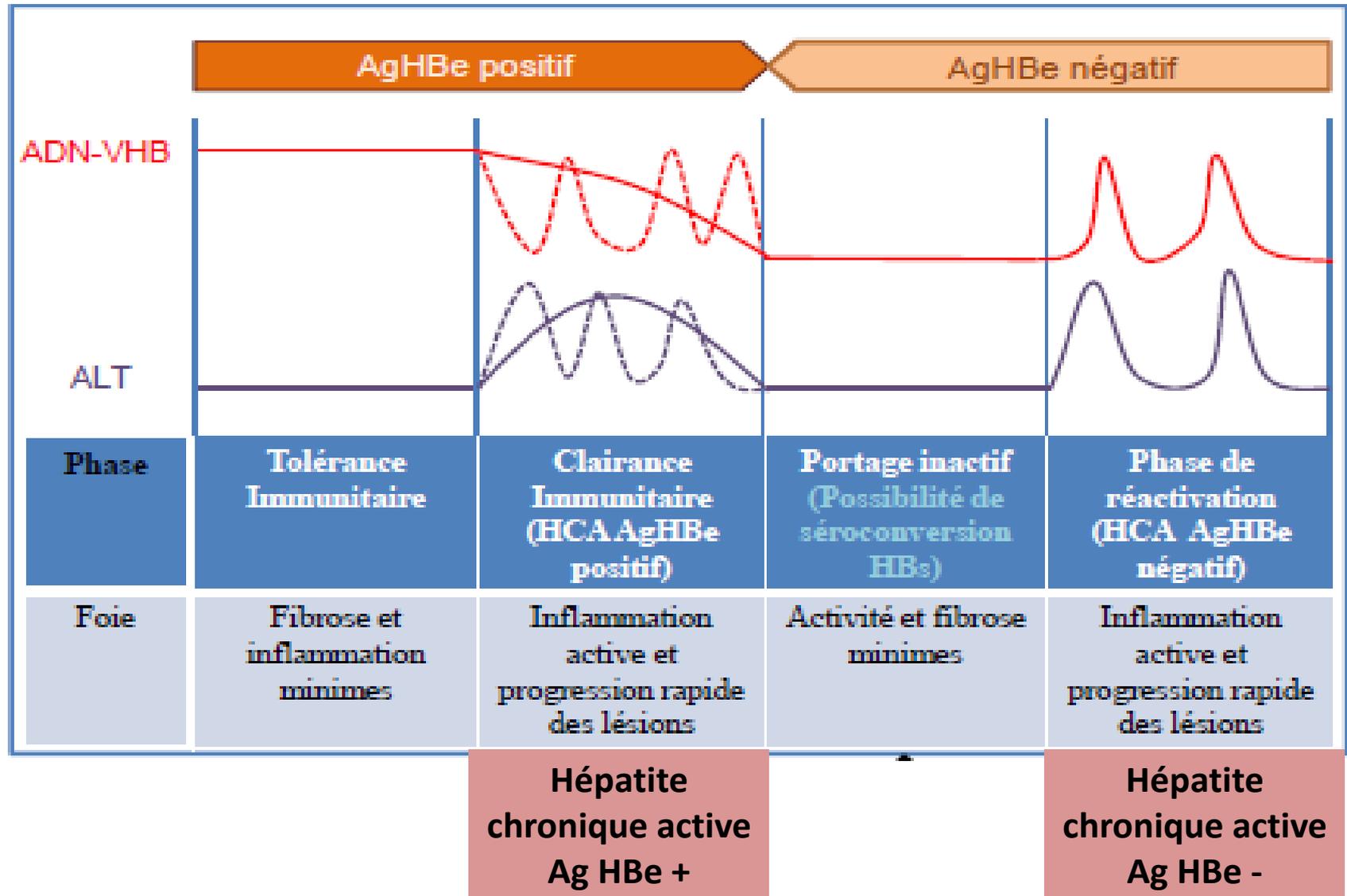
AGA : Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy

Gastroenterology 2015 Jan;148(1):215-9

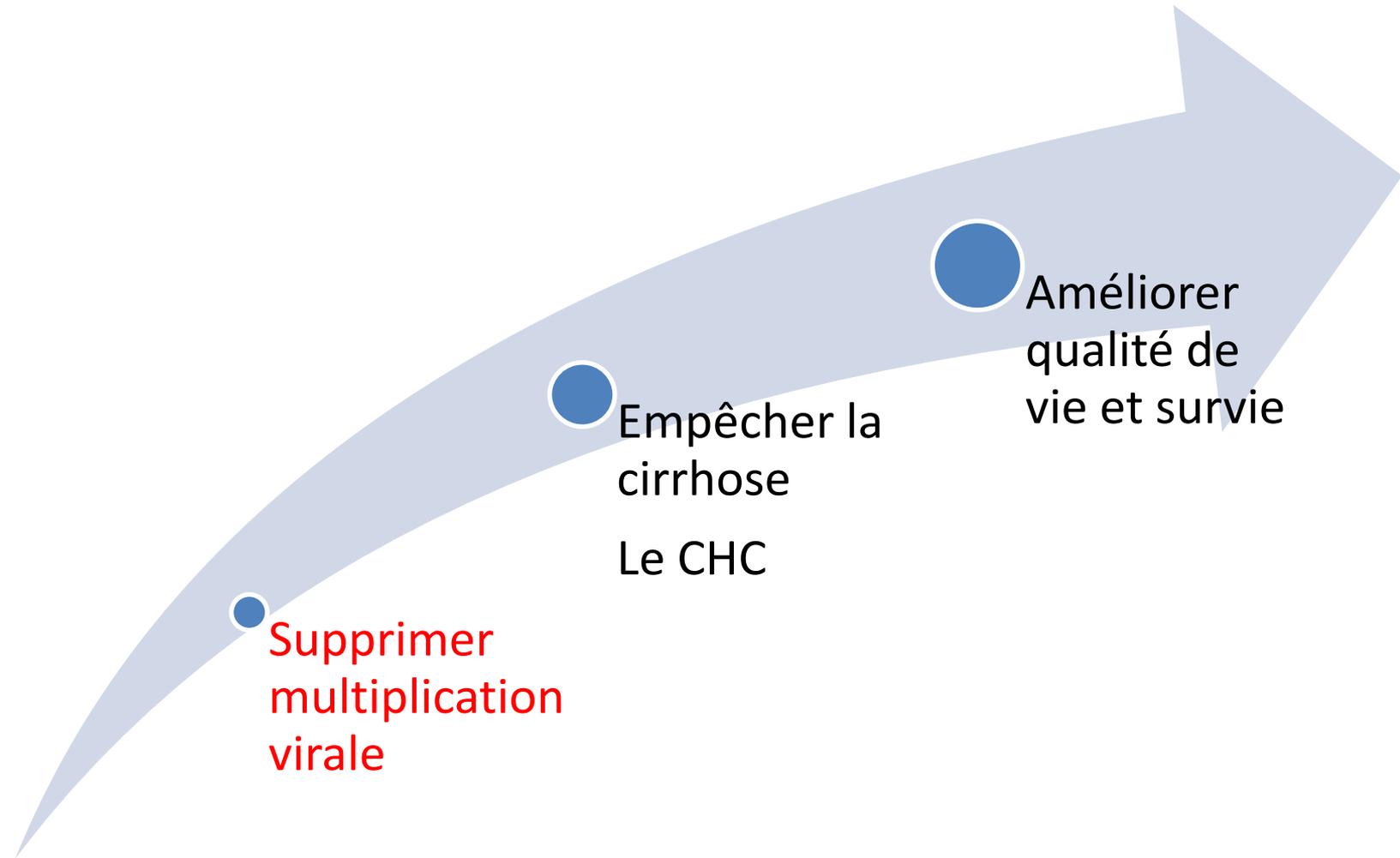
Hépatite virale B

- 1- Indications thérapeutiques
- 2- Durée du traitement par Analogues
- 3- Gestion d'une réponse sub-optimale
- 4- Tolérance des NUC dernière génération
- 5- Traitement HCB au cours de la grossesse
- 6- Traitement HCB chez l'enfant
- 7- Traitement préemptif

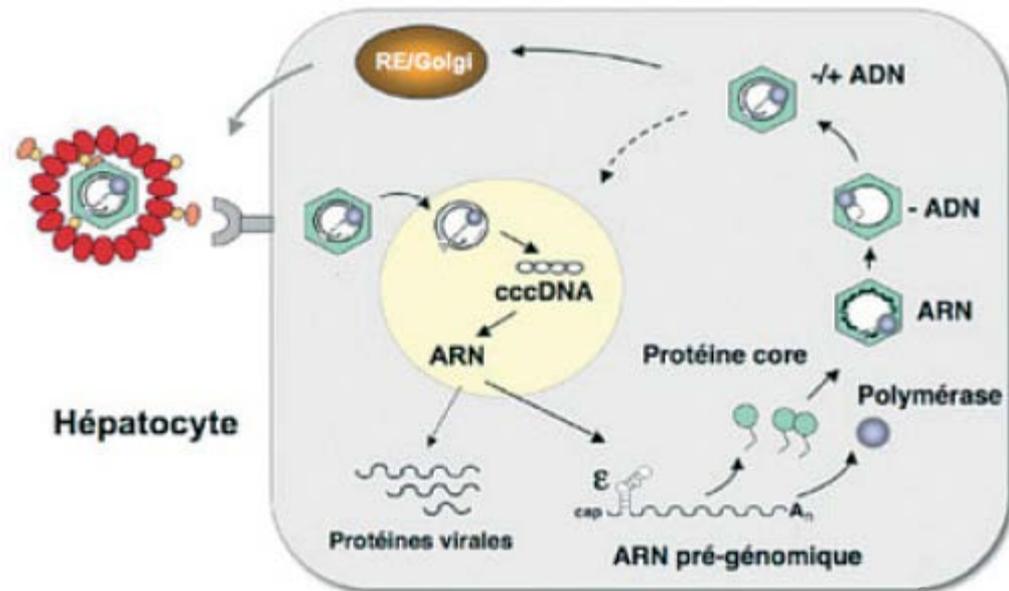
Les phases de l'infection chronique par le VHB



Traitement antiviral : Objectifs



- Pas de guérison : L'infection virale B ne peut être complètement éradiquée (DNA circulaire fermé de façon covalente (cccDNA) dans le noyau des hépatocytes infectés
- Ce qui explique le risque de réactivation



Traitement antiviral : But

- 1 Perte soutenue de l'AgHBs avec ou sans Ac HBs (A1)
- 2 Induction d'une rémission virologique complète et durable **après arrêt** du traitement (A1)
- 3 Rémission virologique soutenue **sous** traitement antiviral prolongé (A1)

Médicaments approuvés chez l'adulte (FDA)

Peg-IFN-2a	180µg/semaine
NUC 1^{ème} génération	
Lamivudine	100 mg/jour
Adéfovir	10 mg/jour
Telbivudine	600 mg/jour
NUC 2^{ère} génération	
Entécavir	0,5 ou 1 mg/jour
Ténofovir	300 mg/jour

Indications du traitement antiviral

- ALAT

AASLD : 30 UI/L homme
19 UI/L femme

- ADN VHB

Indétectable :
< 12 UI/mL

- Sévérité de la maladie

Fibroscan - score APRI
> 8 Kpa - ≥ 1,5
PBF

Lésions significatives : > A1 ou > F1

Qui ne faut-il pas traiter ?

Immuno-tolérant : simple surveillance

- Patient de moins de 30 ans
- Charge virale élevée ($> 10^6$ UI/mL)
- Transaminases normales

AASLD

- ✓ ALAT/ 6 mois
- ✓ Traitement :
 - ✓ âge > 40 ans
 - ✓ ALAT : N
 - ✓ DNA ≥ 1000000 UI/mL
 - ✓ PBF : lésions significatives

APASL

- ✓ Evaluation non invasive de fibrose
- ✓ ALAT / 3 mois

HC inactive : simple surveillance

HC peu
réplivative

Ag HBs < 1000
ADN VHB < 2000

- Absence de symptôme clinique
- Transaminases normales
- AgHBe -
- ADN-VHB < 2000 UI/mL

Qui traher ?

Cirrhose décompensée (AASLD-APASL)

HBV DNA détectable

Dysfonction hépatique significative :
Bi I >2,5 N ou baisse du TP ou INR < 1,5
OU complication / ascite , encéphalopathie

- Ténofovir, Entécavir (1mg) : préférés
- A vie

Ajuster doses à la fonction rénale
Acidose lactique / Entécavir et MELD >20

Cirrhose compensée

PBF **OU** Fibroscan ≥ 11 kPa **OU** APRI ≥ 2

Indication au Traitement antiviral :

EASL 2012 - AASLD 2015 : ADN VHB détectable

APASL 2016 : ADN > 2000 UI/mL

- Peg INF n'est pas CI
- Ténofovir, Entécavir préférés / NUC de 1^{ère} génération

Hépatite chronique active

AASLD 2016

ADN > 2000 AgHBe -
> 20 000 AgHBe+
Avec

ALAT > 2N **OU**
PBF > A1 ou F1

APASL 2016

ADN > 2000 AgHBe -
> 20 000 AgHBe +
Avec

ALAT > 2N **ET**
lésions significatives
(PBF, fibroscan, APRI)

EASL 2012

Ag HBe +, Ag HBe -

ADN > 2000
PBF > A1 ou F1

ADN > 20000
ALAT > 2N

Traitement par
IFN Peg, ETV ,TDV

Réactivation sévère (APASL)

ADN VHB ≥ 2 log / état de base

ou

ADN VHB (≥ 100 UI/mL) / indétectable

ou

ADN VHB ≥ 20000 UI/mL

Cytolyse $> 5N$ ou
 > 3 x taux initial

Analogues à initier sans retard
(ne pas attendre résultat ADN VHB)

Transplantation à considérer si :

- ✓ MELD > 30
- ✓ \searrow ADN VHB de moins de 2 log (mauvais Pc)

Hépatite aigue (APASL)

✓ Indications Traitement antiviral :

HA fulminante

HA sévère (C2)

HA prolongée (Symptômes > 4 sem)

✓ Choix : Tous les analogues en monothérapie (C2)

✓ Durée : jusqu'à perte de l'Ag HBs (C2)

EASL 2012

Au moins 3 mois après séroconversion HBs ou

Au moins 12 mois après séroconversion HBe

sans perte de l'Ag HBs (C2)

✓ Dg différentiel difficile avec réactivation HCB → Analogues (A1)

Quelle est la durée optimale du traitement par NUC ?

Durée du traitement après séroconversion HBe

Hépatite chronique active

- Jusqu'à 12 mois après séroconversion
(AASLD 2009 : jusqu'à perte AgHBs)
- Une durée de 3 ans est préférable
(C1 APASL 2016)

Durée du traitement : Hépatite chronique active AgHBe (-)

- Indéfinie
- L'arrêt peut être envisagé après perte de l'AgHBs

APASL
(B1)

- Après séroconversion HBs ou 12 mois après perte AgHBs

-Après 2 ans d'un ADN VHB indétectable documenté sur 3 occasions espacées de 6 mois

Durée du traitement : Cirrhose compensée

- Arrêt déconseillé
- L'arrêt peut être envisagé si perte de l'AgHBs, moyennant un monitoring attentif (A1)

Maladie rénale et osseuse chez les personnes traitées par Entécavir ou Ténofovir

RECOMMANDATIONS DE L'AASLD

L'AASLD suggère l'absence de préférence entre l'Entécavir et le Ténofovir par rapport aux risques à long terme de complications rénales et osseuses.

Insuffisance rénale
Hypophosphatémie
Ostéopénie

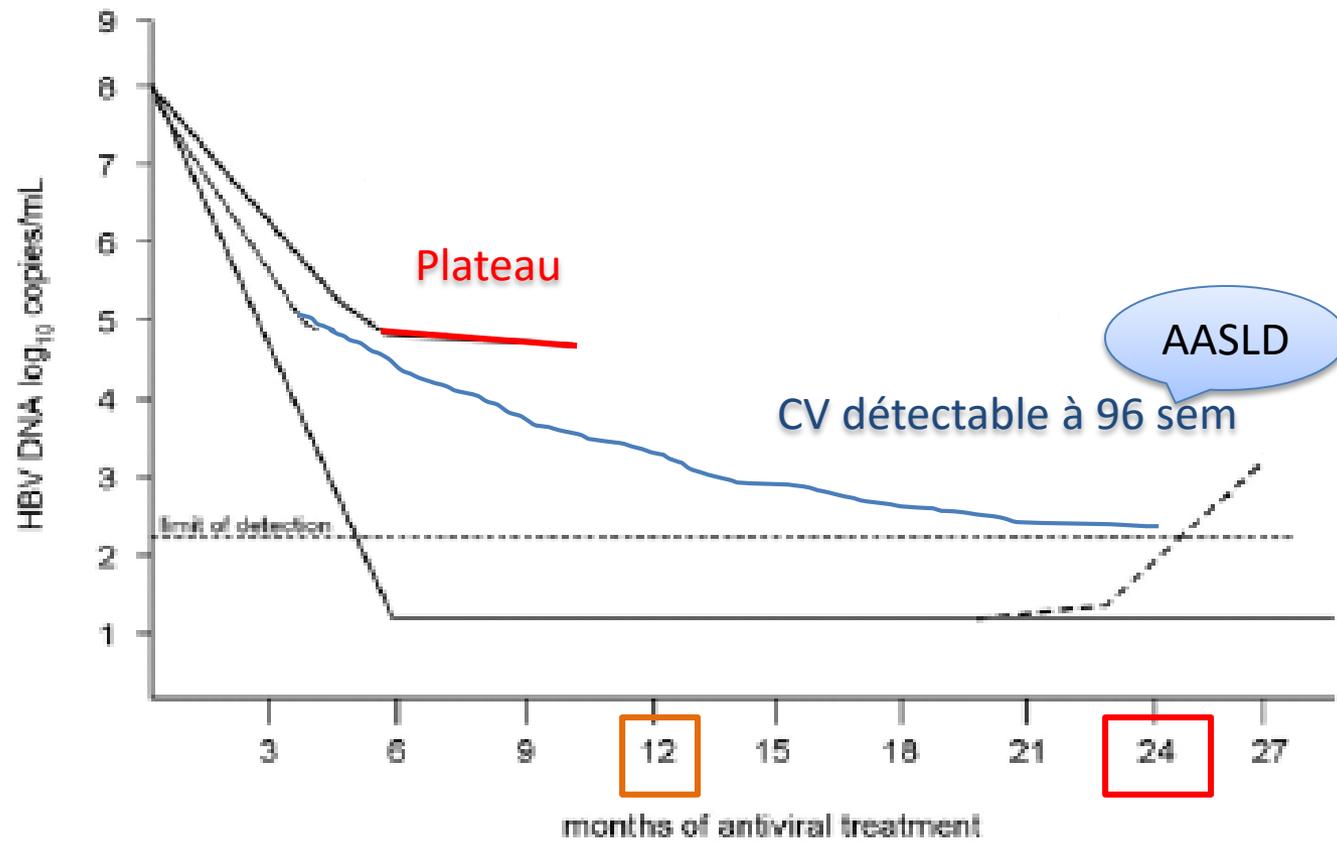
Evaluer la fonction rénale et la présence d'une atteinte tubulaire avant et pendant le traitement : OUI

Evaluer la DMO / Ténofovir : NON

La posologie des analogues nucléot(s)idiques devrait être ajustée à la fonction rénale

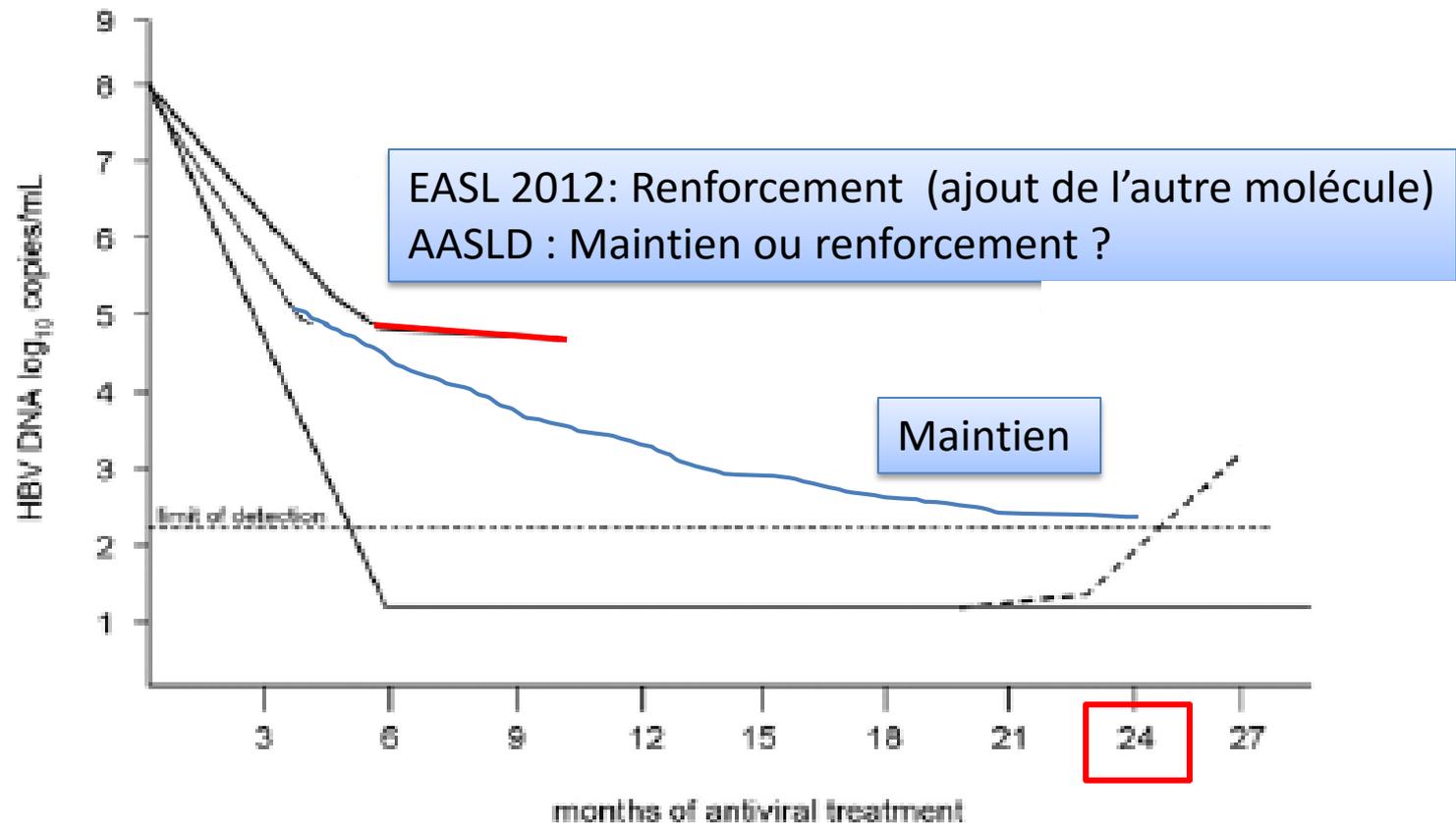
**Faible virémie persistante sous traitement par
Entécavir ou Ténofovir**

Faible virémie persistante < 2000 UI/mL



Faible virémie persistante < 2000 UI/mL

1- Examiner la compliance ++

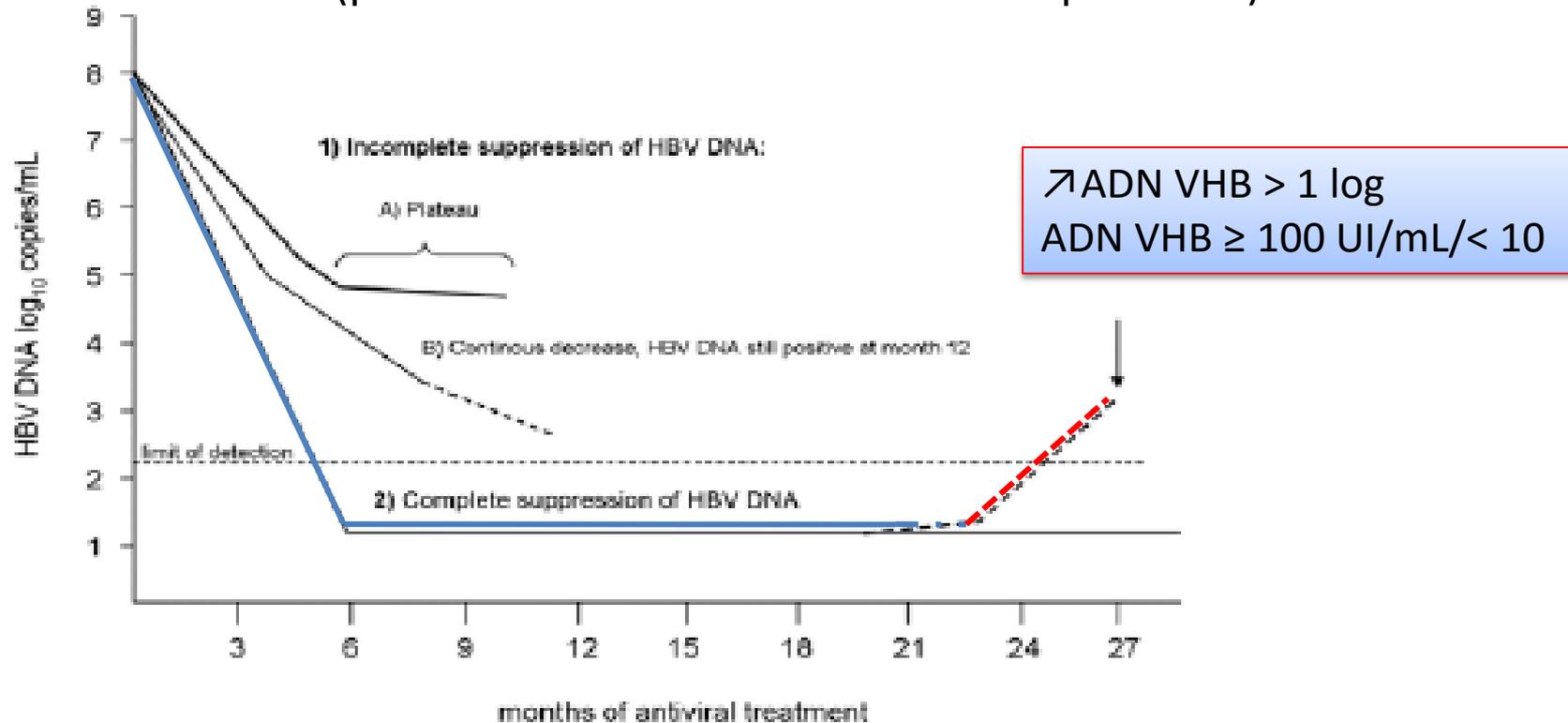


**Rebond virologique sous
Entécavir ou Ténofovir**

Rebond virologique

1- Confirmer ces résultats ++
Examiner la compliance +++

2- Changement OU Ajout de TDF
(pas suffisamment de données comparatives)



Traitement HCB au cours de la grossesse

Traitement de l'HVB au cours de la grossesse

- Réduire le risque de transmission MF:
 - Telbuvudine, Ténofovir (catégorie B)
 - ADN VHB $> 10^{6-7}$ UI/mL (EASL , APASL)
 > 200000 UI/mL (AASLD)
 - A partir de 28- 32 semaines de gestation
 - Arrêté en postpartum (dans les 3 mois)
 - Allaitement déconseillé sous analogues
- Chez une femme enceinte qui nécessite un traitement antiviral, le **Ténofovir** est le med de choix (APASL ,B1)

Traitement HCB chez l'enfant

Traitement de l' HCB chez l'enfant (< 18 ans)

Indications :

AASLD

Ag HBe (+) **et** ALAT > N (2 chiffres) **et** ADN détectable

APASL

ALAT > 2N persistante
et ADN VHB > 20000 Ag HBe+ , ADN VHB > 2000 Ag HBe -

Période d'observation ++

PBF non nécessaire

APASL

PBF si ces conditions ne sont pas bien remplies
Considérer le traitement chez les enfants avec lésions significatives

Médicaments approuvés chez l'enfant (FDA)

Médicament	Age	Dose
IFN- α -2 b	≥ 1 an	6 Million UI/m ² 2x/sem 24 sem
Lamivudine	≥ 2 ans	3 mg/kg/j max 100mg
Adéfovir	≥ 12 ans	10 mg/j
Entécavir	≥ 2 ans	Dose / poids
Ténofovir	≥ 12 ans	300 mg/j

Stratégies thérapeutiques chez l'enfant (APASL)

- **Traitement de durée limitée (INF) : Ag HBe+ et ALAT \uparrow (A1)**
- Ag HBe + sans séroconversion, Ag HBe- , cirrhose: traitement prolongé par NUC (B1) :

Ténofovir et Entécavir sont dans ces cas les médicaments de 1^{ère} ligne (A1)

Prévention et traitement de la réactivation virale B au cours du traitement par immunosuppresseurs

AGA

Stratification du risque

Risque élevé (Prévalence de réactivation >10%)

AgHBs + ou AgHBs -
/ antiHBc +

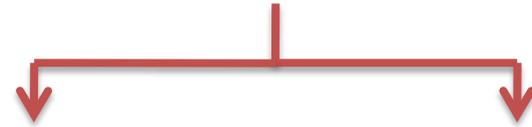


Rituximab (ou équivalent)



Traitement préemptif \geq à
12 mois après l'arrêt des
immunosuppresseurs

AgHBs + et antiHBc +



Traitement par les dérivés
des anthracyclines
(Doxo ou Epi-rubicine)

Corticothérapie à dose
 ≥ 10 mg/j d'une durée
 ≥ 4 semaines



Traitement préemptif d'une durée d'au moins
6 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs

Risque modéré (Prévalence de réactivation : 1-10%)

AgHBs + ou AgHBs - / antiHBc +

AgHBs + et
antiHBc +

AgHBs - et
antiHBc +

AntiTNF alpha

Infliximab
Adalimumab
Etanercept,
Certolizumab

Autres inhibiteurs des cytokines

Abatacept
Ustekinumab
Natalizumab
Vedolizumab

Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Imatinib
Nilotinib

Corticothérapie
à dose < 10 mg/j
d'une durée
≥ 4 semaines

*Dérivés des
anthracyclines
Doxorubicine
Epirubicine
*Corticothérapie
à dose ≥ 10 mg/j
d'une durée
≥ 4 semaines

Traitement préemptif d'une durée d'au moins **6 mois** après l'arrêt des immunosuppresseurs

Risque faible (Prévalence de réactivation <1%)

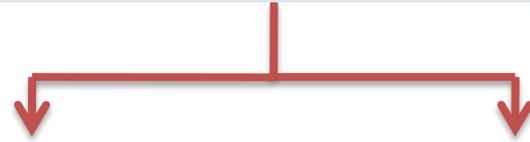
AgHBs - / antiHBc +



Corticothérapie à dose
< 10 mg/j d'une durée
≥ 4 semaines



AgHBs + ou AgHBs - et antiHBc +



*Corticothérapie intra-
articulaire .
* Corticothérapie voie
générale ≤ à 1 semaine



Immunosuppresseurs
traditionnels
*AZA , **6 MP, ◆ MTX



Pas de traitement préemptif de la réactivation virale B

*AZA : Azathioprine ; ** 6MP: 6 Mercaptopurine ; ◆MTX : Methotrexate

Ne pas tenir compte du statut Anti HBs du patient pour guider le traitement préemptif



En préemptif : l'usage des analogues à haute barrière de résistance est plus recommandé que la Lamivudine

Alternative au traitement préemptif:
surveillance charge virale et traitement précoce

Pas de recommandation de l'AGA

Réactivation → traitement par analogues à
haute Barrière de résistance

Dépistage des marqueurs HB :
Ag HBs et Anti HBc (avec ADN VHB si +)
avant toute immunosuppression à risque
haut ou **modérée**

CONCLUSIONS

- 1- Pas d'avancées réelles sauf meilleures options chez l'enfant
- 2- Très peu d'indications actuelles aux NUC 1^{ère} génération
- 3- Guidelines adaptés aux réalités locales
- 4- Nécessité de :
 - Réviser le consensus national de 2013 (moyens non invasifs ++)
 - Défendre la nécessité du TÉNOFOVIR
- 5- *RBP : outils précieux permettant de tenir à jour nos connaissances mais ce n'est pas évident (moyens) ni indispensable (convictions) de les intégrer dans notre pratique quotidienne.*



Evidence grading (Adapted from the GRADE System)

	Notes	Symbol
Grading of evidence		
High quality evidence	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate quality evidence	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low or very low quality evidence	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is uncertain	C
Grading of recommendation		
Strong recommendation warranted	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1
Weaker recommendation	Variability in preferences and values, or more uncertainty, more likely a weak recommendation is warranted. Recommendation is made with less certainty; higher cost or resource consumption	2

Management of HBV Resistance

Lamivudine resistance	<ul style="list-style-type: none"> • Add tenofovir Or switch to ténofovir (B1)
Adefovir resistance	<ul style="list-style-type: none"> • Switch to tenofovir and add a second drug <ul style="list-style-type: none"> • If N236T, add lamivudine, entecavir* or telbivudine* or switch to Truvada • If A181V/T, add entecavir* or switch to Truvada (C2)
Telbivudine resistance	<ul style="list-style-type: none"> • Add tenofovir*
Entecavir resistance	<ul style="list-style-type: none"> • Add tenofovir* (C1)
Tenofovir resistance**	<ul style="list-style-type: none"> • Do genotyping and phenotyping in an expert lab to determine the cross-resistance profile • Add entecavir*, telbivudine*, lamivudine or switch to Truvada (C2)

*the long-term safety of these combinations is unknown

**not seen so far

(EASL CPGs: Management of chronic hepatitis B; J Hepato) 2009;50:227-42)

AASLD (Lok 2007, Lok 2009)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT \leq2x ULN + biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT >2x ULN. Observe for 3-6 months and treat if no spontaneous HBeAg loss • HBeAg(-): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT >2x ULN <p>Consider biopsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT >2x ULN + compensated • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT 1-2x ULN + age >40 years or family history of HCC • HBeAg(-): HBV DNA >2000-20,000 IU/mL + ALT 1-2x ULN
APASL (Liaw 2012)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All patients: HBV DNA detectable + advanced fibrosis/cirrhosis • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT >2x ULN + impending/ overt decompensation • HBeAg(-): HBV DNA >2,000 + ALT >2x ULN + impending/ overt decompensation
EASL (EASL 2012)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV DNA >2000 IU/mL + moderate to severe necroinflammation and/or ALT > ULN • HBV DNA >20,000 IU/mL, ALT >2x ULN without liver histology
Belgian (Colle 2007)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT >2x ULN (or moderate/severe hepatitis on biopsy) • HBeAg(-): HBV DNA \geq2,000 IU/mL and elevated ALT <p>Consider biopsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluctuating or minimally elevated ALT (especially in those older than 35-40 years)
Dutch (Buster 2008)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBeAg(+) and HBeAg(-): HBV DNA \geq20,000 IU/mL and ALT \geq2x ULN or active necrotic inflammation • HBeAg(-): HBV DNA \geq2000-20,000 IU/mL and ALT \geq2x ULN (and absence of any other cause of hepatitis)
German (Cornberg 2011)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV DNA >2000 IU/mL + minimal inflammation/low fibrosis or ALT elevation
Italian (Carosi 2011)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT > ULN and/or METAVIR \geq F2 or Ishak \geq S3 • HBeAg(-): HBV DNA >2000 IU/mL + ALT > ULN and/or METAVIR \geq F2 or Ishak \geq S3 <p>Consider biopsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • when fibrosis is suspected by non-invasive evaluation
Turkish TASL (Akarca 2008)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV DNA >2000 IU/mL + histological fibrosis >2 • HBV DNA >20,000 IU/mL + any histological finding + ALT >2x ULN
Korean (KASL 2012)	<p>Consider treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBeAg(+): HBV DNA >20,000 IU/mL + ALT >2x ULN or ALT 1-2x ULN and moderate-to-severe degree of inflammation or periportal fibrosis • HBeAg(-): HBV DNA >2000 IU/mL + ALT >2x ULN or ALT 1-2x ULN and moderate-to-severe degree of inflammation or periportal fibrosis