

L'Hépatite B en France en 2005 - Aspects pratiques

Résumé de la conférence du Pr. Patrick Marcellin (Hôpital Beaujon, Clichy) du 2 novembre 2005

Depuis de nombreuses années, le seul écho médiatique de l'hépatite B a quasiment été la polémique concernant le vaccin, occultant les autres aspects de cette maladie. Les nouvelles données épidémiologiques, virologiques et thérapeutiques justifient une mise au point sur cette maladie plus fréquente qu'on ne le supposait, dont les formes chroniques, susceptibles d'évoluer vers la cirrhose, peuvent bénéficier des progrès thérapeutiques récents.

Des mesures spécifiques à l'hépatite B sont prévues dans le prochain programme national de lutte contre les hépatites qui doit être prochainement renouvelé pour la période 2006-2008.

1. Epidémiologie

1.1. Fréquence

Une étude récente, dont les résultats détaillés peuvent être consultés sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire, portant sur plus de 14000 assurés sociaux de plus de 80 ans a permis d'estimer dans la population vivant en France

Pour plus de détail voir : [Lien hépatites virales épidémiologie incidence-prévalence](#)

- A 8,2% environ le pourcentage de porteurs d'anticorps anti-HBc. Ces anticorps témoignent d'un antécédent de contact avec le virus de l'hépatite B (VHB), suivi ou non de guérison (rappel : les anticorps anti-HBc ne peuvent apparaître qu'après contact avec le VHB. Ils ne sont pas induits par la vaccination qui entraîne uniquement l'apparition des anticorps anti-HBs). Les anticorps anti-HBc sont présents en cas d'antécédent d'hépatite B aiguë guérie, et également chez les porteurs chroniques du VHB

Pour plus de détail voir : [Lien hépatites virales tests de laboratoire-mode d'emploi](#)

- A 0,68% (environ 300.000 en nombre absolu) le pourcentage de porteurs chroniques du VHB (Antigène HBs présent), prévalence nettement supérieure au taux antérieurement supposé, sans base scientifique fiable, de 0,2 à 0,4%. Dans la région Nord-Est, qui influait dans cette étude la Picardie, la prévalence de l'Ag HBs est la plus élevée : 1,2%

1.2. Gravité

Le taux de mortalité liée à l'hépatite B est mal connu. Elle est due à

- La possibilité d'évolution fulminante à la phase d'hépatite aiguë. L'hépatite B représente la troisième cause de transplantation hépatique pour hépatite fulminante
- Le risque d'évolution des formes chroniques vers la cirrhose et ses complications, et le carcinome hépatocellulaire. Cirrhose ou carcinome hépatocellulaire secondaires à une hépatite B sont à l'origine de 10% des indications de transplantation hépatique

1.3. Modes de transmission en France

1.3.1. Rares ou très rares actuellement

1.3.1.1. Transmission verticale :

Le risque de transmission mère-enfant, au moment de la naissance est très faible en raison

- du dépistage systématique de l'Ag HBs en fin de grossesse, et de la protection par séro-vaccination des nouveau-nés de mère porteuse du VHB. Il faut insister sur l'importance de ces mesures qui malheureusement ne sont pas appliquées de façon exhaustive.
- du pourcentage relativement faible des porteurs chroniques du VHB par rapport aux pays endémiques où ce mode de transmission est majoritaire. Une infection du nouveau né a pratiquement 100% de risque d'évolution chronique ; cette situation rare en France est fréquemment rencontrée dans les pays de forte endémie. Quand une infection chronique par le VHB est découverte chez un patient originaire d'une zone de forte endémie, une enquête familiale est nécessaire, la contamination verticale très probable entraînant un risque élevé d'infection chez d'autres membres de la famille [rajouter carte de l'endémie en lien](#)

1.3.1.2. Transmission intra-familiale :

Ce risque est très faible en France

1.3.1.3. Contamination professionnelle :

Grâce à l'obligation de vaccination pour le personnel soignant, les cas de contamination professionnelle par le VHB sont devenus exceptionnels.

1.3.1.4. Contamination transfusionnelle :

Les précautions prises pour la sélection des donneurs, et le dépistage systématique de l'Antigène HBs, font que ce risque peut actuellement être considéré comme nul.

Pour plus de détail voir : hépatites virales, épidémiologie, mode de transmission, transfusion (mise à jour en ligne courant décembre)

1.3.2. Modes de transmission actuels

Usage de drogue intraveineux : 20%

Contamination parentérale autre : 10%

Tatouage, piercing, transmission nosocomiale ou professionnelle ancienne.....

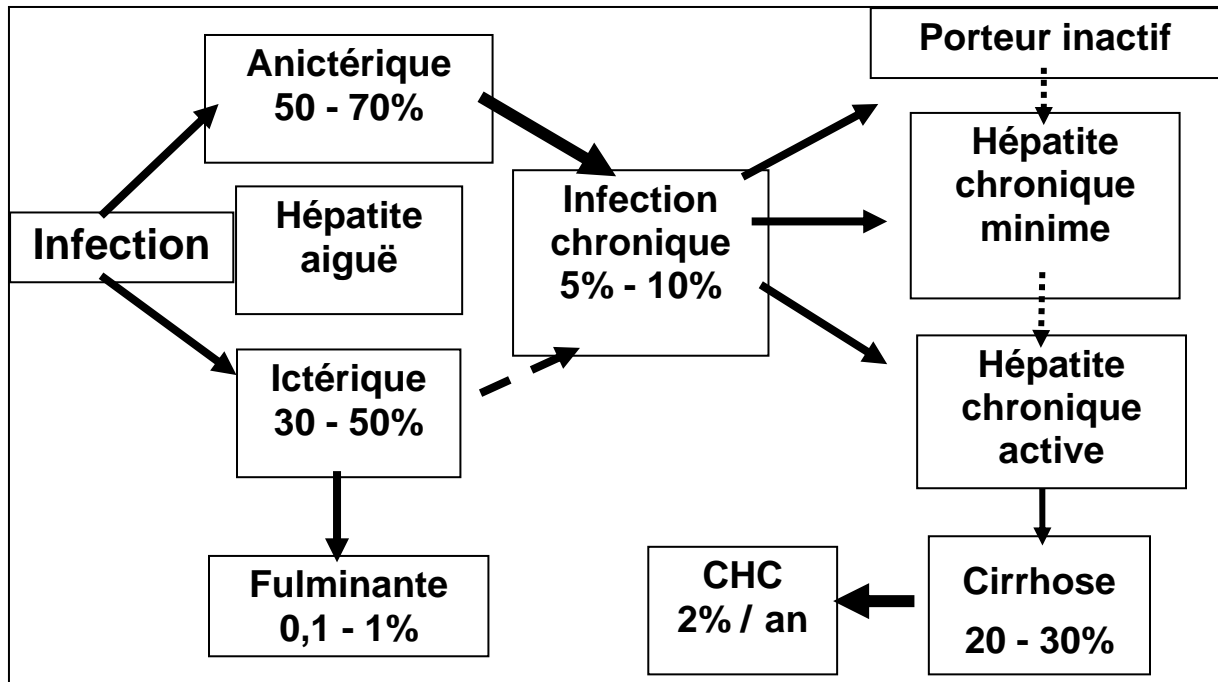
Transmission sexuelle : 35%

Mode de transmission inconnu (ou non révélé) : 35%

2. Histoire naturelle

2.1. Evolution globale après infection chez l'adolescent ou l'adulte

En France, le contact avec le VHB a le plus souvent lieu chez l'adolescent ou l'adulte, et l'évolution vers la chronicité est minoritaire (5-10%).



L'hépatite aiguë initiale est le plus souvent anictérique. Le seul risque de cette hépatite aiguë est constitué par la possibilité d'évolution fulminante, heureusement rare (0,1 à 1% des formes ictériques). Cette évolution grave pourrait être due à des facteurs associés, médicamenteux en particulier (paracétamol par exemple à proscrire en cas d'hépatite aiguë).

En cas d'évolution chronique (absence de guérison de l'hépatite après 6 mois d'évolution), plusieurs situations sont possibles (portage inactif, hépatite chronique minime ou active) avec passage possible d'une forme à une autre. Il n'est pas possible de faire cliniquement la différence entre ces différentes formes. La distinction repose sur les examens biologiques.

Chez le porteur chronique du VHB, les épisodes de réactivation peuvent prendre l'aspect d'une hépatite aiguë ; chez l'adulte, la guérison étant la règle après hépatite aiguë vraie, une hépatite B d'aspect aigu n'évoluant pas vers la guérison doit faire suspecter un épisode de réactivation chez un porteur chronique antérieurement méconnu.

Les hépatites chroniques actives les plus sévères peuvent évoluer vers la cirrhose, qui expose au carcinome hépatocellulaire (CHC), et aux complications de la cirrhose elle-même (hypertension portale ou insuffisance hépatocellulaire). Chez le patient cirrhotique les épisodes de réactivation peuvent prendre une forme grave, voire fulminante.

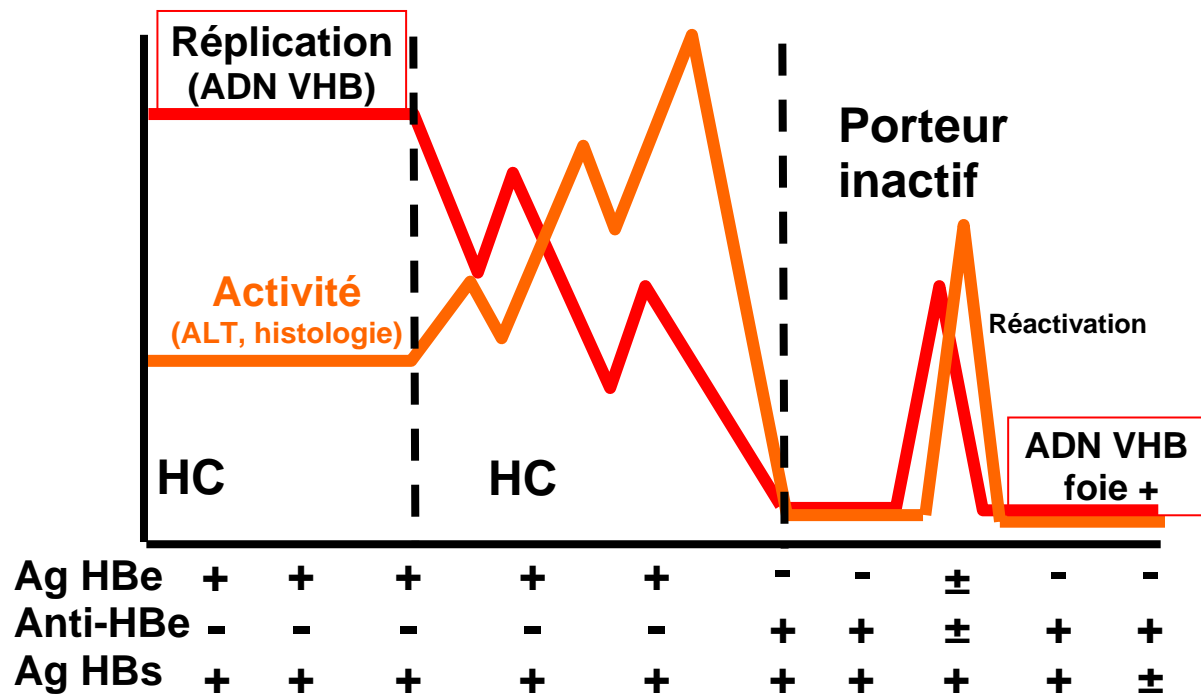
Le diagnostic de l'hépatite B chronique active repose sur les éléments suivants :

- AgHBs +
- AgHBe + (virus sauvage) ou – (virus mutant précore)
- ADN VHB > 100 000 copies/mL
- Transaminases > N
- PBH : hépatite chronique active (activité + fibrose)

A l'inverse, en cas de portage inactif, l'Ag HBe est toujours absent, la charge virale <100.000 copies /mL et les transaminases normales de façon stable.

2.2. Evolution de l'hépatite chronique B

2.2.1. Ag HBe positif (virus sauvage)



2.2.2. Virus mutant (mutation précore ou pré-C)

L'infection chronique par le virus mutant pré-C, même active, ne s'accompagne pas de la présence de l'antigène HBe (Hépatite B chronique HBe négatif). Cette situation peut être difficile à différencier du portage inactif si la charge virale est faible et si, comme cela peut se voir, il existe des phases plus ou moins prolongées de normalité des transaminases.

Pour plus de détail voir : bulletin 7 variants du VHB

Le virus mutant pré-C est responsable d'un pourcentage progressivement croissant d'infections par le VHB. A l'heure actuelle, il est devenu majoritaire

		Zarski, Marcellin et al. J Hepatol 1997		Zarski, Marcellin et al. 2004
Virus sauvage	Ag HBe +	80%	↘	40%
Mutant (mutations pré- C)	Ag HBe -	20%	↗	65%

3. Traitement

Il n'est indiqué que dans les hépatites chroniques actives

3.1. Objectifs

- Inhibition de la multiplication virale
- Diminution de l'activité histologique
- Arrêt de la progression de la fibrose
- Prévention de la cirrhose
- Prévention du CHC
- Amélioration de la survie

L'éradication virale n'est qu'exceptionnellement obtenue, ce qui implique, même après traitement efficace ayant permis d'obtenir l'inhibition prolongée de la multiplication virale, la nécessité d'une surveillance en raison du risque de rechute. Chez le patient cirrhotique, même si l'inactivation virale est obtenue, le risque de CHC persiste.

3.2. Définition de la réponse

- o ADN VHB < 100 000 copies/mL (<10 000 de préférence)
- o Séroconversion HBe (si AgHBe +)
- o Normalisation des transaminases
- o Amélioration histologique (activité + + +, fibrose ?)
- o Séroconversion HBs : elle n'est obtenue que chez 5% des patients dans l'année qui suit le traitement et ne se produit que quand la virémie est descendue en dessous du seuil de détection par les techniques les plus sensibles.

3.3. Les différents concepts thérapeutiques

Les molécules actuellement disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique B appartiennent à deux catégories :

3.3.1. Traitement court, réponse prolongée : L'interféron alpha :

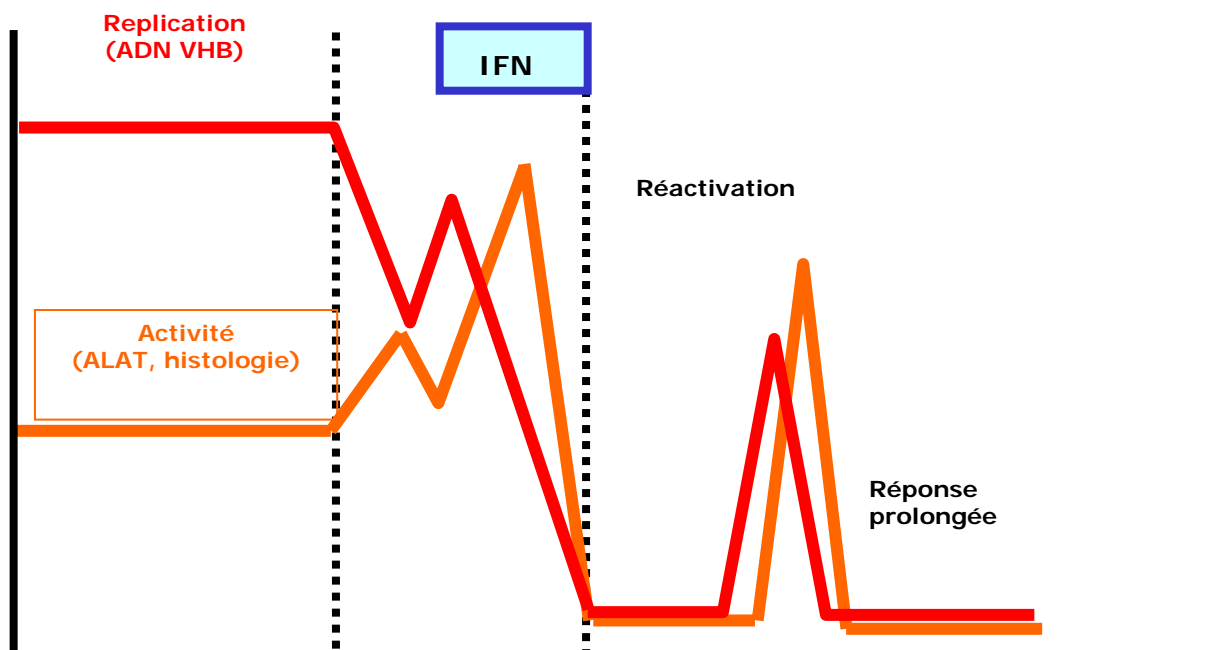
L'interféron, avec lequel le but recherché est l'obtention par un traitement court (relativement) d'une réponse prolongée

3.3.1.1. Mécanismes d'action

L'interféron alpha associe des effets

- o Antiviral
- o Immunomodulateur
- o Anti-fibrosant
- o Anti-tumoral

3.3.1.2. Schéma évolutif sous traitement



A la phase initiale, le traitement est inutile et inefficace en raison de la charge virale trop élevée, et de l'insuffisance de la réaction immunitaire. S'il est efficace, le traitement aboutit à une inactivation virale prolongée. Des épisodes de réactivation sont toujours possibles.

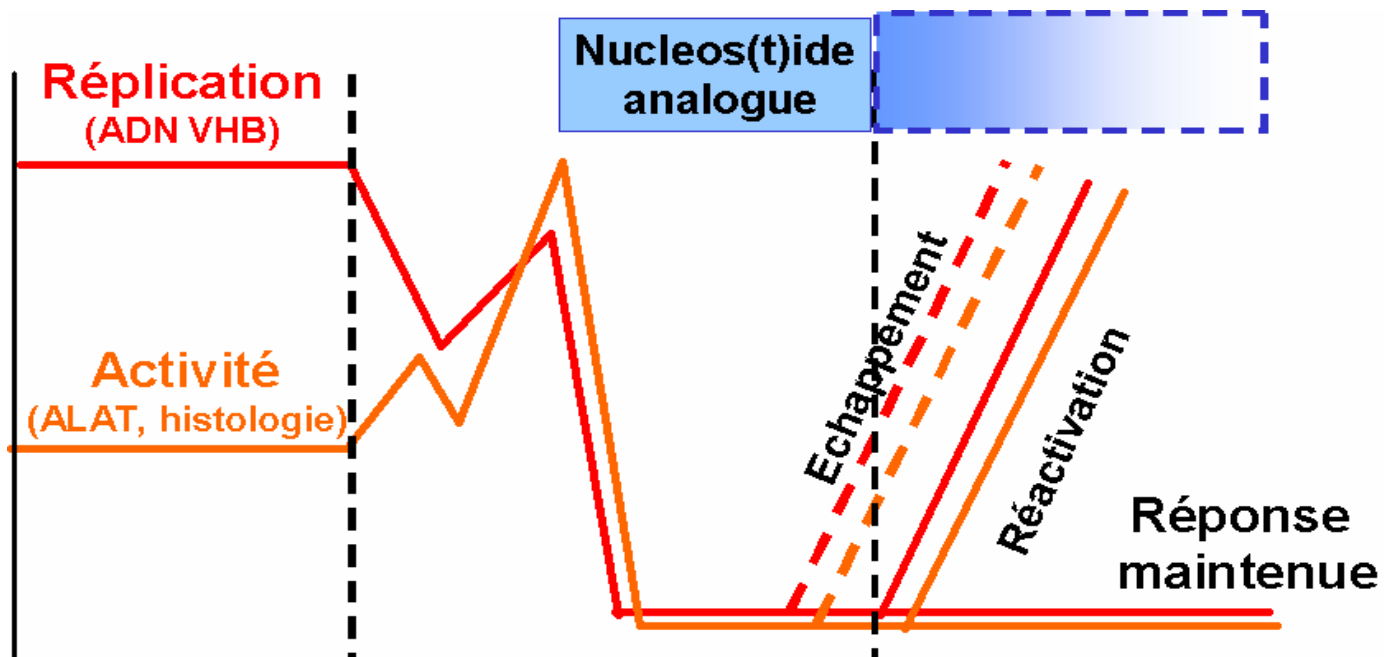
3.3.2. Traitement long, réponse maintenue : Les analogues nucléos(t)idiques

Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, dont on espère l'obtention d'une réponse qui sera maintenue par la poursuite du traitement

3.3.2.1. Mécanismes d'action

Uniquement antiviral

3.3.2.2. Schéma évolutif sous traitement



Asselah et al. GCB 2005

Avec ces molécules, deux problèmes peuvent se poser :

- o L'échappement, en cours de traitement, qui traduit l'apparition d'une résistance par mutation virale
- o La réactivation après arrêt du traitement qui nécessite la poursuite du traitement dans la majorité des cas pendant une durée indéterminée.

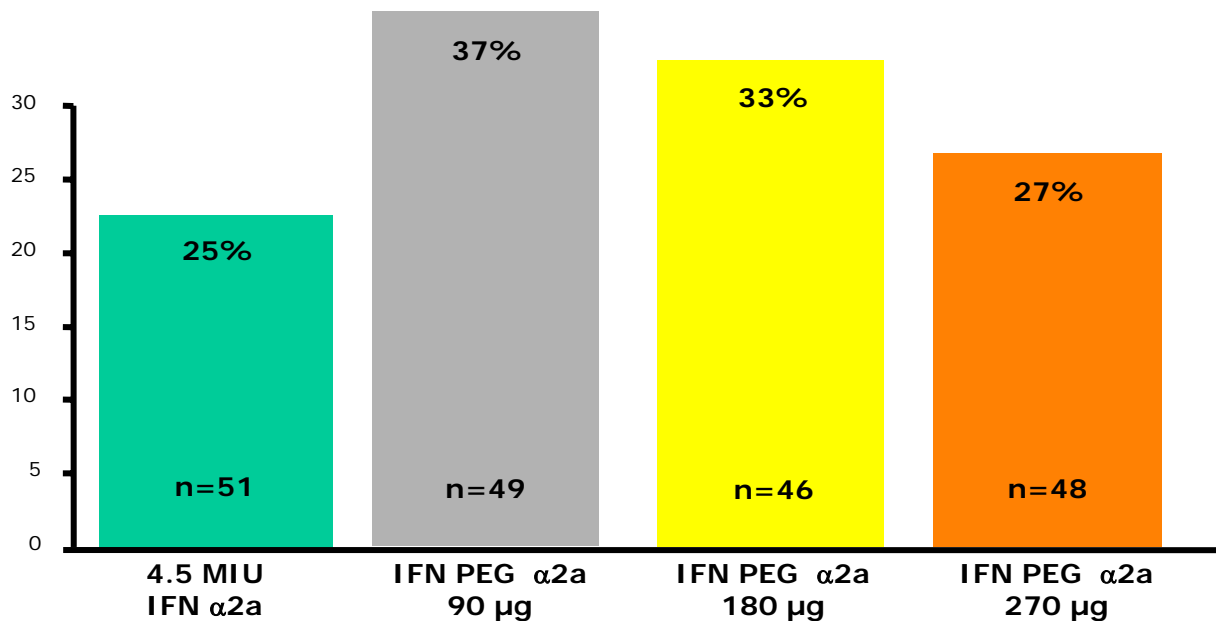
3.4. Les traitements actuellement disponibles

3.4.1. Interféron alpha

3.4.1.1. Hépatite chronique B AgHBe positif :

- 20% à 40% de réponse prolongée
 - séroconversion HBe
 - dépend de l'activité et du niveau de réplication

L'interféron pégylé $\alpha 2a$ a été testé à différentes posologies, en comparaison avec l'interféron standard. Les meilleurs résultats (pourcentage de séroconversions HBe) sont obtenus pour les doses de 90 ou 180 μ g/semaine, une posologie supérieure n'ayant pas une meilleure efficacité.



Cooksley et al. J Viral Hepatitis 2003

Six mois après la fin d'un traitement de 48 semaines par l'interféron pégylé (180 μ g/semaine) chez 271 patients atteints d'hépatite chronique B HBe+, le pourcentage de séroconversion HBe était de 32% (Lau et al, 2005)

3.4.1.2. - Hépatite chronique B AgHBe négatif :

- 20% à 40% de réponse prolongée
- ADN VHB- et ALAT N
- dépend de la durée du traitement)

Six mois après la fin d'un traitement de 48 semaines par l'interféron pégylé (180 μ g/semaine) chez 177 patients atteints d'hépatite chronique B HBe négatif, le pourcentage de patients ayant une virémie < 20.000 copies/ml était de 43%. La disparition de l'Ag HBs était observée dans 4% des cas, une séroconversion HBs (disparition de l'Ag HBs et apparition de l'anticorps anti-HBs) dans 3% des cas (Marcellin et al NEJM 2004)

3.4.2. Lamivudine

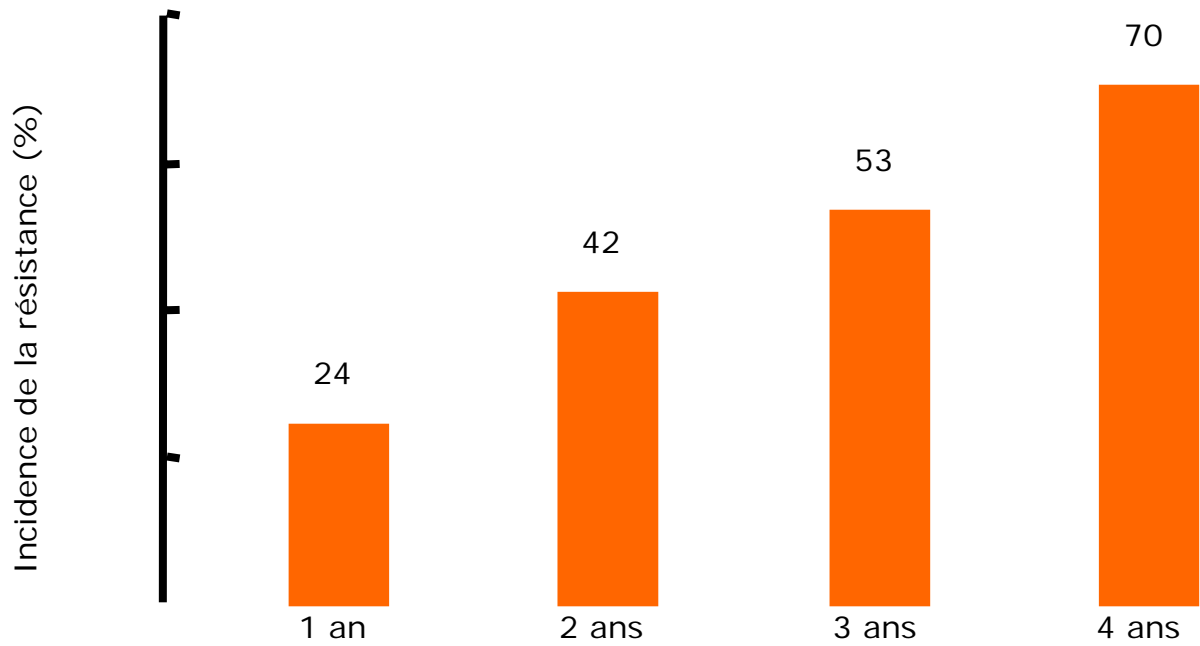
3.4.2.1. Efficacité à 1 an

- ADN VHB non détectable (par hybridation moléculaire): 44%
 - Séroconversion HBe: 16-18%
 - ALT normales: 41-72%
 - Amélioration histologique : 49-56%
- (Lai et al. NEJM 1998, Dienstag et al. NEJM 1999, Schalm et al. Gut 2000)

3.4.2.2. Résistance

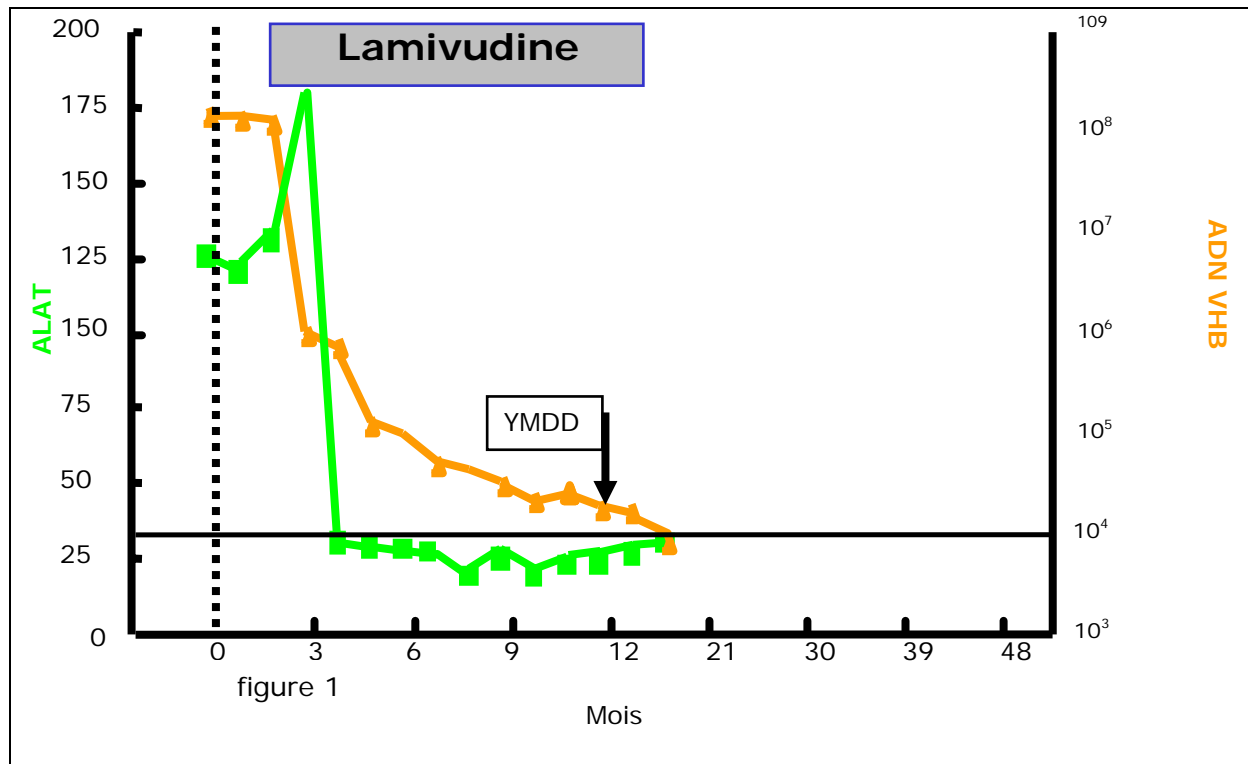
L'apparition d'une résistance à la lamivudine par mutations (YMDD) est fréquente, atteignant 70% après 4 ans de traitement

Pour plus de détail voir : bulletin 7 variants du VHB

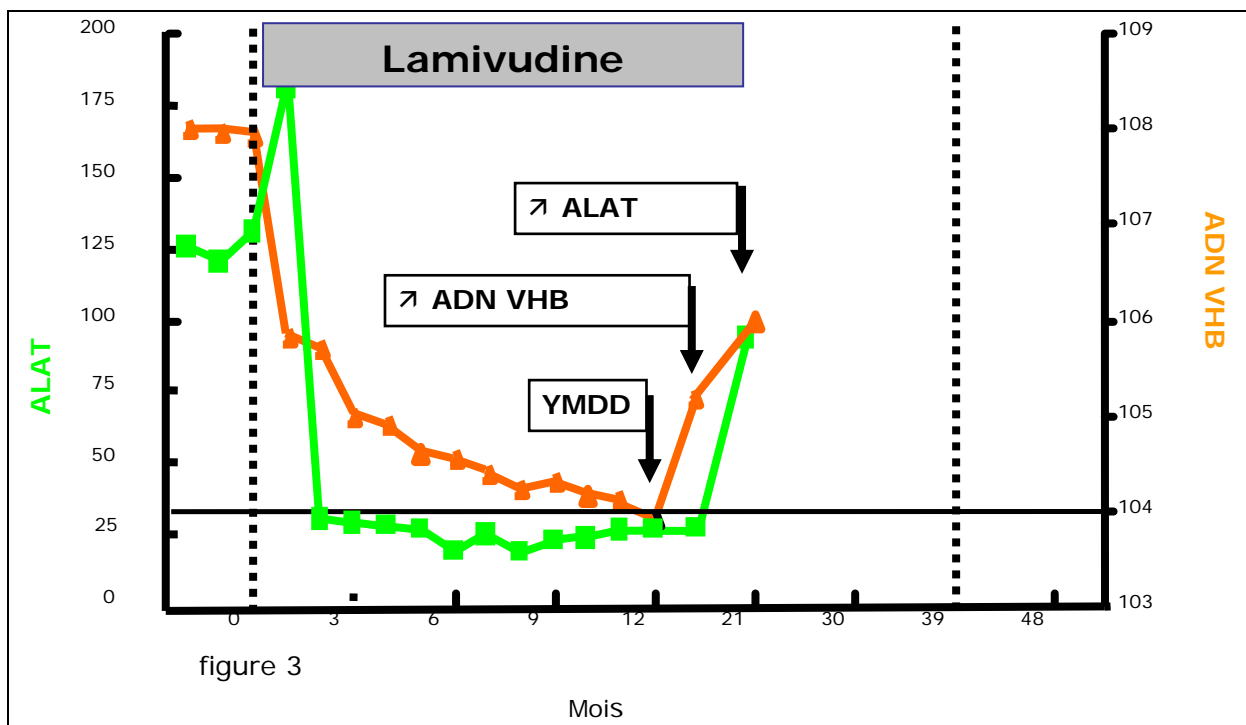
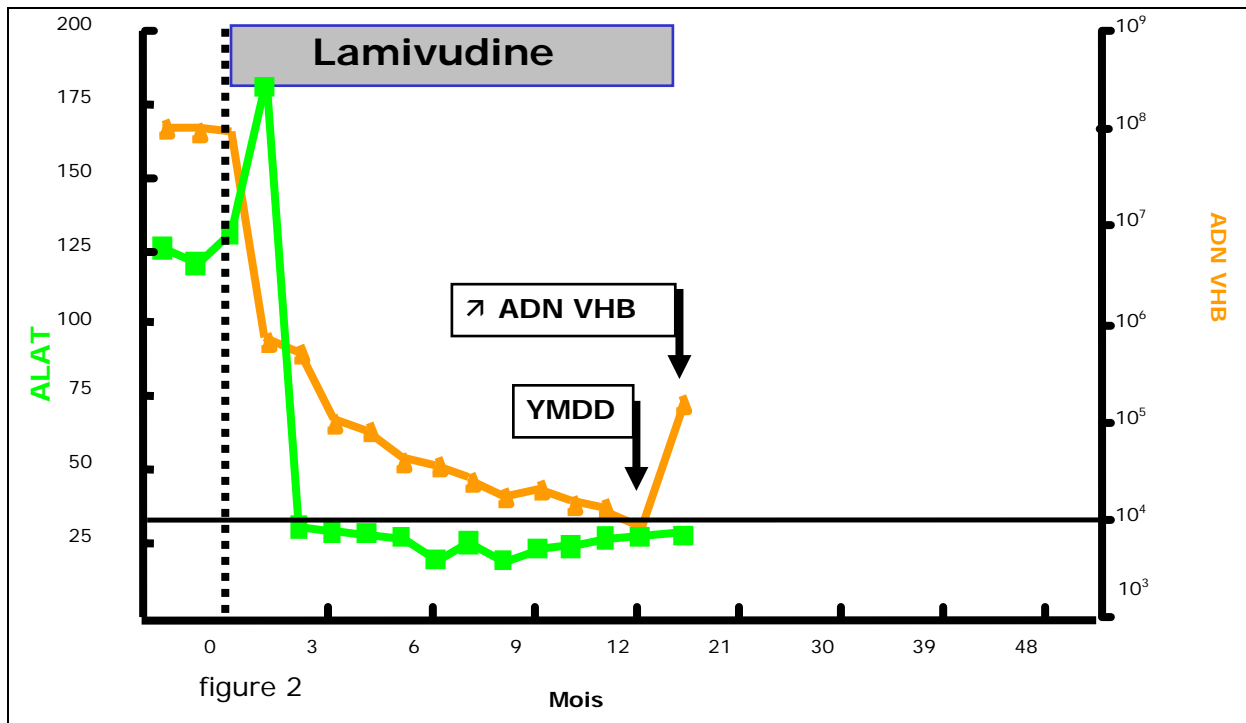


Marcellin et al. J Viral Hepatitis 2005

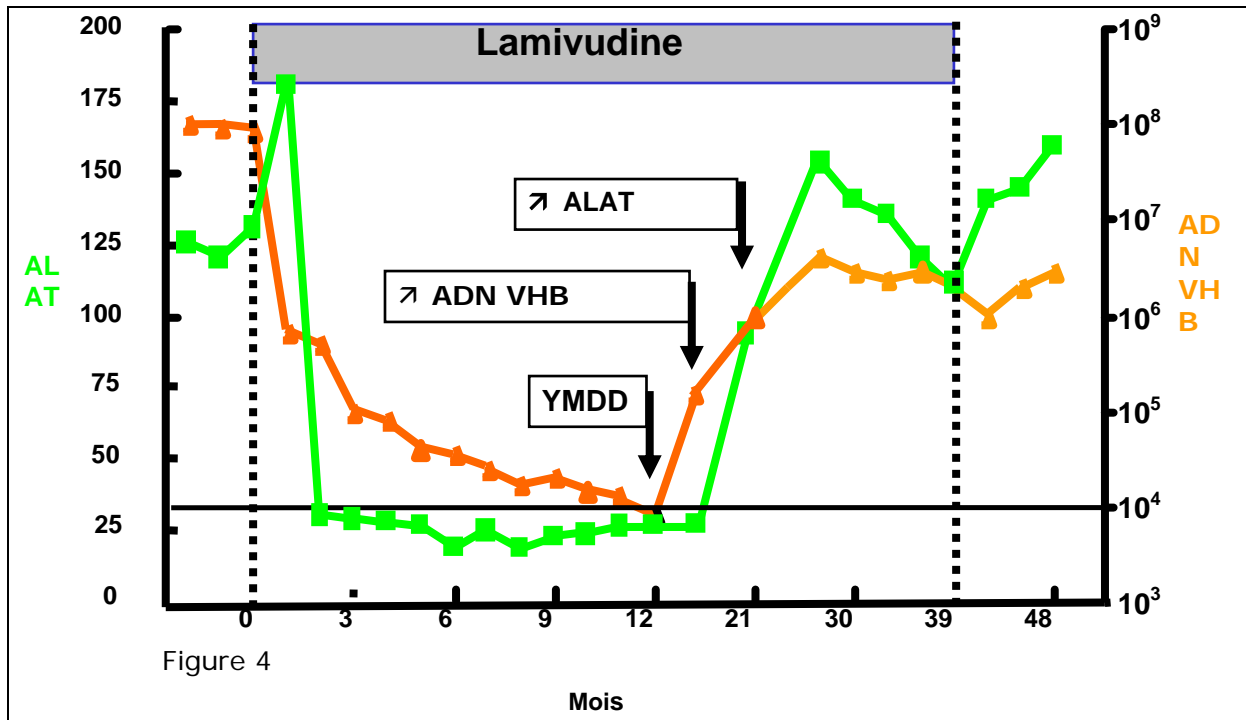
Au début du traitement, avant l'apparition de cette résistance, la lamivudine permet le plus souvent d'obtenir une diminution rapide de la charge virale et une normalisation des transaminases (figure1)



L'apparition d'une résistance à la lamivudine se manifeste d'abord par une augmentation de la charge virale (figure 2), suivie d'une élévation de l'activité sérique de l'ALAT (figure 3).



L'apparition de la résistance est suivie d'une réactivation virale (figure 4) pouvant être grave, avec possibilité de formes fulminantes mortelles, en particulier chez le sujet cirrhotique.



Au cours des traitements par la lamivudine il est donc capital de surveiller régulièrement la charge virale (tous les 3 mois) pour dépister précocement l'apparition de la résistance, et éviter ses possibles conséquences graves.

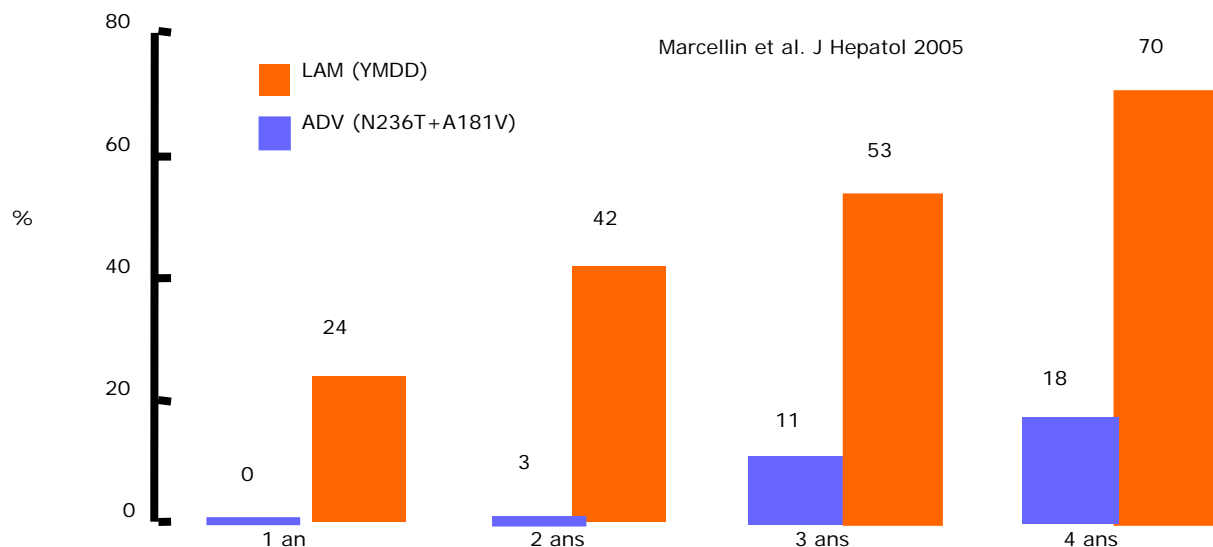
3.4.3. Adéfovir

3.4.3.1. Efficacité à 1 an

- ADN VHB non détectable (par hybridation moléculaire) : 21%
- Séroconversion HBe: 12%
- ALT normales: 48%
- Amélioration histologique : 53% (Marcellin et al. NEJM 2004)

3.4.3.2. Résistance

Des résistances à l'adéfovir acquises par mutations sont observées avec une fréquence nettement inférieure à celle constatée sous lamivudine (18% à 4 ans)



3.4.4. Nouveaux analogues nucléos(t)idiques

Plusieurs molécules, dont aucune pour l'instant n'a obtenu d'AMM en France, seront probablement utilisables dans les années à venir chez les patients porteurs de virus devenus résistants à la lamivudine et/ou l'adéfovir (*Asselah et al. GCB 2005*)

- Tenofovir AMM actuelle pour le VIH
- Entecavir AMM aux Etats unis
- Emtricitabine (FTC) Phase III
- Telbivudine (LdT) Phase III
- Clevudine (L-FMAU) Phase II

D'autres molécules viendront probablement compléter cette liste.

3.4.5. Combinaisons thérapeutiques

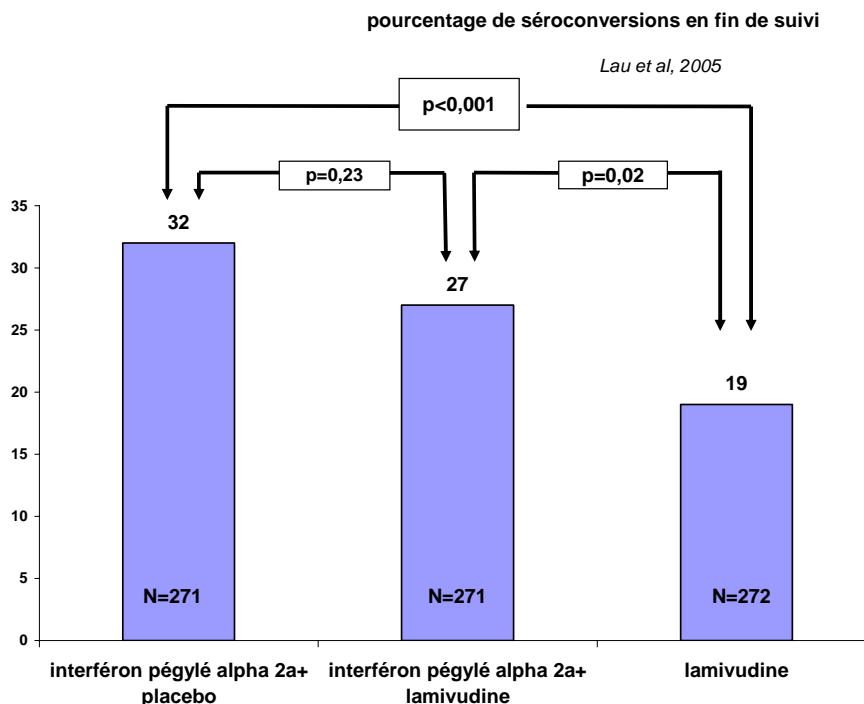
3.4.5.1. Interféron pégylé-lamivudine

Deux grandes études portant sur des patients atteints d'hépatite chronique B AgHBe positif dans l'une, Ag HBe négatif dans l'autre, traités pendant 48 semaines par soit interféron pégylé, soit interféron pégylé et ribavirine, soit ribavirine seule, ont donné des résultats comparables :

Dans les deux cas l'interféron pégylé donne des résultats nettement meilleurs que ceux de la lamivudine seule

L'association interféron-lamivudine n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'interféron seul.

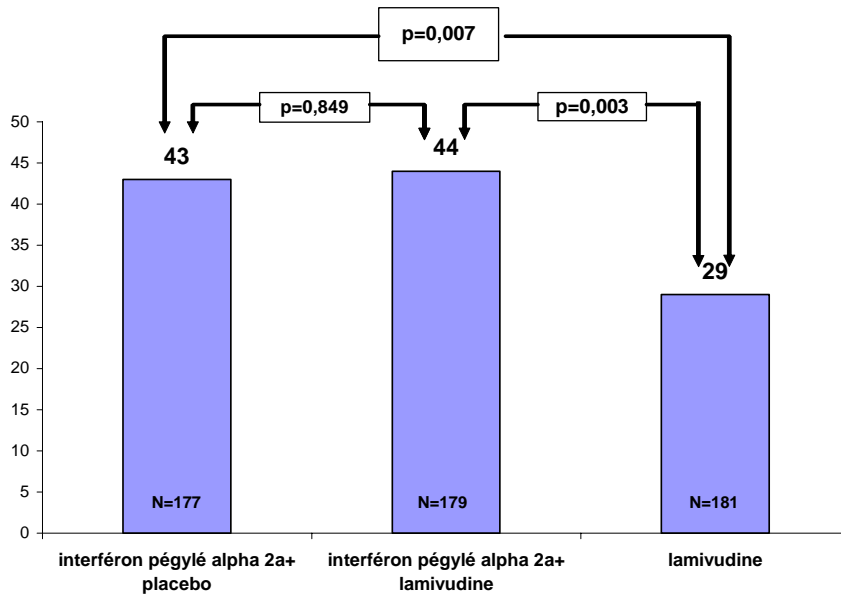
3.4.5.1.1. Ag HBe positif



3.4.5.1.2. Ag HBe négatif

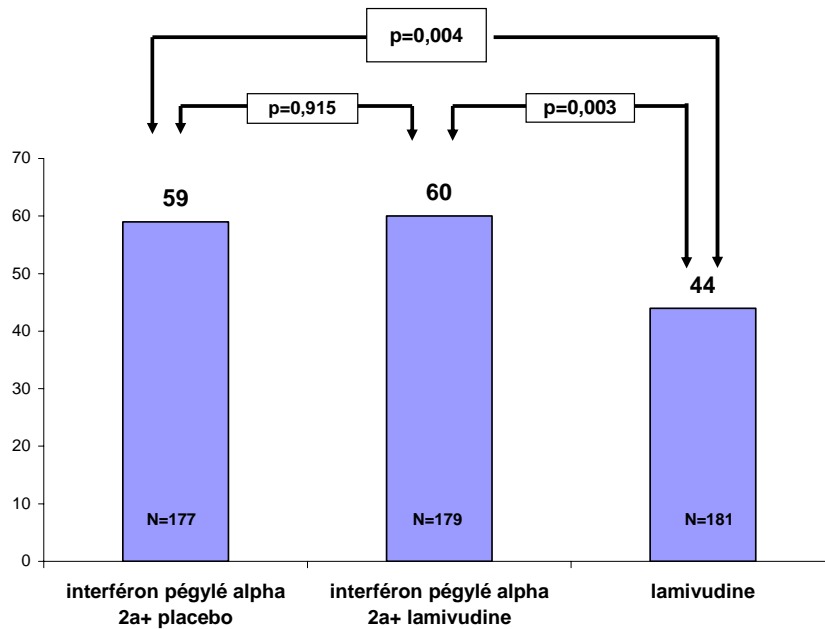
3.4.5.1.2.1. Efficacité sur la charge virale

Pourcentage de patients ayant une virémie <20.000 cp/mL en fin de suivi

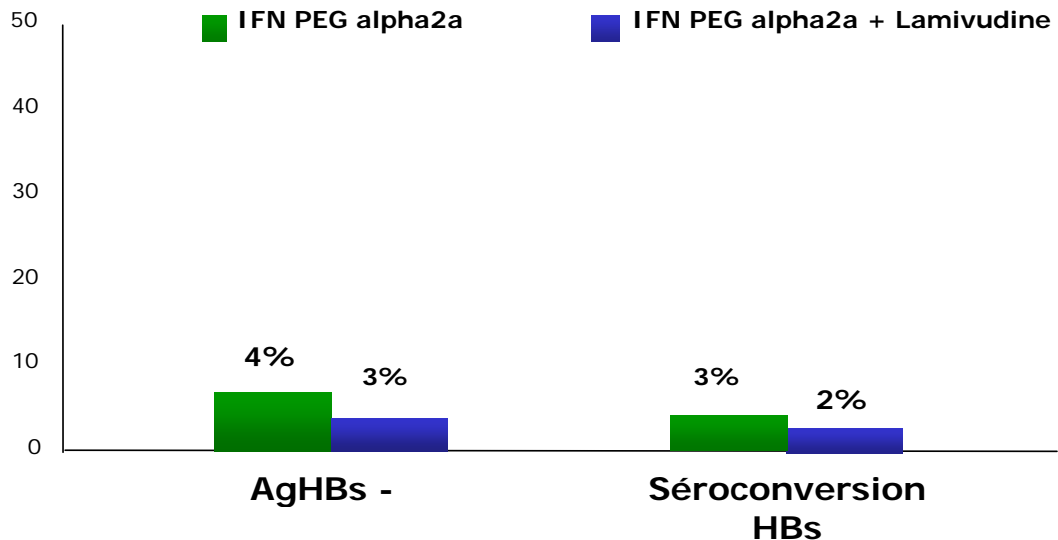


3.4.5.1.2.2. Efficacité sur l'ALAT

Pourcentage de patients ayant des ALAT normales en fin de suivi



3.4.5.1.2.3. Séroconversion HBs



Marcellin et al. NEJM 2004

3.4.5.2. Autres combinaisons

A l'heure actuelle les associations de 2 analogues nucléot(s)idiques, ou de l'interféron pégylé à un analogue nucléot(s)idique, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

3.5. Qui traiter, comment traiter ?

3.5.1. Qui traiter

EASL Consensus Statement. J Hepatol 2003; Sup 1

3.5.1.1. ADN VHB > 100 000 copies/mL

Le traitement est réservé aux hépatites chroniques, c'est-à-dire aux patients chez qui existent des signes de multiplication virale, les porteurs inactifs ne justifiant pas de traitement.

3.5.1.2. ALAT augmentées

La probabilité d'efficacité du traitement est faible (10%) si l'ALAT est < 2N. Elle est de l'ordre de 40% quand l'ALAT est > 3N, d'environ 60-70%.

3.5.1.3. Biopsie hépatique recommandée

La biopsie hépatique reste indiquée à l'heure actuelle. La place des méthodes non invasives d'estimation de la fibrose reste à préciser.

3.5.1.4. Discussion bénéfice-risque

L'indication de traitement sera à discuter en fonction

- o Des risques évolutifs et de la sévérité de la maladie
- o Des risques du traitement en fonction du terrain
- o De la probabilité d'efficacité du traitement

3.5.2. Comment traiter

3.5.2.1. Interféron pégylé

Il semble raisonnable de proposer en première intention l'interféron pégylé alpha2a, qui bénéficie d'un AMM dans cette indication, à la posologie de 180µg par semaine pendant 48 semaines. Ce traitement à l'avantage d'être d'une durée définie, relativement courte, et de pouvoir être à l'origine de réponses prolongées. La possibilité d'effets indésirables doit bien sur être prise en compte pour chaque patient. Pour des raisons mal élucidées, les effets indésirables semblent moins importants au cours du traitement de l'hépatite chronique B qu'au cours de celui de l'hépatite C, à posologie et durée identiques.

3.5.2.2. Analogues nucléot(s)idiques

Leur avantage essentiel est l'absence quasi-totale d'effets indésirables, et donc d'une excellente tolérance au traitement. Le problème qu'ils posent est celui de la durée, indéfinie, et de l'apparition possible de résistances, possiblement à l'origine de réactivations graves, imposant une surveillance très régulière de la charge virale. Leur utilisation est à envisager

- En deuxième intention en cas de non réponse à l'interféron-pégylé
- En première intention en cas de contre-indication à l'interféron pégylé

Les produits actuellement utilisables sont les suivants :

- Lamivudine (AMM)
- Adéfovir (AMM)
- Entécavir (ATU)

4. Conclusion

Le problème de l'hépatite B est loin d'être réglé en France. La prévalence récemment estimée est supérieure à ce qui était supposé, avec 300.000 porteurs chroniques du VHB. La région Nord-Est, dans laquelle est incluse la Picardie, est celle où la prévalence des porteurs chroniques du VHB est la plus élevée (1,28% par rapport à 0,68% au niveau national). L'insuffisance de la couverture vaccinale ne permet pas d'espérer une éradication prochaine de cette maladie. Le traitement reste difficile, d'efficacité incomplète malgré les récents progrès. La séroconversion HBs restant l'exception, l'objectif du traitement est dans la majorité des cas « l'inactivation virale », avec diminution de la charge virale mais persistance de l'infection. Les porteurs chroniques inactifs du VHB, que cet état ait été obtenu ou non par un traitement, doivent être surveillés régulièrement, à vie, la survenue de réactivations étant toujours possible.