

Hépatite B : les recommandations EASL 2012

Professeur Vincent Leroy

Clinique Universitaire d'hépatogastroentérologie et INSERM U823

CHU

Grenoble

L'EASL a publié en 2009 des recommandations assez exhaustives sur la prise en charge de l'hépatite virale chronique B (1). Depuis cette date, plusieurs travaux importants ont été publiés et ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de l'hépatite B, indispensable à connaître pour poser les bonnes indications thérapeutiques. Par ailleurs, le recul est maintenant important (7 ans) avec les analogues de nouvelle génération et leurs règles d'utilisation se sont affinées. De nouveaux marqueurs tels que les tests non invasifs de fibrose et le dosage quantitatif de l'AgHBs se sont également développés. Compte-tenu de ces développements récents l'EASL a émis en 2012 une version actualisée de ses recommandations (2).

L'objectif de ce texte est de faire la synthèse des principales modifications apportées par cette version révisée. Pour une analyse exhaustive, le lecteur est invité à consulter directement le texte des recommandations, disponible à l'adresse suivante : <http://www.easl.eu/clinical-practice-guideline>

1) Quelles sont les indications de biopsie hépatique ?

La biopsie hépatique est l'examen de référence servant à évaluer l'activité et la fibrose hépatique. Chez les immunotolérants, elle est inutile chez les malades de moins de 30 ans (chez lesquels la probabilité de fibrose significative est très faible) mais doit être envisagée au-delà, même en l'absence de rupture de tolérance. En dehors de cette situation, le texte de 2009 recommandait de faire systématiquement une biopsie chez les malades ayant des ALAT > N et/ou un ADN du VHB > 2 000 UI/ml. Cela conduisait fréquemment à biopsier des porteurs du VHB AgHBs(-) sans fibrose, ayant un profil proche du portage inactif mais un ADN du VHB légèrement supérieur à 2 000 UI/ml. Le texte de 2012 a modulé ces recommandations. Ainsi, chez les malades ayant des ALAT strictement normales et un ADN du VHB compris entre 2 000 et 20 000 UI/ml, la probabilité de fibrose significative est faible et une surveillance initiale peut-être proposée (ALAT / 3 mois et ADN du VHB / 6 mois) pendant 3 ans, puis tous les 6-12 mois à vie. L'intérêt du fibroscan pour éliminer la possibilité d'une fibrose a été retenu chez ces malades avec un niveau de preuve faible (C2). La nécessité d'une biopsie hépatique en cas de valeurs d'élasticité du foie élevées –qui serait logique– n'a pas été mentionnée dans le texte. A l'inverse, les malades ayant un ADN du VHB > 20 000 et des ALAT > 2N ont une fibrose significative dans près de 90%. L'EASL a donc jugé inutile la réalisation d'une biopsie, et a recommandé la réalisation d'un fibroscan pour faire le diagnostic de cirrhose. Dans les autres situations, la biopsie reste indiquée et les tests non invasifs jugés insuffisamment validés pour être aujourd'hui utilisés en alternative, les problèmes de seuils et d'influence des ALAT n'étant pas résolus.

2) Quelles sont les indications de traitement antiviral ?

Le traitement est indiqué chez les malades ayant un ADN du VHB > 2 000 /ml et des lésions histologiques significatives (>A1 ou >F1) indépendamment du niveau des ALAT. Il est également indiqué chez les malades ayant un ADN du VHB > 20 000 UI/ml et des ALAT > 2N sans nécessité de biopsie, ainsi que chez les malades cirrhotiques ayant un ADN du VHB détectable quel que soit sa valeur.

3) Comment traiter ?

Les deux stratégies thérapeutiques disponibles, l'interféron alpha pégylé (Peg-IFN α) et les analogues de deuxième génération : entécavir (ETV) ou ténofovir (TDF) en monothérapie sont les deux options thérapeutiques possibles. La durée du traitement doit être de 48 semaines pour le Peg-IFN α . Pour les analogues, une durée finie de traitement peut uniquement être envisagée chez les malades non cirrhotiques, au départ AgHBe(+) et ayant une séro-conversion HBe, après une durée additionnelle de traitement de 12 mois après la séro-conversion pour limiter le risque de séro-réversion, qui reste toutefois de l'ordre de 20%

4) Quels sont les critères de réponse au traitement avec le Peg-IFN α ?

Chez les malades AgHBe(+), l'objectif est la séro-conversion HBe durable, associée à une normalisation des ALAT et à un ADN du VHB durablement < 2 000 UI/ml (et au mieux indétectable, avec dans ce cas une chance de séro-conversion HBs à plus long terme). L'élément nouveau dans la version 2012 des recommandations est l'intégration dans les critères d'arrêt précoce pour non réponse de l'AgHBs quantitatif. Ainsi, les malades ayant à S12 un ADN du VHB > 20 000 UI/ml ou une absence de diminution de l'AgHBs ont une très faible probabilité d'obtenir une réponse durable, et l'arrêt précoce du traitement doit être envisagé. De même chez les malades AgHBe(-), l'absence de diminution de l'AgHBs associée à une diminution de moins de 2 log de la charge virale doit conduire à un arrêt précoce du traitement pour inefficacité.

5) Quels sont les critères de réponse avec les analogues ?

L'objectif du traitement par analogue est l'obtention d'un ADN du VHB indétectable avec une technique sensible (par exemple PCR en temps réel). Les recommandations de 2009 avaient indiqué que l'absence de négativation de l'ADN du VHB à S48 définissait une réponse sub-optimale devant faire envisager un renforcement thérapeutique. Depuis, les études de long terme ont montré que la majorité des malades ayant à S48 une charge virale encore détectable mais avec une cinétique virale de décroissance obtenaient à 3 ans une négativation de l'ADN du VHB, sans risque de résistance. Ainsi, la version de 2012 recommande de maintenir le traitement par ETV ou TDF en monothérapie même si l'ADN du VHB est encore détectable, à condition qu'une décroissance régulière se poursuive (nécessité de contrôles trimestriels). En cas de plateau, un renforcement thérapeutique (ajout de la deuxième molécule) doit être envisagé après avoir vérifié l'observance thérapeutique.

6) Comment gérer les résistances ?

Les résistances aux analogues de deuxième génération sont très rares avec l'ETV et non décrites avec le TDF. En cas de rebond virologique avec l'une de ces molécules, un défaut d'observance est la cause la plus fréquente. En cas de résistance documentée à l'ETV, le remplacement ou l'ajout de TDF sont deux options possibles. Chez les malades ayant antérieurement développé une résistance à la lamivudine (LAM), un traitement par TDF en monothérapie est recommandé dans le texte de 2012 (l'option antérieure de 2009 étant l'association LAM + TDF). Pour les malades ayant une résistance documentée à l'adéfovir (ADV) le remplacement par ETV ou par une association ETV + TDF sont deux options possibles.

Références

- 1) *EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227–242.*
- 2) *EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012; 57 :167–185*