



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Hépatite chronique B

Octobre 2006

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Introduction	3
2. Bilan initial	4
3. Prise en charge thérapeutique	5
4. Suivi	7
Annexe. Références	10

1. Introduction

La prise en charge de l'hépatite B est un enjeu important de santé publique. La récente étude descriptive de l'InVS fournit de nouvelles estimations sur la prévalence du portage de l'antigène HBs, qui signe la présence d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). Selon cette enquête, on estime qu'environ 300 000 personnes sont actuellement porteuses de l'antigène HBs, ce qui correspond à 0,68 % de la population française. L'hépatite B se transmet par voie sexuelle, par le sang (la contamination se fait lors d'un contact direct avec du sang infecté par le VHB) ou d'une mère infectée à son nouveau-né. Si le risque de transmission par voie transfusionnelle est devenu nul, il est toujours important chez les usagers de drogues intraveineuses. Dans cette étude de l'InVS, le portage de l'antigène HBs est plus élevé chez les hommes (1,19 % contre 0,16 % pour les femmes). Par ailleurs, la moitié seulement des sujets porteurs de l'antigène HBs connaissent leur séropositivité. L'infection initiale par le VHB est le plus souvent asymptomatique mais peut évoluer, dans 0,1 % à 1 % des formes aiguës, vers une hépatite fulminante souvent mortelle en l'absence de greffe du foie. Après cet épisode aigu, symptomatique ou non, l'hépatite B passe à la chronicité dans 2 à 10 % des cas, et le risque est l'évolution vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire. L'enjeu actuel porte sur la vaccination des sujets à risque, le dépistage et la prise en charge des patients infectés afin de prévenir les complications.

Du fait de la disponibilité de molécules antivirales actives contre le VHB, le premier objectif thérapeutique est l'inhibition de la réplication du virus. Toutefois, ces traitements antiviraux étant d'efficacité inconstante et source d'effets indésirables, les professionnels de santé s'accordent généralement pour traiter les formes les plus actives de l'infection et pour surveiller sans traiter les formes peu évolutives. Ces dernières peuvent en effet rester longtemps quiescentes. Elles nécessitent cependant une surveillance régulière, l'indication du traitement devant être reconsidérée en cas d'aggravation.

L'objectif de ce guide est d'être un outil pragmatique auquel le médecin traitant puisse se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée. Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Il est fondé sur les recommandations pour la pratique clinique (RPC) et/ou les conférences de consensus (CDC) disponibles, secondairement complétées par des avis d'experts (consensus professionnel) lorsque les données sont manquantes.

Le guide médecin ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques : toutes les comorbidités, les différents cas de non-réponse du patient au traitement ; par ailleurs il n'aborde pas les protocoles de soins hospitaliers. Il ne revendique donc pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce guide médecin reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient admis en ALD pour hépatite chronique B au titre de l'ALD 6 et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

2. Bilan initial

Sur le plan du diagnostic, des tests de fibrose sont en cours d'évaluation et pourraient limiter les indications de la ponction biopsie hépatique (PBH). L'évaluation de ces tests est prévue au programme de travail de la HAS de 2006. Ce guide médecin sera mis à jour en fonction des conclusions de cette évaluation.

2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le portage chronique du VHB et préciser s'il s'agit d'une hépatite chronique active ou non.
- Dans l'optique d'un traitement antiviral :
 - évaluer l'indication du traitement ;
 - identifier les comorbidités, l'impact d'éventuelles addictions (alcool, drogues, tabac) et les contre-indications au traitement antiviral ;
 - informer le patient des bénéfices apportés par le traitement antiviral, mais aussi des contraintes et complications possibles inhérentes au traitement.
- Si un traitement antiviral n'est pas instauré, disposer de données de base en cas de complications ultérieures.

2.2 Professionnels impliqués

- La détection et l'évaluation du patient sont du domaine du médecin généraliste et/ou du médecin spécialiste (hépato-gastro-entérologue, infectiologue, interniste). Le spécialiste interviendra nécessairement au moment de la ponction biopsie hépatique (PBH).
- Ophthalmologue : au moment du bilan initial si le patient présente des facteurs de risque.
- Avis psychiatrique : au moment du bilan initial, indispensable en cas d'antécédents psychiatriques ou de dépression.
- Les enfants doivent bénéficier d'un suivi spécialisé (si possible par une équipe spécialisée) coordonné par le médecin traitant. Chez l'enfant, les traitements sont insuffisamment validés (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles.

2.3 Rappel du bilan de base

▸ Diagnostic du portage chronique du VHB et de la positivité Ag HBe

- Ag HBs persistant plus de 6 mois.
- Ac IgM HBc pour distinguer une hépatite aiguë (IgM HBc positifs) d'une hépatite chronique (IgM HBc négatifs).
- Ag HBe, Ac anti-HBe.

▸ Évaluation de l'activité virale de l'infection

- ADN du VHB > 100 000 copies/ml pour l'hépatite chronique Ag HBe positif.
- ADN du VHB > 10 000 copies/ml pour l'hépatite chronique Ag HBe négatif.

En raison de la virémie fréquemment fluctuante au cours de l'hépatite chronique B, des virémies successives peuvent être nécessaires, sur avis spécialisé, pour affirmer l'absence de multiplication virale significative.

► **Activité de l'hépatite chronique**

- Transaminases (ASAT, ALAT).
- PBH avec établissement du score METAVIR.

La confirmation des lésions histologiques d'hépatite chronique active sur la PBH est habituellement recommandée.

► **Diagnostic des co-infections**

- Sérologies VIH, VHC (Ac anti-VHC), VHD (Ac anti-VHD).
- Sérologie VHA (Ac IgG anti-VHA).

► **Autres examens biologiques et paracliniques**

- Gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine (TP), hémogramme y compris plaquettes.
- Alpha-fœtoprotéine.
- Échographie abdominale.

2.4 Recherche de comorbidités

- Dosage de la TSH et recherche d'auto-anticorps antithyropéroxydase, d'auto-anticorps antinucléaires, antimuscle lisse et anti-LKM1 si on envisage un traitement par l'interféron.
- Créatininémie, protéinurie, clairance de la créatinine, albuminémie.
- Glycémie.
- Cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol en cas de stéatose.
- Mesure du coefficient de saturation de la transferrine pour le dépistage de l'hémochromatose.

2.5 Recherche de contre-indications à l'interféron

- Diagnostic biologique de grossesse.
- ECG chez les patients de plus de 40 ans ou en cas de cardiopathie connue.
- Examen ophtalmologique à la recherche d'une xérophtalmie en cas de symptomatologie évocatrice.
- Avis psychiatrique, qui doit être indispensable en cas d'antécédents de manifestations psychiatriques.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs principaux

- Diminution de l'ADN du VHB en dessous de 100 000 copies/ml pour l'hépatite chronique Ag HBe positif, en dessous de 10 000 copies/ml pour l'hépatite chronique Ag HBe négatif.

- Normalisation des transaminases, stabilisation, voire régression des lésions histologiques.
- Obtention d'une séroconversion HBe si hépatite Ag HBe positif, et (plus rare) d'une séroconversion HBs.

3.2 Professionnels impliqués

La prescription antivirale initiale doit être effectuée par un spécialiste (hépatogastro-entérologue, infectiologue, interniste). En cas de co-infection VHB-VIH, une concertation avec l'infectiologue est nécessaire.

3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

► Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une hépatite chronique B : intelligibilité de sa maladie, maîtrise des gestes techniques. Elle comporte :

- une information, qui porte sur le bénéfice des thérapeutiques disponibles, mais aussi sur les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient, sur la nécessité d'une bonne observance à long terme (particulièrement pour les analogues nucléosidiques), sur la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats ;
- un apprentissage, qui porte sur les gestes techniques (auto-injection en cas de traitement par interféron).

► Modification du mode de vie

- L'arrêt de la consommation d'alcool est recommandé. Si la consommation d'alcool ne peut être stoppée, elle doit être extrêmement réduite.
- L'arrêt de la consommation de tabac est recommandé, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique. Chez les patients restant dépendants, un recours pharmacologique est possible : substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur) en première intention, bupropion en deuxième intention.
- Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant de coaddictions multiples ou présentant un terrain anxio-dépressif.
- En cas d'excès de poids, une réduction pondérale doit être recommandée, ainsi qu'une normalisation du bilan lipidique et de la glycémie, surtout s'il existe une stéatose hépatique associée.

► Autres mesures de prévention⁽¹⁾

- Au cours du traitement antiviral, la contraception est recommandée pour les femmes en âge de procréer. Il en est de même pour les hommes traités et leurs partenaires. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif.

(1) La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour l'entourage du patient : parents, fratrie et partenaires sexuels.

3.4 Traitements antiviraux ayant l'AMM

- Interféron (IFN) alpha-2a ou IFN alpha-2b.
- IFN pégylé alpha-2a.
- Lamivudine.
- Adéfovir.

Durée :

Seule la durée de traitement par l'IFN est définie :

- IFN PEG : 48 semaines ;
- IFN alpha : 24 semaines en cas d'Ag HBe positif, 48 à 72 semaines en cas d'Ag HBe négatif.

Ces durées de traitement sont parfois ajustées, étant fonction de plusieurs facteurs, dont la réponse virale.

La durée des traitements par analogues nucléosidiques est souvent prolongée (plusieurs années), et leur arrêt expose à un risque de réactivations virales associées parfois à des exacerbations biologiques. En cas de séroconversion du patient, l'arrêt des analogues nucléosidiques est du domaine du spécialiste.

3.5 Autres traitements pharmacologiques

- Substitut nicotinique ou bupropion, en aide au sevrage tabagique (cf. 3.3. Modification du mode de vie).
- Contraceptif oral, si une grossesse est possible au cours du traitement par antiviral (cf. 3.3. Autres mesures de prévention).

3.6 Vaccination

- La vaccination vis-à-vis du VHA est recommandée si les Ac IgG anti-VHA sont négatifs.

3.7 Transplantation hépatique

- Indiquée soit en cas de cirrhose sévère (CHILD C), soit en cas de carcinome hépatocellulaire (lésion unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm chacun).

4. Suivi

4.1 Objectifs

- Chez les patients recevant un traitement spécifique, évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement.
- Surveillance de l'évolution du degré de cytolyse, de cholestase, de fibrose, d'insuffisance hépatocellulaire et dépistage du carcinome hépatocellulaire.
- Chez les patients ne recevant pas le traitement spécifique ou non répondeurs, surveillance de la non-évolutivité du processus hépatique.

4.2. Professionnels impliqués

- Le médecin traitant peut assurer le renouvellement du traitement et le suivi du patient. Toutefois, en particulier à la 12^e, 24^e et 48^e semaine, une concertation est nécessaire entre médecin traitant et spécialiste pour une adaptation éventuelle de la thérapeutique.
- Le médecin traitant doit être sensibilisé aux effets indésirables fréquents du traitement antiviral afin de pouvoir les dépister. Ces effets indésirables peuvent justifier des consultations spécialisées : hématologue, psychiatre, cardiologue, endocrinologue, ophtalmologue, dermatologue, pneumologue, etc.
- Infirmier : lorsque le patient ne peut s'injecter lui-même son traitement et éducation thérapeutique : apprentissage de la technique d'injection (IFN ou IFN PEG), gestion des traitements, gestion des effets indésirables et de l'observance.

► Fréquence des consultations

En dehors de situations particulières (certaines comorbidités, effets indésirables justifiant une consultation supplémentaire), une consultation par le médecin traitant ou le médecin spécialiste tous les mois est recommandée pendant le traitement antiviral lorsque celui-ci comporte de l'interféron, et les 6 mois suivants. Le patient pourra être suivi par la suite tous les 3 mois. En cas de traitement par analogue nucléosidique, le rythme de surveillance habituel est d'une consultation tous les 3 mois.

4.3 Examens complémentaires

► En cours de traitement

Suivi biochimique pour les patients traités par IFN alpha ou IFN PEG

- Transaminases, hémogramme y compris plaquettes à 15 jours du début du traitement, à 1 mois puis tous les mois.
- TSH tous les 3 mois.

Suivi biochimique pour la lamivudine

- Transaminases tous les 3 mois.

Suivi biochimique pour l'adéfovir

- Transaminases, tous les 3 mois.
- Créatininémie tous les 3 mois avec une clairance rénale si facteur de risque.

Suivi virologique du patient quel que soit le statut de l'Ag HBe

- ADN du VHB tous les 3 mois.

Si diminution de l'ADN du VHB < 100 000 copies/ml chez le patient initialement Ag HBe positif :

- Ag HBe tous les 6 mois ;
- si négativation de l'Ag HBe, recherche d'Ac anti-HBe : Ag HBe et Ac anti-HBe tous les 6 mois ;
- si Ac anti-HBe positif (séroconversion HBe), recherche Ag HBs tous les 6 mois ;
- si négativation de l'Ag HBs, recherche d'Ac anti-HBs : Ag HBs, Ac anti-HBs tous les 6 mois ;
- si Ac anti-HBs positif (séroconversion HBs), cette séroconversion doit être contrôlée tous les 3 mois la première année, puis selon l'avis du spécialiste.

Si diminution de l'ADN du VHB < 10 000 copies/ml chez le patient Ag HBe négatif (Ac anti-HBe positif) :

- Ag HBs tous les 6 mois ;
- si négativation de l'Ag HBs, recherche d'Ac anti-HBs : Ag HBs, Ac anti-HBs tous les 6 mois ;
- si Ac anti-HBs positif (séroconversion HBs), cette séroconversion doit être contrôlée tous les 3 mois la première année, puis selon l'avis du spécialiste.

Consultations et suivis spécifiques

Les traitements antiviraux peuvent provoquer des effets indésirables (anémie, neutropénie, thrombopénie, dysthyroïdie, symptômes psychiatriques, troubles cutanés...) qui peuvent justifier une consultation spécialisée.

► **Après traitement par IFN alpha ou IFN PEG**

Suivi biochimique

- Transaminases, tous les 3 mois.

Suivi virologique

- ADN du VHB tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois.
- Si diminution de l'ADN du VHB < 100 000 copies/ml : Ag HBe.
- Si négativation de l'Ag HBe, recherche d'Ac anti-HBe, Ag HBs et Ac anti-HBs.
- Si Ac anti-HBe positif (séroconversion HBe), Ag HBs et Ac anti-HBs.

En cas d'infection Ag HBe positif, une séroconversion peut apparaître tardivement, selon les cas il faut prévoir de répéter la sérologie au décours du traitement.

► **Chez les patients non traités**

Suivi biochimique

- Transaminases tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois.
- Gamma-GT, taux de prothrombine tous les 6 mois.
- Alpha-fœtoprotéine tous les ans, sauf patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère.

Échographie abdominale

- Tous les ans, sauf patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère.

Suivi virologique

- ADN du VHB et Ag HBe tous les ans.

► **Chez les patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère (stades* F3-F4)**

Le suivi décrit plus haut doit être renforcé quant au dépistage du carcinome hépatocellulaire. De même, les varices œsogastriques doivent être surveillées.

- Échographie abdominale et alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.
- Fibroscopie OGD tous les 1 à 3 ans. La fréquence dépend du contexte clinique, notamment de la taille des varices œsogastriques.

* Le score METAVIR mesure l'état histologique du foie. La classification en F (F0 à F4) mesure la fibrose. Les stades F3-F4 désignent des états respectivement précirrhotique à cirrhotique.

Annexe. Références

Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite B et C chez les patients co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB. *Med Mal Infect* 2005;35:109-120.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Paris : Anaes ; 2001.

American Association for the Study of Liver Diseases, Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. AASLD practice guideline. *Hepatology* 2004;39:1-5.

Association canadienne pour l'étude du foie, Association pour la microbiologie médicale et l'inféctiologie Canada, Réseau canadien de l'hépatite virale, British Columbia Centre for disease control, Canadian Association of Hepatology Nurses, Service correctionnel Canada. Prise en charge des hépatites virales : conférence canadienne de consensus 2003/2004. Toronto : Agence de santé publique du Canada; 2004.

Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastro-entérologie, Société nationale française de médecine interne, Société de pathologie infectieuse de langue française, Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites. Traitement de l'hépatite C. Conférence de consensus, Maison de la chimie - Paris, 27 et 28 février 2002. Paris : AFEF; 2002.

Comité stratégique du programme national hépatites virales. Propositions d'actions pour renforcer le dépistage et la prévention et améliorer la prise en charge des hépatites B et C. Paris : ministère de la Santé et des Solidarités ; 2005.

European Association for the Study of the Liver. EASL international consensus conference on hepatitis B. Geneva, Switzerland 13-14 september 2002. Consensus statement. *J Hepatol* 2003;38:533-40.

Achevé d'imprimer en janvier 2007
Imprimerie Moderne de l'Est
Dépôt légal janvier 2007





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr