

## Le portage inactif du VHB = Infection chronique VHB Ag HBe négatif

Marc Bourlière

Svc Hépato-gastroentérologie

Hôpital Saint Joseph Marseille

## LIENS D'INTÉRÊT

- **Membre de Boards** : Gilead, AbbVie, MSD, BMS, Janssen, Intercept, Boehringer Ingelheim, Roche Genfit, Bayer, GSK
- **Orateur** : Gilead, AbbVie, Janssen, MSD, BMS , Intercept

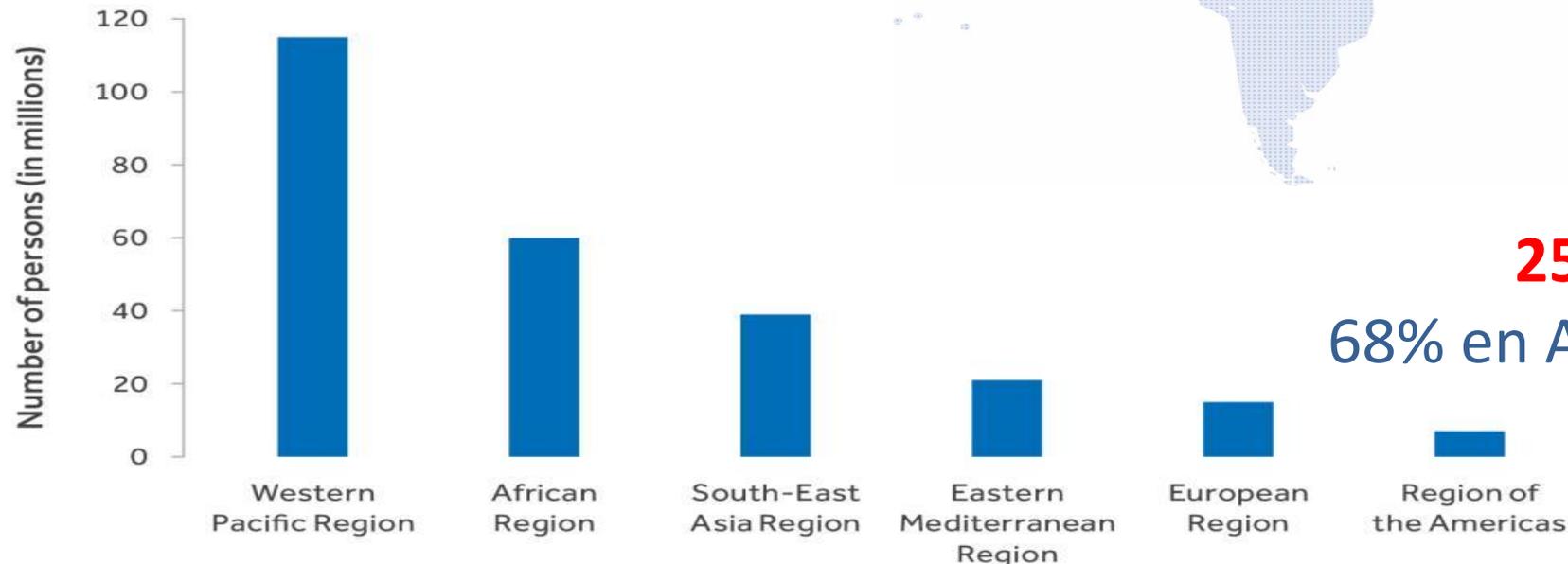
## Objectifs pédagogiques

- ✓ Définition du portage inactif du VHB (infection chronique VHB AgHBe négatif).
- ✓ Place du titrage de l'Ag HBs dans la caractérisation et le suivi du portage inactif.
- ✓ Histoire naturelle du porteur inactif.
- ✓ Les modalités de surveillance.
- ✓ Les indications du traitement préemptif.

## Actualisation épidémiologique et perspectives OMS : *Global Hepatitis Report 2017*

### Incidence:

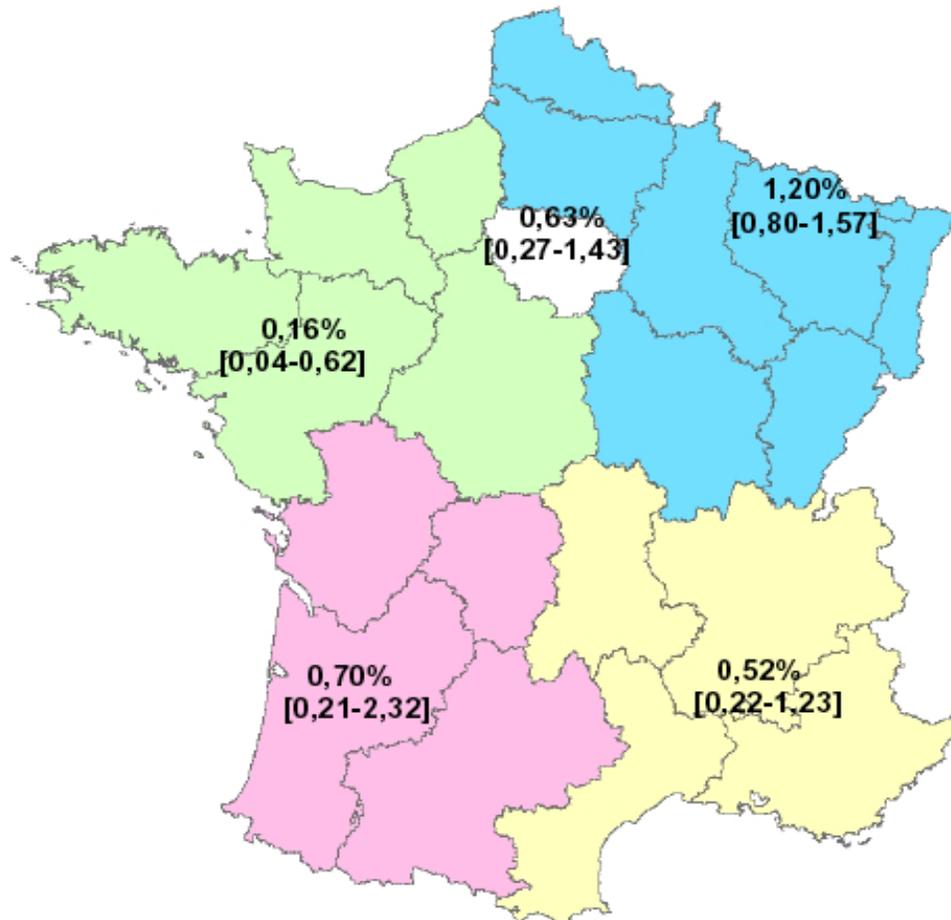
Infection chronique VHB chez les enfant de moins de 5 ans a été réduite de **4,7% à 1,3%** ( Vaccination )



### Prévalence:

**257 millions personnes VHB +**  
68% en Afrique /Cote Ouest Pacifique

## Epidémiologie du VHB



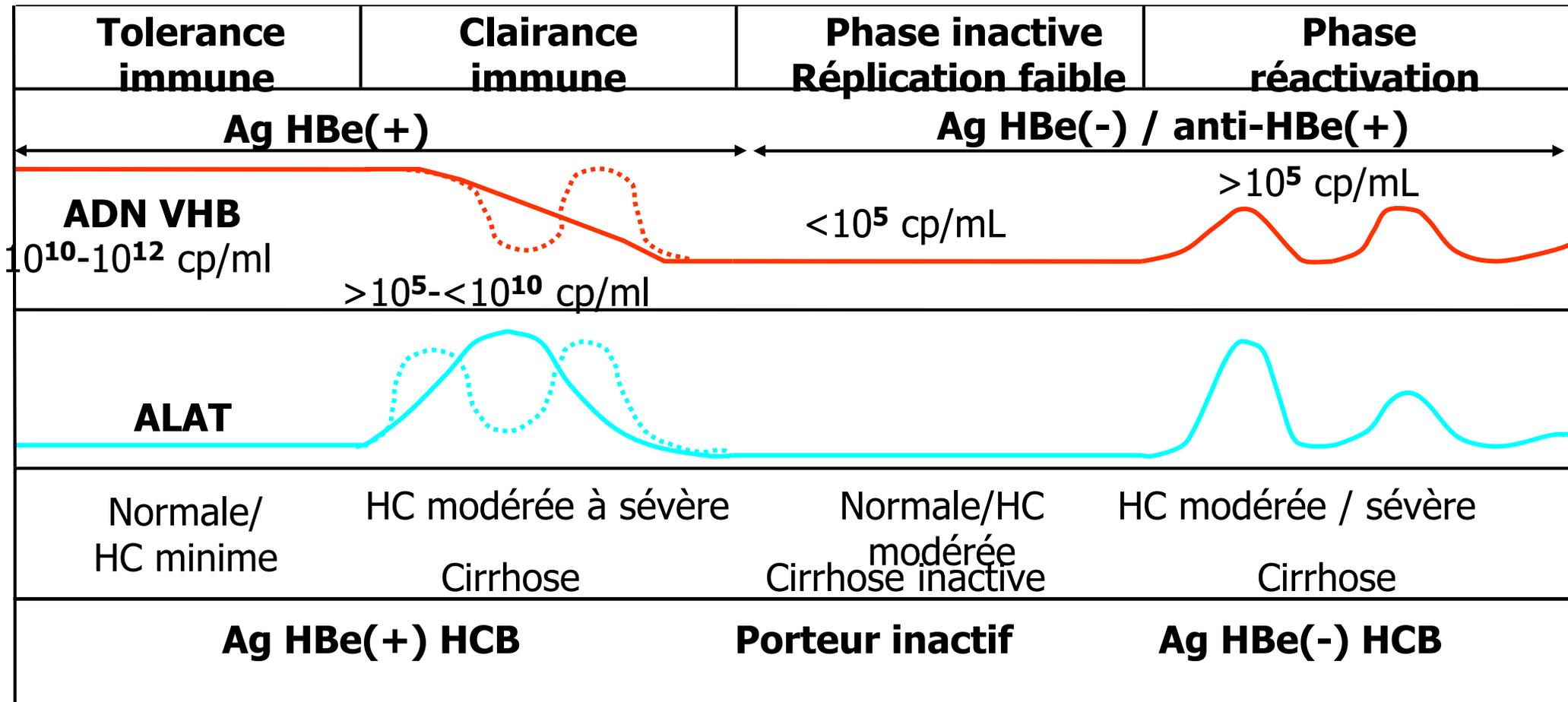
Prévalence en France  
0,68 %  
300 000 porteurs Ag  
HBs

Rapport INVS 2005 : Estimation du taux de  
prévalence du portage de l'AgHBs en France  
(2003-2004)

## Objectifs pédagogiques

- ✓ Définition du portage inactif du VHB (infection chronique VHB AgHBe négatif).
- ✓ Place du titrage de l'Ag HBs dans la caractérisation et le suivi du portage inactif.
- ✓ Histoire naturelle du porteur inactif.
- ✓ Les modalités de surveillance.
- ✓ Les indications du traitement préemptif.

## Histoire naturelle de l'infection chronique VHB



## Histoire naturelle, Nouvelles définitions

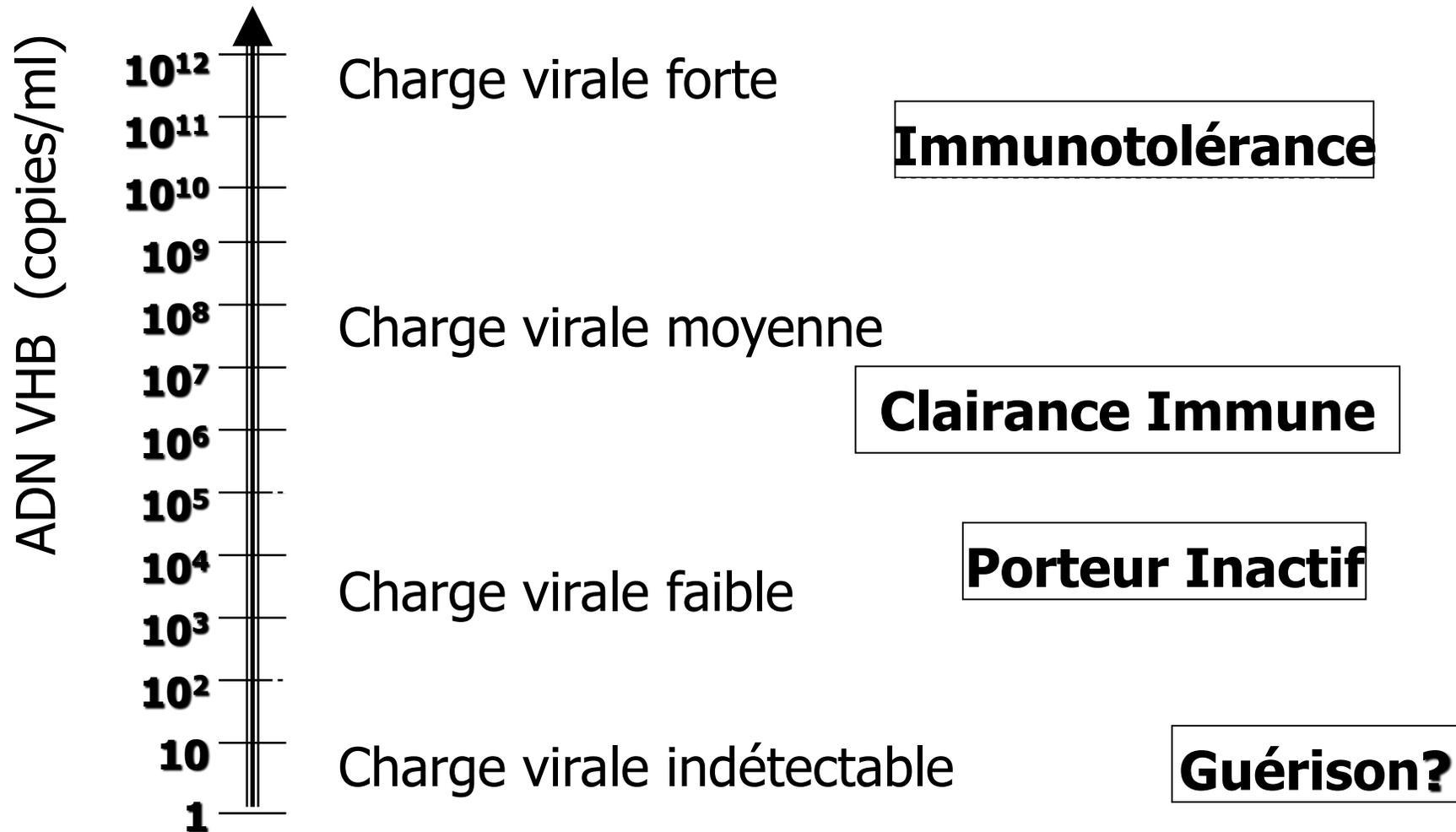
### Ag HBe positif

### Ag HBe négatif

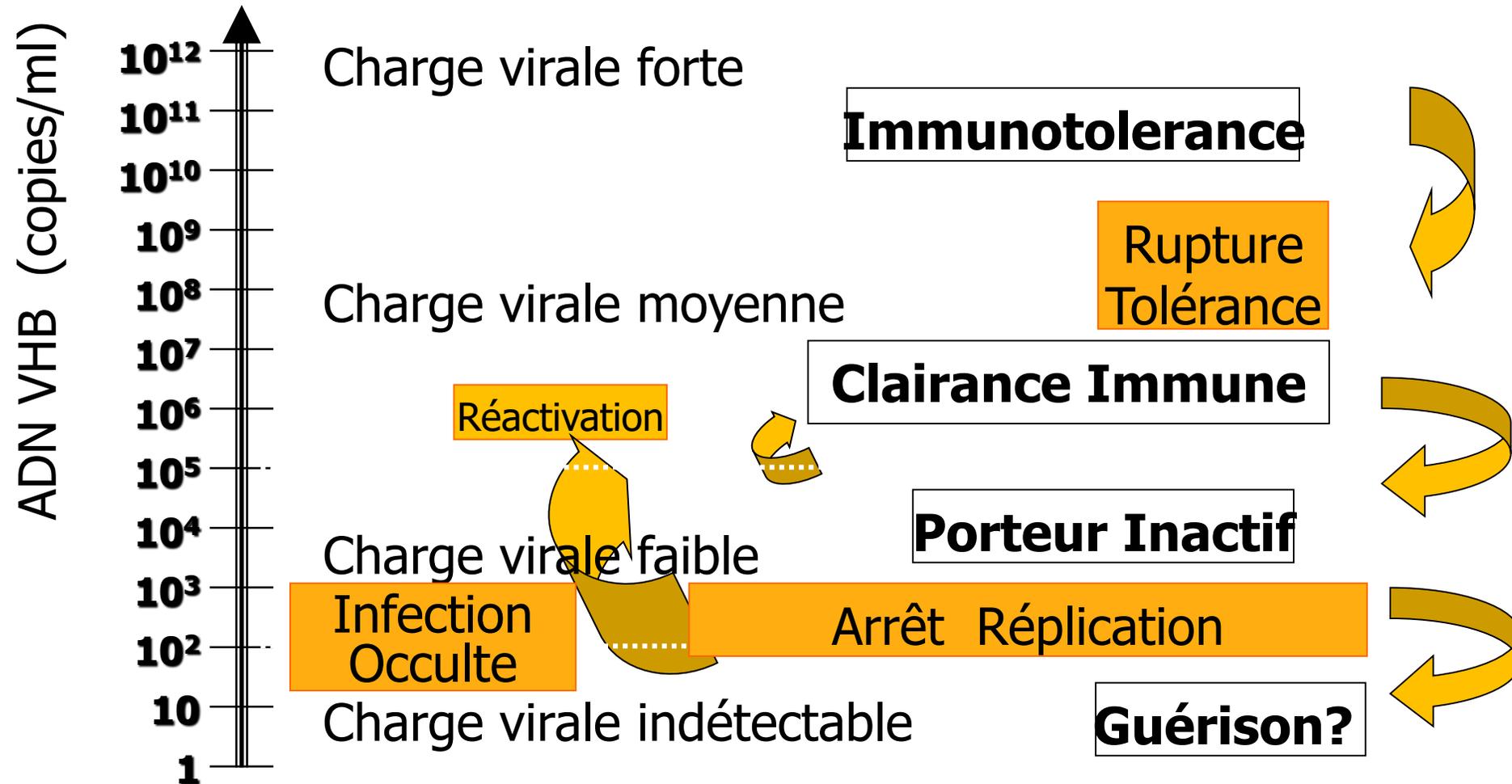
	Ag HBe positif		Ag HBe négatif		
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection occulte
Ag HBs	++ ↑↑↑	+ ↑ à ↑↑↑	+ (bas)	+ ↑	négatif
Ag HBe	positif	positif	négatif	négatif	négatif
ADN VHB	>10 <sup>7</sup> UI/ml	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> UI/ml	< 2000 UI/ml (<20.000 UI/ml)	>2000 UI/ml	ND*
ALAT	normal	élevés	normal	élevés	normal
Maladie hépatique	0 ou minime	Modérée à sévère	0	Modérée à sévère	0 à sévère*
Ancienne désignation	Tolérant immunitaire	idem	Porteur inactif	idem	Infection occulte

ND: non détectable \* Risque de cirrhose, décompensation ou CHC minime si perte de l'Ag HBs avant la cirrhose sinon surveillance poursuivie

## Statut VHB est dynamique



## Statut VHB est dynamique



## Bilan initial à réaliser chez un patient porteur du VHB

Bilan à réaliser pour déterminer le statut d'un patient porteur du VHB

Echographie abdominale

### Marqueurs du VHB

Ag HBs plus titrage  
Ag HBe / Ac anti HBe  
ADN VHB

### Etat du foie

Bilan hépatique/ NFS, plaquettes TP INR  
Elastographie / marqueurs non invasifs  
Biopsie du foie optionnelle

### Enquête entourage familial et sexuel

Dépistage  
Vaccination si dépistage négatif

### Dépistage autre virus et comorbidités

Ac anti VHD, Ac anti VHC Ac anti VHA  
(vaccination si -), VIH  
Comorbidité : Alcool, sd métabolique NASH,  
autoimmunité , autres hépatopathies

## Diagnostic du portage inactif du VHB ( IC VHB Ag HBe-)

- Ag HBs + , Ag HBe-, Ac anti HBe+
- Transaminases normales
- ADN VHB < 2000 UI/ml
  - ou <20.000 UI/ml
- Pas de lésion hépatique histologique (nécrotico-inflammatoire ou de fibrose)
  - Fibroscan < 5-6 kPa
  - APRI, Fibrotest
  - Pas de biopsie hépatique
- Titre Ag HBs < 1000 UI/ml

Mesure trimestrielle pendant la première année du diagnostic

## Place du titrage de l'Ag HBs dans la caractérisation et le suivi du portage inactif

- Diagnostic du portage inactif :
  - Europe: **Ag HBs < 1000 UI/ml** PD 94% VPP 87%
  - Ag HBs < 100 UI/ml sp 98% VPP 97%
  - Ag HBs <1000 UI/ml + Fibroscan  $\leq 6,2$  kPa PD 97% et sp , VPP 100%
- Suivi du portage inactif :
  - Diminution annuelle  $\geq 0,3$  log UI/ml est associée à une clairance de l'Ag HBs avec VPP 89%
- Titrage Ag du core Ag HBcr <3,87 log UI/ml

## Histoire naturelle du porteur inactif.

Auteurs	Pays	Nombre de patients	Homme (%)	Age médian (années)	Suivi (années)	Perte Ag HBs (%)	Réactivation VHB (%)	CHC (%)
De Franchis	Italie	68	81	31	10,8	15	4,4	0
Villeneuve	Canada	200	81	29	16	0,7/an	0,5	0
Martinot-Peignoux	France	38	54	34	3,2	3,5	2,6	ND
Hsu	Taiwan	189	79	32	8,2	4,8	ND	1,6
Manno	Italie	296	78	36	30	32	2,1	0,7
Fattovich	Italie	40	63	30	23	45	0	5
Habersetzer	France	109	ND	ND	6	10	ND	ND
Brouwer	International	189	55	44,2	7,1	22	3	0,5
Castera	France	82	54	36,2	2	ND	0,2	0
Wong	Hong Kong	244	51	48	3,7	ND	0,8	ND
Ngo	France	265	ND	ND	4	ND	ND	0
Magalhaes	Portugal	100	47	48,7	4,6	4	10	0

## Histoire naturelle du porteur inactif

- **Peu de progression de la fibrose en l'absence de comorbidités hépatiques**
  - Risque de développer cirrhose <0,1 par 100 personne/année
- **Peu de risque de CHC**
  - Incidence CHC : 0,05 par 100 personne/année
- **Mortalité faible**
  - Incidence : 0,03 par 100 personne/année
- **Réactivation du VHB est rare (0-10%)**
  - Pb de définition, souvent en rapport avec d'autres cofacteurs (alcool, diabète, syndrome métabolique...)
- **Perte spontanée de l'Ag HBs 0,7-1,9% /an**
  - Associée au titre Ag HBs : < 100 UI/ml 20 fois plus de chance que patient avec Ag HBs >1000 UI/ml

## Les modalités de surveillance

- **Surveillance initial (première année):**
  - Surveillance transaminases et ADN VHB tous les trimestre
- **Surveillance ultérieure :**
  - ADN VHB < 2000 UI/ml
    - Transaminases tous les 6 à 12 mois
    - Evaluation de la fibrose et ADN VHB
      - Tous les 2 ans si le titre de l'Ag HBs >1000 UI/ml
      - Tous les 3 ans si le titre de l'Ag HBs < 1000 UI/ml
  - ADN VHB > 2000 UI/ml
    - Transaminases tous les 6 mois
    - ADN VHB et Evaluation de la fibrose surveillance annuelle pendant 3 ans
      - Si pas d'indication au traitement ensuite idem à celle des patients avec ADN VHB <2000 UI/ml

## Traitement des porteurs inactifs

- **Pas d'indication à un traitement antiviral**

- Études contrôlée chez 91 patients traités par PEGIFN plus ADV ou TDF pendant 48 semaines versus contrôle : 5 négativation Ag HBs et 2 séroconversion HBS.

(de Niet A et al Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 576-584)

- **Indications particulières:**

- ATCD familiaux de CHC ou cirrhose
- Manifestations extra hépatiques
- Professionnels de santé pratiquant des actes à risques
  - ADN VHB >200 UI/ml (EASL)
  - France ADN VHB > 10000 UI/ml
- Co infectés VIH/VHB et transplantés d'organes
- Co infectés VHB/ VHC
  - surveillance mensuelle ADN VHB pendant le traitement VHC et pendant les 3 mois post traitement
  - EASL recommande un traitement préemptif

## Les indications du traitement préemptif

- Tous les patients recevant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur (IS) y compris les corticothérapies de plus d'un mois , les immunothérapies par des Ac ciblés doivent être traités par entécavir ou ténofovir
- Traitement préemptif débuté avant ou en même temps que le traitement IS.
- Poursuivi 12 à 18 mois (rituximab) après l'arrêt du traitement IS
- Surveillance ADN VHB et fonction hépatique tous les 3 mois pendant le traitement et 12 mois après l'arrêt du traitement préemptif.

## POINTS FORTS

- ◆ Le diagnostic d'Infection Chronique (IC) VHB Ag HBe négatif ( ex portage inactif) ne peut être posé sur une seule évaluation mais après au moins un an de surveillance biologique.
- ◆ La forme la plus typique de l'IC VHB Ag HBe- associe des taux de transaminases normaux un ADN VHB < 2000 U/ml , l'absence de fibrose évaluée par fibroscan <5-6 kPa et un titre de l'Ag HBs < 1000 UI/ml
- ◆ La progression de la fibrose et la survenue d'un carcinome hépatocellulaire sont exceptionnelles en l'absence de facteurs de comorbidités hépatiques ( surpoids , alcool , ...).
- ◆ Une surveillance annuelle des patients est recommandée pour rechercher une éventuelle réactivation ou vérifier la perte de l'Ag HBs.
- ◆ Le traitement antiviral n'est pas indiqué sauf en cas d'une situation d'immunodépression ou de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur ( traitement préemptif )