

# Hépatite B: nouvelles « guidelines » de l'EASL

Pr Emiliano Giostra  
Gastroentérologie et hépatologie  
Transplantation  
Juin 2019

# Guidelines EASL

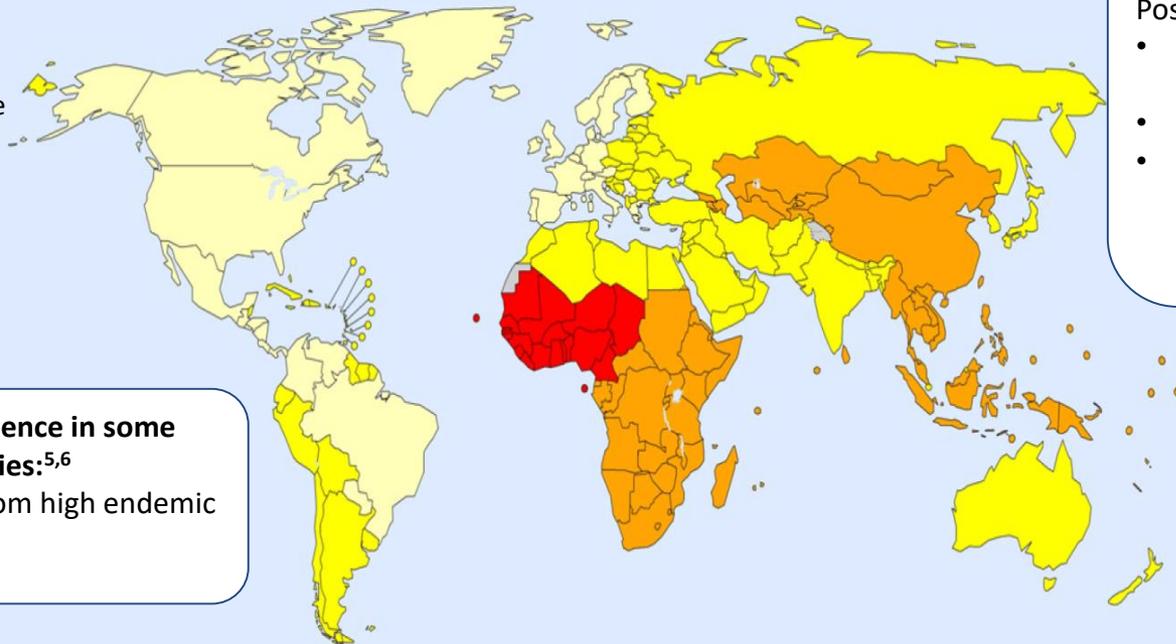
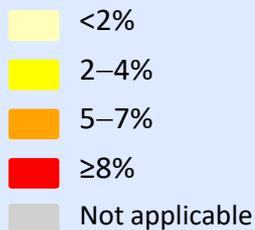
EASL Clinical Practice Guidelines HBV.

J Hepatol 2017;67:370–98

# Epidemiology and public health burden<sup>1</sup>

- Worldwide  $\approx$ 250 million chronic HBsAg carriers<sup>2,3</sup>
- 686,000 deaths from HBV-related liver disease and HCC in 2013<sup>4</sup>

HBsAg prevalence, adults (19–49 years), 2005<sup>3</sup>



**Increasing prevalence in some European countries:<sup>5,6</sup>**

- Migration from high endemic countries

**Decreasing prevalence in some endemic countries, e.g. Taiwan<sup>7</sup>**

Possible reasons:

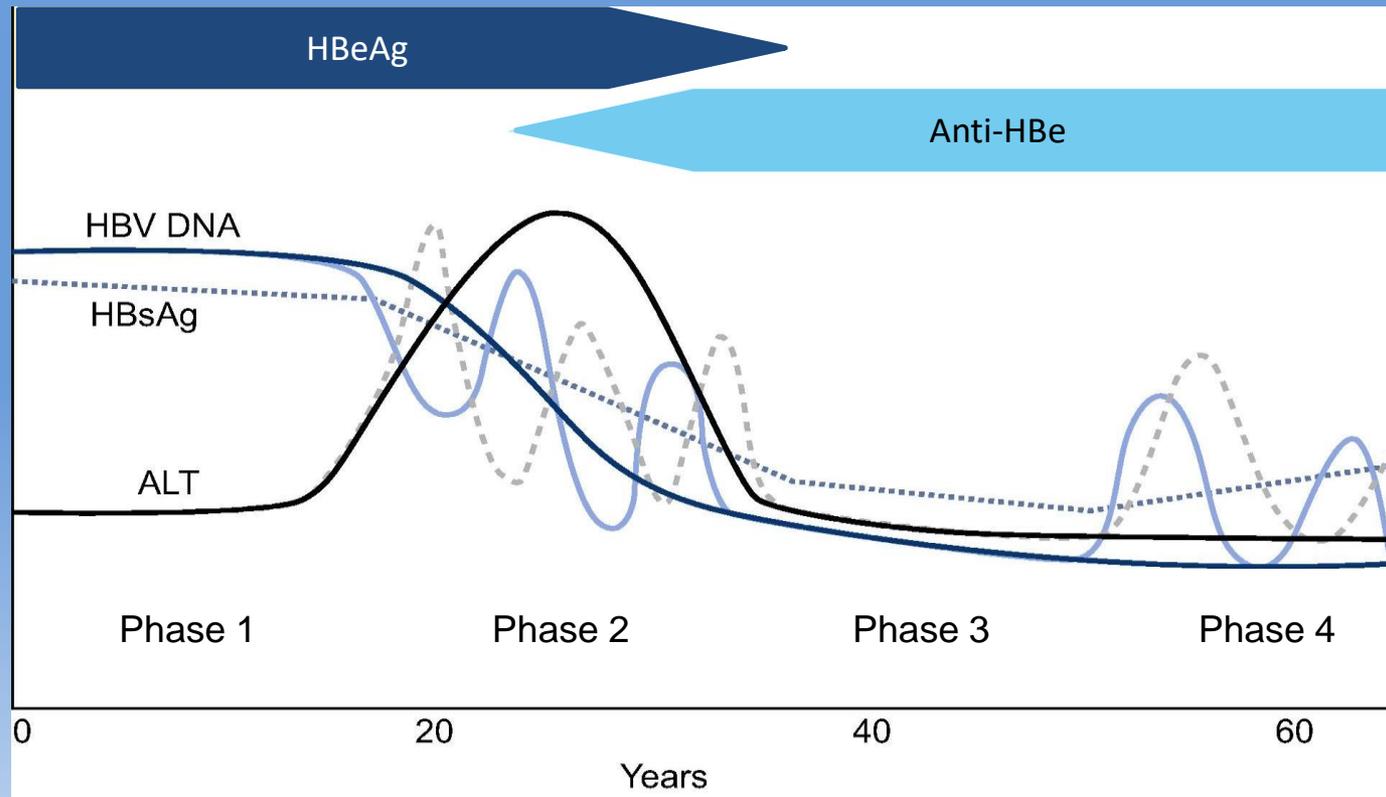
- Improved socioeconomic status
- Vaccination
- Effective treatments

# Nouvelle nomenclature

Histoire naturelle subdivisée en 5 phases

	HBeAg positif		HBeAg négatif		Phase 5
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique	
<b>HBsAg</b>	élevé	élevé/ intermédiaire	bas	Intermédiaire	<b>Négatif</b>
<b>HBeAg</b>	Positif	Positif	Négatif	Négatif	Négatif
<b>HBV DNA</b>	>10 <sup>7</sup> IU/mL	10 <sup>4</sup> –10 <sup>7</sup> IU/mL	<2,000 IU/mL	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL
<b>ALT</b>	Normal	<b>Elevé</b>	Normal	<b>Elevé</b>	Normal
<b>Maladie hépatique</b>	aucune/minime	<b>Moderée/ severe</b>	aucune	<b>Moderée/ severe</b>	aucune
<b>Ancienne terminologie</b>	Immuno-tolérant	Immuno-reactif HBeAg positif	Porteur inactif	Hépatite chronique HBeAg négative	HBsAg négatif /anti-HBc positif

# Phases de l'infection chronique HBV



Nouvelle nomenclature	HBsAg-positif infection chronique	HBsAg-positif Hépatite chronique	HBsAg-négatif Infection chronique	HBsAg-négatif Hépatite chronique
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4

# Indications au traitement

- **combinaison de 3 critères**
  - **HBV DNA, ALT et sévérité de l'atteinte hépatique**

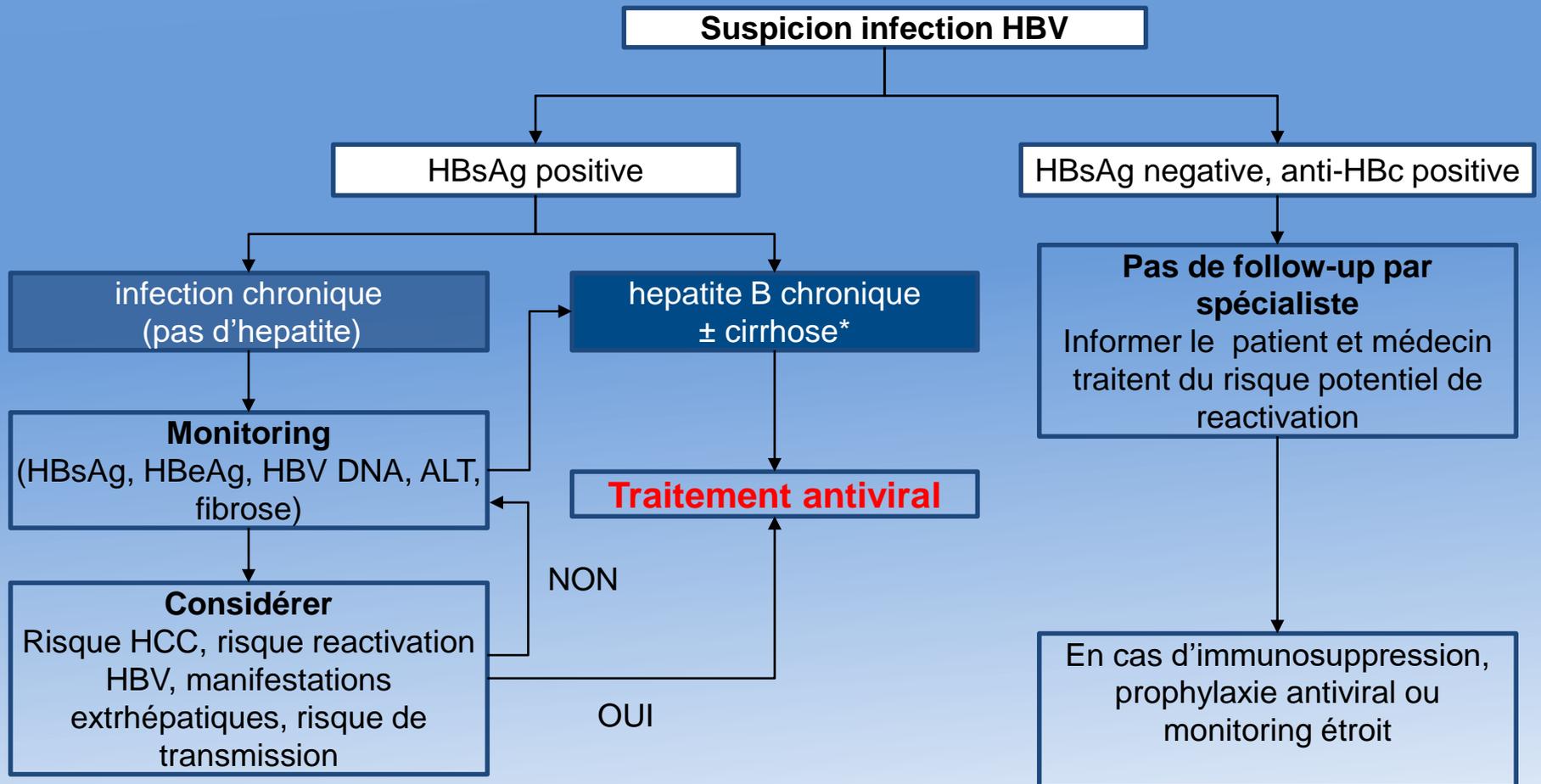
Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
<b>Doivent être traités</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patients avec <b>hépatite chronique HBeAg-positive ou -negative</b></li><li>• Patients avec <b>cirrhose</b>, n'importe quel HBV DNA, n'importe quel niveau de ALT</li><li>• Patients <b>avec HBV DNA &gt;20,000 IU/mL <u>et</u> ALT &gt;2x N</b>, n'importe quelle atteinte histologique</li></ul>	I  I  II-2	1  1  1
<b>Peuvent être traités</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patients avec infection chronique HBeAg-positive &gt;30 ans, n'importe quelle atteinte histologique</li></ul>	III	2
<b>Peuvent être traités</b> Patients avec infection chronique et <b>anamnèse familiale de cirrhose ou HCC, présence de manifestations extrahepatiques</b>	III	2

# Suivi des patients non traités

- Les patients sans indication au traitement antiviral doivent être suivis
- Dosages réguliers ALT, HBV DNA et marqueurs non invasifs de la fibrose (fibroscan etc)

Recommendations		
<b>Follow-up chaque 3–6 mois</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infection chronique HBeAg-positive, &lt;30 ans</li></ul>	II-2	1
<b>Follow-up chaque 6–12 months</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infection chronique HBeAg-negative avec serum HBV DNA &lt;2,000 IU/ml</li></ul>	II-2	1
<b>Follow-up every 3 months for the first year and every 6 months thereafter</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infection chronique HBeAg-negative, serum HBV DNA <math>\geq</math>2,000 IU/ml</li></ul>	III	1

# Algorithme infection HBV chronique



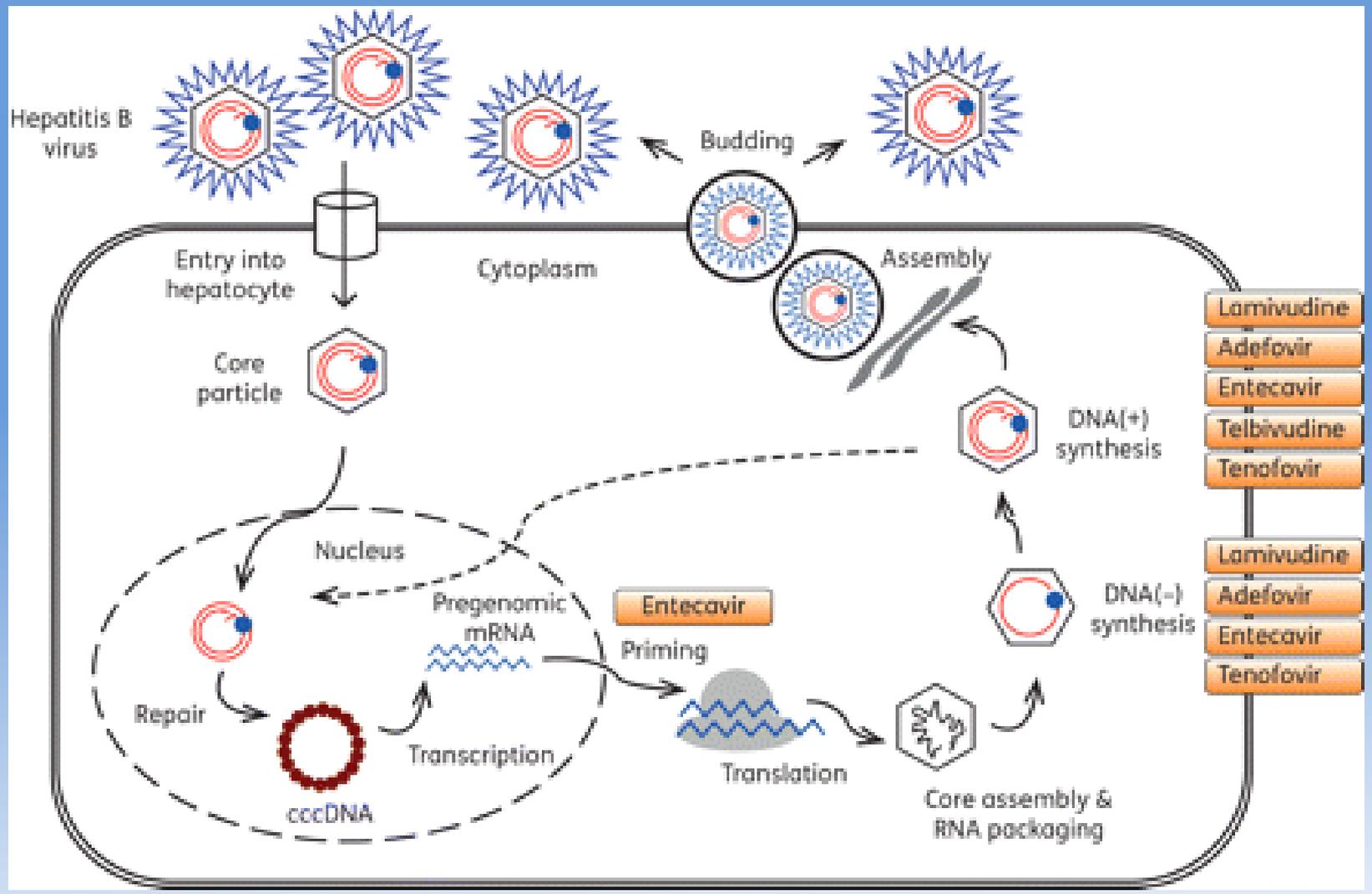
# Réponse au traitement

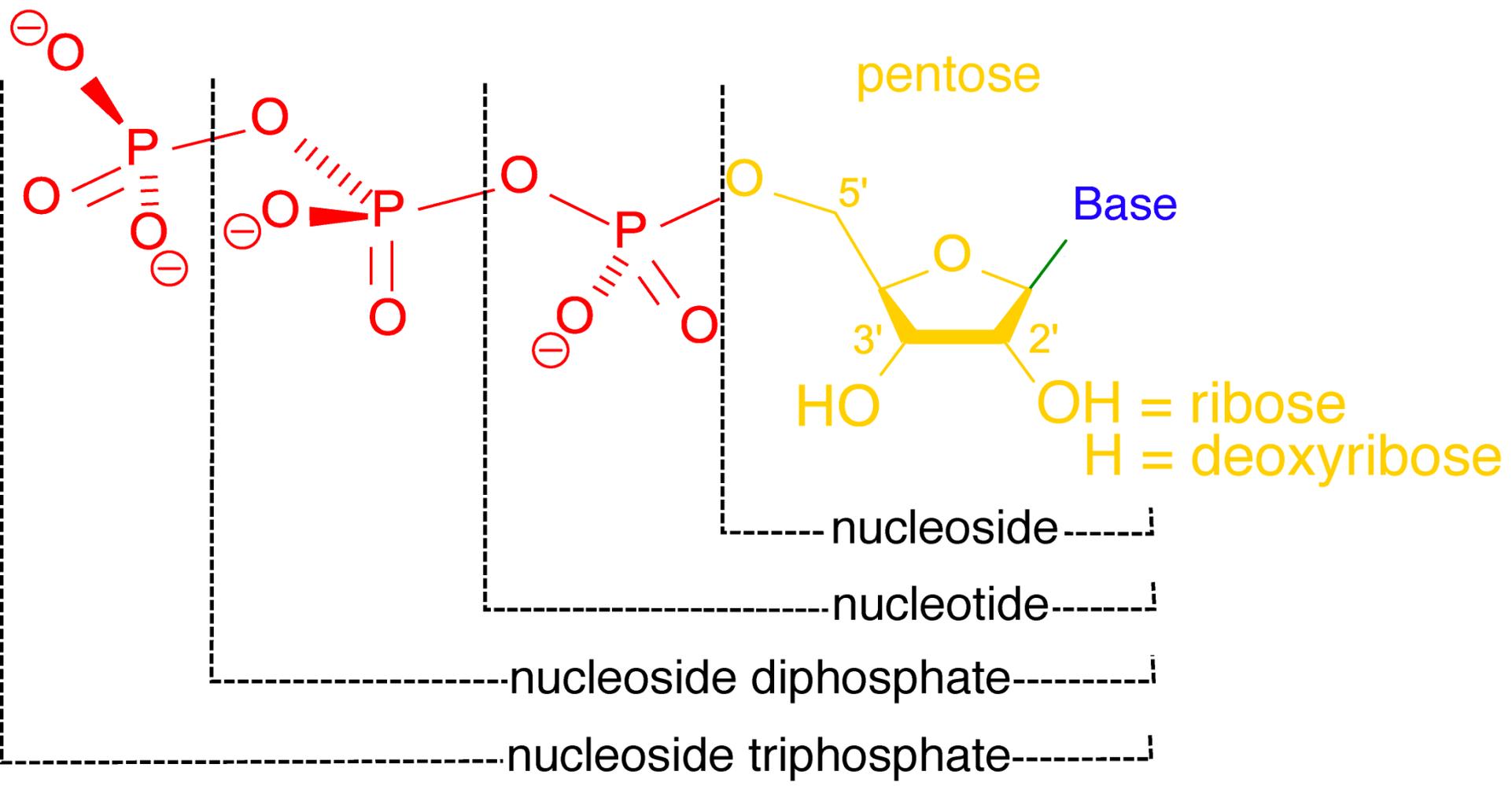
Réponses	NA therapy	PegIFN $\alpha$ therapy
Virologique	<p><b>Réponse:</b> <u>HBV DNA &lt;10 IU/ml</u></p> <p><b>Primary non-response:</b> &lt;1 log<sub>10</sub> de HBV DNA après 3 mois de tt</p> <p><b>Partial response:</b> HBV DNA diminué de &gt;1 log<sub>10</sub> mais toujours détectable après <math>\geq</math>12 mois de tt</p> <p><b>Breakthrough:</b> augmentation de HBV DNA de &gt;1 log<sub>10</sub> au-dessus du nadir du traitement</p>	<p><b>Response:</b> <u>HBV DNA &lt;2,000 IU/ml</u></p>
Virologique	<p><b>Sustained response:</b> HBV DNA &lt;2,000 IU/ml pendant <math>\geq</math>12 mois après la fin du tt</p>	
Sérologique	<p>Perte de HBeAg et développement de anti-HBe</p> <p>Perte de HBsAg et développement de anti-HBs</p>	
Biochimique	<p>Normalisation des ALT (confirmé par dosage ALT au moins chaque 3 mois pendant au moins 1 an après la fin du tt)</p>	
Histologique	<p>Diminution de l'activité necroinflammatoire sans aggravation de la fibrose, comparé avec une histologie pré-traitement</p>	

# Monothérapie NA pour traitement des patients “naifs”

Recommandations		
<b>Traitement de choix</b> administration au long cours d'un NA avec haute barrière de résistance sans égard à l'atteinte hépatique	I	1
<b>Médicaments de choix</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ETV, TDF ou TAF en monothérapie</li></ul>	I	1
<b>PAS recommandés</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• LAM, ADV et TBV</li></ul>	I	1

ETV= entecavir LAM= lamivudine NA= nucleos(t)ide analogue TDF= tenofovir disoproxil fumarate TAF= tenofovir alafenamide TBV= telbivudine





# Indications à ETV ou TAF plutôt que TDF\*

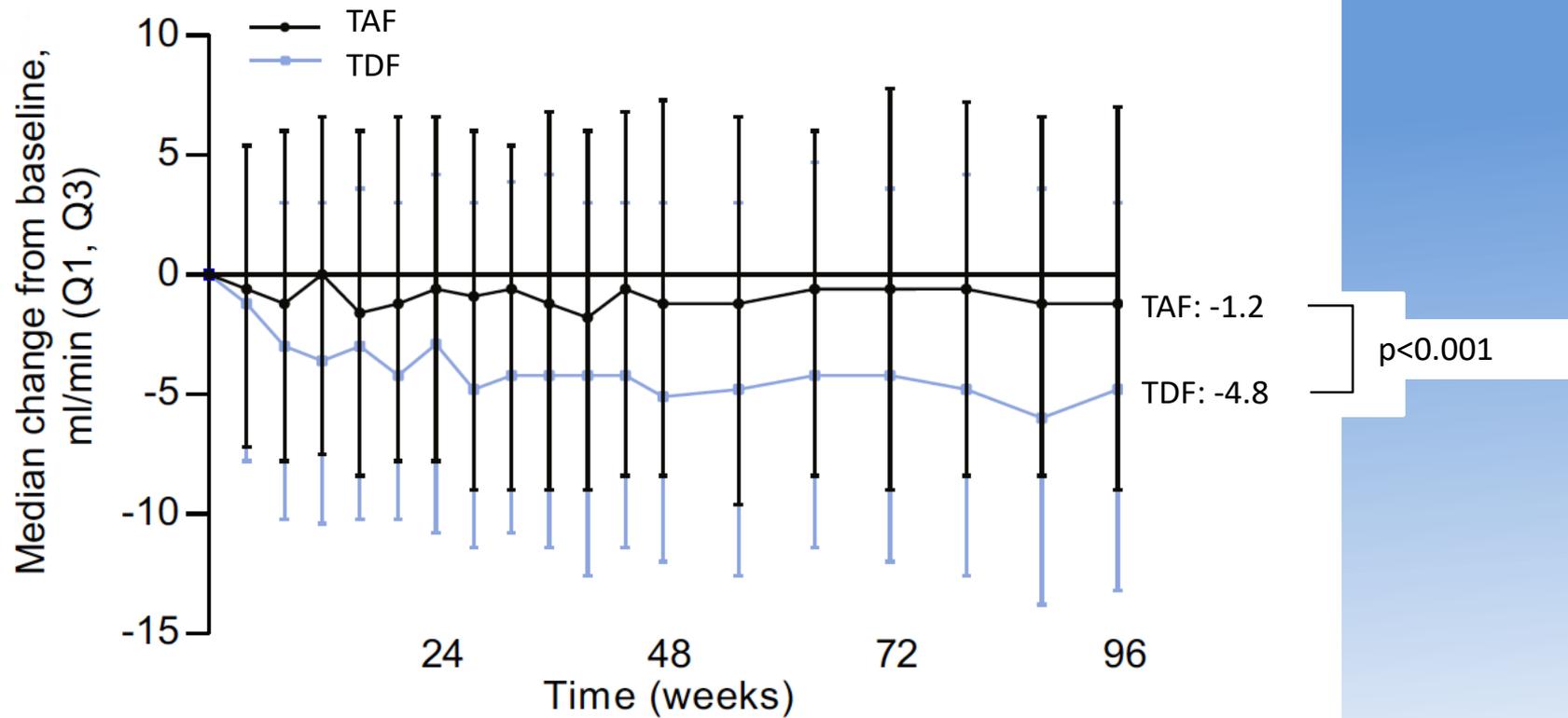
<b>Age</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;60 ans</li></ul>
<b>Maladie osseuse</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Traitement stéroïdien ou autres traitements qui agissent sur la minéralisation osseuse</li><li>• Anamnèse de fractures de fragilité</li><li>• Ostéoporose</li></ul>
<b>Atteinte rénale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• eGFR &lt;60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li><li>• Albuminurie &gt;30 mg/24 h ou protéinurie modérée</li><li>• phosphate bas (&lt;2.5 mg/dl)</li><li>• Hémodialyse</li></ul>



# TAF vs. TDF for HBV: change in eGFR



Median change from baseline in eGFR over 96 weeks  
TAF 25 mg (n=866) vs. TDF 300 mg (n=432)



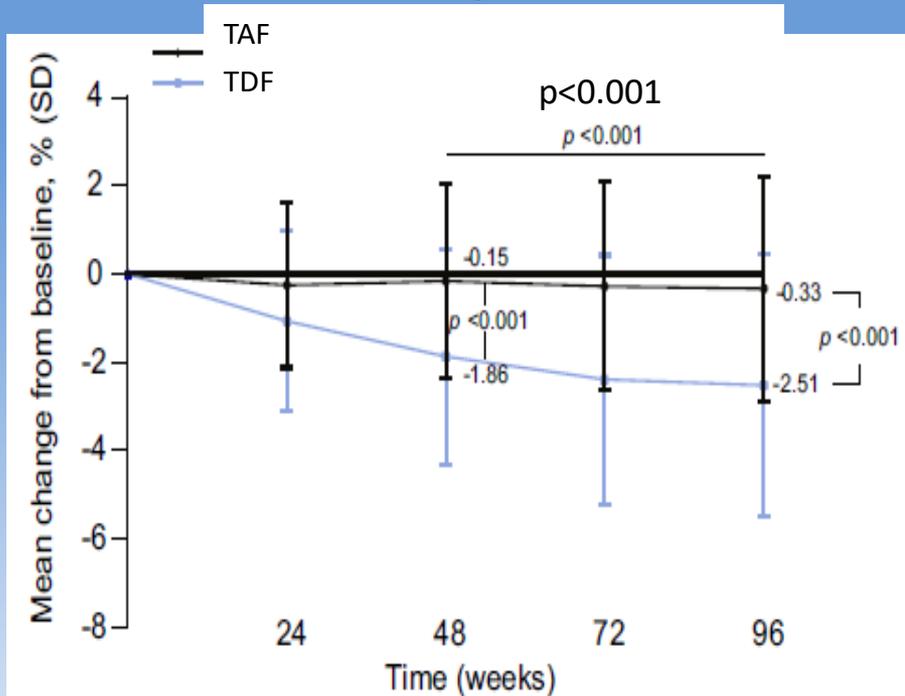


# TAF vs. TDF for HBV: change in BMD

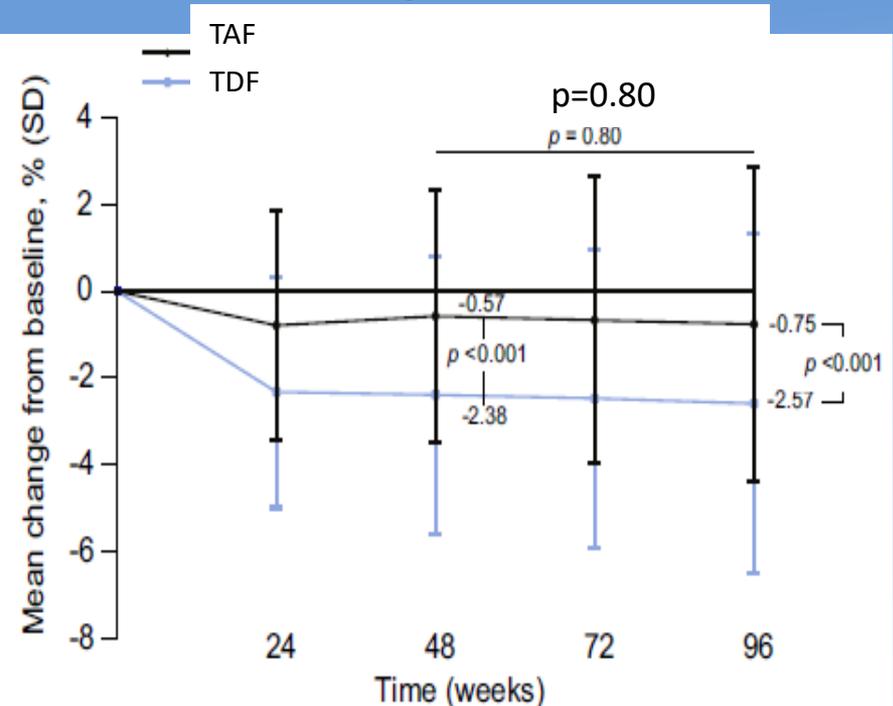


Median change from baseline in BMD over 96 weeks  
TAF 25 mg (n=866) vs. TDF 300 mg (n=432)

## Hip



## Spine



# Monitoring des patients traités par ETV, TDF or TAF



- monitoring régulier et surveillance à long terme sont nécessaires chez les patients traités avec un NA “high barrier to resistance”

<b>Recommandations (monitoring)</b>		
<b>ALT et HBV DNA</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tous les patients traités par NA</li></ul>	I	1
<b>Monitoring rénal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patients à risque de maladie rénale traités avec NA</li><li>• Tous les patients traités avec TDF</li></ul>	II-2	1
<b>Switch à ETV ou TAF</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doit être envisagé chez les patients sous TDF à risque de développer ou avec maladie rénale ou osseuse sous-jacente</li></ul>	II-2/I	1
<b>Recommandations (long-term surveillance)</b>		
<b>Surveillance HCC carcinome hépatocellulaire</b> tous les patients sous traitement NA à long terme	II-2	1
<b>surveillance HCC obligatoire</b> Tous les patients avec cirrhose ou avec risque modéré ou élevé de HCC	II-2	1



# PegIFN $\alpha$ en monothérapie

- Seuls les patients avec maladie légère à modérée peuvent être traités par IFN

Recommandations	Grade of evidence	Grade of recommendation
PegIFN $\alpha$ <b>peut être administré comme traitement initial</b> chez les patients avec hépatite chronique Hbe-positive ou – négative avec atteinte légère à modérée	I	2
Durée standard de 48 semaines	I	1
Extension du traitement PegIFN $\alpha$ au-delà de 48 semaines peut être bénéfique chez certains patients sélectionnés HBeAg-négatifs avec hépatite chronique	II-1	2

## Patients avec manifestations extrahepatiques

- Certaines manifestations extrahépatiques peuvent être associées avec une infection HBV: vasculite, purpura, polyarteritis nodosa, arthralgies, neuropathie périphérique, glomerulonephrite
- Les patients HBsAg-positifs avec manifestations extrahépatiques et replication HBV peuvent répondre à un traitement antiviral
- PegIFN $\alpha$  peut aggraver certaines lésions extrahépatiques immuno-médiées

<b>Recommandations</b>		
Les patients avec infection HBV et réplication virale active devraient recevoir un traitement à base de NA	II-2	1
PegIFN $\alpha$ ne doit pas être administré chez des patients avec manifestations extrahépatiques	III	1

# Patients en dialyse et greffés du rein

<b>Recommandations</b>	Grade of evidence	Grade of recommendation
Tous les patients en dialyse ou transplantés du rein <b>doivent être testés pour l'hépatite B</b>	II-2	1
Les patients HBsAg-positifs qui doivent être traités <b>doivent recevoir</b> ETV ou TAF	II-2	1
Tous les receveurs de greffe de rein HBsAg-positifs <b>doivent être traités par</b> ETV ou TAF comme traitement ou en prophylaxie	II-2	1
Les sujets HBsAg-négatifs et anti-HBc-positifs <b>doivent être monitorés</b> pour la survenue éventuelle d'une infection HBV après transplantation rénale	III	1

# Patients avec traitement immunosuppresseur ou chimiothérapie

Recommandations		
<b>Tous les candidats</b> à une <b>chimiothérapie</b> ou à un <b>traitement immunosuppresseur doivent être testés</b> pour les marqueurs HBV	I	1
<b>Tous les HBsAg-positifs</b> doivent recevoir ETV, TDF, or TAF comme prophylaxie	II-2	1
<b>Les sujets HBsAg-négatifs et anti-HBc-positifs</b> doivent recevoir une prophylaxie si ils sont à haut risque d'une réactivation	II-2	1

# Travailleurs dans le domaine de la santé

## Recommandations

L'infection HBV ne doit pas empêcher les personnes de pratiquer ou étudier la chirurgie, dentisterie, médecine, ou autres professions de santé

III

1

Les travailleurs de santé pratiquant des procédures avec potentielle exposition et HBV DNA >200 IU/ml peuvent être traités avec des NA pour réduire le risque de transmission

II-2

2

# Patients avec cirrhose décompensée

- Les patients avec cirrhose décompensée doivent être référés pour transplantation hépatique et traités avec NA le plus rapidement possible

Recommandations		
<ul style="list-style-type: none"><li><b>traitement immédiat</b> avec NA à haute barrière de résistance, sans tenir compte du niveau de réplication</li><li>Bilan pour transplantation hépatique</li></ul>	II-1	1
PegIFN $\alpha$ : contre-indiqué	II-1	1
Les patients doivent être <b>suivis étroitement pour vérifier la tolérabilité</b> des médicaments et le développement de rares effets secondaires comme l'acidose lactique ou l'insuffisance rénale	II-2	1

# Arrêt du traitement de NA

- En général traitement à long terme car l'éradication de HBV ne survient que rarement

Recommandations		
<b>Arrêter les NA</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Après perte de HBsAg (<math>\pm</math> anti-HBs séroconversion)</li></ul>	II-2	1
<b>NA peuvent être arrêtés:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patients HBeAg-positifs, sans cirrhose, après séroconversion HBeAg et HBV DNA indétectable, après <math>\geq 12</math> mois de traitement de consolidation</li></ul> <b>Contrôle fréquent après arrêt des NA!</b>	II-2	2
<b>NA peuvent être arrêtés</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Chez des patients HBeAg-négatifs sélectionnés, sans cirrhose, avec suppression virologique <math>&gt; 3</math> ans, <b>si on peut contrôler fréquemment la virémie</b></li></ul>	II-2	2

# Échec des NA

- Le traitement doit être adapté aussitôt que l'échec du traitement par NA est confirmé

Resistance pattern	Recommended rescue strategies
LAM	Switch vers TDF ou TAF
TBV	Switch vers TDF ou TAF
ETV	Switch vers TDF ou TAF
ADV	si LAM-naïf: switch vers ETV ou TDF ou TAF Si LAM-resistant: switch vers TDF ou TAF si HBV DNA plateau: ajouter ETV <sup>†</sup> ou switch vers ETV
TDF or TAF resistance <sup>‡</sup>	si LAM-naïf: switch vers ETV Si LAM-resistant: ajouter ETV
Multidrug resistance	Switch vers ETV + TDF ou +TAF en combinaison

# Prevention de la récurrence HBV après greffe de foie

- Tous les patients candidates à une transplantation de foie doivent être traités par afin d'avoir un HBV DNA indétectable

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
Tous les <b>patients en liste d'attente</b> avec maladie hépatique HBV <b>doivent être traités par NA</b>	II	1
Après greffe hépatique une <b>combinaison</b> d'immunoglobulines anti-HBs (HBIG) et NA est <b>recommandée</b> pour la prévention de la récurrence HBV	II-1	1
Les patients avec faible risque de récurrence <b>peuvent arrêter les HBIG</b> mais doivent continuer une monoprofylaxie avec un NA puissant	II-1	2
Les patients HBsAg-négatifs qui reçoivent des foies de donneurs anti-HBc positifs sont à risque de réinfection HBV du greffon et doivent recevoir une prophylaxie antivirale avec un NA	II-2	1

# Coinfection HIV or HDV



- Le risque de progression de la fibrose, de cirrhose et HCC est augmenté chez les patients patients coinfectés HDV ou HIV

<b>Recommendations (HIV)</b>		
	Grade of evidence	Grade of recommendation
Tous les patients HIV-positifs avec coinfection HBV doivent être traités par trithérapie	II-2	1
Ces patients doivent être traités avec un régime comportant TDF ou TAF	I (TDF) II-1 (TAF)	1
<b>Recommendations (HDV)</b>		
Le PegIFN $\alpha$ pour au moins 48 semaines est le traitement de choix chez les coinfectés HDV/avec maladie hépatique compensée	I	1
Chez les coinfectés HDV/HBV avec HBV DNA positif, un traitement par NA doit être envisagé	II-2	1
PegIFN $\alpha$ peut être poursuivi jusqu'à 48 semaines si bien toléré sans tenir compte de la réponse virologique pendant le traitement	II-2	2

# Femmes enceintes

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
Screening pour HBsAg au premier trimestre de grossesse est fortement recommandé	I	1
Chez les femmes en age de procréer avec hépatite B mais sans fibrose avancée et désirant une grossesse, on peut attendre la naissance de l'enfant avant de commencer un traitement	II-2	2
Chez une femme enceinte avec hepatitis B chronique et fibrose avancée ou cirrhose, un traitement par TDF est recommandé	II-2	1
Chez les femmes enceintes déjà traitées par NA, TDF doit être poursuivi alors que ou d'autres NA doivent être switchés pour TDF	II-2	1
Chez toutes les femmes enceintes avec HBV DNA >200,000 IU/ml ou HBsAg >4 log <sub>10</sub> IU/ml, une prophylaxie antivirale par TDF doit être instaurée à 24–28 semaines de grossesse et poursuivie jusqu'à 12 semaines après l'accouchement	I	1
L'allaitement n'est pas contreindiqué chez les femmes HBs-Ag positives traités ou non	III	2

# hepatite B aigue

- Prévention du risque d'insuffisance hépatique aigue ou sub-aigue
  - Réduction du risque de chronicité

<b>Recommendations</b>	Grade of evidence	Grade of recommendation
Plus de 95% des adultes avec une hépatite aigue HBV ne nécessitent pas de traitement	II-2	1
Seulement les patients avec hepatitis B aigue sévère, caractérisée par une coagulopathie ou une évolution prolongée, doivent être traités avec des NA et adressés pour une éventuelle greffe hépatique	II-2	1