

Séminaire DES/DESC MIT – Mars 2021

Item n°14

Hépatites virales chroniques correction cas clinique #1

Pr Karine Lacombe

SMIT St Antoine, APHP, Paris

Sorbonne-Université

Cs clinique #1

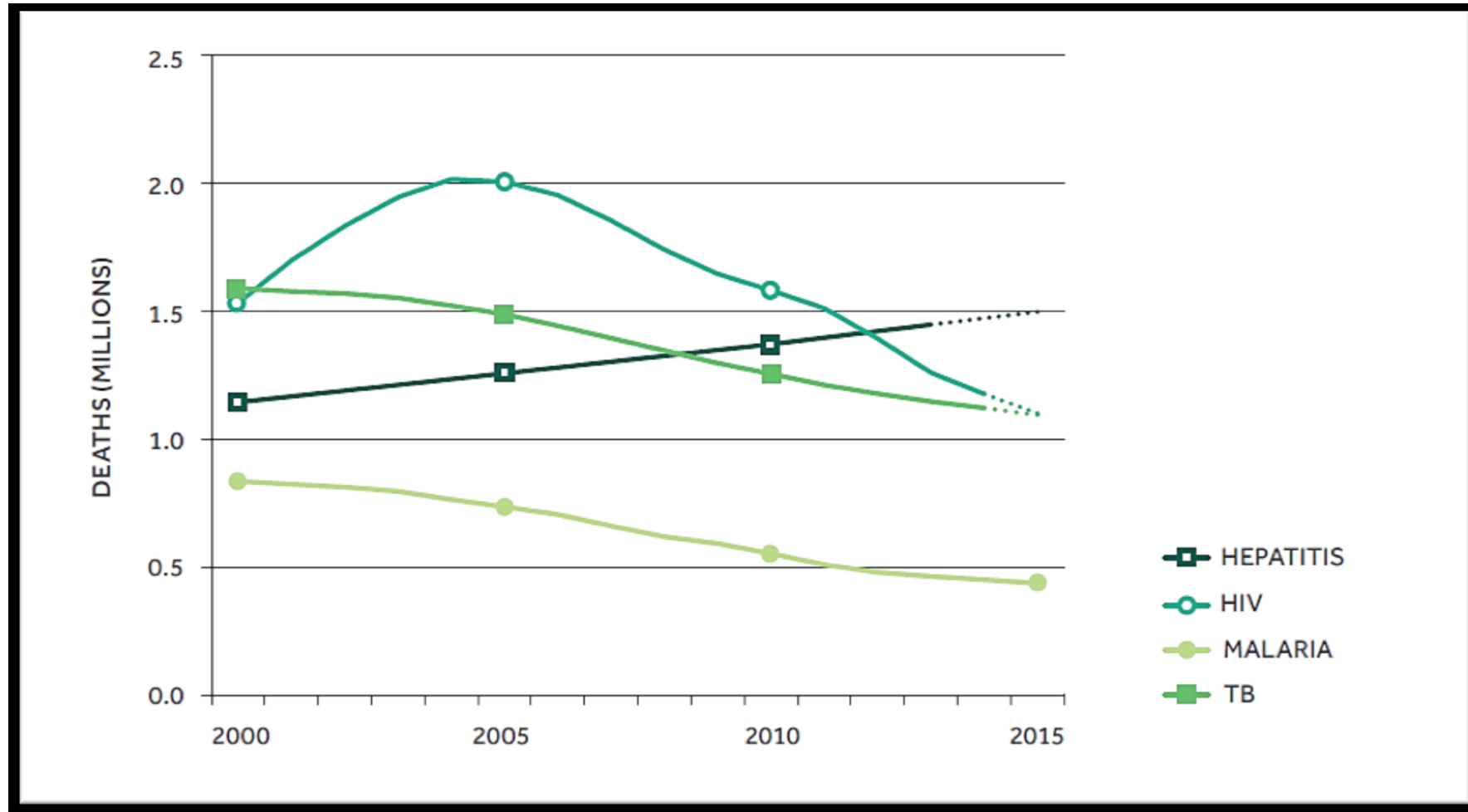
- M. Sylvain S.32 ans, consulte suite à un dépistage hépatite B positif en CeGGID
- Il vous amène les résultats de sérologie suivants:
 - Ac antiVHC -
 - Ag HBs +
 - Ac antiHBc +
 - Ac antiHBs –
 - Ac antiVHD+
 - Ac antiVIH -

Q1: comment interprétez-vous les sérologies ?

Ac antiVHC -
Ag HBs +
Ac antiHBc +
Ac antiHBs -
Ac antiVHD+
Ac antiVIH -

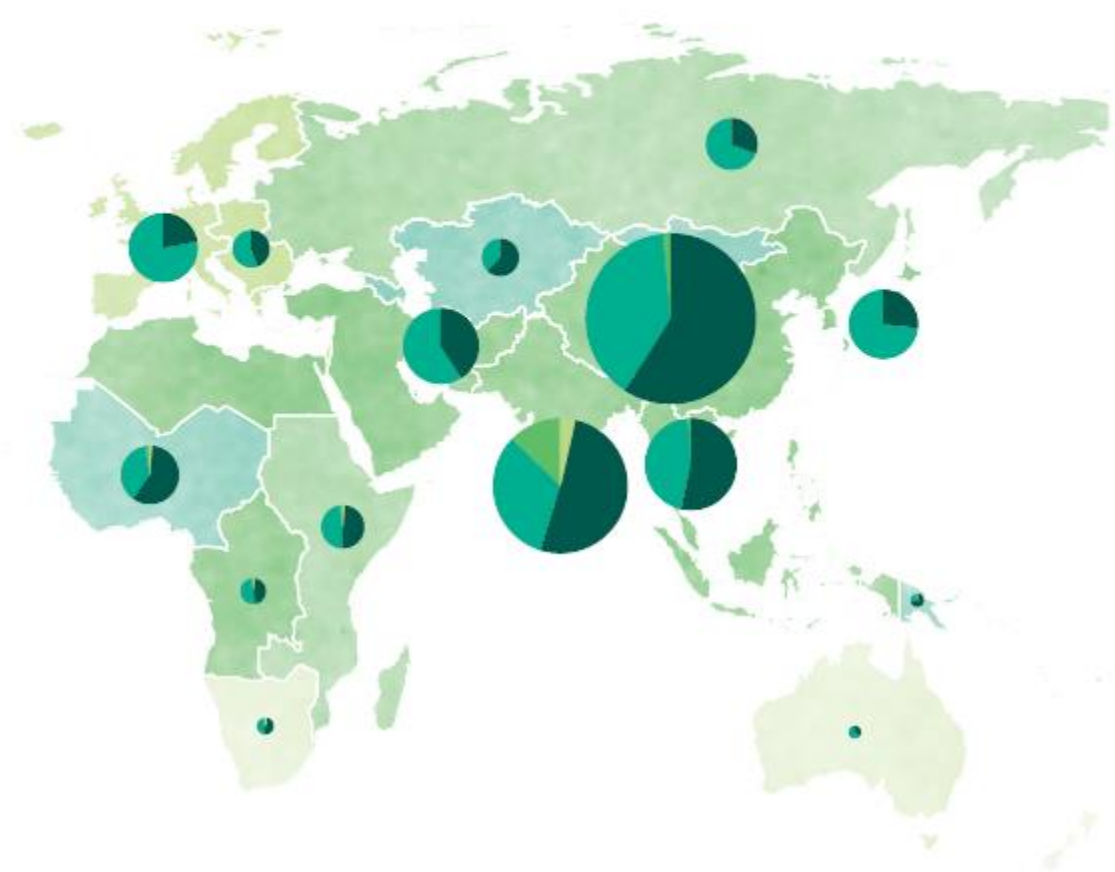
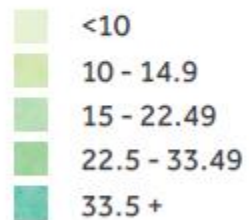
- VHC: négatif
- VIH: négatif
- VHB: infection active (peut-être) chronique
- VHD: présence d'anticorps (pas synonyme d'hépatite D active)
- À l'interrogatoire plus poussé, le patient se rappelle en fait qu'on lui avait parlé il y a 5 ans de la présence d'une « hépatite chronique » mais il n'a jamais fait le bilan préconisé à l'époque.

« Global Burden of Diseases »



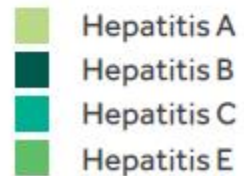


MORTALITY RATE (PER 100,000 PY)

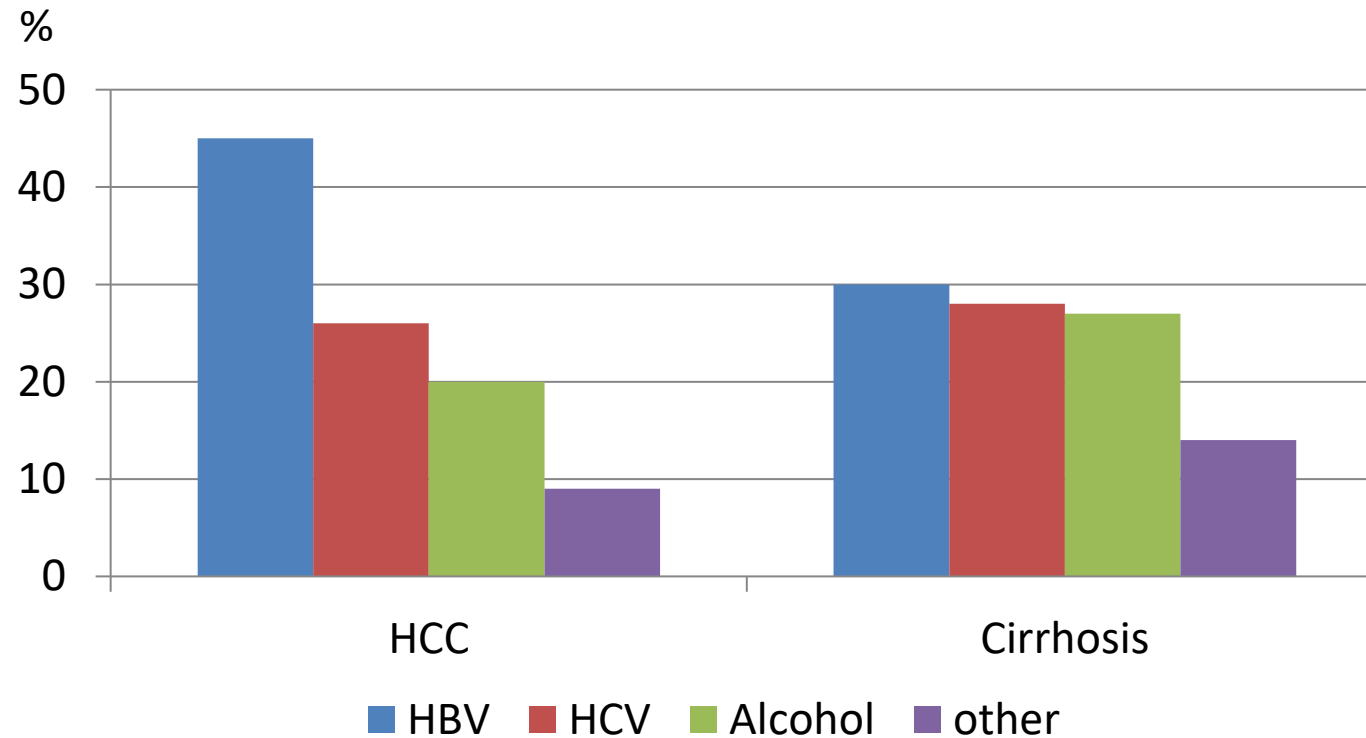


PROPORTION ATTRIBUTABLE TO EACH VIRUS

The area of each pie is proportional to the number of hepatitis-attributable deaths in that region: each wedge represents the proportion of those deaths attributable to a given virus



Décès de maladies hépatiques

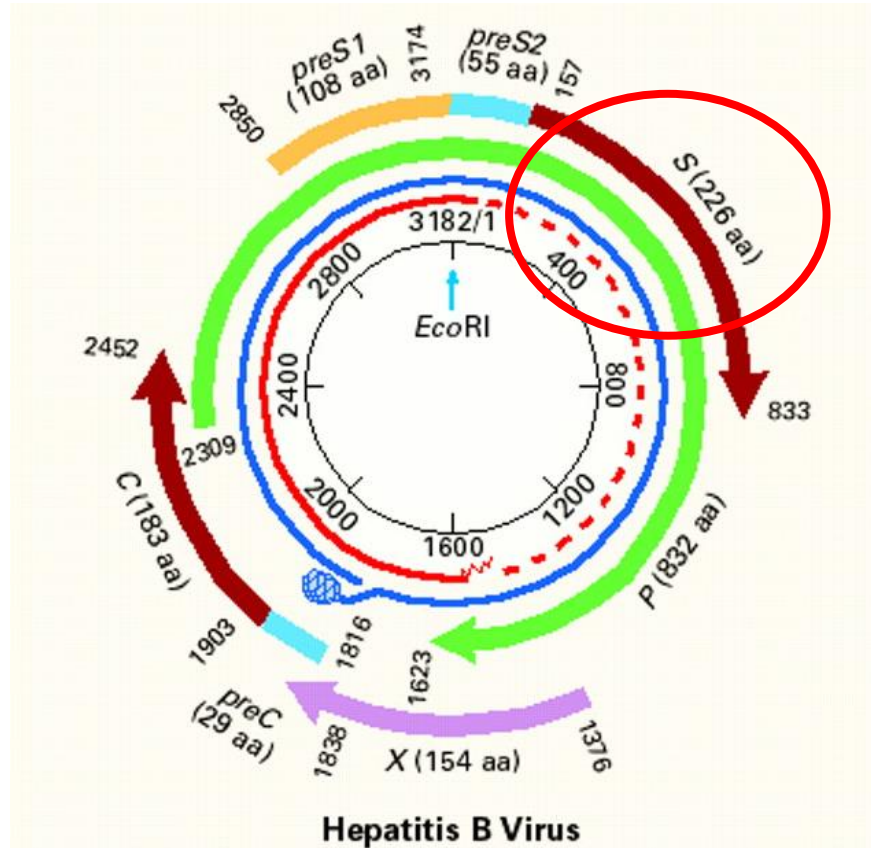


- 810,000 décès dus au CHC
- > 1 millions de décès par cirrhose

Q2: quels examens allez-vous prescrire dans un premier temps?

- **Compléter la sérologie VHB: Ag Hbe, Ac antiHBe**
- **Demander une charge virale VHB**
- **Demander une charge virale VHD**
- **Transaminases**
- **Élastométrie ou score biochimique de fibrose**
- **Échographie abdominale**
- NFS-plaquettes
- Évaluation de la fonction hépatique (TP, albumine...)
- Bilan pré-thérapeutique : créatininémie, calcémie, phosphorémie

Virologie élémentaire du VHB



- Belongs to family of hepadnaviridae
- 4 four long overlapping open reading frames that encode for various antigens and proteins
 - preS-S: HBsAg
 - preC-C: HBeAg, HBcAg
 - Pol: polymerase / RT
 - X : codes for a protein **essential to initiate and maintain virus replication after infection**
- mutations in one of these regions may induce mutations in the neighbouring gene.

K. Lacombe, J. Bottero, M. Lemoine, A. Boyd, PM Girard. HIV/hepatitis B co-infection: current challenges and new strategies. J Antimicrob Chemother 2009, doi:10.1093/jac/dkp414 .

K. Lacombe, A. Boyd, JGozlan, F Lavocat, PM Girard, F Zoulim. Drug resistant and immune escape hepatitis B virus mutants in the context of HIV. Antivir Ther 2010, *in press*.

Les marqueurs sérologiques du VHB

- Stratégie de dépistage: AgHBs, Ac antiHBs, Ac antiHBc
- AgHBs: > 6 mois = infection chronique

- Si AgHBs neg:
 - Ac antiHBc + ou - ?
 - Ac antiHBs + ou - ?

- Si AgHBs pos.:
 - AgHBe + ou - ?
 - Ac antiHBe + ou - ?
 - ADN-VHB détectable > 2000 ?

- Si Ac antiHBc isolé, toujours faire un ADN-VHB pour recherche une hépatite B occulte

Outils sérologiques (1)

- **Tests Elisa VHB ¹:**
 - Méthode immuno-enzymatique
 - Stratégie de dépistage: tester HBsAg, antiHBsAb et antiHBcAb (la stratégie jugée la plus coût-efficace en France¹)
 - Si dépistage lors d'une phase aiguë, IgM antiHBc pas très informatives (peut être positives lors des réactivations du VHB)
 - Fenêtre de détection: 4 – 6 semaines

¹ HAS Recommandations 2011

Outils sérologiques (2)



- **TROD VHB**

- Sur plasma ou sang total

	Patients	AUC, [95% CI]	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-
Vikia® HBsAg	3956	0.98 [0.96 - 1.00]	96.5	99.9	97.6	99.9	1867	0.035
Quick Profile™ HBsAg	3950	0.95 [0.92 - 0.98]	90.5	99.7	87.4	99.8	350	0.095
Determine™ HBsAg	2478	0.97 [0.93 - 1.00]	93.6	100	95.6	99.9	9361	0.064

- Excellente spécificité: très peu de faux positifs
 - Très bonne sensibilité
 - Faux négatifs essentiellement chez les patients avec un taux d'AgHBs et faible réplication virale (« porteurs inactifs »)

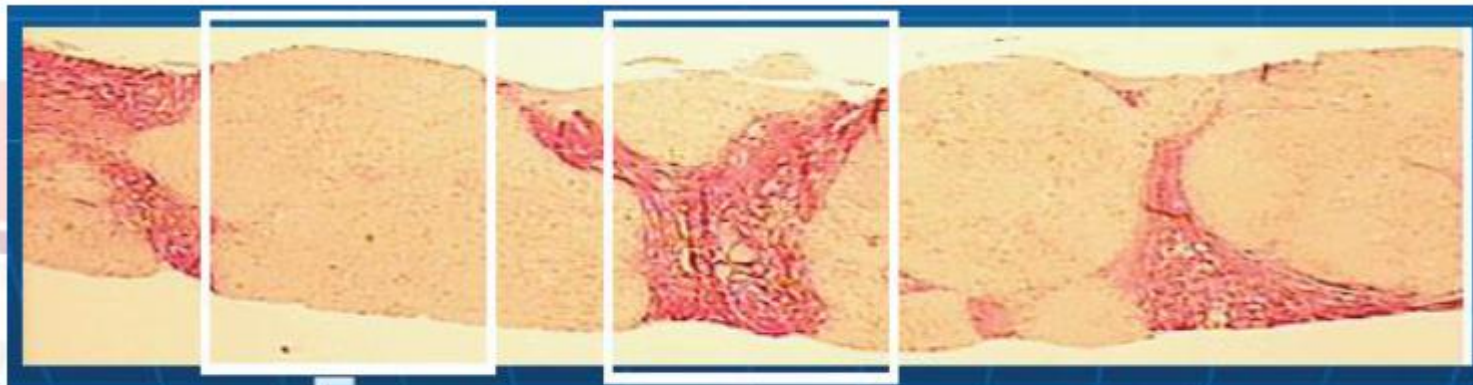
Tests moléculaires

- **Quantification ADN-VHB**
 - 2 technologies moléculaires: : amplification de cible (PCR) et amplification de signal (branched DNA assay), avec une augmentation de la sensibilité si PCR temps réel
 - Indispensable pour confirmer la réplication du VHB
 - Fenêtre de détection: 1 – 3 semaines

Evaluation de la fibrose hépatique (1)

- **Biopsie hépatique**

- Considérée comme le « gold standard » pour l'évaluation de la fibrose et de l'activité histologique
- Encore très importante en cas de comorbidités (NASH, alcool, HIV, toxicité médicamenteuse, etc.)
- Beaucoup d'inconvénients: coût, complications, variabilité d'échantillonnage



F0

F4

(Diapositive empruntée à A. Varaut)

Evaluation de la fibrose hépatique (2)

- **Scores biochimiques**

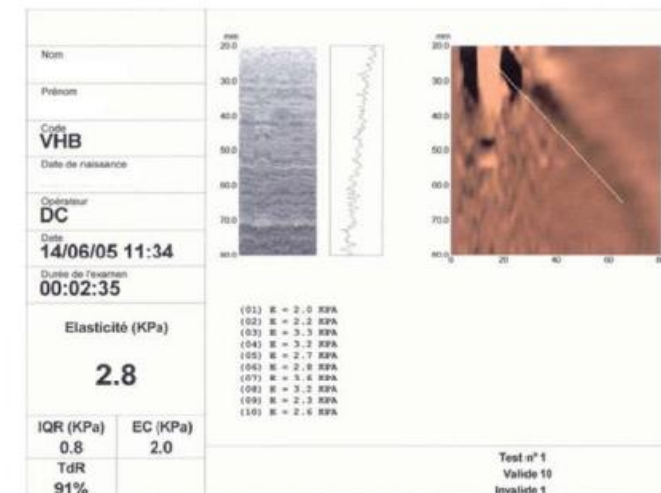
- Basés sur la combinaison de facteurs prédictifs de fibroses entrés dans une équation (souvent des protéines témoignant de la destruction de la matrice extra-cellulaire du foie)
- Influencés par l'étiologie de la fibrose (seuils différents)

	Bili	ggt	Hapto	a2M	ApoA	ALAT	Hyalu	Aib	ASAT	Chol	Pqt	TP	Urée	Age	Sexe	IMC
Fibrotest®	x	x	x	x	x									x	x	
SHASTA							x	x	x							
Hepascore	x	x		x			x							x	x	
Zeng		x		x			x							x		
Forns		x								x	x			x		
Fibrometre®				x			x		x		x	x	x	x		
Fib-4						x			x		x			x		
AST/ALT						x			x							
Hyalu							x									
APRI									x		x					
Hui	x							x			x					x

- Meilleurs tests: combinaison de marqueurs exprimant la dégradation de la matrice extra-cellulaire (Fibrotest, Fibrometre)
- Tests simples comme APRI ou FIB-4= très bonne performance pour détecter la cirrhose

Evaluation de la fibrose hépatique (3)

- **Elastométrie** (donne une mesure de la dureté du foie en kPa)
 - Médiane et IQR avec au moins 10 mesures valides
 - Doit être effectuée après 12h de jeune
 - Seuils:
 - F2: 7,2
 - F3: 9,4
 - F4: 14,5



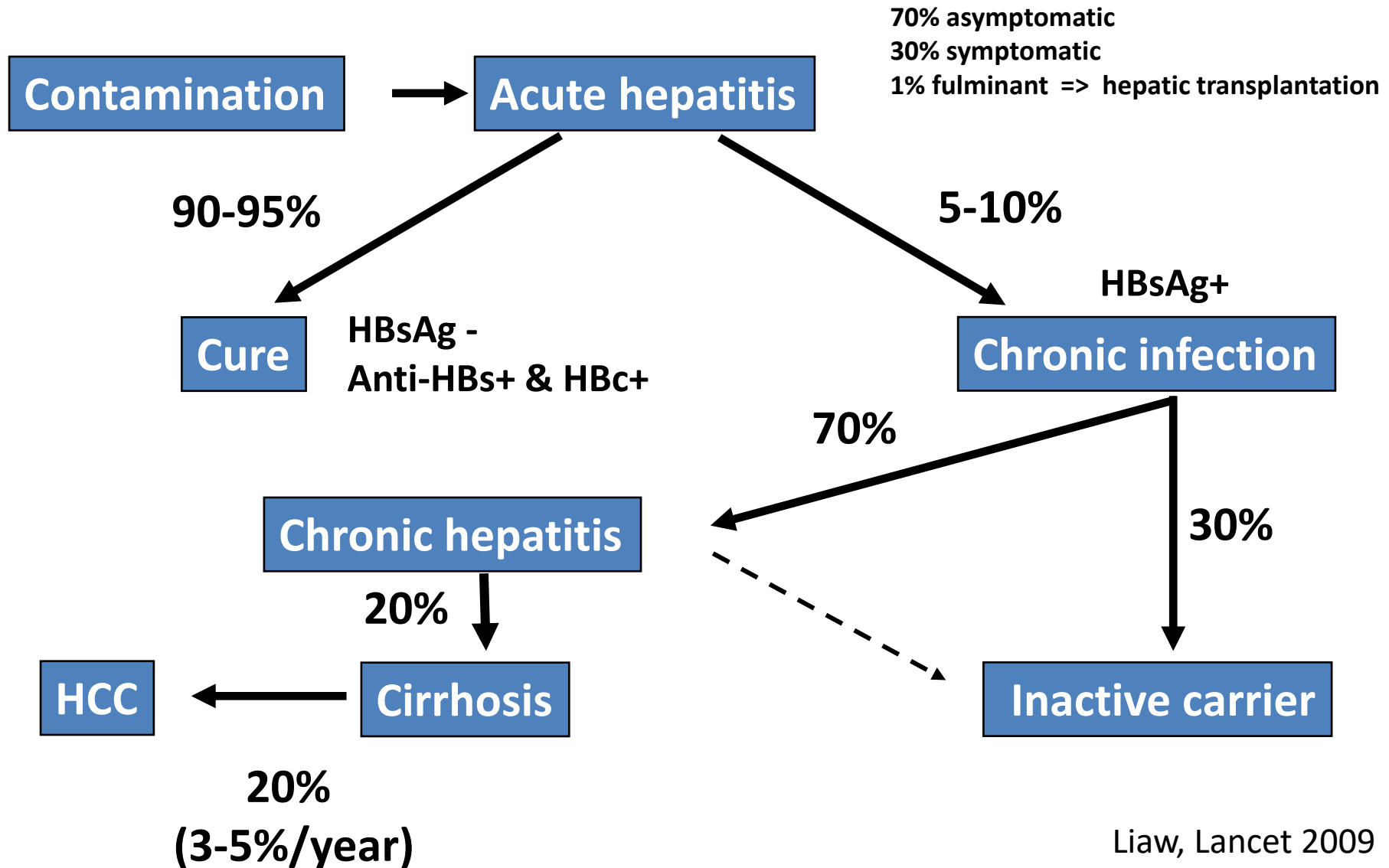
Vous revoyez M. avec les résultats suivants:

- Échographie normale
- Fibrotest: F2
- AgHBe positif, Ac antiHBe neg.
- PCR Delta neg.
- Transaminases: ALAT = 51UI/mL, ASAT = 43UI/mL
- ADN-VHB = 6,2log

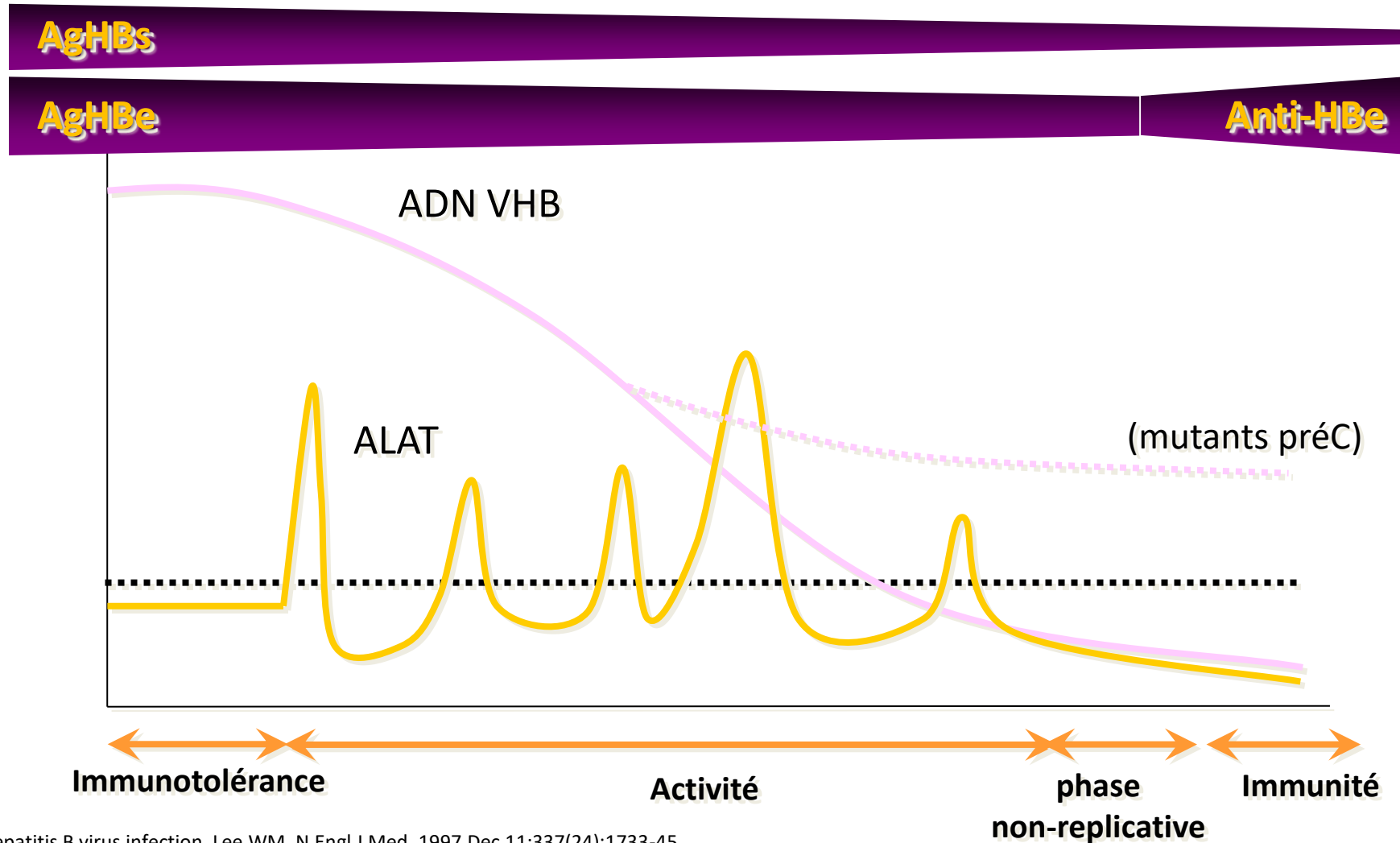
Q3: A quel stade de la nouvelle classification de l'EASL classeriez-vous cette infection par le VHB ?

- Hépatite B chronique à Ag Hbe pos. (ancienne hépatite B chronique à « virus sauvage »)

Hépatite B chronique, une infection silencieuse



Les quatre phases de l'infection VHB chronique jusqu'en 2017



Nouvelle nomenclature des états chroniques

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml [°]	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

- 5 phases, not necessarily sequential:
 - Phase 1: HBeAg+ HBV chronic infection (former « immune tolerant »)
 - Phase 2: HBeAg+ chronic hepatitis B
 - Phase 3: HBeAg- HBV chronic infection (former « inactive carrier »)
 - Phase 4: HBeAg- chronic hepatitis B (former « preC mutant hepatitis B »)
 - Phase 5: occult hepatitis B

Q4: Y a-t-il une indication à traiter ? Sur quels arguments ?

- **OUI car:**

- Transas > N
- ADN-VHB > 2000
- Fibrose F2

Objectifs du traitement

**Contrôle de
l'ADN-VHB**

**Normalisation
des ALT/AST**

**Clairance
Hbe/HBs**

**Apparition
des Ac Anti-
HBs**

**Clairance
cccDNA !!!**

Populations cibles du traitement selon l'EASL 2017

HBV-DNA > 2000 UI/mL

ALT > N

Fibrosis > F1

Cirrhosis

ALT > 2N

HBV-DNA > 20 000 UI/mL

HBeAg+ chronic infection
(former « immunotolerant »)

Age > 30 years

HBeAg- chronic infection
(former « inactive carrier »)
Family history of HCC, cirrhosis,
extra-hepatic signs

Q5: Si vous optez pour un traitement, lequel traitement proposeriez-vous ?
Si non, quel suivi conseillez-vous ?

- On pourrait envisager le Peg-Interferon, mais
 - Nécessite d'avoir le génotype
 - transas peu élevées et ADN-VHB très élevé
- Si pas de Peg-IFN:
 - Tenofovir 300mg/j
 - Entecavir 0,5mg/j

Options thérapeutiques

Features		
Route of administration		
Treatment duration		
Tolerability		
Long-term concerns		
Contraindications		
Strategy		
Level of suppression		
Effect on liver		
Effect on quality of life		
Risk of relapse after treatment cessation		
Early stopping rules	Yes	High for HBeAg-negative disease
Risk of viral resistance development	No	Minimal to none ⁴

DOSING

- Entecavir : 0,5mg/day if no history of LAM exposure (1mg/day if any)
- Tenofovir: 300mg/day
- TAF: 10mg/day
- Peg-Interferon α 2a : 180 μ g/week

Indications du Peg-Interferon

- Peg-Interferon α 2a 180mg/j
 - ALAT élevé
 - AgHBe +
 - ADN-VHB bas
 - (génotype A)
 - Âge < 40 ans
- Durée : 48 semaines mais peut être interrompu plus tôt si absence de réponse (évaluée sur la quantification de l'AgHBs)

Suivi des patients non traités

HBeAg+ chronic infection and age < 30 years:
F/U every 3-6 months

HBeAg- chronic infection:
F/U every 6-12 months

HBeAg- chronic infection + HBV-DNA > 2000 UI
F/U every 3 months for 1 year then 6 months

Q6: Vous traitez finalement votre patient avec du tenofovir, quand pourrez-vous envisager d'interrompre le traitement ?

1- jamais, traitement à vie

2- 3 mois après la perte de l'Ag Hbe

3- 6 mois après la perte de l'AgHBs

4- 12 mois après la négativation de l'ADN-VHB et perte de l'AgHBe

Q6: vous traitez finalement votre patient avec du tenofovir, quand pourrez-vous envisager d'interrompre le traitement ?

1- jamais, traitement à vie: non car peut être arrêté si perte de l'AgHBe ou HBs

2- 3 mois après la perte de l'Ag Hbe: non, 12 mois après, à condition que ADN-VHB indétectable

3- 6 mois après la perte de l'AgHBs: non, plus tôt chez les patients hépatite Hbe pos / oui si hépatite Hbe neg.

4- 12 mois après la négativation de l'ADN-VHB et perte de l'AgHBe: oui si hépatite Hbe pos.

Règles d'arrêt des traitements

NUCs

- Confirmed HBsAg loss
- Non cirrhotic HBeAg+ after >12 months of Hbe loss and HBV-DNA<lod
- Non cirrhotic HBeAg- after > 36 months of HBV-DNA<lod

Peg-IFN

- HBeAg+ CHB and GT B/C, if qHBs at 12w > 20 000UI/mL
- HBeAg+ and GT A/D, if no decline of qHBs at 12w
- HBeAg+ and GT A/D, qHBs at 24w > 20 000UI/mL
- HBeAg- and GT D, no decline of qHBs and decline in HBV-DNA<2log at 12w

Q7: quelles mesures préventives mettez-vous en place pour son entourage ?

- Son petit ami
- Son neveu de 2 ans qu'il voit tous les 6 mois
- Son colocataire
- Ses parents

Q7: quelles mesures préventives mettez-vous en place pour son entourage ?

- Son petit ami: **dépistage 3 marqueurs, si non immunisé, vaccination 3 doses 20 μ g**
- Son neveu de 2 ans qu'il voit tous les 6 mois: **rien, si ce n'est de vérifier le statut vaccinal**
- Son colocataire: **rien, si ce n'est de vérifier le statut vaccinal**
- Ses parents: **dépistage 3 marqueurs**

Vaccination anti-VHB

- Vaccin recombinant adsorbé
- Schéma d'administration: J0, M1 and M6
- Schéma accéléré: 3 injections en 21 jours + 1 injection à un an
- Obligatoire ou recommandé? Dépend des politiques nationales: en France, obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018 pour les nourrissons nés à partir de cette date, sinon obligatoire uniquement chez le personnel exposé professionnellement au VHB
- Si évidence (même sérologie ancienne) d'un taux d'AcAntiHBs > 100UI, pas besoin de revacciner ni faire de dosage ultérieur)