

Intérêt de l'AgHBs dans le traitement de l'hépatite B

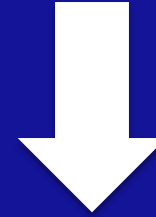
Pr Najet Bel Hadj

CHU MongiSlim La Marsa

Infection virale B



Vaccin



***Problème majeur
de santé***






Nécessité d'un diagnostic au moment utile

Manifestations cliniques

- *Aigue*
- *fulminante*
- *Formes chroniques*
 - *Portage inactif*
 - *Hépatite chronique active*
 - *La cirrhose*
 - *Le carcinome hépatocellulaire*

Progrès diagnostiques ++

- *AgHBs qualitatif*  *diagnostic d'infection B*
- *HBV DNA*  *- diagnostic d'activité*
- Indicateur de traitement
- *AgHBs quantitatif*  *Prédiction le risque de*
progression et de la
réponse
au traitement

Quantification de l'Ag HBs

Pourquoi et comment ?

• *Noyau Hépatocyte* ← *Génome viral*



cccDNA

- *Reflet exact du nombre d'hépatocytes infectés*
- *Transcription du gène viral*
- *Renouvellement du réservoir pour la chronicité*

- *La quantification du **cccDNA** nécessite **une biopsie hépatique***
- ***Titre AgHBs***
 - *corrélé à l'activité transcriptionnelle du **cccDNA***
 - *Marqueur suppléant du **cccDNA** évaluant de façon indirecte **le nombre d'hépatocytes infectés***

***Sang** des sujets infectés*

Virions complets

+

*Particules constituées uniquement de l'enveloppe virale synthétisée en excès. ces particules sont prises en compte dans le **titrage de l'antigène HBs***

- **Charge virale**: mesure le nombre de virions circulants
- **Titre de l'Ag HBs** : mesure la fraction d'enveloppe qui entoure le virus et celle, plus importante, qui circule sous forme de sphères ou de bâtonnets.

- **Titre Ag HBs**

- *Varie au cours de l'évolution de l'hépatite chronique B*
- *permet le suivi des patients au cours de l'histoire naturelle de l'hépatite chrq B*
- *Prédit la réponse au traitement*

Techniques de quantification de l'Ag HBs

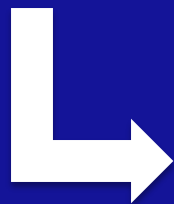
- ***Prélèvement sanguin***
- ***Tests quantitatifs automatisés fiables, faciles spécifiques , sensibles.***
 - ***ElecsysHBs Ag II (Roche)***
 - ***Architect HBs Ag QT (Abott)***

Quantification de l'AgHBs
et
Histoire naturelle

- **Deux études**

- **Européenne : 214 p**

- **Asiatique : 220 p**



**Variation du titre d'Ag HBs
au cours de l'histoire naturelle**

JaroszewiczJ, J Hepatol 2010; 52: 508- 13

JNgyuen, J Hepatol 2010; 52: 514- 22

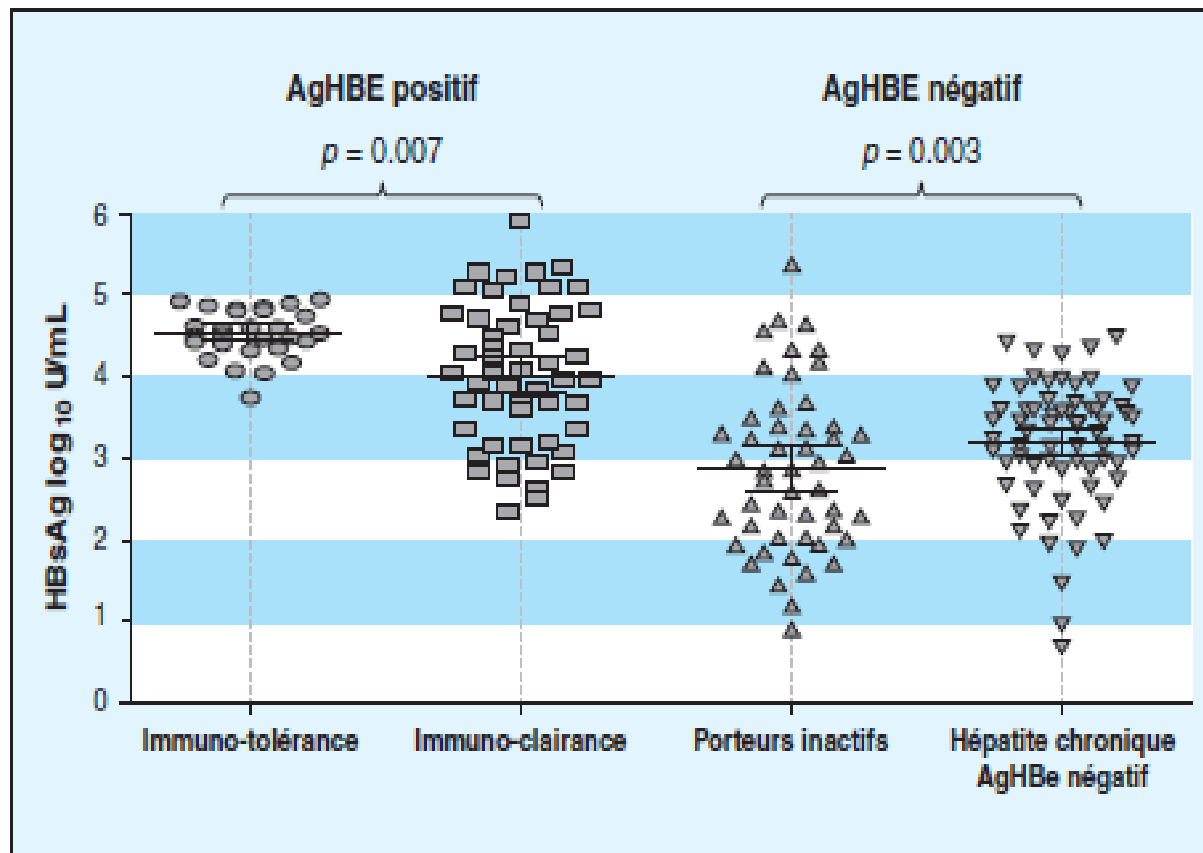



Figure 1. Titre de l'AgHBs au cours de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B. Le titre est plus élevé chez les patients AgHBe positif que chez les patients AgHBe négatif. Chez les patients AgHBe positif le titre est plus élevé durant la phase d'immunocompétence que durant la phase d'immuno-clairance. Chez les patients AgHBe négatif le titre est plus élevé chez les patients avec une hépatite chronique avec activité fluctuante que chez les porteurs inactifs.

Hépatite chronique Ag HBe **positif**

	<i>Phase d'immunotolérance</i>	<i>Phase d'activité</i>
	<ul style="list-style-type: none">- Sujets jeunes < 30ans- Ag Hbe +- ALAT normales- Charge virale élevée > 8log- Lésions absentes ou minimales	<ul style="list-style-type: none">- Elévation des ALAT- Baisse de la charge virale- lésions hépatiques
AgHBs Asie <i>P = 0,001</i>	4,53 32	4,03 55
AgHBs Europe <i>P < 0,001</i>	4,96 30	4,37 48

Hépatite chronique Ag HBe **négatif**

	Phase de clairance immunitaire	Portage inactif
	<ul style="list-style-type: none"> - Perte de l'Ag HBe - Appartion d'anti HBe - mutations du génome viral - ALAT fluctuantes - Charge virale fluctuante - Lésions  Cirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> - Ag Hbe négatif - ALAT normales - ADN viral < 2000 UI/ml
AgHBs <i>Asie</i> <i>P = 0,001</i>	3,35 83	2,86 50
AgHBs <i>Europe</i>	3,89 68	3,09 68

- **Taux Ag HBs plus élevé** chez les patients **AgHBe+**
- **Taux Ag HBs plus élevé** en cas d'immunotolérance
- **Titre plus bas** chez les asiatiques : **Génotype?**
 - **Europe : A, D**
 - **Asie : B, C**

*Prédiction de la **séroconversion HBs***

Lui, Gastroenterology 2012; 139:474-82

- **Perte de l'Ag HBs= Indicateur de guérison**
- **Titre AgHBs+charge virale : Bonne valeur prédictive pour la perte de l'Ag HBs à 5 et 10 ans**
- **Une décroissance de l'Ag HBs de 0,3 logUI/ml /an**
=
probabilité de perte de l'Ag HBs VPN 95% et VPP 85%
- **Ag HBs < 100 UI / ml** **→ Perte AgHBs**
(50% en 6ans)

Liu, J Hepatol 2013; 58: 845-60

Martinot-Peignoux, J Clin Virol 2013; 58 : 401-7

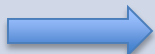
Liu, World J Gastroenterol 2015 ; 14: 11954-63

*Identification des **porteurs inactifs***

Hépatite chronique Ag HBe*négatif*

Phase de rémission d'une hépatite chronique en activité fluctuante

Portage inactif

- Ag Hbe négatif
- **AntiHBe+**
- mutations du génome viral
- ALAT normales
- Charge virale < 20.000
- Lésions  **Cirrhose**

- Ag Hbe négatif
- ALAT normales
- **ADN viral < 2000 UI/ml**

- *Ag HBs* < 1000UI/ml

+



Portage inactif

VPP 86%

- *ADN viral* < 2000UI/ml

- *Ag HBs* > 1000UI/ml

+



Risque de réactivation

VPN 96%

- *ADN viral* > 200UI/ml

Ag HBs et Histologie du foie

- *Deux études*
 - *Patients AgHBe + : **Corrélation négative** entre le stade de **fibrose** et le titre d'Ag HBs*
 - *Patients Ag Hbe- : **Corrélation non retrouvée***

*Prédiction du **carcinome hépatocellulaire***

- *Reveal HBV* → *HBV DNA et CHC*
- *Eradicate-B* → *AgHBs et CHC*

2688 P *Ag HBs+cirrhose=0 Traitement =0*

Corrélation Ag HBs et CHC ou HBV DNA et CHC

Comparison : HBVDNA > Ag HBs

1068 P *AgHbe négatif avec un HBVDNA < 2000*

→ ***Ag HBs +++***

Patients Ag HBe négatif

<i>ADN VHB</i>	<i>AgHBS</i>	<i>Incidence CHC</i>
<i>< 2000 UI/ml</i>	<i>< 1000UI/ml</i>	<i>2% à 20ans</i>
<i>< 2000 UI/ml</i>	<i>> 1000UI/ml</i>	<i>8% à 20 ans</i>

Quantification de l'AgHBs
et
traitement

Traitement par Interféron

- *Durée de traitement limitée*
- *Possibilité d'une réponse prolongée après arrêt du traitement*
- *Taux relativement élevé de séroconversion HBe et de Séroconversion HBs*
- *Absence de résistance*
- *Tolérance meilleure qu'en cas d'hépatite C*

Objectifs du traitement

ADN VHB
négatif



Amélioration
histologique



Anti-HBs+



Amélioration
de la survie



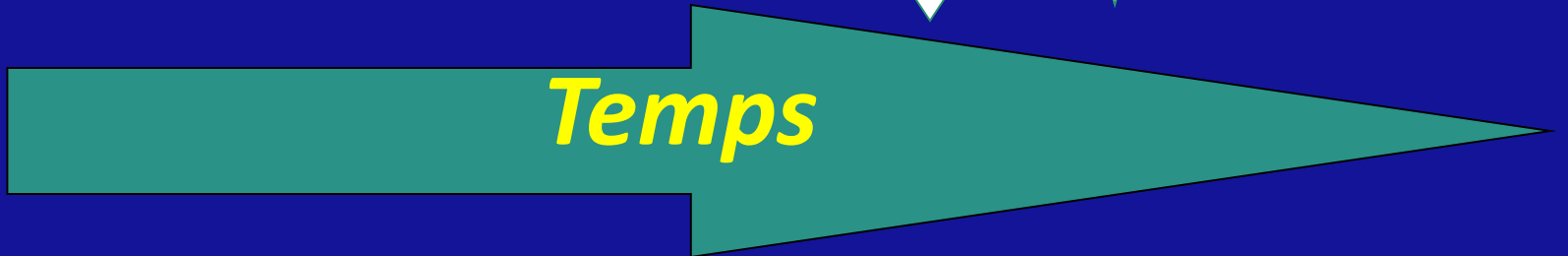
AgHBe négatif
Anti-HBe+



AgHBs
négatif



Temps



Objectifs du traitement

ADN VHB
négatif

Amélioration
histologique

Anti-HBs+

Amélioration
de la survie

AgHBs
négatif

Temps



Objectifs du traitement

ADN VHB
négatif



Amélioration
histologique



AgHBs
négatif



Anti-HBs+



Amélioration
de la survie



Temps

Patients Ag HBe +

- *Quantification HBs :*
 - *Identifier les patients avec une forte probabilité de réponse virologique soutenue et les non répondeurs*
 - *Avant traitement, il peut prédire une séroconversion Hbe*

Décroissance au cours du traitement +++

- **24 sem de traitement :**

–AgHBs < 300UI/ml RVS = 62%

–AgHBs > 300UI/ml RVS = 11%

Bonne réponse

Taux Ag HBs < 1500 UI/ml

S12 ou S24



Séroconversion HBe dans 50 % des cas

Lau et Macellin, J Hepatol 2009; 50 : 333

Gane, J Hepatol 2011; 54 : abst 69

Absence de réponse

Taux Ag HBs > 20.000 UI/ml

S24



Séroconversion HBe ≈ 6%

Arrêt du traitement par Interféron Pégylé

Règle d'arrêt de l'Interféron selon le génotype ?

Génotypes A et D : Arrêt si pas de décroissance à S12

Tous génotypes : Arrêt si AgHBs > 20.000 UI/ml à S24

Hepatology, 2013, 58: 872-80

Ann Biol Clin 2013, 71: 19-26

Patients Ag HBe -

- *Quantification HBs :*

- *Seul marqueur qui permet de prédire l'issue du Traitement*

Décroissance au cours du traitement +++

- *En fin de Ttt , il serait prédictif de **la perte de l'Ag HBs** dans les **3 ans** qui suivent l'arrêt du Ttt*

Diminution du taux Ag HBs $\geq 10\%$

S12



RVS = 50 %

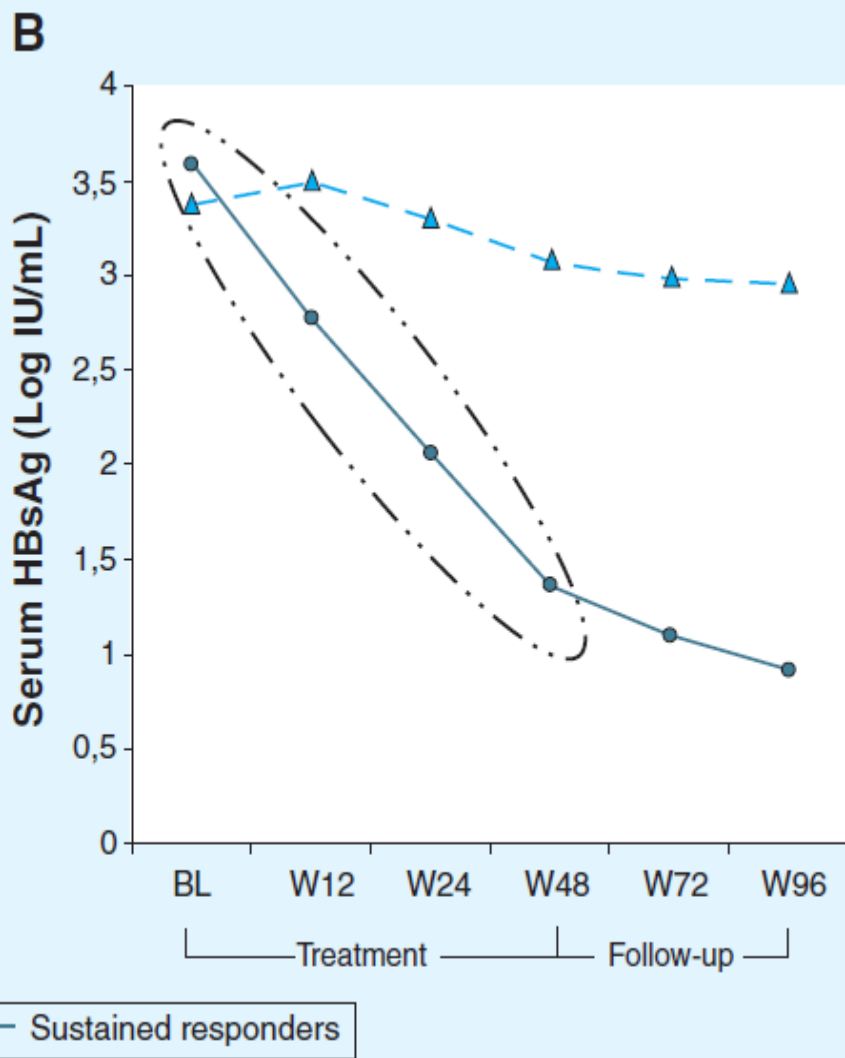
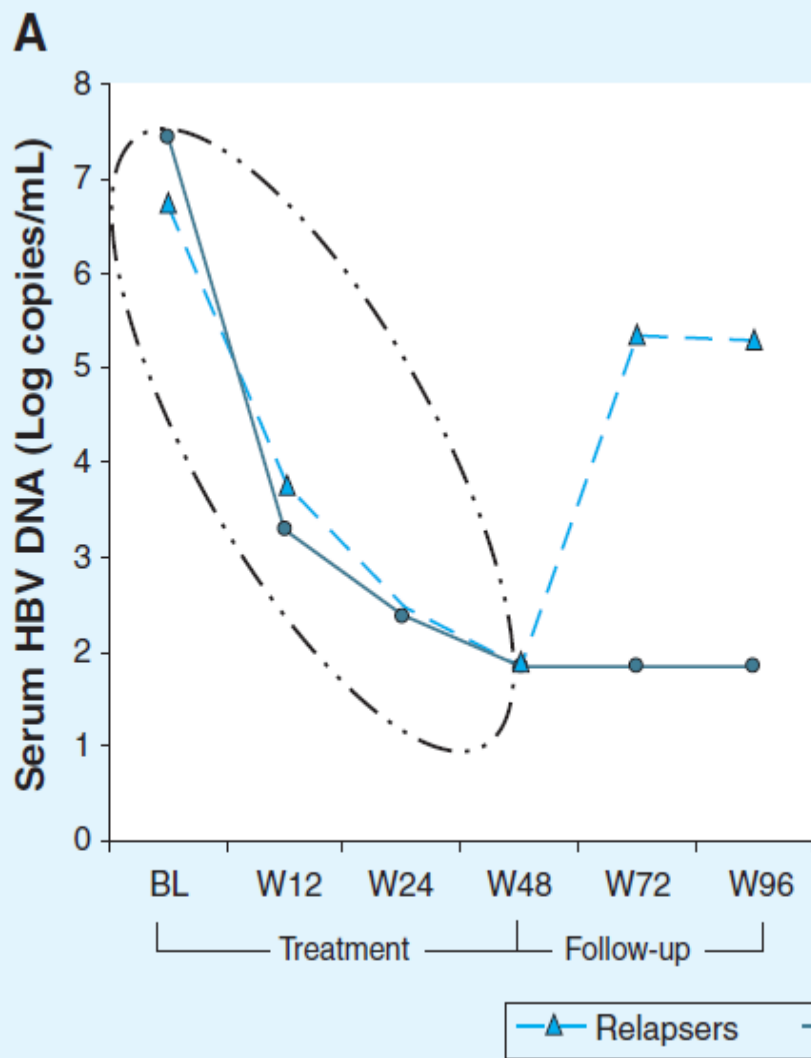
- **Absence de décroissance de l'Ag HBs**
- **Diminution ADN viral < 2 Log**

S12



~~RVS~~ (VPN= 100%)

Arrêt du traitement par Interféron Pégylé



Règle d'arrêt de l'Interféron à S12

<i>Décroissance HBs</i>	<i>Décroissance ADN > 2log</i>	<i>Probabilité RVS</i>	<i>Recommandation</i>
<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Aucune</i>	<i>Arrêt+++</i>
<i>Non</i>	<i>Oui</i>	<i>Faible</i>	<i>Continuer+</i>
<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Faible</i>	<i>Continuer +</i>
<i>Oui</i>	<i>Oui</i>	<i>Forte</i>	<i>Continuer +++</i>

Taux Ag HBs < 10 UI/ml < Taux Ag HBs

fin de Ttt



RVS = 80 %

Perte AgHBs = 52%



RVS= 32%

Perte AgHBs = 2%

3ans après la fin du traitement

Hépatite B- Delta

- **Interféron efficace mais durée optimale indéfinie**
- **ARN VHD non disponible dans tous les labos**
- **Etude récente :**
 - **Interféron Peg α 2a chez 4 patients**
 - **Durée adaptée à l'évolution de L'Ag HBs**
 - **Un taux d'Ag HBs < au seuil après 7,24,36 et 48 mois Ttt**
 - **Ttt arrêté si Ag HBs indétectable – Résultat stable**

Intérêt de la décroissance Ag HBs au cours du Ttt

Traitement par Analogues

- *Inhibition réplication : perturbation synthèse ADN*
- *Rapidité et puissance*
- *Charge virale **indéfectable** après **1an** de Ttt chez **70% Ag Hbe + et 90% Ag Hbe –***
- *Haute barrière génétique de résistance*
- *Bonne tolérance, administration orale*
- *Objectif : **Suppression virale prolongée***
- ***Durée indéfinie** , réactivation à l'arrêt*
- ***Rareté de la séroconversion HBs***

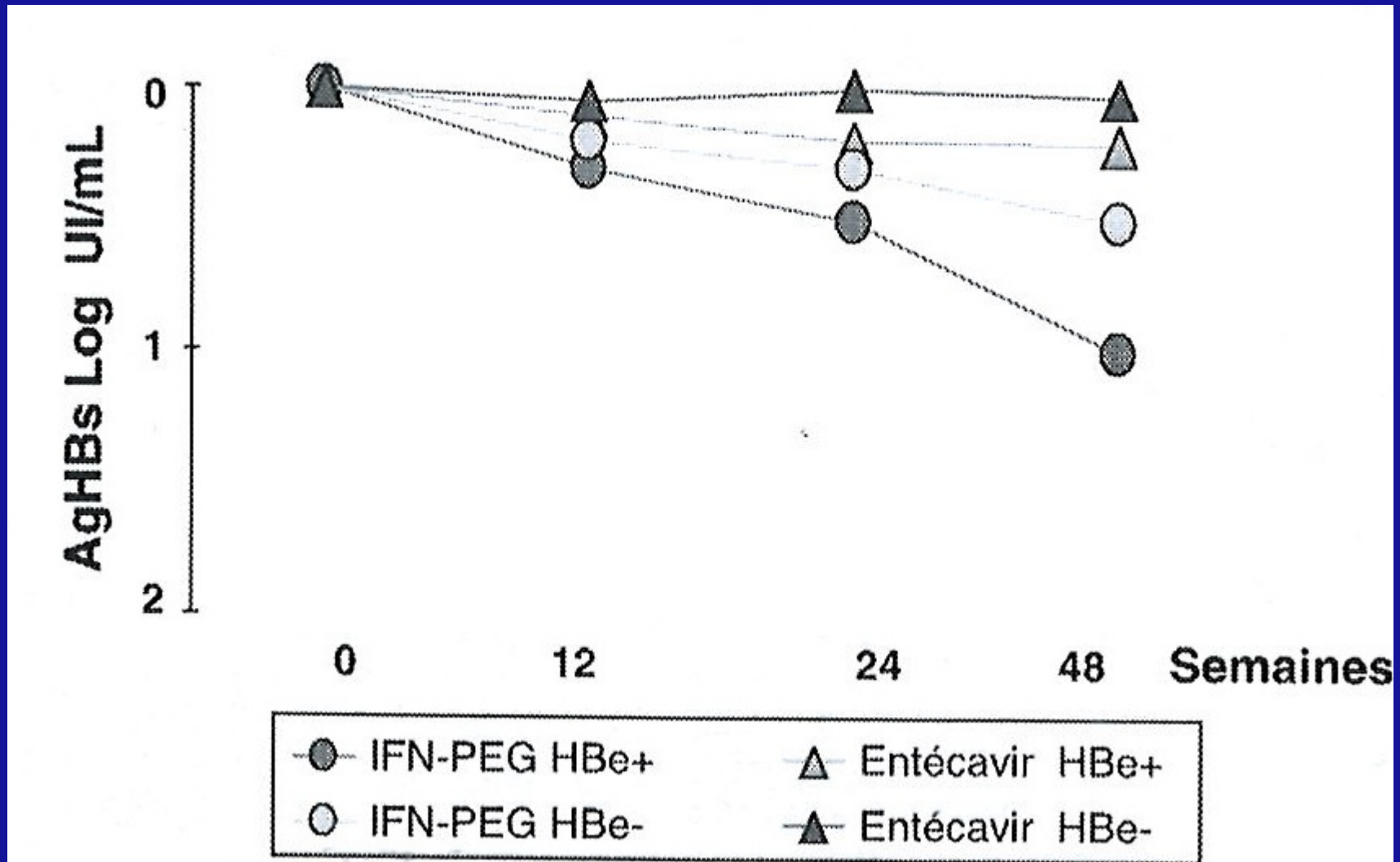
- *Décroissance lente de l'AgHBspdtTtt malgré une diminution prononcée de l'HBVDNA*
- *Plusieurs études : Ag HBs à l'initiation et/ ou une décroissance pdt le Ttt sont prédictifs d'une RVS*

2 Etudes pivots avec Ténofovir

- *Ténofovir pdt 3 ans*
- *Décroissance Ag HBs plus marquée chez **Ag HBe +***
- *Décroissance Ag HBs > 2log à 24 sem*
 ***Perte AgHBs chez Ag HBe +***

Marcellin, N Engl J Med 2008; 359: 2442-55
Heathcote, Gastroenterology 2011; 140:132-43

2 Etudes : Interféron Peg /Entécavir 48sem



LeeMH J Med Virol 2011;83:1178-86
Zoulim, J Hepatol 2015; 62 : 56-63

- **APASL: Recommandations d'arrêt du Ttt**

- **AgHBe+ : séroconversion HBe et HBVDNA indét 12 mois**
- **AgHBe- : durée > 2ans , HBVDNA indét 2fois/6mois**

TitreAg HBs à l'arrêt Ttt est prédictif de rechute

AgHBs	<2 Log	2-3 log	> 3log
Rechute	9%	40%	73%

Conclusions

- *Le titre AgHBs reflète l'interaction entre le virus et le système immunitaire fournissant des informations complémentaires à la charge virale*
- *Plusieurs études confirment son importance en pratique clinique pour:*
 - *mieux caractériser le statut du patient et en particulier celui du porteur inactif*
 - *un meilleur suivi des patients pendant un traitement*
 - *Prédire la perte éventuelle de l'Ag HBs*