

Infection virale B - Ag HBe positif

Papa Saliou MBAYE

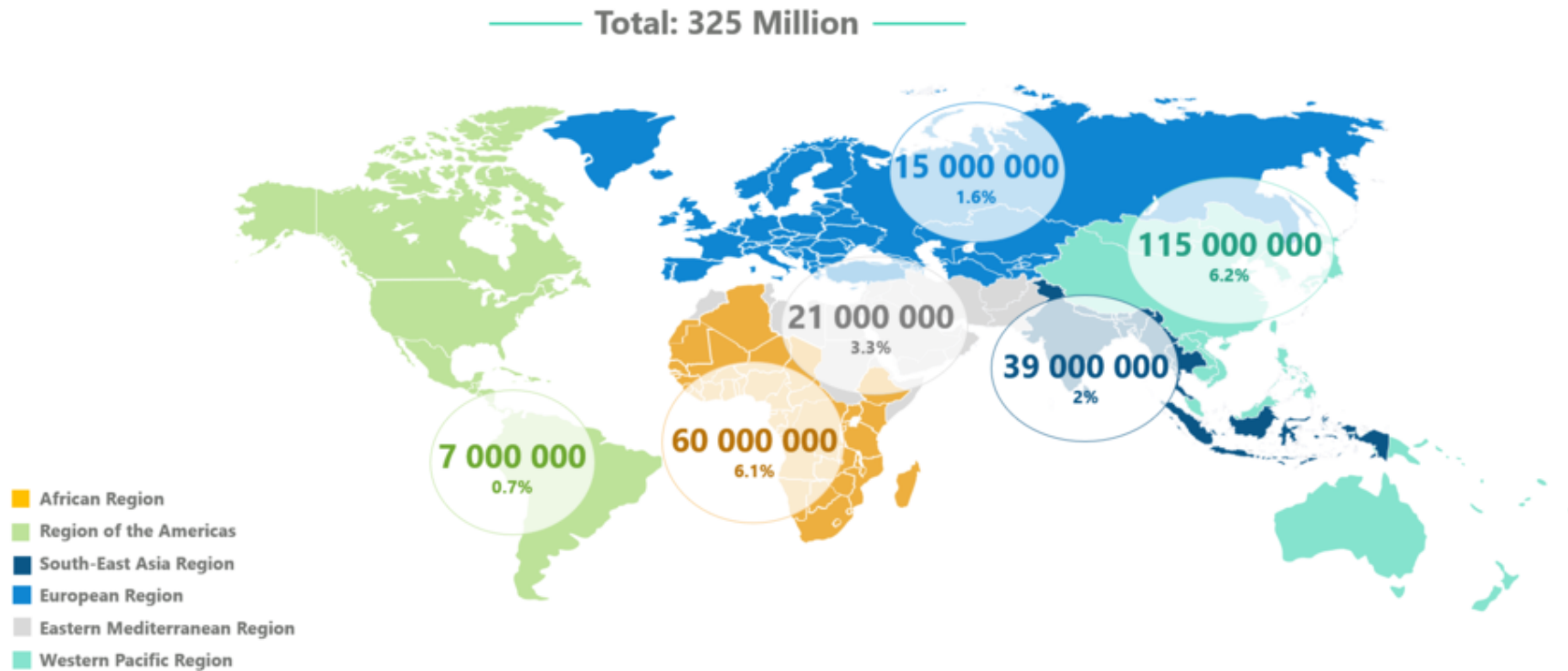
Bineta NDIAYE

Intérêt

- Recherche Ag HBe : virus sauvage / virus mutant pré - C
- Important si ttt par IFN et NA
 - NA : arrêt si séroconversion après 1 an de consolidation
- Rare en Afrique au Sd du Sahara

Epidémiologie

Epidémiologie



*Country income classification by the World Bank at the same time of the 2011 Political Declaration on HIV and AIDS

Source: Global AIDS Response Progress Reporting (WHO/UNICEF/UNAIDS)

Copyright © 2017

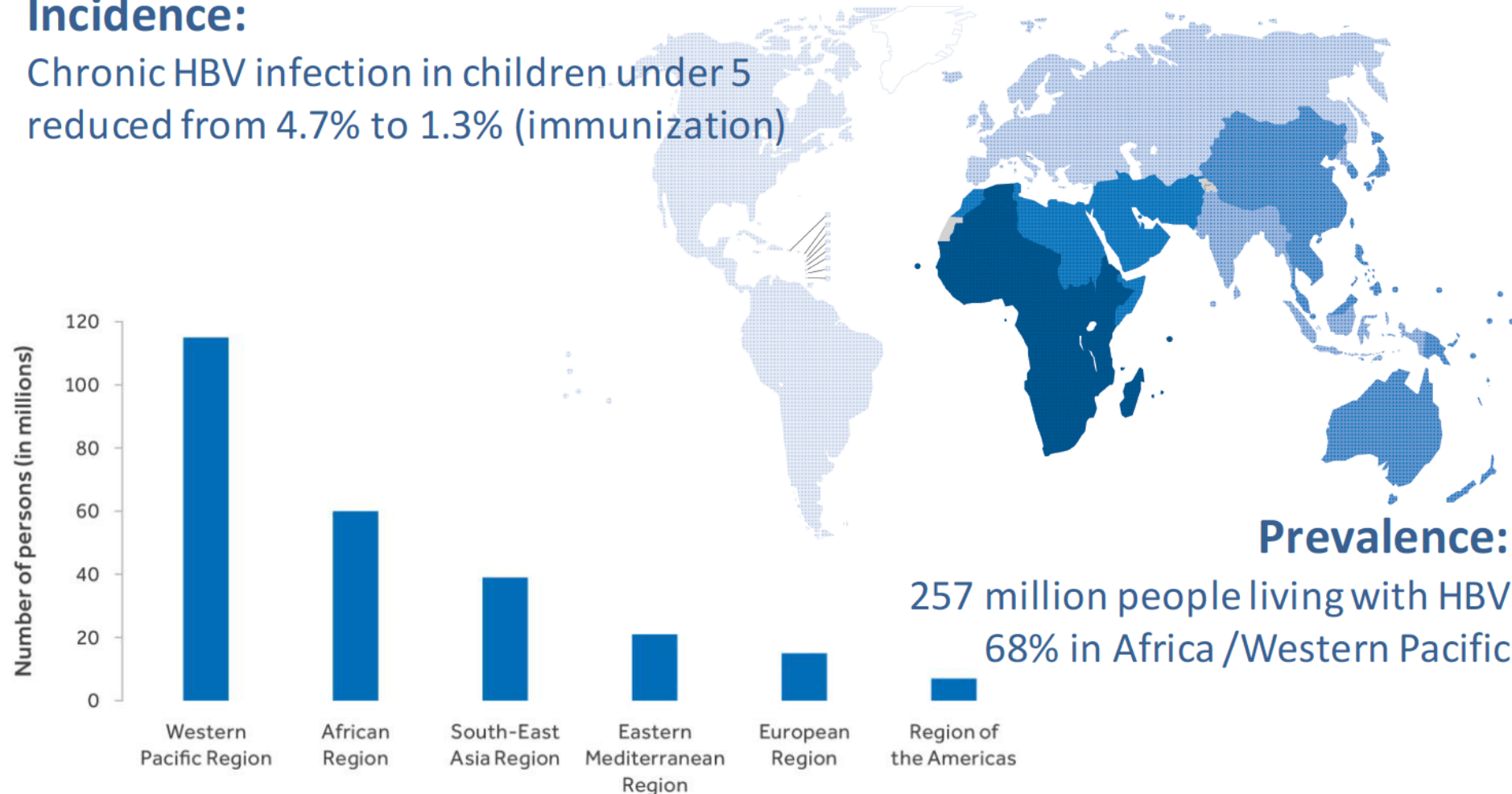
Epidémiologie

STATUS OF HEPATITIS B

HBV

Incidence:

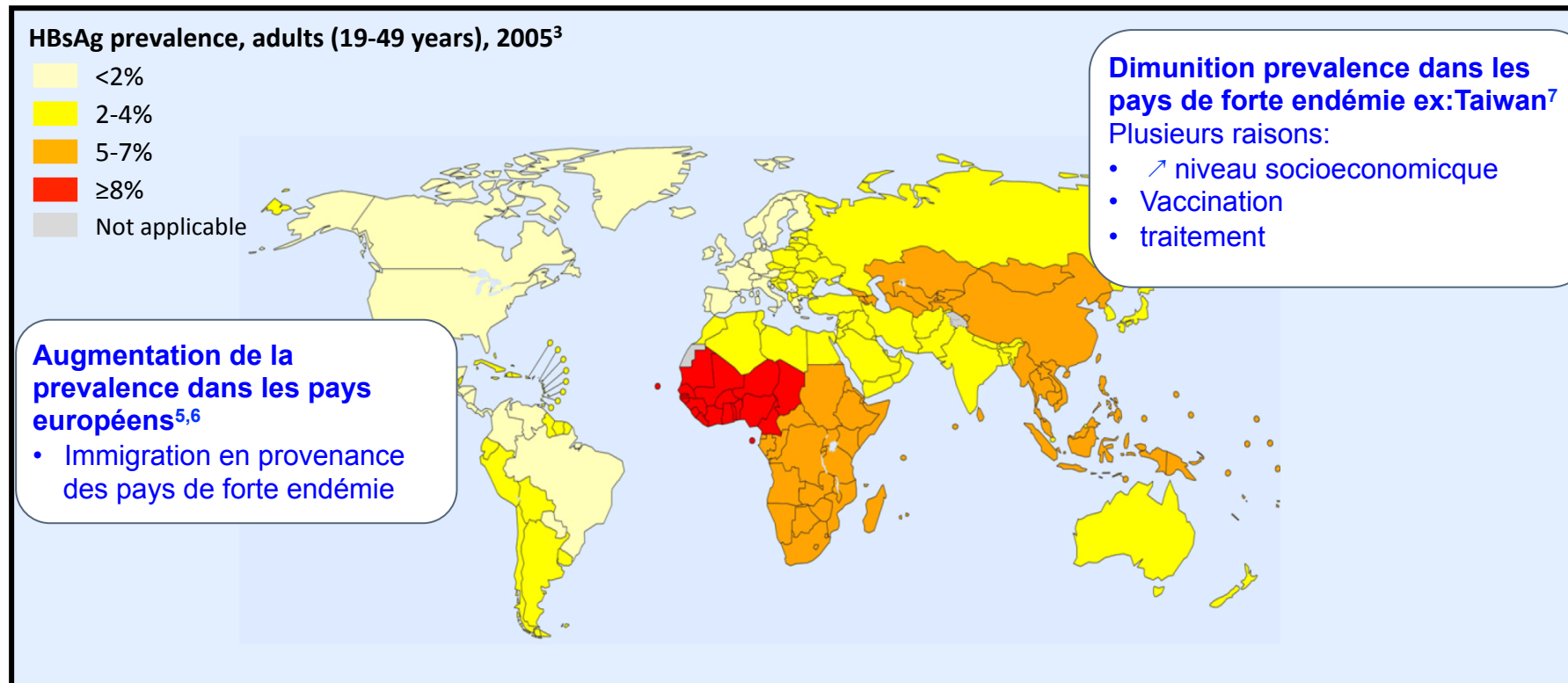
Chronic HBV infection in children under 5 reduced from 4.7% to 1.3% (immunization)



Prevalence:

257 million people living with HBV
68% in Africa /Western Pacific

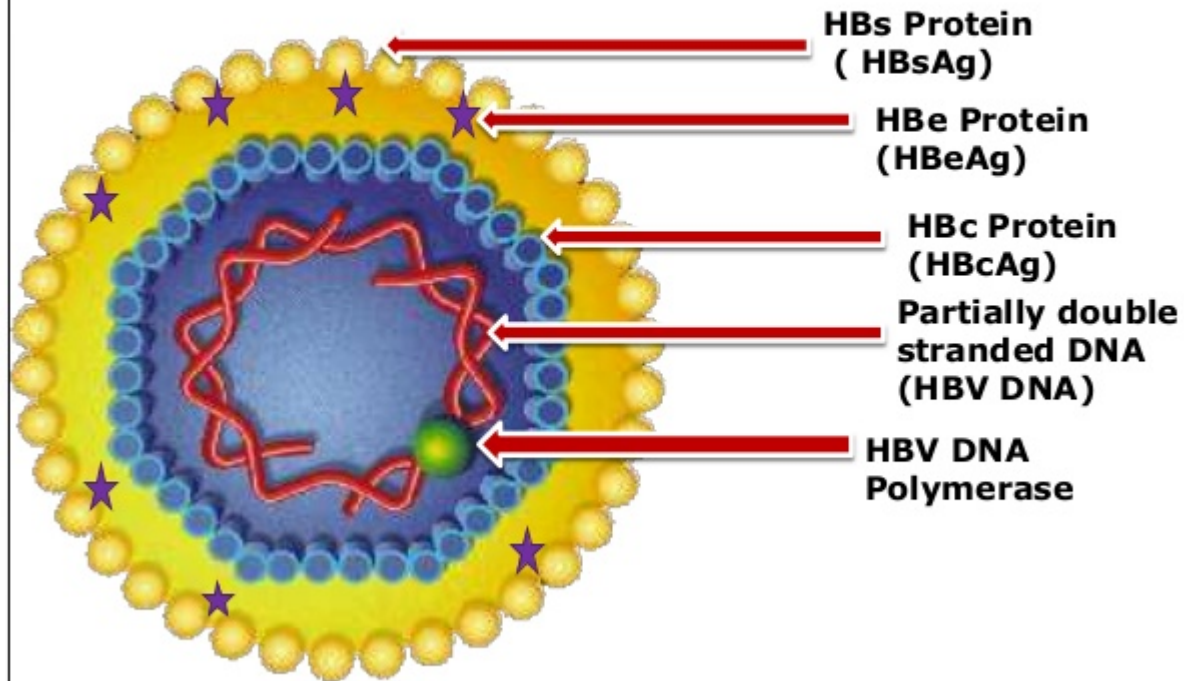
Epidemiologie



1. EASL CPG HBV. *J Hepatol* 2017;67:370–98; 2. Schweitzer A, et al. *Lancet* 2015;386:1546–55; 3. Ott JJ, et al. *Vaccine* 2012;30:2212–9; 4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. *Lancet* 2015;385:117–71; 5. Coppola N, et al. *Euro Surveill* 2015;20:30009; 6. Hampel A, et al. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59:578–83; 7. Chen C-L, et al. *J Hepatol* 2015;63:354–63.

Epidémiologie

Structure of Hepatitis B Virus –
wild type (HBeAg Positive)



- Antigène **HBe** décrit par HAGNIUS en 1972
- lié à la nucléocapside
- témoin de multiplication virale pour virus sauvage
- critère d'infectiosité
- signification pronostique défavorable

Epidémiologie

- Prévalence Ag HBe faible en Afrique Noire

- Peu d'études

- 8,2 % au Nigeria chez donneurs de sang

- Akisegun A A et al BMC Research Notes 2012, 5:167*

- 2,3 % au Burkina Faso chez femmes enceintes

- Sangare C et al Bull Soc Path Exot, 2009, 102,4, 226-229*

Epidémiologie

Prévalence Ag HBe plus élevée au Maghreb et en Asie

- 20 % au Maroc chez femmes enceintes

Sbiti M et al Pan Afr Med J 2016;24 :137

- 16 % à Taiwan

Yang H et al N Engl J Med 2002; 347, 168-74

Epidémiologie

Nette régression prévalence Ag Hbe (+) en France

- 78 % en 1994

- 38 % en 2003

- 13 % en 2008 (étude avec 81% de patients issus de l'immigration)

Pioche C et al Bull Epidemiol Hebdo 2014; (12) 210-16

Epidémiologie

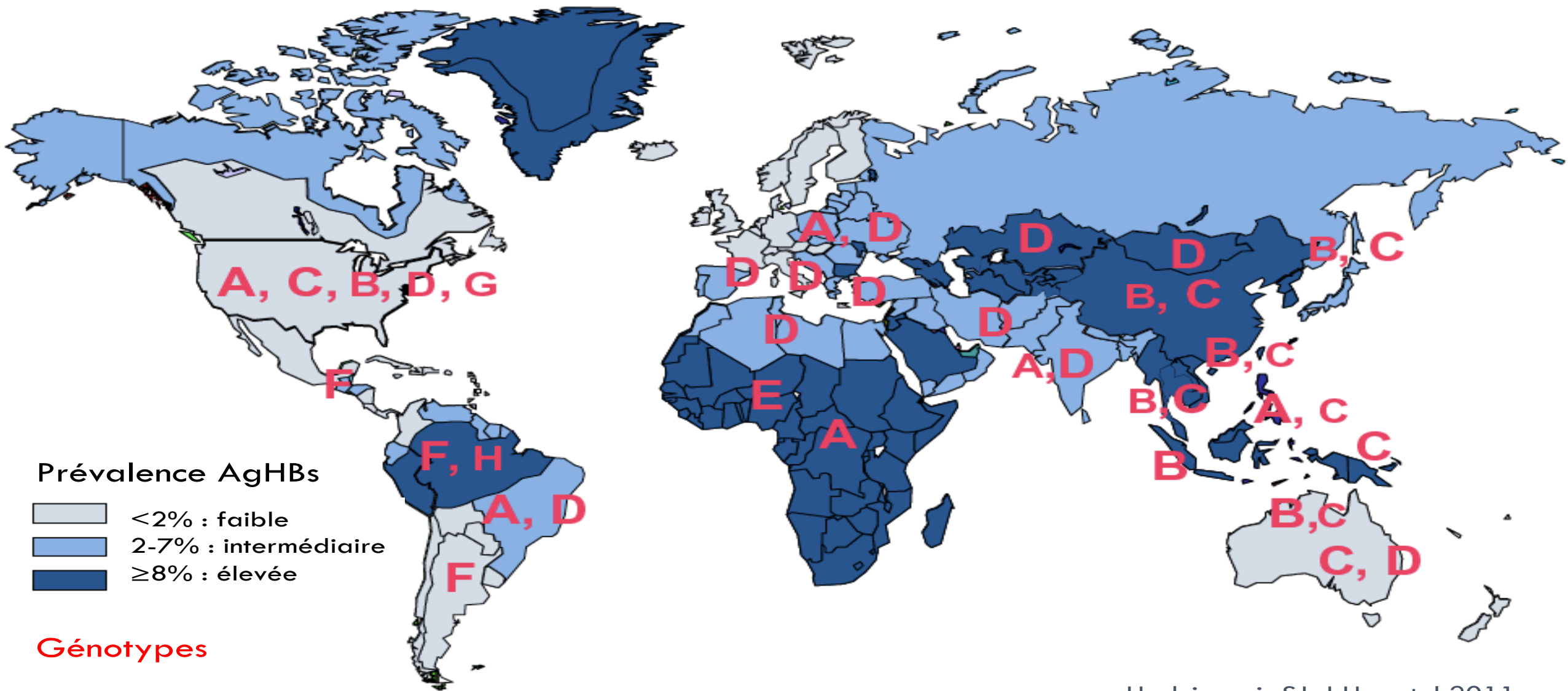
Génotypes VHB

- 10 génotypes: A à J
- Génotypes A, B, C plus répandus
- Rôle dans réponse au traitement par Peg IFN
 - genotype A : + élevé chez patients Ag HBe +
taux + élevé de perte AgHBs sous TTT pegIFN
 - génotype B: séroconversion Ag HBe précoce

Marcellin et al, Gastroenterology 2016; 150: 134-144

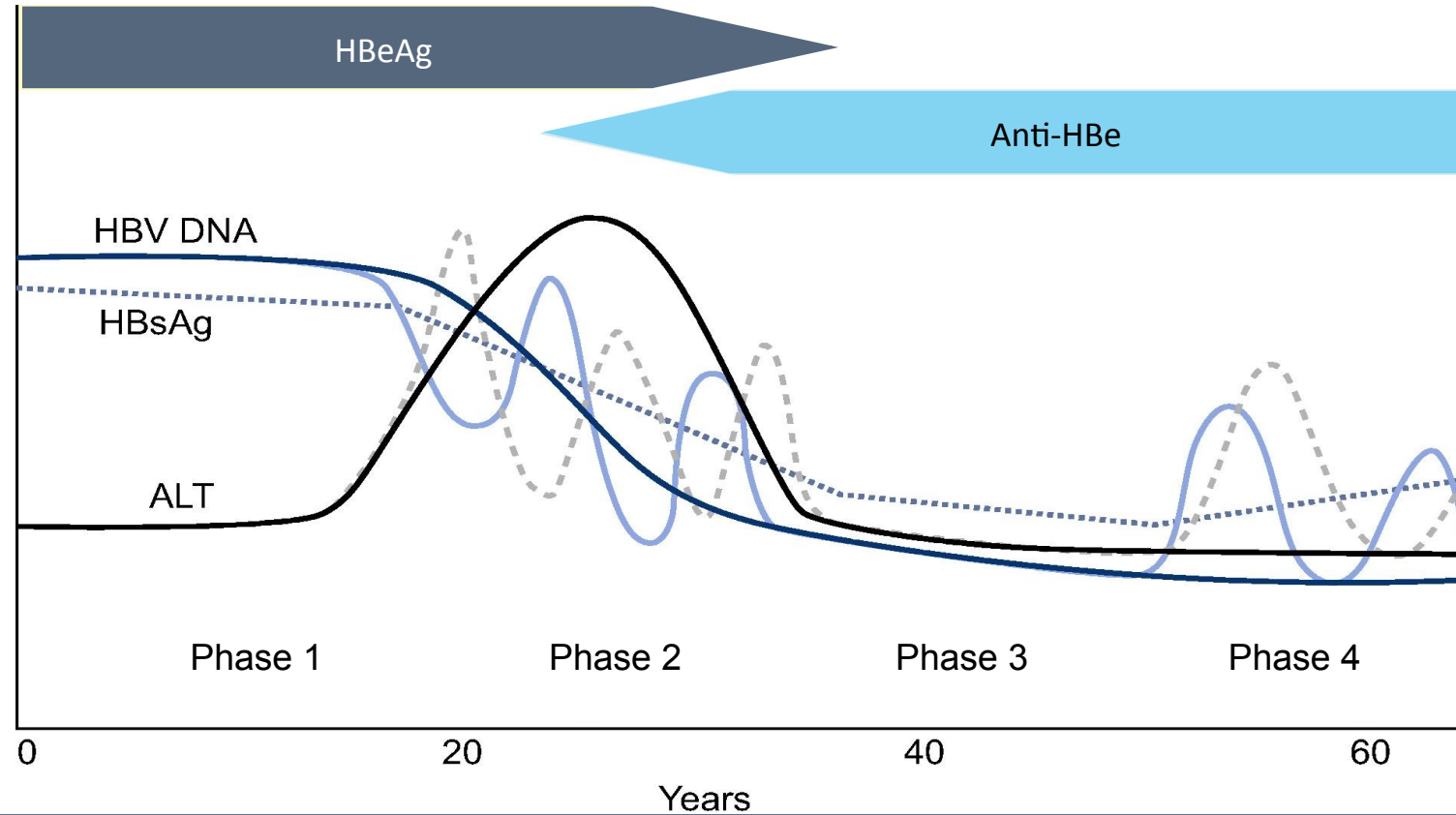
Buster et al, Gastroenterology 2009; 137: 2002-2009

Virus hépatite B



Histoire naturelle

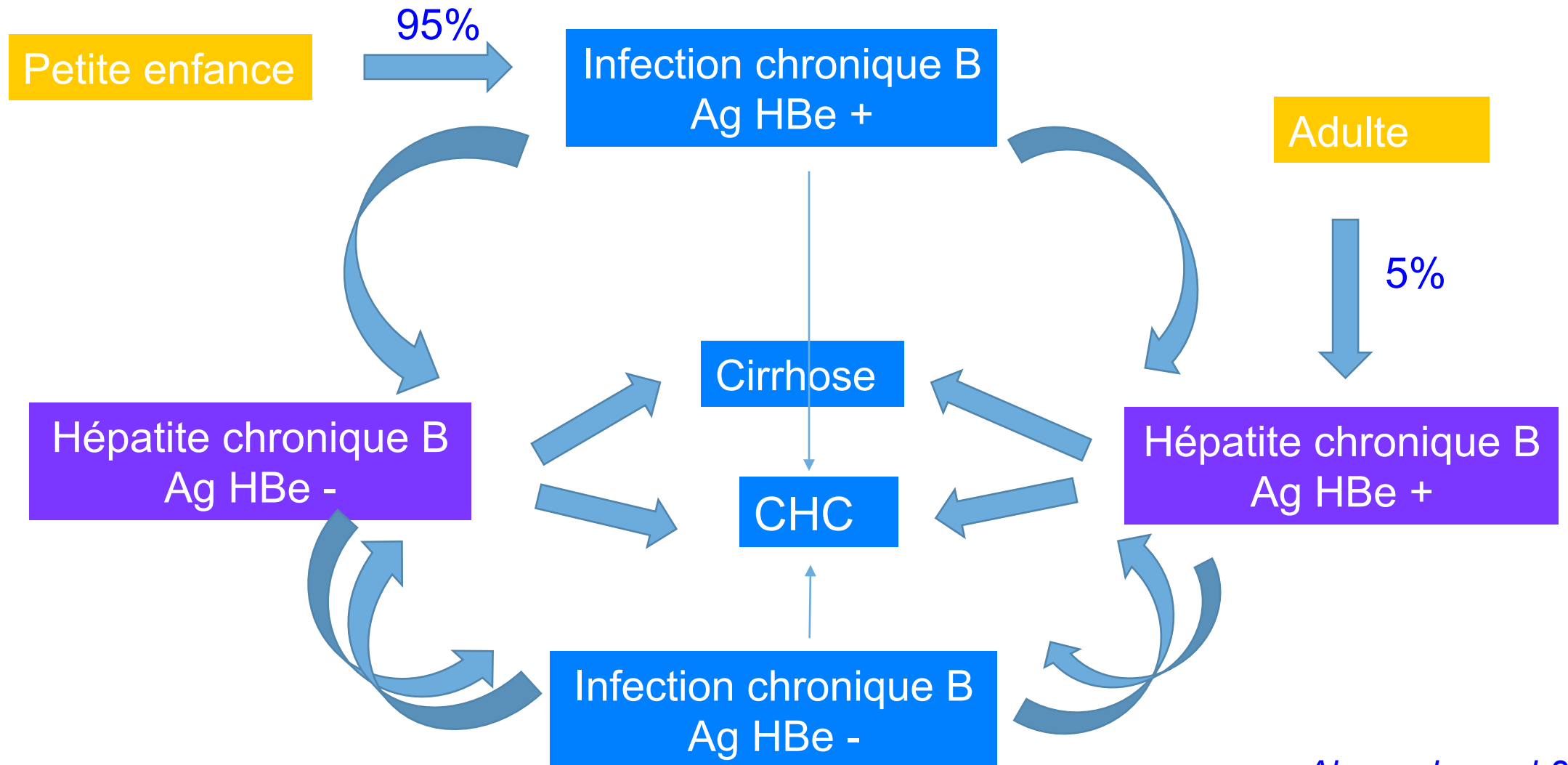
Histoire naturelle VHB: 4 phases



Nouvelle nomenclature²	Infection chronique B Ag HBe +	Hépatite chronique B Ag HBe +	Infection chronique B Ag HBe -	Hépatite chronique B Ag HBe -
--	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	-------------------------------

1. Lok A, et al. J Hepatol 2017;67:847-61;
2. EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370-98

Histoire naturelle du VHB: histoire dynamique



Définitions

	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	>107 UI/ml	104-107 UI/ml	< 2000 UI/ml (<20.000 UI/ml)	> 2000 UI/ml	Non détectable
ALAT	normal	élevé	0	élevé	normal
Maladie hépatique	0 ou minime	Modérée à sévère	Porteur inactif	Modérée à sévère	0 à sévère
Ancienne désignation	Tolérant immunitaire	idem	Porteur inactif	idem	idem

Définitions

	Ag HBe positif		Ag HBe négatif	
	Hépatite chronique B immunotolérante	Hépatite chronique B immunoactive	Hépatite chronique B inactive	Hépatite chronique B immunoactive
Ag HBs	> 6mois	> 6mois	> 6mois	> 6mois
Ag HBe	positif	positif	négatif	négatif
ADN VHB	>107 UI/ml	> 20 000 UI/ml	< 2000 UI/ml	> 2000 UI/ml
ALAT	normal ou élévation minime	élevé de manière intermittente ou persistante	normal de manière constante	élevé de manière intermittente ou persistante
Maladie hépatique	0 ou minime	Modérée à sévère	0 inflammation fibrose variable	Modérée à sévère

Diagnostic

Evaluation statut d'un patient porteur du VHB

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

Echographie abdominale

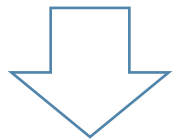
Etat du foie
EFH / NFS, plaquettes TP INR
Elastographie/ marqueurs non invasifs
Biopsie du foie optionnelle

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

Quantification de l'Ag HBs

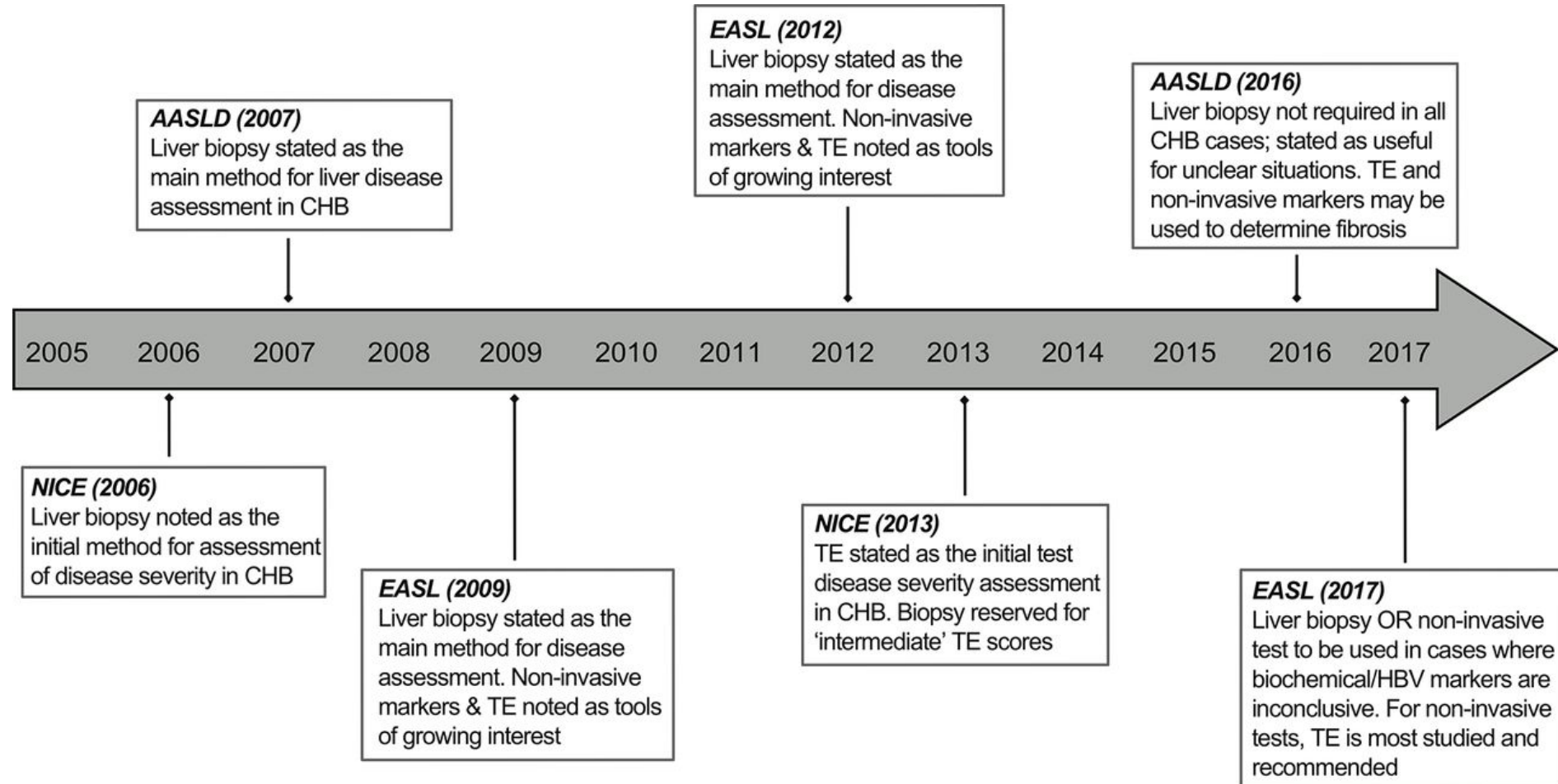
- Taux d'Ag HBs (qAg HBs) plus élevé chez patients Ag HBe +
Cornberg M et al J Hepatol 2017; 66: 398-411
- Taux élevé d'Ag HBs lié à rapidité progression vers cirrhose
Tseng TC et al Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 1481-1489
- Taux d'Ag HBs prédictif réponse et règles d'arrêt traitement par peg IFN
q Ag HBs < 1000 ui/ml à 12 sem de traitement



57% séroconversion Ag HBe et 18% perte Ag HBs en fin de traitement

Cornberg M et al J Hepatol 2017; 66: 398-411

Evaluation de la maladie hépatique PBH / Tests non invasifs



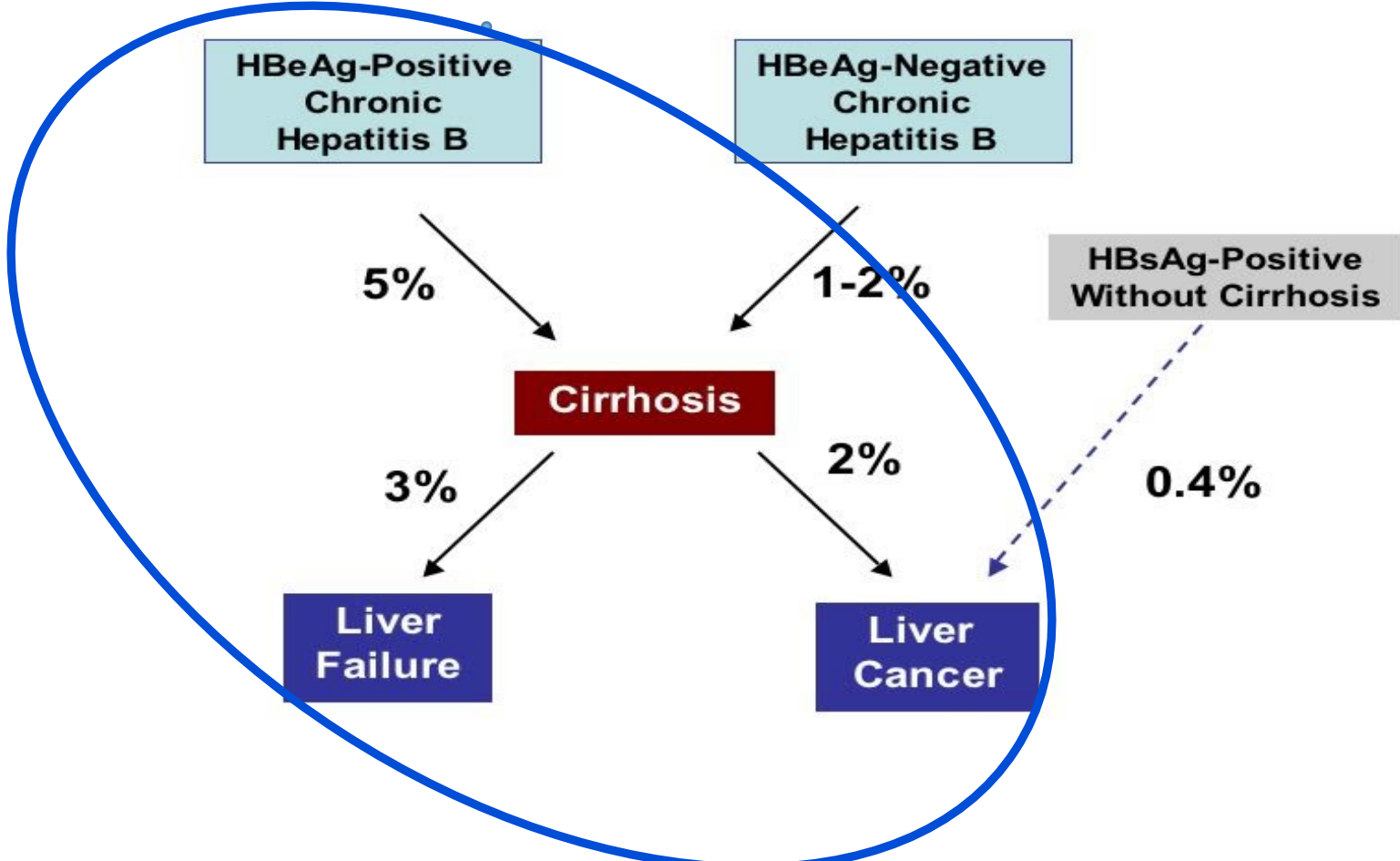
Diagnostic d'infection chronique Ag HBe + (immunotolerance)

- Ag HBs: ++ ↑↑
- Ag HBe: positif
- ADN VHB >10 000 000 UI/ml
- ALAT: normal (40 IU/L)
- Maladie hépatique: minime
score METAVIR: A0 F0 / A0 F1 / A1 F1 / A1 F0

Diagnostic d'hépatite chronique Ag HBe +

- Ag HBs: ↑ à ↑↑
- Ag HBe: positif
- ADN VHB: 10 000-10 000 000 UI/ml (EASL)
- ALAT: élevé
- Maladie hépatique: modérée à sévère
Score METAVIR: \geq A2 F2

Evolution hépatite chronique B à Ag HBe +



Traitement

Traitement

Objectifs du traitement

- augmenter la survie
- prévenir les complications : cirrhose et CHC
- prévenir la transmission notamment la TME et la réactivation



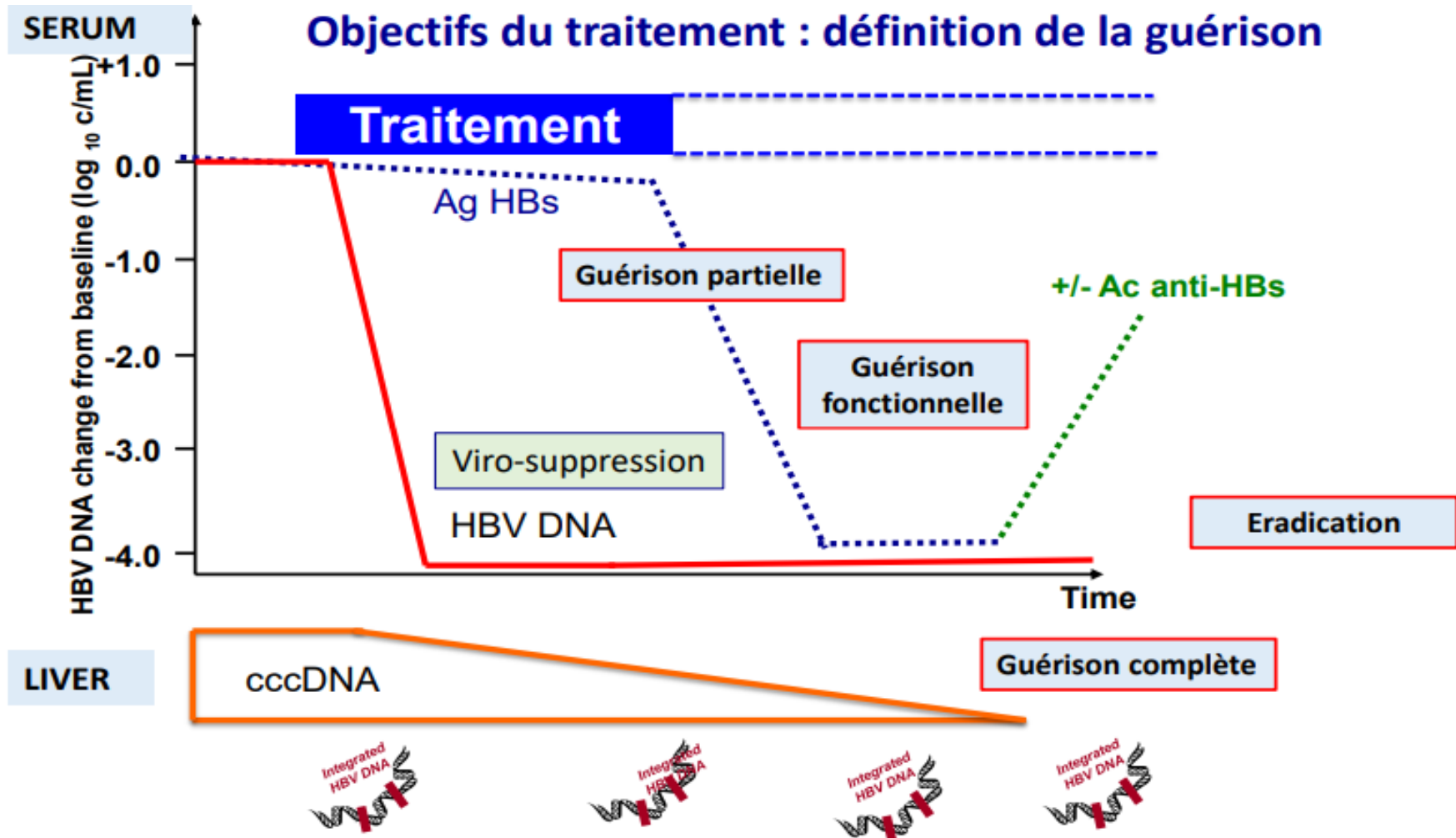
Négativation
ADN VHB

Normalisation
ALAT/ASAT

Perte Ag HBe/
Ag HBs

Séroconversion
anti HBs

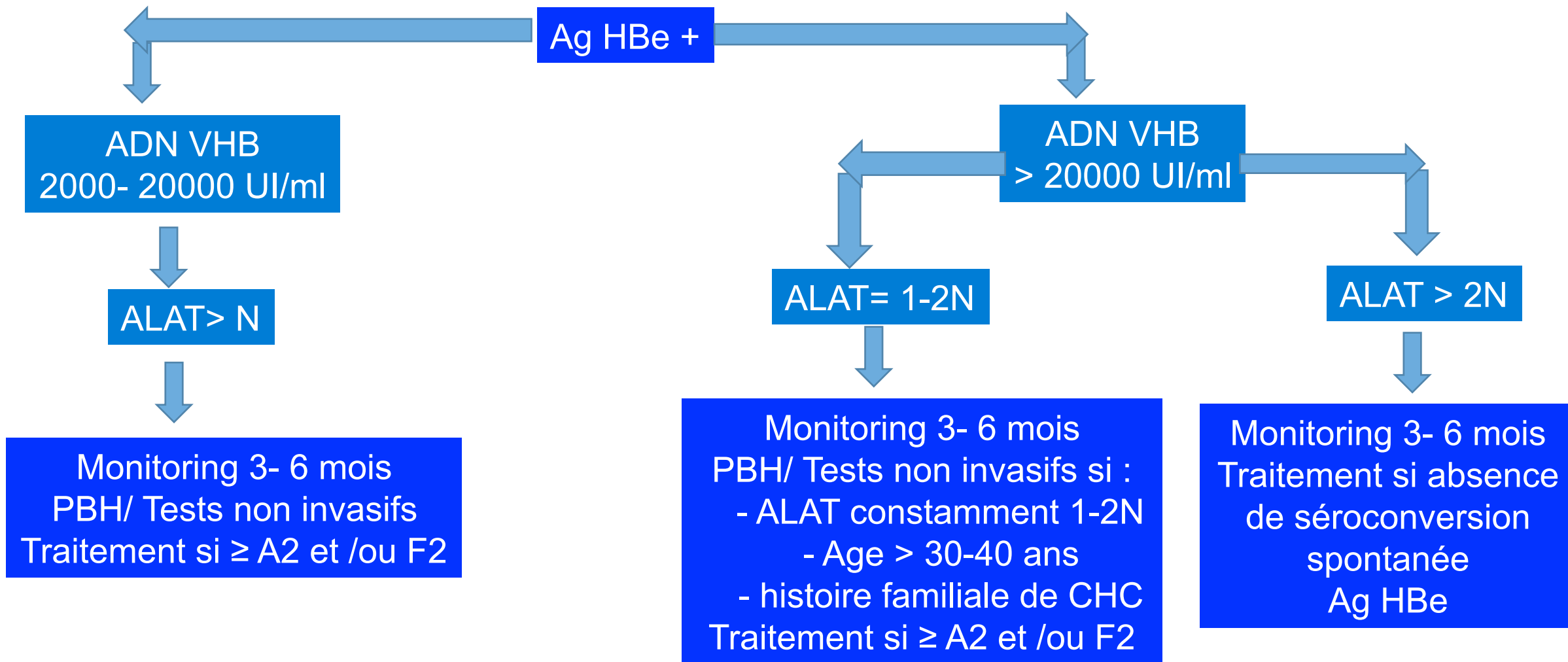
Perte cccDNA



Lok et al, Hepatology / J Hepatol joint publication, in press; Testoni et al, Sem Liver Dis, in press.

Traitement

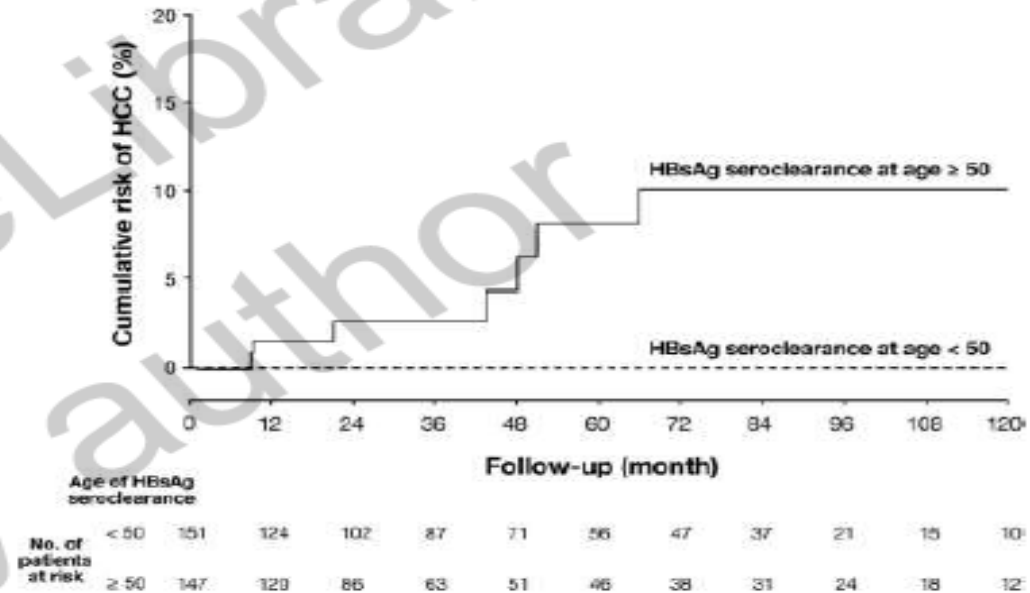
- Indications



Traitement

HBV: HBeAg + chronic infection “immunotolerant patients”

- Do we treat “immuno tolerant” patients?
 - High HBV DNA
 - But persistently normal ALT
 - No fibrosis
- Usually HBV infection acquired at birth
- After initial tolerance phase, immune clearance phase
- Delayed seroconversion is a risk factor for cirrhosis and HCC



Traitement

- Médicaments de première ligne

Médicaments	Dose (adulte)	Dose (enfant)	Grossesse (catégorie FDA)	Effets secondaires
Peg IFN α 2a IFN alpha 2b (enfant)	180 μ g/sem	Age > 1an 6 M UI/m ² trois fois / sem	C	Adulte: syndrome grippal, fatigue, cytopénie, dysthyroïdie Enfant: anorexie, retard pondéral
Entecavir (ETV)	0,5 mg/ jour	Age > 2ans 10 à 30 Kg > 30 kg 0,5 mg/jour	C	Acidose lactique (cirrhose décompensée)
Tenofovir dipovoxil fumarate (TDF)	300 mg/Jour	> 12 ans 300 mg/ jour	B	Néphropathie, syndrome de fanconi, ostéomalacie, acidose lactique
Tenofovir alafenamide (TAF)	25 mg/jour	-	-	Acidose lactique

Traitement

Autres médicaments

- utilisés de moins en moins
- haut niveau de résistance
- Lamivudine (LAM)
- Telbivudine (TDV)
- Adévofir (ADF)

Traitement: efficacité

Ag HBe +	Peg IFN	ETV	TDF	TAF
% négativation ADN VHB	30-42 (2000<ADN<40000 UI/ ml) 8-14 (ADN< 80 UI/ml)	61 ADN<50-60 UI/ ml	76 ADN< 60 UI/ml	73 ADN< 29 UI/ml
% perte Ag HBe	32-36	22-25	-	22
% séroconversion anti HBe	29-36	21-22	21	18
% Normalisation ALAT	34-52	68-81	68	-
% perte Ag HBs	2-7 3 apres arrêt traitement	4-5	8	1

Définition réponse au traitement

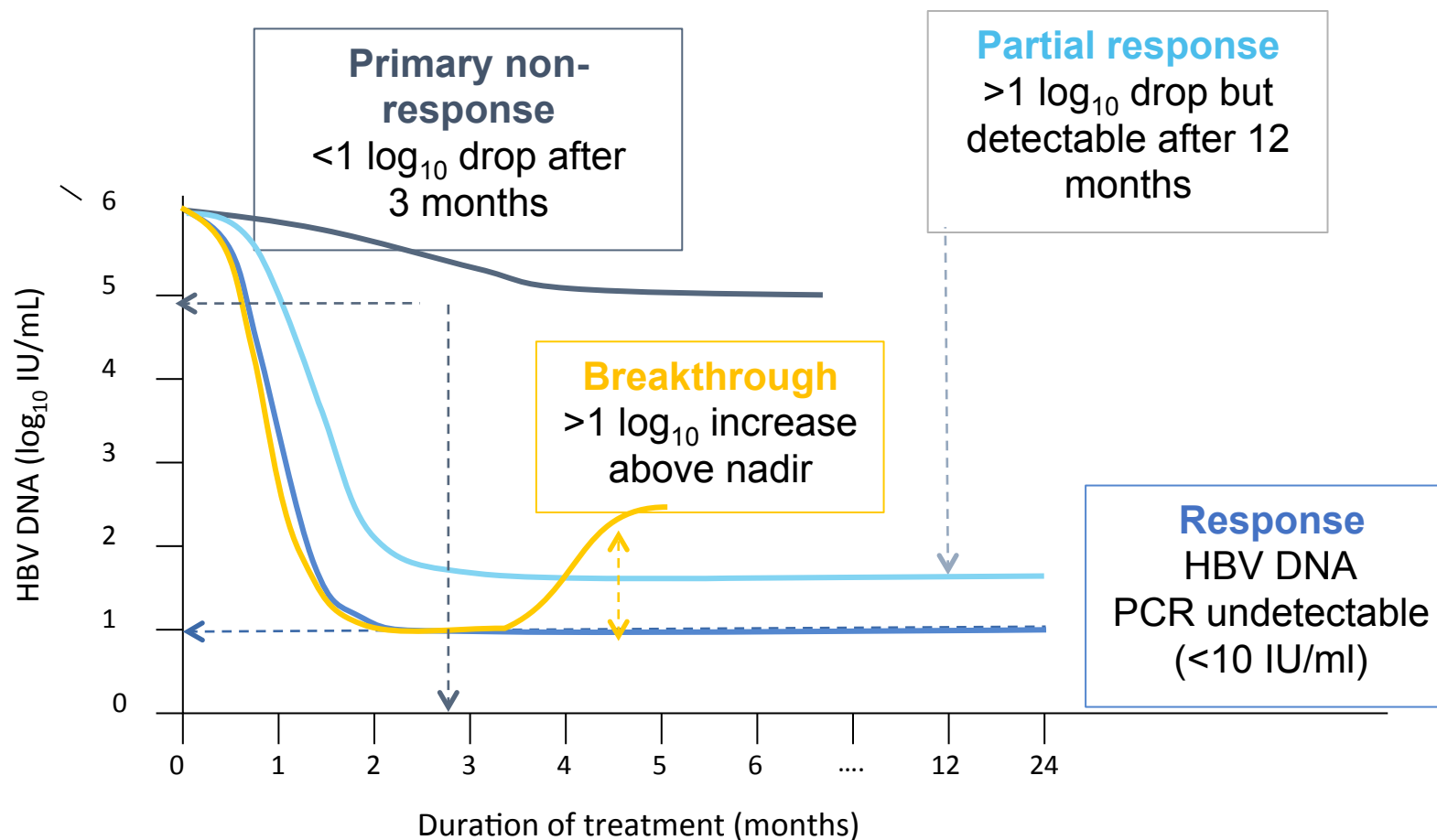
- **Réponse virologique**

- réponse: ADN VHB < 10 UI/ml (analogues) < 2000 UI/ml (peg IFN)
- non réponse primaire: ADN \searrow de moins 1 log10 après 3 mois de traitement
- réponse partielle: ADN \searrow de plus 1 log10 avec ADN détectable après 12 mois de traitement
- non réponse ou échappement: ADN \nearrow de plus 1 log10 sous traitement
- réponse soutenue: ADN < 2000 UI/ml 12 mois après fin traitement : IFN

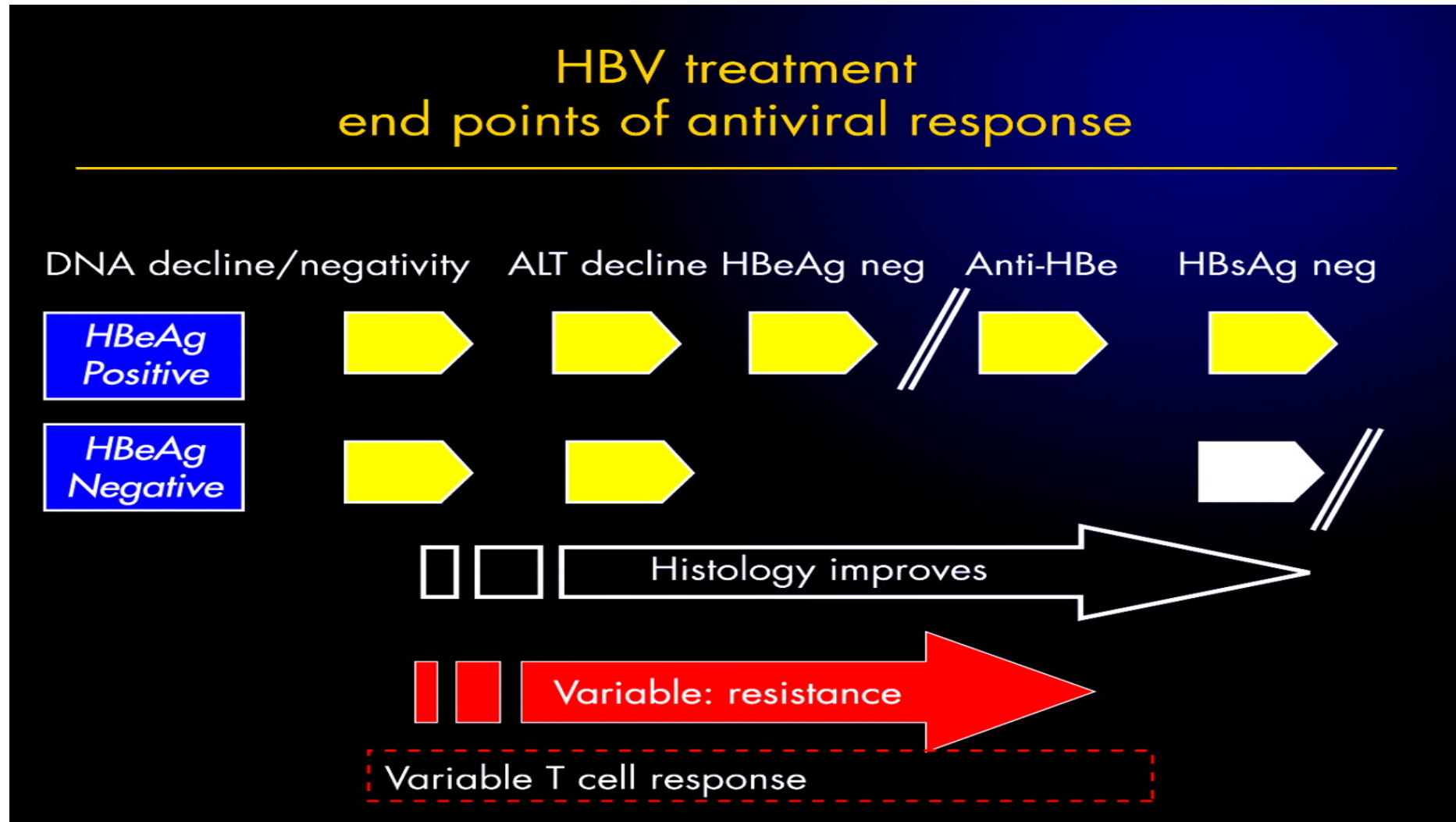
Définition réponse au traitement

- **Réponse sérologique**
 - perte Ag HBe avec séroconversion HBe
 - perte Ag HBs avec séroconversion HBs
- **Réponse biochimique**
 - ALAT =N (confirmé par dosage trimestrielle pendant 1 an après traitement)
- **Réponse histologique**
 - ↘ activité nécrotico inflammatoire et fibrose

Virological responses on NA therapy



Réponse au traitement



Traitement : comment traiter ?

Monothérapie

❖ Analogues

- maladie hépatique sévère
- analogues à haute barrière de résistance: ETV, TDF et TAF
- LAM, TDV et ADF non recommandés

Traitement : comment traiter?

- **Monothérapie**

- ❖ **Analogues**

- Dans certaines circonstances: ETV et TAF
 - âge > 60 ans
 - Corticothérapie au long cours
 - Ostéoporose
 - DFG < 60 ml/mn
 - Albuminurie > 30 mg/24 H
 - phosphorémie < 25 mg/l
 - hémodialyse

Traitement : comment traiter?

- **Monothérapie**

- ❖ **Interféron pégylé (pegIFN)**

- Durée déterminée: 48 semaines
 - Absence de contre indications
 - maladie autoimmune
 - troubles psychiatriques et épilepsie non contrôlés
 - cardiopathie sévère
 - Cytopénies, dysthyroïdies
 - cirrhose décompensée
 - Maladie hépatique modérée
 - Génotypes : A et B

Traitement : comment traiter ?

Bithérapie

❖ 2 analogues

- non recommandée en routine
- recommandée chez patient avec réponse incomplète sous ETV ou TDF/TAF

❖ Interféron pégylé (pegIFN) + analogue

- non recommandée

Traitement : comment traiter?

- **Résistance**

Résistance	Alternative
LAM	Switch avec TDF ou TAF
TBV	Switch avec TDF ou TAF
ETV	Switch avec TDF ou TAF
ADV	Si LAM naïf: switch avec ETV ou TDF ou TAF Si LAM résistant: Switch avec TDF ou TAF Si ADN VHB en plateau: ajout ou switch avec ETV
TDF ou TAF	Si LAM naïf: switch avec ETV Si LAM résistant : ajout ETV
multirésistance	Switch avec ETV + TDF/TAF

Traitement: groupes particuliers

- Cirrhose décompensée → Analogues
- Prévention réactivation VHB après transplantation hépatique → Analogues
- Co infection VHC → Analogues
- Co infection VHD → peg IFN si ALAT et ARN VHD ↗
peg IFN + Analogues si ADN VHB ↗

Traitement préemptif

Co infection VIH : TDF dans trithérapie VIH

- Hépatite B fulminante → Analogues

Traitement: groupes particuliers

- Femme enceinte

- hépatite chronique + fibrose significative ou cirrhose  TDF

- sous traitement avant grossesse  switch avec TDF si autre analogue utilisé


- ADN VHB > 200000 UI/ml et/ Ag HBe+  TDF de 24-28 SA à 12 sem après

accouchement

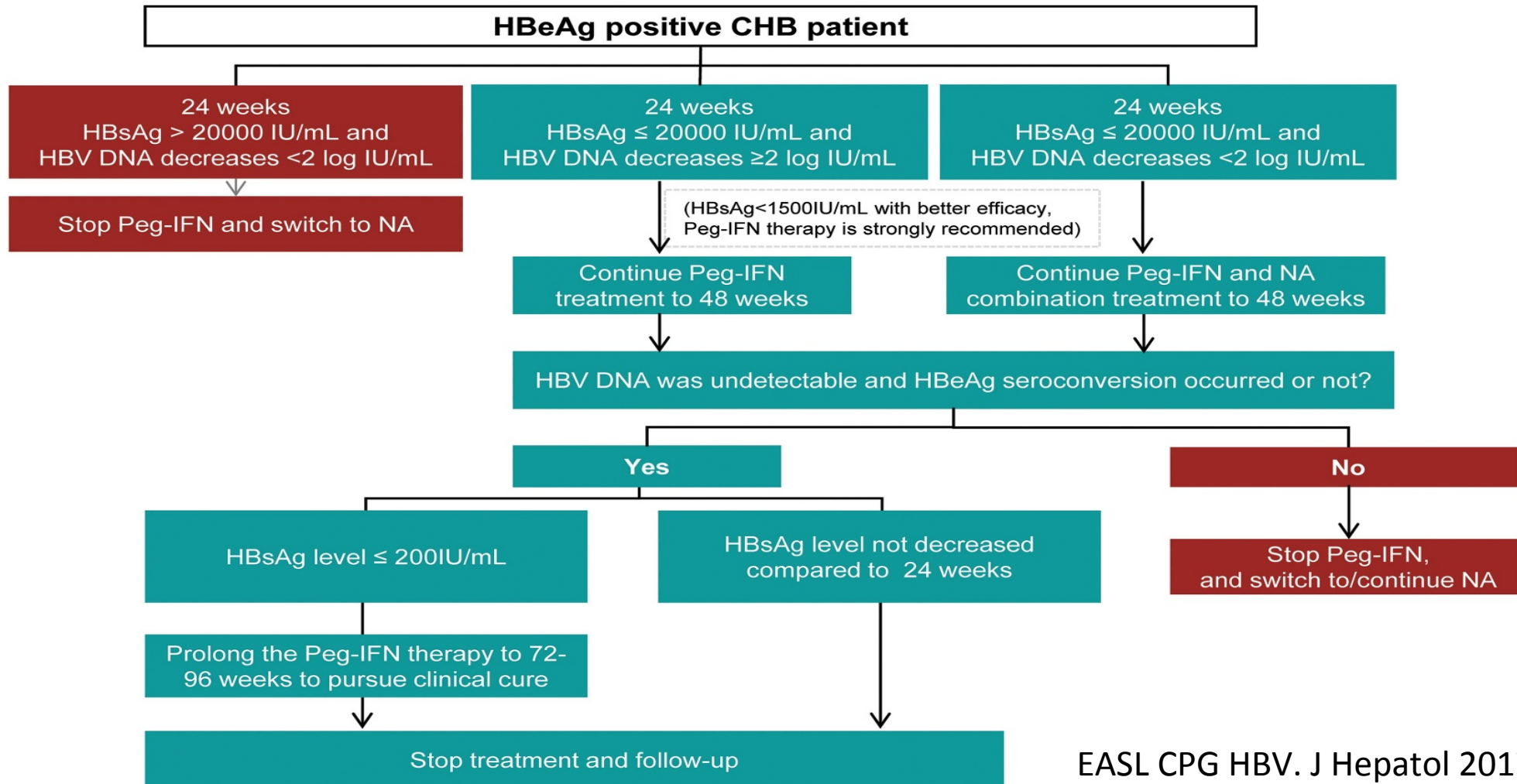
(patiente sans indication préalable de traitement)

Traitement: groupes particuliers

- Enfant

- indication traitement si Ag HBe + , 2 ans < âge < 18 ans, ALAT et ADN VHB ↗
- objectif traitement  séroconversion HBe
- IFN α 2b: enfant + 1 an
- ETV: enfant +2 ans
- TDF: enfant + 12 ans
- TAF: non étudié chez enfant
- durée traitement: 24 sem (IFN) et 1- 4 ans (analogues)

Traitement : modalités arrêt et surveillance peg IFN



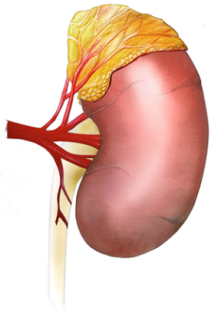
Traitement : modalités arrêt et surveillance peg IFN

- Surveillance ALAT, TSH, ADN VHB, titrage Ag HBs
- Surveillance Ag HBe et Ac anti HBe
- Dépistage CHC chez patients à haut risque de CHC

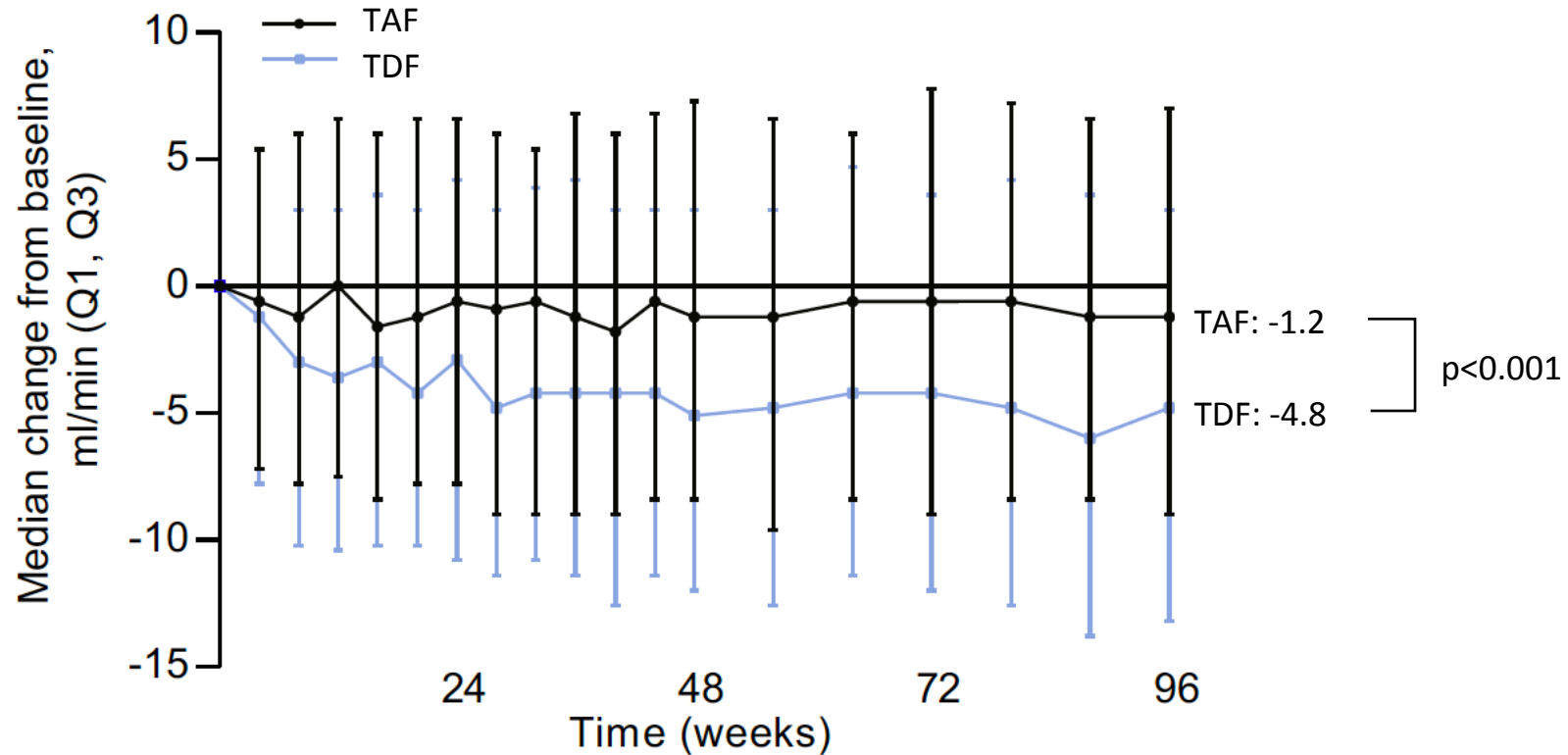
Traitement : modalités et surveillance analogues

- Surveillance ALAT et ADN VHB
- Surveillance rénale
 - patients avec maladie rénale
 - patients sous TDF
- Switch ETV- TAF / TDF
 - apparition effets secondaires rénaux et/ou osseux

TAF vs. TDF for HBV: change in eGFR



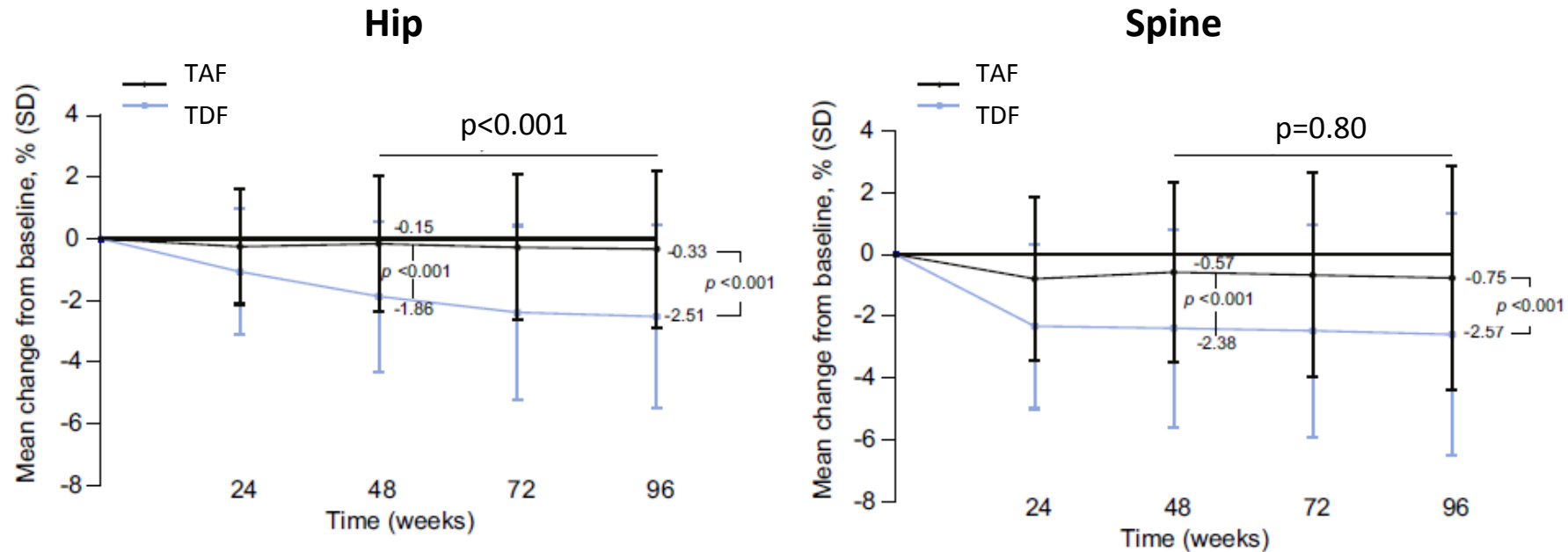
Median change from baseline in eGFR over 96 weeks
TAF 25 mg (n=866) vs. TDF 300 mg (n=432)



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)

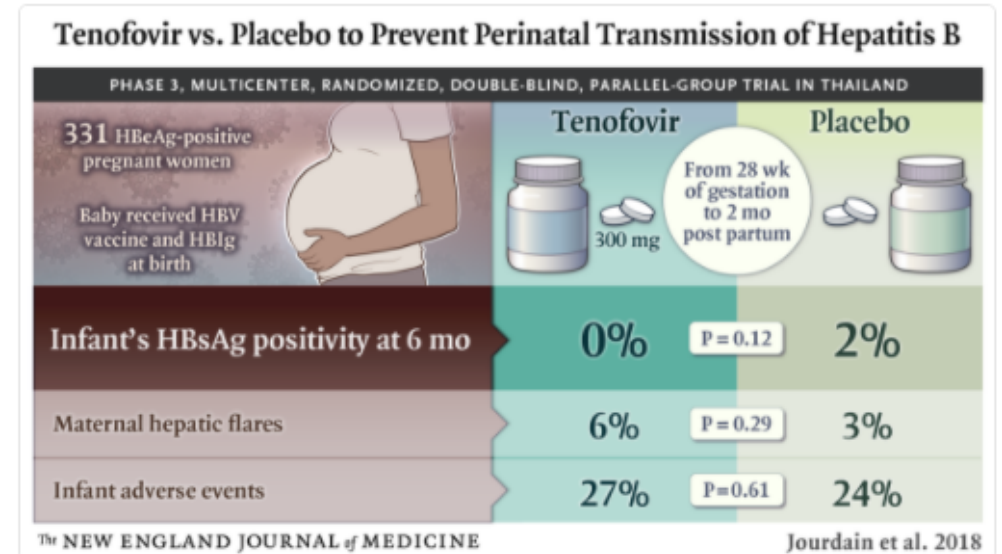


Arrêt traitement par analogues

Guidelines	Ag HBe (+)
AASLD 2018 EASL 2017 ²⁾	<ul style="list-style-type: none">- Perte Ag HBs (y compris cirrhose compensée)- HBe séroconversion 1 an de consolidation ADN viral B = 0 (pas de cirrhose)
AASLD 2016 ²⁾	<ul style="list-style-type: none">- Perte Ag HBs (y compris cirrhose compensée)- HBe séroconversion 1 an de consolidation ADN viral B = 0, ALAT = N (pas de cirrhose)
APASL 2015 ²⁾	<ul style="list-style-type: none">- HBe séroconversion 1 à 3 ans de consolidation ADN viral B = 0, ALAT = N (Y compris cirrhose compensée avec surveillance +++)

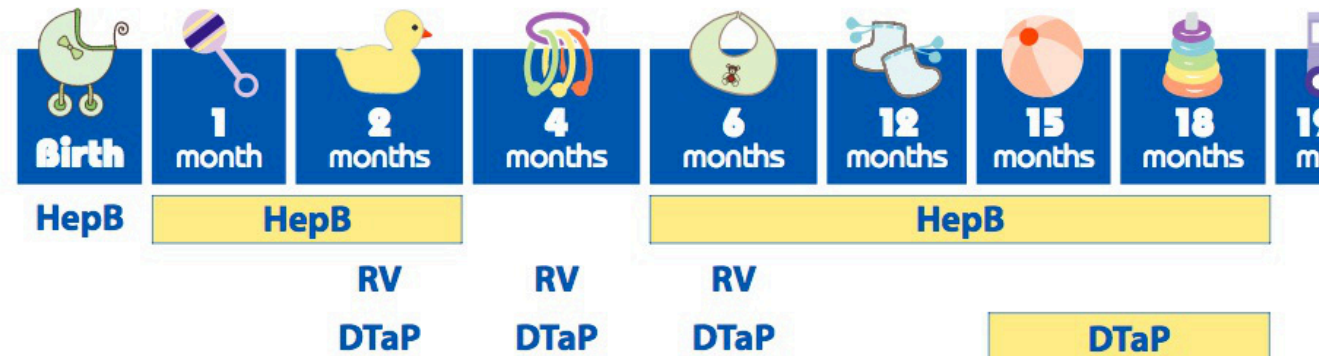
Prévention TME

- Traitement femme enceinte

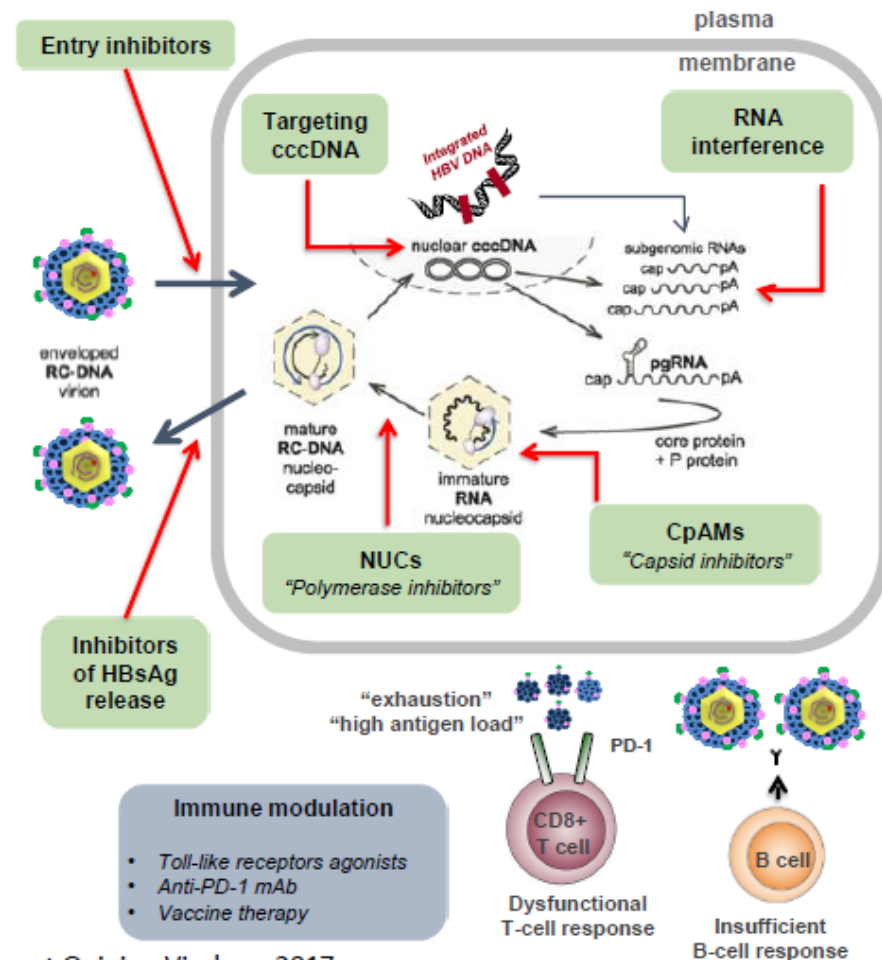


- Immunisation enfant

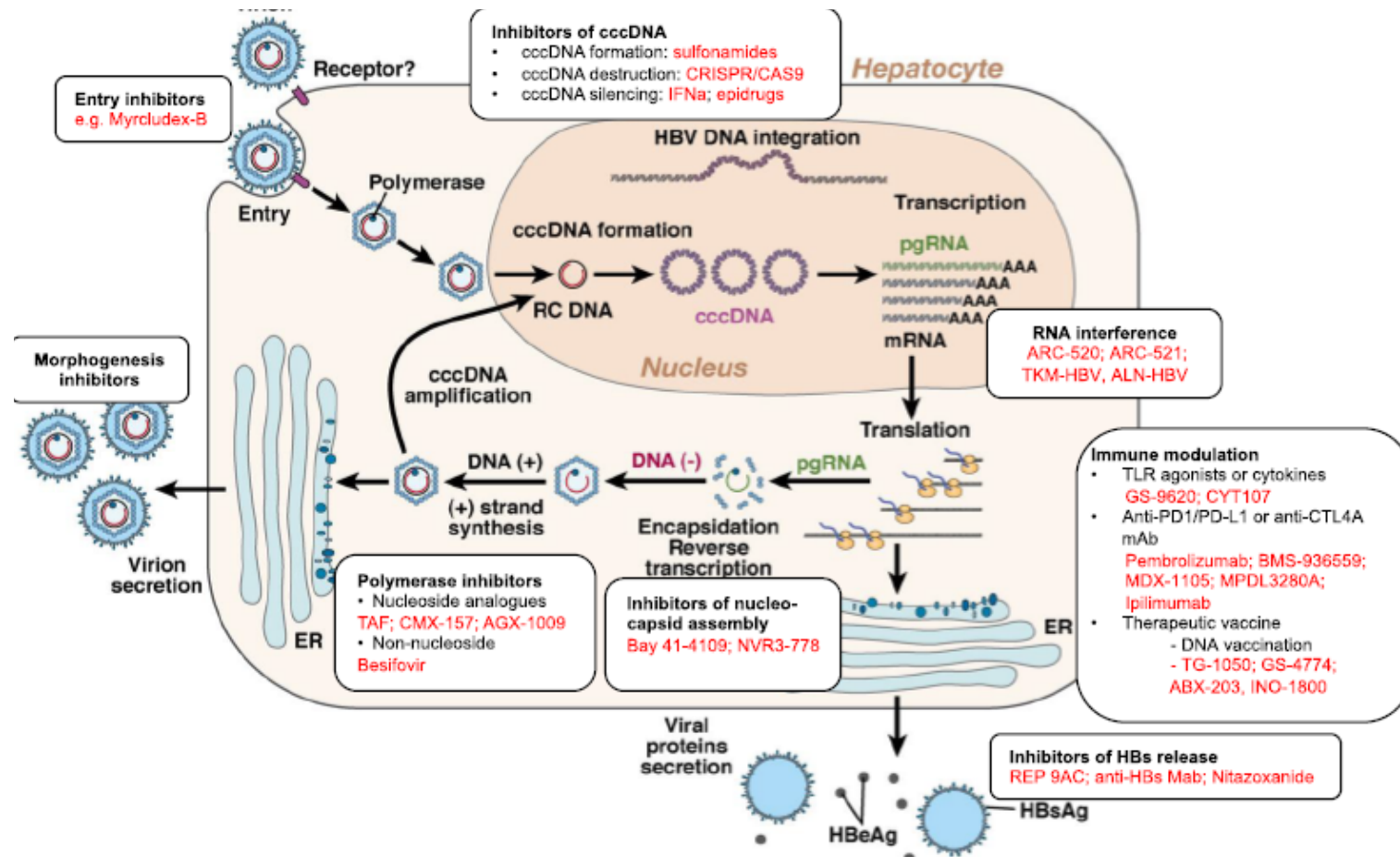
2017 Recommended Immunizations for Children from Birth



Nouvelles cibles pour de nouveaux traitements



Nouvelles cibles pour de nouveaux traitements

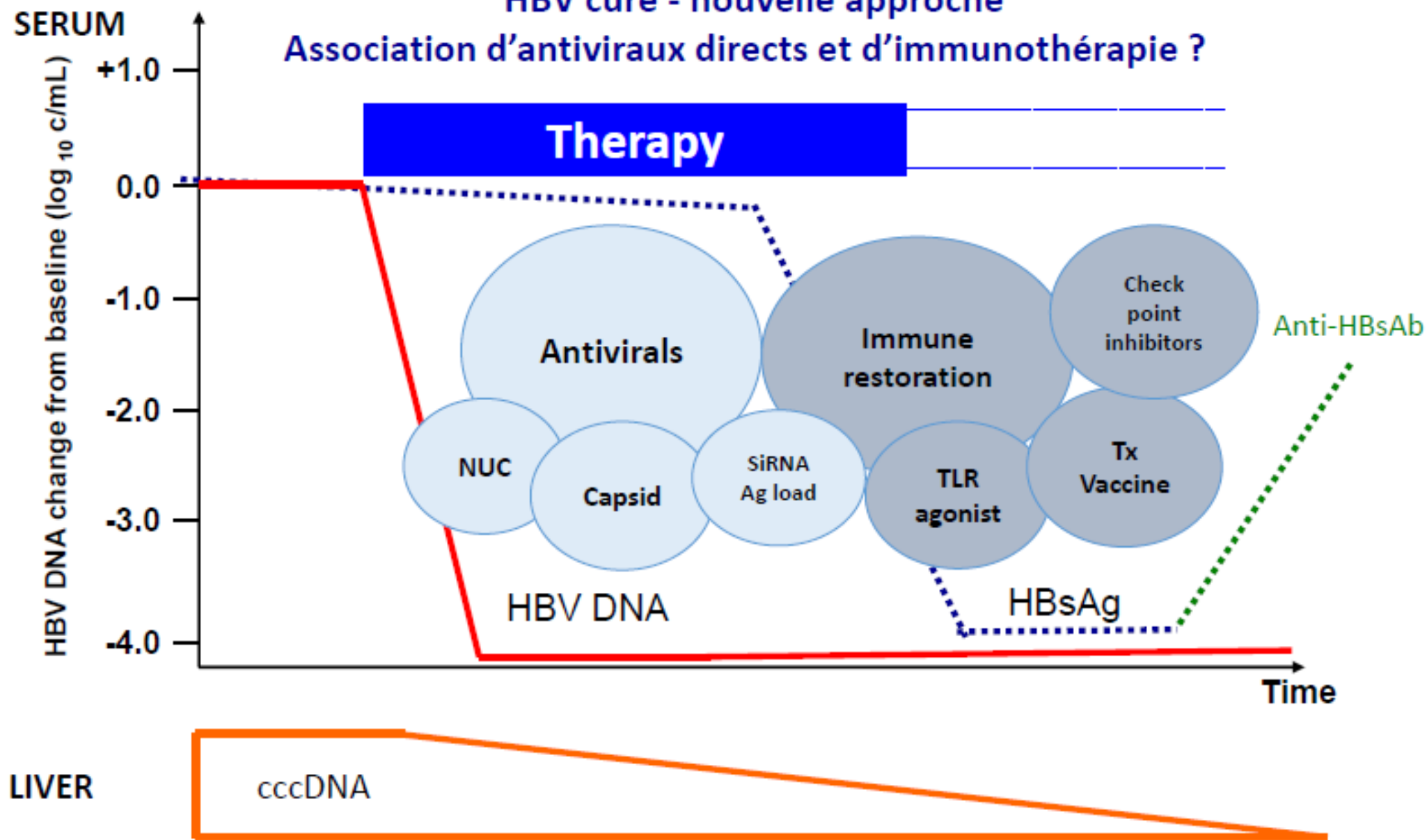


Zoulim & Durantel, *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015

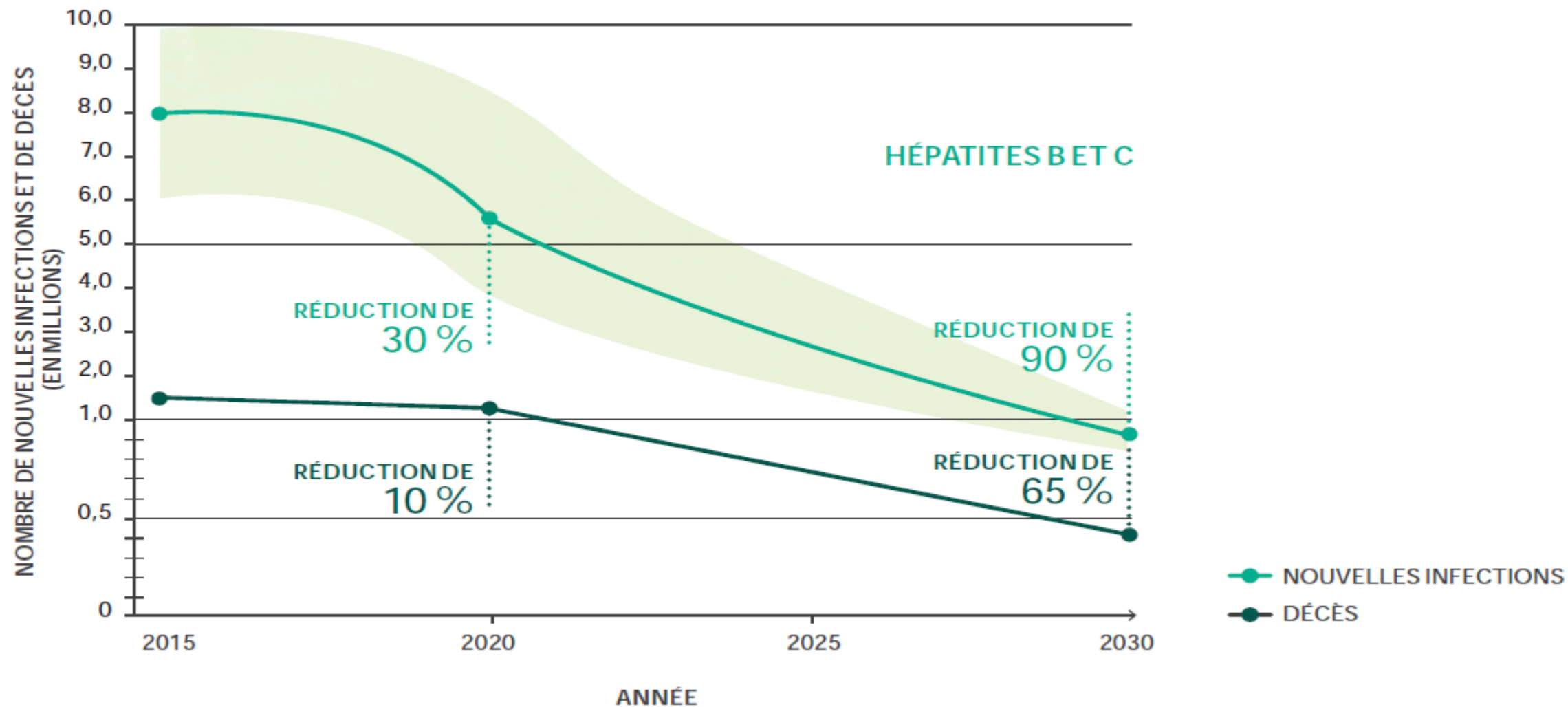
HBV Drug Watch, available at: http://www.hepb.org/professionals/hbv_drug_watch.htm

HBV cure - nouvelle approche

Association d'antiviraux directs et d'immunothérapie ?



Réduction de l'incidence des nouveaux cas et de la mortalité en 2030



Objectifs de l'OMS

Interventions	Indicator	2015 baseline	Targets		
			2020	2030	
1 Hepatitis B vaccination	HEPB3 coverage	84%	90%	90%	
2 HBV PMTCT ^a	HEP vaccine birth dose coverage	39%	50%	90%	
3 Blood safety	Donations screened with quality assurance	97%	95%	100%	
	Injection safety	Proportion of unsafe injections	5%	0%	0%
4 Harm reduction	Syringes & needles distributed/PWID/year	27	200	300	
5 Testing services	% HBV-infected diagnosed	9%	30%	90%	
	% HCV-infected diagnosed	20%	30%	90%	
Treatment	% diagnosed with HBV on treatment	8% ^b	– ^c	80% ^d	
	% diagnosed with HCV started on treatment	7% ^b	– ^c	80% ^d	

Conclusion

Statut Ag HBe (+)

Intérêt épidémiologique

Intérêt pronostique : évolution cirrhose

Intérêt thérapeutique sous AN : arrêt possible si séroconversion Ag HBe/Ac HBe
en l'absence de cirrhose

