

DIAGNOSTIC PARACLINIQUE DES INFECTIONS À VHB

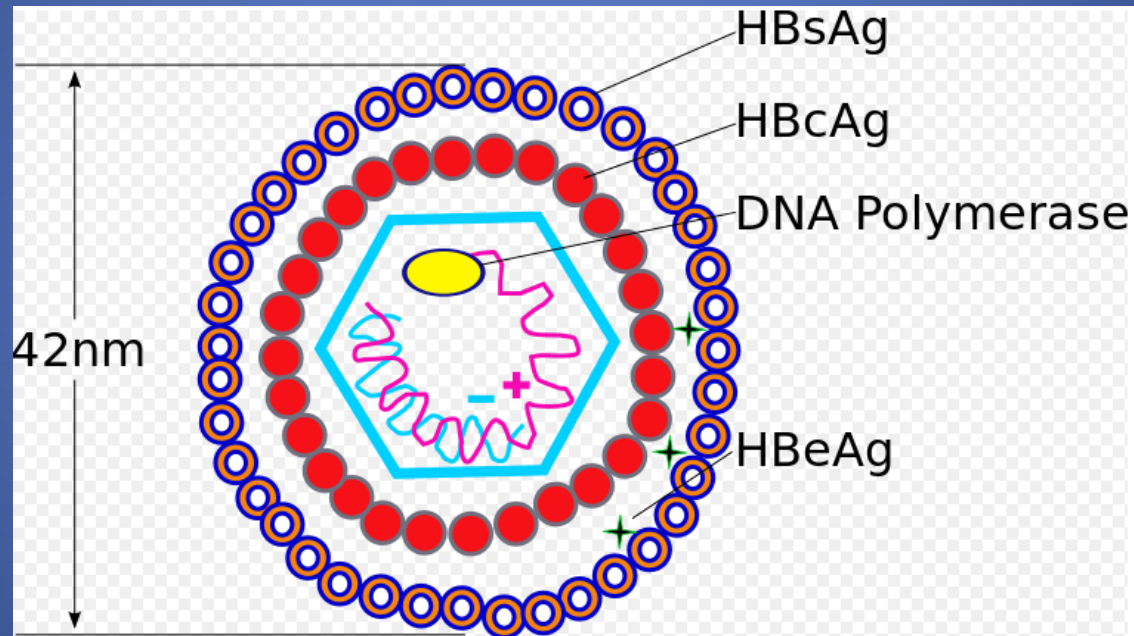


Docteur Mélanie Bouteille Gaillet
Infectiologue
service de médecine EPSNF
Nouakchott 3 au 7 novembre 2013

PLAN

1. Rappel de la structure virale et des marqueurs biologiques d'infection
2. Evolution de marqueurs biologiques au cours d'une infection aiguë
3. Evolution des marqueurs biologiques au cours d'une infection chronique
4. Infection par le virus delta et diagnostic
5. Dépistage et diagnostic d'une infection chronique : PBH et méthode non invasive d'évaluation de la fibrose hépatique

RAPPEL : STRUCTURE VIRALE



MARQUEURS BIOLOGIQUES de l'INFECTION

- Enveloppe :
 - AgHBs (surface) porté par l'enveloppe externe lipoprotétique induit la synthèse d'AC antiHBs immunisants
 - Différents génotypes (A-G, I, J...)
- Nucleocapside :
 - AgHBc (capsidique)
 - Très immunogène
 - Induit sécrétion d'AC antiHBc IgM puis IgG
 - Pas détecté ds le sérum car "caché"
 - AgHBe (excrété) induisant sécrétion d'AC antiHBe

MARQUEURS BIOLOGIQUES de l'INFECTION 2

- ADN :
 - PCR (quantification par amplification de cible)+++
 - Unites : UI/ml ou copie/ml? pb d'homogénéisation
 - UI/ml (validé par l'OMS, unité internationale de reference)
 - copie/5=UI
- ALAT/ASAT (UI/l)

MARQUEURS BIOLOGIQUES de l'INFECTION 3

- Mutants préC
 - Perte dans le temps de l'AgHBe
 - Acquisition de mutations ponctuelles dans le gène préC
 - Mutation majoritaire : G1896A et mutations mineures
 - Codon stop ATG : pas de sécrétion AgHBe
 - Dépendante du génotype
 - Virémie faible, activité insidieuse
 - Prévalence élevée en Mauritanie

Mutations ne modifiant pas la virulence mais associée avec d'autres mutations qui elles sont susceptibles d'augmenter l'activité virale et l'atteinte histologique

GÉNOTYPE

Sous dépendance de la variabilité génomique codant pour l'AgHbs :

- Définition : > 7,5% de divergence génomique
- Diagnostic : biologie moléculaire
- Génotype de A à H, + "I" Laos Vietnam, "J" japon

- Mauritanie : génotype D (53%), E (35%) , A(12%)

HÉPATITE AIGUE : ÉVOLUTION SÉROLOGIQUE

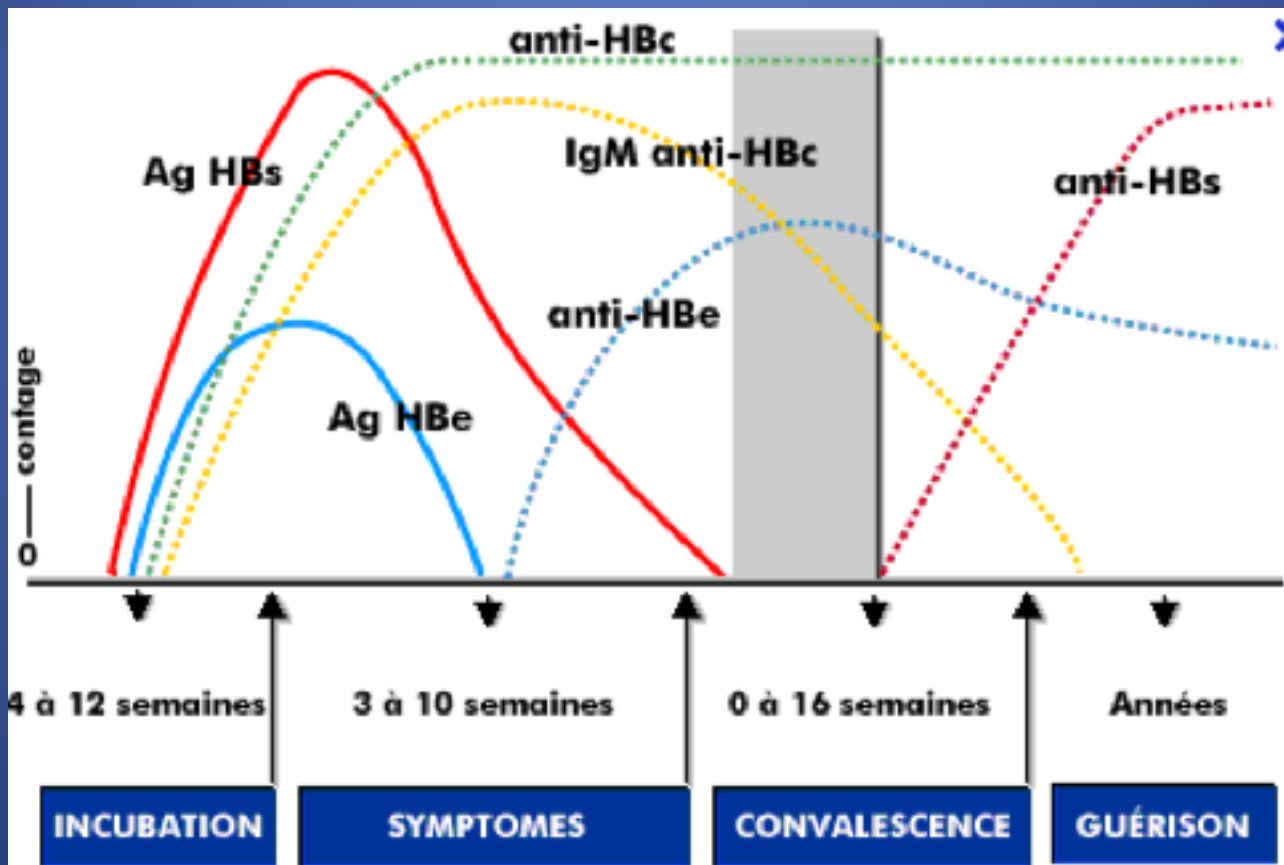
- Ag HBs
 - Détecté 3 semaines avant signes cliniques
 - Disparaît dans le mois suivant
 - Si persistance >2 mois : FDR de passage à la chronicité
- AC antiHBs
 - Détecté de façon retardé 1 à 6 mois
 - Définition de la "fenêtre sérologique"

HÉPATITE AIGUE : ÉVOLUTION SÉROLOGIQUE 2

- AC antiHBc
 - Détecté dès le début des symptômes
 - Persiste jusqu'à la guérison :
 - Intérêt : "fenêtre sérologique" = 2-4 mois = AgHBs-; ACantiHBs-"
- AgHBe (virus sauvage) :
 - Apparaît peu avant l'ictère
 - Disparaît rapidement après les signes cliniques
- AC antiHBe apparaît avant l'AC antiHBs

Système HBe peu intéressant en phase aigue

HÉPATITE AIGUE : ÉVOLUTION SÉROLOGIQUE 3



DIAGNOSTIC d'une INFECTION AIGUE

Recommandation ANAES 2001 :

- AgHBs et Ac anti-HBc totaux
- Si Ac anti-HBc totaux + : rechercher sur le même prélèvement des IgM anti-HBc

et IgM anti-VHA , Ac anti-VHC

AC anti HBs et système Hbe non nécessaire

Si IgM anti-HBc -, élimine une infection aigue mais le contraire n'est pas vrai

Contrôle mensuel de l'Ag HBs. Si+ l'Ag HBs >3 mois : ADN + AgHBe

HÉPATITE CHRONIQUE

Après infection aiguë, risque de passage à la chronicité variable :

- 2-5% chez l'adulte
- > 30-90% chez nouveau nés et enfant <12 ans
- 60-80% chez les patients hémodialysés
- 30% chez VIH +
- Elevé chez IR, transplantés, traitement immunosuppresseur, hémopathie maligne
- Plus élevé après une forme clinique aiguë frustrée
- 100% transplanté rénal contaminé au moment de la greffe

HÉPATITE CHRONIQUE 2

3 phases :

2/3 d'hépatite chronique = réplication virale :

- Phase 1 : immunotolérance
- Phase 2 : rupture de tolérance ou immuno-élimination

1/3 de porteurs inactifs

- Phase 3 : inactivation/arrêt de la réplication virale ou portage inactif /portage asymptomatique

HÉPATITE CHRONIQUE 4

Phase 1 : immuno-tolérance

- Multiplication active
- Excrétion de particules infectieuses
- AgHBe +
- ADN +
- ASAT/ALAT N
- Lésions histologiques faibles
- Contagiosité ++

HÉPATITE CHRONIQUE 5

Phase 2 : rupture de tolérance ou immuno-élimination

- Fluctuation de la réplication virale : ADN+
- ASAT/ALAT +
- AgHBe +
- Lésions histologiques ++
- Contagiosité +

HÉPATITE CHRONIQUE 6

Phase 3 : inactivation/arrêt de la réplication virale ou portage inactif /portage asymptomatique

- Portage inactif :
 - Asymptomatique
 - Absence d'infection par le VHD et/ou le VHC
 - Multiplication virale faible <20000 UI/ml
 - AgHBs + / AC antiHBs -
 - AC antiHBe + / AgHBe -
 - ASAT/ALAT : N (répété)
 - Pas d'activité inflammatoire histologique
 - Contagiosité –

HÉPATITE CHRONIQUE 7

Phase 3 : inactivation/arrêt de la réplication virale ou portage inactif /portage asymptomatique

Porteurs asymptomatiques :

- Asymptomatique
- AgHBs + / AC antiHBs -
- Réplication persistante possible
- AC antiHBe + / AgHBe - : séroconversion +/-bruyante
- ASAT/ALAT : N (répété)
- Pas d'activité inflammatoire histologique
- Hépatopathie chronique possible
- Contagiosité –

HÉPATITE CHRONIQUE 8

Phase 4 : Guérison de l'hépatite

- Séroconversion HBs
- Amélioration histologique

Mais vigilance !

- Réactivations ultérieures en cas d'immunosuppression
- Survenue d'un carcinome hépato-cellulaire possible en cas de cirrhose constituée : 3-5%/an

APPORT : EASL 2012 : PRÉCISIONS

- Phases 1 et 2 : idem
- Phase 3 : portage inactif
 - ALAT = N ts les 3-4M>1A et ADN bas= $<2000\text{UI/ml}$ - 20000UI/ml
 - si ALAT + : rechercher cause associée par PBH
- Phase 4 : hépatite chronique AgHBe –
 - Après seroconversion HBe
 - Caractérisés par des réactivations périodiques
 - ADN, ALAT et activité inflammatoire variables
 - Mutants pré-core
- Phase 5 perte de l'AgHBs +/- séroconversion HBs
 - +/- persistance ADN
 - Hépatite B occulte (ADN hépatique $+<200\text{UI}$), réactivation possible

HÉPATITE CHRONIQUE 9

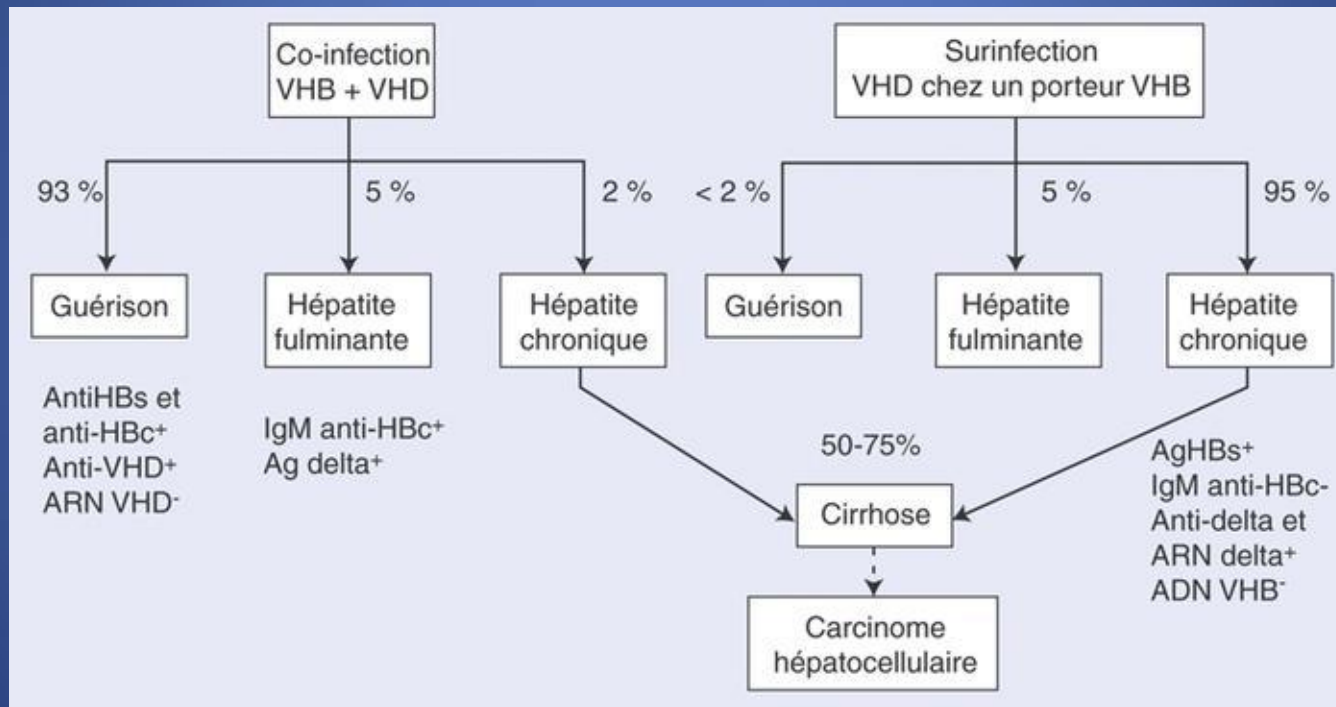
Tableau 2. Profils sérologiques des différentes situations cliniques de l'hépatite B, d'après Brook et al., 2010 (11).

Situations cliniques	Marqueurs sérologiques						
	AgHBs	Ac Anti-HBs	AgHBe	Ac Anti-HBe	Ac Anti-HBc (IgM)	Ac Anti-HBc Total	ADN viral
Aiguë (précoce)	+	-	+	-	+	+	+ / ++
Aiguë (en cours de guérison)	+	-	-	+ / -	+	+	+ / -
Chronique (phase d'immuno-tolérance)	+	-	+	-	-	+	++
Chronique (phase immuno-active)	+	-	+	-	-	+	+
Chronique (AgHBe négatif)	+	-	-	+ / -	-	+	+
Chronique (porteur inactif)	+	-	-	+	-	+	- / +

INFECTION par le VIRUS DELTA

- Virus défectif
 - Enveloppes de surface du VHB + noyau avec l'ARN viral circulaire et les protéines antigéniques delta
 - 8 génotypes (20-40% divergence génomique)
 - 20-30% en Mauritanie, génotype 1(90%) et 5 (10%)
- 2 situations :
 - Infection simultanée VHB+VHD
 - Formes aiguë + sévère , 5% de formes fulminantes, guérison>95%
 - Surinfection VHD chez VHB+
 - Hépatite aiguë +/- sévère, 5% formes fulminantes
 - Hépatite chronique 95% des cas liée au VHD avec arrêt de la multiplication VHB (et VHC si coinfection), plus sévère que VHB seule

HISTOIRE NATURELLE de l'HÉPATITE DELTA



S. Pol, V. Malet, V.Dhalluin, H.fontaine. Hépatites virales.2007. Elsevier Masson.

ÉVOLUTION des MARQUEURS BIOLOGIQUES d'une INFECTION DELTA

- Ag delta
 - Positif 4 semaines suivant l'infection aigue
- Puis séroconversion delta :
 - IgM = infection active delta
 - IgG = infection delta guérie
 - ARN + dans le sérum (PCR quantitative)
 - AgHD dans le foie

DIAGNOSTIC d'une INFECTION CHRONIQUE

Recommandation ANAES 2001 :

- AgHBs et Ac anti-HBc totaux
- Si Ac anti-HBc totaux + :
 - rechercher sur le même prélèvement des IgM anti-HBc
 - Ag HBe et Ac anti-HBe
 - ADN du VHB
 - Ac anti-VHD
- *+Ac anti VHC*

RECOMMANDATION DEPISTAGE :

HAS 2011

- S'adresse aux individus à risque asymptomatiques
- BUT :
 - Diagnostiquer précocement l'hépatite virale chronique B pour réduire la morbi-mortalité
 - Proposer la vaccination aux sujets à risque n'ayant jamais eu de contact avec le VHB

CAT : Ac anti-HBc + Ag HBs + Ac anti- HBs

- En cas de suspicion d'infection récente, un contrôle de ces marqueurs est nécessaire au bout de 3 mois
- Si Ag HBs + : contrôle sur un 2^{ème} prélèvement

RECOMMANDATION DÉPISTAGE USA

- Populations ciblées (cf)
 - AgHBs + Ac anti-HBs

ou

- Ac anti-HBc et si + compléter par AgHBs + Ac anti-HBs

RECOMMANDATION DÉPISTAGE

USA : POPULATIONS CIBLES

Individuals born in areas of high* or intermediate prevalence rates† for HBV including immigrants and adopted children‡§

- Asia: All countries
- Africa: All countries
- South Pacific Islands: All countries
- Middle East (except Cyprus and Israel)
- European Mediterranean: Malta and Spain
- The Arctic (indigenous populations of Alaska, Canada, and Greenland)
- South America: Ecuador, Guyana, Suriname, Venezuela, and Amazon regions of Bolivia, Brazil, Colombia, and Peru
- Eastern Europe: All countries except Hungary
- Caribbean: Antigua and Barbuda, Dominica, Granada, Haiti, Jamaica, St. Kitts and Nevis, St. Lucia, and Turks and Caicos.
- Central America: Guatemala and Honduras

Other groups recommended for screening

- U.S. born persons not vaccinated as infants whose parents were born in regions with high HBV endemicity ($\geq 8\%$)
- Household and sexual contacts of HBsAg-positive persons§
- Persons who have ever injected drugs§
- Persons with multiple sexual partners or history of sexually transmitted disease§
- Men who have sex with men§
- Inmates of correctional facilities§
- Individuals with chronically elevated ALT or AST§
- Individuals infected with HCV or HIV§
- Patients undergoing renal dialysis§
- All pregnant women
- Persons needing immunosuppressive therapy

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DÉPISTAGE PRÉNATAL

En France :

- Objectif principal : prévenir la transmission périnatale du VHB par sérovaccination
- Ag HBs à l'occasion de la 4e consultation prénatale (6e mois de grossesse)

Mais jusqu'à un quart des femmes enceintes échapperait à ce dépistage : réévaluation en cours

Dépistage prénatal de l'hépatite B Pertinence des modalités actuelles de réalisation HAS 2009

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DÉPISTAGE DU NOURRISSON

- Recommandation ANAES 2001 :
 - En cas d'hépatite aiguë survenant dans les 6 premières semaines de vie : pas AgHBs (incubation)
 - Chez un enfant né de mère infectée par le VHB
 - Aucun plvts à la naissance
 - Si immunoglobuline anti-HBs et vaccination à la naissance : Ac anti-HBs à 11 mois
 - Si les anti-HBs sont – (ou proches de la valeur seuil =10 UI/L), rechercher l'Ag HBs et les anti-HBc

INITIATIVE DE DAKAR

(Initiative Panafricaine de Lutte contre les Hépatites

- Place des TDR dans le dépistage en cours d'évaluation
- Pas d'indication du choix des marqueurs biologiques
- Population cibles désignées :
- Dépistage systématique recommandé :
 - Femme enceinte
 - Donneurs de sang
 - Dépistage pré-nuptial
 - Groupes à risques : enfants de mère AgHB+, partenaires multiples, entourage porteur chronique, personnel de santé, enfants vivant en communauté, polytransfusés, hémodialysés, infecté par le VIH, vivants en milieu carcéral, militaires, ayant subi intervention chirurgicale lourde, usager de drogue, comportement sexuel à risque

DIAGNOSTIC et BILAN d'une HÉPATITE B CHRONIQUE

Diagnostic du portage chronique du VHB et de la positivité AgHBe :

- Ag HBs persistant plus de 6 mois
- Ac anti HBc de type IgM
- Ag HBe, Ac anti-HBe

Évaluation de l'activité virale de l'infection : PCR VHB

- ADN du VHB > 20 000 UI/ml si Ag HBe positif.
- ADN du VHB > 2000 copies/ml si Ag HBe négatif.

HAS.Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique Juillet 2013

DIAGNOSTIC et BILAN d'une HÉPATITE B CHRONIQUE 2

Activité de l'hépatite chronique :

- Transaminases (ASAT, ALAT).
- PBH avec établissement du score METAVIR (*La confirmation des lésions histologiques d'hépatite chronique active sur la PBH est habituellement recommandée*)

Diagnostic des co-infections :

- Sérologies VIH, VHC (Ac anti-VHC), VHD (Ac anti-VHD).
- Sérologie VHA (Ac IgG anti-VHA)

DIAGNOSTIC et BILAN d'une HÉPATITE B CHRONIQUE 3

Autres examens biologiques et paracliniques :

- BIO : G-GT, phos-alc, bili, TP, NFS, plq, Alpha-fœtoP
- Échographie abdominale

Recherche de comorbidités :

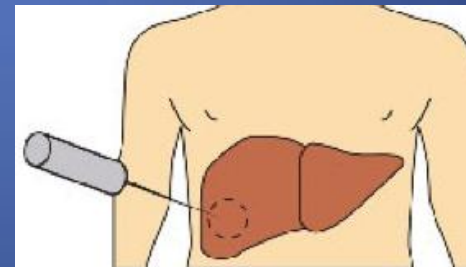
- Créat (MDRD), protéinurie, alb
- Glycémie
- BLC si stéatose
- coef sat de la transferrine (dépistage de l'hémochromatose)

BIOPSIE HÉPATIQUE : EVALUATION de la FIBROSE

Examens histologiques de référence (mais pas de gold standard)

ppx scores utilisés dans l'hépatite B :

- score METAVIR (grade d'activité 0-4/stade de fibrose 0-4)
- score de KNODELL
- score d'ISHAK



BIOPSIE HÉPATIQUE : ÉVALUATION de la FIBROSE 2

Avantages par rapport aux examens non invasifs :

- Diagnostic étiologique (si bilan bio, viro, immuno insuffisant)
- Diagnostiquer les lésions associées (lésions nécrotico inflammatoires, stéatose ou surcharge en fer) et leur sévérité
- Suivi histologique de la sévérité des lésions

PLACE de la BIOPSIE : ÉVALUATION de la FIBROSE 3

Inconvénients :

- Limites de l'examen :
 - Variabilité intra-observateur et variabilité inter-observateur
 - Erreur d'échantillonnage et distribution hétérogène de la fibrose dans le foie
 - Variabilité des résultats en fonction de l'aiguille utilisée
 - Interprétation réalisée habituellement par des scores semi quantitatifs
- Nombreuses CI / Examen invasif
- Modalité complexe : Hospitalisation / Médecin expérimenté

MÉTHODES NON INVASIVES D'ÉVALUATION de la FIBROSE HÉPATIQUE

Développement de méthodes non invasives de mesure de la fibrose :

- Analyses biologiques sanguines nombreuses : test et scores
 - Techniques d'imagerie nombreuses
- le FIBROSCAN, le score FIBROTEST, le score FIBROMETRE V et le score Hepascore sont validé dans l'évaluation de la fibrose dans le cadre de l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité

MÉTHODES NON INVASIVES D'ÉVALUATION de la FIBROSE HÉPATIQUE

- le FIBROSCAN est validé dans l'évaluation de la fibrose dans le cadre de l'hépatite chronique C non traitée avec coinfection VIH, chez l'adulte.
- Aucun test validé dans l'évaluation de la fibrose hépatique au cours d'une hépatite B chronique mais nombreuses études en cours

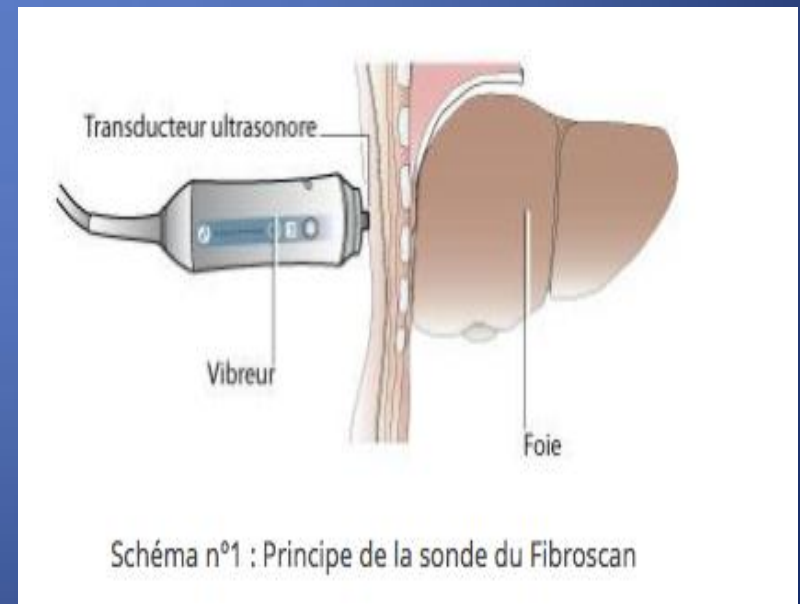
Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique Juillet 2013

FIBROSCAN

Principe :

- Mesure de l'élasticité du foie : mesure la vitesse de propagation dans le foie d'une onde de choc
- Plus un milieu est dur, plus son élasticité augmente, plus l'onde se propage rapidement
- S'exprime en Kilo Pascal (kPa)

Fibroscan :
élastographie impulsionnelle
à vibration contrôlée (Echosens®)



FIBROSCAN 2

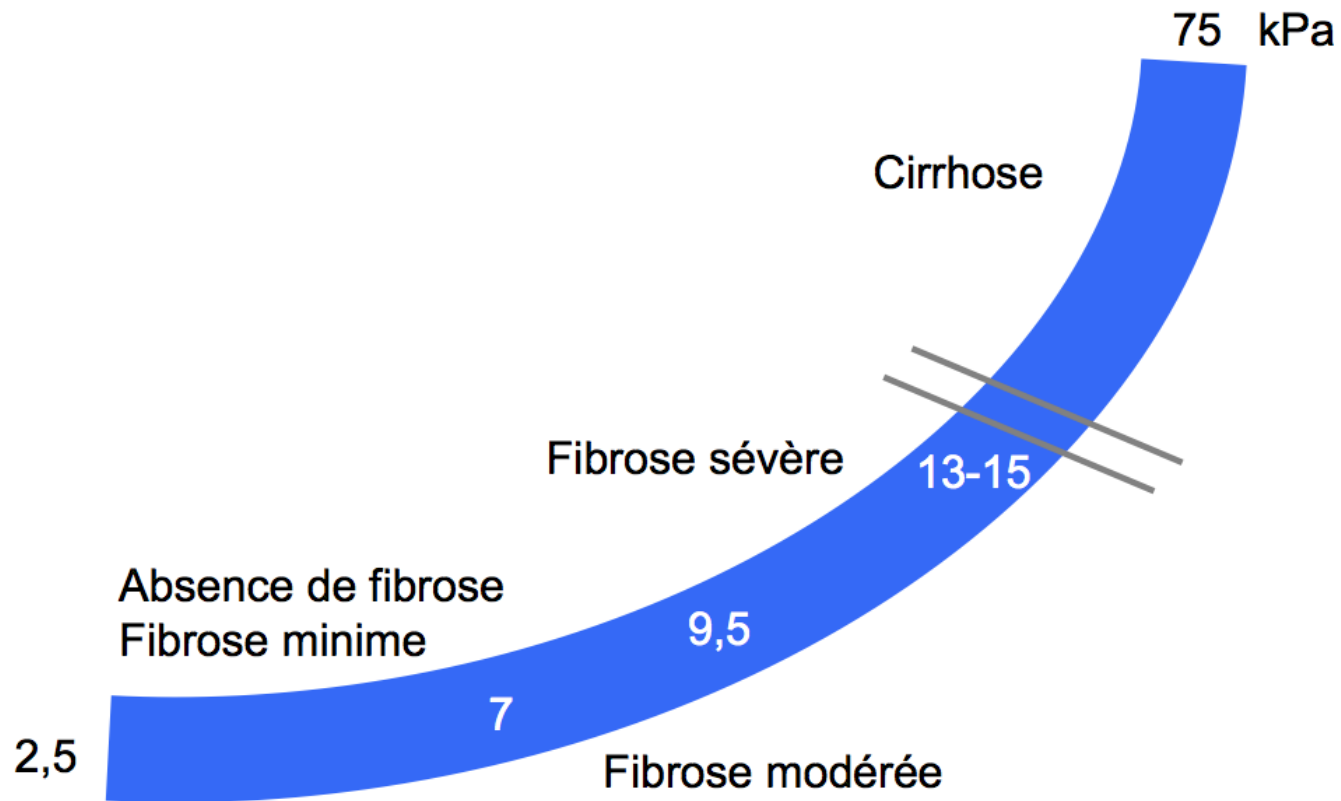
Méthode :

- le Vibreur (capteur à ultrasons monté sur un système vibrant) génère une onde sismique basse fréquence (50 Hertz) entre les côtes, à la surface de la peau
- La vitesse de propagation de l'onde sismique est mesurée par ultrasons par le Transducteur et dépend de la dureté de l'organe qu'elle traverse.

La mesure obtenue permet de quantifier la dureté du foie

- Réaliser 10 à 20 mesures valides
- Calcul de la médiane
- Valeurs comprises entre 2,5 et 75KPa

FIBROSCAN : INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS



METHODES NON INVASIVES D'ÉVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE : FIBROSCAN

Avantages :

- Mesure non invasive
- Simplicité
- Rapide (10mn)
- Résultat immédiat
- Renouvelable

Limites :

- À jeun (>2h)
- Non valide chez les obèses, fibrose majeure, inflammation, ascite
- ***Non validé dans l'hépatite B***
- Disponibilité
- Problèmes des seuils
- Résultat parfois discordant

FIBROSCAN 3



EN CONCLUSION

- Dépister !!! : AgHBs, AC antiHBs, AC antiHBc
- Bilan initial :
 - ASAT, ALAT
 - PCR ADN VHB
 - Ag HBe
 - Sérologie VHD, si positive, PCR ARN delta
 - Echo abdominale, fibroscan, tests biologiques
 - Sérologie VHC et VIH

JE VOUS REMERCIE!