

Le titrage de l'AgHBs: un témoin du statut du patient et de la réponse au traitement

Denis Ouzan

Institut Arnault Tzanck,
Saint-Laurent-du-Var

Objectifs pédagogiques

Connaitre les problèmes pratiques posés par la prescription des tests quantitatifs de l'antigène HBs

Connaitre l'apport de ce test à la définition du porteur du virus de l'hépatite B

Connaitre la valeur prédictive de l'évolution du taux de l'antigène HBs dans la réponse au traitement, la durée de ce traitement et la perte de l'antigène HBs

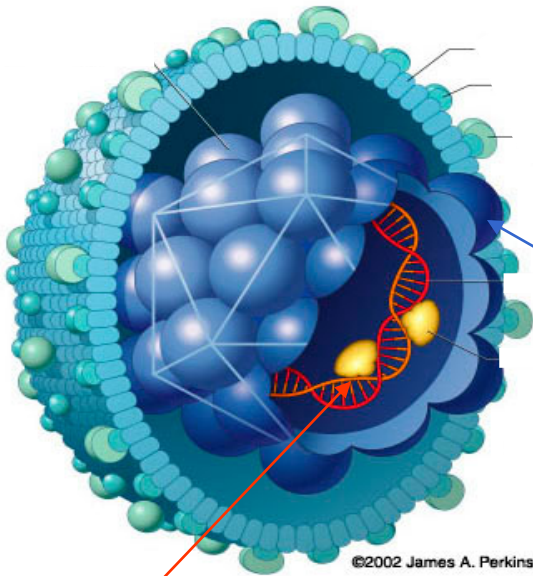
Liens d'intérêt

- BMS
- Gilead
- Janssen
- MSD
- Roche

Les particules virales

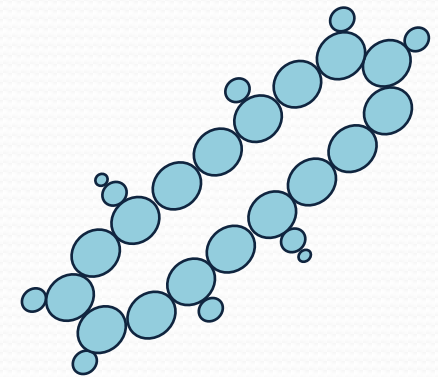
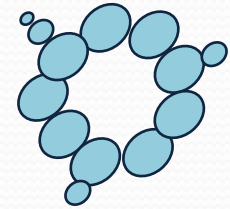
Particules de Dane

Enveloppe contenant les protéines de surface : Ag HBs



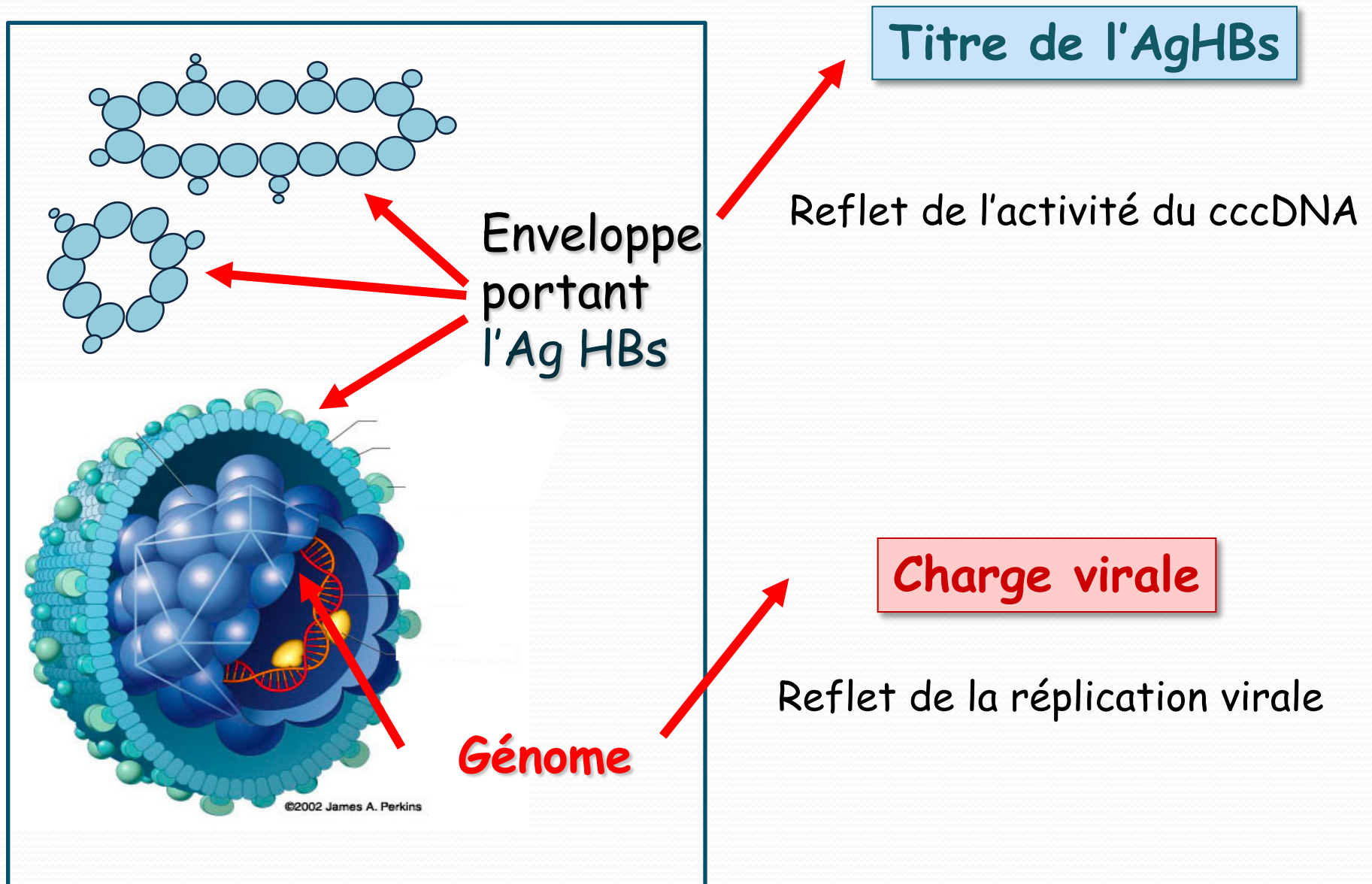
Génome : ADN partiellement double brin

Sphérules et tubules



1 000 à 100 000 fois plus nombreuses

2 tests quantitatifs dans l'hépatite B chronique :



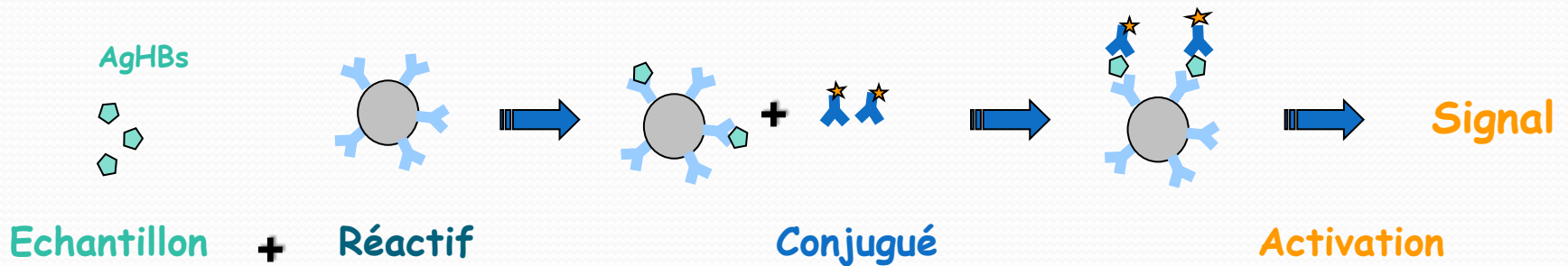
Détection de l'Antigène HBs

- Tests qualitatifs disponibles
 - Architect - Abbott
 - Elecsys - Roche
 - ADVIA Centaur - Bayer
 - Hepanostika - Biomerieux
 - Monolisa - Biorad
 - Diasorin - Murex
- Tests quantitatif disponibles
 - Architect - Abbott
 - Elecsys II - Roche
 - Diasorin - Murex

Coût : AG HBS PAR EIA » = B55 (14,85 euros)

Tests quantitatifs de l'AgHBs

- 3 tests **quantitatifs** commercialisés :
 - Abbott « Architect HBsAg Qualitative 2 »
 - Roche « Elecsys HBsAg II Quant »
 - DiaSorin « Liaison XL Murex HBsAg Quant »
- Principe : immunoenzymatique
- Résultats: UI/mL



Quantification de l'AgHBs : des limites

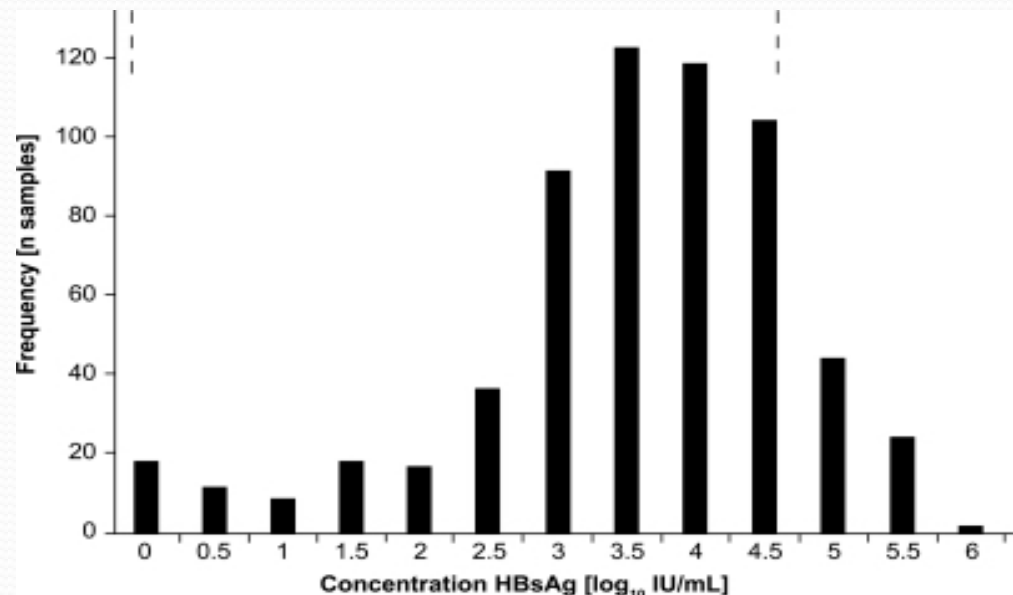
- Seuils et limites de linéarité des techniques :

- Abbott : 0,05 UI/mL à 250 UI/mL (\log_{10} : 2,40)
- Roche : 0,05 UI/mL à 52 UI/mL (\log_{10} : 2,11)
- DiaSorin : 0,03 UI/mL à 250 UI/mL (\log_{10} : 2,40)

Recours à une dilution devenue depuis peu automatique

- Variabilité des titres :

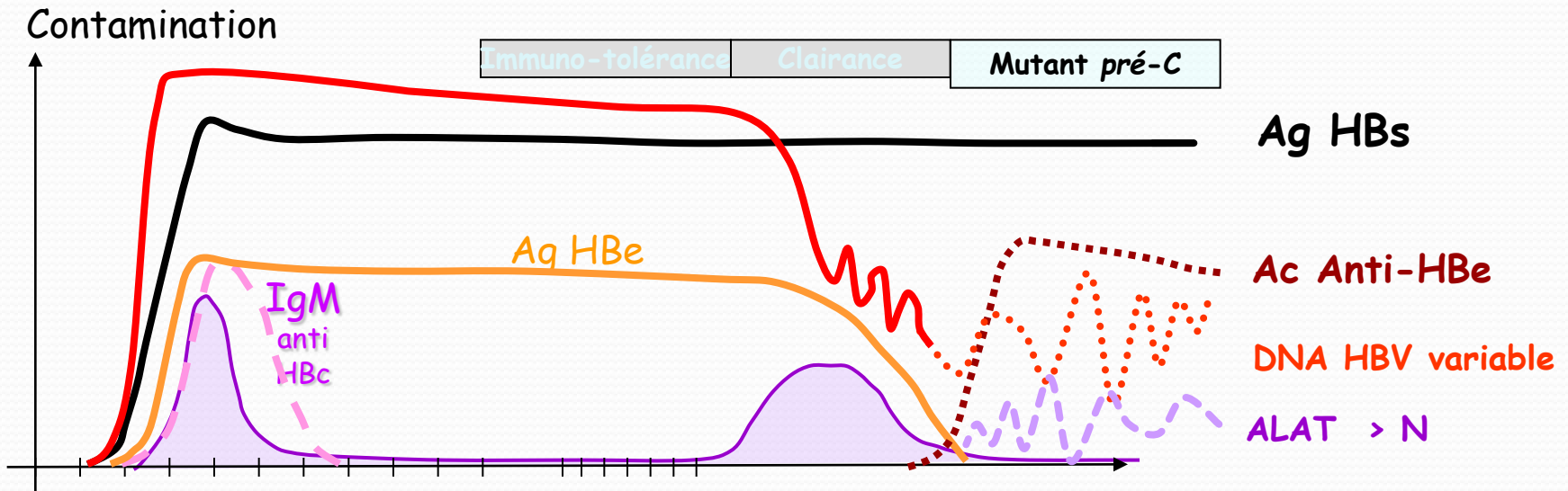
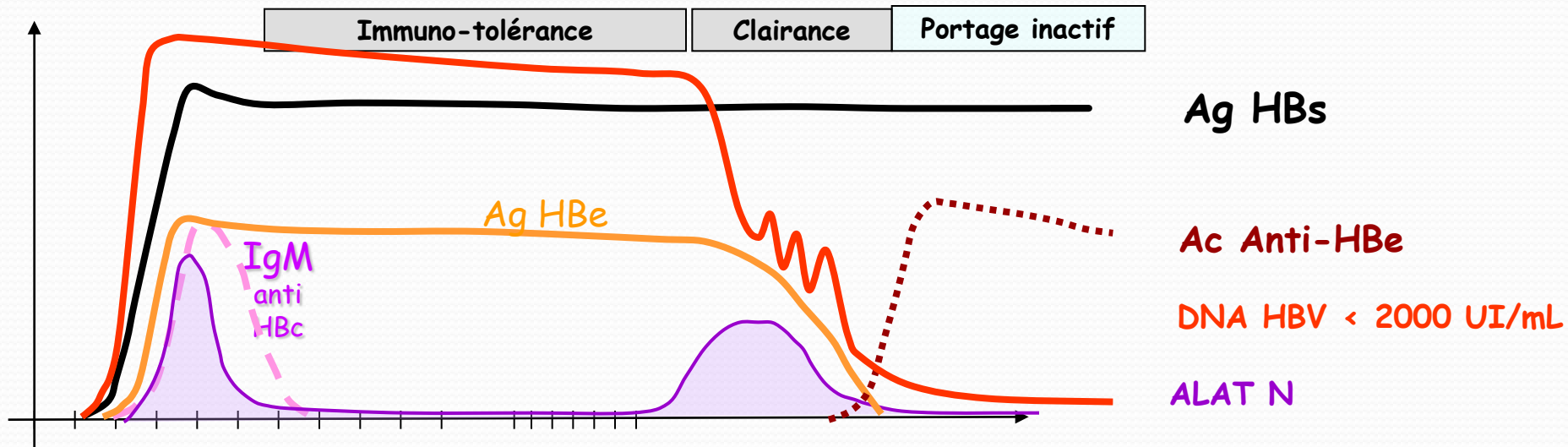
611 échantillons



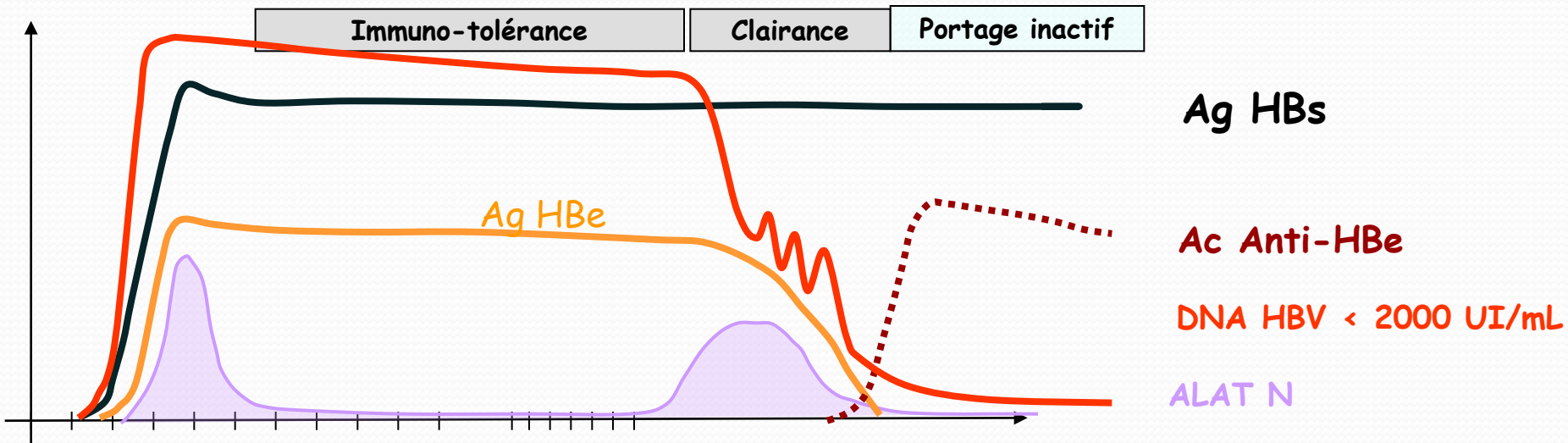
Utilisation en pratique clinique

- Test utilisé en complément de la charge virale
- Dans l'hépatite B chronique :
 - Histoire naturelle
 - Suivi des traitements :
 - interféron
 - analogues nucléos(t)idiques

Titration de l'AgHBs et histoire naturelle



Titration de l'AgHBs et histoire naturelle

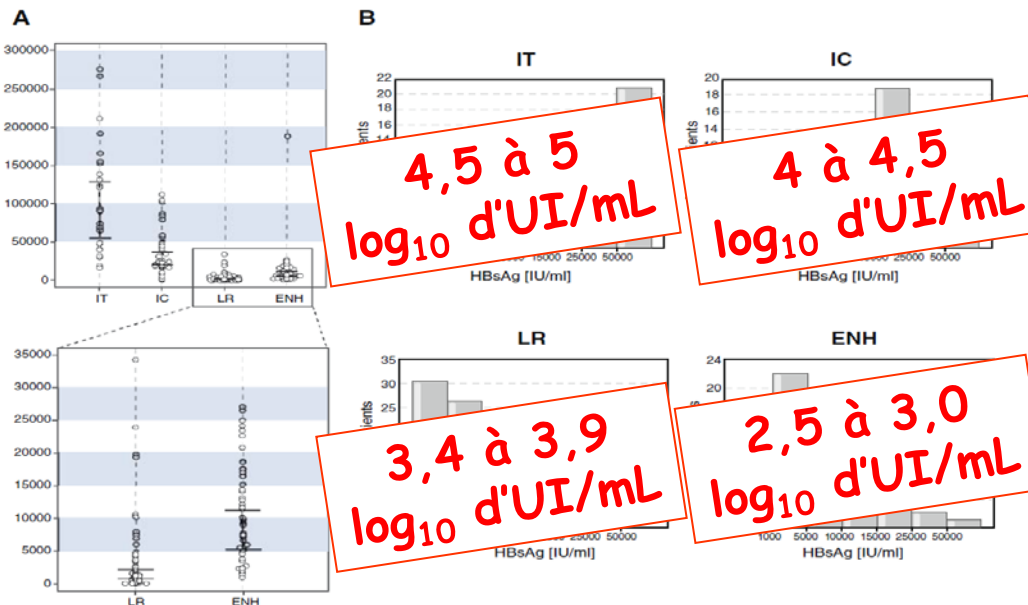


Ag HBs

Ac Anti-HBe

DNA HBV < 2000 UI/mL

ALAT N



Mutant pré-C

Ag HBs

Ac Anti-HBe

DNA HBV variable

ALAT > N

Fig. 1. Distribution of serum HBsAg levels during persistent HBV-infection. (A) HBsAg quantification in consecutive phases of persistent HBV-infection. Dots represent individuals values and bars 95% CI of median. The difference was significant in univariate and multivariate analyses ($p < 0.001$). (B) Histograms of HBsAg distribution in consecutive phases. IT, immune tolerance phase; IC, immune clearance phase; LR, low-replicative phase; ENH, HBeAg(-) hepatitis; CI, confidence interval.

Le titrage de l'AgHBs permet de distinguer les porteurs inactifs du VHB chez des malades de genotype D

| Prédiction du | Portage inactif |
|--|---|
| <i>Taux de l'AgHBs</i> <i>Taux de HBV-DNA</i> | <i><1000 UI/mL</i> <i><2000 IUI/mL</i> |
| Population | 209 |
| Sensibilité | 91% |
| Spécificité | 95% |
| VPP | 88% |
| VPN | 97% |

Le titrage de l'AgHBs permet de distinguer les porteurs inactifs du VHB

Portage inactif : **Titre AgHBs < 1000 UI/mL**
et ADN du VHB < 2000 UI/mL

Prediction of:

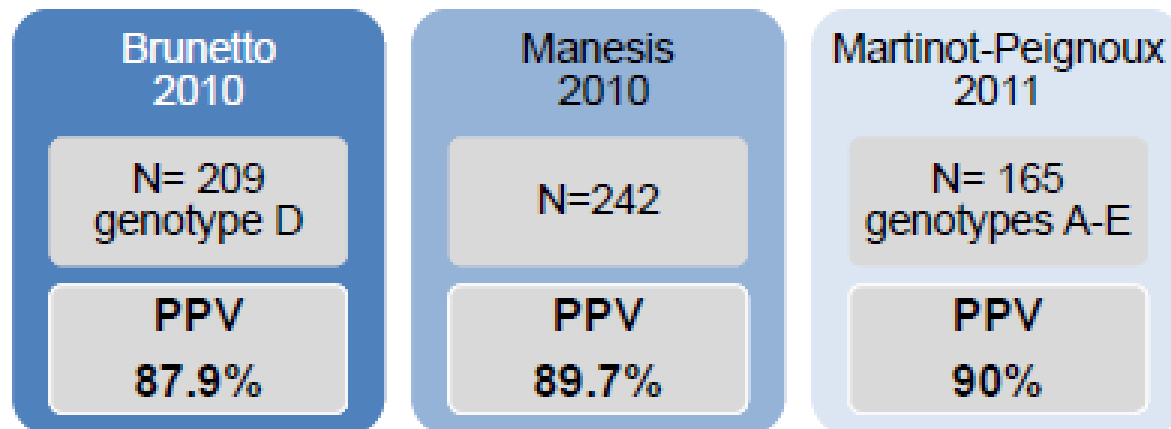
Inactive infection

**HBsAg levels
HBV DNA levels**

**<1000 IU/mL plus
<2000 IU/mL**

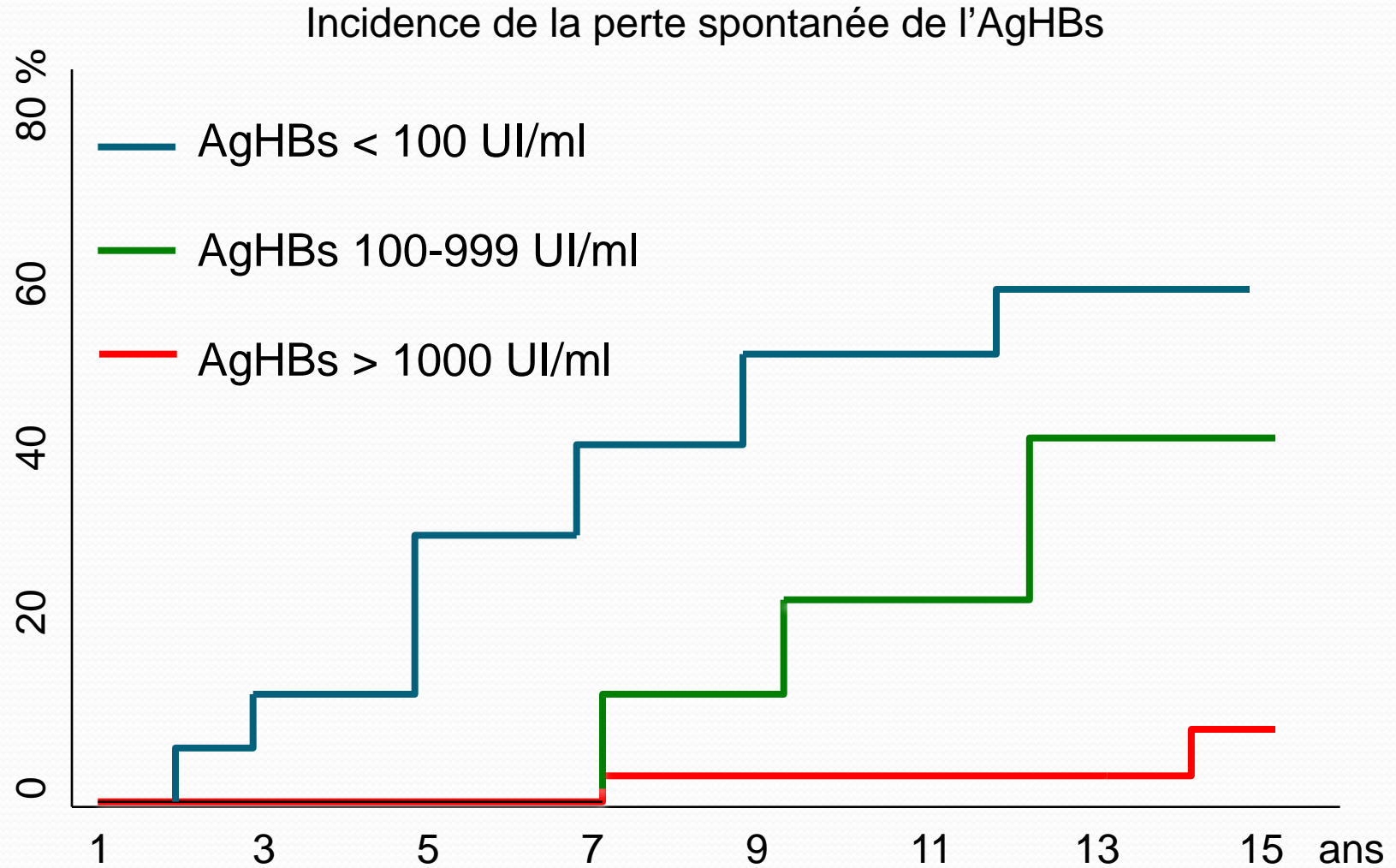
Patients whose disease is 'truly' inactive and not about to reactivate into active disease and do NOT require treatment

Confirmed in 3 independent European cohorts

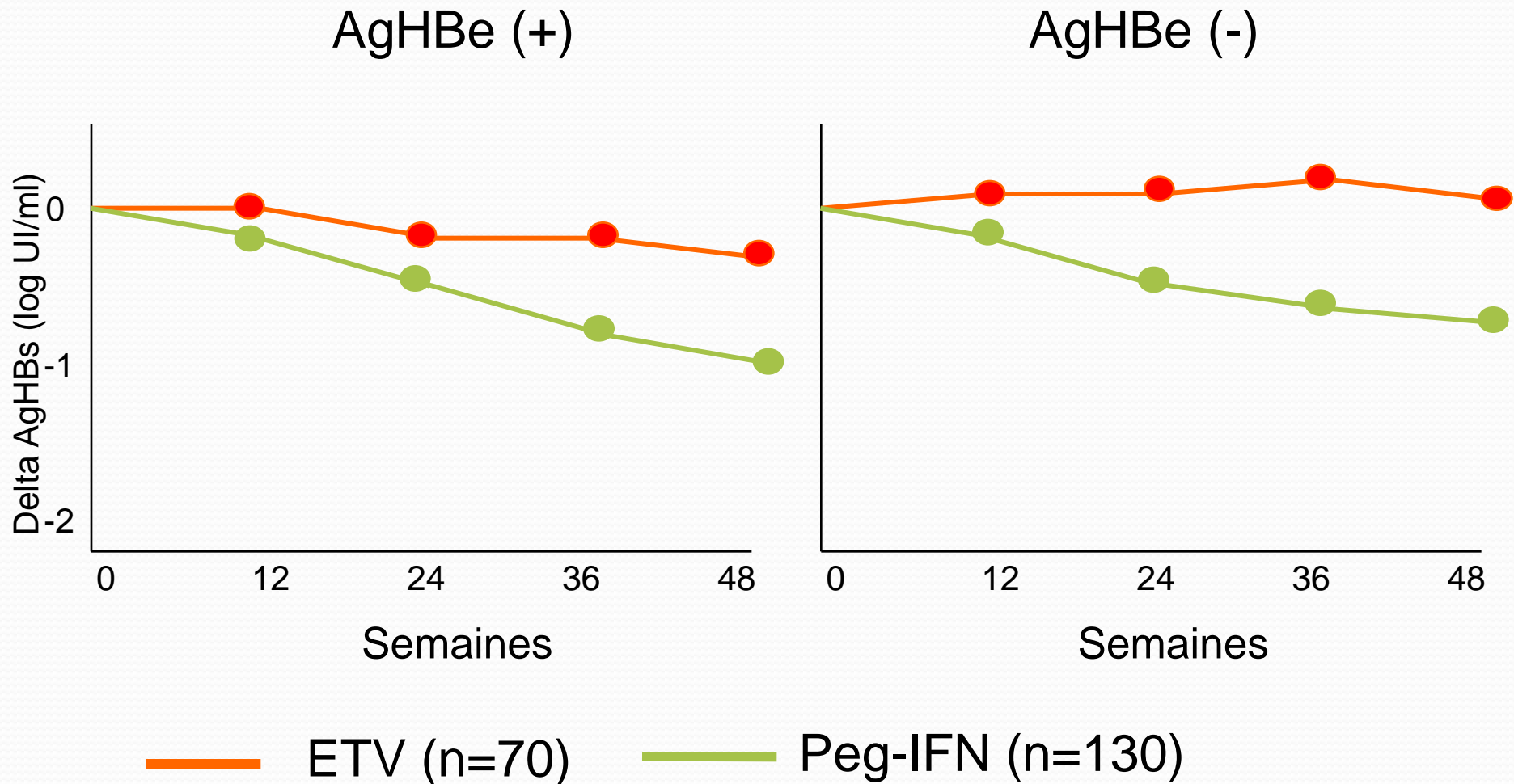


PPV = positive predictive value for inactive disease

Le titrage de l'AgHBs permet de prédire la perte de l'AgHBs

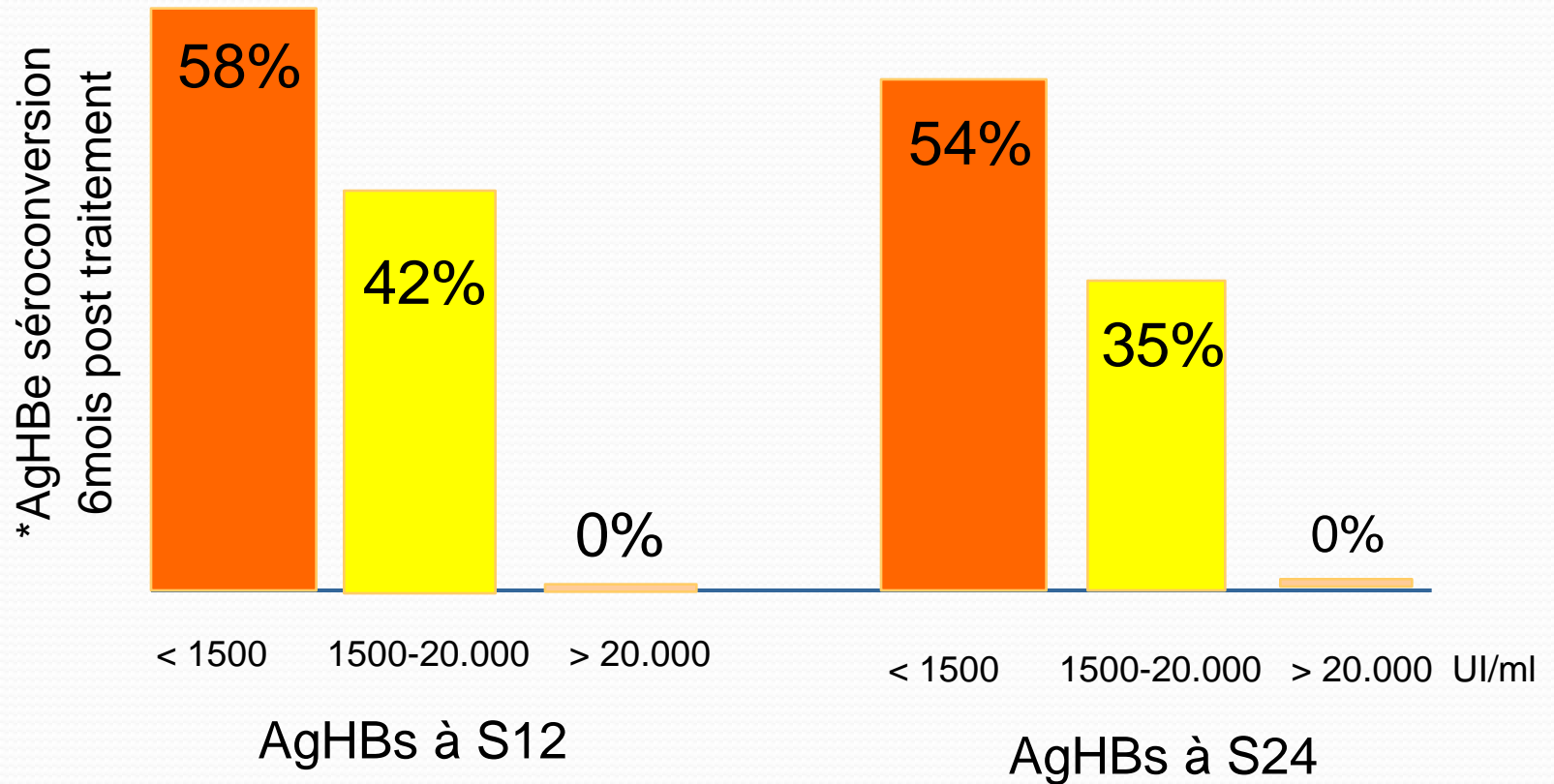


Décroissance de l'AgHBs sous traitement



Intérêt de la décroissance du titre de l'AgHBs sous PEG-IFN pour prédire la séroconversion HBe 6 mois après le traitement

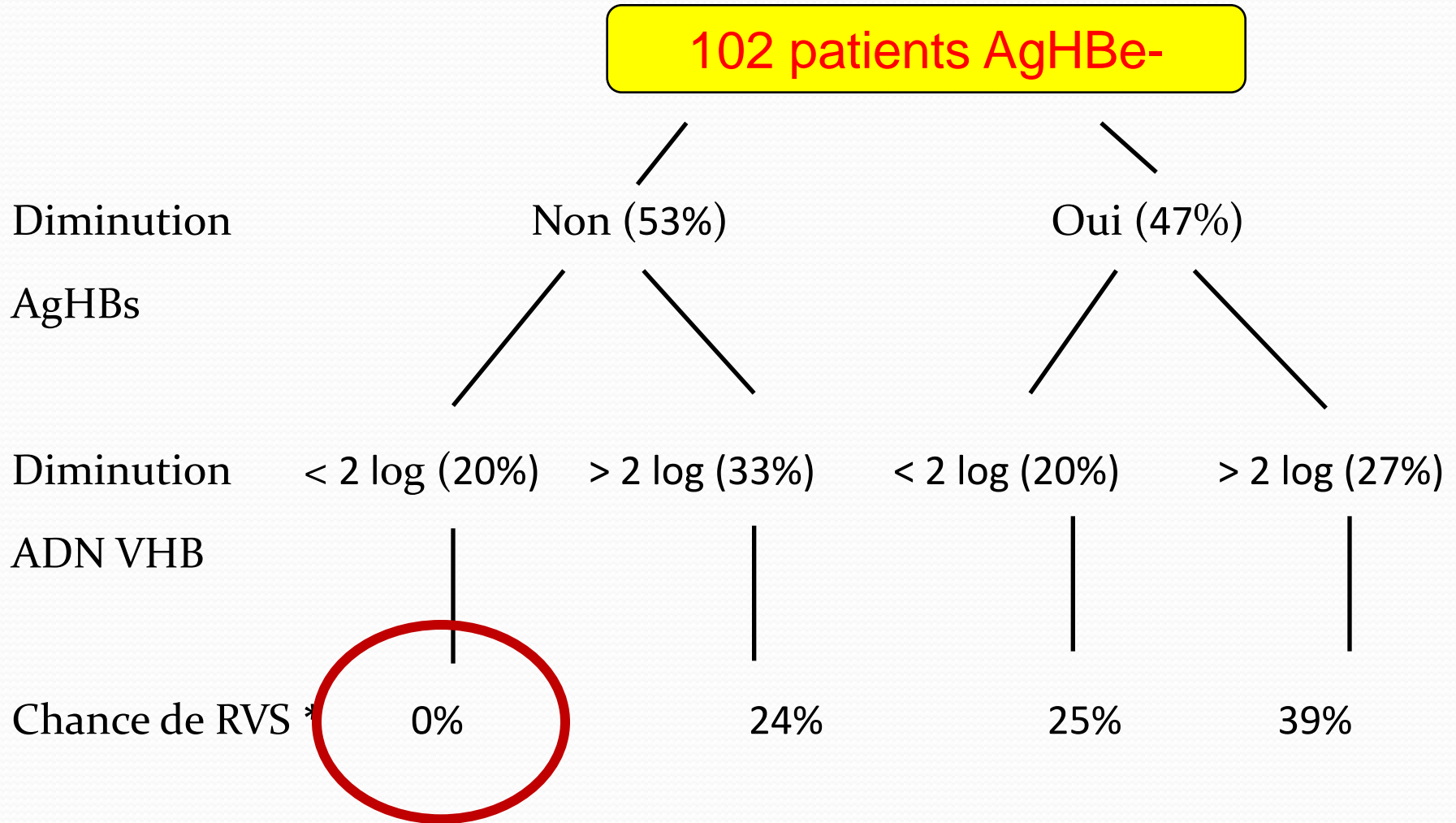
Patients AgHBe positif
Interféron pégylé alfa-2a : 48 semaines



Liaw et al .Hepatology 2011;54:91-100

Soonneveld et al .Hepatology 2013; 58: 872 -80

Prédiction précoce de la non réponse chez les malades AgHBe(-)



* ADN VHB < 10.000 copies/mL et ALAT normales
6 mois post-traitement

La décroissance du titre de l'AgHBs sous Peg-IFN chez les malades AgHBe négatifs

120 patients AgHBe- traités par PEG-IFN α -2a pendant 48 sem

Décroissance du taux d'AgHBs $\geq 10\%$
 J0 à S24 S24 à 48

Proportion
de patients

Perte de l'AgHBs
à 5 ans (%)

Continue

oui \longrightarrow oui

51%

23%

Tardive

non \longrightarrow oui

16%

11%

Précoce

oui \longrightarrow non

5%

17%

Pas de déclin

non \longrightarrow non

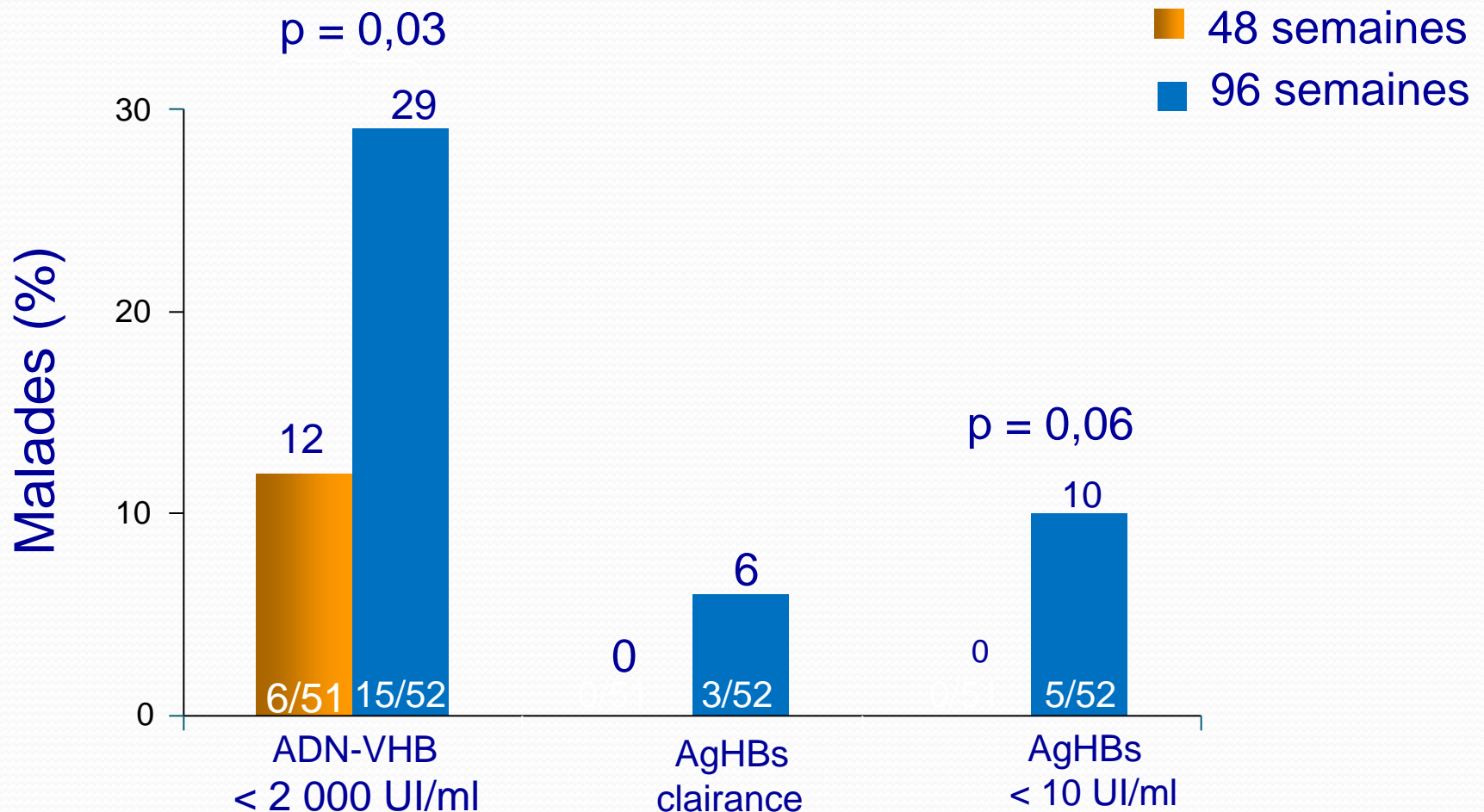
28%

0%

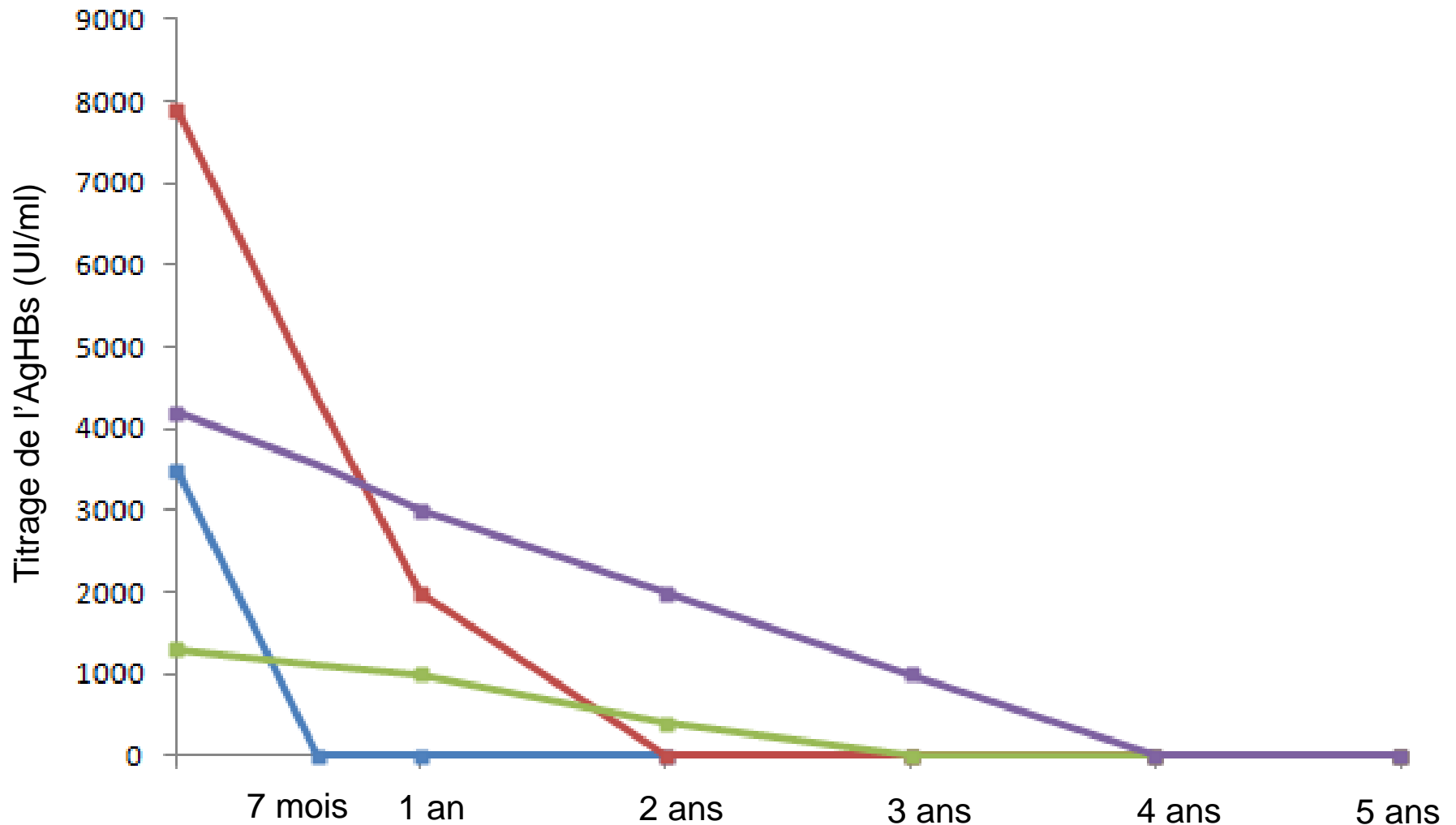
Hépatite B AgHBe négatif :

PEG-IFN α -2a, 96 mieux que 48 semaines ?

Résultats 12 mois
après l'arrêt du PEG-IFN α -2a

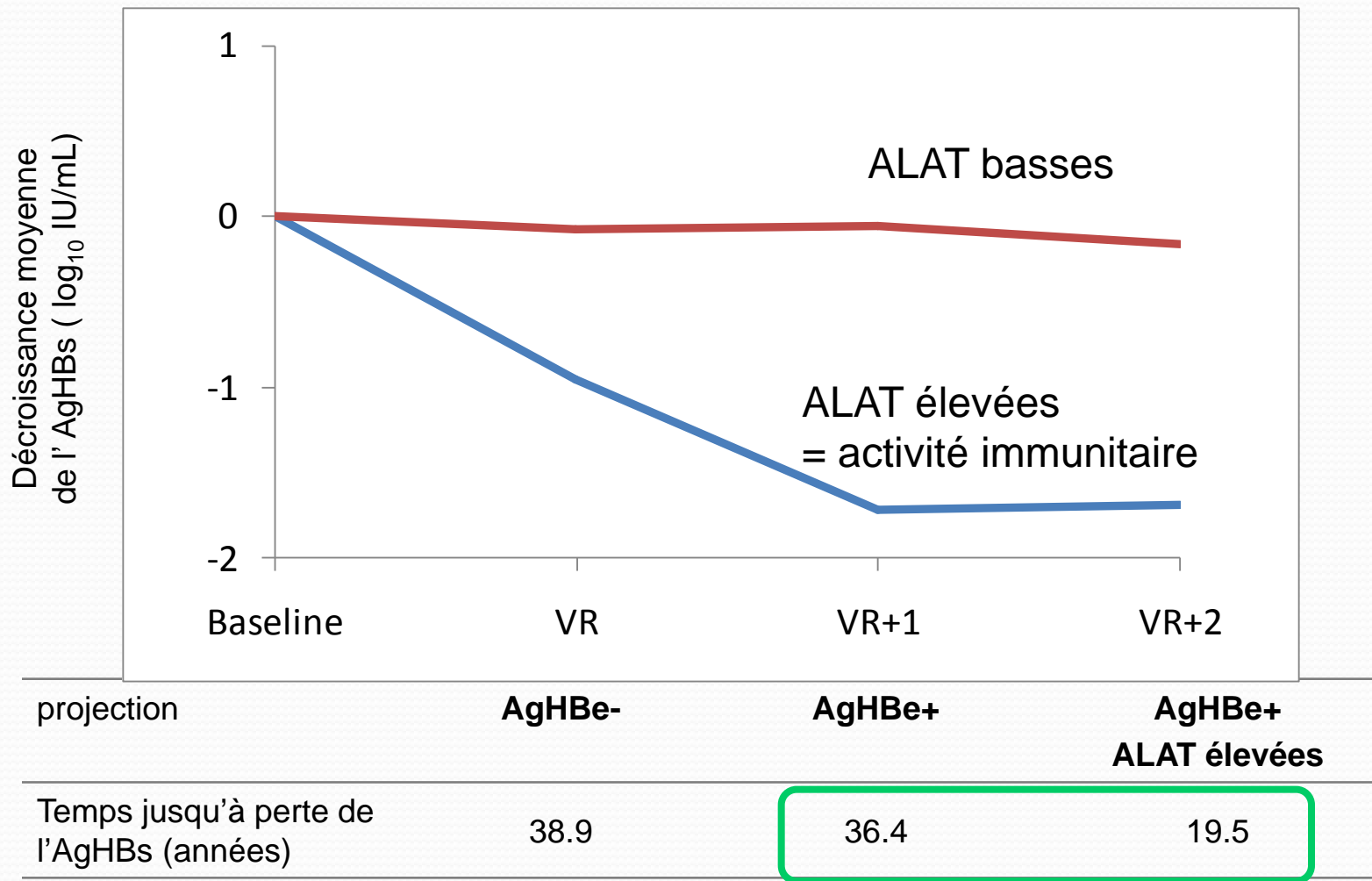


Evolution du titre de l'AgHBs (UI/ml) pendant le traitement par PEG IFN chez 4 malades VHB+VHD



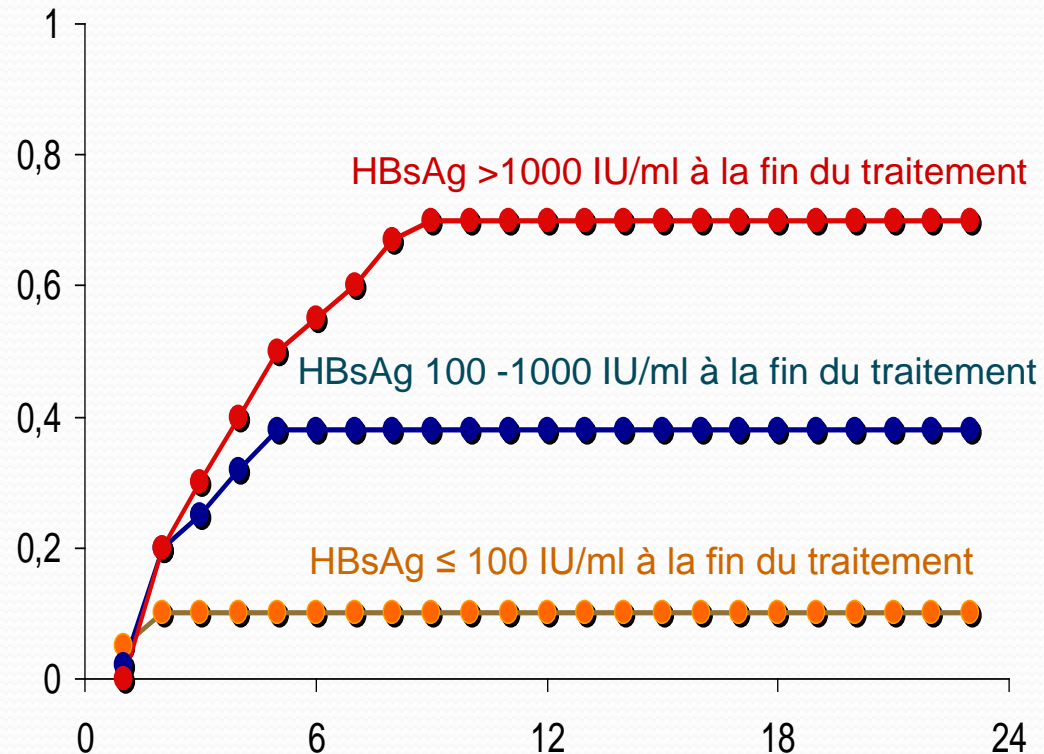
Temps de perte de l'AgHBs sous analogues

Patients traités par ETV ou TDF ayant obtenu une réponse virologique (VR)



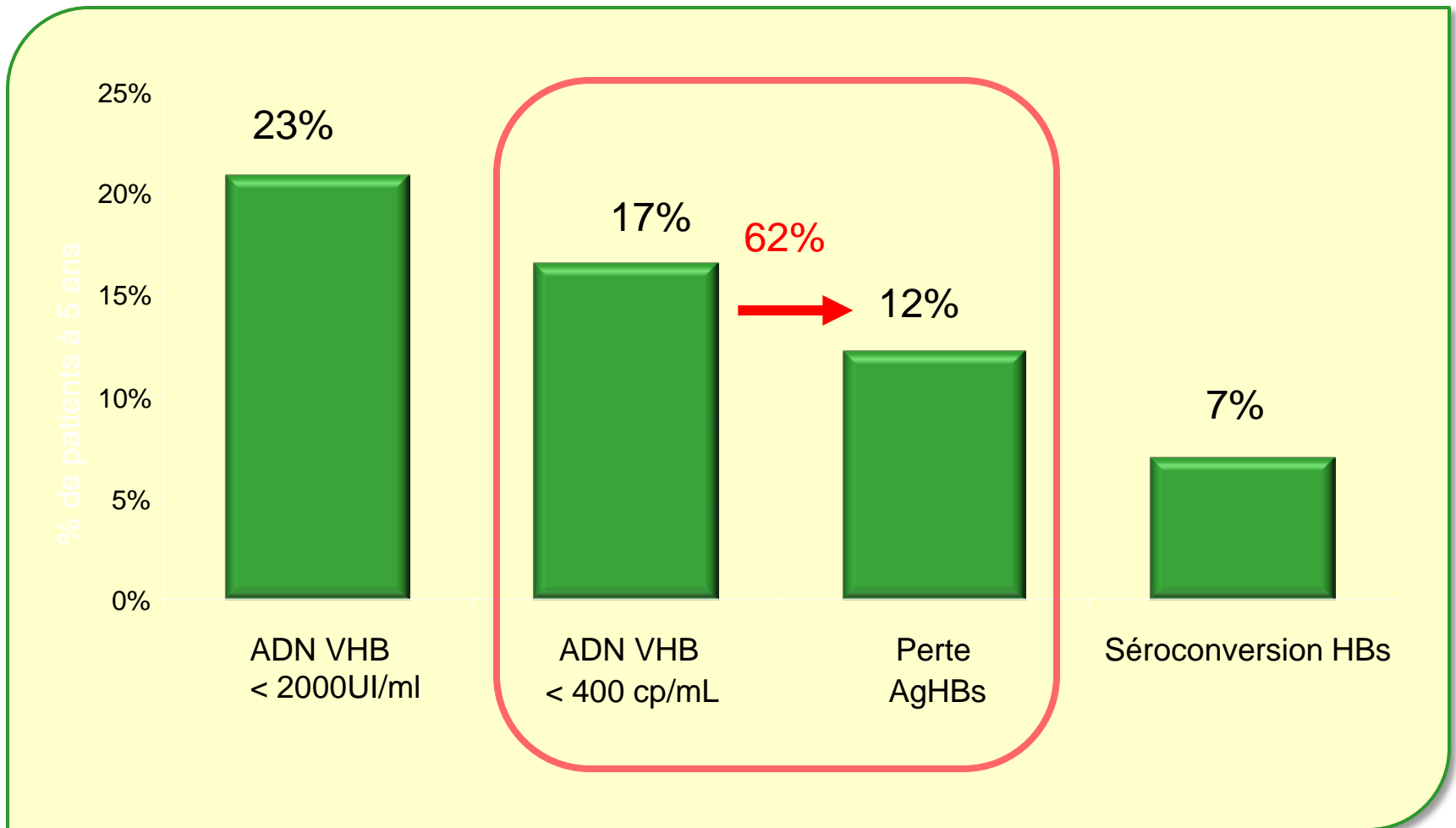
Probabilité de rechute après arrêt des analogues selon le titre de l'Ag HBs en fin de traitement et la charge virale à S12

Probabilité de rechute virologique



Un taux d'HBsAg ≤ 100 IU/ml à l'arrêt des analogues est prédictif de réponse soutenue

IFN 48 semaines chez les malades AgHBe négatifs : réponse à 5 ans



Add-on of peg interferon to a stable nucleoside regimen led to loss of HBs Ag in chronic hepatitis HBe Ag negative patients

Denis Ouzan (1), Guillaume Pénaranda (2), Hélène Joly (1), Hacène Khiri (2), Philippe Halfon (2).

(1) Liver unit, Institut Arnauld-Tzanck, Saint-Laurent du Var; (2) Alphabio Laboratory, Marseille, FRANCE

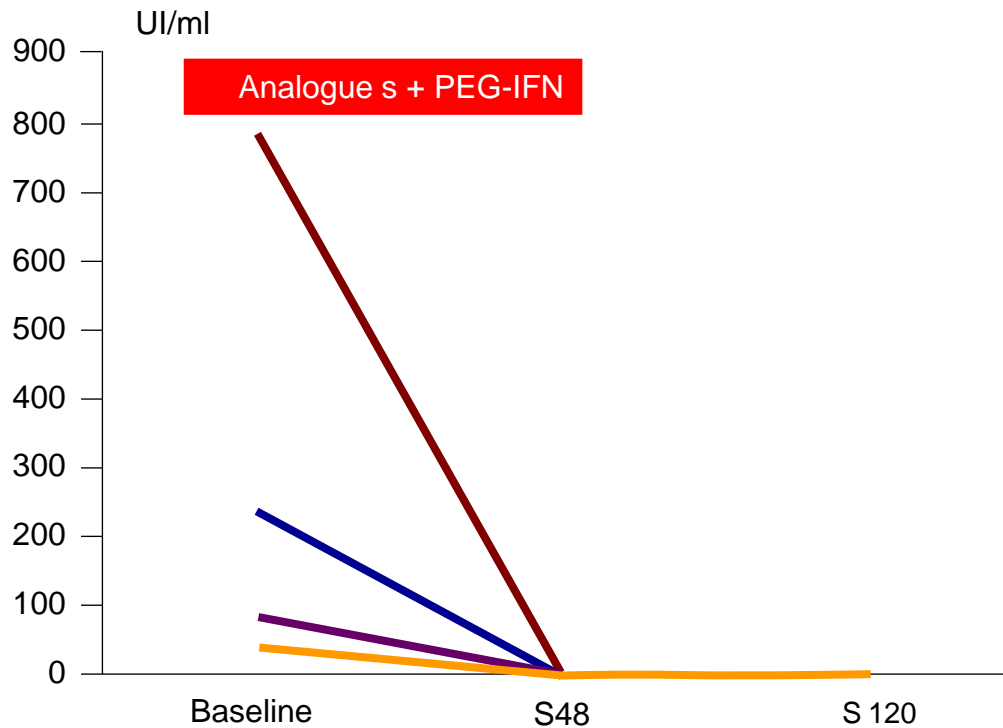


- 10 patients, AgHBe- , tous traités par analogues depuis 3 à 8 ans, ADN du VHB indétectable depuis au moins 3 ans
- Rajout du PEG-IFN α -2a 180 μ g/sem pendant 96 semaines

Evolution du titre de l'AgHBs (UI/ml) pendant l'ajout du PEG IFN et 6 à 18 mois plus tard

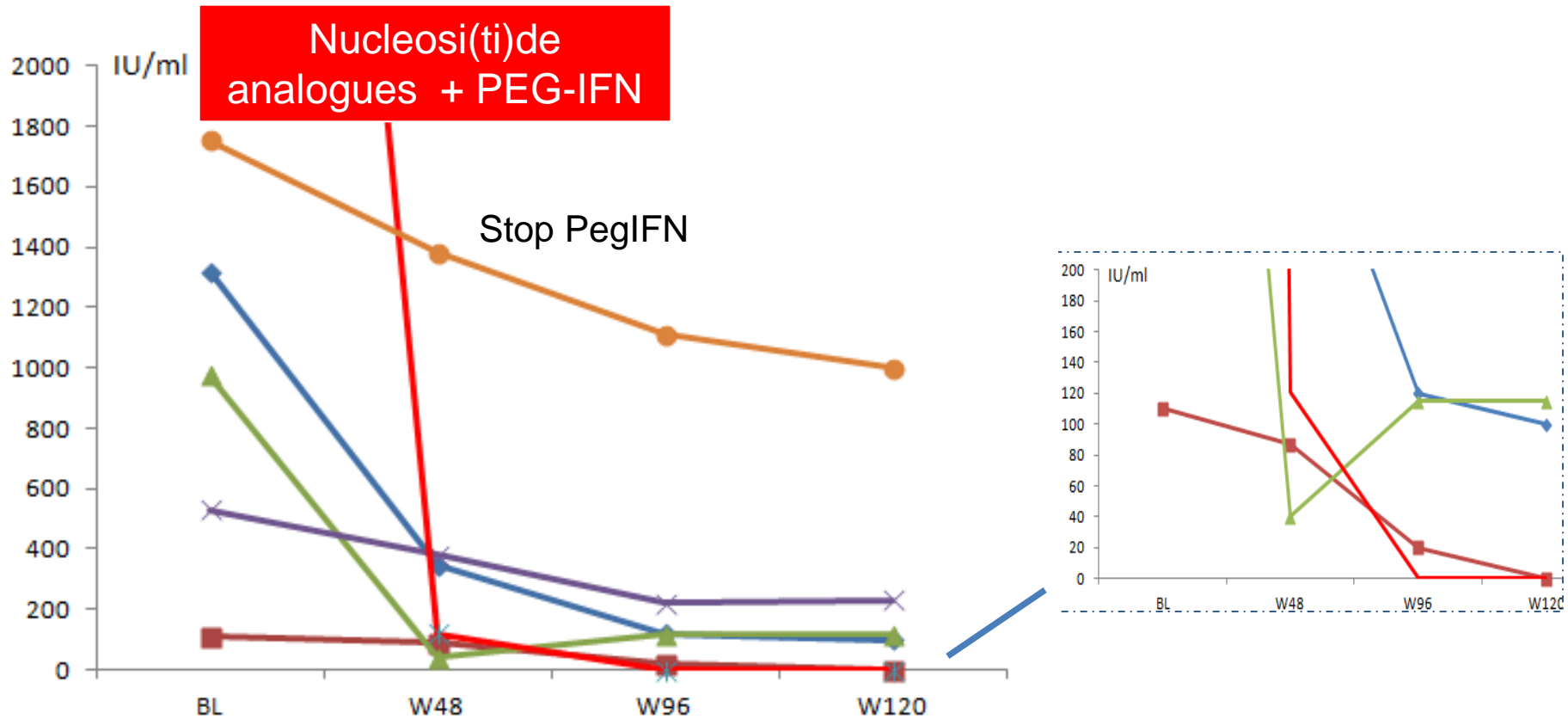
| Metavir | Durée du TT par analogues avant IFN | J0 | S48 | S96 | S120 |
|---------|-------------------------------------|------|------|------|------|
| A2F2 | ADV (6 ans) | 50 | 0 | 0 | 0 |
| A2F3 | LAM (8 ans) | 123 | 0 | 0 | 0 |
| A3F3 | ADV (7 ans) | 248 | 0 | 0 | 0 |
| A1F1 | ADV (6 ans) | 789 | 0 | 0 | 0 |
| A3F3 | ADV+ETV (8 ans) | 110 | 87 | 20 | 0 |
| A2F3 | ETV (3 ans) | 7900 | 120 | 0 | 0 |
| A2F4 | ETV+ADV (6 ans) | 530 | 380 | 120 | 130 |
| A1F2 | ADV+ETV (7 ans) | 974 | 40 | 115 | 115 |
| A1F1 | LAM+TFV (3 ans) | 1320 | 345 | 120 | 100 |
| A2F4 | LAM+ADV (8 ans) | 1754 | 1380 | 1100 | 1000 |

Evolution du titre de l'AgHBs chez les 4 patients ayant perdu l'AgHBs entre 24 et 48 semaines



➔ Perte de l'AgHBs chez 4 patients : Séroconversion HBs chez 2 patients

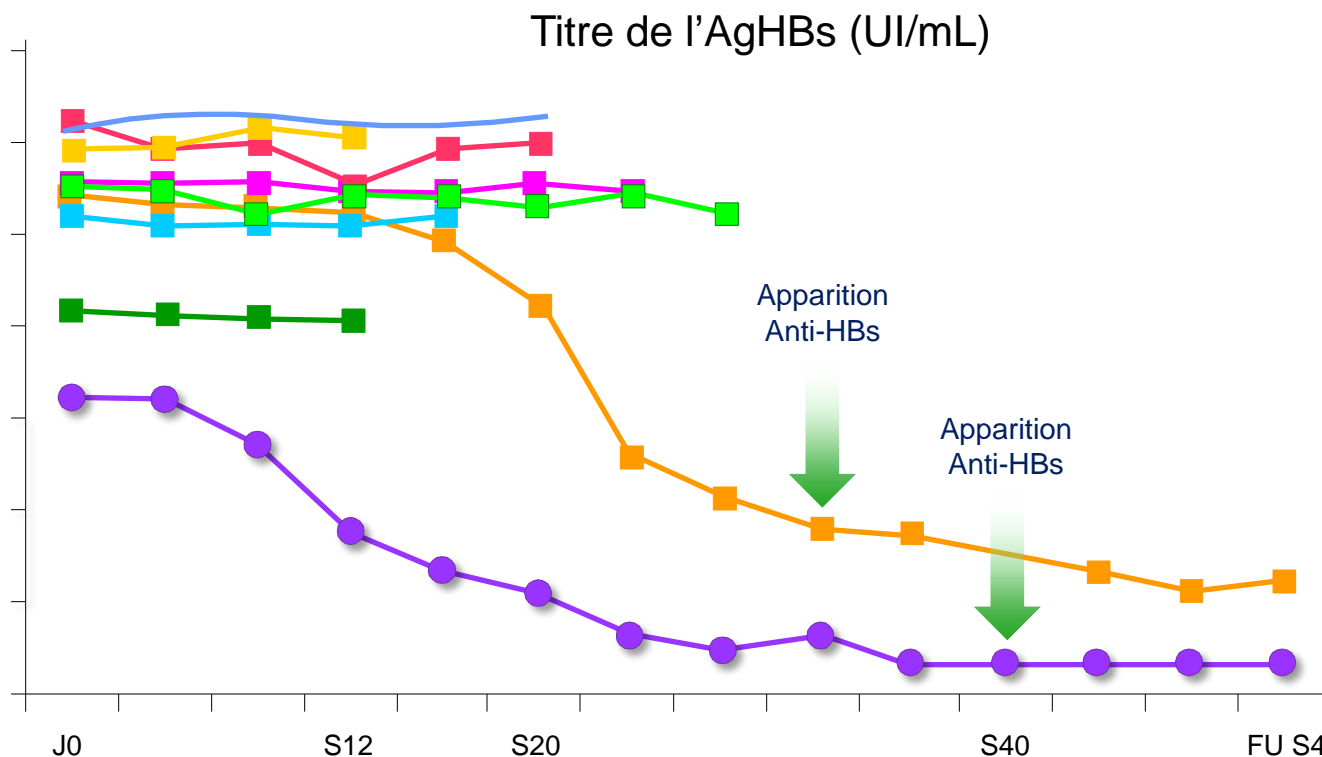
Evolution du taux de l'AgHBs chez les 6 patients restants qui ont reçu (sauf un) 96 semaines de PegIFN



IFN α chez les malades contrôlés par analogues

12 malades VHB+ (Ag HBe - : 9/12)

ADN VHB indétectable chez tous les malades traités par analogues

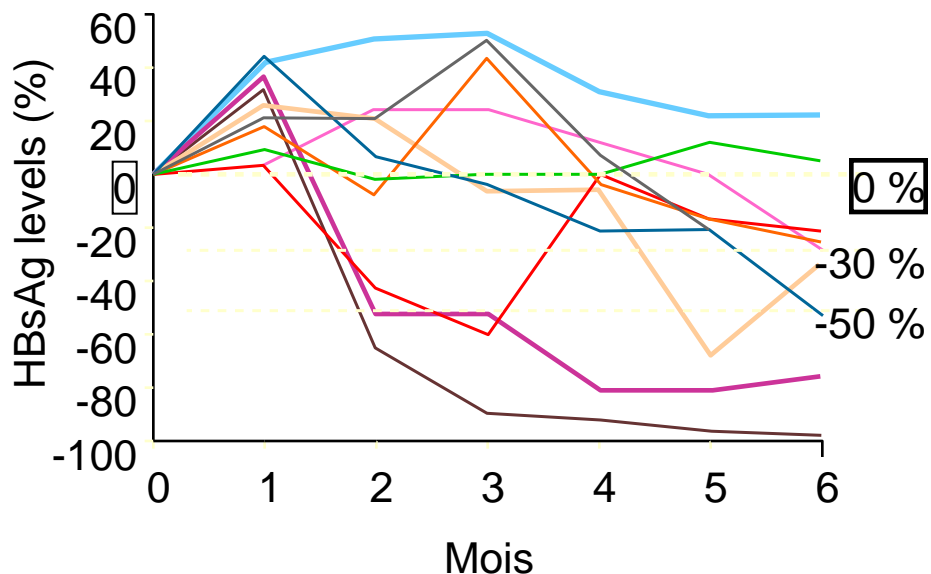


→ 2/12 malades ont eu une perte de l'AgHBs

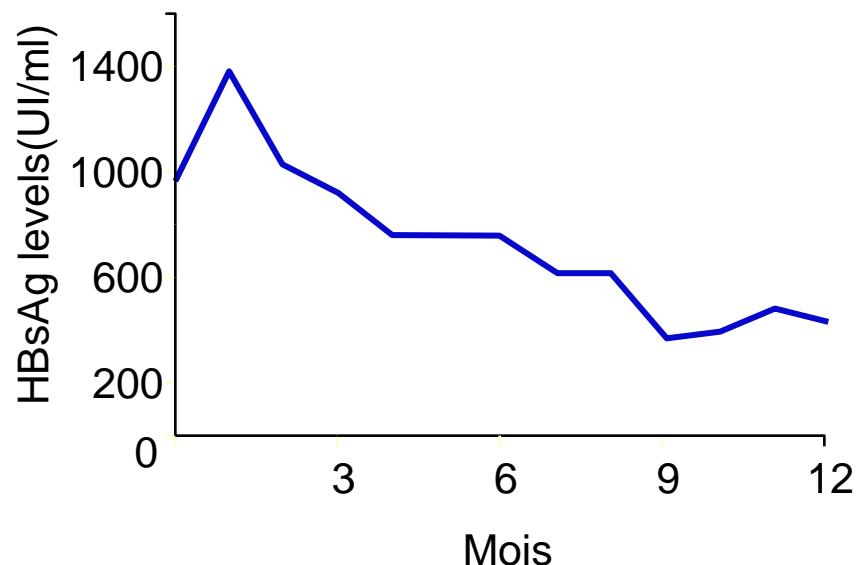
Interféron pégylé chez les malades traités par analogues

Etude rétrospective de 9 malades AgHBe- avec ADN du VHB indétectable depuis au moins 6 mois, traités par interféron pégylé

Evolution du taux d'AgHBs chez 9 malades AgHBe-



Diminution médiane du taux d'AgHBs chez 5 malades AgHBe- traités plus de 6 mois



Évaluer l'impact de PegIFN chez des malades AgHBe- controlés par analogues depuis au moins 1 an



30 centres

Pegasys 180 µg
48 semaines

Analogues 48
semaines

Analogues 96 semaines

Evaluer la perte
AgHBs



Analogues

Randomisation



Analogues 144 semaines

≥ 1 an

*ADN VHB
indétectable

Conclusions

L'Ag HBs est connu depuis plus de 40 ans, mais la possibilité de le quantifier est récente

Il faut bien libeller cette prescription: dosage quantitatif de l' AgHBs

C'est un outil supplémentaire du suivi de l'hépatite B en association avec la charge virale

Conclusions

Ce test quantitatif permet de mieux caractériser le statut du porteur inactif du virus

Il permet de prédire la réponse au traitement par IFN, sa durée optimale et la perte éventuelle de l'antigène HBs.

Il contribue à l'évaluation de nouvelles stratégies de traitements utilisant une combinaison analogue/interféron

Points Forts

- 1) La quantification de l'Ag HBs est un nouveau test de suivi de l'hépatite B complémentaire de la charge virale.
- 2) Ce test mesure le taux d'enveloppes qui entourent le virus et celui plus important de la fraction libre
- 3) Il permet de mieux caractériser le statut du porteur inactif du virus
- 4) Il permet de prédire la réponse au traitement par interféron, sa durée optimale et la perte éventuelle de l'antigène HBs.
- 5) Il contribue à l'évaluation de nouvelles stratégies de traitements utilisant une combinaison analogues /interféron