

NEWSLETTER

SYNLAB

Pays de Savoie

ÉDITO

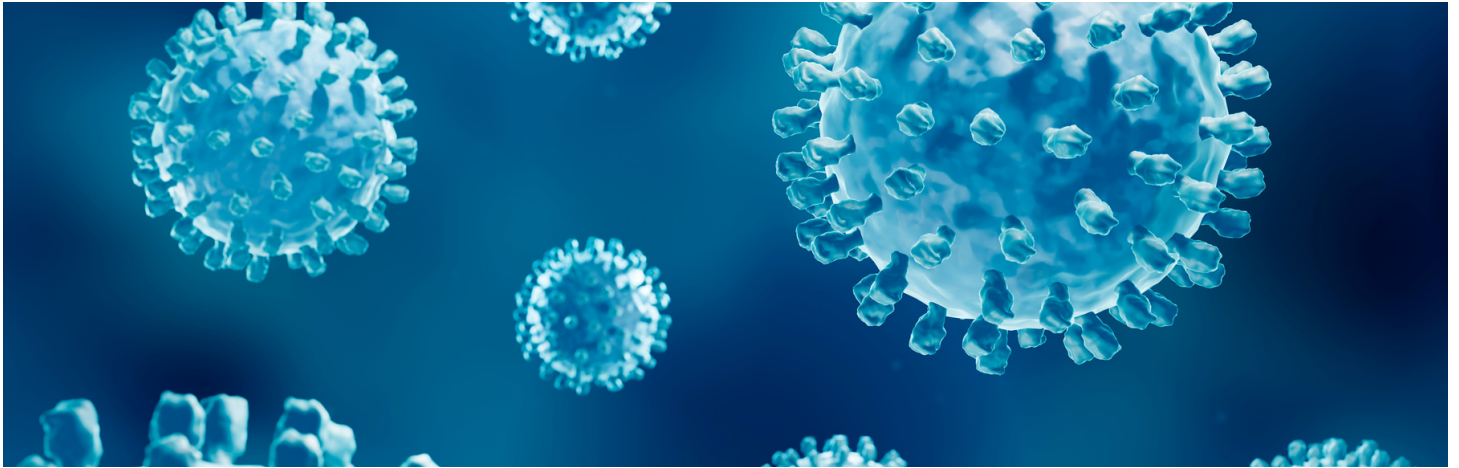
Chers Prescripteurs,

Nous vous retrouvons pour cette nouvelle newsletter de Mars 2024 dans laquelle nous abordons les recommandations de prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite Delta (VHD).

Nous souhaitons vous apporter des informations utiles à votre pratique quotidienne en collaboration avec nos laboratoires Synlab Pays de Savoie.

Nous vous rappelons que, si vous souhaitez recevoir cette note d'information par mail, vous pouvez nous transmettre votre adresse mail à notre Responsable Communication et Relation Correspondants : marjorie.spacagna@synlab.fr

Vos biologistes de Synlab Pays de Savoie



RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE DELTA (VHD)

A. INTRODUCTION

A.1. Présentation du VHD

Le virus de l'hépatite Delta (VHD) a été découvert en 1977.

L'infection s'observe uniquement chez des patients infectés par le VHB (positifs pour l'Ag HBs) car le VHD est un virus défectif qui nécessite une infection préalable par le VHB.

A.2. Modes de transmission du VHD

Ils sont proches de ceux du VHB.

La transmission s'effectue principalement par voie parentérale après exposition au sang ou à d'autres liquides biologiques. (utilisation de drogues par voie intraveineuse, rapports sexuels, materno-fœtale...).

La vaccination contre le VHB est l'outil principal de prévention de l'infection par le VHD mais elle ne protège pas les patients déjà infectés par le VHB.

A.3. Prévalence de l'infection VHD

Parmi les 316 millions de porteurs chroniques dans le monde, 5 à 10 % seraient également porteurs du VHD. On estime entre 15 et 75 millions le nombre de personnes infectées par le VHD dans le monde surtout en Afrique subsaharienne, Amazonie et Asie.

On différencie la séroprévalence du VHD (positivité des anticorps anti-VHD) de l'infection Delta active (positivité de l'ARN du VHD).

Dans les régions endémiques (Asie et Afrique subsaharienne), la séroprévalence est estimée à 1 à 2 % de la population générale soit 5 à 25 % de la population AgHBs positive.

En Europe, une diminution progressive de la séroprévalence du VHB et du VHD a été observée ces 3 dernières décennies due à : l'augmentation du dépistage des infections VHB et VHD, à l'implémentation de programmes de prévention (dont la vaccination contre le VHB) et à une amélioration des conditions sanitaires.

En France, peu de données sont disponibles sur la prévalence de la co-infection VHB/VHD. Une étude de l'INTS chez 4492 donneurs de sang, entre 1997 et 2011, a montré une séroprévalence du VHD de 1.98 % . L'étude de surveillance des patients VHB pris en charge dans les centres experts d'hépatologie entre 2008 et 2012 a trouvé une prévalence du VHD proche de 3%.

A.4. Histoire naturelle

2 scénarios d'infection par le VHD sont possibles : soit la co-infection VHB/VHD, soit la surinfection (lorsqu'un porteur du VHB est infecté secondairement par le VHD).

En cas de co-infection, il existe un risque d'hépatite sévère voire fulminante mais le passage à la chronicité est rare. (5%).

En cas de surinfection, il existe une augmentation du risque d'hépatite sévère ou fulminante avec passage à la chronicité fréquent de l'ordre de 70 à 90%.

Les signes cliniques de l'hépatite Delta aiguë ne peuvent pas être distingués des autres hépatites virales. L'hépatite Delta chronique est la forme d'hépatite virale chronique la plus sévère et qui progresse le plus rapidement aboutissant à une cirrhose dans 70 à 80 % des cas en 5 à 10 ans.

Il existe une diversité génétique du VHD pour lequel 8 génotypes ont été décrits.

Les génotypes 3 et 4 sont associés à des formes cliniques plus sévères (hépatites fulminantes).

Le génotype 5 est associé à une meilleure réponse au traitement par interféron.

B. DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VHD

B.1. Indications de dépistage

Il est recommandé de rechercher, chez tous les patients Ag HBs positif, une co-infection par le VHD, idéalement au moment de la découverte de l'antigène HBs positif.

Il est recommandé de renouveler ce dépistage en cas d'exposition à un risque de surinfection ou en cas de modification inexplicquée du bilan hépatique.

Il est recommandé de proposer un dépistage annuel du VHD en cas d'exposition répétée ou persistante à un risque de surinfection (ex : voyages réguliers en zone d'endémie, usagers de drogues, populations à risque sexuel.....)

B.2. Modalités de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VHD

B.2.1. Différents marqueurs virologiques du VHD

- Ig G anti-VHD,
- Ig M anti-VHD,
- Antigène Delta (Ag HD),
- Recherche de l'ARN du VHD avec quantification en UI/ml,
- Génotypage du VHD.

B.2.2. Recommandations

Le dépistage d'une infection par le VHD repose sur la recherche dans le sérum des anticorps anti-VHD (anticorps totaux ou Ig G) par des techniques de type ELISA commerciales et automatisées.

L'antigène VHD est un marqueur précoce d'une infection aiguë mais sa fugacité rend sa recherche peu utile en pratique clinique.

En cas de sérologie VHD positive, il est indispensable de rechercher une réplication virale active par une mesure de l'ARN VHD plasmatique par RT-PCR quantitative.

Dans un contexte d'hépatite aiguë chez un patient Ag HBS positif, il est recommandé d'effectuer directement une recherche d'ARN VHD.

Le génotypage et la recherche des Ig M anti-VHD ne sont pas recommandés en pratique courante.

En cas d'ARN VHD négatif sur le bilan initial, il est recommandé de contrôler l'ARN VHD à 3 et 6 mois, ainsi qu'en cas d'anomalie inexpliquée du bilan hépatique.

B.3. Quel bilan initial effectuer dans le cadre du diagnostic d'une infection VHD ?

Il est recommandé que le bilan initial d'une co-infection VHB/VHD comporte le bilan habituel et complet d'une infection VHB (Ag HBe, Ac anti-HBe, ADN du VHB, quantification de l'AgHBs) ainsi que le bilan spécifique VHD.

En l'absence de technique non-invasive d'évaluation de la fibrose hépatique validée à ce jour dans l'hépatite delta chronique, la biopsie hépatique reste recommandée comme la méthode diagnostique la plus fiable. (elle n'est pas recommandée en cas de signes cliniques ou biologiques patents de cirrhose). Il est recommandé d'effectuer de façon concomitante une mesure d'élastométrie qui, si elle est concordante avec le résultat de la biopsie, pourra être utilisée dans le suivi du patient.

C. OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTI-VHD

Le but ultime du traitement du VHD est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, en prévenant la progression de la maladie hépatique (cirrhose et CHC).

Pour atteindre cet objectif, il est primordial d'obtenir une suppression au long cours de la réplication du VHD (ARN VHD négatif pendant et à distance de l'arrêt du traitement), associée à une normalisation prolongée du taux sérique des transaminases.

L'objectif primaire est un ARN VHD négatif 24 semaines après l'arrêt du traitement

Compte tenu du taux élevé de rechute virologique tardive avec les molécules actuellement disponibles, il est recommandé de mettre en œuvre un suivi prolongé des patients avec des mesures de l'ARN VHD pendant au moins 10 ans avant de parler de guérison virologique.

D. INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTI-VHD

Il est recommandé de traiter tous les patients ayant une réplication active du VHD (ARN VHD positif) associée à une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose hépatique significative constatée par une biopsie hépatique (score Métavir > A2 et/ou F2), ou une cirrhose Child Pugh A.

Il est recommandé d'exclure du traitement les patients ayant une cirrhose décompensée Child Pugh B ou C.

E. PRÉSENTATION DES TRAITEMENTS ANTI-VHD

Les options thérapeutiques pour l'hépatite Delta chronique restent limitées.

Depuis sa découverte, le traitement repose sur l'administration d'interféron alpha, disponible depuis 2002 sous la forme d'une injection sous-cutanée hebdomadaire de pegIFNalpha, avec un taux de succès thérapeutique limité.

D'autres molécules sont à des stades divers de leur développement dans le cadre d'essais cliniques en cours ou n'ayant pas encore fait l'objet de publications scientifiques.

Les résultats à long terme et notamment le taux de rechutes virologiques ne sont pas connus.

E.1. Interféron alpha standard et interféron alpha pégylé

L'interféron alpha 2a pégylé est commercialisé sous la forme de Pegasys.

Parmi ses activités antivirales, il module l'expression des gènes du VHB et VHD.

E.2. Bulevirtide (BLV) (ex-Myrcludex B)

Molécule qui inhibe l'entrée des particules VHD dans les hépatocytes.

Le BLV est commercialisé sous le nom de Hepcludex.

Il est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHD chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le sang, en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

E.3. Lonafarnib (LNF)

Molécule qui agit au niveau de l'assemblage des particules VHD dans les hépatocytes avant leur sécrétion.

Commercialisée aux Etats-Unis sous le nom de Zokinvy.

Elle peut être utilisée en association avec du pegIFNalpha.

E.4. REP 2139-Mg

Fait partie d'une nouvelle classe de médicaments qui inhibe la sortie des enveloppes vides du VHB. Le VHD utilise cette voie de bourgeonnement pour la sécrétion des particules VHD infectieuses. Cette sécrétion est inhibée par cette molécule.

F. STRATÉGIE DE TRAITEMENT DES PATIENTS ÉLIGIBLES

F.1. Choix du traitement antiviral

Il est recommandé :

- De décider du choix du traitement anti-VHD lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP),
- Toujours associer un traitement anti-VHB par analogue nucléosidique au traitement du VHD,
- Chez un patient naïf, en l'absence de cirrhose décompensée Child Pugh B ou C, de mettre en œuvre un traitement par bithérapie BLV + pegIFNalpha,
- En cas de contre-indication ou d'intolérance au pegIFNalpha, d'envisager une monothérapie par BLV,
- D'envisager une monothérapie par pegIFNalpha en cas d'impossibilité d'utilisation du BLV ou chez certains patients ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au pegIFNalpha, avec réévaluation à 3 ou 6 mois et ajout du BLV en cas d'inefficacité,
- En cas d'échec d'une stratégie comprenant du BLV, de privilégier l'inclusion des patients dans un essai clinique ne comportant pas de bras placebo ou, si l'inclusion dans un essai clinique n'est pas possible, d'envisager un traitement par du LNF ou du REP 2139-Mg.

F.2. Suivi des patients sous traitement

Il est recommandé :

- un suivi clinique, biologique et virologique pendant toute la durée du traitement.
- d'évaluer l'observance et la tolérance des traitements par un suivi clinique et biologique 1 fois par mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant la durée du traitement.
- d'évaluer l'efficacité du traitement par des mesures trimestrielles des transaminases, de l'ARN du VHD et de l'ADN du VHB et des mesures semestrielles de l'Ag HBs quantitatif.

F.3. Règles d'arrêt du traitement

Il est recommandé :

- De poursuivre la bithérapie BLV + pegIFNalpha pendant au moins 48 semaines en l'absence d'intolérance.
- En l'absence de règles d'arrêt du traitement clairement définies, de prolonger le traitement en cas de réponse partielle (diminution mais non négativation de l'ARN du VHD).
- Une durée d'indélectabilité de l'ARN du VHD d'au moins 6 mois avant d'envisager un arrêt du traitement après discussion en RCP.

F.4. Suivi après la fin du traitement

En l'absence de définition de la réponse virologique prolongée pour l'hépatite Delta (une rechute virologique peut être tardive et survenir même 5 à 10 ans après la négativation initiale de l'ARN du VHD), un suivi biologique et virologique prolongé est recommandé, avec un dosage trimestriel des transaminases et de l'ARN du VHD pendant 1 an, puis semestriel, et un suivi semestriel de l'ADN du VHB et de l'Ag HBs quantitatif. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) par échographie semestrielle est recommandé chez tous les patients ayant initialement une fibrose F3-F4.

G. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS NON TRAITÉS (TRAITEMENT NON RECOMMANDÉ CAR ABSENCE DE FIBROSE OU FIBROSE MINIME F1...)

Il est recommandé de :

- Pratiquer une mesure des transaminases, de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHD tous les 6 mois, et de l'Ag HBs quantitatif tous les ans.
- Pour le suivi de la fibrose hépatique, en attendant des tests non invasifs validés, de répéter les biopsies hépatiques sauf : signes évidents de cirrhose ou de mesure d'élastométrie concordante avec le résultat de la biopsie.
- Chez les patients ayant une fibrose F3-F4, dépister le CHC par échographie semestrielle.
- Réévaluer de façon régulière en RCP l'indication à un traitement antiviral.

Source : HAS - Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta - Septembre 2023

Information pour la transmission de comptes-rendus :

En cas de changement du mode de transmission des comptes-rendus, ou en cas de difficultés de réception des résultats, vous pouvez dorénavant envoyer un mail à notre service informatique **service.informatique@savoies.synlab.fr**

Laboratoire Avenue de Genève - Amélie JOUVEAU - 49 Avenue de Genève 74000 ANNECY - 04.50.57.17.30

Laboratoire de la Gare - Aurélie JACQUET - 8 Rue Sommeiller 74000 ANNECY - 04.50.51.77.45

Laboratoire de Novel - Nicolas SOUSTELLE - 72 Avenue de France 74000 ANNECY - 04.50.57.02.10

Laboratoire d'Albigny - Karine GOTTEL - 3 Rue Centrale 74940 ANNECY-LE-VIEUX - 04.50.69.55.46

Laboratoire de Meythet - Stéphane GUIDON - 46 Route de Frangy 74960 MEYTHET - 04.50.22.32.39

Laboratoire de Sillingy - Catherine GUÉRIN - 2908 Route de Bellegarde 74330 SILLINGY - 04.50.19.19.09

Laboratoire de Groisy - Hélène HUARD - 195 Route de Boisy 74570 GROISY - 04.50.51.52.54

Laboratoire de Faverges - Nicolas SOUSTELLE - Rue des Fabriqués 74210 FAVERGES - 04.50.32.44.15

Laboratoire d'Ugine - Judith DUCRUET - 95 Rue du 8 Mai 1945 73400 UGINE - 04.69.11.73.64

Laboratoire de Moûtiers - Jean BEE - 321 Faubourg de la Madeleine 73600 MOÛTIERS - 04.79.24.22.68

Laboratoire d'Albertville Coty - Isabelle SAVOY - 14 Rue du Président Coty 73200 ALBERTVILLE - 04.79.32.21.74

Laboratoire de l'Arlandaz - Jean-Marie KUNTZELMANN - 83 Route de l'Arlandaz 73200 ALBERTVILLE - 04.79.10.98.22