

Cas cliniques



Nathalie Ganne-Carrié,
Hôpital Jean Verdier, Bondy
Université Paris 13, Paris Sorbonne Cité
INSERM 1162 –Paris 75010

22 février 2020



Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme âgée de 65 ans, arménienne
 - AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans
- Asymptomatique
- Examen clinique
 - poids = 58 kg; taille = 150 cm
 - normal sauf cicatrices laparotomie sus et sous ombilicale

Question 1

Quels examens complémentaires demandez-vous ?

Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Examen clinique normal; poids :58 kg; taille: 150 cm, IMC 25
- ASAT, ALAT, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 96 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm

Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Examen clinique normal; poids :58 kg; taille: 150 cm, IMC 25
- ASAT, ALAT, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 96 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm

→ Qu'en pensez-vous ? stade évolutif maladie du foie ?

Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Examen clinique normal; poids :58 kg; taille: 150 cm, IMC 25
- ASAT, ALAT, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 93 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm

Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Examen clinique normal; poids :58 kg; taille: 150 cm, IMC 25
- ASAT, ALAT, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 93 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm

→ Cirrhose probable

Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Examen clinique normal; poids :58 kg; taille: 150 cm, IMC 25
- ASAT, ALAT, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 93 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm
- **PBH-TJ: gradient 7 mm Hg, aspect de cirrhose macronodulaire**

Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Examen clinique normal; poids :58 kg; taille: 150 cm, IMC 25
- ASAT, ALAT, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 96 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm
 → **Qu'en pensez-vous ? Cause de la cirrhose ?**

Cas clinique n° 1 : Madame K.

- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
 - Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
 - **ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans**
 - **Cicatrices laparotomie sus et sous ombilicale**
 - **Transa N**, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, **GGT 8N**
 - NFS N, plaquettes 93 000/ mm³, TP 100%
 - **AgHBe : négatif** **ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)**
 - Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
 - Fibroscan : 17,3 kPa
 - Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm
- **Cirrhose biliaire chez patiente porteuse inactive de l'AgHBs**

Cas clinique n° 1 : Madame K.

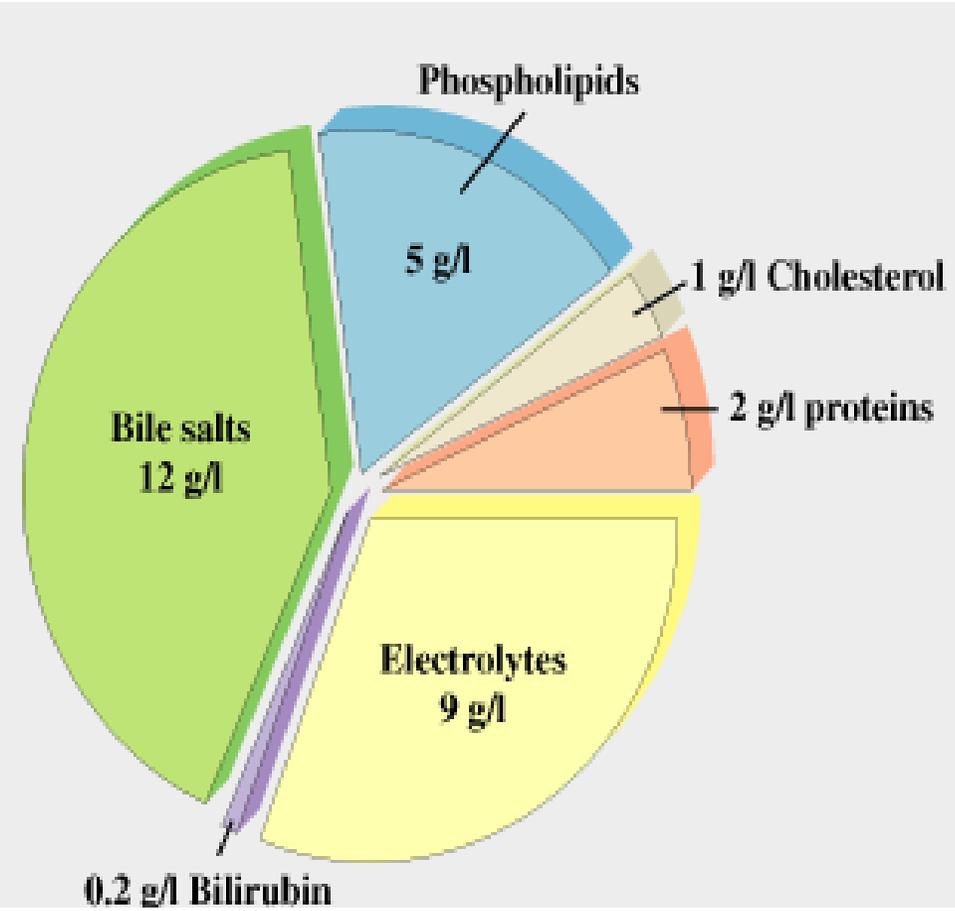
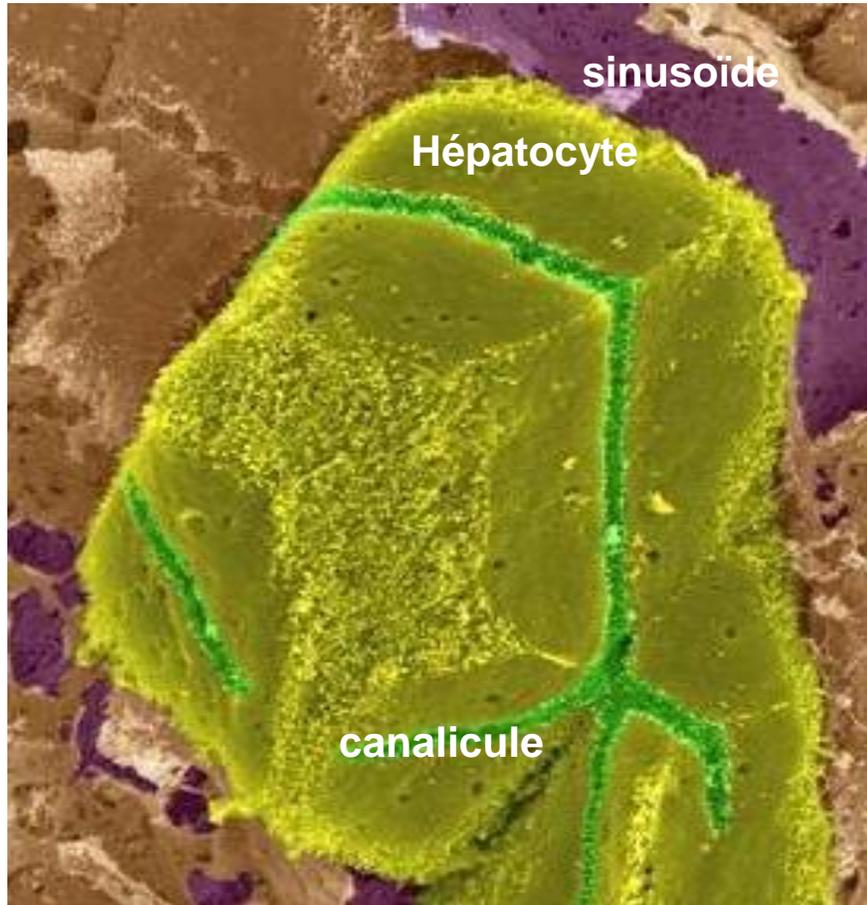
- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Cicatrices laparotomie sus et sous ombilicale, et drain
- Transa N, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 93 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm
- **PBH-TJ: aspect de cirrhose macronodulaire d'allure biliaire**
- **Mutation hétérozygote Faux-sens MDR3+ pathogène**

Cas clinique n° 1 : Madame K.

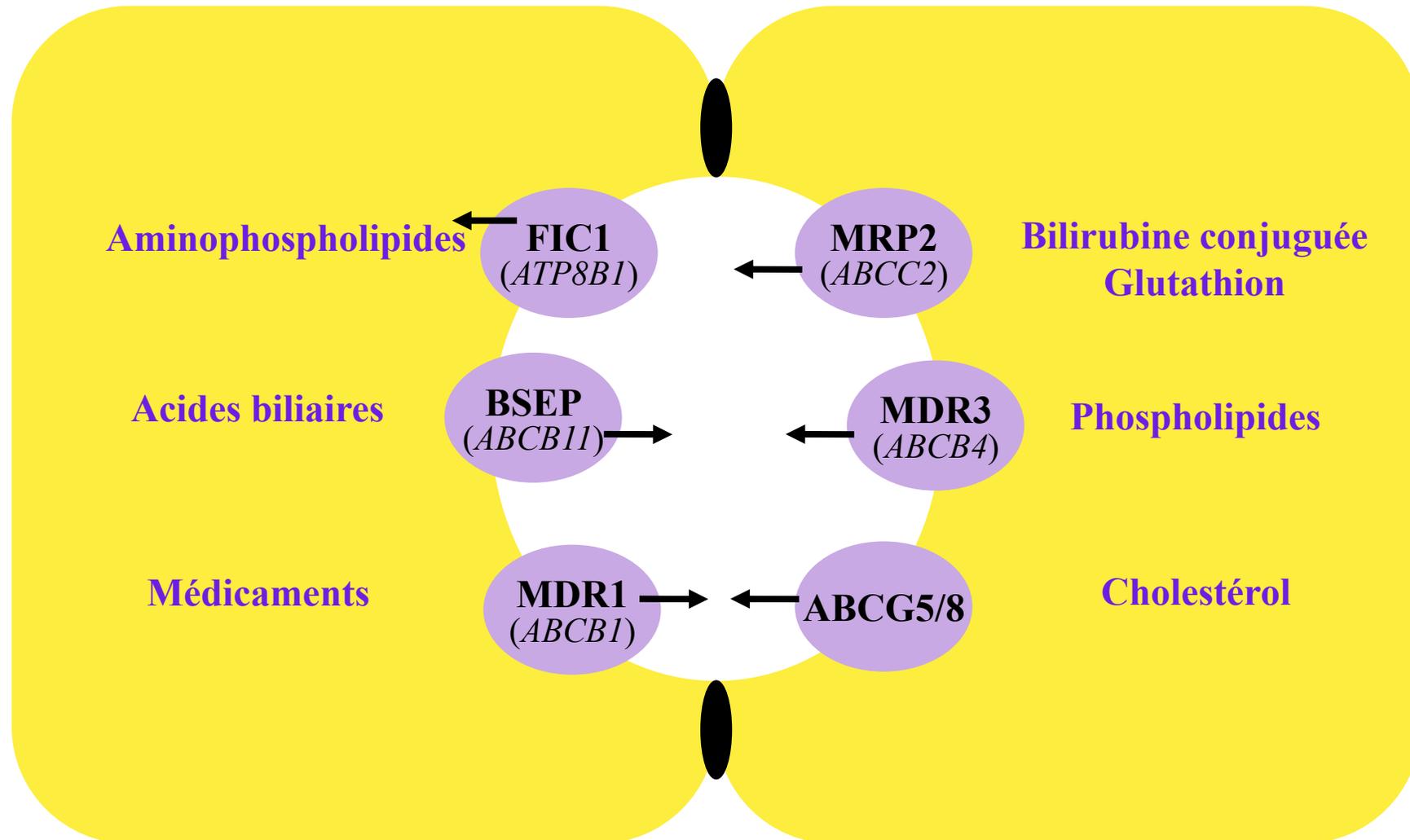
- Femme de 65 ans, arménienne → AgHBs + découverte récente
- Pas de comorbidité connue Alcool et médicament = 0
- ATCD: cholecystectomie à l'âge de 20 ans en Turquie
- Cicatrices laparotomie sus et sous ombilicale, et drain
- Transa N, bilirubine totale, Ph Alcalines Normales, GGT 8N
- NFS N, plaquettes 93 000/ mm³, TP 100%
- AgHBe : négatif ADN-VHB : 26 UI/ mL (1,41 Log)
- Sérologies VIH, VHC et VHD négatives. **AgHBs : 102 UI/mL**
- Fibroscan : 17,3 kPa
- Echographie : foie non dysmorphique, splénomégalie 12 cm

→ **Cirrhose biliaire dans contexte de LPAC syndrome**

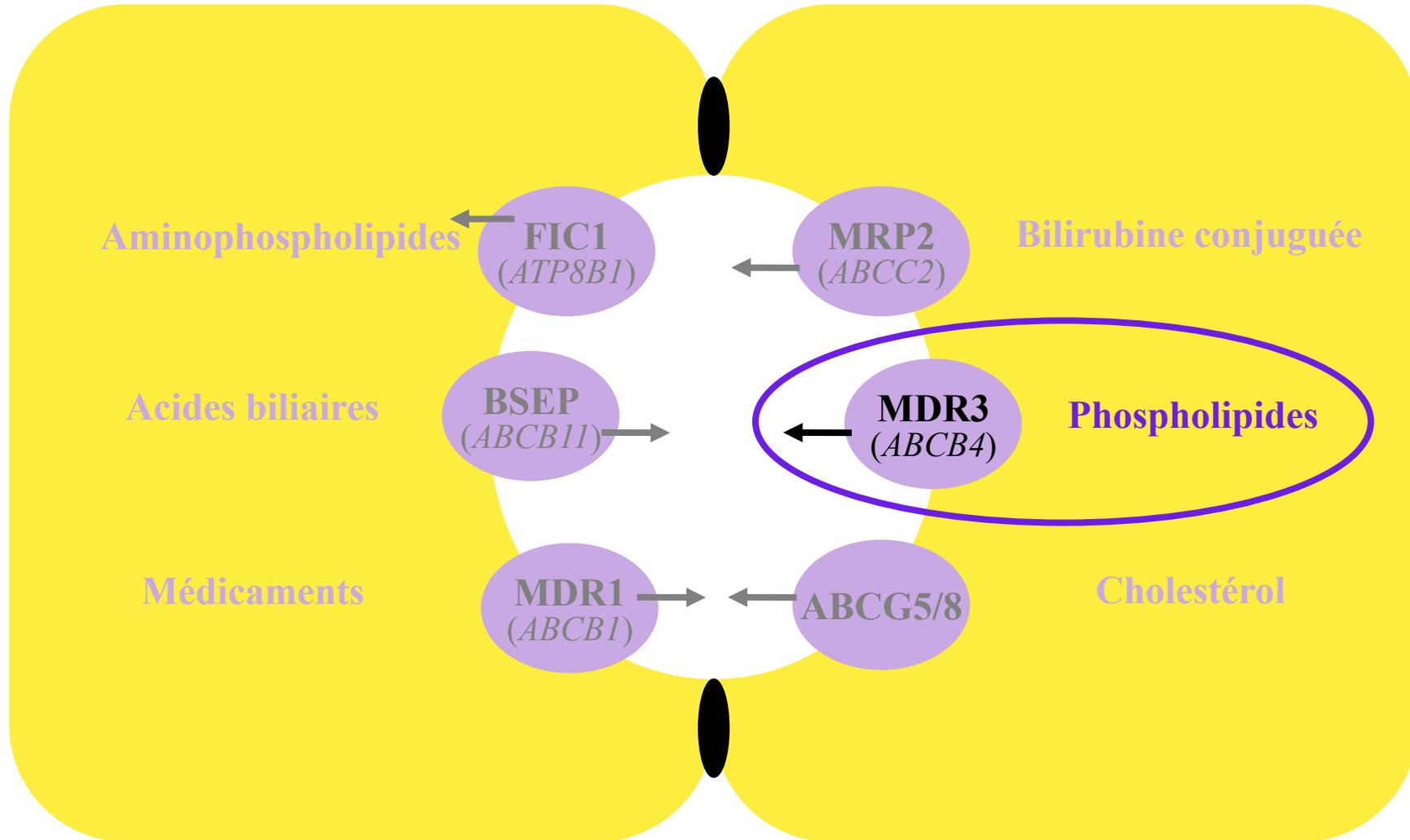
La bile



Transporteurs biliaires de la membrane baso-latérale des hépatocytes

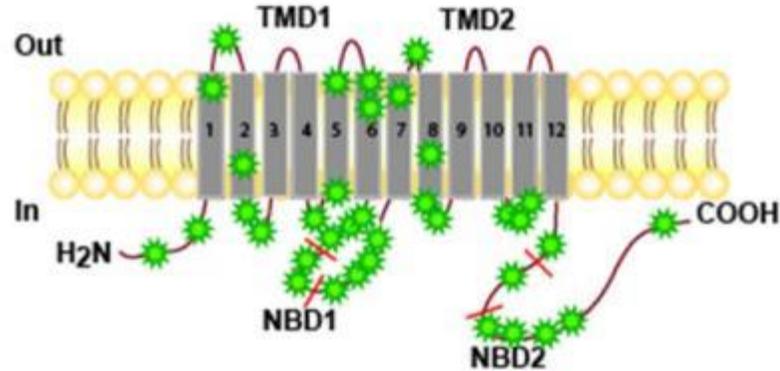


Transporteur biliaire MDR3/ ABCB4



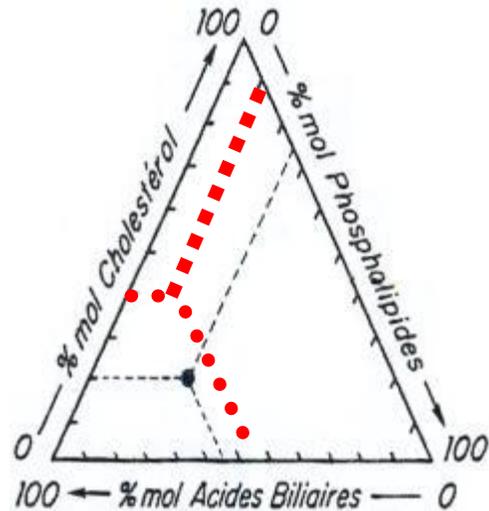
Conséquences fonctionnelles des mutations d'ABCB4

Protéine MDR3
(ABCB4)

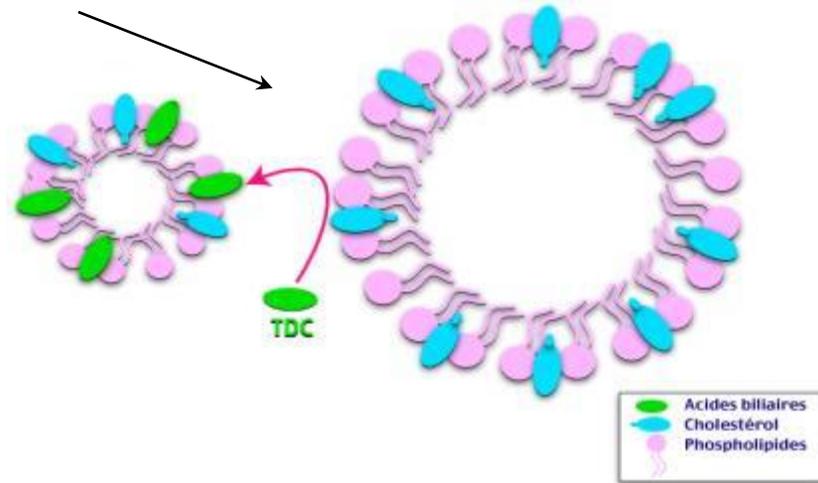


après Rosmorduc, Gastroenterology 2003

Réduction du contenu en phospholipides de la bile

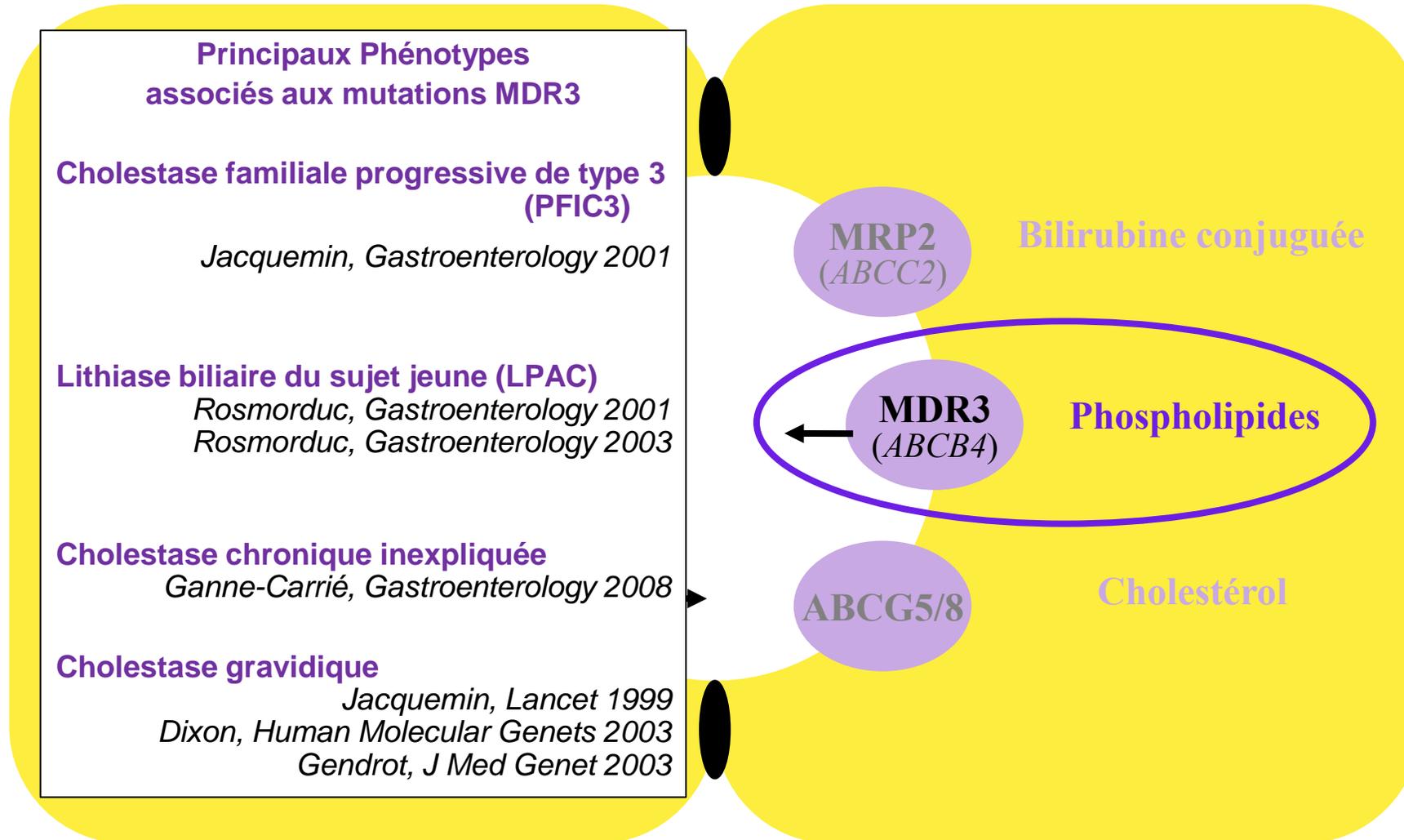


Sursaturation de la bile
en cholestérol



Augmentation de la concentration
des acides biliaires libres

Transporteur biliaire MDR3/ ABCB4



Cholestase familiale progressive de type 3

- Début précoce
- Hépatosplénomégalie, ictère, et prurit
- Cholestase avec ↑ **gGT**
- ↓↓ phospholipides dans la bile
- PBH :
 - Fibrose à point de départ portal → cirrhose biliaire secondaire
 - Prolifération néo-ductulaire
 - Infiltrat inflammatoire mixte
- Mutations identifiées chez 50% des malades
 - homozygotes (75%) ou hétérozygotes composites (25%)
 - non sens (codon stop) ou délétion
(exceptionnellement faux sens)

Low Phospholipid Associated Cholelithiasis

Forme symptomatique \pm compliquée et récidivante de lithiase biliaire de cholestérol de l'adulte jeune

Critères diagnostiques majeurs

- 1^{ère} manifestation avant 40 ans
- Récidive après cholecystectomie
- Matériel échogène en queue de comète dans les voies biliaires intra-hépatiques



- Description préliminaire
6 cas (5 hétérozygotes, 1 homozygote)

Rosmorduc O et al, Gastroenterology 2001

- Etude cas/témoins
32 patients avec critères LPAC vs 28 avec lithiase sans critères LPAC
18 (56%) mutation de ABCB4 vs aucune mutation

Rosmorduc O et al, Gastroenterology 2003

Cholestase chronique inexpliquée

***ABCB4* Heterozygous Gene Mutations Associated With Fibrosing
Cholestatic Liver Disease in Adults**

GASTROENTEROLOGY 2008;135:131-141

1) Une mutation hétérozygote de *ABCB4* identifiée chez 11 des 32 patients atteints de cholestase anictérique inexpliquée (34%)

→ **Prévalence élevée de mutations *ABCB4* en cas de cholestase anictérique inexpliquée**

2) 7/ 11 patients avec mutation *ABCB4* n'avaient aucun antécédent biliaire

→ **Une cholestase anictérique isolée peut révéler une mutation *ABCB4***

3) Une fibrose portale de type biliaire, parfois sévère, observée chez tous les patients mutés

→ **Une mutation hétérozygote *ABCB4* peut conduire à une fibrose hépatique sévère**

Question 2

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

Question 2

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

1. AUCD 15 mg/kg/j

Question 2

Quels traitements ?

1. AUCD 15 mg/kg/j
2. Anti-viral B

- All patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B, defined by HBV DNA >2,000 IU/ml, ALT >ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis, should be treated (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- Patients with compensated or decompensated cirrhosis need treatment, with any detectable HBV DNA level and regardless of ALT levels (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- Patients with HBV DNA >20,000 IU/ml and ALT >2xULN should start treatment regardless of the degree of fibrosis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- Patients with HBeAg-positive chronic HBV infection, defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels, may be treated if they are older than 30 years regardless of the severity of liver histological lesions (Evidence level III, grade of recommendation 2).

Cas clinique n° 2 : Monsieur Yvon D.

- Homme 39 ans, né en Centre Afrique, en France depuis 2002
- AgHBs + connu depuis juin 2003
 - Bilan initial : ALAT 3 N, ASAT 2N
ADN VHB 6 log UI/ mL, AgHBe +/- anti-HBe-
Sérologies VIH, VHC et VHD négatives
Echographie abdominale normale
PBH : A2 F1-2
 - Pas de comorbidité connue, alcool occasionnellement
- Examen clinique normal; 74 kg /176 cm

Cas clinique n° 2 : Monsieur Yvon D.

- Traitements anti-viraux

– 2006	Peg INF alpha-2a180 µg SC/ j	6 mois	Non répondeur
– 2007	Hepsera 10 mg/ j	36 mois	Séroconversion HBe Rechute M6
– 2011	Baraclude 0,5 mg/ j	> 8 ans	Virosuppression incomplète / (<i>observance</i> <u>±</u>)

Cas clinique n° 2 : Monsieur Yvon D.

- Mars 2019 Hépatite aigue cytolytique
 - 4 mois après séjour en Centre Afrique
 - sous Entécavir 0,5 mg/ j depuis 8 ans
- ALAT 98 N, ASAT 57 N
- Bilirubine totale 152 $\mu\text{mol/ L}$ (c = 127) TP 80%
- Pas de pratique à risque en Afrique, pas de médicaments, pas alcool

Question 1

Quelle est l'hypothèse la plus vraisemblable ?

- A. Hépatite virale aigue A
- B. Réactivation virale B par défaut d'observance
- C. Echappement virologique au Baraclude
- D. Hépatite aigue toxique
- E. Hépatite aigue E

Question 1

Quelle est l'hypothèse la plus vraisemblable ?

- A. Hépatite virale aigue A
- B. Réactivation virale B par défaut d'observance**
- C. Echappement virologique au Baraclude
- D. Hépatite aigue toxique
- E. Hépatite aigue E

Cas clinique n° 2 : Monsieur Yvon D.

- Mars 2019 Hépatite aigue cytolytique
au retour d'un séjour en Centre Afrique
 - ALAT 98 N, ASAT 57 N
 - Bilirubine totale 152 $\mu\text{mol/ L}$ (c = 127) TP 80%
 - Bilan virologique
 - VHA: IgM -, IgG +
 - VHB: IgM anti-HBc-,
ADN VHB 26 UI/ mL
AgHBe-/ AC anti-HBe+
 - VHC AC ant-VHC -
 - VHD en attente
 - VHE Ag -, AC anti-VHE -
 - EBV IgM -, IgG +
 - CMV IgM -, IgG +

Question 2

Quelles hypothèses diagnostiques sont éliminées?

- A. Hépatite virale aigue A
- B. Réactivation virale B par défaut d'observance
- C. Echappement virologique au Baraclude
- D. Hépatite aigue C
- E. Hépatite aigue E

Question 2

Quelles hypothèses diagnostiques sont éliminées?

- A. Hépatite virale aigue A**
- B. Réactivation virale B par défaut d'observance**
- C. Echappement virologique au Baraclude**
- D. Hépatite aigue C**
- E. Hépatite aigue E**

Question 3

Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

Sérologie VHD

Ag Delta +

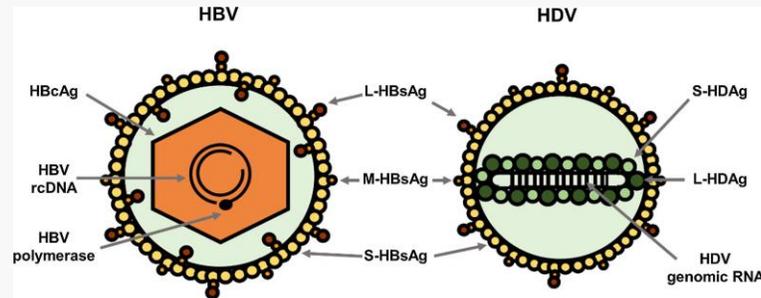
AC anti Delta +

ARN VHD

7,3 log UI/ mL

→ **Hépatite aigue D (surinfection)**

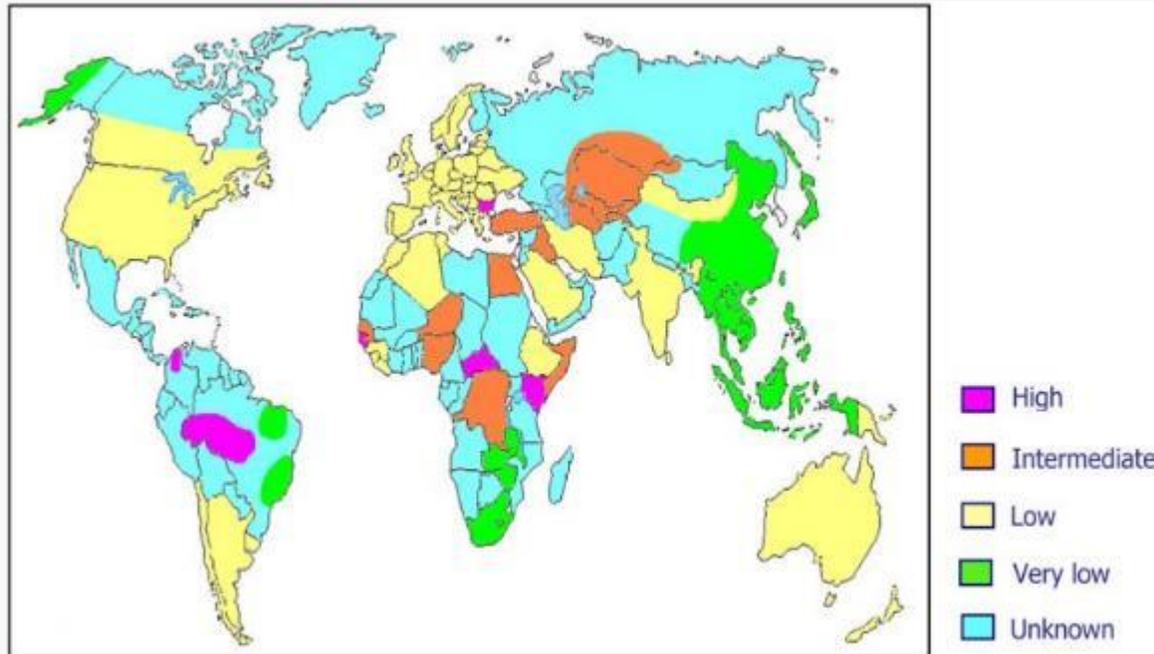
Epidémiologie



Diamètre : 36 nm

Taille : 1,7 kbase

Structure : 1 seul brin circulaire ARN à polarité -
8 génotypes



Mongolie : 26-60 %
(> 6 % chez enfants de 6 ans)
Afrique centrale : 15-50 %
Afrique de l'Ouest : 17-30 %
Russie 22 %
Europe de l'Est : 20 %
Vietnam : 15 %
Bassin Amazonien : 13-30 %
Bassin méditerranéen
et Moyen Orient : 7 %
USA : 4 %

Facteurs de contamination

Comme le VHB et le VIH

Risque sanguin

Risque materno-foetal

Toxicomanie IV, sniffée, pipe à crack

Risque nosocomial

Risque géographique

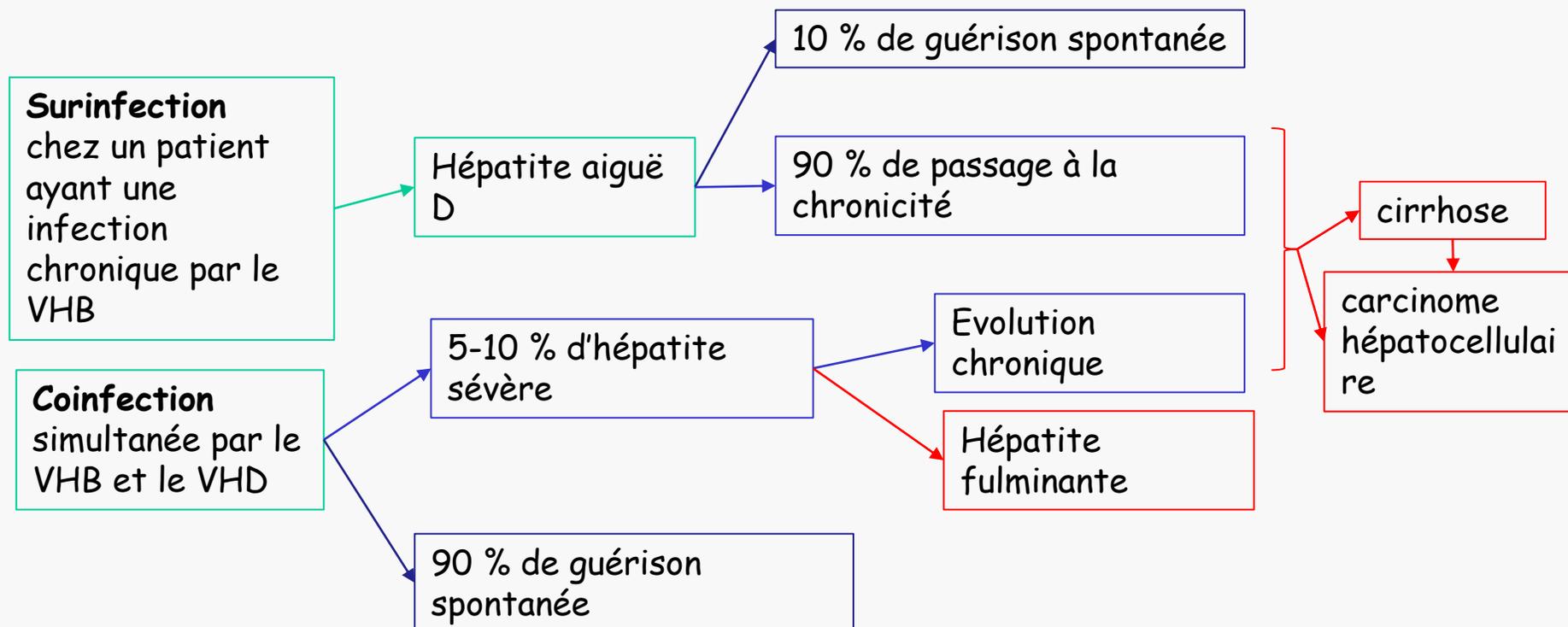
Patients migrants

Risque sexuel

Partenaires sexuels multiples

Rapports non protégés

Coinfection ou surinfection



Diagnostic de l'hépatite D

Stade aigu

- IgM + de la 2^e semaine au 2^e mois après le début des symptômes, peuvent persister parfois au 9^e mois
- Faux positifs des IgM au moment des exacerbations

Stade chronique

Ig G + et ARN + mais souvent fluctuant

Question 4

Quel traitement envisagez-vous à court terme ?

Question 4

Quel traitement envisagez-vous à court terme ?

Aucun

Surveillance

Question 5

A 6 mois, les ALT restent élevées (6N) et il persiste une replication Delta exclusive (5 log UI/ L).

Quel(s) est(sont) le(s) risque(s) clinique(s) ?

Histoire Naturelle et Aspects Cliniques

↓ répllication du VHB

- Phénomène d'interférence virale;
- ↓ charge virale VHB;
- ↓ répllication VHB dans le tissu hépatique (rcDNA, cccDNA and pgRNA).

- Krogsgaard, K et al. Hepatology 1985;
- Sachper M et al. J Hepatology 2010;
- Pollicino T. J Virol 2011.

↑ sévérité hépatique

- ↑ Hépatites Fulminantes (x10) (co-infection);
- ↑ progression de la fibrose
 - 10-15% cirrhose à 2 ans
 - 57-80% cirrhose à 5-10 ans;
- ↑ décompensation de cirrhose;
- ↑ risque de CHC (x3);
- ↑ mortalité hépatique.

- Cross T. J Med Virol 2008;
- Fattovich G. Gut 2000;
- Romeo R. Gastroenterology 2009;
- Yurdaydin C, J Viral Hepatitis 2010
- Ji J. JNCI 2012;
- Lutterkort GL Viral hepatitis 2016
- Roulot D. J Hepatolo 2020 (sous presse)

Question 6

A 6 mois, les ALT restent élevées (6N) et il persiste une replication Delta exclusive (5 log UI/ L).

Quel(s) traitement(s) envisagez-vous ?

Question 5

- PegIFN α for at least 48 weeks is the current treatment of choice in HDV-HBV co-infected patients with compensated liver disease (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- In HDV-HBV co-infected patients with ongoing HBV DNA replication, NA therapy should be considered (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- PegIFN α treatment can be continued until week 48 irrespective of on-treatment response pattern if well tolerated (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).

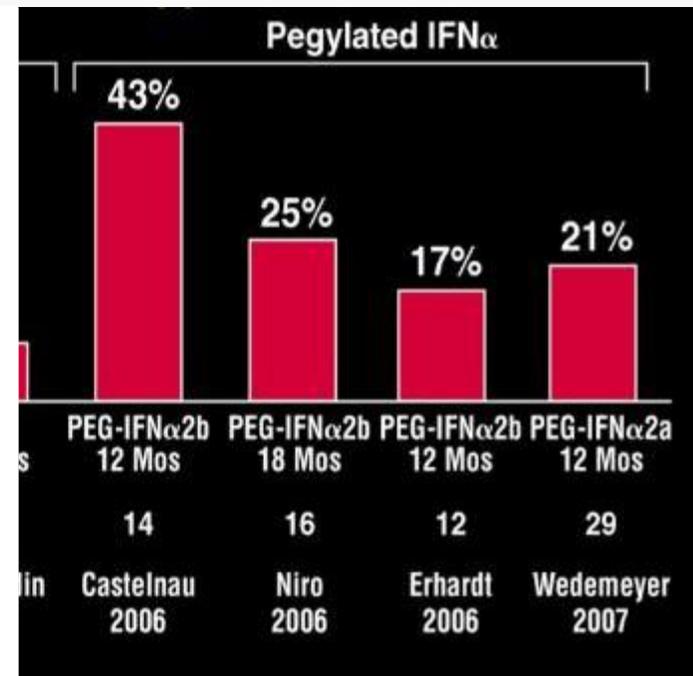
Question 5

A 4 mois, les ALT restent élevées (6N) et la replication Delta persiste (5 log UI/ L).

Quel traitement envisager à 6 mois si cela persiste ?

PEG-Interferon alpha

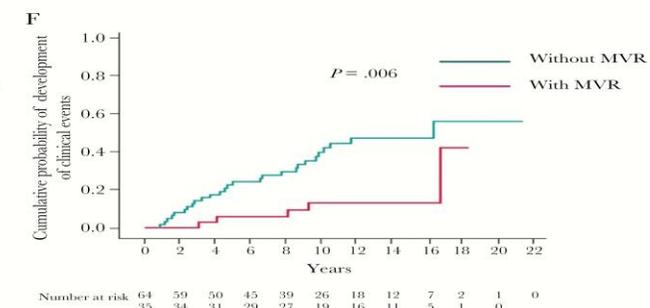
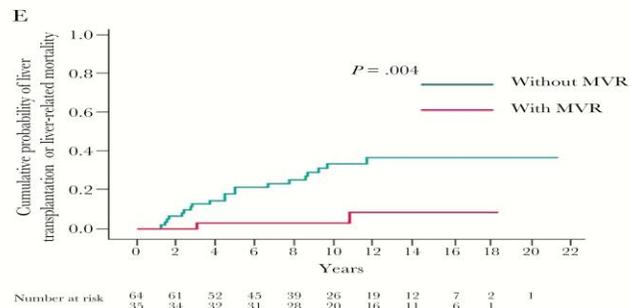
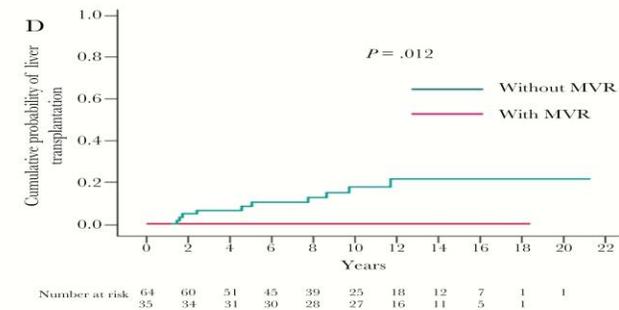
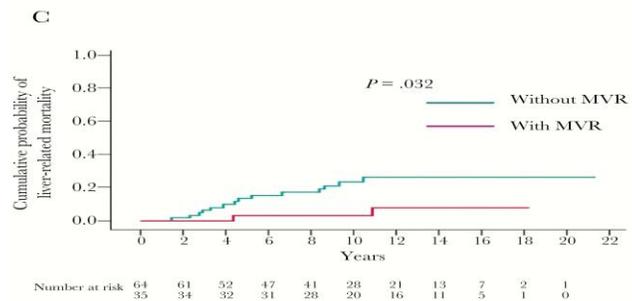
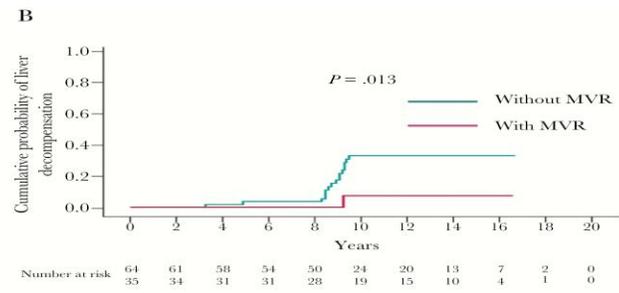
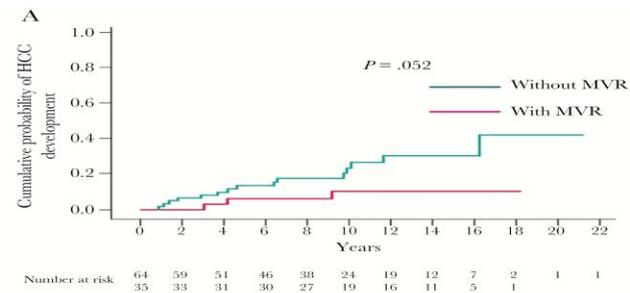
- 48-96 semaines
- réponse virologique soutenue 17-43%



Bénéfices du traitement par IFN : en terme de complications sévères

Chez les patients traités par IFN et en RVS, diminution de l'incidence de :

- carcinome hépatocellulaire
- décompensation de cirrhose
- mortalité de cause hépatique
- la transplantation
- tranplantation ou mortalité hépatique
- d'événement indésirable grave



Question 5

A 4 mois, les ALT restent élevées (6N) et la replication Delta persiste (5 log UI/ L).

Quel traitement envisager à 6 mois si cela persiste ?

PEG-Interferon alpha

- 48-96 semaines
- réponse virologique soutenue 17-43%

Nouveaux anti-viraux (essais thérapeutiques)

- Lonafarnib
- Myrcludex
- REP 2139

Nouveaux antiviraux et leur Cible thérapeutique

