

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
MÉDECINE



MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

Hépatites

Karine Lacombe, karine.lacombe@aphp.fr

Anne-Marie Roque-Afonso, anne-marie.roque@aphp.fr

Hépatite virale

Infection systémique par un virus à tropisme hépatique exclusif :
Virus des Hépatites A à E

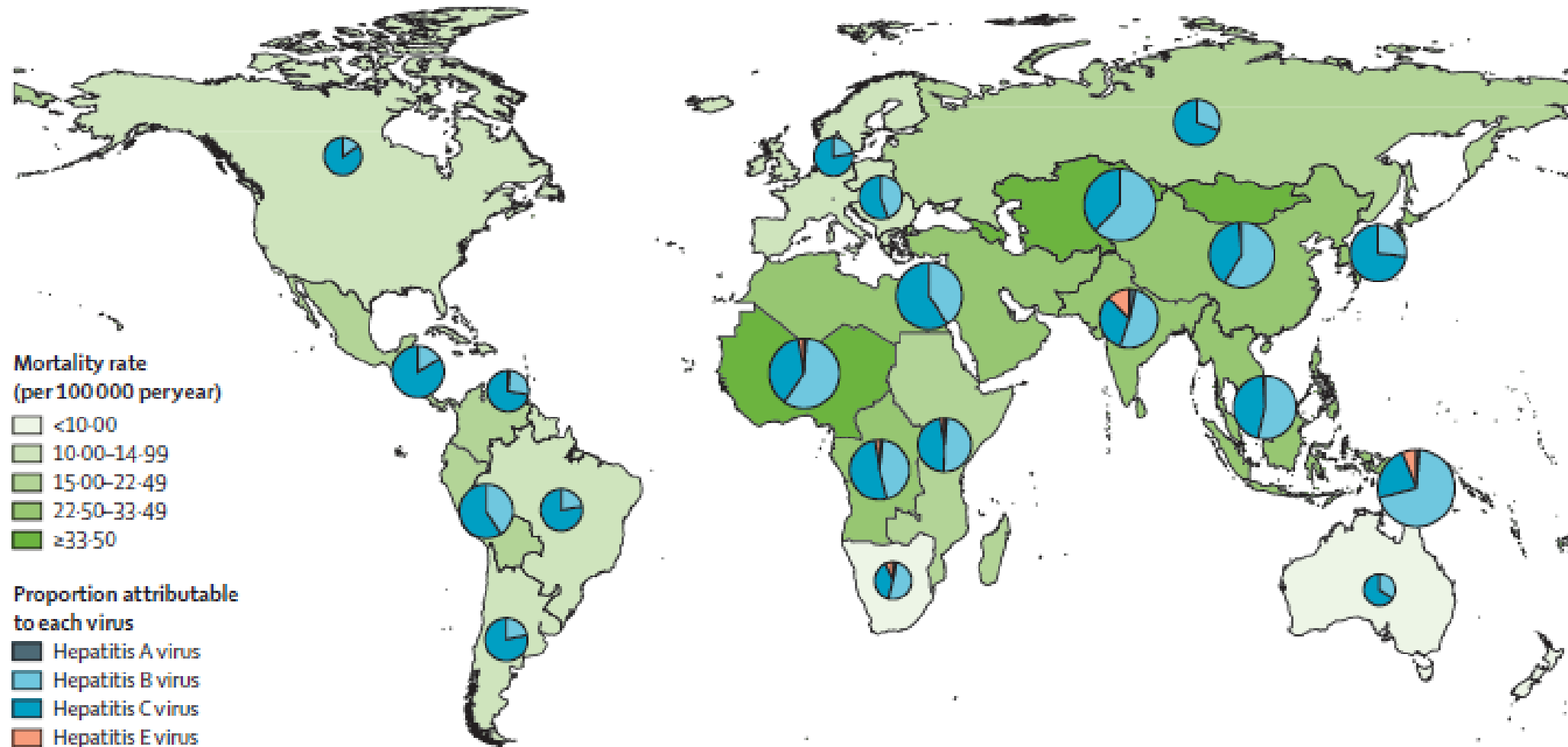
Points communs

- Infection non cytolytique
 - Cytolyse immuno-médiée
- Souvent asymptomatique

Différences

- Modes de transmission
- Fréquence des formes graves
 - Hépatite fulminante /Infection chronique
- Stratégie
 - Diagnostique
 - Préventive
 - Thérapeutique

Part des différents virus dans la mortalité par hépatite virale

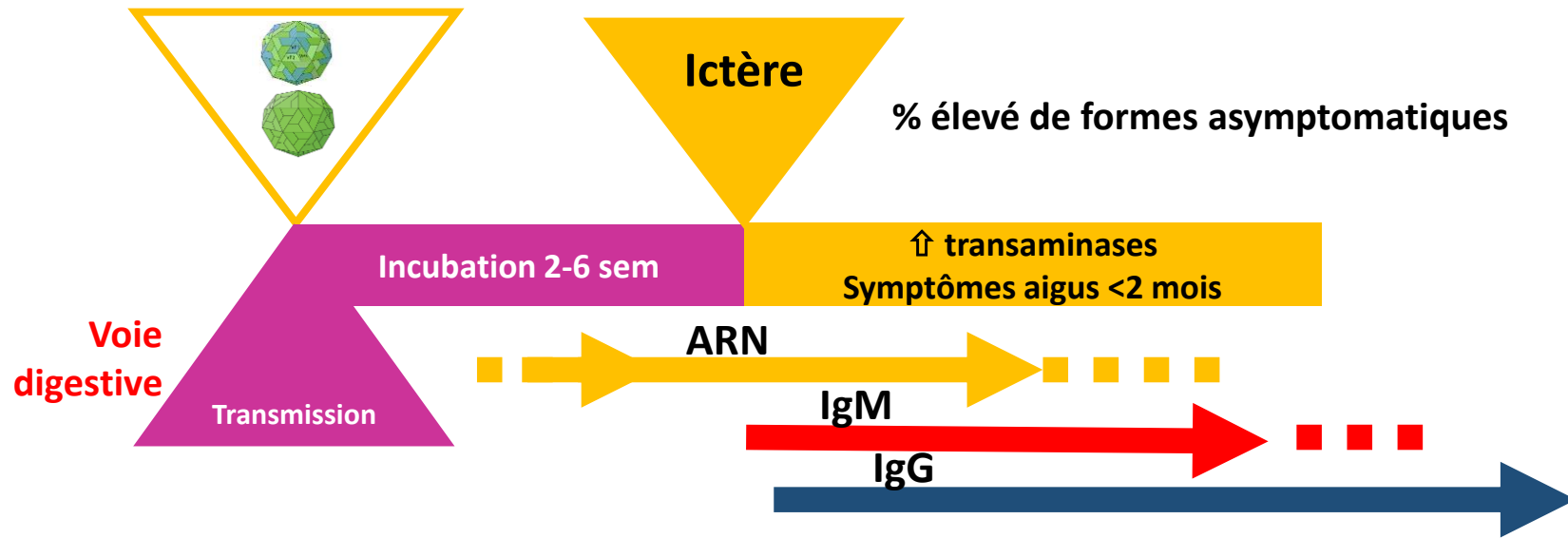


Hépatites à transmission entérique

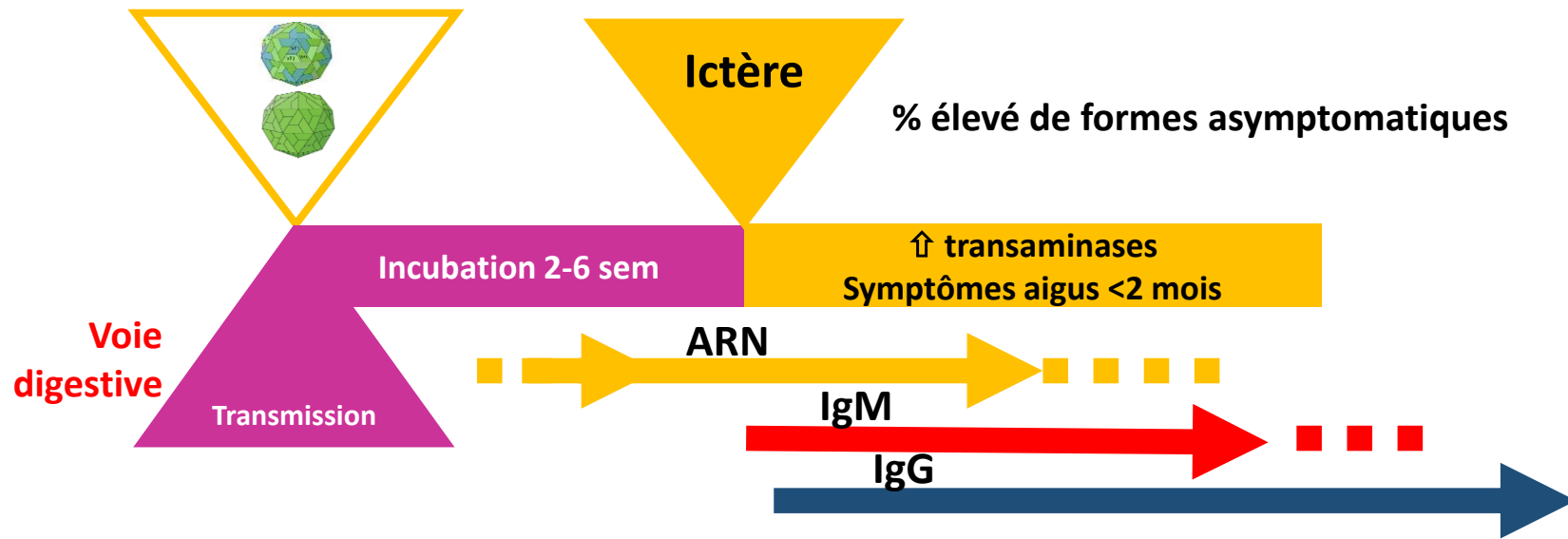
Virus des Hépatites A&E

- Virus nus, résistants dans l'environnement et au pH acide de l'estomac, excrétés dans les selles ⇒ **transmission entérique**
- Transmission dès la phase d'incubation
- Première cause d'hépatite virale **aiguë** dans le monde
- Infection souvent asymptomatique
- Pas d'infection chronique pour le VHA
- Infection chronique rare pour le VHE (uniquement l'immunodéprimé)

Virus des Hépatites A&E



Virus des Hépatites A&E

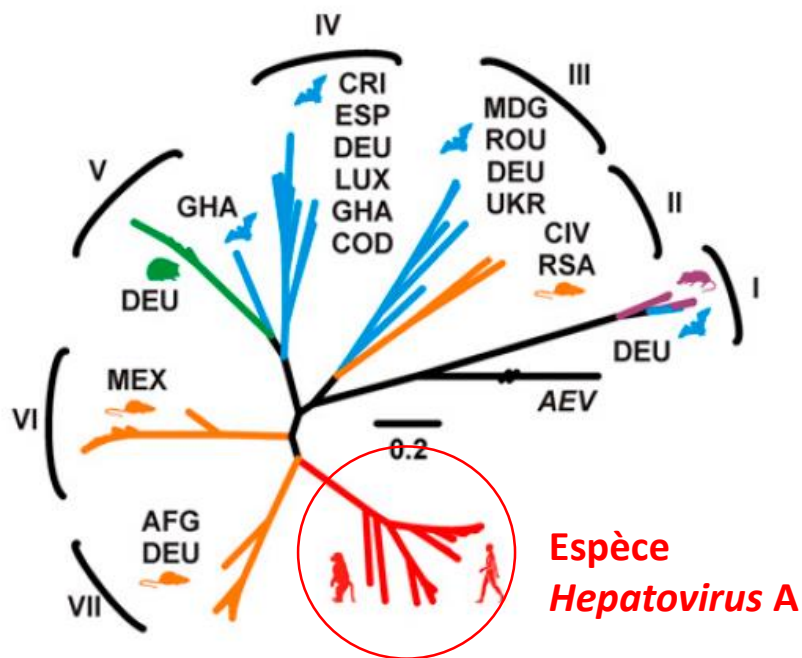


- Symptômes contemporains de la réponse immune adaptative
⇒ **Diagnostic** : IgM en cas d'hépatite aiguë (=élévation des transaminases)
- ARN? : VHA si forme atypique; VHE si risque d'infection chronique

Le virus de l'hépatite A

Virus à ARN+ strictement humain

- *Picornaviridae*, genre *Hepatovirus*



Isolé et caractérisé en 1973

Cultivable et sans variation antigénique:
1 seul sérotype

⇒ Vaccins commercialisés dès les 90s

Diversité génétique sans impact sur les formes cliniques ou les modes de transmission

⇒ Outil pour tracer les chaînes de contamination

Hépatite A: transmission et prévalence

Transmission entérique féco-orale

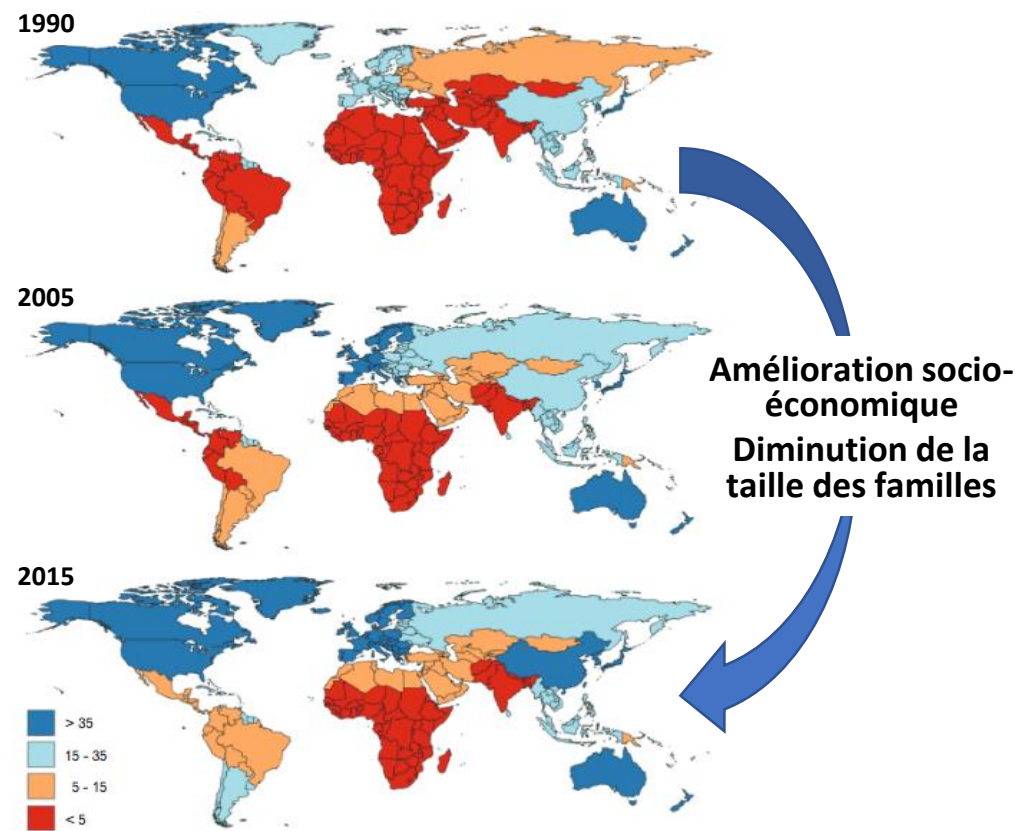
« Mains sales »



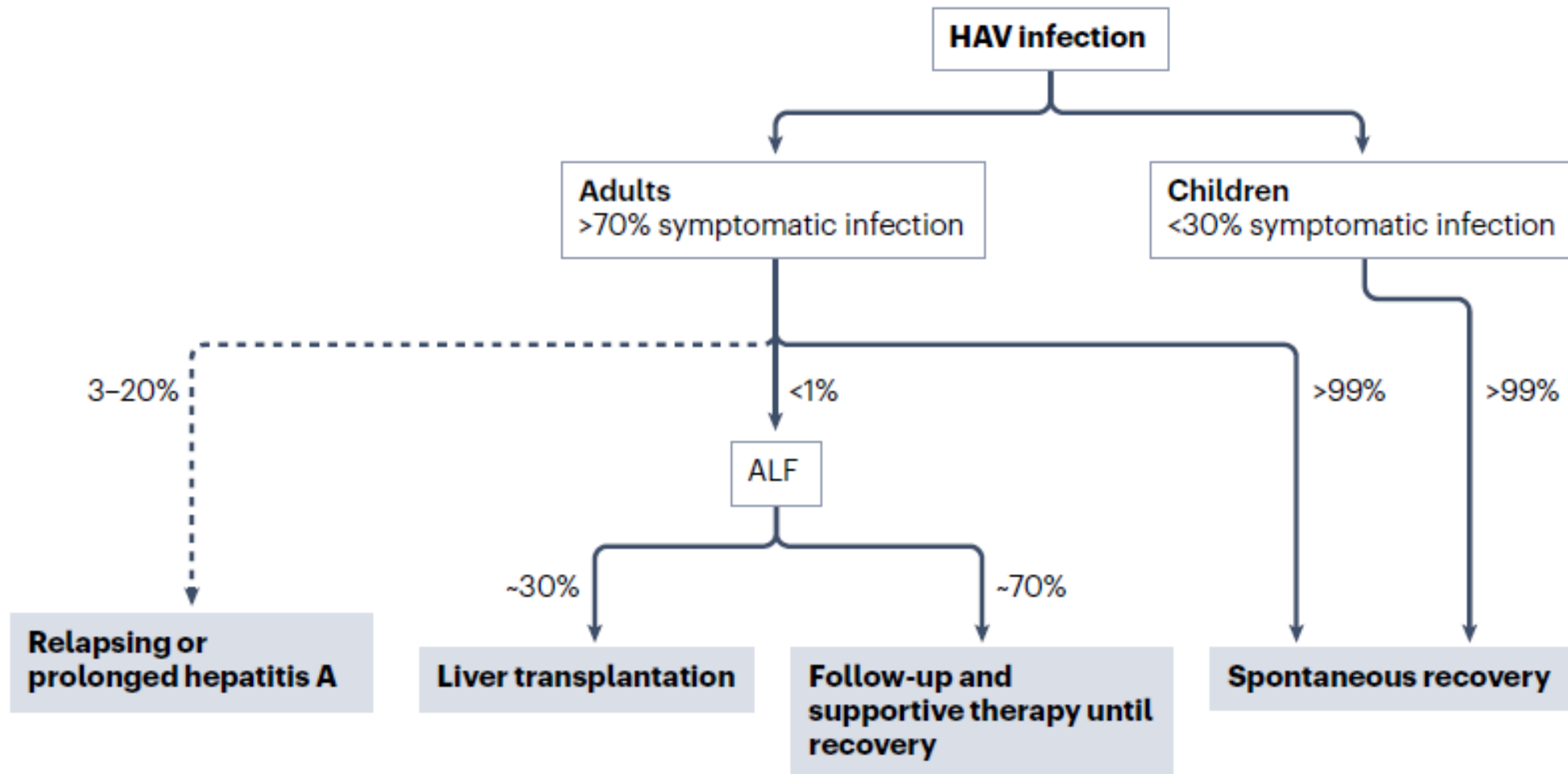
Transmission alimentaire:
<20% en Europe



Evolution de la prevalence



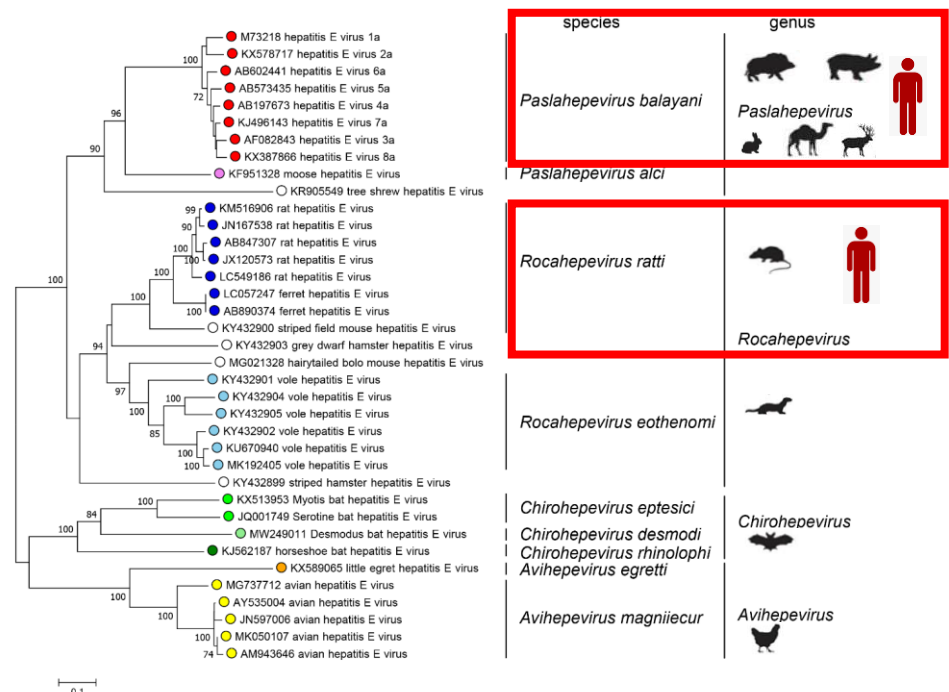
Evolution clinique de l'hépatite A



Le virus de l'hépatite E

Virus à ARN+ humain et zoonotique

⇒ *Hepeviridae*, sous-famille *Orthohepevirinae*



species	genus
<i>Paslahepevirus balayani</i>	<i>Paslahepevirus</i>
<i>Paslahepevirus alici</i>	
<i>Rocahepevirus rattii</i>	<i>Rocahepevirus</i>
<i>Rocahepevirus eothemomi</i>	
<i>Chirohepevirus eptesici</i>	<i>Chirohepevirus</i>
<i>Chirohepevirus desmodi</i>	
<i>Chirohepevirus rhinolophi</i>	
<i>Avihepevirus egretti</i>	
<i>Avihepevirus magniiecur</i>	<i>Avihepevirus</i>

Caractérisé en 1983

Difficilement cultivable mais propriétés d'homodimérisation de la protéine de capside

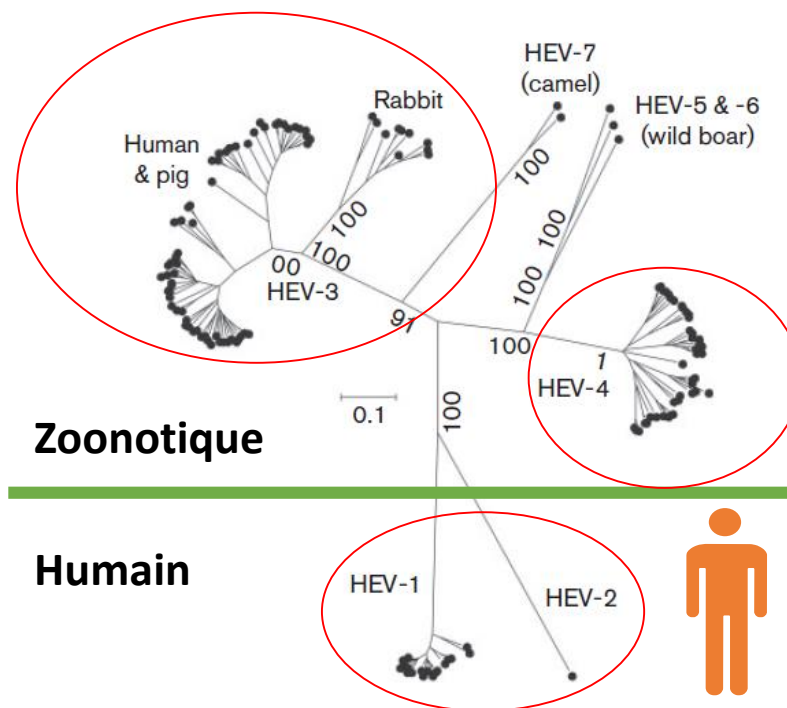
⇒ Développement de vaccins VLP

La diversité génétique impacte les formes cliniques et les modes de transmission

⇒ *Paslahepevirus balayani* et *Rocahepevirus rattii* inclut des genres pouvant infecter l'homme

Le virus de l'hépatite E

- *Paslahepevirus balayani*
 - 8 génotypes
 - HEV1&2 : strictement humains
 - HEV3&4 : zoonotiques



Zoonotique

Humain

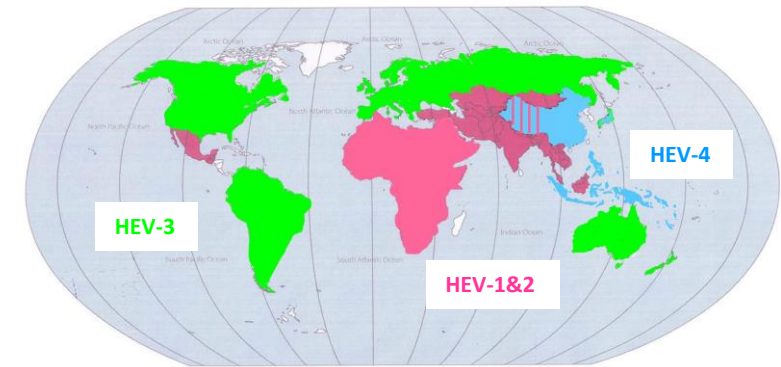


- *Rocahepevirus ratti*
 - génotype C1: zoonotique

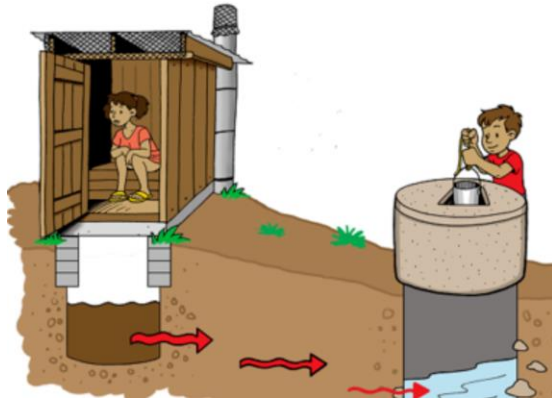
Rocahepevirus ratti



Hépatite E: transmission



Zones hyper-endémiques : PED



HEV 1&2

Transmission féco-orale

20M d'infections/an
3M symptomatiques

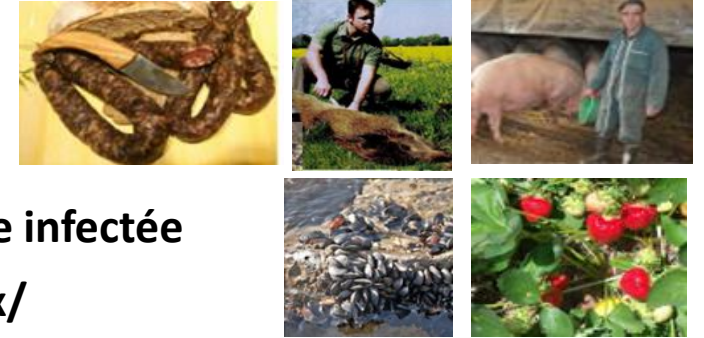
Hépatite fulminante chez la femme enceinte

Pays développés

HEV 3&4

Transmission zoonotique

- Consommation de viande infectée
- Contact avec les animaux/
Exposition environnementale

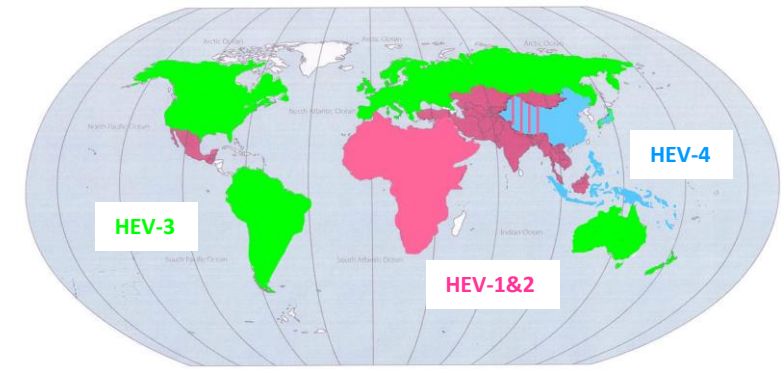


Transmission transfusionnelle

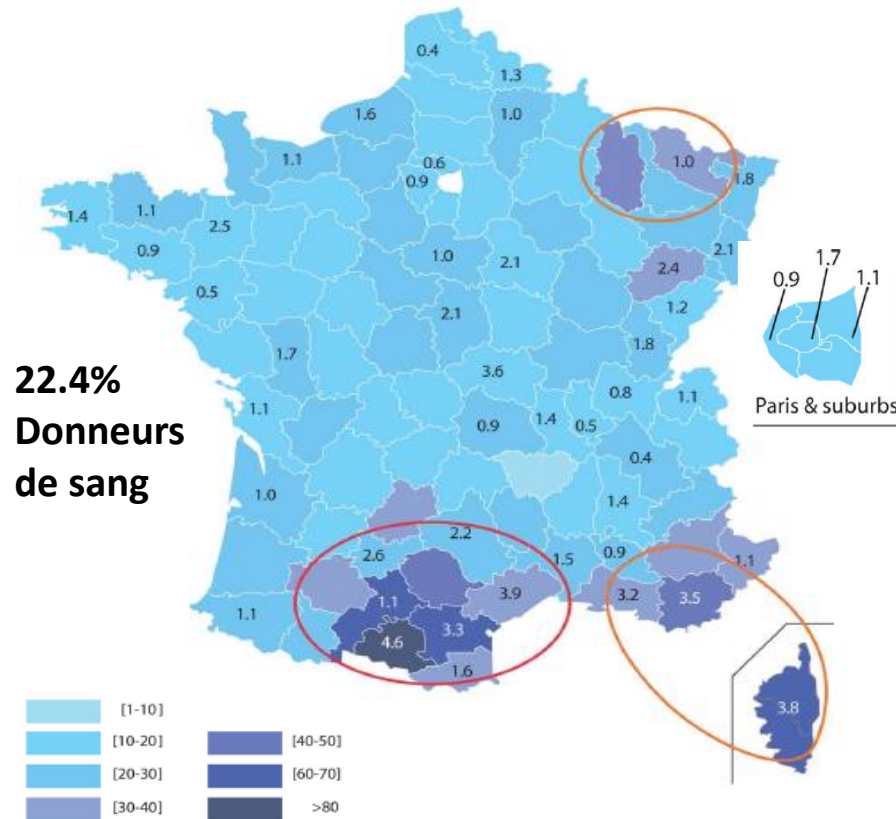


Infection chronique chez l'immunodéprimé

Hépatite E: transmission



Séroprévalence en France



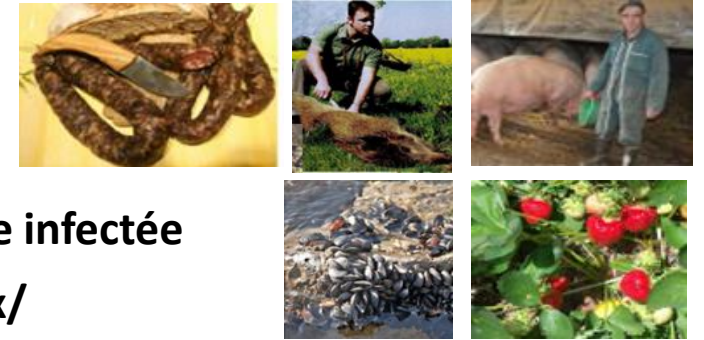
Mansuy Hepatology 2016

Pays développés

HEV 3&4

Transmission zoonotique

- Consommation de viande infectée
- Contact avec les animaux/
Exposition environnementale



Transmission transfusionnelle



Infection chronique chez l'immunodéprimé

Manifestations cliniques post hépatite aigue

Box 1 | Extrahepatic manifestations associated with HEV infection

Neurological manifestations

- Bell palsy
- Guillain–Barré syndrome*
- Encephalitis*
- Meningoencephalitis*
- Mononeuritis multiplex
- Myelitis*
- Myositis
- Neuralgic amyotrophy*
- Peripheral neuropathy
- Vestibular neuritis

Renal manifestations

- IgA nephropathy*
- Membranoproliferative and membranous glomerulonephritis*

Haematological manifestations

- Aplastic anaemia‡

- Cryoglobulinaemia: mainly observed in association with renal disease
- Haemolytic anaemia‡
- Presence of monoclonal immunoglobulin: importance is uncertain, but it was reported in 25% of individuals presenting with acute hepatitis E in a UK study¹⁵⁵
- Thrombocytopenia: mainly mild but occasionally severe

Other manifestations

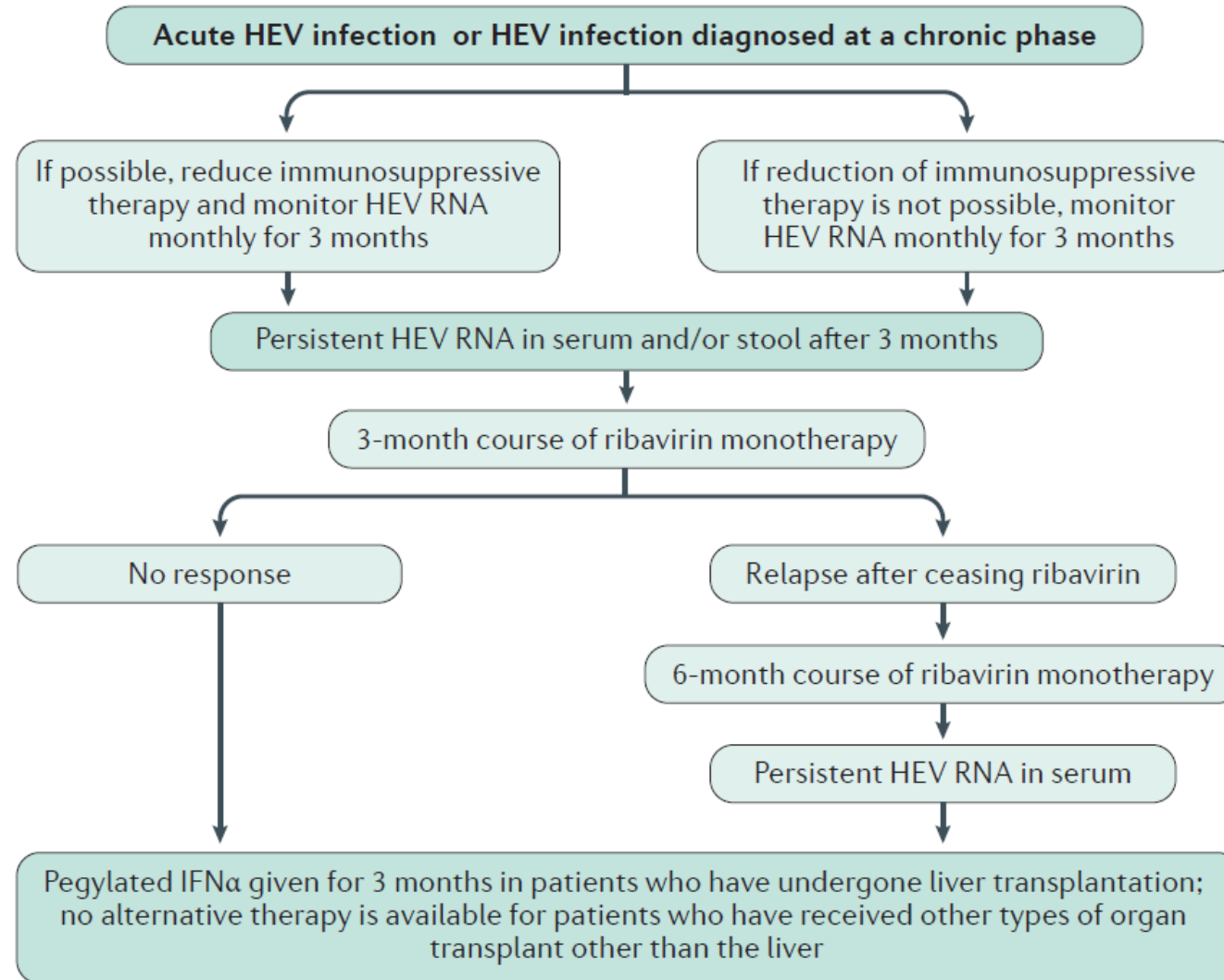
- Acute pancreatitis: mild pancreatitis detected in 55 cases worldwide so far; associated with HEV1 infection only
- Arthritis‡
- Autoimmune thyroiditis‡
- Myocarditis‡

HEV, hepatitis E virus; IgA, immunoglobulin A. *Good evidence to support a causal role for HEV and these associated conditions exists. ‡Case reports only.

Conduite clinique et thérapeutique

- IgM anti-VHE = marqueur d'infection aiguë: pas de traitement en absence d'immunodépression
- Si hépatite clinique / biologique chez patient immunodéprimé: rechercher directement l'ARN-VHE dans le sang et les selles (utilisé dans les selles surtout comme marqueur sous traitement par ribavirine)
- Faire bilan hépatopathie (fonction hépatique, évaluation de la fibrose si hépatite E chronique)

Attitude thérapeutique à la phase chronique chez le patient immunodéprimé



Hépatites A&E: Prévention non médicamenteuse

A&E: Prévention du risque fécal

- Hygiène personnelle
 - Lavage des mains
- Hygiène collective
 - Eau potable
 - Traitement des eaux usées
 - Elimination appropriés des matières fécales humaines
- Sécurité alimentaire
 - Recommandations aux voyageurs sur les risques entériques



E: Prévention du risque zoonotique

- Sécurité alimentaire
 - Cuisson à cœur des aliments destinés à être consommés cuits
 - étiquetage des produits à base de foie cru de porc depuis 2009



- Exposition professionnelle
 - Animaux vivants ou carcasses
 - Hygiène personnelle et collective
 - EPI appropriés : gants, bottes



Maitrise du risque transfusionnel

Hépatite A

- Pas de dépistage des donneurs
- DGV sur le plasma destiné au fractionnement

Hépatite E

- Pas de dépistage des donneurs
- Mise à disposition de plasma thérapeutique « VHE free » en 2015
- Depuis mars 2023, il existe un « DGV » VHE comme pour VIH, VHB et VHC

Prévention de l'hépatite A

- Prévention primaire = **vaccination**
- Vaccin inactivé adjuvanté, 2 injections IM espacés au moins de 6 mois
- Considéré comme **non coût-efficace pour les voyageurs et professionnels** exposés dans les pays de faible endémicité (expliquant le non remboursement, sauf si hépatopathie chronique et professionnels exposés par choix politique)
- Est coût-efficace dans les pays à revenus intermédiaires si vaccination infantile selon OMS (recommandé dans 25 pays actuellement)

Les vaccins anti VHA disponibles

Table 2 | Hepatitis A vaccines: inactivated and live attenuated

HAV strain	Trade name	Adjuvant	Manufacturer	Way of administration	Number of doses
Inactivated vaccines					
HM-175	Havrix	Alum hydroxide	GSK	IM	2
CR-326	Vaqta	Alum hydroxide	Merck	IM	2
GBM	Avaxim	Alum hydroxide	Sanofi-Pasteur	IM	2
TZ84	Healive	Alum hydroxide	Sinovac Biotech Co Ltd.	IM	2
LV-8	Weisairuian	Alum hydroxide	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; Zhejiang Pukang Biotechnology; Zhejiang Academy of Medical Sciences	IM	2
YN-5	Veraxim	Alum hydroxide	Shanghai, Wison Bioengineering	IM	2
Live-attenuated vaccines					
H2	Weisairuiji	-	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; Zhejiang Pukang Biotechnology; Zhejiang Academy of Medical Sciences	SC	1
LA-1	HAVAC	-	Changchun Institute of Biological Products; Changchun Changsheng Life Sciences	SC	1

HAV, hepatitis A virus; IM, intramuscular; SC, subcutaneous. Adapted with permission from ref. 2, WHO.

Pistes thérapeutiques VHA

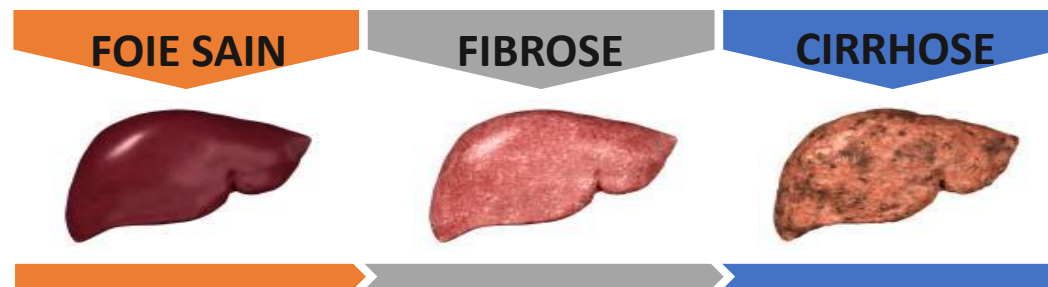
Drug	Results
N-acetylcysteine	Ineffective
Interferon-alpha	In vitro inhibition of viral replication Four patients showed improvement in liver function
Sofosbuvir	"In vitro" HAV RNA decrease
Corticosteroids	Survival improvement in children with fulminant hepatitis Reduction in the risk of prolonged cholestasis
AZD 1480	In vitro reduction in viral replication
Zinc Chloride	In vitro reduction in viral replication
Heme oxygenase-1	In vitro reduction in viral replication

- Attention aux **co-médications hépatotoxiques** (paracétamol)
- **CTC courte durée**: pourrait avoir un bénéfice en cas de symptomatologie importante (prurit +++)
- **Transplantation hépatique** en cas d'hépatite fulminante

Hépatites à transmission parentérale

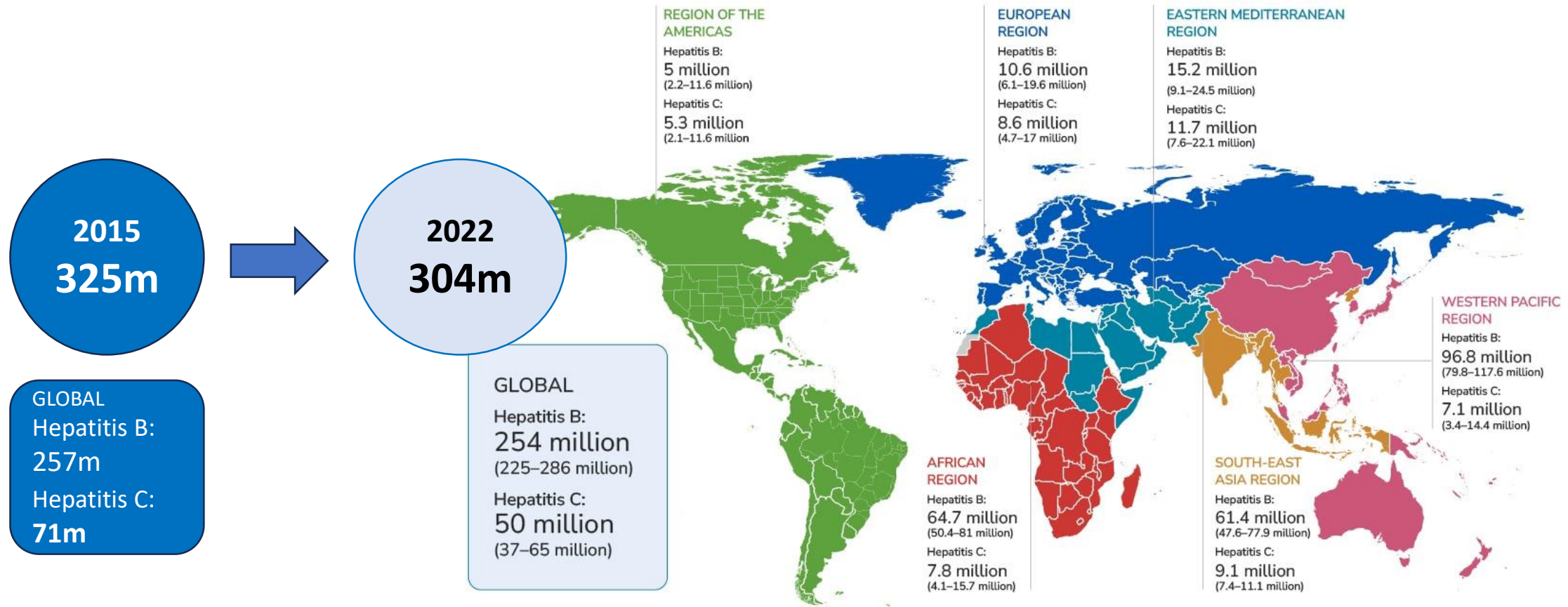
Hépatites B (D) & C

- Virus enveloppés = « fragiles » \Rightarrow **transmission parentérale et muqueuse**
- Infection aiguë le plus souvent asymptomatique
- % variable de passage à la chronicité
- Infection chronique longtemps asymptomatique



\Rightarrow **à dépister pour traiter et éviter la transmission**

Hépatites chroniques B & C: Prévalence globale estimée en 2022 (régions OMS)

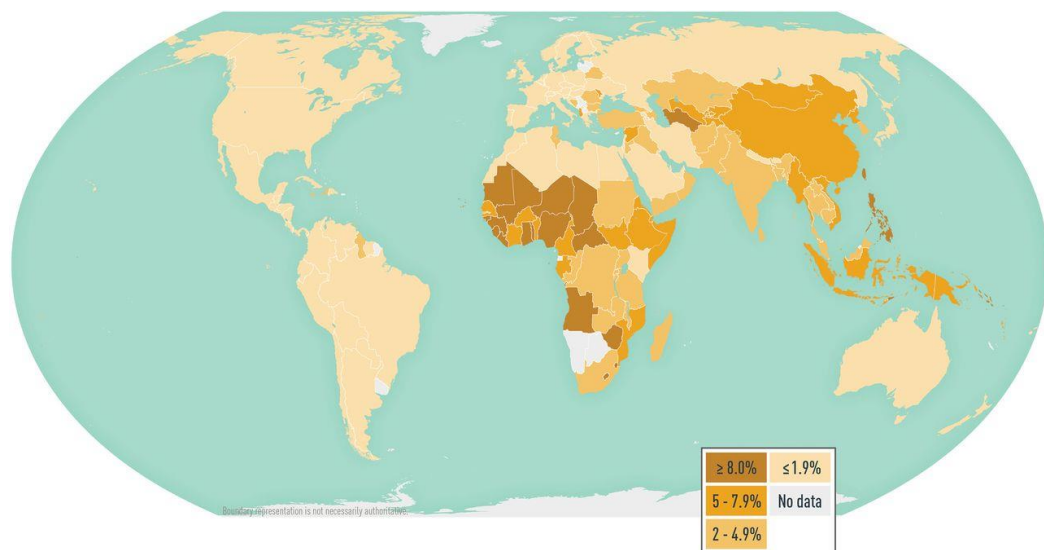


Source: World Health Organization

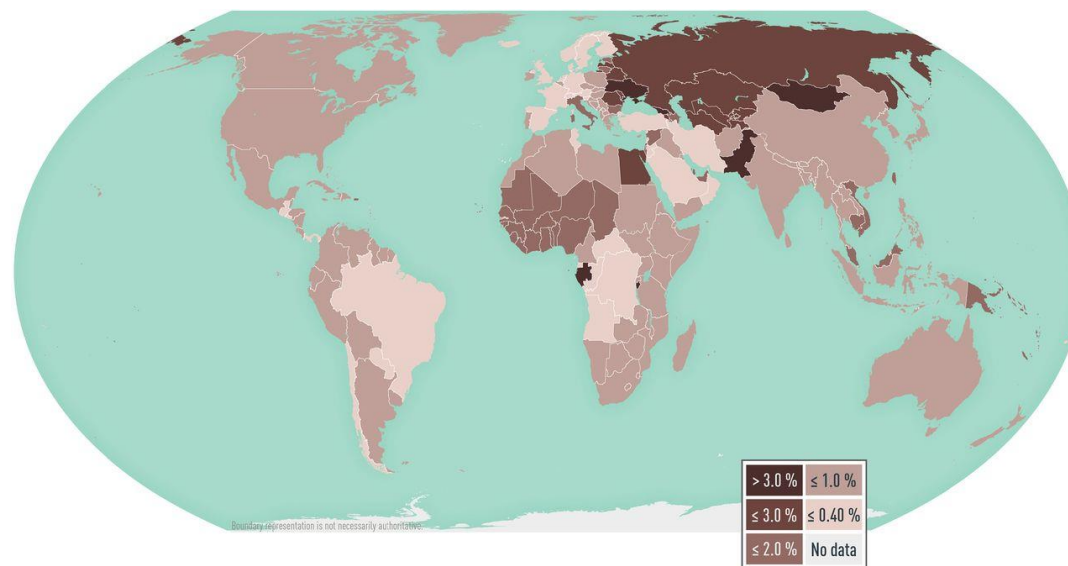
[Global hepatitis report 2024: Action for access in low- and middle-income countries.](#) Geneva: World Health Organization; 2024.

Prévalence des hépatites chroniques par pays

Hépatite B



Hépatite C

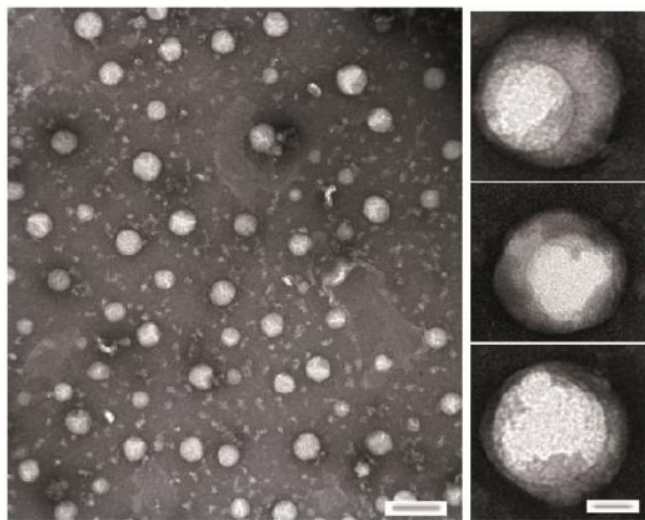


2021 estimates of chronic hepatitis burden. CDA Foundation Polaris Observatory:
<https://cdfound.org/polaris-countries-distribution/>

Le virus de l'hépatite C

Virus à ARN+ strictement humain

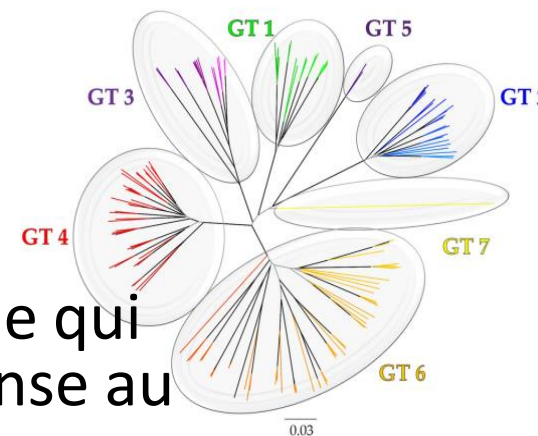
- *Flaviviridae, genre hepacivirus*



- Virions associés à des lipides et des lipoprotéines : lipovirions

Découvert en 1989

- Très difficilement cultivable
- Pas de vaccin



Une diversité génétique qui n'impacte plus la réponse au traitement

Un cycle viral strictement cytoplasmique sans latence
⇒ éradication possible

Hépatite C: Transmission

Transmission

- Sang
 - Transfusion avant 1990
 - Usage de drogues IV ou pernasale
 - Réutilisation ou stérilisation inadéquate de matériel médical
- Muqueuse
 - Pratiques sexuelles à risque (Homosexuels masculins = HSH)
- Transmission mère-enfant au moment de l'accouchement
 - Risque augmenté en cas de VIH+

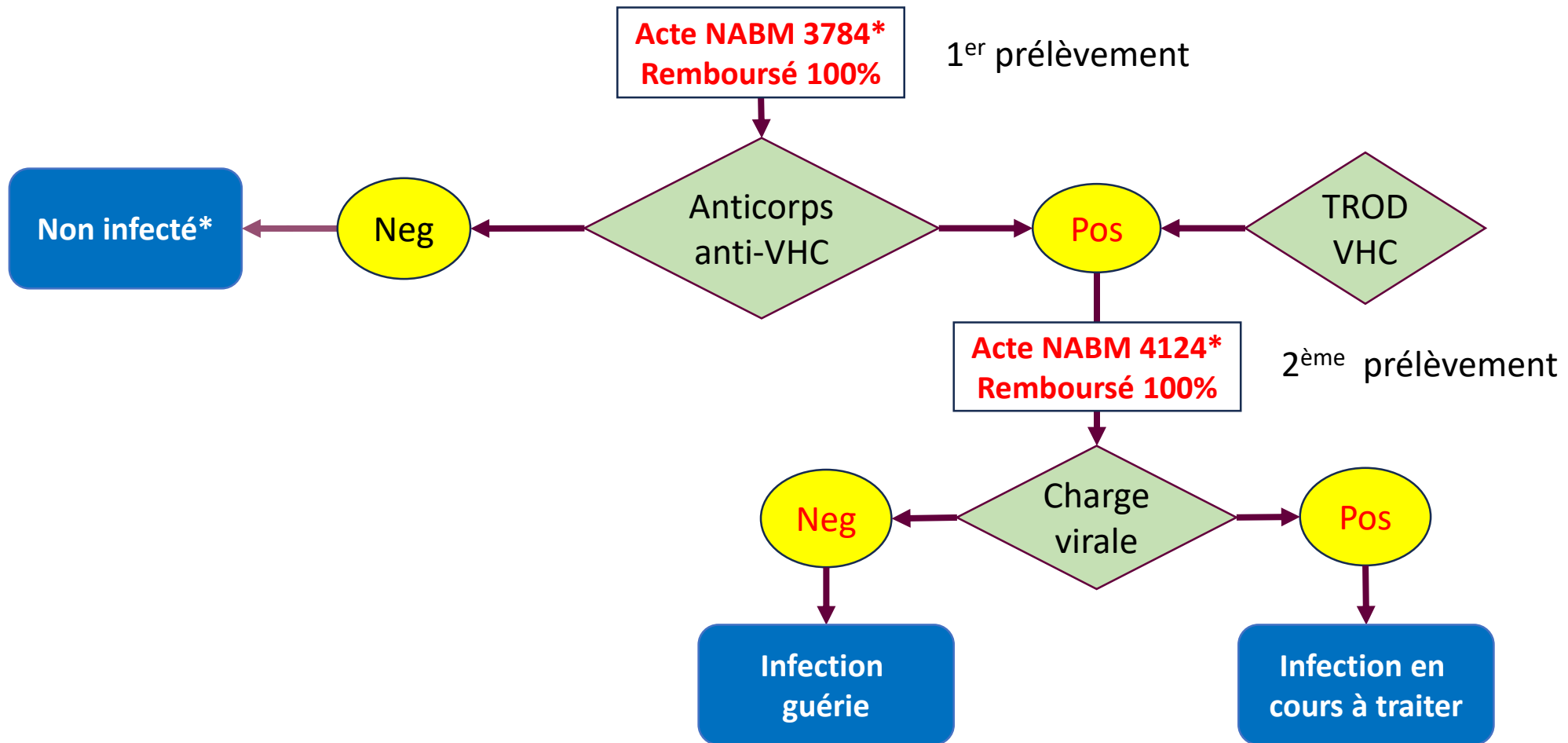
Populations à risque à dépister

- Personnes originaires de zones de forte prévalence
- Transfusés et toxicomanes
- Population carcérale
- Soins dans des pays de forte endémie
- Communauté homosexuelle masculine, notamment VIH+
- Enfants de mère VHC+

Hépatite C: Prévention

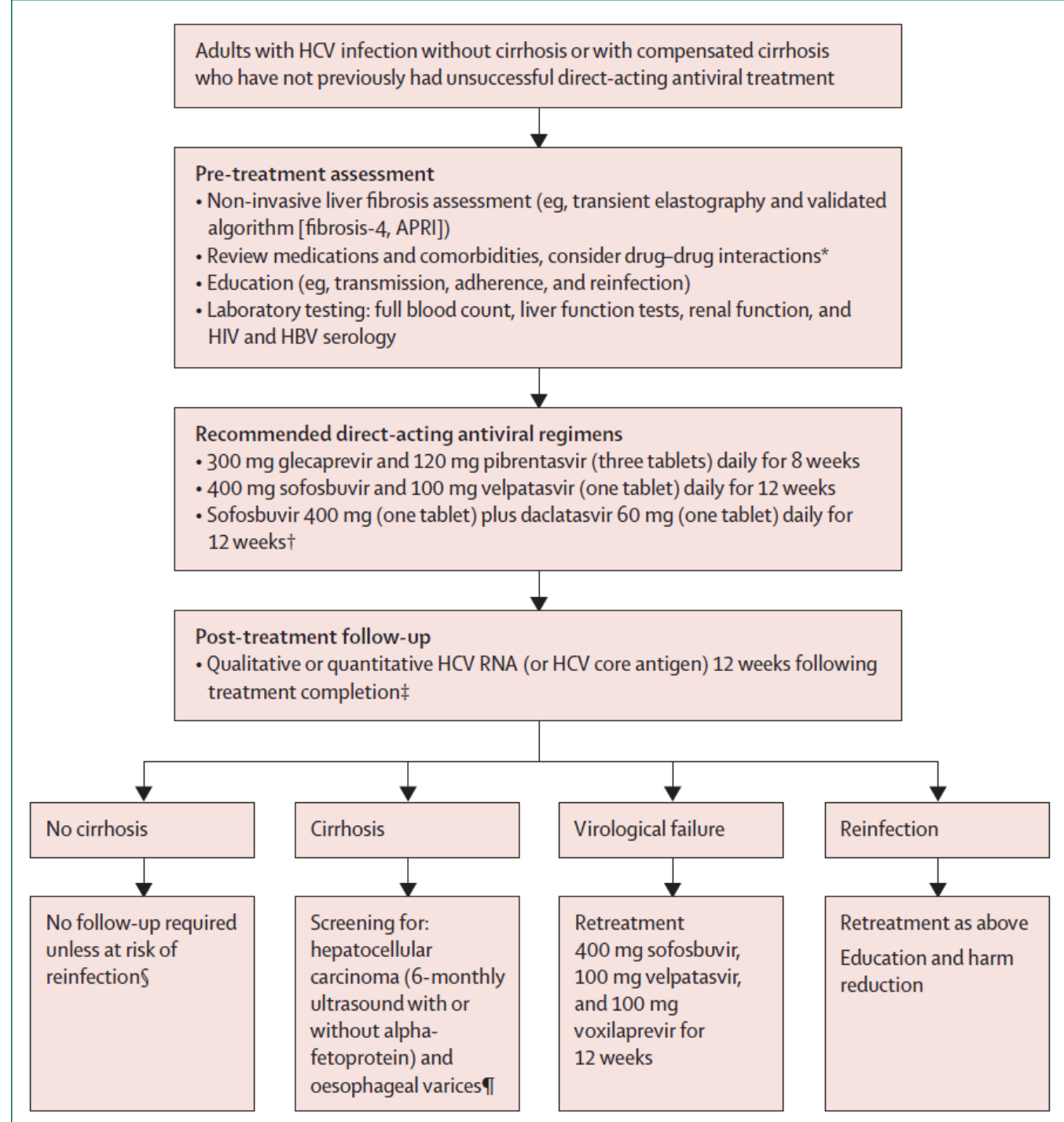
- Limiter la transmission
 - Lutter contre IST et toxicomanie : Préservatifs/réduction des risques pour les PWID notamment échange de seringues
 - Sécuriser les soins (surtout dans les PED): matériel à usage unique++
 - Sécuriser le don du sang et d'organes: Dépistage des donneurs et "DGV" sur le don
- Dépister pour traiter
 - Populations à risque : Dépistage de proximité (TRODs)
 - Traiter toutes les infections virémiques ⇒ diminuer le réservoir

Hépatite C : Algorithme de dépistage



*Décision du 4 octobre 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, JO du 11/01/2019, texte 18

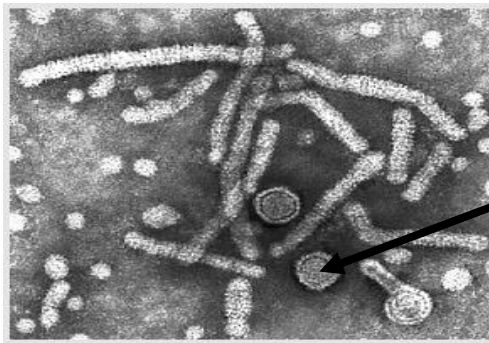
Conduite thérapeutique



Le virus de l'hépatite B

Virus à ADN partiellement double brin, strictement humain

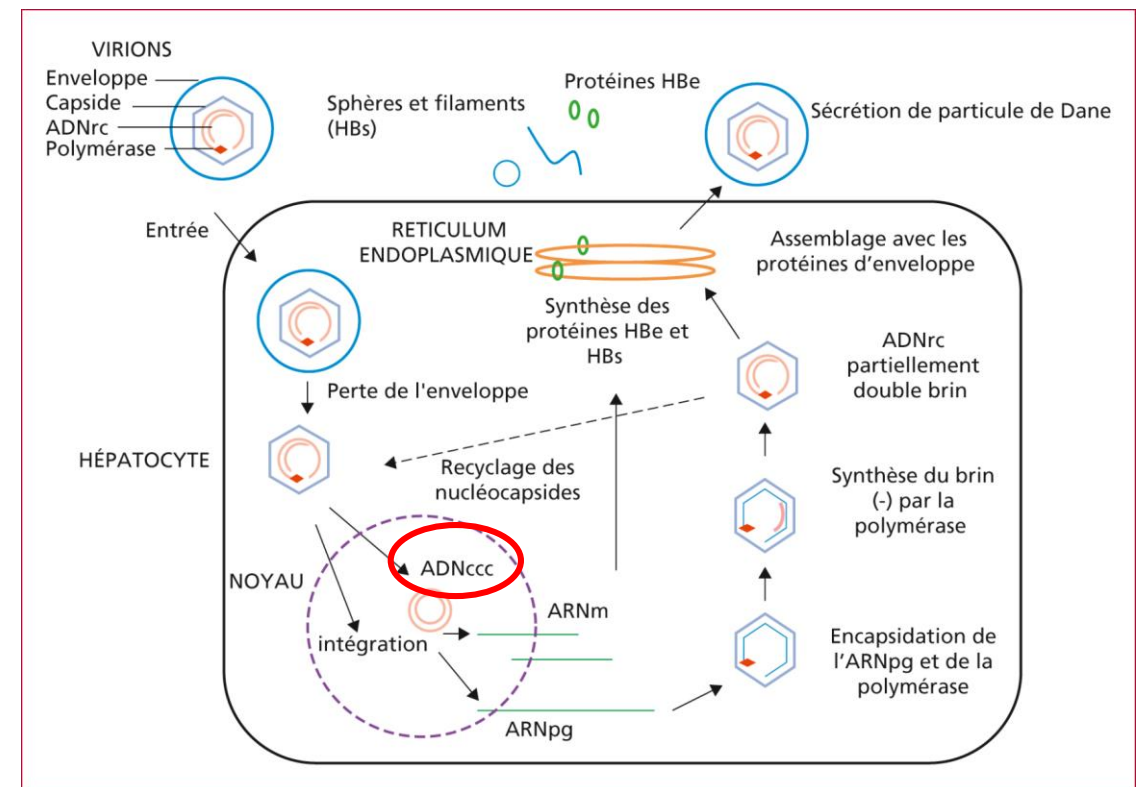
- *Hepadnaviridae*, genre *orthohepadnavirus*



Particule de Dane

- Très difficilement cultivable
- Protéine de surface HBs produite en large excès \Rightarrow 1^{er} vaccin

Un cycle viral avec une forme de latence dans le noyau \Rightarrow persistance et réactivation même après guérison fonctionnelle



Hépatite B: Transmission

Transmission

- Sang et dérivés du sang
 - Transfusion
 - Usage de drogues IV, tatouage ou piercing
 - Réutilisation ou stérilisation inadéquate de matériel médical
- Muqueuse
 - Transmission Hétéro ou homosexuelle
- Transmission mère-enfant
 - Au moment de l'accouchement
 - Transplacentaire (3ème trimestre) si charge virale maternelle élevée
- Transmission horizontale

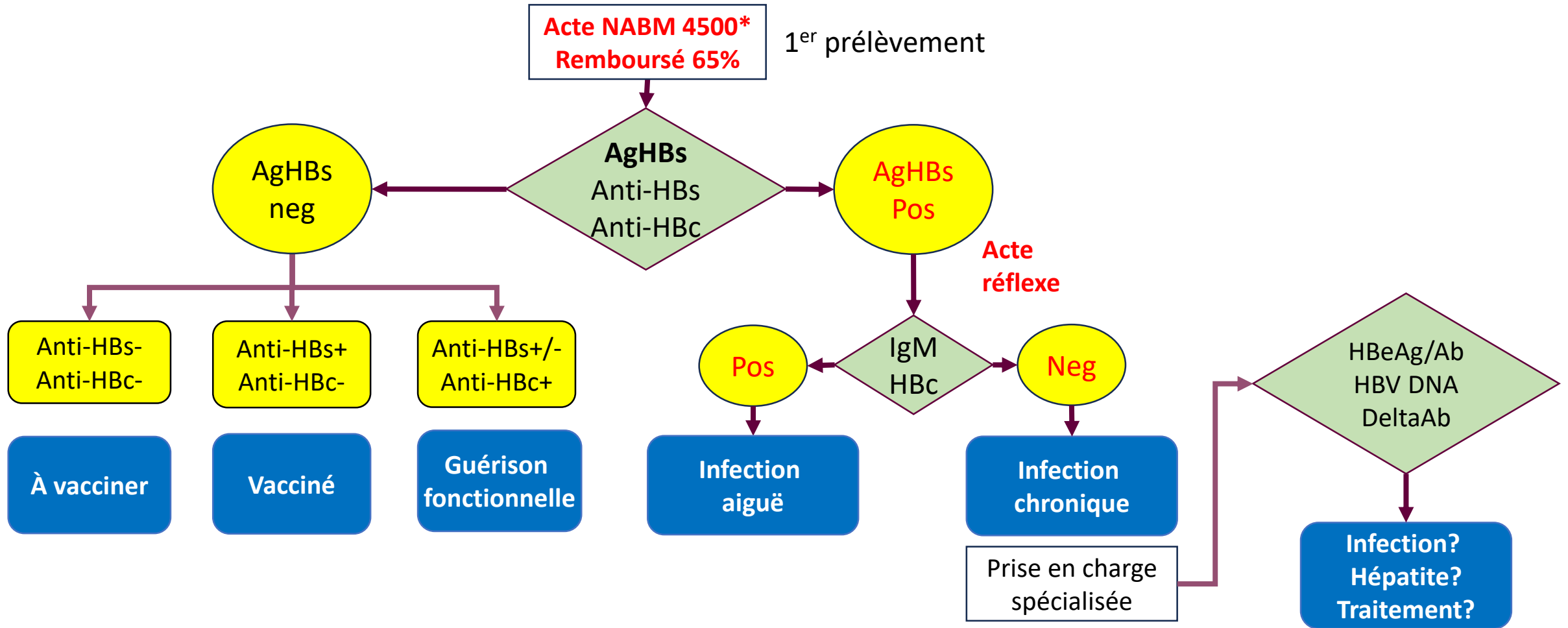
Populations à risque à dépister

- Personnes originaires de zones de forte prévalence
- Transfusés et toxicomanes
- Population carcérale
- Soins dans des pays de forte endémie
- Partenaires sexuels multiples
- 20-50% des infections chroniques dans le monde sont liées à des TME
- Entourage d'un patient VHB+

Hépatite B: Prévention

- Limiter la transmission
 - Lutter contre IST et toxicomanie : Préservatifs/réduction des risques pour les PWID notamment échange de seringues
 - Sécuriser les soins (surtout dans les PED): matériel à usage unique++
 - Sécuriser le don du sang et d'organes: Dépistage des donneurs et "DGV" sur le don
- Dépister
 - Populations à risque pour éventuel traitement
 - Femmes enceintes pour limiter la TME: sérovaccination du nné

Hépatite B : Algorithme de dépistage



*Décision du 4 octobre 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, JO du 11/01/2019, texte 18

Objectifs du traitement du VHB (clinique)

**Contrôle de
l'ADN-VHB**

**Normalisation
des ALT/AST**

**Clairance
Hbe/HBs**

**Apparition
des Ac Anti-
HBs**

**Clairance
cccDNA !!!**

Objectifs du traitement (santé publique)

Amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie

Chez les patients non cirrhotiques

Prévention de la cirrhose

Prévention du CHC*

Chez tous

Régression de la fibrose

Diminution de la transmission materno-fœtale

Traitement des manifestations extra-hépatiques liées au VHB

Prévention des réactivations virales B

Chez les patients cirrhotiques

Prévention du CHC*

Amélioration de la fonction hépatique chez les patients cirrhotiques avec amélioration de l'accès au traitement curatif

Prévention de la récurrence de CHC

*Score Page-B basé sur l'âge, le sexe et les plaquettes

Populations à traiter

3 critères principaux : ALAT, ADN VHB, sévérité de la maladie hépatique

ADN-VHB > 2000 UI/mL
+ ALAT > N
+ Fibrose > F1

Cirrhose

ALAT > 2N
+ ADN-VHB >
20 000 UI/mL

Infection chronique HBeAg+
(ancien tolérance immune)

Age > 30 ans

Infection chronique HBeAg-
Ancien « portage inactif »

Histoire familial de CHC, cirrhose,
signes extra-hépatiques

Options thérapeutiques

Features		
Route of administration		
Treatment duration		
Tolerability		
Long-term concerns		
Contraindications		
Strategy		
Level of suppression		
Effect on liver		
Effect on HBeAg		
Risk of relapse after treatment cessation		
Early stopping rules	Yes	High for HBeAg-negative disease
Risk of viral resistance development	No	Minimal to none ⁴

POSOLOGIE

- Entecavir : 0,5mg/jour si pas d'exposition antérieurs à LAM (1mg/jour sinon)
- Tenofovir: 300mg/jour
- TAF: 10mg/jour
- Peg-Interferon α 2a : 180 μ g/semaine

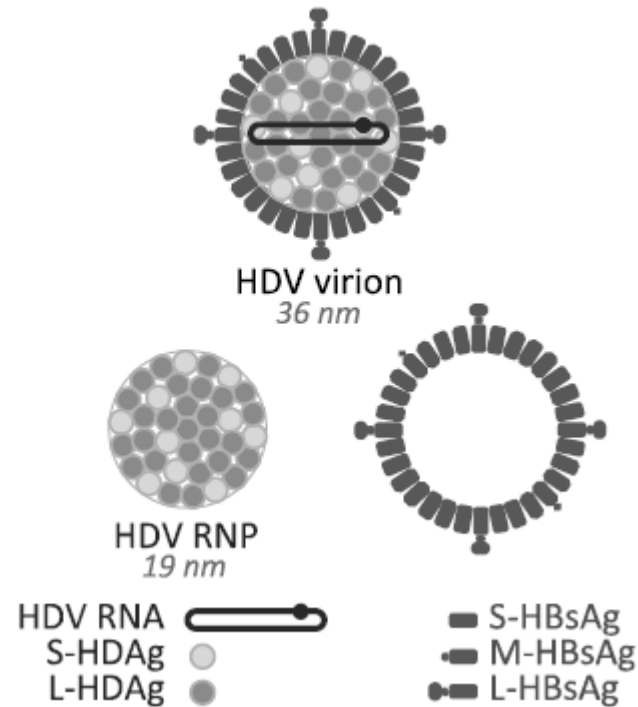
Méthodes de prévention primaire

- Vaccin recombinant adsorbé
- Schéma d'administration: J0, M1 and M6
- Schéma accéléré: 3 injections en 21 jours + 1 injection à un an
- Obligatoire ou recommandé? Dépend des politiques nationales: en France, obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018 pour les nourrissons nés à partir de cette date, sinon obligatoire uniquement chez le personnel exposé professionnellement au VHB
- Si évidence (même sérologie ancienne) d'un taux d'AcAntiHBs > 100UI, pas besoin de revacciner ni faire de dosage ultérieur)
- Prévention non médicamenteuse +++
- Transmission verticale:
 - Traitement des mères par tenofovir si ADN-VHB > 10⁵ UI/mL
 - Sérovaccination des enfants à la naissance
- Transmission sexuelle: préservatifs
- Transmission sang:
 - Matériel à usage unique (usagers de drogue)
 - Précautions universelles d'hygiène en milieu de soins
 - Dépistage ADN des dons du sang

Prophylaxie secondaire après exposition

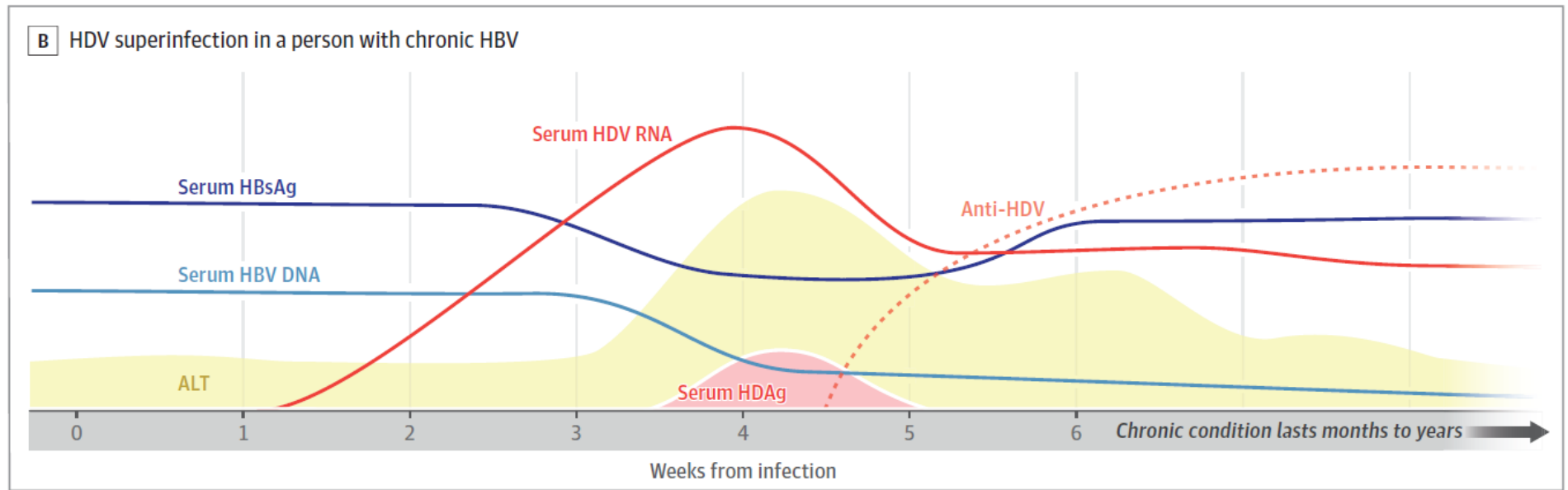
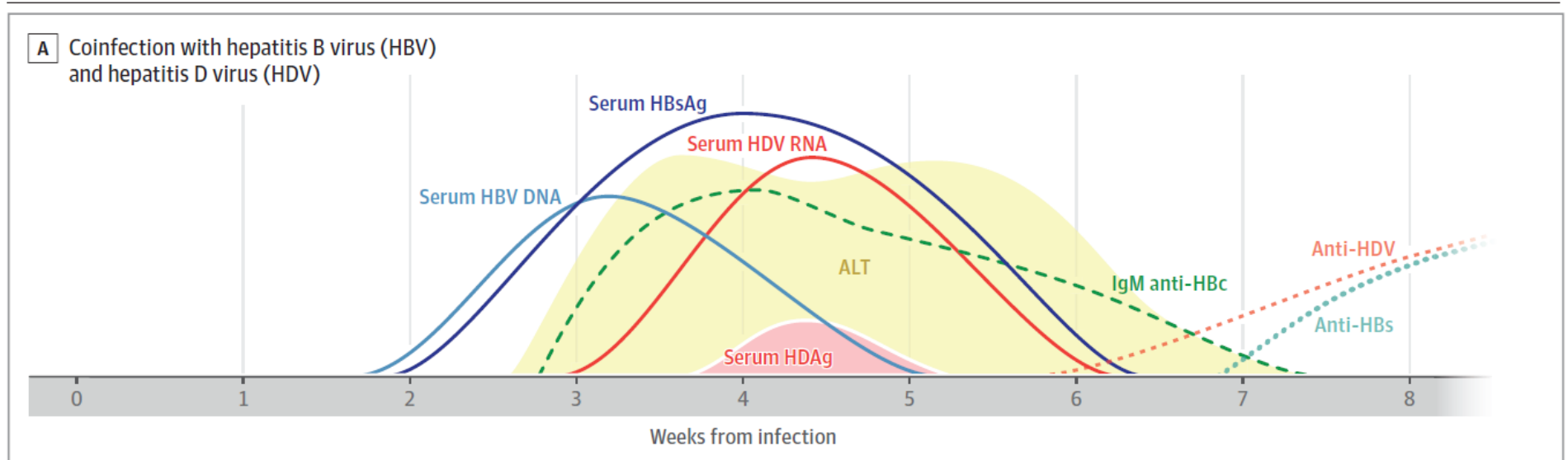
- seulement si patient source connu VHB répliquant
- Règle 0,3% (VIH), 3% (VHC), 30% (VHB)
- Sujet non immunisé: vaccination complète + HBIg dans les 72h
- Sujet immunisé avec Ac AntiHBs<10: rappel vaccinal
- Sujet immunisé avec Ac AntiHBs: rien

Infection Delta: revue rapide



- Virus défectif, le plus petit des virus de mammifères
- Fort taux de clairance spontanée quand acquis en même temps que le VHB, mais risque élevé d'hépatite fulminante.
- Taux faible de clairance spontanée quand acquise après le VHB
- Risque élevé de fibrose sévère et cirrhose
- Prévention : vaccination VHB +++ et mêmes moyens de prévention non médicamenteuses que le VHB
- Bilan préthérapeutique: Ac antiVHD, ARN-VHD, bilan VHB

Evolution clinique et biologique



Principe du traitement de l'hépatite Delta

Figure 1. Algorithm for the evaluation of chronic hepatitis D

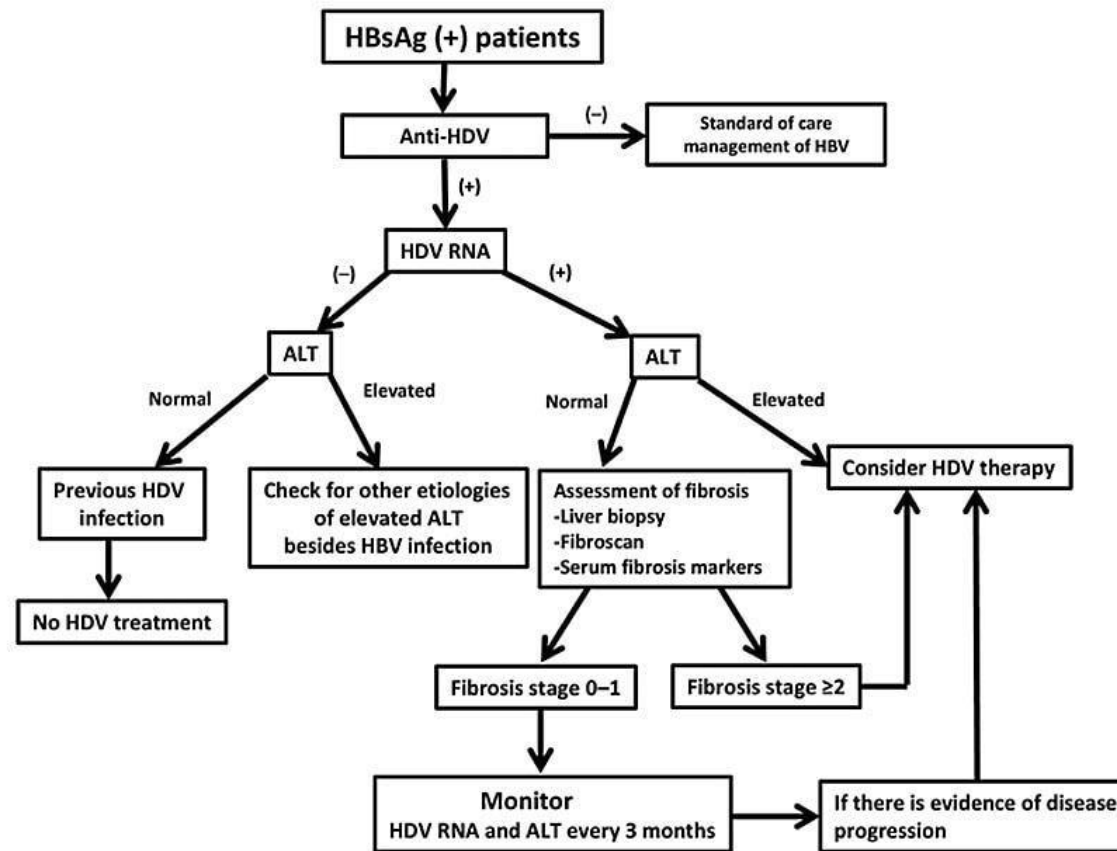
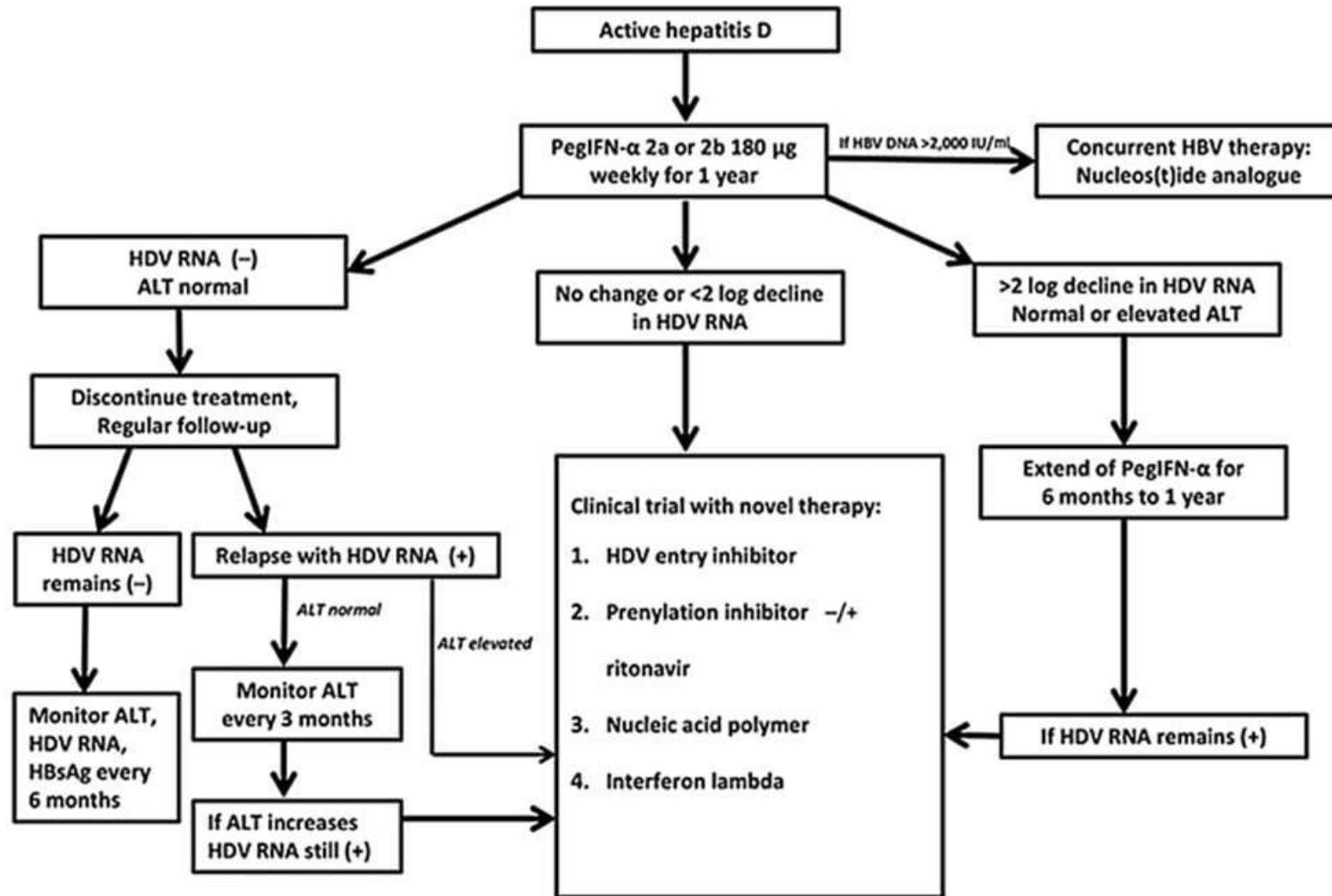


Figure 2. Algorithm for the treatment of chronic hepatitis D



Hépatites virales, en résumé

	Virus et Génome	Transmission	Chronicité	Vaccin	Traitement (oui/non et indications)
A	nu ARN	Entérique féco-orale	NON!	Oui: inactivé	Non
B	Enveloppé ADN	Sexuelle, Parentérale, Périnatale	90% nx-nés 5% adultes	Oui : sous unitaire	Oui : Hépatite chronique et prévention TME Antiviraux directs (rarement INF)
C	Enveloppé ARN	Parentérale Sang	60-80%	Non	Oui : Toute infection virémique Antiviraux directs
D	Enveloppé ARN	Idem VHB	<10% co-infection B 80% sur-infection B	Oui: sous unitaire (VHB)	Oui: Hépatite chronique Myrcludex +/- Interféron
E	nu ARN	Entérique alimentaire	Seulement chez l'immunodéprimé	Pas encore: sous unitaire (Chine)	Oui: Infection chronique uniquement; Ribavirine