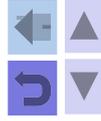




DPC des Médecins du Travail PACA

Infections virales hépatiques

Pr Philippe Colson
philippe.colson@univ-amu.fr



Points abordés :

- **Profils sérologiques VHB**
- **Hépatites B aiguës**
- **Epidémiologie VHC**
- **Nouveaux traitements anti-VHC**
- **Hépatite E**

Evaluation interactive

<https://fr.surveymonkey.com/r/FHBSH3K>



Plan :



Généralités

VHA

VHB

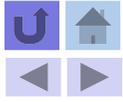
VHC

VHD

VHE

Caractéristiques
Epidémiologie
Clinique
Diagnostic
Traitement

Conclusion



Hépatite: qu'est-ce que c'est ?

Hépatite = tout processus inflammatoire du foie.

Fonctions du foie

▪ Fonction de synthèse

- Hépatocytes élaborent protéines (albumine, protéines de la coagulation...), glucides et lipides, hormones

▪ Fonction de défense

- Hépatocytes
- Cellules de Kupffer (macrophages)

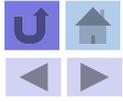
▪ Fonction d'épuration

- Détoxification
- Elimination par la bile vers l'intestin

☞ Insuffisance hépato-cellulaire

- Manifestations: asthénie, ictère, encéphalopathie, angiomes stellaires, hémorragies, infections,...

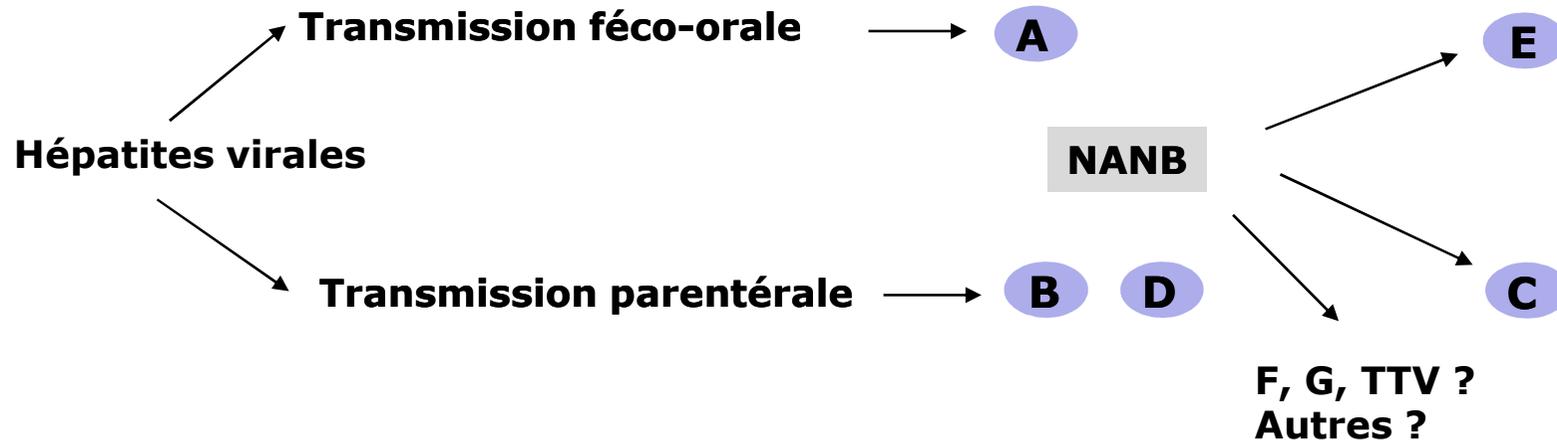


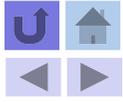


Hépatites virales

Virus des hépatites :

- Découverts entre 1964 et 1989 (25 ans)
- Nommés A – B – C – Delta –E
- Appartiennent tous à des familles virales différentes :
Picornaviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, genre Deltavirus, Hepeviridae
- Virus sphériques à génome ARN (sauf VHB : ADN)
- 'Nus' (VHA et VHE) ou enveloppés (VHB, VHC, 'Agent' Delta)





Hépatites virales



Tableau 1. Facteurs de transmission et profil évolutif des principaux virus hépatotropes

	Transmis-sion féco-orale	Trans-mission parenta-rale	Trans-mission sexuelle	Trans-mission, materno-fœtale	Chronicité	Risque d'hépatite fulminante	Incubation (jours)	Vaccin	Trt curatif	DO
VHA	+++	+	+	≈0	0	± (< 5 %)	15-45	Oui	Non	Oui
VHB	0	+++	+++	+++	+++	+++ (1 %)	30-120	Oui	Oui	Oui *
VHC	0	+++	+	+ augmentée si coinf. VIH	+++	0 (?)	15-90	Non	Oui	Non
VHD	0	+++	++	+	+++	+++ (5 %)	30-45	Non	Oui	Non
VHE	+++	+	0?	≈0	±	++ (< 5 %)	10-40	Oui	Oui	Non

* aiguë



Hépatites aiguës

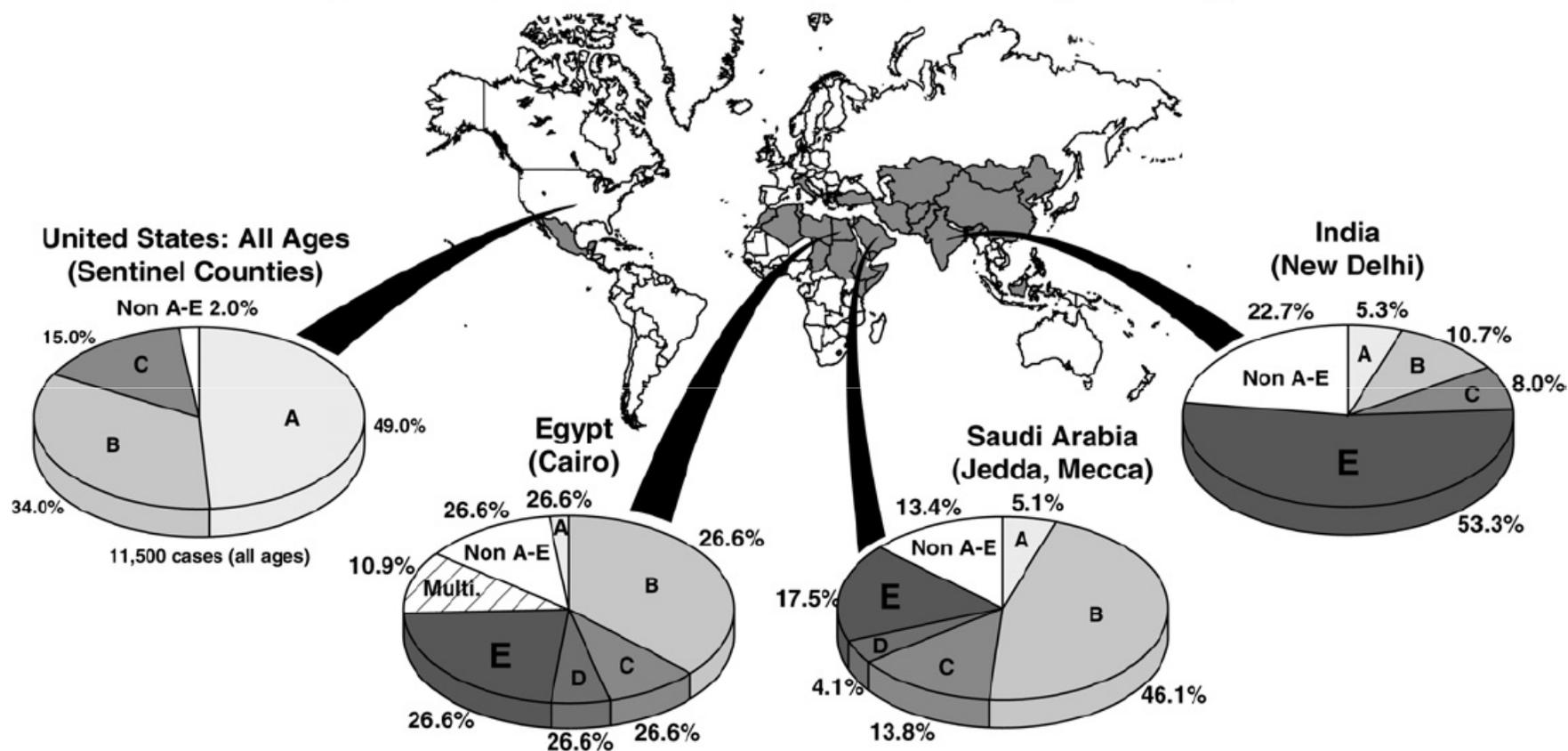
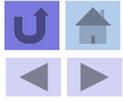


Fig. 1. Geographic distribution of clinically significant hepatitis E and relative importance of hepatitis E virus (HEV) in the etiology of clinical hepatitis among adults in selected regions [25–27].

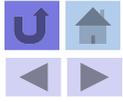
Problème de santé publique +++



Hépatites

Etiologies :

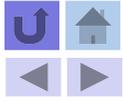
- **Virales : hépatites A, B, C, D, E**
- Autres virus : Herpes Simplex Virus 1 et 2, Human herpes virus 6, cytomégalovirus, Epstein-Barr virus, Varicelle-zona virus,...
- **Toxiques : alcool, champignons**
- **Médicamenteuses** : nombreux +++;
paracétamol,...
- **Autres:**
 - Ex: maladie de Wilson, hépatite auto immune



Hépatites

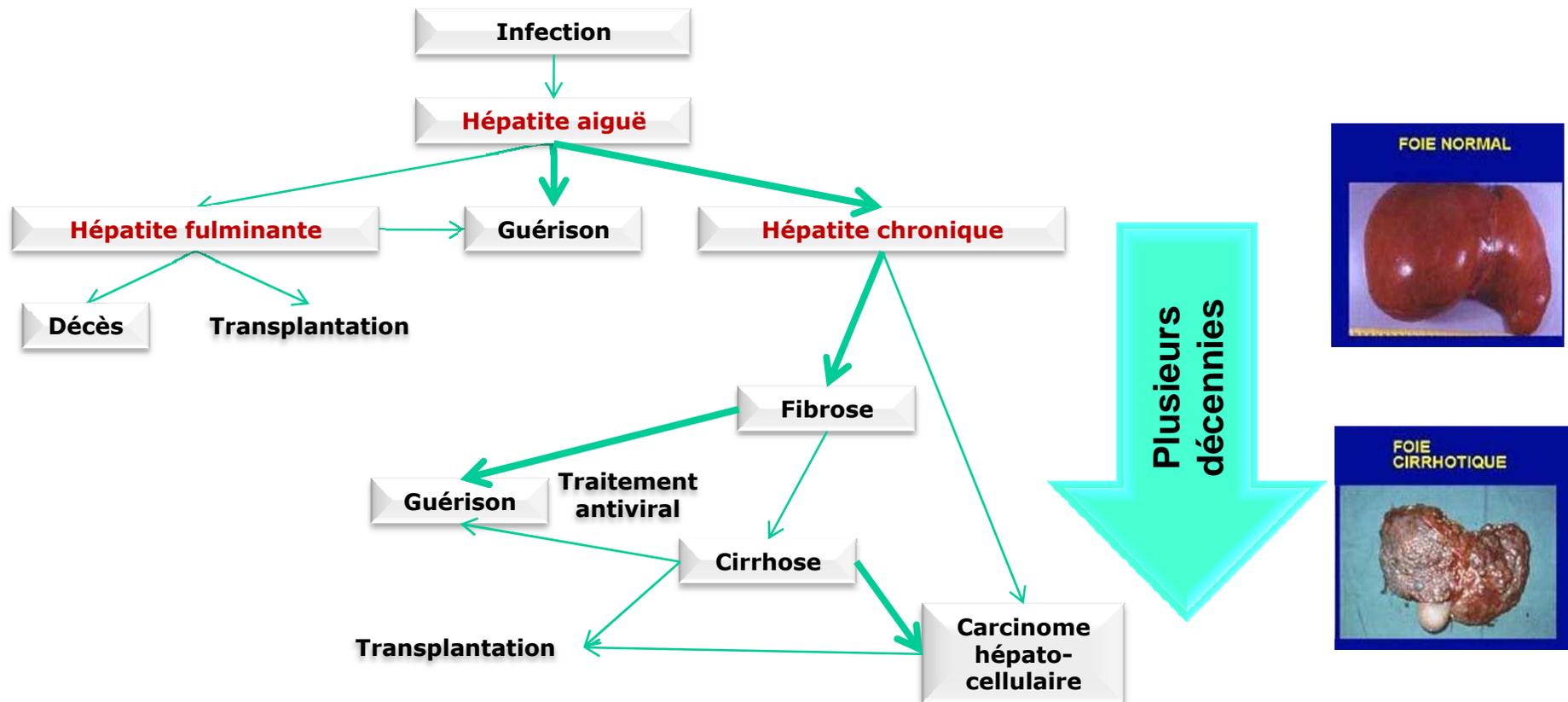
Etiologies :

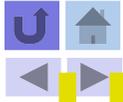
- **Virales** : **hépatites A, B, C, D, E** ; Herpes Simplex Virus 1 et 2, Human herpes virus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Varicelle-zona virus,...
- **Toxiques** : **alcool, champignons** (amanites phalloïdes).
- **Médicamenteuses** : nombreux +++; **paracétamol**, amiodarone, méthotrexate, nutrition parentérale totale, ...
- **Autres:**
 - Infiltration néoplasique massive diffuse du foie
 - Ischémie et état de choc
 - Autres : maladie de Wilson, syndrome de Budd-Chiari, maladie veino-occlusive, hépatite auto immune



Pathogénicité des hépatites virales

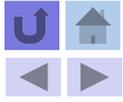
- **Infection (présence du virus) pas toujours associée à hépatite (processus nécrotico-inflammatoire dans le foie)** : fréquence élevée des infections asymptomatiques.
- **Mécanisme** de l'hépatite : destruction hépatocytes liée essentiellement à la **réponse immunitaire** dirigée contre les hépatocytes infectés.





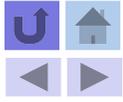
Hépatites virales : pathogénicité

- **Mécanisme de l'hépatite:** destruction hépatocytes
 - Liée essentiellement à la **réponse immunitaire** dirigée contre les hépatocytes infectés
- **Tableaux cliniques** variés:
 - Hépatite **aigüe**
 - Hépatite **fulminante** :
 - signes cliniques d'encéphalopathie + TP < 30% + rapidité d'évolution
 - Environ 30% des hépatites fulminantes restent d'étiologie inexpliquée
 - Hépatite **chronique**
 - Complications/mortalité: **cirrhose/carcinome hépatocellulaire**



Hépatites virales : clinique

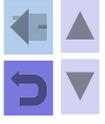
- Fréquemment **A**symptomatique.
- **Symptômes:**
 - Hépatite **fulminante**: encéphalopathie + rapidité d'évolution (< 2 semaines) + TP <30%.
 - Hépatite **aiguë** : asthénie ++, ictère, fièvre, malaise, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hépatomégalie, myalgies, arthralgies.
 - Ictère: coloration **jaune** au niveau cutanéomuqueux; Subictère = ictère conjonctival
 - Décoloration selles, urines foncées, oligurie, ± prurit
 - Hépatite **chronique (> 6 mois)** : asthénie ++, insuffisance hépato-cellulaire (ictère, splénomégalie, érythrose palmaire, angiomes stellaires, ascite,...).



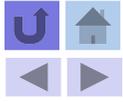
Marqueurs biologiques du foie

Examens biologiques	Cholestase	Cytolyse	Insuffisance hépatique
ALAT, ASAT	↗	↗ ↗	N ou ↗
Bilirubine totale	↗↗	↗	↗
Bilirubine conjuguée	↗↗	N ou ↗	N ou ↗
Phosphatases alcalines	↗↗	N ou ↗	N
Gamma glutamyltransférase	↗	N ou ↗	N ou ↗
Taux de prothrombine	N	N	↘
Albumine	N	N	↘↘

ALAT = ALanine AminoTransferase
ASAT = ASpartate AminoTransferase

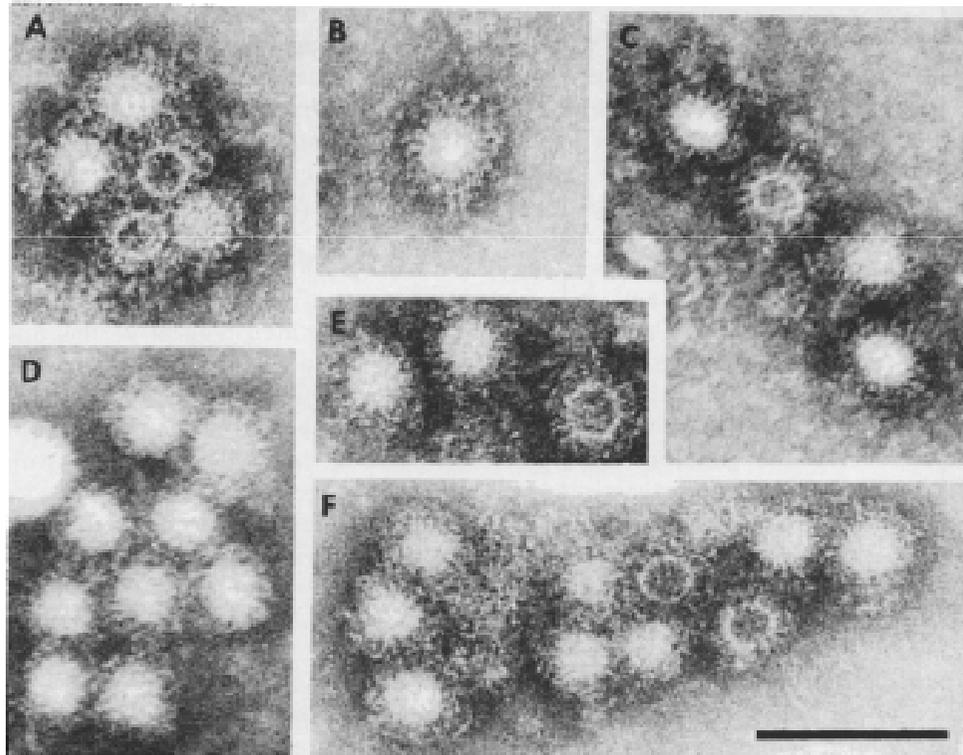


Virus de l'hépatite A (VHA)

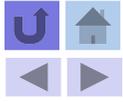


Description/principaux caractères

- Découvert en 1973 par microscopie électronique
- Famille *Picornaviridae*
- Forte résistance dans le milieu extérieur
- **1 seul sérotype**



Feinstone, S. M., A. Z. Kapikian, and R. H. Purcell. 1973. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 182:1026–1028



Epidémiologie

L'homme est le seul réservoir de virus

Transmission :

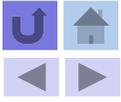
- Directe : interhumaine, oro-fécale, mains sales
- Indirecte : eaux, fruits, légumes, crudités, coquillages souillées
- Usagers de drogue par voie intraveineuse, sexuelle par coït anal

Séro-prévalence :

- Zone tropicale/subtropicale : séroprévalence \approx 100 % à 5 ans
- En zone tempérée : séroprévalence faible : cas sporadiques, familiaux, épidémies dans les collectivités, voyageurs au retour de zone d'endémie (+++)

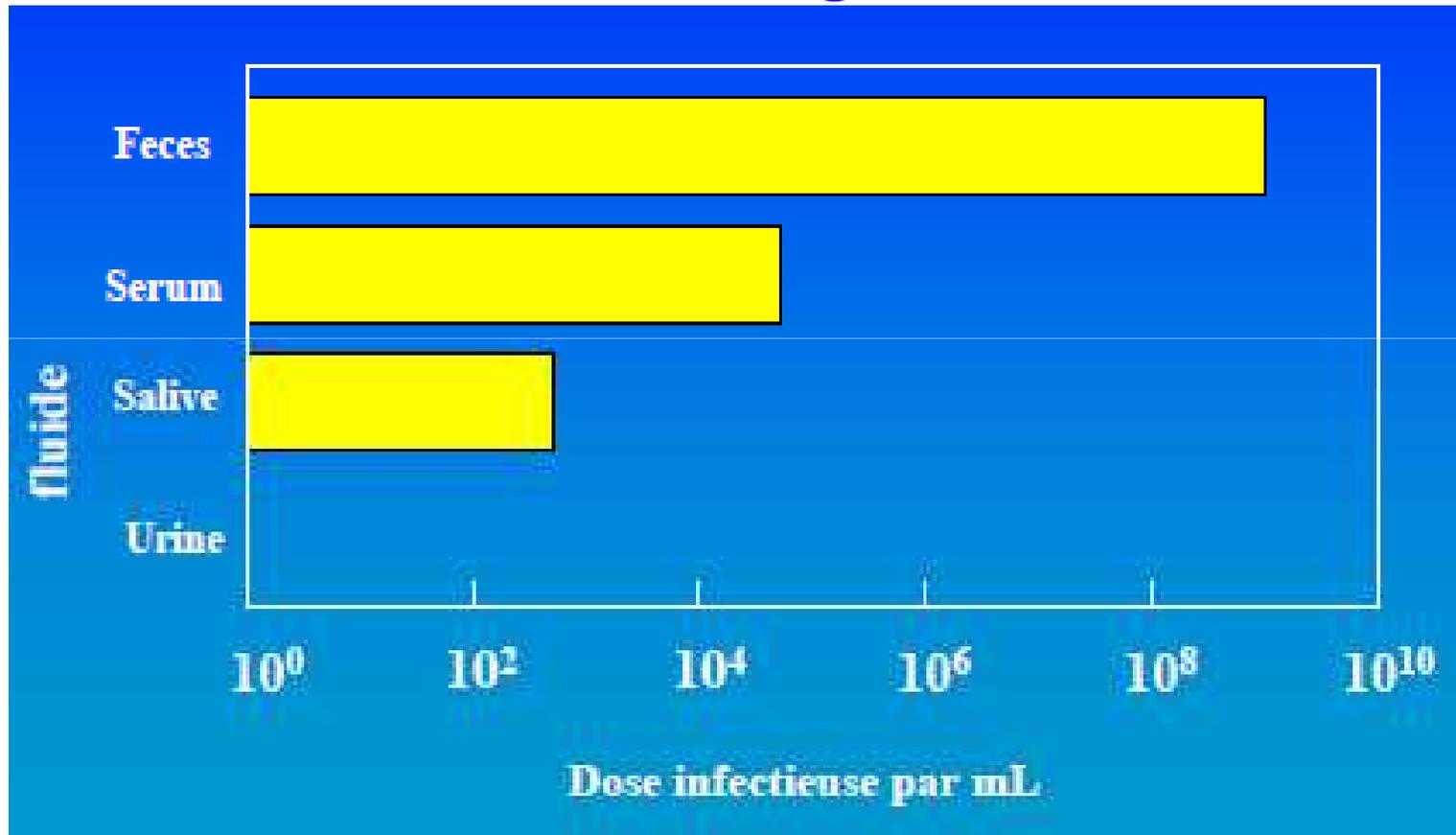
France:

- Prévalence environ 10% (sujets jeunes)
- Nb estimé de cas d'hépatite A : 7 000/an



Epidémiologie

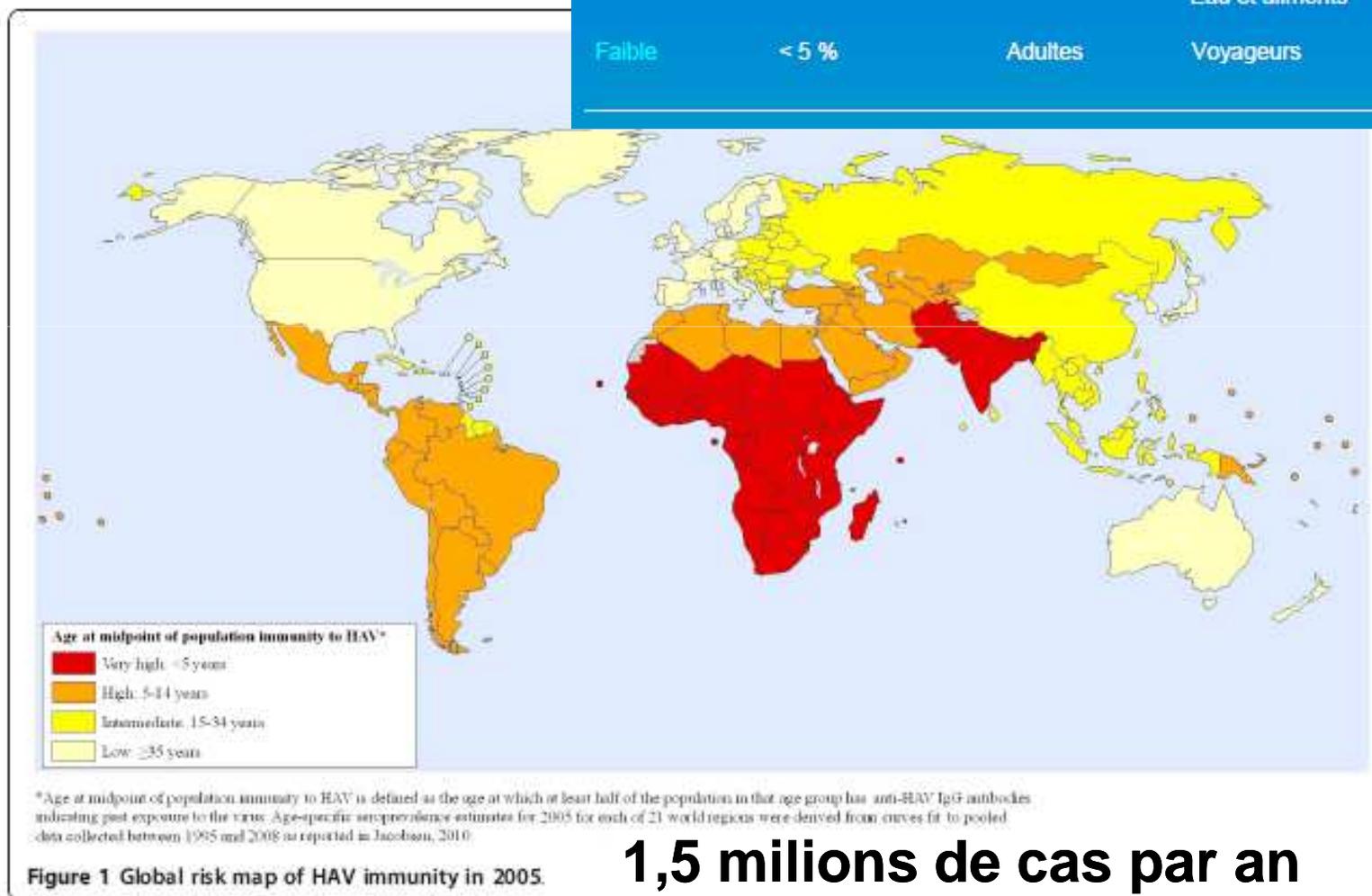
Concentrations virales dans les fluides de l'organisme

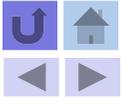




Distribution géographique (séroprévalence VHA)

Endémicité	Séroprévalence à 20 ans	Age de l'infection	Mode de transmission
Haute	90 %	Jeunes enfants	Personne à personne
Intermédiaire	20 à 60 %	Adolescents Adultes jeunes	Personne à personne Eau et aliments
Modérée	10 %	Adultes jeunes	Personne à personne Eau et aliments
Faible	< 5 %	Adultes	Voyageurs



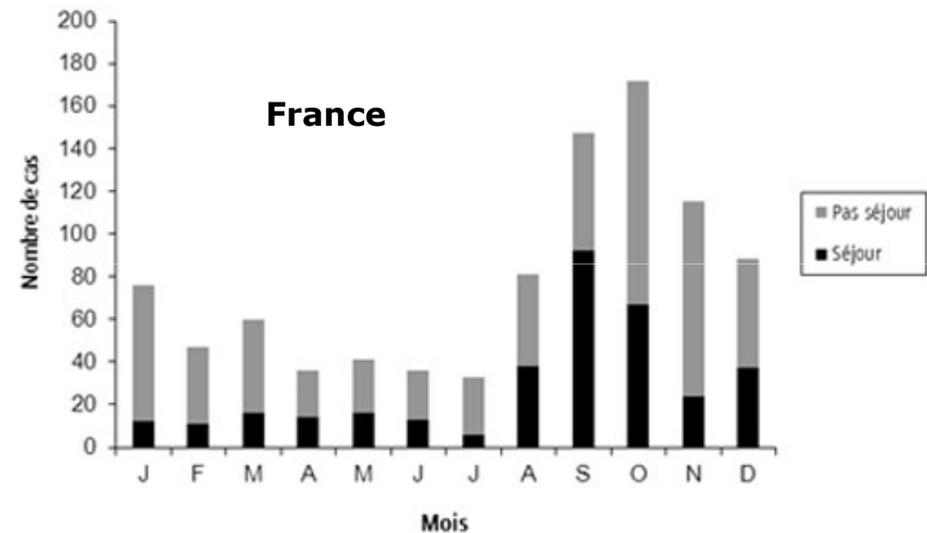


Epidémiologie en France

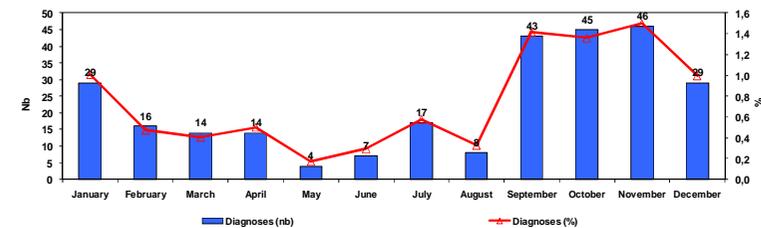
Parmi les cas rapportés au Centre National de Référence :

- Hospitalisation : 40%
- Séjour hors métropole : 1/3
- Consommation de fruits de mer : 1/6
- Cas inclus dans cas groupés : 1/3

Saisonnalité



AP-HM



Source : InVS, déclarations obligatoires hépatite aigüe A



Epidémiologie en France

Données 2012

Hospitalisation : 42% des cas rapportés au C

Caractéristiques et expositions à risque	0-5 ans N=167	6-15 ans N=356	16-25 ans N=179	26-45 ans N=231	>45 ans N=163	Total N= 1 096
Clinique	% ¹	% ¹	% ¹	% ¹	% ¹	% ¹
Ictère (seul ou associé à d'autres symptômes) (sans icterè)	62	41	23	28	3	35
Symptômes (sans icterè)	10	3	1	2	10	5
Absence d'ictère ou symptômes						
Hospitalisation	26	22	34	5	50	22

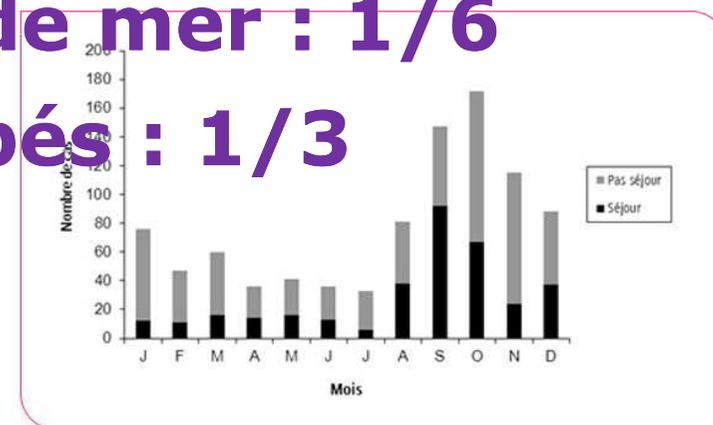
Sejour hors métropole : 1/3 Saisonnalité

Consommation de fruits de mer : 1/6

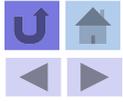
Cas inclus dans cas groupés : 1/3

Expositions à risque	0-5 ans	6-15 ans	16-25 ans	26-45 ans	>45 ans	Total
Cas entourage	65	60	53	44	22	50
Séjour hors métropole	38	38	39	35	32	36
Enfant <3 ans à domicile	56	46	24	35	11	36
Consommation fruits de mer	5	11	9	29	32	17
Travail/Fréquentation :						
- établissement pour handicapés	1	4	2	2	3	3
- crèche	2	0	1	1	1	1
Inclus dans un épisode "identifié" de cas groupés	42	45	36	33	15	36

Nombre de cas notifiés d'hépatite aiguë A par mois de diagnostic et par notion de séjour hors France métropolitaine, France métropolitaine, 2012 (figure)

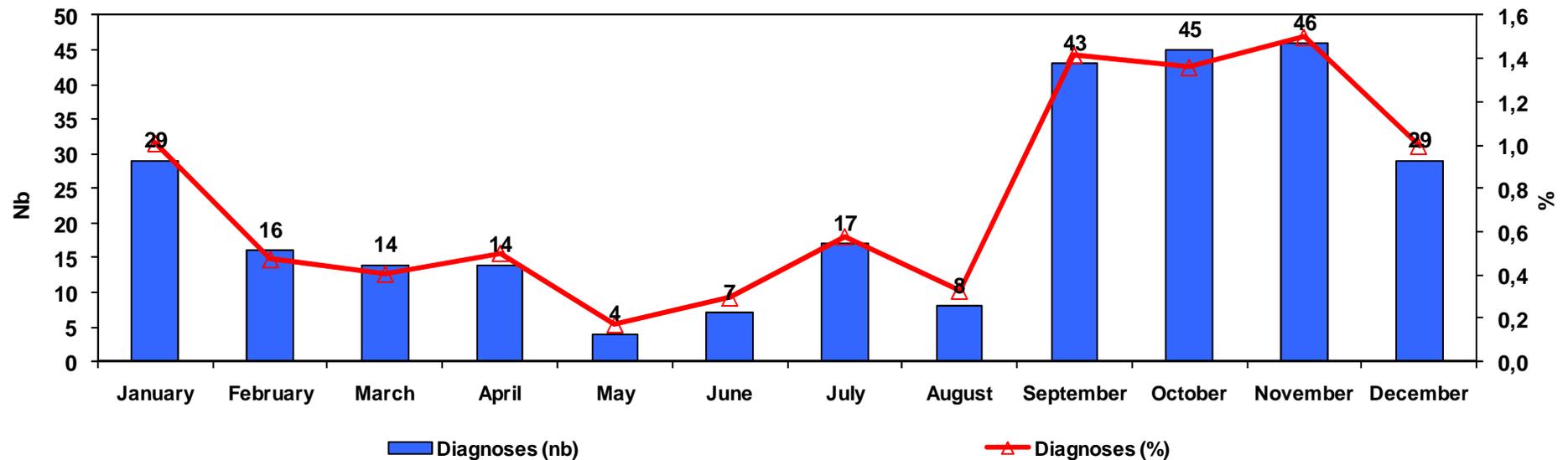


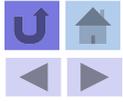
¹ Pourcentages calculés pour les cas renseignés ; ² asthénie, anorexie, fièvre, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.



Epidémiologie : Saisonnalité

- **Surveillance des hépatites A au laboratoire de microbiologie du CHU Timone, Marseille: pic d'incidence au retour des vacances d'été**



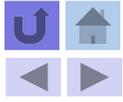


Clinique : Hépatite aiguë

- **Incubation:** 2-6 semaines
- Clinique d'autant plus marquée que l'âge ↑
 - ✓ **Le + souvent** : guérison sans séquelle en 10-15 j
 - ✓ **Enfant:** souvent inapparente (90%), ou syndrome pseudogrippal
 - ✓ **Adulte:** symptomatique dans environ 50-75% des cas
 - ✓ **Hépatites fulminantes** $\approx 1/10,000$ chez l'adulte: **0.6%**; **1.8% >50 ans**
- **Guérison** sans séquelle en 10-15 j
- « **Rechutes** »: 10 % des cas, à 3 mois
- Amélioration conditions d'hygiène dans les pays industrialisés :
 - ✓ **↓ prévalence de l'immunité naturelle**
 - ✓ **↑ adultes non protégés**
- **Pas d'infection chronique** : 0 cirrhose et hépatocarcinome



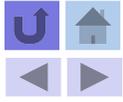
Ictère



Clinique : Hépatite aiguë

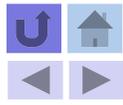
- **Incubation:** 2-6 semaines
- L'expression clinique est d'autant plus marquée que l'âge est plus avancé
 - **Enfant:** souvent inapparente (90%), ou syndrome pseudogrippal
 - **Adulte:** symptomatique dans environ 50-75% des cas: **forme ictérique brutale et asthéniante**
- **Guérison** sans séquelle en 10-15 j (sur le plan clinique) avec asthénie résiduelle
- « **Rechutes** »: 10 % des cas, environ 3 mois après l'épisode initial





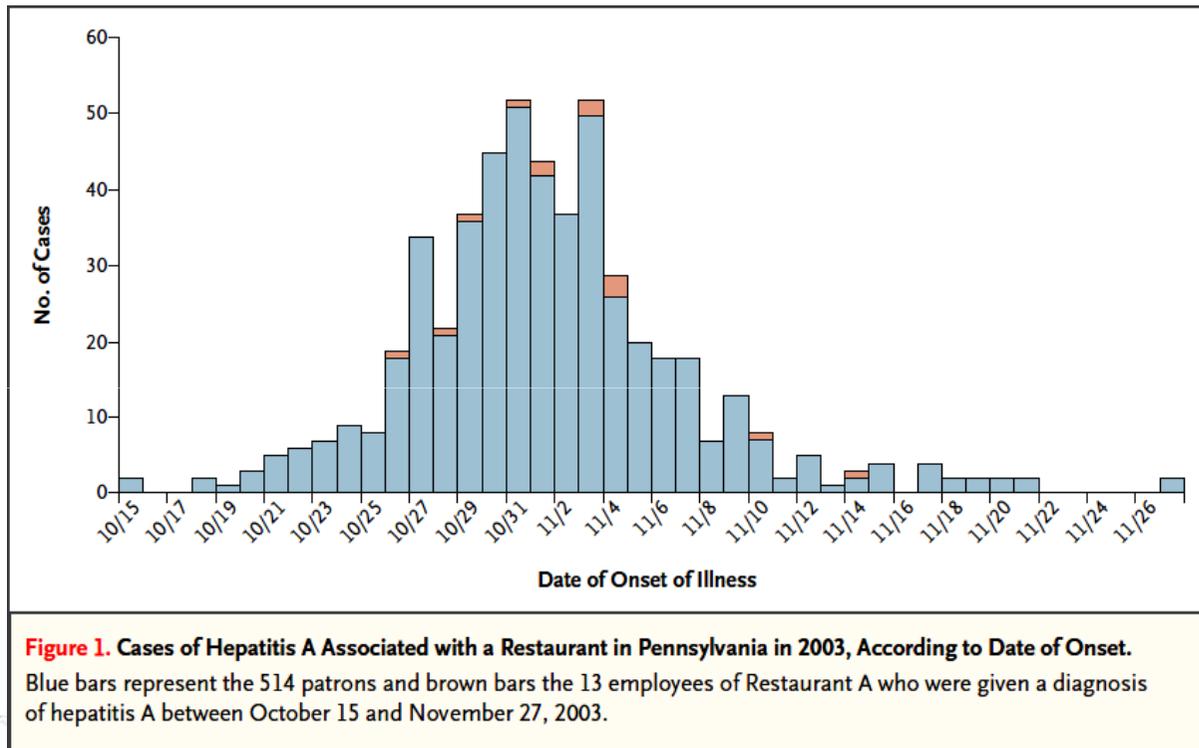
Formes cliniques sévères

- **Hépatites fulminantes** $\approx 1/10,000$ chez l'adulte
- **Sévérité : Mortalité :**
 - **0.3-0.6% des cas d'hépatite A notifiés**
 - **1.8% chez les adultes >50 ans**
- Du fait de l'amélioration des conditions d'hygiène dans les pays industrialisés :
 - **↓ prévalence de l'immunité naturelle** (prévalence de 10 % en 1998 en France chez les appelés du contingent Vs. 50% en 1978)
 - **↑ adultes non protégés**
- **Pas d'infection chronique** \Rightarrow jamais de complications sous forme de cirrhose ou d'hépatocarcinome

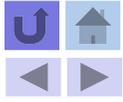


Ex. d'épidémie d'hépatite A, USA

**Hors
programme**



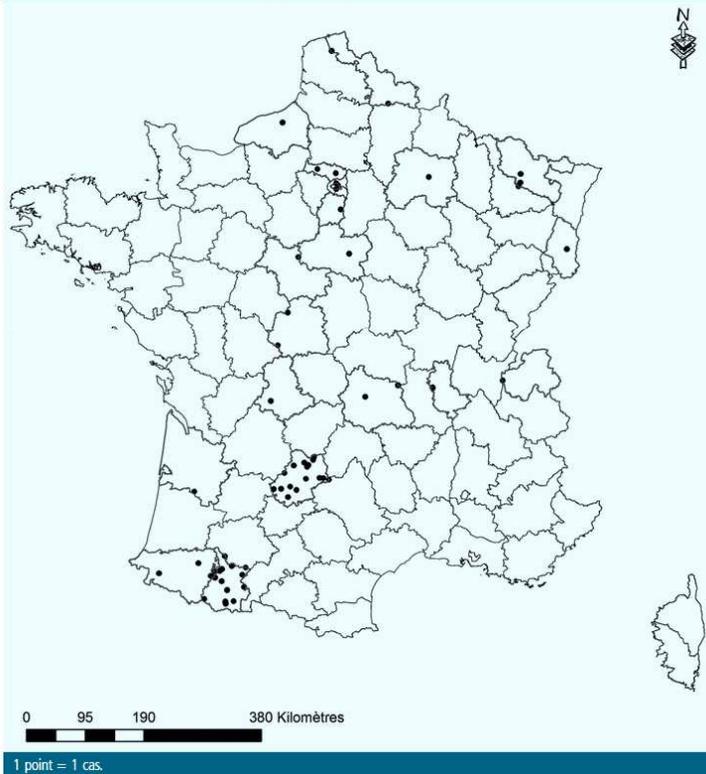
- Parmi 601 patients identifiés:
- 3 sont décédés
 - 1 a été transplanté du foie
 - au moins 124 ont été hospitalisés



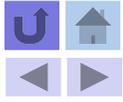
Ex. d'épidémie d'hépatite A, France

Épidémie d'hépatite A liée à la consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010

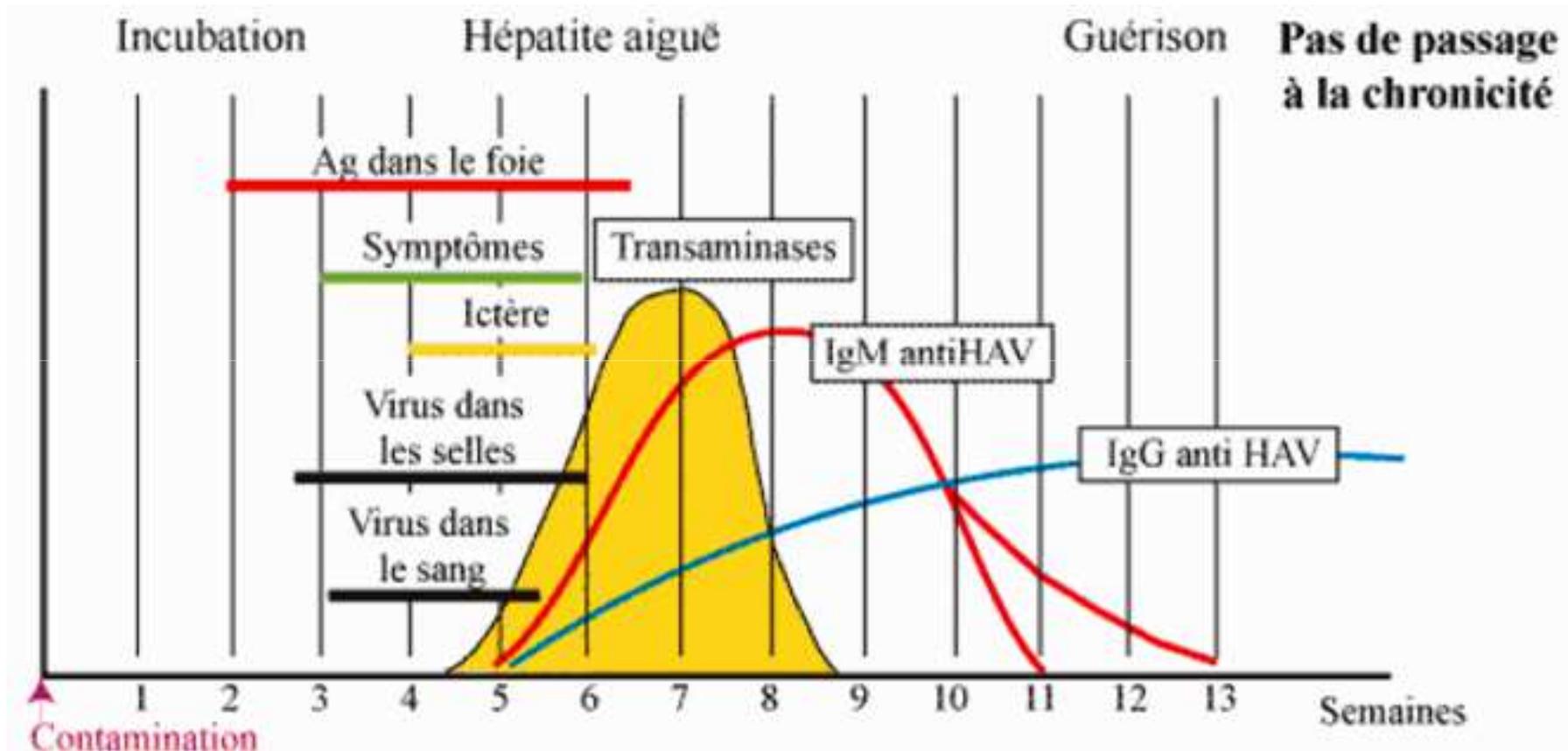
Figure 1 Cas d'hépatite A par département de résidence : épidémie d'hépatite A et consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010 / Figure 1 Hepatitis A cases by district of residence: hepatitis A outbreak linked to semi-dried tomatoes, France, 2009-2010

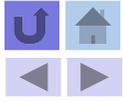


- En janvier 2010, deux *clusters d'hépatite A* ont été identifiés par la déclaration obligatoire (DO) dans le Lot et les Hautes-Pyrénées.
- Les cas infectés par une souche virale unique avaient en commun la fréquentation de sandwicheries d'une même chaîne.
- Au total, 59 cas ont été identifiés dans 19 départements. La consommation de sandwiches ou de salades dans une sandwicherie et la consommation de tomates semi-séchées était significativement plus fréquente chez les cas que les témoins.
- *Les sandwicheries* étaient approvisionnées en tomates semi-séchées importées de Turquie par un fournisseur commun situé en France.



Diagnostic virologique





Diagnostic

Indirect : sérologies par techniques immunoenzymatiques (ELISA)

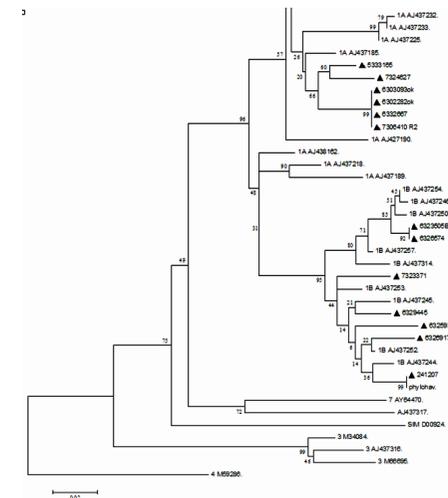
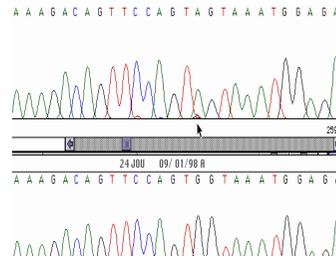
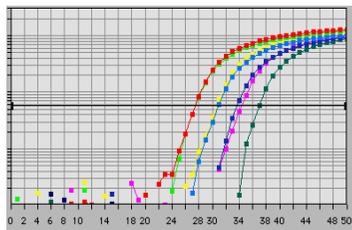
- Statut immunitaire: Ig totales (G+M) ou IgG
- Hépatite **aiguë**: **IgM**

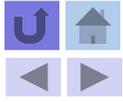


Ig Tot (G+M)	-	+	+
Ig M	-	-	+
Interprétation	Sujet non infecté ou incubation	Immunité ancienne ou vaccination	Infection VHA aiguë ou de guérison récente

Direct :

- Détection/quantification par PCR en temps réel
- A visée épidémiologique seulement : génotypage par séquençage Sanger



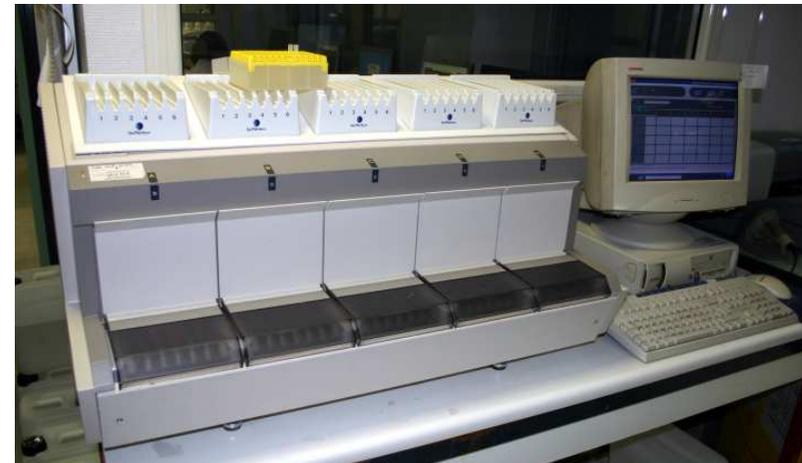


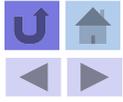
Diagnostic indirect : sérologie

Sérologies par techniques immunoenzymatiques (ELISA)

- Statut immunitaire: Ig totales (G+M) ou IgG
- Hépatite aiguë: IgM : env. 2-8 sem. post-infection

Ig Tot (G+M)	-	+	+
Ig M	-	-	+
Interprétation	Sujet non infecté ou incubation	Immunité ancienne ou vaccination	Infection VHA aiguë ou de guérison récente





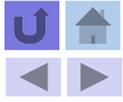
Traitement

- **Curatif :**

- Pas de traitement antiviral
- Repos, pas d'alcool

- **Préventif :**

- Mesures d'hygiène
- Précautions alimentaires et lavage des mains
- **Vaccin inactivé :**
 - Culture laborieuse: obtention du 1^{er} vaccin en 1992. Souches virales adaptées aux cultures cellulaires. Après 20-40 passages, la production virale est purifiée et inactivée par le formaldéhyde.
 - **Très immunogène et efficace** : 97%-100% des enfants, adolescents, et adultes ont des titres protecteurs d'Ac 1 mois post-injection; 100% ont des titres protecteurs d'Ac après la 2^{nde} injection
 - 2 injections: rappel à 6-12 mois
 - Rappel à 10 ans
 - Utilisation recommandée en **per-exposition** (épidémies; \leq 14 jours)
 - Vaccins associés avec vaccin anti-hépatite B ou anti-typhoïde



Vaccin

Recommandations particulières

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour :

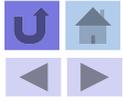
- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
- les enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH).

Recommandations autour d'un cas d'hépatite A

En présence d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A confirmé, en complément des mesures d'hygiène et de l'information des sujets contacts, la vaccination est recommandée dans :

- l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas), afin d'éviter une dissémination intrafamiliale¹⁰. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible, sans examen sérologique préalable et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A, réunissant toutes les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps témoins d'une immunité ancienne, à condition que sa réalisation soit compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas ;
- des communautés de vie en situation d'hygiène précaire. La population exposée, définie par l'investigation épidémiologique, sera vaccinée dès l'apparition du premier cas et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques de ce cas, afin d'éviter une extension épidémique au sein de la communauté et une diffusion hors de la communauté.

¹⁰ Pouvant entraîner notamment des formes potentiellement graves chez l'adulte.



Vaccin

En milieu professionnel

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les personnels exposés professionnellement à un risque de contamination¹¹ :

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistants maternels...)
- des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- chargé du traitement des eaux usées et des égouts.

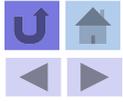
Elle est également recommandée pour les professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

Schéma vaccinal

Une injection.

Rappel : six à douze mois plus tard. Cette seconde dose peut être administrée jusqu'à trente-six mois ou cinq ans, selon la spécialité, après la première injection.

¹¹ En l'absence de risque majoré d'hépatite A et du fait de l'existence de règles de manipulation des selles dans les laboratoires de biologie médicale, la vaccination contre l'hépatite A n'est pas recommandée pour les personnels y exerçant une activité professionnelle.



Vaccin

Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

Nom déposé	Havrix® 1440	Avaxim® 160	Twinrix® Adulte
------------	--------------	-------------	-----------------

vaccin associé contre l'hépatite B

+ vaccin associé contre l'hépatite A et la typhoïde, Tyavax® pour les personnes de plus de 15 ans.

Vaccins pédiatriques contre l'hépatite A

Nom déposé	Havrix® 720	Twinrix® Enfant
------------	-------------	-----------------

vaccin associé contre l'hépatite B



Vaccin



Note d'information :

Rappel et optimisation de l'utilisation du vaccin contre l'hépatite A, en cas de difficultés d'approvisionnement :

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a publié le 19 Mai 2016 une actualisation de l'avis précédent du 15 Juin 2015 relatif aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A.

Il s'avère que les approvisionnements en vaccins hépatite A adultes prévus sur l'année 2016 ne permettront pas de répondre en totalité aux besoins du marché. Par contre, à la date de cet avis, les spécialités destinées à la population pédiatrique seraient en quantités suffisantes pour couvrir les besoins nationaux globaux de l'année 2016.

Actuellement, les vaccins disponibles en France sont :

- Forme adulte : à partir de 16 ans
 - HAVRIX® 1440 UI/ml (GSK)
 - AVAXIM® 160 U (Sanofi Pasteur)
- Forme adulte : à partir de 18 ans
 - VAQTA® 30 UI/1 ml (Sanofi Pasteur MSD)
- Forme pédiatrique : de 12 mois à 13 ans révolus
 - HAVRIX® 720 UI/ml (GSK)
 - AVAXIM® 80 U (Sanofi Pasteur)

Pour pallier à ces difficultés d'approvisionnement, et pour assurer une meilleure gestion des stocks de vaccins, le HCSP a revu les schémas de vaccination, et mis en place une liste de personnes considérées comme prioritaires à traiter :

- Les schémas vaccinaux sont les suivants:
 - Toute nouvelle vaccination initiée durant la période de pénurie se fait par une dose. L'administration de la seconde dose ne sera envisagée qu'après retour à la normale de l'approvisionnement, en respectant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle des différents vaccins.
 - Les personnes ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A ne recevront une seconde dose lors du retour à la normale de l'approvisionnement. Les personnes immunodéprimées ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A pourront recevoir une seconde dose en effet la persistance de l'immunité après une seule dose est incertaine dans ces cas.
 - Les personnes ayant déjà reçu deux doses de vaccin (quel que soit le délai entre deux doses) ne recevront pas de rappel même s'ils sont à nouveau en situation d'exposition.
- Les personnes prioritaires à vacciner sont:
 - Les enfants âgés de 1 an et plus, nés de parents issus de pays de haute endémie d'hépatite A : ils ne sont prioritaires pour cette vaccination que dans la perspective d'un séjour proche dans leur pays d'origine.

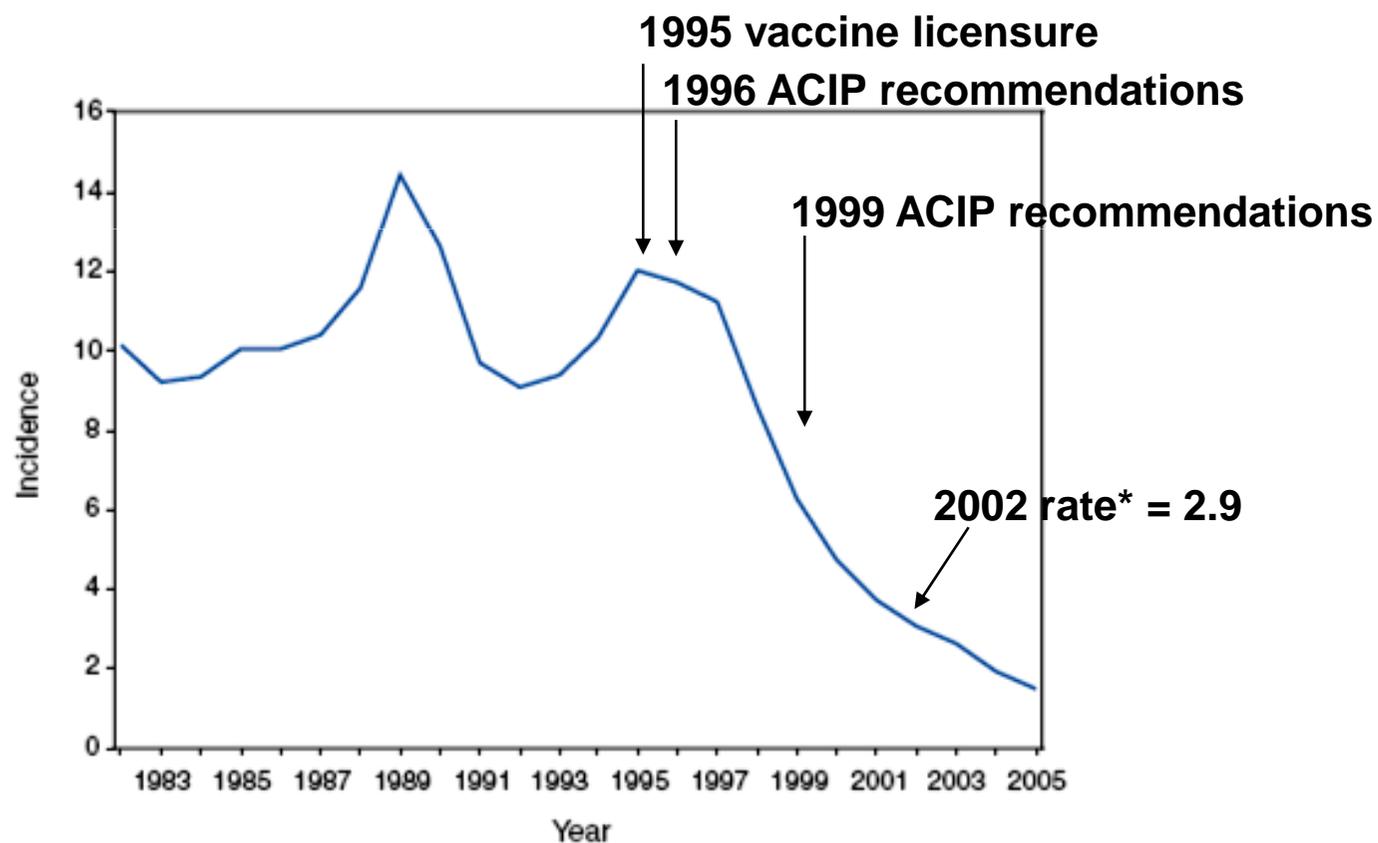
- Les personnes de l'entourage d'un ou plusieurs cas confirmés, conformément aux recommandations inscrites au calendrier vaccinal
- Les voyageurs (âgés de 1 an et plus). Ils ne doivent être considérés comme prioritaires pour cette vaccination que si les conditions de leur séjour les exposent à un risque élevé de contamination par le virus de l'hépatite A. Les adultes nés avant 1945 ne seront vaccinés qu'après une sérologie prouvant leur absence d'immunisation ;
- Les personnes immunodéprimées exposées ;
- Les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique. La pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée pour les patients adultes.
- Les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) exposés et non immunisés (la pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée).

Le HCSP déconseille également l'utilisation de double dose de vaccins pédiatriques pour vacciner les adultes, ainsi que l'utilisation du vaccin combiné hépatite A-hépatite B (dont les réserves ne permettent pas de compenser le déficit en vaccins contre l'hépatite A).

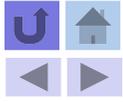


**Hors
programme**

Acute hepatitis A Incidence, United States, 1980-2005*



* Per 100,000 population.



VHA: Vaccination post-exposition

Another Success for Hepatitis A Vaccine

An alternative approach to postexposure prophylaxis

Hors programme

« We randomly assigned household and day-care contacts, 2 to 40 years of age, in Almaty, Kazakhstan, to receive one standard age-appropriate dose of hepatitis A vaccine or immune globulin within 14 days after exposure to patients with hepatitis A. »

Table 3. Outcomes among Recipients of Hepatitis A Vaccine and Recipients of Immune Globulin.*

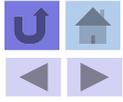
End Points	Per-Protocol Population		Modified Intention-to-Treat Population†		Relative Risk (95% CI)	
	Vaccine Group (N=568)	Immune Globulin Group (N=522)	Vaccine Group (N=740)	Immune Globulin Group (N=674)	Per-Protocol Population	Modified Intention-to-Treat Population
	number (percent)					
Clinical						
Primary						
Any symptom plus IgM-positive and ALT ≥ twice ULN	25 (4.4)	17 (3.3)	26 (3.5)	18 (2.7)	1.35 (0.70–2.67)	1.32 (0.69–2.55)
Secondary						
Any symptom plus IgM-positive and ALT ≥ twice ULN or HAV RNA-positive on PCR‡	29 (5.1)	19 (3.6)	30 (4.1)	20 (3.0)	1.40 (0.76–2.64)	1.37 (0.75–2.54)
Jaundice plus IgM-positive and ALT ≥ twice ULN or HAV RNA-positive on PCR	18 (3.2)	12 (2.3)	19 (2.6)	12 (1.8)	1.38 (0.63–3.14)	1.44 (0.66–3.25)
Subclinical						
Asymptomatic IgM-positive and ALT ≥ twice ULN or HAV RNA-positive on PCR	20 (3.5)	16 (3.1)	26 (3.5)	18 (2.7)	1.15 (0.57–2.37)	1.32 (0.69–2.55)
Clinical plus subclinical	49 (8.6)	35 (6.7)	56 (7.6)	38 (5.6)	1.29 (0.82–2.05)	1.34 (0.87–2.08)

Baker *et al.*, N Engl J Med 2007;357:17

Victor JC, *et al.*, Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007;357:1685-94

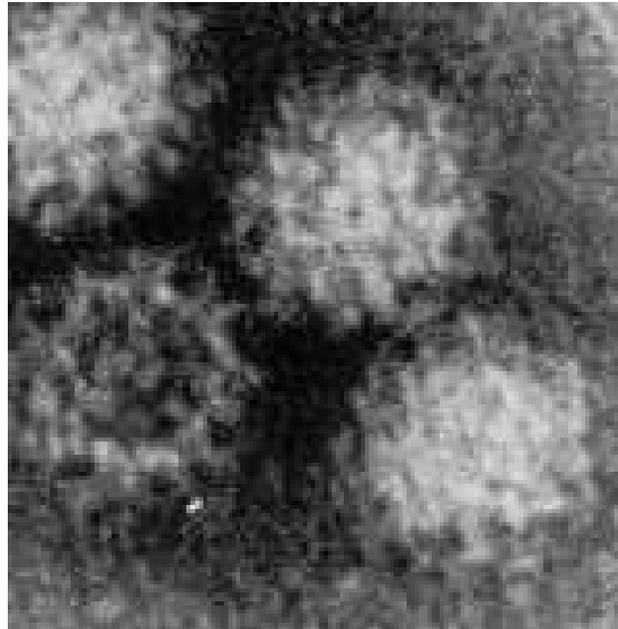


Virus de l'hépatite E (VHE)



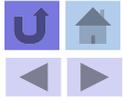
Caractéristiques

- Découvert en 1983
- ARN monocaténaire



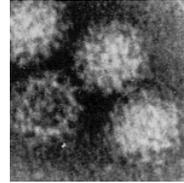
Okamoto H, Virus Res 2007

Emerson and Purcell, N Engl J Med 2004



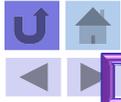
Caractéristiques / Epidémiologie

- Découvert en 1983



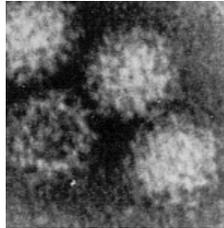
1 sérotype unique (mais 4 génotypes)



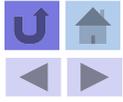


Diversité génétique et distribution géographique des génotypes VHE

- **Découvert en 1983**



1 sérotype unique



Epidémiologie

Régions hyper-endémiques

**Transmission oro-fécale
Epidémies**



Génotypes 1, 2

Par an:

- 20 millions d'infections symptomatiques
- 3 millions de cas symptomatiques
- 7000 décès
- Mortalité = 2%; 20% chez femmes enceintes (pays en voie de développement)

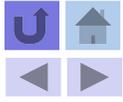
Pays industrialisés

**Alimentation
Environnement**



Génotypes 3, 4





Epidémiologie

Saucisses de foie de porc comme source de transmission du VHE à l'homme, sud de la France



~30 millions de saucisses/an.
Les foies de porcs sont mélangés;
ex.: ~2100 figatelli nécessitent 75 foies



8/18 (44%) ARN VHE-positifs (titre, 2.0-5.8 log₁₀ copies/ml)

7/12 (58%) ARN VHE-positifs (titre, 3-6 log₁₀ copies/ml)

Mansuy et al., Emerg Infect Dis 2011

Colson et al. J Infect Dis 2010

- **Détection moins fréquente et titres plus faibles dans d'autres produits dérivés du porc** : mesenteric lymph nodes, small and large intestine, lymph node, tonsil, spleen, kidney, muscles (Williams et al., J Clin Microbiol 2001;39; Choi et al., J Hepatol 2003;38; de Deus et al., Vet Microbiol 2007;119; Pischke et al., Liver Transplant 2010;16)
- **Dose infectante** $\approx \sim 10^4$ - 10^7 GE/mL (Purcell and Emerson. J Hepatol 2008;48; Kasomdorkbua et al., J Clin Microbiol 2004;42; Meng et al., J Virol 1998;72)

Editor's Summary

Europe's new hepatitis problem
Kai Kupferschmidt (August 25, 2016)
Science 353 (6302), 862-863. [doi: 10.1126/science.1253333.6302.862]

NEWS | FEATURES

A pig liver sausage named figatellu (left) has been linked to hepatitis E infections.

fibrosis, then liver cirrhosis, then death," Sven Pischke, his doctor at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf, says matter-of-factly. "That was a shock, of course," Stadler says.

Patients like him are a new challenge for European physicians. Until a few years ago, no one even knew they existed. Hepatitis E was seen as an exotic disease that travelers from India or Africa sometimes brought home. Now, it's clear that there's a silent epidemic of the virus at home, with an estimated 300,000 people infected annually in Germany alone. Most appear to catch it from eating pork, with blood and plasma transfusions playing a smaller role. The virus

"These are two completely distinct diseases" (It's not clear whether genotype 3 might also spread in developing countries, hiding in the shadow of its more obvious relatives.)

Alas, the new strain wasn't as innocuous as it seemed. In 2008, French researchers reported that in a group of 300 recent transplant patients, 14 had an acute hepatitis E infection. Six got rid of the virus quickly but eight couldn't seem to shake it. At Hannover Medical School in Germany, hepatitis specialist Heiner Wedemeyer couldn't believe it at first. "We are one of the largest transplantation centers in Europe," he remembers thinking. "We would have seen that." But when he started screening patients he soon found some that were chronically infected with hepatitis E, as did other clinics all over Europe. Patients had one thing in common: a weakened immune system.

There's not much doctors can do to help them. For transplant patients, one option is lowering the doses of immunosuppressive drugs to allow the immune system to regenerate, but this increases the risk of organ rejection. Doctors also use ribavirin, a drug approved for hepatitis C and several other viral infections. But there hasn't been a controlled trial yet, and ribavirin has serious side effects.

These patients are the visible part of a much wider epidemic. Surveys have shown that 17% of adults in Germany have antibodies against the virus, meaning they became infected at some point, so do 14% in Austria, 4% in southern Italy, and 27% in the Netherlands. One Dutch study found that antibody levels in people aged 18 to 21 dropped from almost 20% in 1995 to less than

blood donors between 2010 and 2015. "When we looked for the closest sequence ever found, [it] was always a swine sequence from the same region," he says.

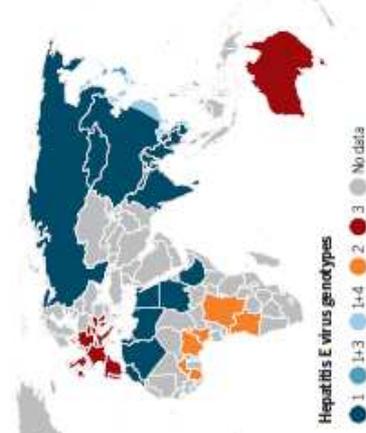
What's unclear is which pork products carry the highest risk. In one region in the south of France, infections have been linked to consumption of figatellu, a pig liver sausage that's often eaten raw. Scientists are still trying to pinpoint which other products contain the virus. It's difficult to culture the virus from meat products, and looking directly for viral RNA is technically complicated, moreover, finding RNA does not mean the food

of transfusion medicine at the Paul Ehrlich Institute in Langen, Germany, a federal institute responsible for blood safety. But he supports screening blood products before use in immunocompromised patients. The virus's apparent ubiquity in pork products and elsewhere in the environment also makes general blood screening questionable, Zaidjer says. "It's like screening donors for flu in times of flu. The blood is safe, but the air isn't," he says. It's far more important to make food and water free of hepatitis E, he adds.

One way to do that would be to vaccinate pigs. A human vaccine has already been

The two faces of hepatitis E

Genotype 3 primarily spreads through pork and causes "silent epidemics" in developed countries, as does genotype 4. Genotypes 1 and 2 spread through dirty water and cause outbreaks, often with many deaths, in the developing world.



EUROPE'S NEW HEPATITIS PROBLEM

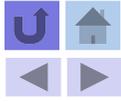
Many get infected with hepatitis E, and a few get very sick. How can the virus be stopped?

By Kai Kupferschmidt

Almost immediately after Holger Stadler* received a new heart, his body began to reject it. To save the 58-year-old retired plumber from northern Germany, doctors replaced his blood plasma with donated plasma lacking the antibodies that targeted the donor organ. It worked—but 3 years later,

it's clear that Stadler received something else in the bargain: the hepatitis E virus (HEV).

It's a pathogen that most people get rid of easily without even getting sick. But Stadler is taking drugs that dampen his immune system to prevent another rejection of his heart. As a result, he can't clear the virus; it has been quietly replicating in his liver ever since. "If that is not resolved, it leads to liver



VHE et possibles réservoirs animaux

Animaux	Pays	Séroprévalence %
Porc	Monde	30-80
Sangliers	Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne, Hongrie	5-42
Cervidés	Japon, Hongrie	2,6
Lapin	Chine	57
Rat	Inde, Brésil, USA	50-80
Mangouste	Japon	8,3
Cheval	Chine, Egypte	13-16,3
Chat	Japon, Espagne	11,1-33
Chien	Brésil, Chine	7-17,8
Mouton	Chine, Espagne	1,9
Chèvre	Chine, Espagne	0,6-24
Bovin	Brésil, Chine, Inde	1,42-6,9
Poulet	USA, Australie, Hongrie	20-30
Canard	Chine	12,8

Pavio et al., BEH Hors-série / 14 septembre 2010

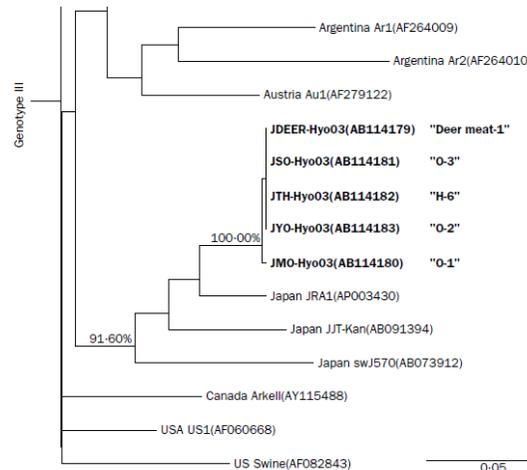
Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings

Shuchin Tel, Naoto Kitajima, Kazuaki Takahashi, Shunji Mishiro

Zoonosis has been suggested for hepatitis E virus (HEV) infection, but so far is based only on indirect evidence. We experienced a series of cases of HEV infection among people who had eaten uncooked deer meat 6–7 weeks before. On testing, a left over portion of the deer meat, kept frozen to eat in the future, was positive for HEV RNA, whose nucleotide sequence was identical to those from the patients. Patients' family members who ate none or very little of the deer meat remained uninfected. These findings provide direct evidence for HEV infection to be a zoonosis.

Lancet 2003; 362: 371–73

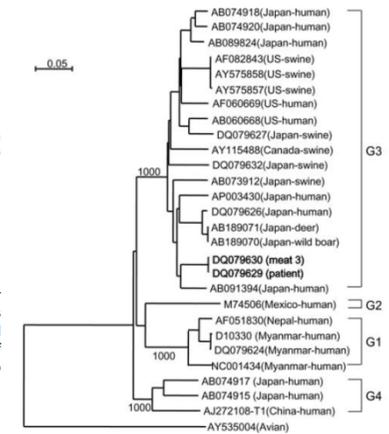
The titre of HEV RNA in deer meat 1 was about 10^5 copies/g



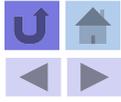
Hepatitis E Virus Transmission from Wild Boar Meat

Tian-Cheng Li,* Katsumi Chijiwa,† Nobuyuki Sera,† Tetsuya Ishibashi,† Yoshiki Etoh,† Yuji Shinohara,‡ Yasuo Kurata,‡ Miki Ishida,§ Shigeru Sakamoto,¶ Naokazu Takeda,* and Tatsuo Miyamura*

We investigated a case of hepatitis E acquired after persons ate wild boar meat. Genotype 3 hepatitis E virus (HEV) RNA was detected in both patient serum and wild boar meat. These findings provided direct evidence of zoonotic foodborne transmission of HEV from a wild boar to a human.



Li et al., Emerg Infect Dis 2005;11



Facteurs de risque d'infection par le VHE en France

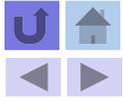
- La majorité des infections VHE ne sont pas liées à un voyage dans les pays tropicaux/subtropicaux
 - Dans 23/34 cas documentés, le génotype a été déterminé: 73/75 HEV-3 (Lewis et al., Epidemiol Infect 2010)
 - En France :
 - ✓ 70% des cas rapportés au CNR sont autochtones (238 cas en 2010) (Bouquet et al., 2011)
 - ✓ Sud de la France: 97% (Mansuy et al., J Clin Virol 2008; Colson et al., EASL 2012)
- Absence d'identification précise de la source et du mode de transmission dans la majorité des cas (Kamar et al., Lancet 2012)

Données du CNR en France

Tableau 3 Expositions à risque des cas d'hépatite E autochtones par an, données du CNR, France, 2006-2008. Les % sont exprimés par rapport au nombre total de questionnaires retournés

Table 3 Prevalence of exposures and potential risk factors among indigenous HEV infection, France, 2006-2008. % concern the total number of completed questionnaires

Expositions à risque	2006	2007	2008
Nombre de questionnaires retournés	N=24	N=55	N=76
Habitudes alimentaires			
Consommation régulière de salaisons crues (porc)	28 %	25 %	28 %
Consommation de produits de chasse (cervidés, suidés)	3 %	12 %	5 %
Consommation de bivalves crus	14 %	23 %	5 %
Consommation d'eau de forage privé	17 %	15 %	16 %
Professions			
Personnel d'abattoir, équarisseur, éleveur de gibier	0 %	4 %	4 %
Chirurgien (entraînement sur porc)	-	2 %	-
Loisirs			
Chasseur, évidage de produits de chasse	6 %	4 %	2 %
Exposition à risque non identifiée	24 %	11 %	37 %



Facteurs de risque d'infection

▪ Etude cas-contrôle, infections par le VHE, Allemagne, 2006-2007

Risk factor	Case subjects, no. (%) (n = 45)	Control subjects, no. (%) (n = 135)	P	OR ^a (95% CI)
Pets in the household	13 (28.9)	72 (53.3)	.04	0.4 (0.17–0.95)
Consumed in the previous 2 months				
Wild boar, cooked or undercooked	9 (20.0)	9 (6.7)	.03	4.3 (1.15–15.85)
Any offal, cooked or undercooked ^b	18 (40.9)	25 (18.5)	.02	2.7 (1.15–6.24)

Wichmann et al., J Infect Dis 2008

▪ Infections VHE autochtones chez les transplantés d'organe solide, sud-ouest de la France

Analysis, variable	No. (%) of case patients	No. (%) of control participants	P	OR (95% CI)
Eating game meat	23 (67)	62 (47)	.03	2.3 (1.04–5.22)

Legrand-Abrevanel et al. J Infect Dis 2010

▪ Ac anti-VHE chez les donneurs de sang, sud-ouest de la France

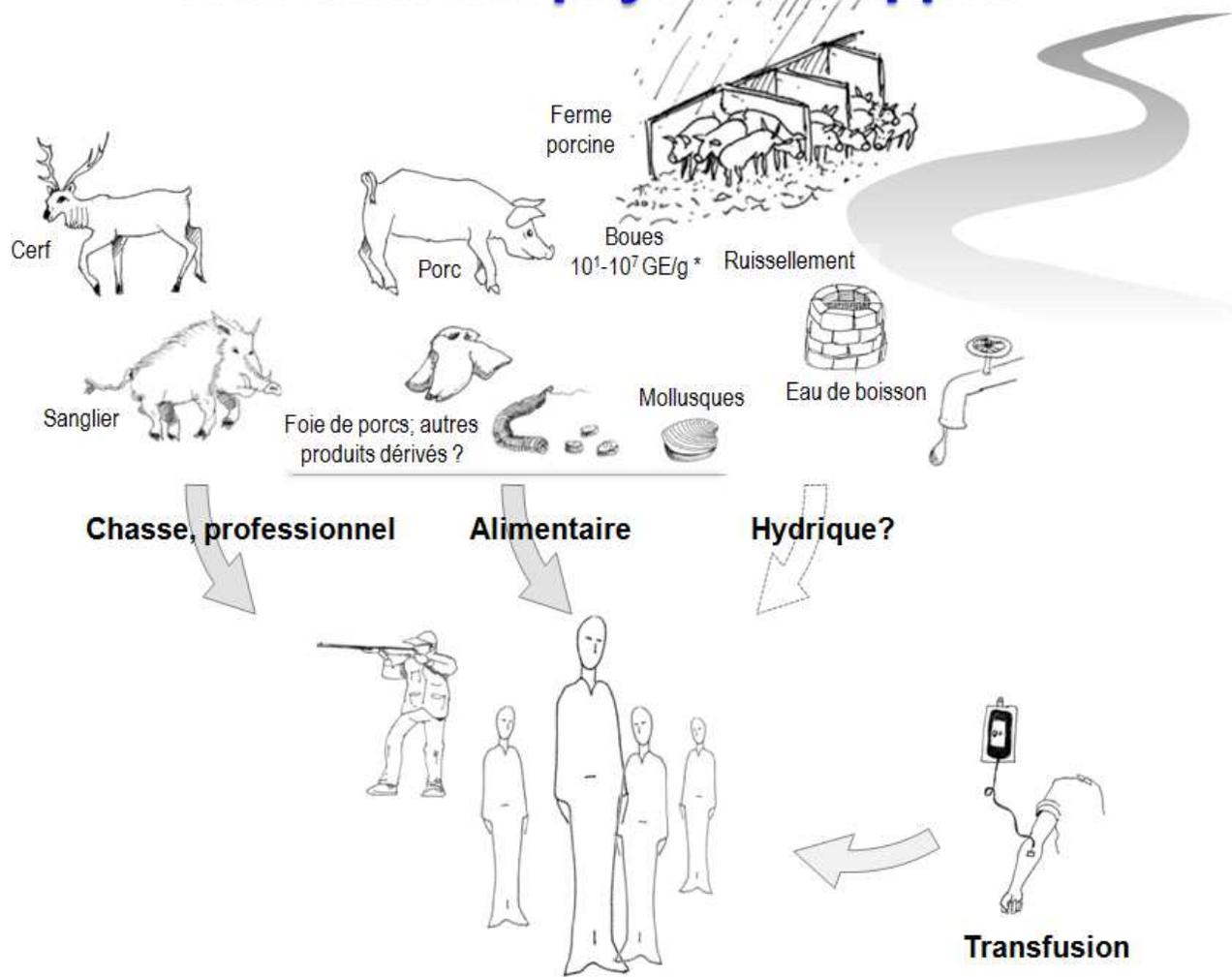
Multivariate analysis		
Age	1.20 (1.10–1.31)	<0.01
Rural residence	1.80 (1.24–2.62)	<0.01
Hunting	4.11 (1.35–12.5)	<0.05
Contact with cats	1.6 (1.10–2.34)	<0.05

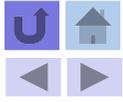
Mansuy et al., Emerg Infect Dis 2011



Epidémiologie

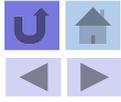
Sources et voies de transmission autochtone du VHE dans les pays développés





Clinique

- Incubation = 2-6 semaines
- Le plus souvent = Hépatite aiguë spontanément résolutive
- Taux d'infection asymptomatique $\approx 80\%$
- Mortalité = 0,5-3% (sur **hépatopathie chronique** (décompensation); ou **hépatite fulminante**)
- Le VHE peut être responsable d'**hépatites chroniques** et de **cirrhose** chez les transplantés d'organe et d'autres personnes sévèrement immunodéprimées (ex. : VIH+)



Clinique

Entités cliniques émergentes et différences liées au génotype VHE

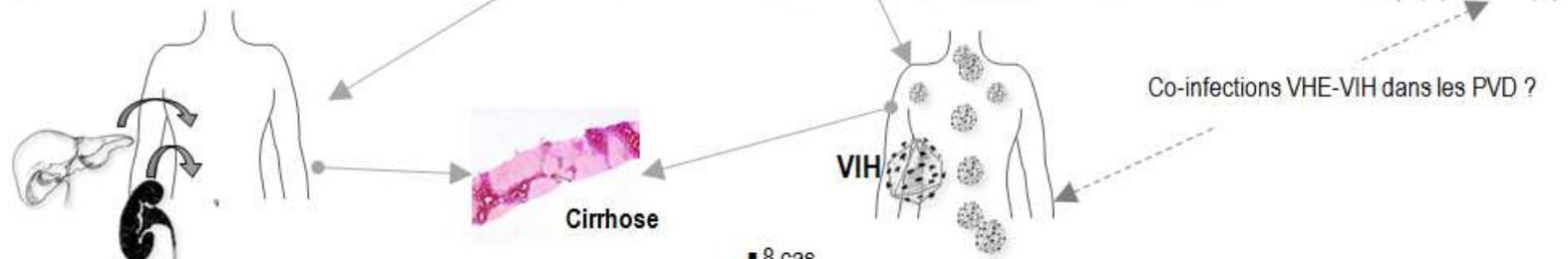


Jusqu'à 30% de mortalité

Khuroo, Virus Res 2011
Kamar et al., Lancet 2012

HEV genotype	Age distribution	Severe disease in pregnancy	Chronicity	Disease severity	Death rate (%)
1	Young adults (21–30 years)	Yes	No	Modest	4% α
	Young adults (21–30 years) Children (<10 years)	Yes No	No No	Modest Low	4% α Negligible
2	Young adults (21–30 years)	Yes	No	Modest	4% α
3	Older males (35–86 years)	No	Yes (organ transplant patients)	High	8% β s
4	Older males (35–86 years)	No	No	Very high	11% β

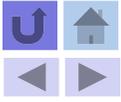
μ -data on person- α ted mostly in pregnant women; β -mortality very high in patients with chronic liver disease, approaching 70%.



- 42 cas ou séries de cas >01/2008
- Incidence semble $\geq 1\%$ chez les transplantés d'organes solides ((3.2 cas/100 pers.-années)
- Progression vers la chronicité $\approx 80\%$

- 8 cas
- 7 études de prévalence en Europe chez 93-735 patients: prevalence of chronic infection $\leq 0.5\%$; past infection: 2.6-11.8%
- Evolution vers la chronicité si LT-CD4+ $<200/mm^3$

Kamar et al., N Engl J Med 2008; Gérolami et al., N Engl J Med 2008; Haagsma et al., Liver Transplant 2008; Pischke et al., Liver Transpl 2010; Buti et al., Liver Transpl 2010; Legrand-Abravanel et al., Emerg Infect Dis 2011; Kamar et al., Gastroenterology 2011; Moal et al., submitted to J Clin Virol Colson et al., J Viral Hepatitis 2010; Kaba et al., J Med Virol 2010; Sellier et al., Virol J 2011; Keane et al., HIV Med 2012



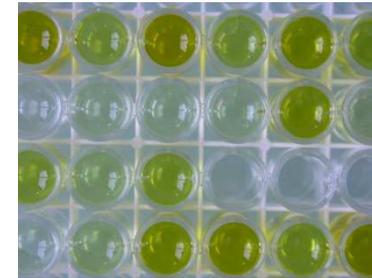
Diagnostic



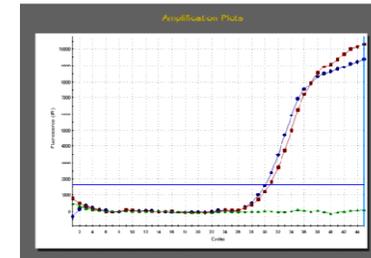
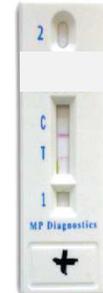
- **Indirect :**
- **Sérologies IgG/IgM**

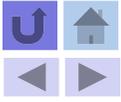
- **Direct :**
- **Détection/quantification par PCR en temps réel**
 - **Sur sang, ou selles**
 - **Seulement pour épidémiologie : génotypage par séquençage Sanger**

ELISA



Test rapide

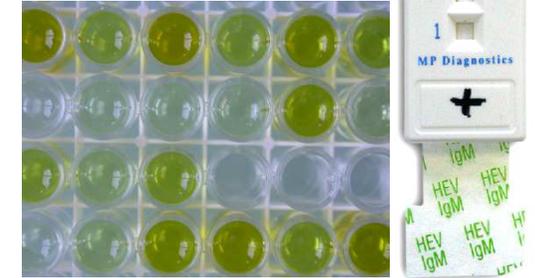




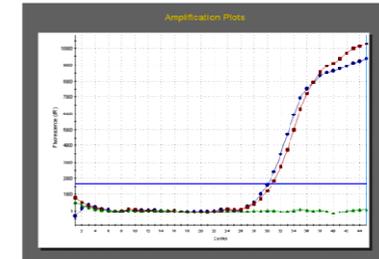
Diagnostic VHE



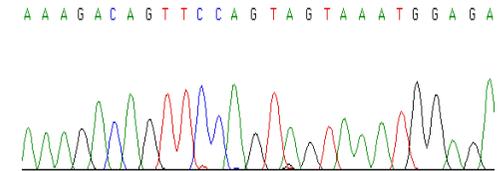
IgG/IgM HEV antibodies testings



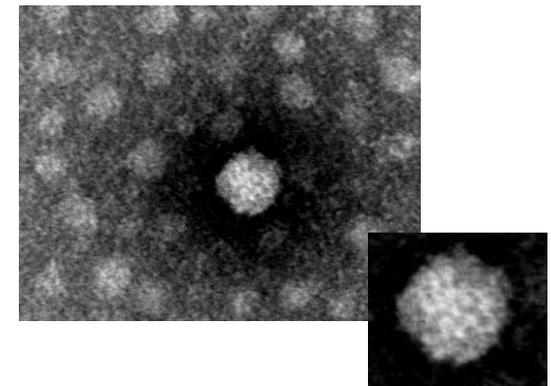
Real-time PCR detection/quantification

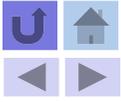


Sequencing, Genotyping

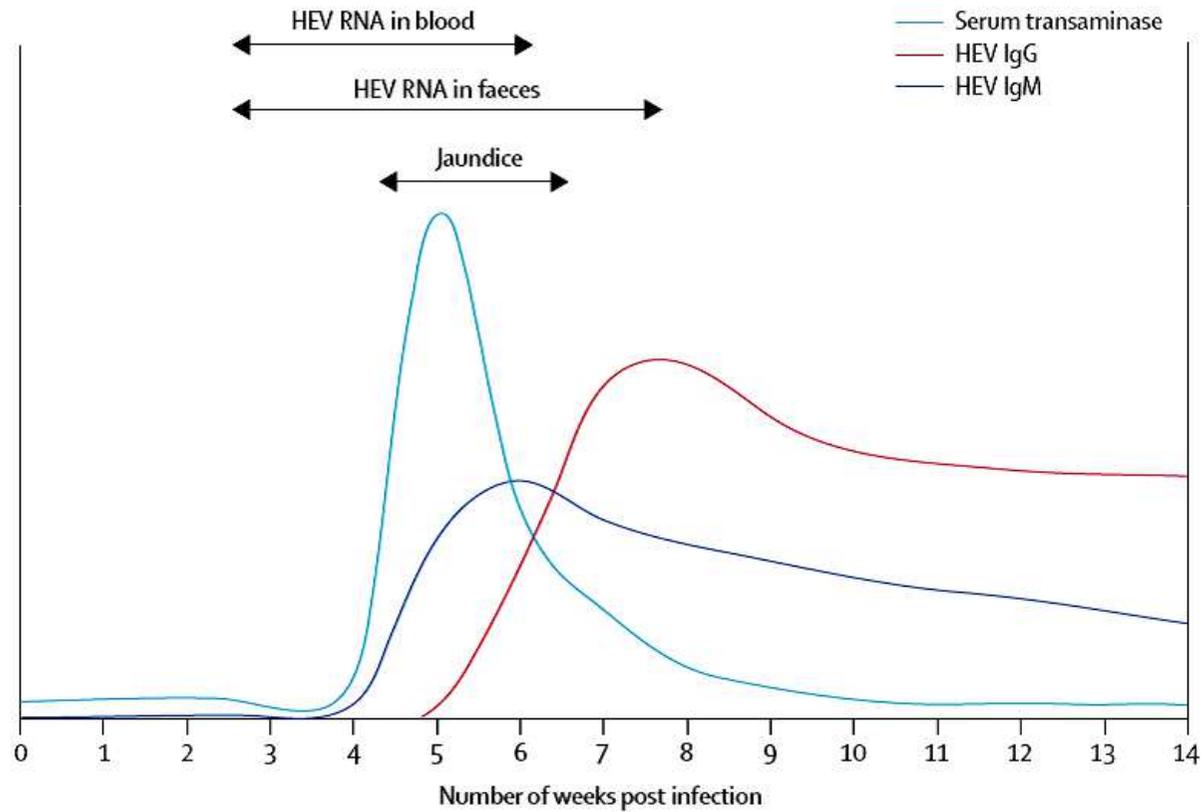


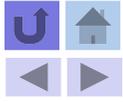
Electronic microscopy



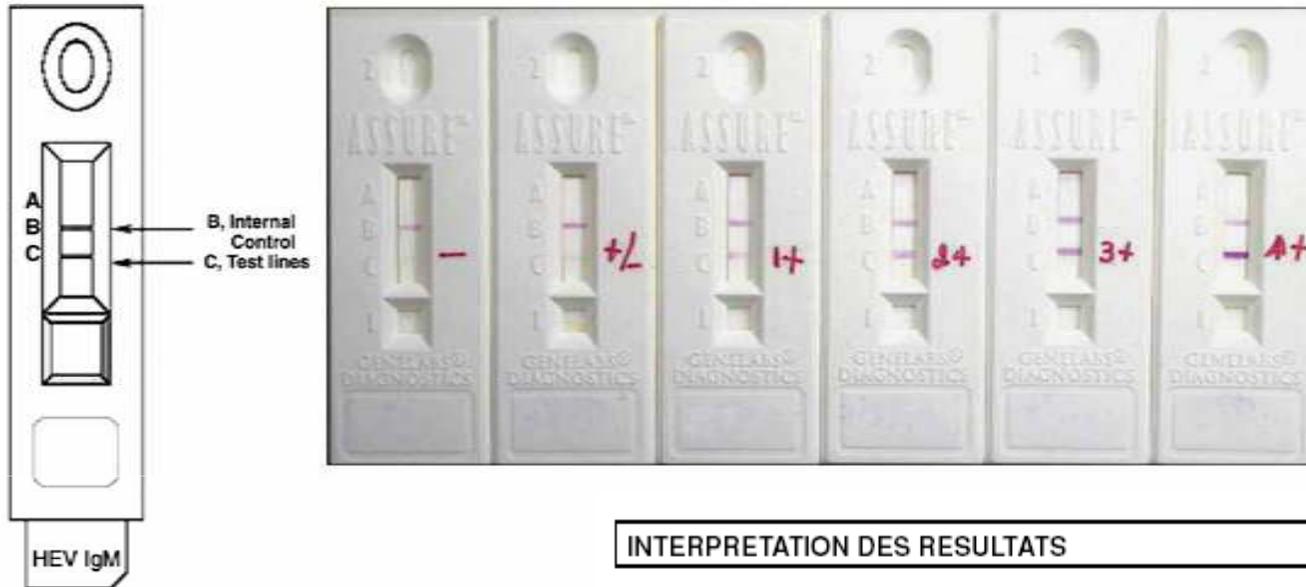


Diagnostic VHE

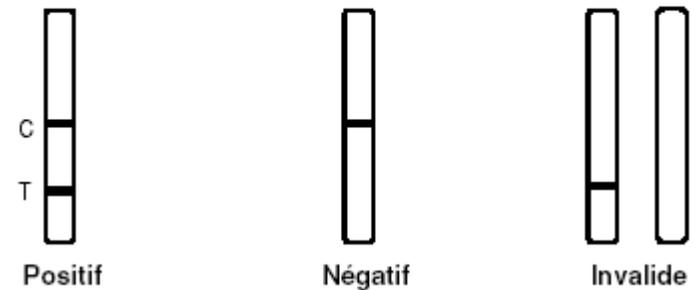




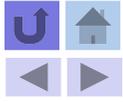
Test rapide IgM VHE



INTERPRETATION DES RESULTATS



Test d'immunochromatographie en phase inverse qui utilise des anticorps immobilisés de souris anti-IgM humains pour capturer les anticorps IgM de l'échantillon.



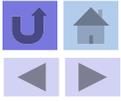
Traitement

- **Préventif :**

- Mesures d'hygiène, lavage des mains, précautions alimentaires
- Vaccin recombinant
 - Commercialisé en Chine, **PAS** en France

- **Curatif :**

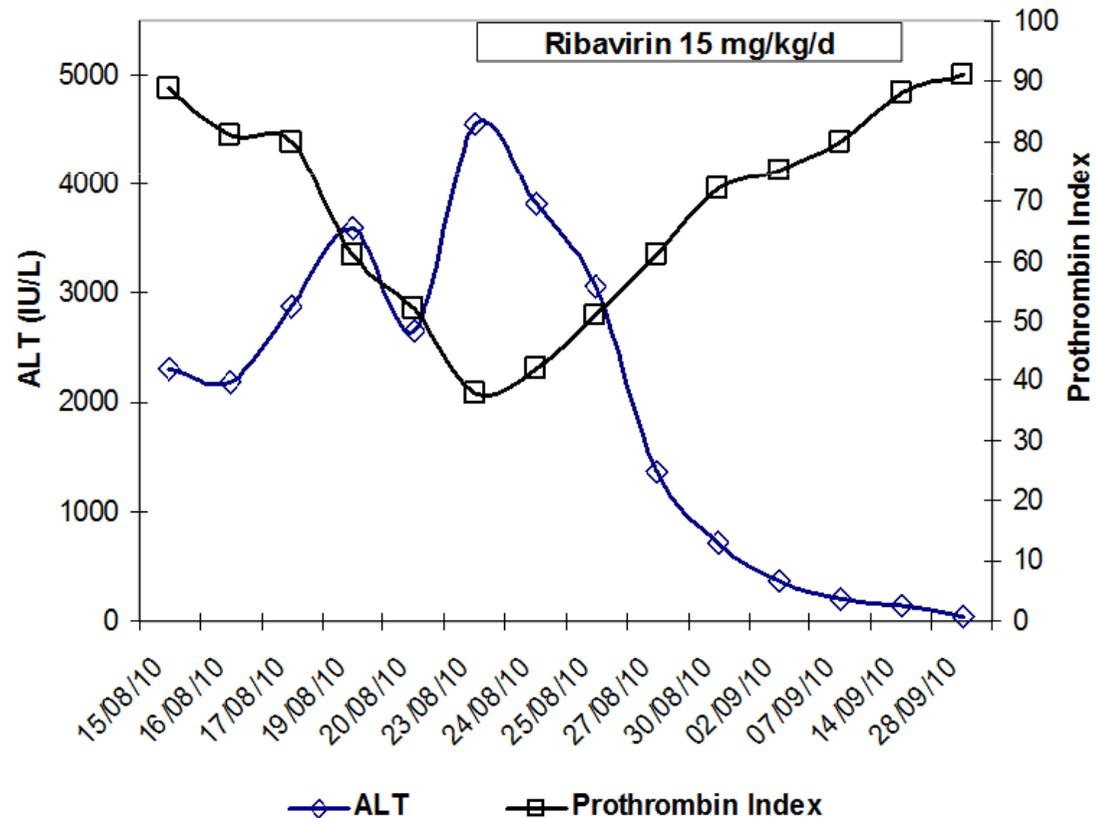
- Pas de traitement antiviral dans la plupart des cas
- **Ribavirine** efficace dans les infections chroniques, rarement utilisé dans les hépatites aiguës sévères
- Repos, pas d'alcool



Traitement

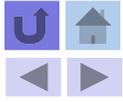
Treatment of acute hepatitis E with ribavirin

HEV IgG	+				
HEV IgM	+				
Serum HEV RNA (CT)	+	+	+/-	+/-	-
	(22)	(32)	(38)	(38.6)	



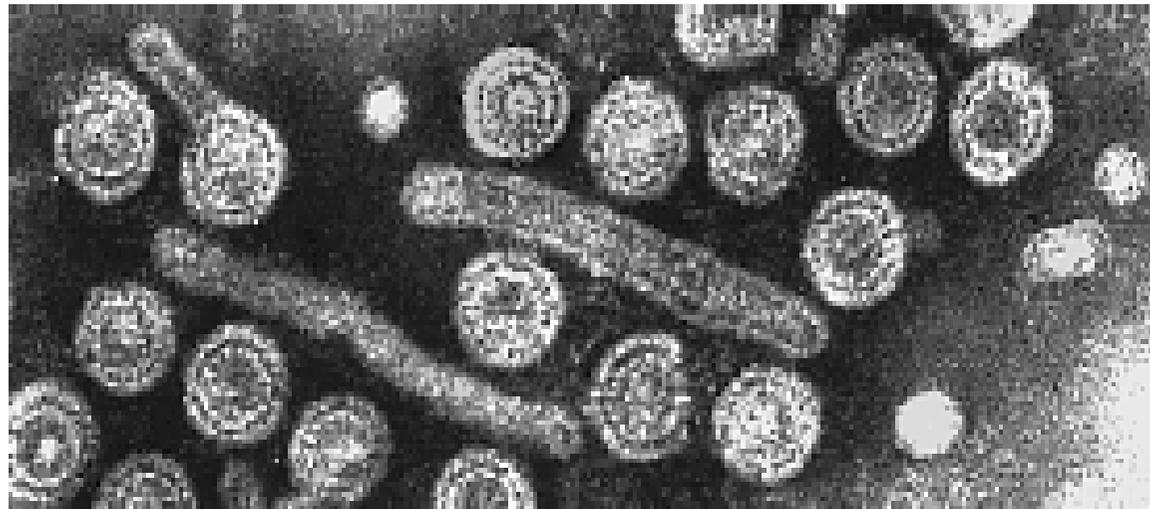


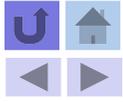
Virus de l'hépatite B (VHB)



Taxonomie/histoire

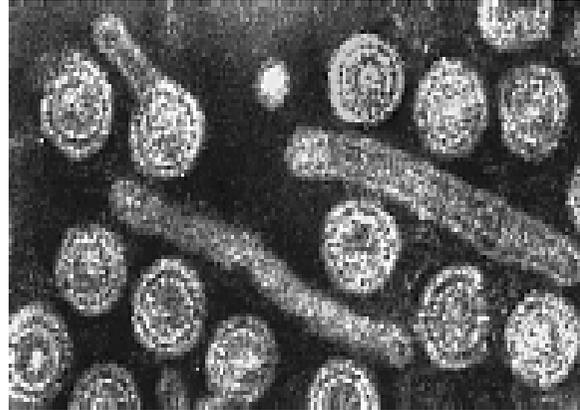
- La structure du virus de l'hépatite B (antigènes et génome) a été précisée depuis la découverte en 1964 de l'antigène Australia par Blumberg.
- Cet antigène (maintenant appelé Ag HBs) a été mis en évidence dans le sang d'un aborigène australien, mais sa relation effective avec l'hépatite B n'a été établie qu'en 1968.
- En 1971, Dane met en évidence par microscopie électronique les particules virales associées à cette affection.





Description/principaux caractères

Découvert en 1964



Virion ou particule de DANE

>10⁹ particules/mL de sang

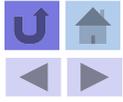
INFECTIEUX

Sphères et filaments

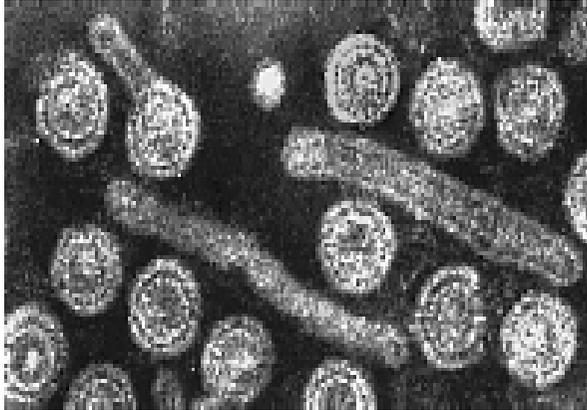
100 à 1000 fois + abondants
10¹³ particules/mL

Protéines d'enveloppe
synthétisées en excès
→ **Ag HBs** (*'Hepatitis B surface'*)

NON INFECTIEUX



Description/principaux caractères



Famille : *Hepadnaviridae*
Genre : *Orthohepadnavirus*

Structure du virus



Virion ou particule de DANE

>10⁹ particules/mL

- ❖ Enveloppe externe – **Ag HBs**
- ❖ Capside icosaédrique – **Ag HBc** et **HBe**
- ❖ Génome viral : ADN circulaire
- ❖ ADN polymérase

INFECTIEUX

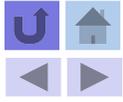
Sphères et filaments

100 à 1000 fois plus abondants
10¹³ particules/mL

Protéines d'enveloppe
synthétisées en excès
→ **Ag HBs**

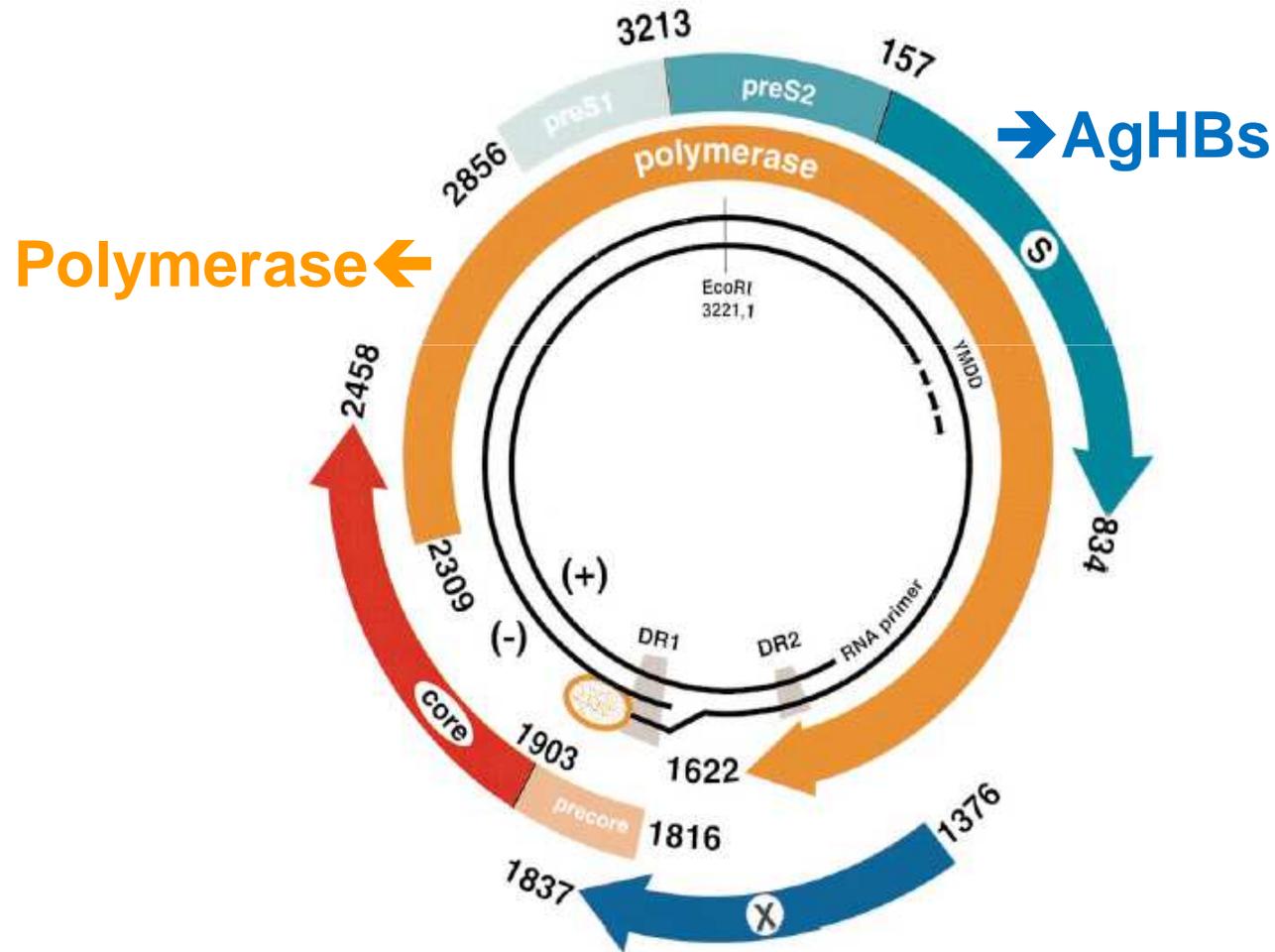
NON INFECTIEUX

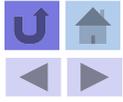
Ag HBc non détectables dans le sang ; AgHBe détectables dans le sang



Description/principaux caractères

- Petit génome ADN circulaire partiellement double brin
- 4 gènes, qui se chevauchent

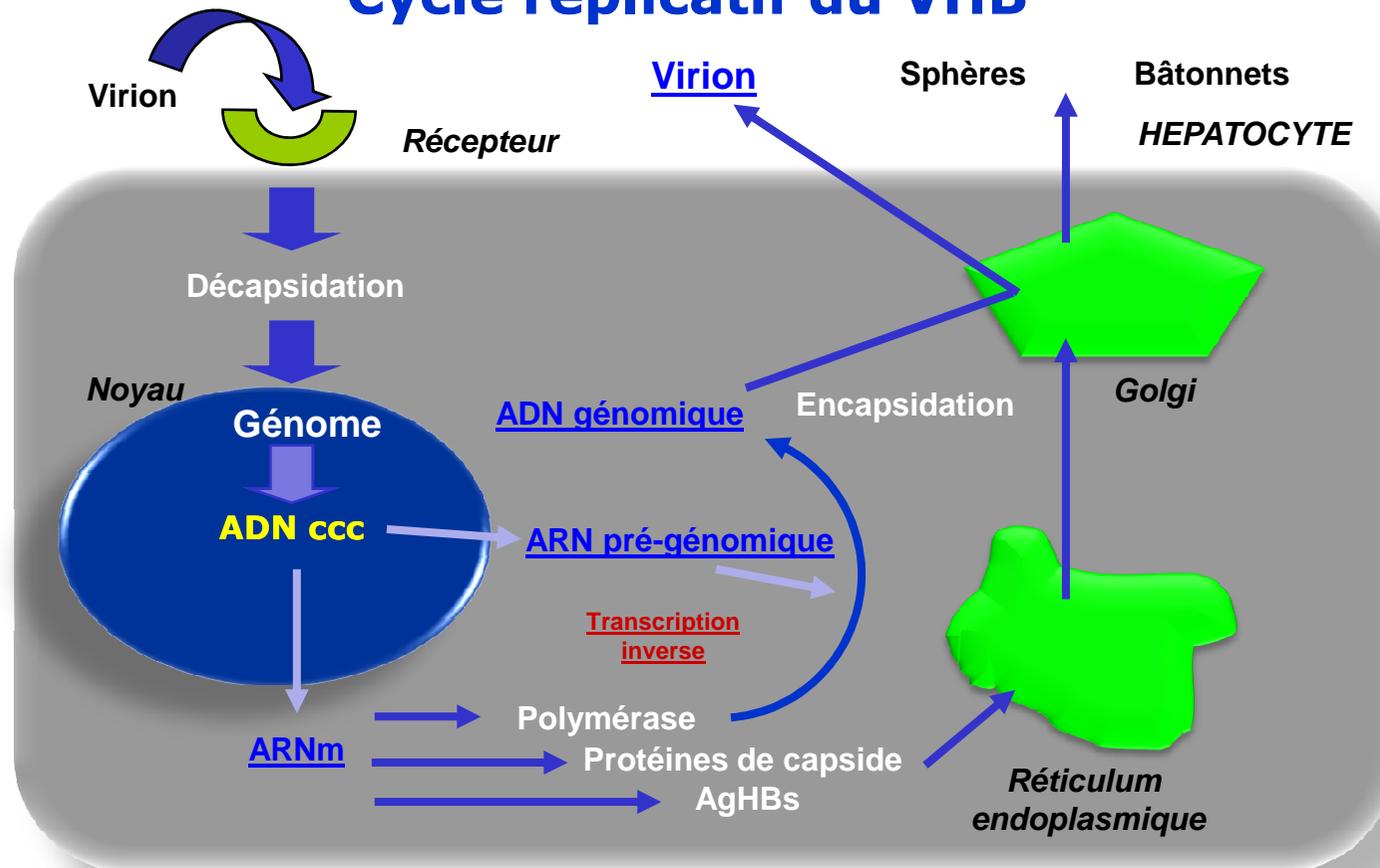




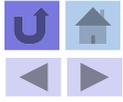
Description/principaux caractères

- Tropisme +++ pour les hépatocytes
- Homme = seul réservoir ; animal sensible = chimpanzé ; modèle animal = virus de la marmotte
- 0 système cellulaire de culture

Cycle réplcatif du VHB



ccc : circulaire clos de manière covalente



Epidémiologie



Infectiosité +++

- Charges virales très importantes
- Résistance du virus +++
- 100 x plus infectieux que le VIH
- Transmission per-cutanée (Accident d'Exposition aux Virus):
VHB 30% > VHC 3% > VIH 0,3%
- Transmission sexuelle : VHB 30% >> VIH 1/1000-1/10,000

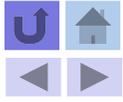
Transmission :

▪ Horizontale

- **Parentérale (par le sang)** : usage de drogue par voie intra-veineuse, transfusion (<1960s), Accidents d'Exposition au VHB, gestes médico-chirurgicaux, gestes traditionnels
- **Sexuelle**
- Autres : possible par la salive

▪ Verticale (de la mère à l'enfant)

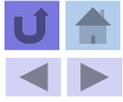
- → Portage chronique chez l'enfant dans 80-90% des cas en l'absence de prophylaxie
- Prévention possible à la naissance → recherche de l'AgHBs chez toutes les femmes enceintes à 6 mois de grossesse en France



Epidémiologie

Transmission verticale :

- Portage chronique chez l'enfant dans 80-90% des cas
 - Risque de carcinome hépatocellulaire dès l'âge de 30 – 40 ans
 - Prévention possible par la sérovaccination à la naissance
- Recherche de l'Ag HBs chez toutes les femmes enceintes à 6 mois de grossesse

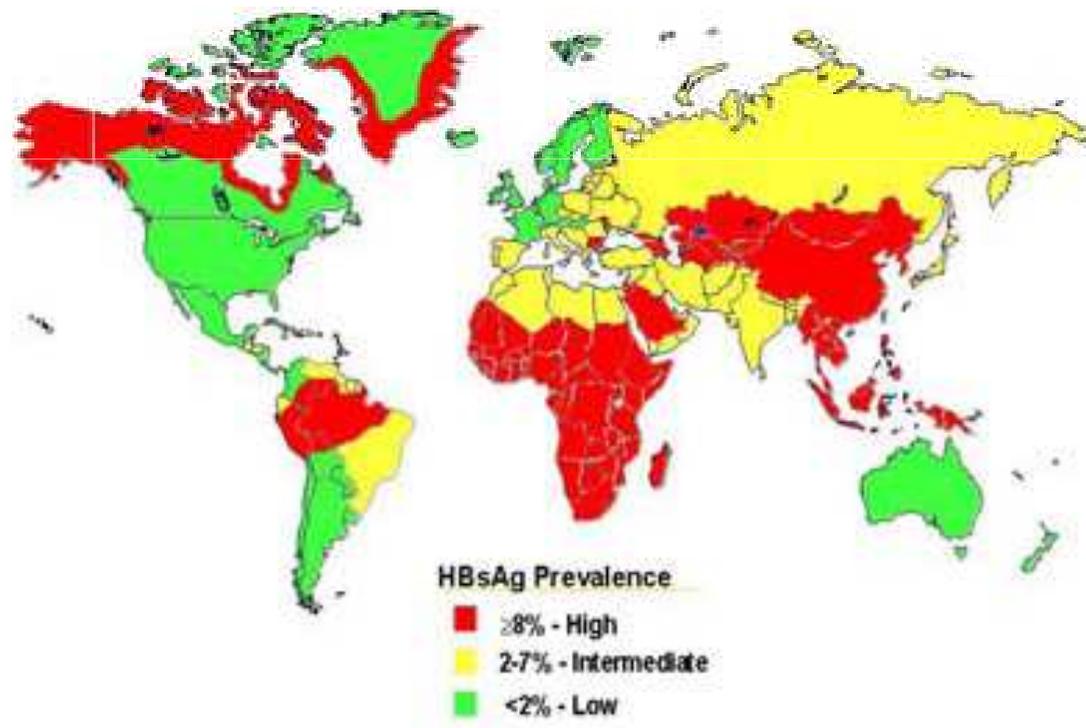


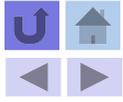
Epidémiologie

Les zones de **forte endémicité** couvrent :

- l'**Afrique** (> 10 % de porteurs d'AgHBs dans la population adulte),
- l'**Asie** (8 a 10 % de porteurs chroniques)
- l'**Amazonie**.

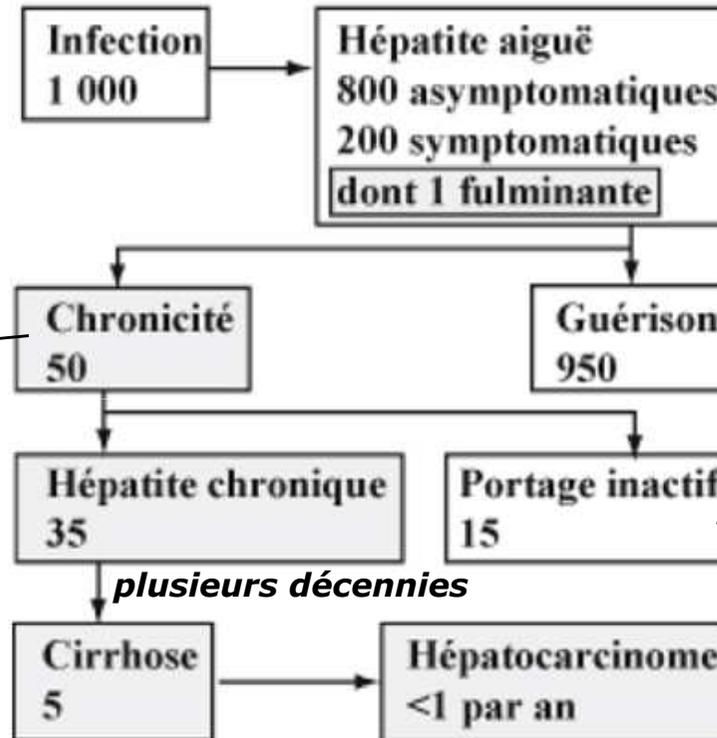
Distribution géographique de l'hépatite B chronique



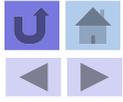


Epidémiologie : histoire naturelle

Evolution vers la chronicité :
chez les adultes \approx 5%
 \neq
chez les nouveau-nés \approx 90%



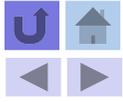
Toutes les infections
VHB chroniques ne
sont pas actives sur
le plan de
l'hépatopathie
(hépatite)



Epidémiologie

Dans le monde :

- ≈ 2 milliards de personnes ayant été infectées
- 4 millions de cas aiguës/an
- 350-400 millions de porteurs chroniques
- Environ 75% des personnes chroniquement infectées sont asiatiques
- 1 million décès/an :
 - 25% des personnes chroniquement infectées meurt de cirrhose ou cancer du foie
 - VHB = seconde cause de cancer derrière le tabac
 - VHB cause 60% à 80% des cancers primitifs du foie



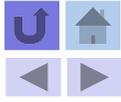
Epidémiologie VHB

En France :

- Personnes **ayant été infectées** par le VHB $\approx 7\%$
soit ≈ 3 millions de personnes
- **Incidence** ≈ 600 nouveaux cas / an
- **Prévalence** de l'infection **chronique** $\approx 0.65\%$ en France (Femmes = $0,16\%$)
soit $\approx 300\ 000$ personnes

 $\approx 50\%$ des personnes infectées chroniques ne le savent pas
- **Mortalité** ≈ 1300 décès/an :
75% lié à une **cirrhose**, 25% lié à un **cancer du foie**
- 8% des patients VIH+ sont co-infectés par le VHB en France.
L'infection VIH accélère la progression de l'hépatite B chronique.





INCIDENCE ET MODES DE TRANSMISSION DE L'HÉPATITE B AIGÜE DIAGNOSTIQUÉE EN FRANCE, 2012-2014

// INCIDENCE AND ROUTES OF TRANSMISSION OF ACUTE HEPATITIS B DIAGNOSED IN FRANCE, 2012-2014

Cécile Brouard (cecile.brouard@santepubliquefrance.fr), Corinne Pioche, Lucie Léon, Florence Lot, Josiane Pillonel, Christine Larsen

Objectifs – 1) Estimer l'incidence de l'hépatite B aiguë diagnostiquée et l'exhaustivité de la déclaration obligatoire (DO) de l'hépatite B aiguë en France en 2013 à partir de l'enquête LaboHep ; 2) Décrire les caractéristiques épidémiologiques des cas d'hépatite B aiguë ayant fait l'objet d'une DO.

Méthodes – L'enquête LaboHep a été réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 1 504 laboratoires. Un cas aigu était défini par l'absence de portage chronique connu et la détection pour la première fois au laboratoire, en 2013, d'immunoglobulines (Ig) M anti-HBc. L'incidence de l'hépatite B aiguë a été estimée après imputation multiple des données manquantes et pondération. L'analyse des données de la DO, dont la définition de cas est plus large que celle de LaboHep, a porté sur les cas diagnostiqués entre 2012 et 2014. L'exhaustivité de la DO a été obtenue par le rapport du nombre de cas positifs pour les IgM anti-HBc déclarés par les biologistes (DO) en 2013 et du nombre de « cas à déclarer » estimé pour 2013 *via* LaboHep.

Résultats – En 2013, le nombre de cas d'hépatite B aiguë diagnostiqués est estimé à 291 (IC95%:[254-329]), soit une incidence estimée à 0,44 (IC95%:[0,39-0,50]) pour 100 000 habitants. Il s'agissait majoritairement d'hommes (69% selon LaboHep 2013, 77% selon la DO 2012-2014), plus âgés en moyenne que les femmes (44 ans vs. 37 ans). Près de 80% des cas déclarés pour lesquels au moins une exposition à risque est retrouvée avaient une indication vaccinale. L'exhaustivité de la DO est estimée à 23,5%.

Discussion – L'incidence de l'hépatite B aiguë diagnostiquée est faible, mais pourrait être considérablement réduite si les recommandations vaccinales étaient mieux appliquées. Les enquêtes LaboHep et la DO permettent de fournir des indicateurs indirects de l'impact de la politique vaccinale anti-VHB.



INCIDENCE ET MODES DE TRANSMISSION DE L'HÉPATITE B AIGÜE DIAGNOSTIQUÉE EN FRANCE, 2012-2014

// INCIDENCE AND ROUTES OF TRANSMISSION OF ACUTE HEPATITIS B DIAGNOSED IN FRANCE, 2012-2014

Cécile Brouard (cecile.brouard@santepubliquefrance.fr), Corinne Pioche, Lucie Léon, Florence Lot, Josiane Pillonel, Christine Larsen

Tableau

Répartition des expositions à risque au cours des 6 mois précédant le diagnostic d'hépatite B aiguë, déclaration obligatoire (DO), 2012-2014, France

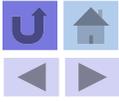
	Nombre de cas (N=260)	%
Aucune exposition à risque rapportée	97	37,3
Exposition sexuelle	100	38,5
<i>Partenaire sexuel Ag HBs positif*</i>	24	9,2
<i>Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes</i>	42	21,0 ^a
<i>Partenaires sexuels multiples*</i>	59	22,7
Voyage en zone d'endémie du VHB*	56	21,5
Soins invasifs (dialyse, chirurgie, greffe...)*	14**	5,4
Porteur chronique de l'Ag HBs dans l'entourage familial*	12	4,6
Tatouage, piercing	13	5,0
Séjour en institution*	6	2,3
Usage de drogues*	12	4,6
Exposition professionnelle*	5	1,9

NB : les expositions à risque pouvant être multiples, le total est supérieur à 100% et tous les pourcentages sont calculés sur le total des cas.

^a Pourcentage calculé sur les 200 cas d'hépatite B aiguë masculins déclarés.

* Ces expositions à risque sont considérées comme relevant d'une indication vaccinale (pour les soins invasifs, seules la dialyse et la greffe ont une indication vaccinale)¹.

** Les soins ont été réalisés en France métropolitaine pour 9 cas sur les 12 pour lesquels l'information sur le pays de réalisation des soins était présente (information manquante pour 2 cas).



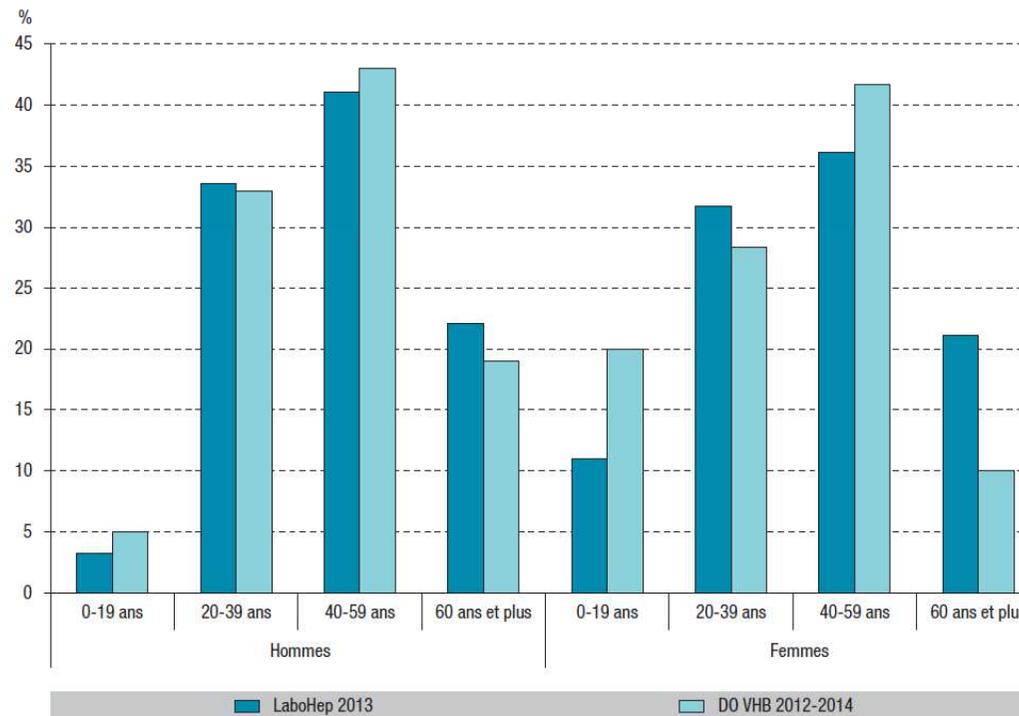
INCIDENCE ET MODES DE TRANSMISSION DE L'HÉPATITE B AIGÜE DIAGNOSTIQUÉE EN FRANCE, 2012-2014

// INCIDENCE AND ROUTES OF TRANSMISSION OF ACUTE HEPATITIS B DIAGNOSED IN FRANCE, 2012-2014

Cécile Brouard (cecile.brouard@santepubliquefrance.fr), Corinne Pioche, Lucie Léon, Florence Lot, Josiane Pillonel, Christine Larsen

Figure 2

Distribution selon le sexe et la classe d'âge des cas d'hépatite B aiguë diagnostiqués : 1) estimés par l'enquête LaboHep pour l'année 2013, 2) ayant fait l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) entre 2012 et 2014, France

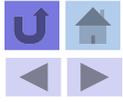


NB : Les définitions d'un cas d'hépatite B aiguë diagnostiqué ne sont pas identiques :

- LaboHep : détection, pour la première fois dans le LBM, des IgM anti-HBc en l'absence de portage chronique de l'AgHBs ;

- Déclaration obligatoire (DO) : détection, pour la première fois dans le LBM, des IgM anti-HBc ou, en cas d'IgM anti-HBc non testées, détection de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc totaux dans un contexte d'augmentation importante des ALAT, en l'absence de portage chronique de l'AgHBs.

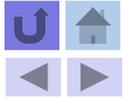




Clinique

Liée au syndrome traité

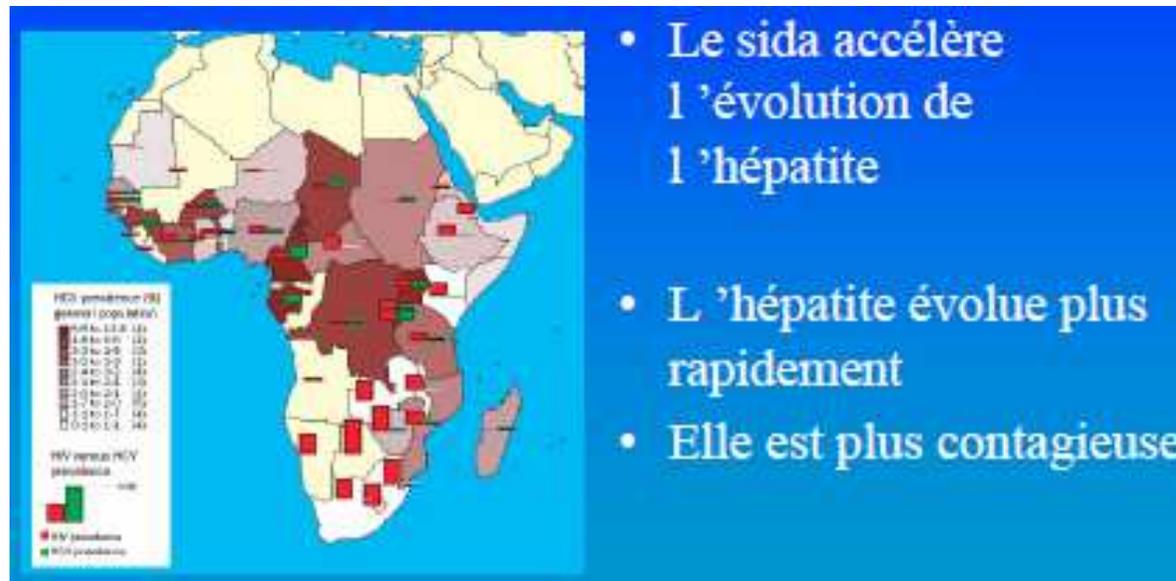
- Hépatite **aiguë**:
 - le plus souvent cliniquement inapparente
 - asthénie ++, ictère, fièvre, malaise, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hépatomégalie, myalgies, arthralgies.
- Hépatite **chronique**:
 - **3 types de lésions**:
 - Nécrose hépatocytaire : ↑ transaminases
 - Infiltrat inflammatoire: lymphocyte ++
 - **Fibrose** - - - - - > cirrhose
 - **Asymptomatique** et bien tolérée pendant de nombreuses années
 - Puis: **évolution** :
 - **Cirrhose (≈5% des cas)**: Complications liées à l'insuffisance hépatique et/ou l'hypertension portale: ascite, hémorragie digestive par rupture de varices, ictère, encéphalopathie, infections bactériennes
 - **Développement d'un carcinome hépato-cellulaire** : <1 % par an

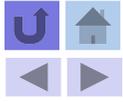


Clinique

Co-infection VHB-VIH

- Elle présente certaines particularités :
 - ↓ efficacité de la **vaccination** avec ↓ des lymphocytes T CD4+
 - évolution
 - plus fréquente vers la **chronicité**
 - plus rapide vers la **cirrhose**
 - **réactivation** en cas d'immunodépression sévère





Diagnostic

MARQUEURS DIRECTS

Antigènes ou ADN

Ag HBs
ADN viral

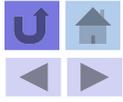
MARQUEURS INDIRECTS

Anticorps

IgM et IgG anti-HBc
Ac anti-HBs

- Ag HBs :** MARQUEUR D'**INFECTION** EN COURS
- Ac anti-HBs :** MARQUEUR DE **GUERISON** ou **VACCINATION**
- IgG anti-HBc :** MARQUEUR DE **CONTACT** AVEC LE VIRUS (INFECTION ANCIENNE OU EN COURS)
- IgM anti-HBc :** MARQUEUR D'HEPATITE **AIGUË** (si +++)
- ADN VHB :** MARQUEUR DE **REPLICATION** VIRALE

Ac, anticorps; Ag, Antigène; Ig, immunoglobuline



Diagnostic

MARQUEURS DIRECTS

Antigènes ou ADN

Ag HBs

ADN viral

Ag HBe

MARQUEURS INDIRECTS

Anticorps

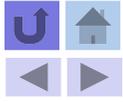
IgM et IgG anti-HBc

Ac anti-HBs

Ac anti-HBe

- Ag HBs :** MARQUEUR D'**INFECTION** EN COURS
- Ac anti-HBs :** MARQUEUR DE **GUERISON** ou **VACCINATION**
- IgG anti-HBc :** MARQUEUR DE **CONTACT** AVEC LE VIRUS (INFECTION ANCIENNE OU EN COURS)
- IgM anti-HBc :** MARQUEUR D'HEPATITE **AIGUË** (si +++)
- ADN VHB :** MARQUEUR DE **REPLICATION** VIRALE

Ac, anticorps; Ag, Antigène; Ig, immunoglobuline



Diagnostic

- **L'AgHBe n'est PAS un marqueur fiable de réplication VHB**
- **En cas d'hépatite B chronique avec réplication virale :**

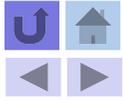
- ✓ **AgHBe positif**

- à virus "sauvages"
- Anticorps anti-HBe négatifs
- **ADN VHB +++++**

- ✓ **AgHBe négatif**

- à virus "mutants": virus "mutants pré-core" le + souvent
- Anticorps anti-HBe positifs
- **ADN VHB ++**

La **transition AgHBe + → AgHBe -** représente un 1er pas vers la guérison



Diagnostic

MARQUEURS DIRECTS

Infection ou réplication virale

- Ag HBs: marqueur d'infection en cours
- Ag HBe
- ADN viral
- Ag HBc intra-hépatocytaire

MARQUEURS INDIRECTS

Liés à la Réponse Immune

- IgM anti-HBc
- IgG anti-HBc: marqueur de contact
(infection ancienne ou en cours)
- Ac anti-HBs
- Ac anti-HBe

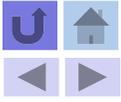
Ag HBs : **MARQUEUR D'INFECTION EN COURS**

Ac anti-HBs : **MARQUEUR DE GUERISON**

IgG anti-HBc : **MARQUEUR DE CONTACT (INFECTION ANCIENNE OU EN COURS)**

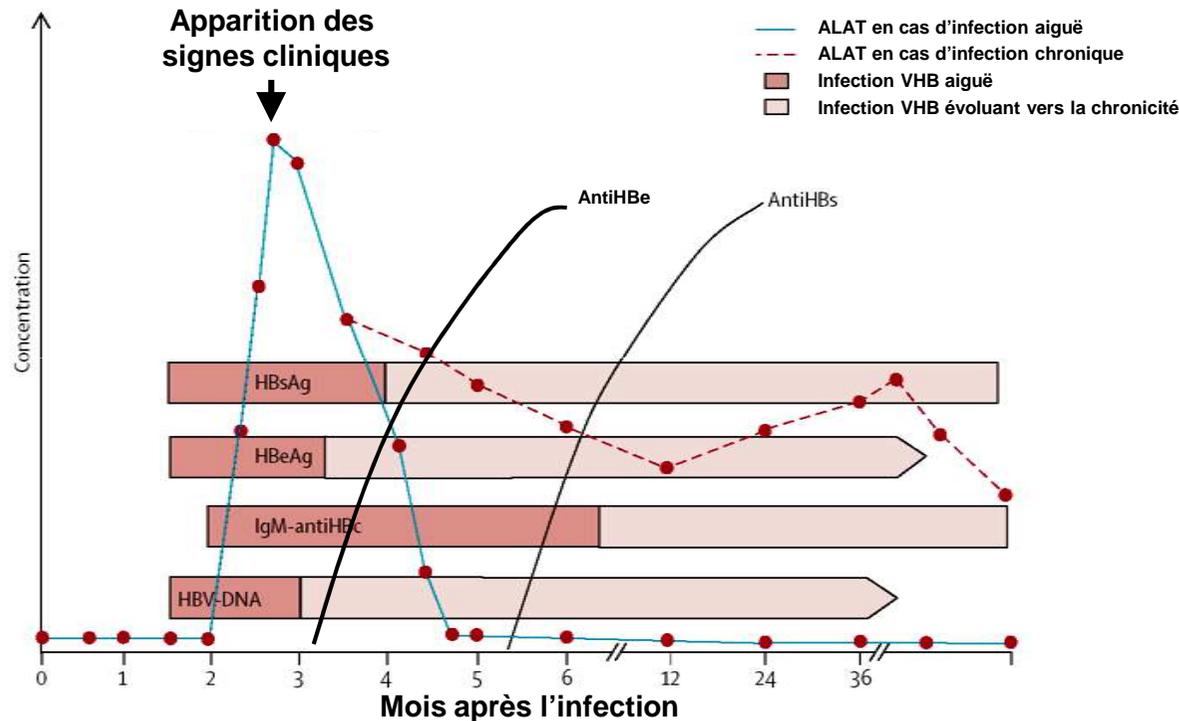
IgM anti-HBc : **MARQUEUR D'HEPATITE AIGUË (si +++)**

- *NB: Cytolyse hépatique inconstante et d'intensité variable*



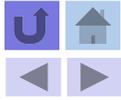
Diagnostic

- **Evolution naturelle clinique et biologique « CLASSIQUE » (mais pas systématique) de l'infection par le VHB :**



Liaw and Chu, The Lancet, 2009

- ✓ **Délai d'apparition de l'AgHBs : fenêtre sérologique : \approx 1,5-2 mois**
- ✓ **Présence de faux négatifs :**
 - **Mutation du gène S : faux négatif AgHBs**
 - **Mutation du gène pré-Core/Core : faux négatifs AgHBe**



Diagnostic

Profils sérologiques VHB les plus communs

	Marqueurs sérologiques					
	Ag HBs	Ac anti-HBs	Ag HBe	Ac anti-HBe	Ac anti-HBc IgG / IgM	ADN
Hépatite aiguë	+ ^a	- ^b	+	-	+/-	++++
Hépatite guérie	-	+/- ^c	-	+/-	+	-
Hépatite chronique						
▪ Porteur « inactif »	+	-	-	+	+	-
▪ Porteur « actif »	+	-	+	+	+	+/-
▪ Mutant pré-C	+	-	-	+	+	+/-
Réactivation	+/-	-	+/-	+/-	+	+/-
Vaccination	-	+	-	-	-	-

+++ dans les infections AIGUËS

Infection

Guérison OU vaccination

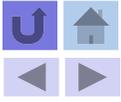
Contact (infection en cours OU ancienne « guérie »)

Réplication (seul marqueur fiable)

^a peut être - si tardif

^b peuvent être + si

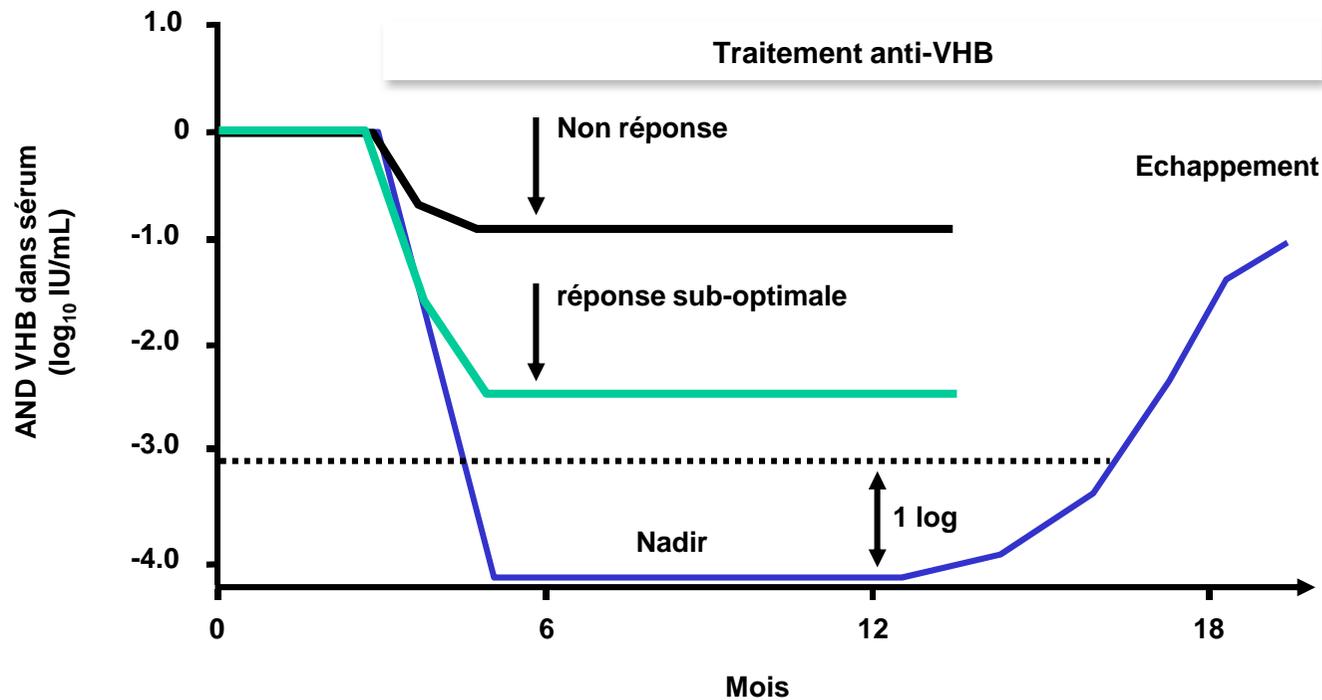
^c peuvent être perdus avec le temps



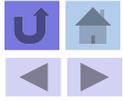
Diagnostic

PCR ADN VHB sérique

- **Marqueur diagnostic (en complément des tests sérologiques)**
- **Marqueur quantitatif:**
 - ✓ **Appréciation de la réplication VHB**
 - ✓ **Suivi thérapeutique**



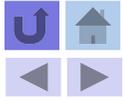
Seuil de détection/quantification ~ 10 UI/mL



Limites des tests sérologiques VHB

- ✓ Délai d'apparition de l'Ag HBs : fenêtre sérologique : \approx 2 mois

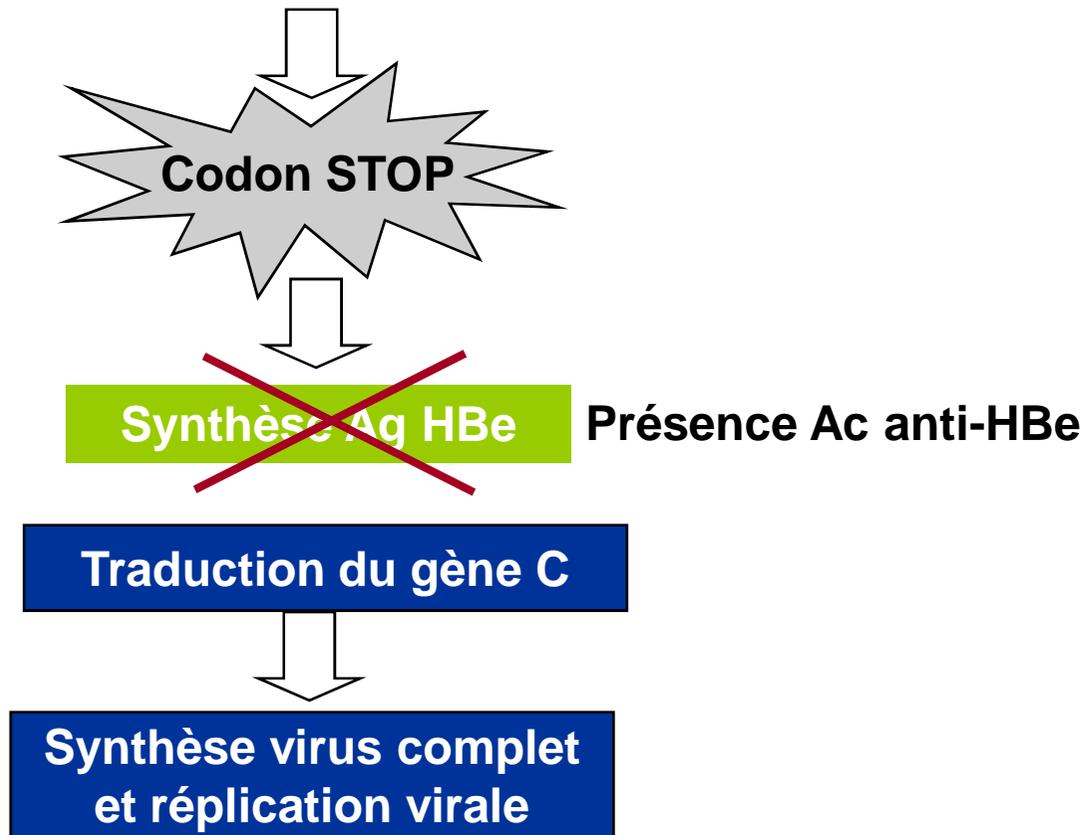
- ✓ Présence de faux négatifs :
 - Mutation du gène S : faux négatif AgHBs
 - Mutation du gène pré-C/C : faux négatifs AgHBe



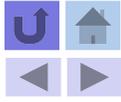
Hépatite B “à mutants pré-core”

Mutation ponctuelle dans région précore : G→A en position 1896

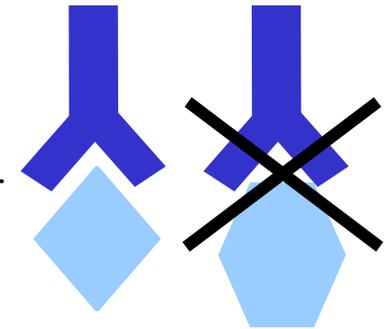
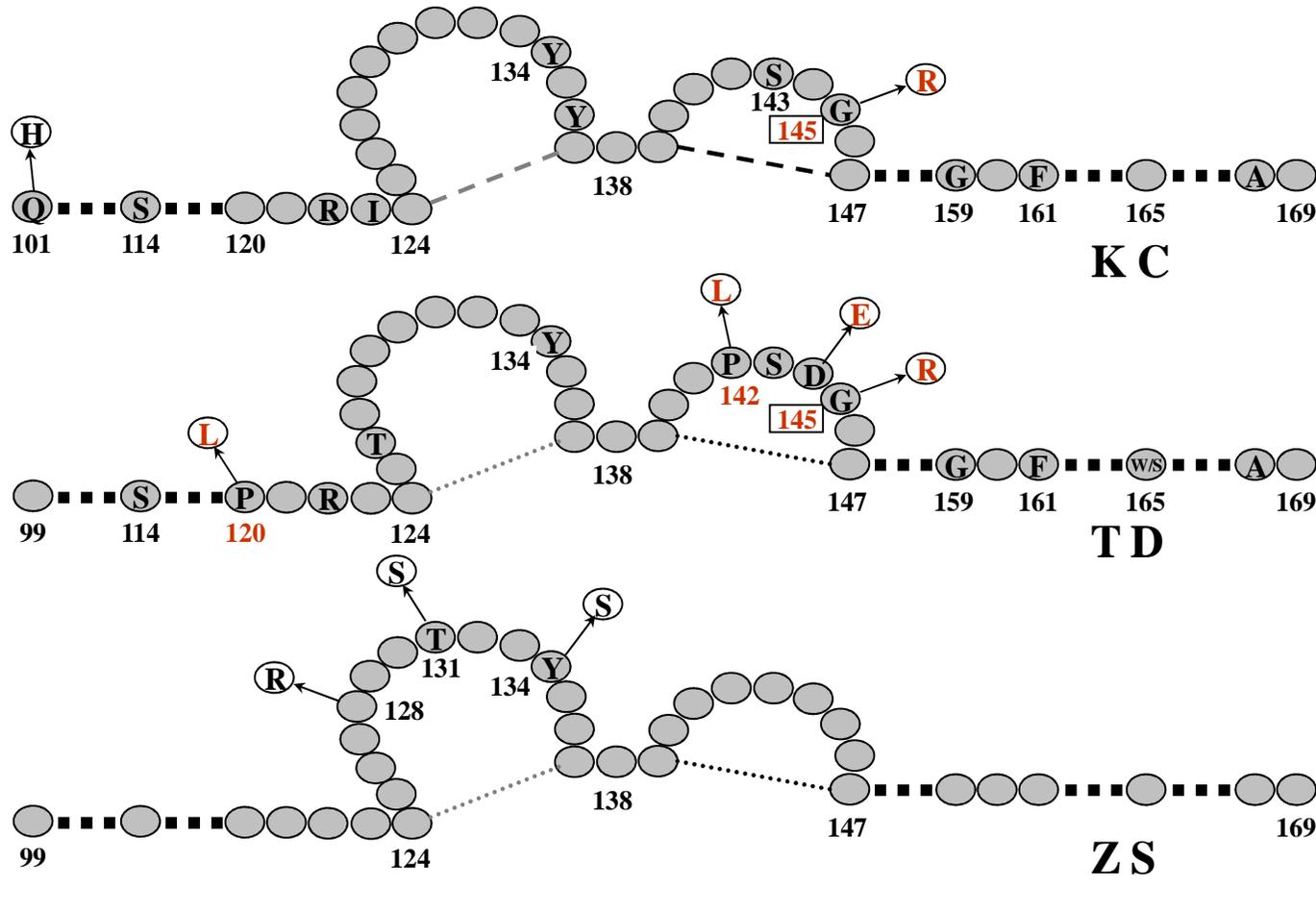
Autres mutations : position 1898, 1899, niveau phase initiale de lecture



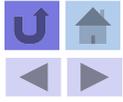
Absence de production d'AgHBe, mais pas forcément absence de réplication
Attention: AgHBe peut être négatif dans le sérum en présence de PCR ADN VHB sérique +



Profils sérologiques VHB atypiques



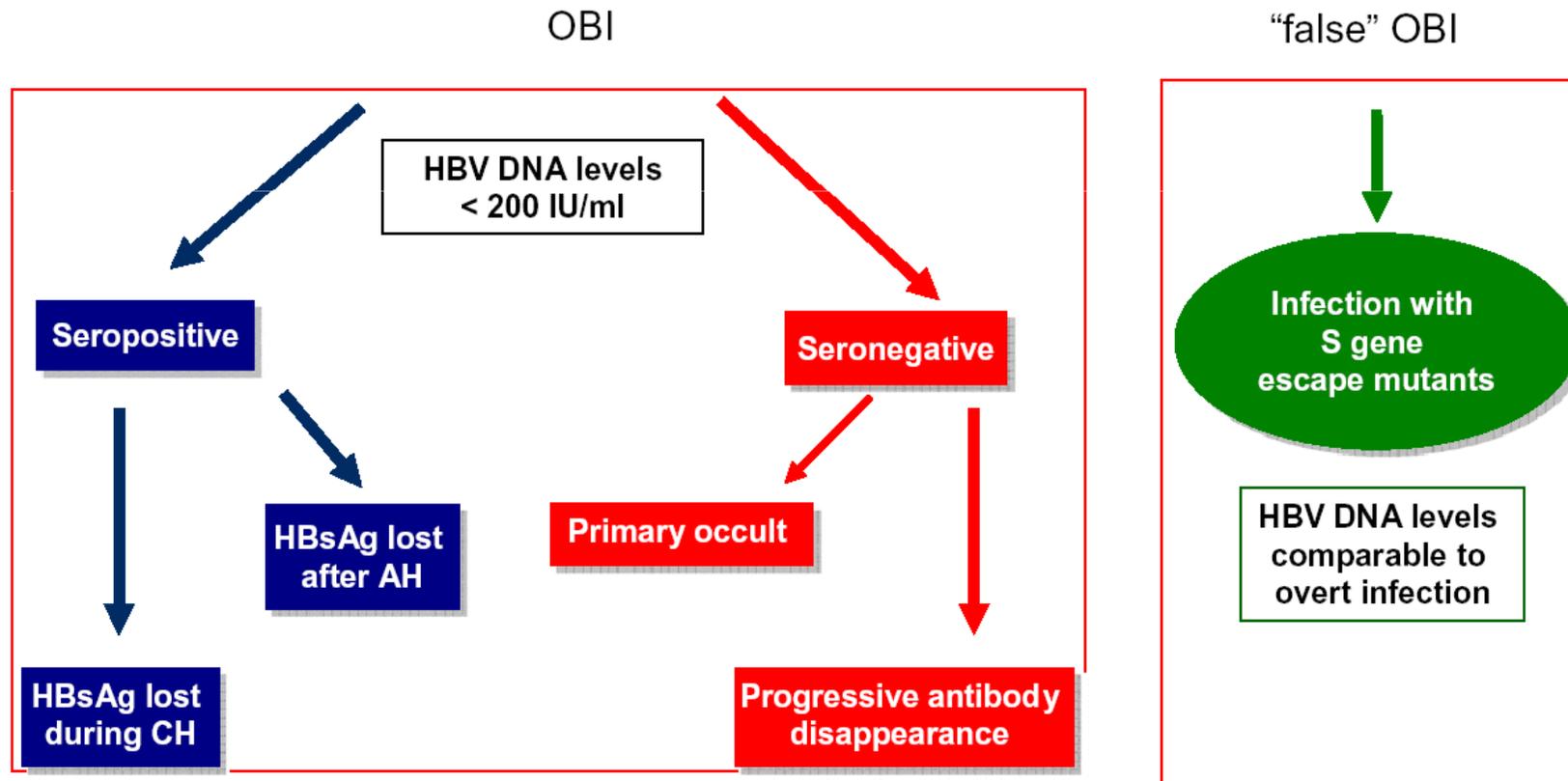
Antigène HBs	Positif.	P	28Avr	P	19Mar
Technique Axsym Abbott, confirmé par technique de séroneutralisation. (Résultat négatif en technique HBs Ultra Vidas Biomérieux).					
Anticorps HBc	Positif.	P	28Avr	P	19Mar
Anticorps HBs	Positif.	P	28Avr	P	19Mar

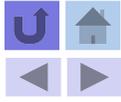


Occult hepatitis B

Definition: Presence of HBV DNA in blood samples or in the liver in the absence of HBsAg detection in serum

Fig. 1. Schematic representation of HBV profile in OBI and “false” OBI





Hepatitis B virus reactivation with G145R surface antigen mutants following Rituximab and bone marrow transplantation

Cryoglobulinémie +++ de type II, mixte avec composant monoclonal de type IgG Kappa.

VHC -

Hospitalisation pour vascularite nécrosante

Corticothérapie

Ac anti-CD20

BMT

LMV/ADV

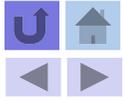
	Juil 02	Oct 03	Jan 04	Avr 04	Mai 04	Juin 04	Aout 04	Nov 04	Dec 04	Jan 05
HBsAg (Axsym Abbott)	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	*	Neg	*
HBsAg (Vidas BioMérieux)	*	*	*	*	*	*	*	*	???	*
HBeAg	Neg	*	*	Neg	*	Neg	*	*	*	*
HBcAb	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	*	Pos	*
HBeAb	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	*	*	Pos	*
HBsAb (UI/ml)	58	20	29	<10	<10	14	94	*	<10	*
Serum HBV DNA (cp/ml)	*	???	*	1,990	15,100	7,070	*	*	161,000	<200
ALAT (UI/l)	*	24	47	19	13	5	*	1 300	*	61

Caractéristiques cliniques et virologiques des patients

Caractéristiques des Patients	Avec réactivation virale B (n = 7)	Sans réactivation virale B (n= 77)	p
Age	60.3 +/-9.7	63.8 +/-12.2	p=0.464
Sexe M/F	7 / 0	43 / 34	p=0.0023
Type de Cancer:			
<i>Hématologique:</i>	7	63	p=0.26
Lymphome	5	29	
Leucémie Aiguë	1	25	
Myélome Multiple	1	6	
Autres	0	3	
<i>Tumeurs solides:</i>	0	14	p=0.26
Type de traitement:			
Transplantation de cellules souches	3 (42.8 %)	15 (19.5 %)	p=0.16
Polychimiothérapie	4 (57.2%)	56 (72.7%)	p=0.31
Monochimiothérapie	0	6 (7.8%)	p=0.58
Rituximab	4 (57.2%)	25 (32.5%)	p=0.18
Fludarabine	1 (14.3%)	4 (5.2%)	p=0.33
Durée moyenne de traitement en mois	35.6 [5-111]	11.1 [1-120]	p=0.21
[intervalle]	4 (57.2%)	14 (18.1%)	p=0.016
Plus de 2 lignes de CT			
Caractéristiques sérologiques:			
AntiHBc+ / AntiHBs+	3	53	p=0.22
AntiHBc+ isolé	4	24	
Titre AntiHBs < 100 mUI/ml	7	40	p=0.016
Anti-HCV+	0	5	p=0.64

Genotypes D (5) and C (2) were more frequent than in controls (p=0,017 and p=0,088).

Substitutions D144A/V and G145R/A known to alter S antigenicity were more frequently found than in controls (p=0.0012, and p=0.0035).



Diagnostic

Définitions séroréversion et réactivation VHB

Persistance d'ADN VHB superenroulé dans le noyau des hépatocytes même en cas de guérison

Séroréversion « système S »

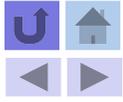
AgHBs - → AgHBs +

Réactivation VHB

Ré-apparition d'une maladie nécro-inflammatoire active du foie chez une personne connue pour être

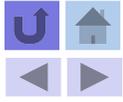
- porteur inactif de l'AgHBs (AgHBs+), ou
- guérie de son hépatite B (AgHBs-)

**Associées +++ avec l'immunodépression sévère
(transplantation, VIH, chimiothérapie anti-cancéreuse)**



Prolonged Hepatitis B Surface Antigenemia After Vaccination

- It was initially thought that hepatitis B surface antigenemia did not occur after hepatitis B vaccination³; however, the study used only the plasma derived hepatitis B vaccine Heptavax-B.
 3. Katkov WN, Ault MJ, Dubin SB. Absence of hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:1290
- There have been several reported instances of detectable hepatitis B surface antigenemia after hepatitis B vaccination with Engerix B.⁴⁻⁸
- Challapalli et al⁵ described detectable levels of HBsAg in **55% of 18 newborns tested 33 to 56 hours after administration of Engerix B.**
 4. Challapalli M, Naidu V, Cunningham DG. Hepatitis surface antigenemia in a newborn after vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:408–409.
 5. Challapalli M, Slosar M, Vasa R, Cunningham DG. Brief surface antigenemia in newborn infants vaccinated with hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:878–879
- Kloster et al⁶ described detectable levels of HBsAg in **47% of 19 adult blood donors tested 1 to 3 days after administration of Engerix B.**
 - 6. Kloster B, Kramer R, Eastlund T, Grossman B, Zarvan B. Hepatitis B surface antigenemia in blood donors following vaccination. *Transfusion.* 1995;35:475–477



Prolonged Hepatitis B Surface Antigenemia After Vaccination

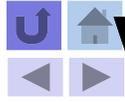
- Bernstein et al⁷ described detectable levels of HBsAg in **65% of 19 newborns tested after administration of Engerix B. One neonate remained seropositive at 8 days but was seronegative at 18 days.**

7. Bernstein SR, Krieger P, Puppala BL, Costello M. Incidence and duration of hepatitis B surface antigenemia after neonatal hepatitis B immunization. *J Pediatr.* 1994;125:621–622

- Weintraub et al⁸ described detectable levels of HBsAg in **17% of 47 newborns tested after administration of Engerix B. All the newborns were seropositive between 24 and 72 hours after vaccination, and all were seronegative 2 weeks after initial detection.** Thus far, there have been no published cases or studies of hepatitis B surface antigenemia after vaccination with Recombivax HB.

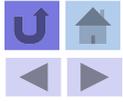
8. Weintraub Z, Khamaysi N, Elena H, et al. Transient surface antigenemia in newborn infants vaccinated with Engerix B: occurrence and duration. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:931–933

- Most sources state that the time of antigenemia **is brief, usually 1 to 7 days; however, our patient was still HBsAg-positive after 18 days.**



Vaccination and transient hepatitis B surface antigenemia

- The duration of hepatitis B surface antigenemia after vaccination is **brief, usually 1–7 days**, however, this **may be prolonged up to 20 days in patients on HD** [2].
 2. Janzen L, Minuk GY, Fast M et al. Vaccine-induced hepatitis B surface antigen positivity in adult hemodialysis patients: Incidental and surveillance data. J Am Soc Nephrol 1996; 7:1228–1234.
- Ly et al. [8] performed a prospective study of de novo HBV infection in >2400 HD patients who were screened monthly for HBsAg. They concluded that HBV immunization was the most common cause of detectable HBsAg in HD patients. In their opinion, **HD patients should not be screened for HBV within a week of immunization and caution should be exercised when interpreting HBsAg seropositivity within 4 weeks of HBV immunization.**
 8. Ly D, Yee HF Jr, Brezina M et al. Hepatitis B surface antigenemia in chronic hemodialysis patients: Effect of hepatitis B immunization. Am J Gastroenterol 2002; 97: 138–141

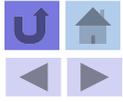


Transient hepatitis B surface antigenemia post-vaccination

Conclusion

- <4 semaines
- Prevalence?: <5-47% au cours des 3-5 jours suivant l'injection; très rare au-delà de 5 j





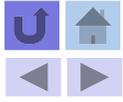
Vaccin



- Mise au point en France (Pr Maupas, Tours)
- Utilisé depuis 1975 (hémodialysés)
- Plasmatique puis recombinant depuis 1992

- **Protection infection aiguë et du passage à la chronicité**
- **Réduction de la transmission mère-enfant** de 90% à <5%
- Recommandé en vaccination universelle (nourrissons) par l'OMS dans **tous** les pays
- **1er vaccin à montrer un effet sur la réduction de l'incidence d'un cancer**

- Grande innocuité



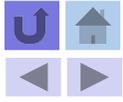
Prévention : Vaccin

10-20 µg d'AgHBs

Injection intra-musculaire : muscle deltoïde chez adultes et enfants,
cuisse chez nourrissons

Spécialités en France :

- Engerix B ®
- Genhevac B Pasteur ®
- HBVaxPro ®
- Twinrix ®
- Infanrix Hexa ®



Prévention : Vaccin

Recommandations générales

La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies :

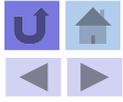
- l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;
- et, dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Pour les nourrissons, l'utilisation d'un vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le nouveau schéma vaccinal introduit en 2013.

En milieu professionnel

L'article L.3111-4 du Code de la santé publique (CSP) rend obligatoire l'immunisation contre l'hépatite B pour

- professions médicales et pharmaceutiques : médecin ; chirurgien-dentiste ; pharmacien ; sage-femme,
- autres professions de santé : infirmier ; infirmier spécialisé ; masseur-kinésithérapeute ; pédicure-podologue ; manipulateur d'électroradiologie médicale ; aide-soignant ; ambulancier ; auxiliaire de puériculture ; technicien en analyses biomédicales.



Prévention : Vaccin

Schémas vaccinaux

En population générale : le schéma préférentiel comporte trois injections : chez le nourrisson pour qui le vaccin hexavalent est utilisé, la vaccination sera ainsi effectuée à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 mois et 11 mois (intervalle de 0, 2, 7 mois). En cas d'utilisation d'un vaccin autre que l'hexavalent, un intervalle d'au moins 5 mois devra être respecté entre la deuxième et la troisième injection (intervalle de 0, 1 à 2 mois, 6 mois).

Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

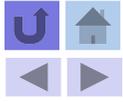
Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

- soit le schéma classique à trois doses (cf. ci-dessus) ;
- soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (ENGERIX B® 20 µg ou GENHEVAC B®)

Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HBVAXPRO® 5 µg, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. ←

est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines

Pour certains cas particuliers¹⁴ chez l'adulte, où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable (personnes détenues, personnes en situation de départ imminent en zone d'endémie moyenne ou forte...), un schéma accéléré peut être proposé. Il comporte l'administration en primo-vaccination de 3 doses en 21 jours (J0, J7, J21 ou J0, J10, J21 selon l'AMM des 2 vaccins concernés)¹⁵, suivies d'un rappel 12 mois après,

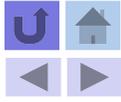


Prévention : Vaccin / AEV

Séro - vaccination VHB : Indications

Type d'exposition et statut de la personne exposée		Statut VHB de la personne source		
		VHB positif	Inconnu / groupe à risque	
			Elevé *	Faible
AES	Non vacciné	Immunoglobulines (Ig) + vaccin	Vaccin	
	Vacciné non répondeur	Immunoglobulines (Ig)	Rien	
Exposition sexuelle	Non immunisés	Immunoglobulines (Ig) + vaccin	Vaccin	

* groupe à haut risque de VHB+ : Partenaires sexuels multiples , pays forte prévalence VHB > 2 % , UDIV et circonstances de viol , d'ulcération génitale ou d' IST associée chez la victime



Case report

**Acute hepatitis B in a healthcare worker: A case report
of genuine vaccination failure[☆]**

Hein J. Boot^{1,*}, Laurens A. van der Waaij², Jurjen Schirm³, Cees G.M. Kallenberg⁴,
Jim van Steenbergen¹, Bert Wolters⁵

¹Centre for Infectious Disease Control, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

²Department of Gastroenterology, Martini Hospital, Groningen, The Netherlands

³Laboratory for Infectious Diseases, Groningen, The Netherlands

⁴Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

⁵Municipal Health Service, Groningen, The Netherlands

Background: Individuals who reach the antibody threshold level of 10 IU/l against the surface protein of the hepatitis B virus (HBV) after completion of a series of hepatitis B vaccination are considered to be long-term protected against a clinically manifest HBV infection.

Case report: Here we describe an acute hepatitis B infection in a patient who received five hepatitis B vaccinations. Although his initial response to vaccination was moderate, he finally reached an excellent hepatitis B surface antibody level (anti-HBs) titres of more than 1000 IU/l in response to a booster vaccination with a recombinant DNA vaccine. Nevertheless, he developed full-blown acute hepatitis due to an HBV infection 14 years after this booster vaccination. A DNA analysis of the surface protein encoding region followed by phylogenetic analysis showed that our patient was infected with a normal HBV strain that is circulating among men who have sex with men. To our knowledge, this is the first report of a genuine hepatitis B vaccination failure in someone who acquired a high anti-HBs level in response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine.

Conclusion: Healthcare workers whose response to the initial hepatitis B vaccination is moderate might be vulnerable to hepatitis B virus infection.

© 2008 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Vaccination failure; Healthcare worker; Hepatitis B Virus; Hepatitis B surface antigen (HBsAg); HBV Genotype A; Waning immunity



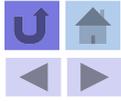
Table 1
History of hepatitis B vaccination, hepatitis B vaccine response and hepatitis-B-virus-related disease.

Year	Date	Vaccine	Anti-HBs ¹	Relevant status ³
1985	24-07-85	HBVax (plasma)		
1985	20-08-85	HBVax (plasma)		
1986	25-02-86	HBVax (plasma)		
1986	06-08-86		Positive (SRU = 10)	
1987	20-05-87		Negative (SRU = 0)	
1987	26-05-87	HBVax (plasma)		
1987	26-06-87		Positive (SRU = 11)	
1993	17-08-93	HBVax (rec. DNA)		
1993	19-10-93		Positive (>1000 IU/l)	
1994	07-03-94		Positive (>1000 IU/l)	Negative: HBsAg, anti-HBe and anti-HBc
2004 ²	04-10-04		Negative (0 IU/l)	Negative: HBsAg, anti-HBc, anti-HIV
2007	19-03-07			Onset of clinical symptoms
2007	29-03-07		Negative (0 IU/l)	Positive: HBsAg (>250 IU/ml), HBeAg, anti-HBc (total and IgM), and HBV DNA Negative: HAV (IgM), EBV (IgM and IgG) and CMV (IgM and IgG) ALAT = 3510 IU/l; Bilirubin = 205 µmol/l
2007	04-06-07		Negative (0.4 IU/l)	Positive: HBsAg (58 IU/ml), HBeAg and anti-HBc (total and IgM)
2007	26-10-07		Positive (10.2 IU/l)	Positive: anti-HBe & anti-HBc (total and IgM) Negative: HBsAg, HBeAg and HBV DNA
2007	09-11-07		Positive (12.3 IU/l)	Negative: anti-HIV

¹ Anti-HBs values are given as sample ratio units (SRU) or International Units per litre (IU/l).

² Result of retrospective analysis of stored serum.

³ HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; Anti-HBe, antibodies against hepatitis B e antigen; Anti-HBc, antibodies against the hepatitis B core antigen; Anti-HIV, antibodies against human immunodeficiency virus; IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G; HAV, hepatitis A virus; EBV, Epstein-Barr virus; CMV, Cytomegalovirus; ALAT, alanine aminotransferase.



Antibody Levels and Protection after Hepatitis B Vaccination: Results of a 15-Year Follow-up

Background: The duration of protection afforded by hepatitis B vaccination is unknown.

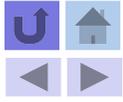
Design: Prospective cohort study; 15 villages in southwest Alaska: 1578 Alaska Natives vaccinated at age 6 months or older.

Intervention: During 1981–1982, participants received 3 doses of plasma-derived hepatitis B vaccine. This cohort was followed annually over the first 11 years, and 841 (53%) persons were tested at 15 years.

Results:

- Levels of anti-HBs in the cohort decreased from a geometric mean concentration of 822 mIU/mL after vaccination to 27 mIU/mL at 15 years.
- **Initial anti-HBs level, older age at vaccination, and male sex** were associated with persistence of higher anti-HBs levels at 15 years when analyzed by a longitudinal linear mixed model.
- Asymptomatic breakthrough **infections were detected in 16** participants and occurred **more frequently in persons who did not respond to vaccination** than those who responded ($P < 0.01$).
- Among infected persons with viremia, 2 were infected with wild-type HBV and 4 had HBV surface glycoprotein variants, generally accompanied by wild-type HBV.

Conclusions: Hepatitis B vaccination strongly protected against infection for at least 15 years in all age groups. Antibody levels decreased the most among persons immunized at 4 years of age or younger.



Anti-HBs levels over Time

- Mean anti-HBs titer of the 1436 persons tested 6 months after their third dose was 822 mIU/mL
- 1351 (94%) were considered vaccine responders
 - 6 months to 19 years of age: 99% (990 of 1003) responded (mean titer: 1748 mIU/ml)
 - 20 to 49 years of age: 91% (263 of 289) responded (mean titer: 242 mIU/ml)
 - 50 years of age and older: 68% (98 of 144) responded (mean titer: 50 mIU/ml)
- Fifteen years after their first dose of vaccine: 218 (28%) had levels greater than 100 mIU/mL

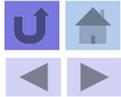


Table 1. The Predicted Geometric Mean Concentrations of Antibody to Hepatitis B Surface Antigen 15 Years after Initial Hepatitis B Vaccination from Linear Mixed Model*

Sex and Age Class	Predicted Anti-HBs Level, mIU/mL		
	Initial Anti-HBs Level		
	100 mIU/mL	1000 mIU/mL	10 000 mIU/mL
Female			
0–4 y	1.8	11.6	72.9
5–19 y	4.3	27.0	169.9
≥20 y	8.4	52.9	332.9
Male			
0–4 y	2.6	16.6	104.1
5–19 y	6.1	38.6	242.8
≥20 y	12.0	75.6	475.5

* Anti-HBs = antibody to hepatitis B surface antigen.



Table 2. Antibody Concentrations and Markers of Hepatitis B Virus Infection in 24 Study Participants with Evidence of Breakthrough Hepatitis B during 15 Years after Hepatitis B Immunization*

Age at First Vaccine Dose, y	Sex	Time from First Dose to Anti-HBc Positivity, y	Anti-HBs Level, mIU/mL			HBV DNA Status	HBV Conversion Status†
			Highest before Infection	1 y before Infection	At Time of First Anti-HBc-Positive Result		
22	Female	1	22	NA	214‡	Positive	Definite
54	Female	2	5	5	604	Positive	Definite
44	Female	4	505	173	176	Negative	Definite
45	Female	4	8	1	3026	Positive	Definite
11	Female	5	518	30	21	Positive	Definite
1 8/12	Male	5	608	54	183	Negative	Definite
47	Male	5	37	0	209§	Positive	Definite
25	Male	5	181	18	16	Negative	Definite
46	Female	6	44	0	1424	Negative	Definite
46	Female	7	2	NA	229	Negative	Definite
1 4/12	Female	7	1011	11	540	Negative	Definite
16	Male	8	23	NA	132	Negative	Definite
1 11/12	Female	8	456	2	333	Negative	Definite
6	Female	8	1817	142	210	Negative	Definite
42	Female	9	0	0	0	Negative	Definite
1 2/12	Male	11	12	0	29¶	Positive	Definite
17	Male	5	86	9	5809	Negative	Possible
59	Male	5	7	NA	406	Negative	Possible
4	Female	6	4474	292	1692	Negative	Possible
1 5/12	Female	6	11	4	3	Negative	Possible
49	Female	7	6284	NA	3939**	Negative	Possible
1 8/12	Male	9	4850	4850	1417	Negative	Possible
9	Male	11	18 456	951	889	Negative	Possible
65	Female	15	2	0	0	Negative	Possible

* Anti-HBc = antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBs = antibody to hepatitis B surface antigen; HBV = hepatitis B virus; NA = specimen not available.
 † Definite: Conversion from anti-HBc negativity to anti-HBc positivity on at least 2 consecutive specimens or anti-HBc-positive specimen with coincident positivity for HBV DNA; possible: anti-HBc positivity on 1 specimen with coincident boost in anti-HBs level, 2 nonconsecutive anti-HBc-positive specimens, or single hepatitis B surface antigen-positive result.
 ‡ Level in standard ratio units.
 § Hepatitis B surface antigen-positive 5 years after anti-HBc conversion date.
 || Hepatitis B surface antigen-positive at time of first anti-HBc-positive result.
 ¶ Received a fourth dose of vaccine 4 years after the first vaccine dose.
 ** No anti-HBc-positive result, single hepatitis B surface antigen-positive result; participant received fourth dose of HBV vaccine 1 year before hepatitis B surface antigen-positive result.

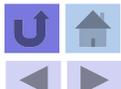


Table 3. Number of Persons with Definite Hepatitis B Virus Breakthrough Infections and Rate per 1000 Persons per Year by Group at Initial Vaccination, Sex, and Initial Response to 3 Doses of Plasma-Derived Hepatitis B Virus Vaccine*

Characteristic	Person-Years at Risk (Number of Persons)	Definite HBV Breakthrough Infections		P Value
		Number	Rate (per 1000 persons/year)	
Initial responder to vaccine				
Yes	16 368 (1351)	10	0.61	0.01†
No	947 (85)	4	4.22	
Unknown	1682 (142)	2	1.19	
Age at first vaccine dose				
0–4 y	3172 (246)	4	1.26	0.02‡
5–19 y	9936 (842)	3	0.30	
20–49 y	4119 (335)	8	1.94	
≥50 y	1770 (155)	1	0.56	
Sex				
Male	9059 (805)	5	0.55	>0.2
Female	9938 (773)	11	1.11	
All participants	18 997 (1578)	16	0.84	NA

* HBV = hepatitis B virus; NA = not applicable.

† P value compares rate in persons who initially responded to the vaccine to the rate in persons who did not respond to the vaccine.

‡ P value comparing rate for all 4 age groups.

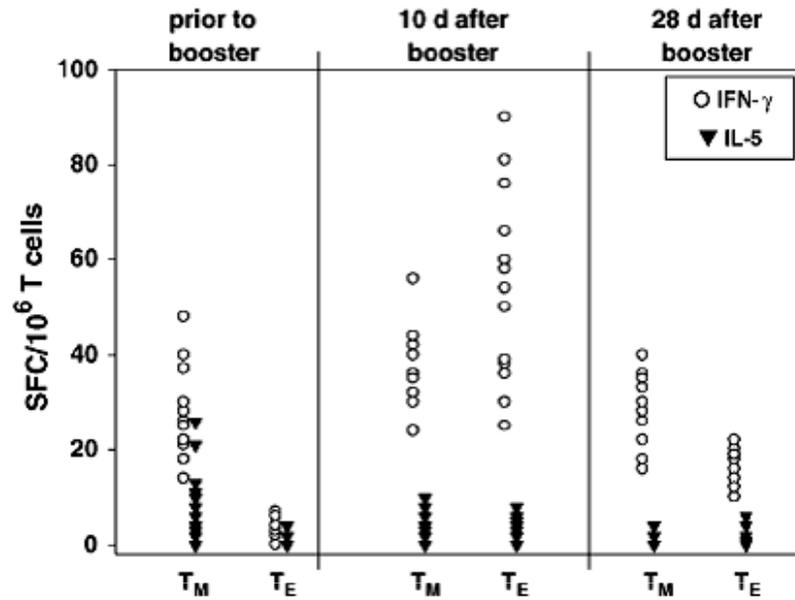
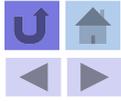


Fig. 1. Analysis of memory and effector T cell functions. CD4⁺/CD45R0⁺ memory T cells and CD4⁺/CD45RA⁺ effector T cells were tested for IFN- γ and IL-5 production after stimulation with HBsAg by Elispot assays. The different cell populations were assayed prior to booster and 10 and 28 days thereafter. Data are expressed as the number of cytokine-producing cells (spot forming cells, SFC) per 1×10^6 T cells (after subtraction of background values of wells without HBsAg).

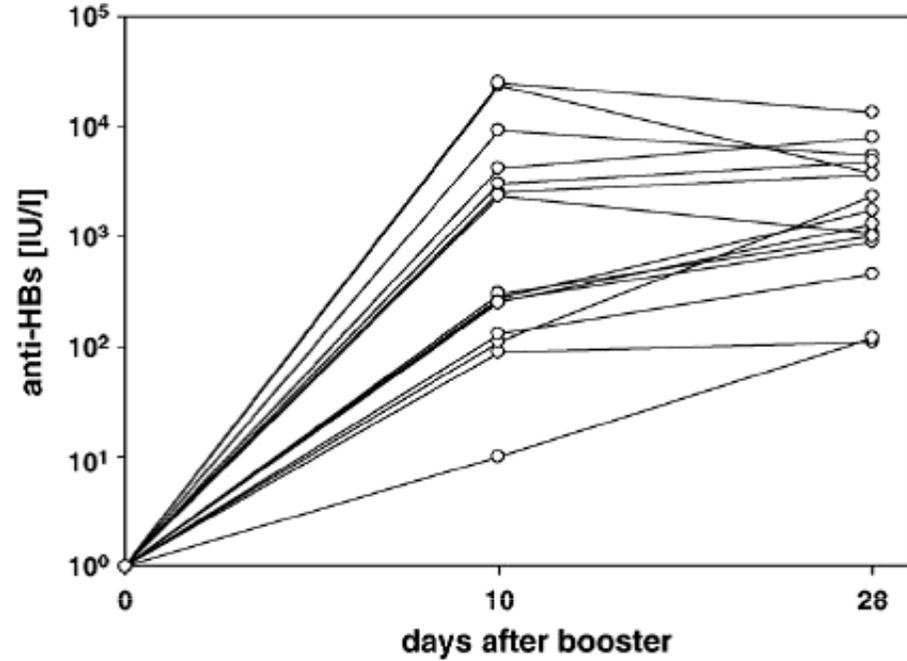
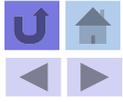


Fig. 3. Kinetics of the anti-HBs response following booster vaccination. Anti-HBs titers were determined in all individuals after one booster dose of hepatitis B vaccine.

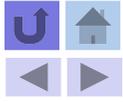


Mesure du titre des Ac anti-HBs

Table 4

Analysis of Axsym and Access anti-HBs results by comparing anti-HBs levels (number of samples with Axsym and Access anti-HBs results in different sub groups by range values)

Range values (mUI/mL)	Axsym AUSAB			Total
	≥100	10–100	<10	
Access AbHBsII				
≥100	240	6	0	246
10–100	30	86	31	147
<10	0	20	794	814
Total	270	112	825	1207



Mesure du titre des Ac anti-HBs

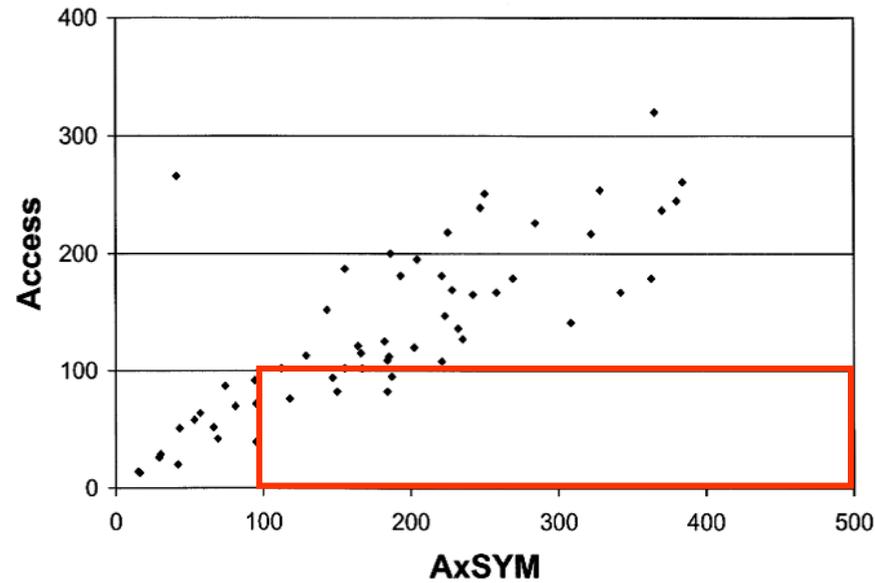


Fig. 3. Post-vaccination anti-HBs levels from GenHevacB vaccinees ($n = 58$) in AxSYM and Access. Anti-HBs in IU/l.

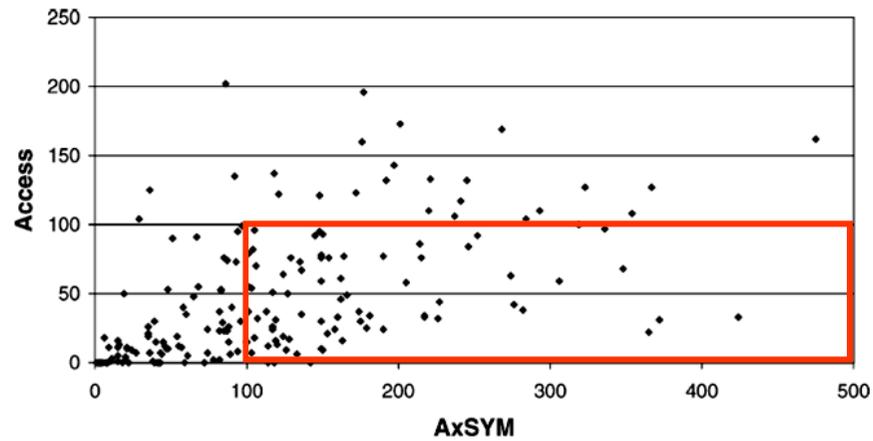
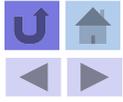


Fig. 1. Post-vaccination anti-HBs levels from Engerix-B vaccinees ($n = 185$) measured in AxSYM and Access. Anti-HBs in IU/l.



Traitement curatif VHB



Indication et initiation :

- **ADN VHB détectable**
- **ADN VHB > 2 000 UI/ml** (\approx 10 000 copies/ml)
et/ou
ALAT > N
- Biopsie hépatique (ou marqueurs non-invasifs) montre(nt) activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose modérées à sévères (**\geq A2 et/ou \geq F2**)

Monothérapie : 1 seul médicament parmi :

Inhibiteurs de la polymérase VHB :

- **Ténofovir 245 mg 1 x/j po = analogue nucleotidique**
- **Entécavir 0,5-1 mg 1 x/j po = analogue nucleosidique**

**Viread®/Truvada®
Baraclude®**

Immunomodulateur (si cirrhose non décompensée) :

- **Interféron pégylé 180 μ g 1 x/sem SC**

Pegasys®

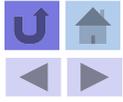
Durée :

Analogues nucleos(t)iques

- Pas de durée établie, à vie ?
- \geq 3 à 6 mois après séroconversion système « e » : AgHBe + \rightarrow -; Ac anti-HBe - \rightarrow +

Interféron-pégylé

- 24-48 semaines



Traitement curatif



Indication et initiation :

- **ADN VHB détectable**
- **ADN VHB > 2 000 UI/ml** (\approx 10 000 copies/ml)
et/ou
ALAT > N
- Biopsie hépatique (ou marqueurs non-invasifs) montre(nt) activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose modérées à sévères (\geq **A2 et/ou** \geq **F2**)

Monothérapie : 1 seul médicament parmi :

Inhibiteurs de la polymérase VHB :

- **Ténofovir 245 mg 1 x/j po = analogue nucleotidique**
- **Entécavir 0,5-1 mg 1 x/j po = analogue nucleosidique**

**Viread®/Truvada®
Baraclude®**

Immunomodulateur (si cirrhose non décompensée) :

- **Interféron pégylé 180 μ g 1 x/sem SC**

Pegasys®

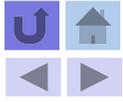
Durée :

Analogues nucleos(t)iques

- Pas de durée établie, à vie ?
- \geq 3 à 6 mois après séroconversion système « e » : AgHBe + \rightarrow -; Ac anti-HBe - \rightarrow +

Interféron-pégylé

- 24-48 semaines

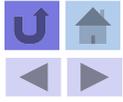


Traitement curatif VHB

Patient Ag HBs (+) : Quelle évaluation ?

- **Clinique**
 - Virus et CHC * dans la famille ? Statut viral du conjoint ?
 - Signes de maladie du foie ? Vaccinations à jour ? Consommation d'alcool ?
- **Bilan hépatique**
 - ASAT, ALAT, PAL, bilirubine, albumine, TP et INR, plaquettes / GGT, AFP **
- **Sérologies et virologie**
 - Ag HBe, anti-HBe; quantification de l'ADN viral
 - Sérologies DELTA, VHC, VIH (co-infection ?)
 - Sérologie VHA (anticorps totaux : vaccin si [-])
- **Imagerie / Staging**
 - Echographie abdominale
 - Fibroscan[®] ou biologie (Fibrotest[®], FIB-4, APRI)
 - Si besoin : biopsie du foie

* CHC : Carcinome hépatocellulaire; ** AFP : alpha foetoprotéine



Traitement curatif VHB

Hépatite immuno-active

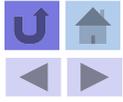
[HBe (+) ou HBe (-)]
(Celle qu'il faudra traiter)

Comment la reconnaître ?

- **En cas d'élévation de :**
 - ALAT > 2 N (ou atteinte histologique significative)
 - ADN > 2000 UI/ml si Ag HBe (-) et > 20000 UI/ml si Ag HBe (+) *
 - Si ALAT > N et < 2 N : évaluer sévérité : PBH **, test non invasifs
- **En cas de cirrhose :**
 - Traiter si ADN (+), quel que soit l'ALAT

* Taux d'ADN compatibles avec une phase immuno-active, suffisants pour envisager un traitement, mais sans indication absolue

** PBH : Ponction biopsie hépatique



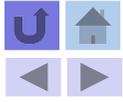
Traitement curatif VHB

Qui traiter ? Comment ?

- **L'hépatite immuno-active**
 - Ag HBe (+)
 - Ag HBe (-) (Si persistance ou réactivation de l'activité)
- **Avec quoi ? * :**
 - soit le **Peg-IFN ****
 - soit un traitement oral :
 - entecavir (BARACLUDE®)**
 - ou
 - tenofovir (VIREAD®)**

* *Pratiquement pas de résistance avec ces médicaments*

** *IFN = Interféron*

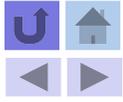


Traitement curatif VHB

Quand choisir l'IFN-PEG * ?

- **En cas de souhait d'une durée déterminée du traitement**
Généralement 48 semaines
- **En l'absence de contre-indications :**
Maladies auto-immunes, problème psychiatrique non contrôlé,
cardiopathie sévère, cytopénies, épilepsie non contrôlée,
cirrhose décompensée
- **En cas d'une probable bonne tolérance des effets secondaires**

* IFN-PEG : Interféron pegylé

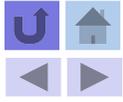


Traitement curatif VHB

Quand choisir les analogues ?

- **Puissants**
- **Bien supportés**
- **Durée de traitement longue ...**

(Quand les arrêter ?)



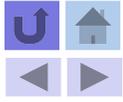
Traitement curatif VHB

Hépatite Ag HBe (+)

Quant arrêter l'analogue ?

- **Après séroconversion Ag HBe (+) → Ag HBe (-)**
- **Après au moins 12 mois de consolidation suivant :**
 - La normalisation des ALAT
 - La non détectabilité de l'ADN viral B
- **Alternative : traiter jusqu'à disparition de l'Ag HBs**
 - En particulier en cas de cirrhose
- **En cas d'arrêt : guetter la rechute :**
 - ALAT tous les 3 mois *

** Certains recommandent une surveillance plus rapprochée, surtout au début*

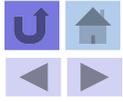


Traitement curatif VHB

Hépatite Ag HBe (-)

Une durée de traitement indéfinie ?

- **Cirrhose :**
 - Pas d'arrêt
- **ALAT = N, mais ADN viral +**
 - Pas d'arrêt
- **Si perte de l'Ag HBs : envisager l'arrêt, mais :**
 - surveiller ALAT tous les 3 mois



Traitement curatif VHB

Persistance * d'une virémie sous analogues

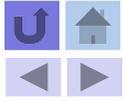
Que faire ?

- **Persistance d'une virémie faible** (< 2000 UI/ml)
 - sous **entecavir** ou **tenofovir**
 - et quel que soit le taux d'ALAT

Continuer l'analogue, en monothérapie
- **En cas d'échappement**
(↑ ADN d'1 log au dessus du nadir, ou ADN à 100 UI/ml si ADN (-) avant)
Envisager confirmation de l'échappement, puis recherche résistances et procéder à :
 - soit un **switch**
 - soit un **add-on**

* *Virémie persistante :*

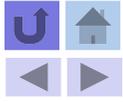
- *Classiquement > 48 semaines,*
- *avec entecavir et tenofovir > 96 semaines*



Traitement curatif VHB

Les analogues, le rein et l'os

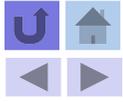
- La **posologie** doit être adaptée à la **fonction rénale** (clairance de la créatinine)
- Insuffisance rénale, hypo-phosphatémie, ont été décrits sous tenofovir
- Sous **tenofovir** il faut doser avant le traitement, puis au moins chaque année :
 - **créatininémie, phosphorémie,**
 - **glycosurie, protéinurie**
- Si **facteurs de risque**, envisager **ostéodensitométrie** ...
- L'AASLD n'a pas choisi entre entecavir et tenofovir



Traitement curatif VHB

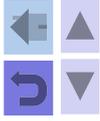
Et en cas de grossesse ?

- Les enfants né d'une **mère Ag HBs (+)** doivent recevoir une **vaccination +/- des immunoglobines spécifiques**
- Si **ADN > 200 000 UI/ml** un **traitement oral** peut réduire la transmission péri-natale :
 - lamivudine, telbivudine et tenofovir ont été étudiés
 - début à **28-32 semaines** de gestation
 - ce traitement était arrêté à la naissance ou 3 mois après
 - il faut surveiller la virémie en cas d'arrêt du traitement
- Il n'y a pas de bénéfice prouvé de la césarienne
- L'**allaitement** n'est **pas contre-indiqué**

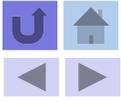


Resistance aux antiviraux

- Résistance aux inhibiteurs de la **polymérase VHB**
- Diagnostic par séquençage du gène pol codant pour la polymérase VHB
- Pas de mutation décrite pour le ténofovir

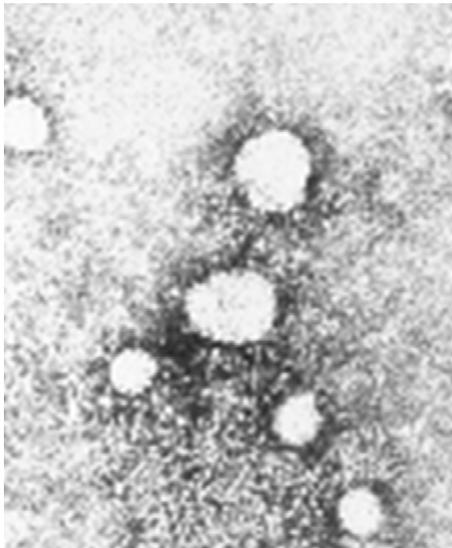


Virus de l'hépatite Delta **(VHD)** ***Agent Delta***

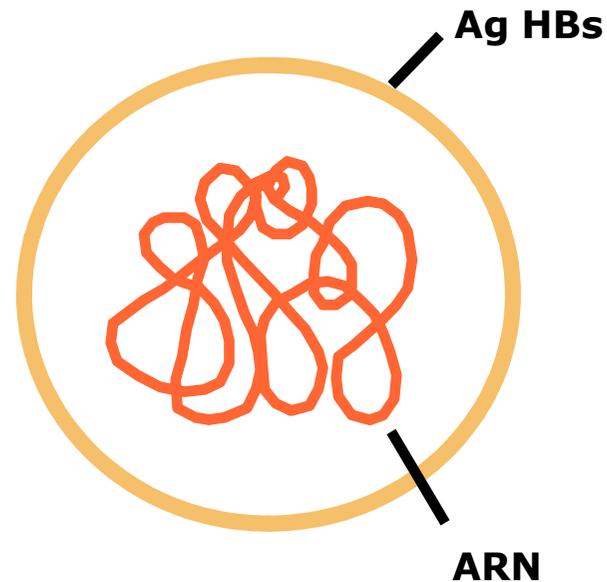


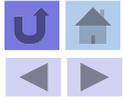
Description/principaux caractères

- **Agent viral 'satellite' du VHB**
- Génome ARN circulaire de 1700 nucléotides
- 1 seule protéine
- **Utilise pour sa réplication** l'AgHBs du VHB



www.CDC.gov





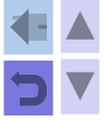
Epidémiologie / Clinique / Diagnostic / Traitement

- **Epidémiologie**
 - **Transmission** : idem VHB
 - **Prévalence**
 - Corrélée à celle de l'hépatite B chronique
 - ≈ 5-10% des patients infectés par le VHB sont infectés par l'agent Delta

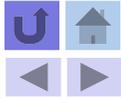
- **Clinique** // VHB
 - Globalement: **progression de l'hépatopathie plus rapide/sévère**

- **Diagnostic**
 - **Indirect** :
 - Détection des IgG ou Ig totales et des IgM, test Immuno-Enzymatique (EIA)
 - **Direct** : à partir du sang périphérique (sérum ou plasma)
 - Détection et quantification du génome ARN Delta
 - ± Détection de l'antigène Delta

- **Traitement**
 - **Préventif**
 - Prévention de l'hépatite B
 - **Curatif**
 - Interféron-pégylé: Efficacité prolongée chez 20% des patients



Virus de l'hépatite C (VHC)



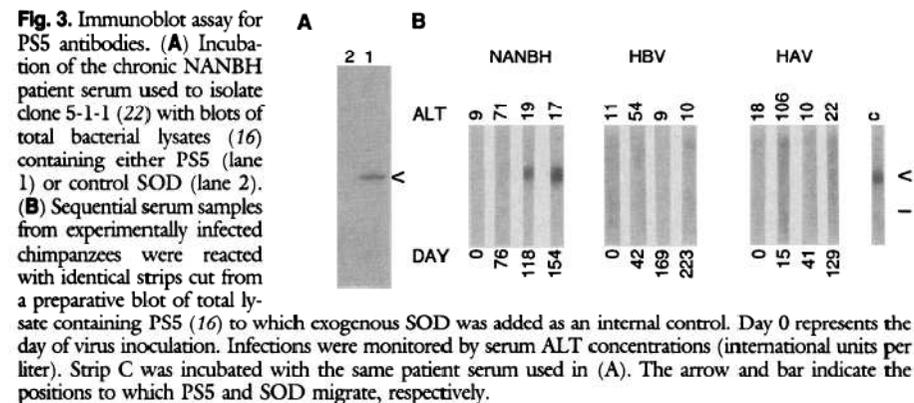
Taxonomie/histoire

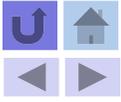
- Découvert en 1989; chez un patient présentant une hépatite chronique post-transfusionnelle non A non B
- nouvelle technologie= **biologie moléculaire**

Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome

QUI-LIM CHOO, GEORGE KUO, AMY J. WEINER, LACY R. OVERBY, DANIEL W. BRADLEY, MICHAEL HOUGHTON

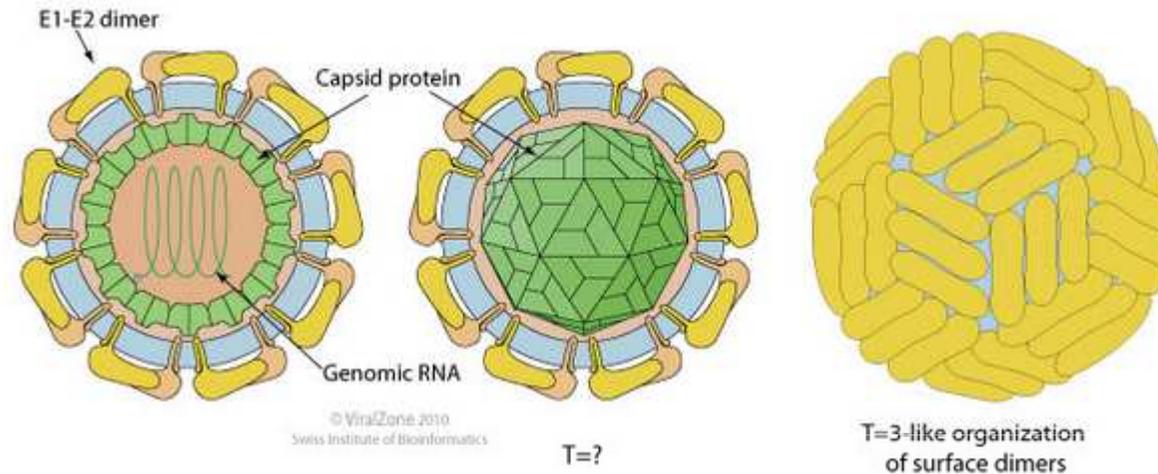
A random-primed complementary DNA library was constructed from plasma containing the uncharacterized non-A, non-B hepatitis (NANBH) agent and screened with serum from a patient diagnosed with NANBH. A complementary DNA clone was isolated that was shown to encode an antigen associated specifically with NANBH infections. This clone is not derived from host DNA but from an RNA molecule present in NANBH infections that consists of at least 10,000 nucleotides and that is positive-stranded with respect to the encoded NANBH antigen. These data indicate that this clone is derived from the genome of the NANBH agent and are consistent with the agent being similar to the togaviridae or flaviviridae. This molecular approach should be of great value in the isolation and characterization of other unidentified infectious agents.





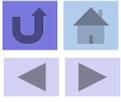
Description/principaux caractères

Découvert en 1989 par approche moléculaire.



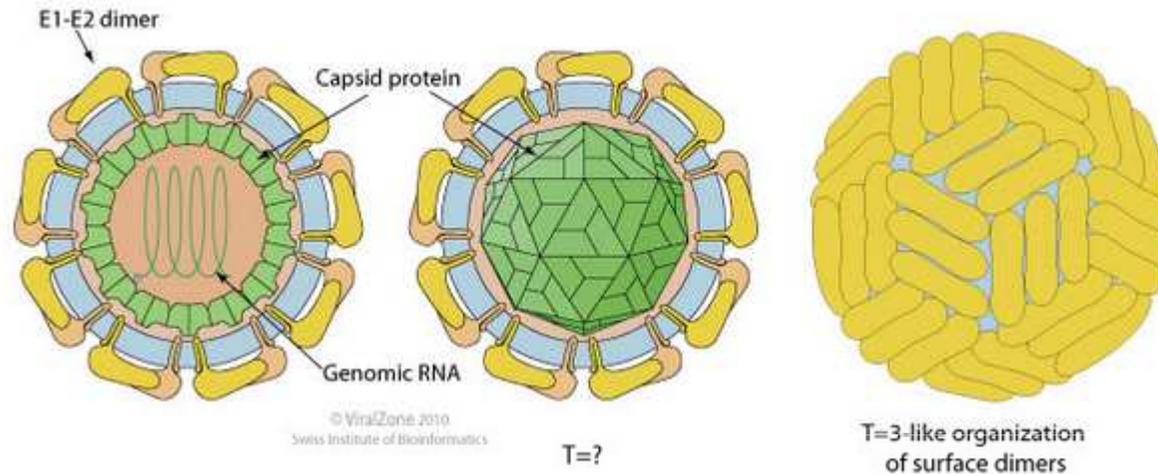
http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/94.html

- Production virale: 10^{12} virions/j; taux de mutation élevé
- Pas d'intégration du génome dans celui de l'hôte, pas de forme de latence
- **7 génotypes VHC (1-7)**, multiples sous-types (a, b, c,...)



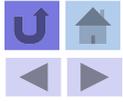
Description/principaux caractères

Découvert en 1989 par approche moléculaire.



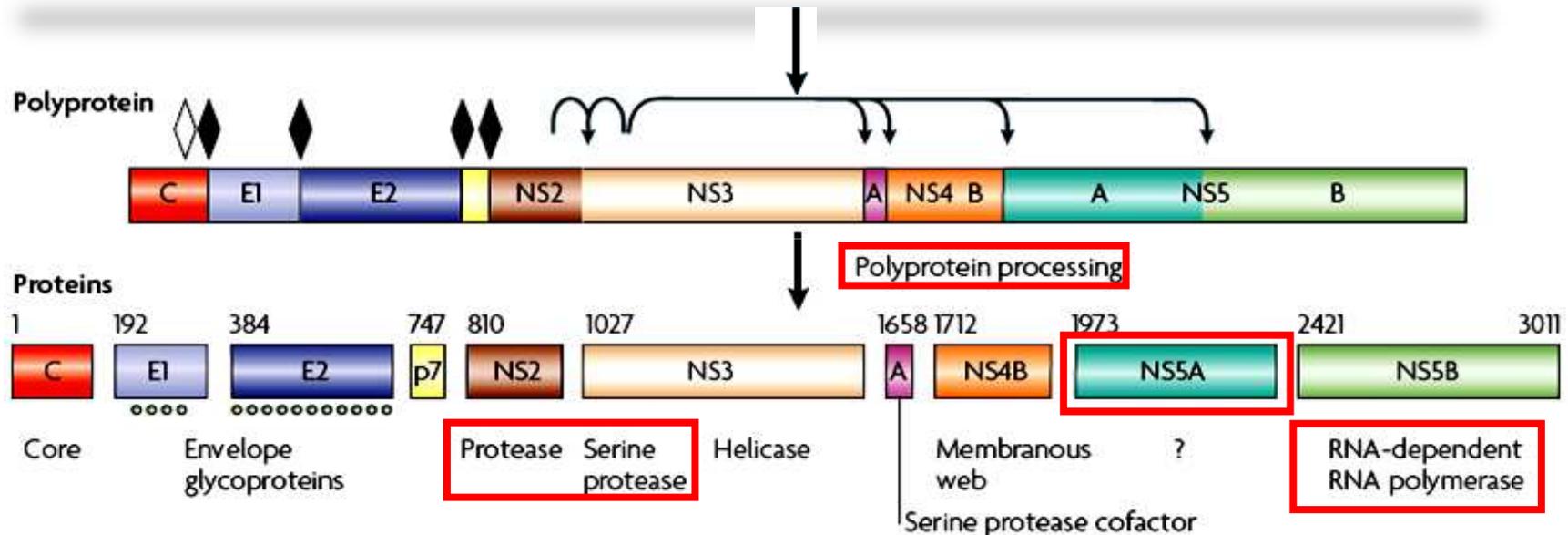
http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/94.html

- Production virale: 10^{12} virions/j; taux de mutation élevé
- Pas d'intégration du génome dans celui de l'hôte, pas de forme de latence
- **7 génotypes VHC (1-7)**, multiples sous-types (a, b, c,...)

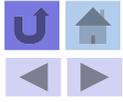


Description/principaux caractères

Génome ARN, 1 brin linéaire, ≈ 10000 nucléotides (comme le VIH)



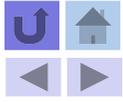
- Production virale: 10^{12} virions/j; taux de mutation élevé
- Pas d'intégration du génome dans celui de l'hôte, pas de forme de latence
- **7 géotypes VHC (1-7)**, multiples sous-types (a, b, c,...)
 - ⇒ Réponse aux traitements antiviraux différente



Epidémiologie



- Strictement humain
- **Transmissions:**
 - **Parentérale** +++: 60-70%
 - Post-transfusionnelle <1990
 - Percutanée: usage de drogue par voie intra-veineuse +++
 - **Sexuelle** <5%, coït anal
 - **Autres**
 - Nosocomial (hémodialyse,...)
 - Piercing, tatouages, soins dentaires,...
 - +/- Intra-familial
 - **Materno-fœtale:**
≈3% si mono-infection VHC, x3-5 si co-infection VIH
- **Contagiosité** intermédiaire entre celle du VIH et du VHB:
Ex.: En cas d'exposition per-cutanée: risques de transmission:
VIH= 0.3% < VHC= 3% < VHB= 30%



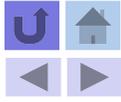
Epidémiologie VHC

Incidence:

- **France:**
 - **Infections** \approx 2700-4400/an
 - **Décès** \approx 2,600/an

Prévalence:

- **Monde:** 170 millions
- **France:**
 - Prévalence estimée des **anticorps anti-VHC** = 0,9 %; \approx 365000 personnes séropositives
 - **Usagers de drogues par voie intra-veineuse** = 55%
 - Transfusion < 1992 = 4%
 - \approx 50% des sujets connaissent leur séropositivité VHC
 - \approx 2/3 des personnes séropositives ont de **l'ARN VHC détectable dans le sang**: \approx 220,000 personnes avec une **infection en cours**
 - 25% des patients VIH+ sont co-infectés par le VHC



ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE C EN POPULATION GÉNÉRALE, FRANCE MÉTROPOLITAINE, 2011

// ESTIMATION OF HEPATITIS C PREVALENCE IN THE GENERAL POPULATION, METROPOLITAN FRANCE, 2011

Corinne Pioche (corinne.pioche@santepubliquefrance.fr), Camille Pelat, Christine Larsen, Jean-Claude Desenclos, Marie Jauffret-Roustide, Florence Lot, Josiane Pillonel, Cécile Brouard

Santé publique France, Saint-Maurice, France

Introduction – En 2004, la prévalence de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) en France métropolitaine avait été estimée à 0,53% (IC95%:[0,40-0,70]). L'objectif de ce travail a été d'actualiser l'estimation de la prévalence du VHC (anticorps (Ac) anti-VHC et ARN du VHC) en population générale métropolitaine en 2011, avant l'arrivée des nouvelles thérapeutiques vis-à-vis du VHC.

Méthodes – La population de France métropolitaine a été divisée en cinq sous-groupes (usagers de drogues injecteurs et non injecteurs, personnes transfusées avant 1992, personnes immigrées, reste de la population) pour lesquels ont été appliquées des données de prévalence à la taille de ces populations, permettant d'obtenir une prévalence globale (méthode directe). Les estimations ont été produites par une méthode bayésienne. Les médianes des distributions obtenues sont présentées avec un intervalle de crédibilité (ICr) à 95%.

Résultats – En 2011, la prévalence des Ac anti-VHC a été estimée à 0,75% (ICr95%:[0,62-0,92]), correspondant à 344 500 personnes ayant été infectées par le VHC (ICr95%:[287 373-423 549]). La prévalence de l'ARN du VHC a été estimée à 0,42% (ICr95%:[0,33-0,53]), correspondant à 192 700 personnes ayant une infection chronique (ICr95%:[150 935-246 055]).

Conclusion – En l'absence de réalisation d'une enquête de prévalence en population générale métropolitaine, la méthode directe a permis d'estimer les prévalences des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC en 2011, qui tendent à baisser depuis 2004. Ces estimations pour 2011 constituent un point de référence sur la prévalence de l'infection chronique par le VHC en France avant l'arrivée des nouveaux traitements. Elles seront utiles pour mesurer l'impact des nouvelles thérapeutiques anti-VHC.



ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE C EN POPULATION GÉNÉRALE, FRANCE MÉTROPOLITAINE, 2011

// ESTIMATION OF HEPATITIS C PREVALENCE IN THE GENERAL POPULATION, METROPOLITAN FRANCE, 2011

Corinne Pioche (corinne.pioche@santepubliquefrance.fr), Camille Pelat, Christine Larsen, Jean-Claude Desenclos, Marie Jauffret-Roustide, Florence Lot, Josiane Pillonel, Cécile Brouard

Santé publique France, Saint-Maurice, France

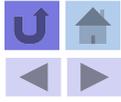
Tableau 2

Estimation des nombres de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives chez les 18-80 ans, France métropolitaine, 2011

	Ac anti-VHC		ARN VHC	
	Estimation (médiane)	ICr95%	Estimation (médiane)	ICr95%
Usagers de drogues injecteurs	94 450	[87 732-100 900]	43 860	[37 513-50 532]
Usagers de drogues non injecteurs	6 325	[3 573-10 155]	2 935	[1 632-4 797]
Personnes transfusées avant 1992	93 219	[44 652-167 123]	59 859	[29 485-105 356]
Personnes immigrées	90 035	[75 151-108 902]	51 166	[36 169-69 834]
Personnes sans les principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC	58 718	[39 587-83 579]	33 210	[20 443-51 455]
Ensemble de la population	344 503*	[287 373-423 549]	192 737*	[150 935-246 055]

ICr : intervalles de crédibilité à 95%.

* La médiane de la somme n'est pas nécessairement égale à la somme des médianes.



Epidémiologie

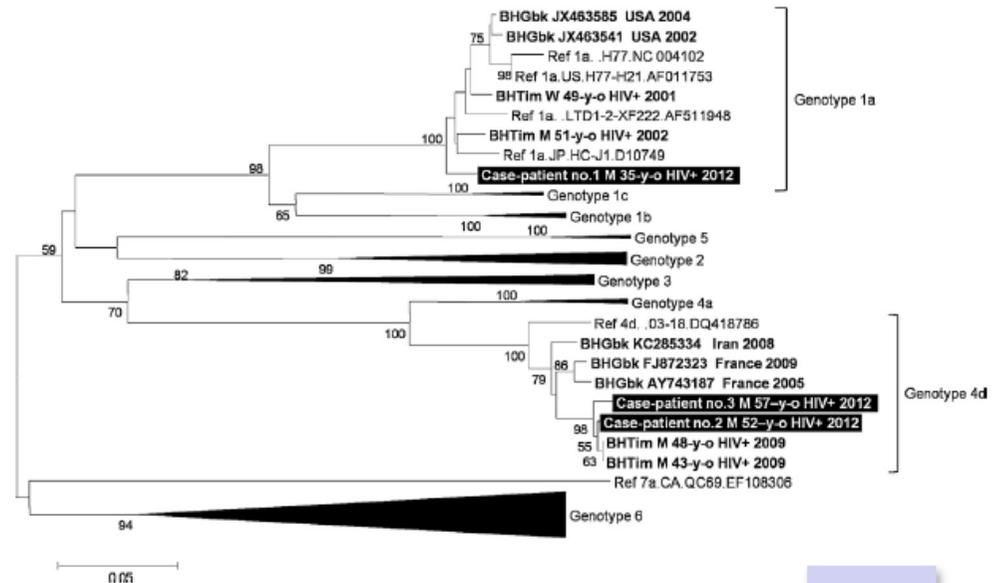
Hépatite C aiguë, France, coït anal, IST

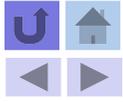
Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology (2015) 39, e25–e27

Acute hepatitis C virus infection among HIV-positive men having sex with men, southeastern France



Hepatitis C virus (HCV) is a public health concern worldwide, including in western developed countries [1]. In France, in absence of mandatory notification, it was estimated that incidence of HCV infection is 2700–4400 cases/year, and assumed that most of contaminations occurred in injection drug users (IDUs). These numbers were extrapolated from incidence assessed in 165 IDUs in Northeastern France between 1999–2001 combined with number of HCV-seronegative IDUs in France (30–40% from 80,000–100,000) [2]. This estimation may therefore not reflect current French HCV epidemiology. We report here three acute HCV infections (AHCVIs) recently diagnosed in HIV-infected men having sex with men (MSM) in Marseille university hospitals, Southeastern France.





Epidémiologie

Séroprévalence VHC dans le monde

- Environ 130 à 170 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le VHC et plus de 350 000 d'entre eux meurent chaque année de maladies du foie liées à l'hépatite C.
- La prévalence du VHC est surtout élevée en Afrique où le rôle de la transmission parentérale dans les centres de santé est évoqué.
- La très haute prévalence du VHC en Égypte (22 %) est attribuée à une transmission parentérale massive lors de traitements de masse par un antibilharzien injectable durant les années 70.

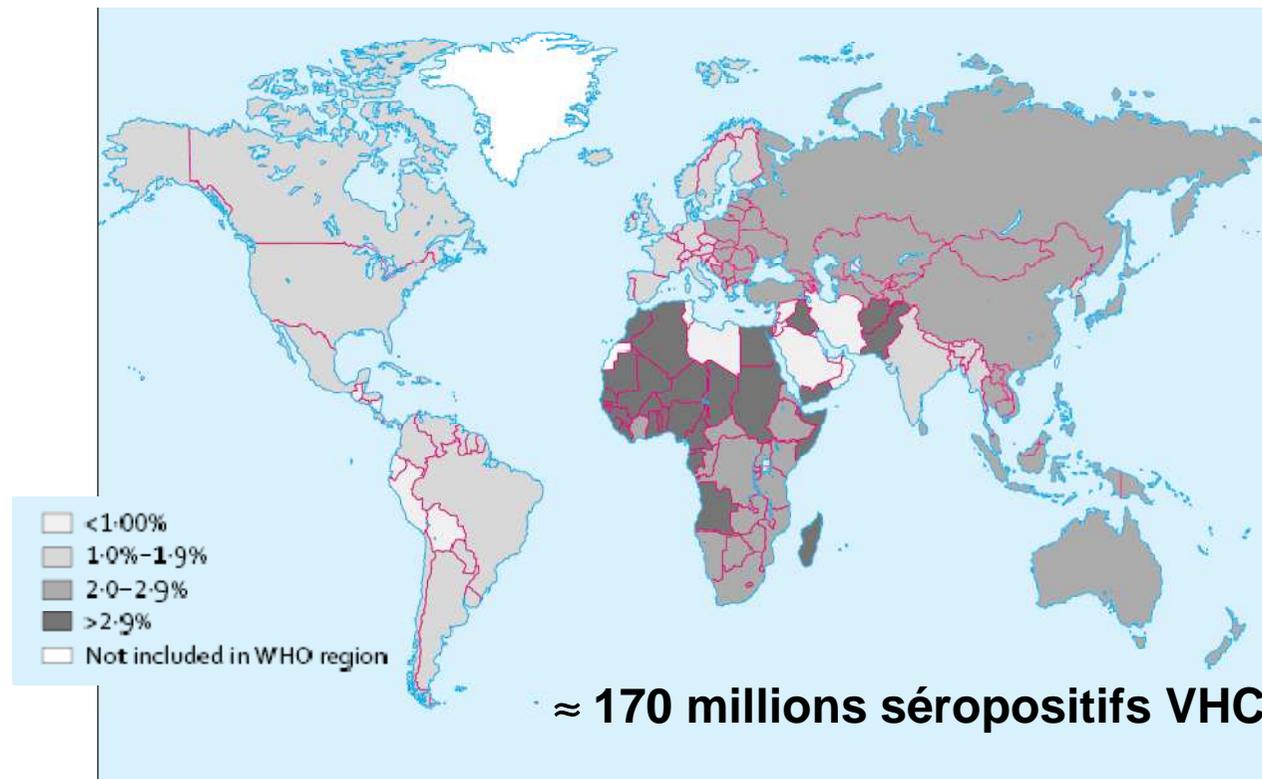
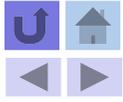
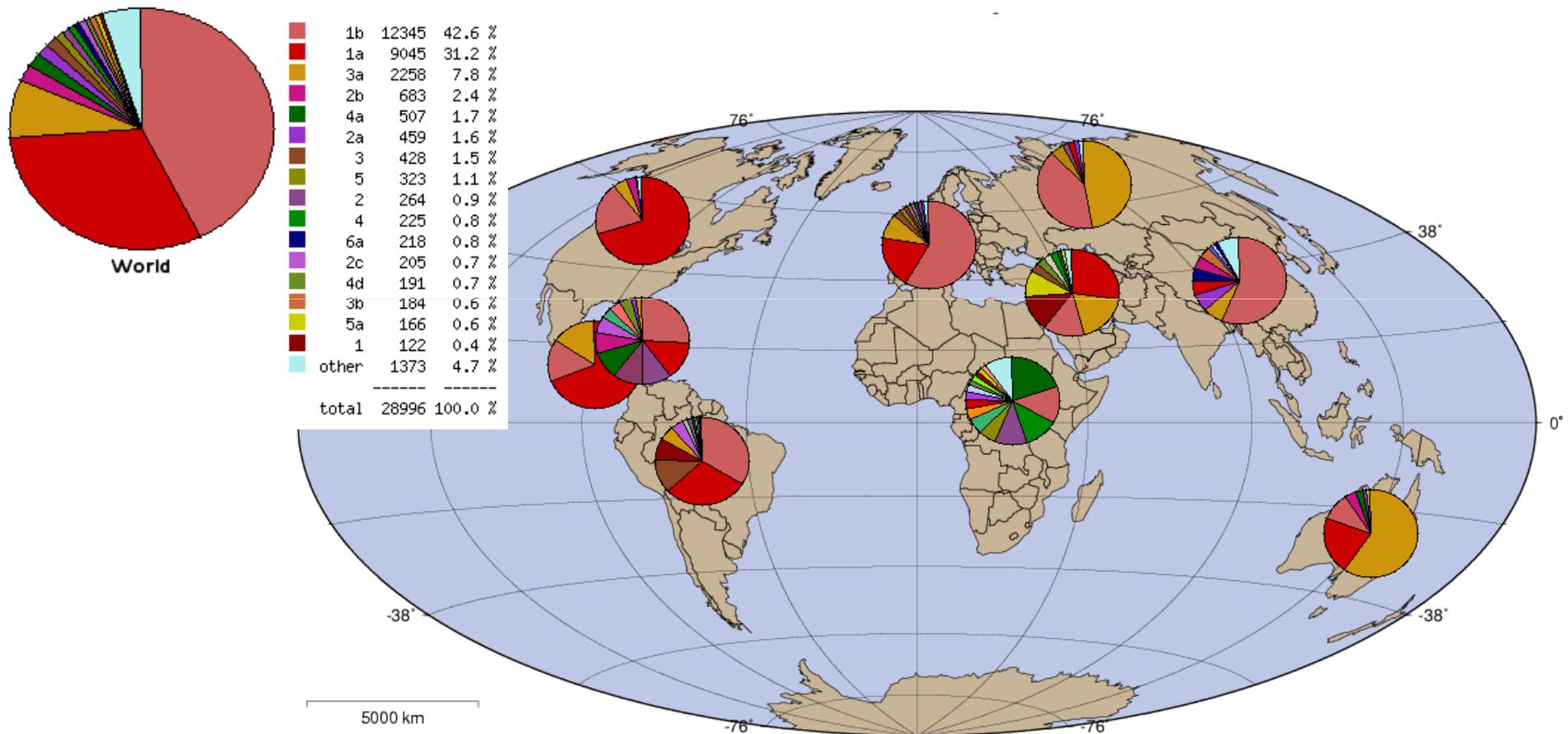


Figure: Estimated prevalence of HCV infection by WHO region

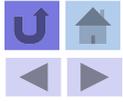


Epidémiologie

Distribution géographique des génotypes VHC

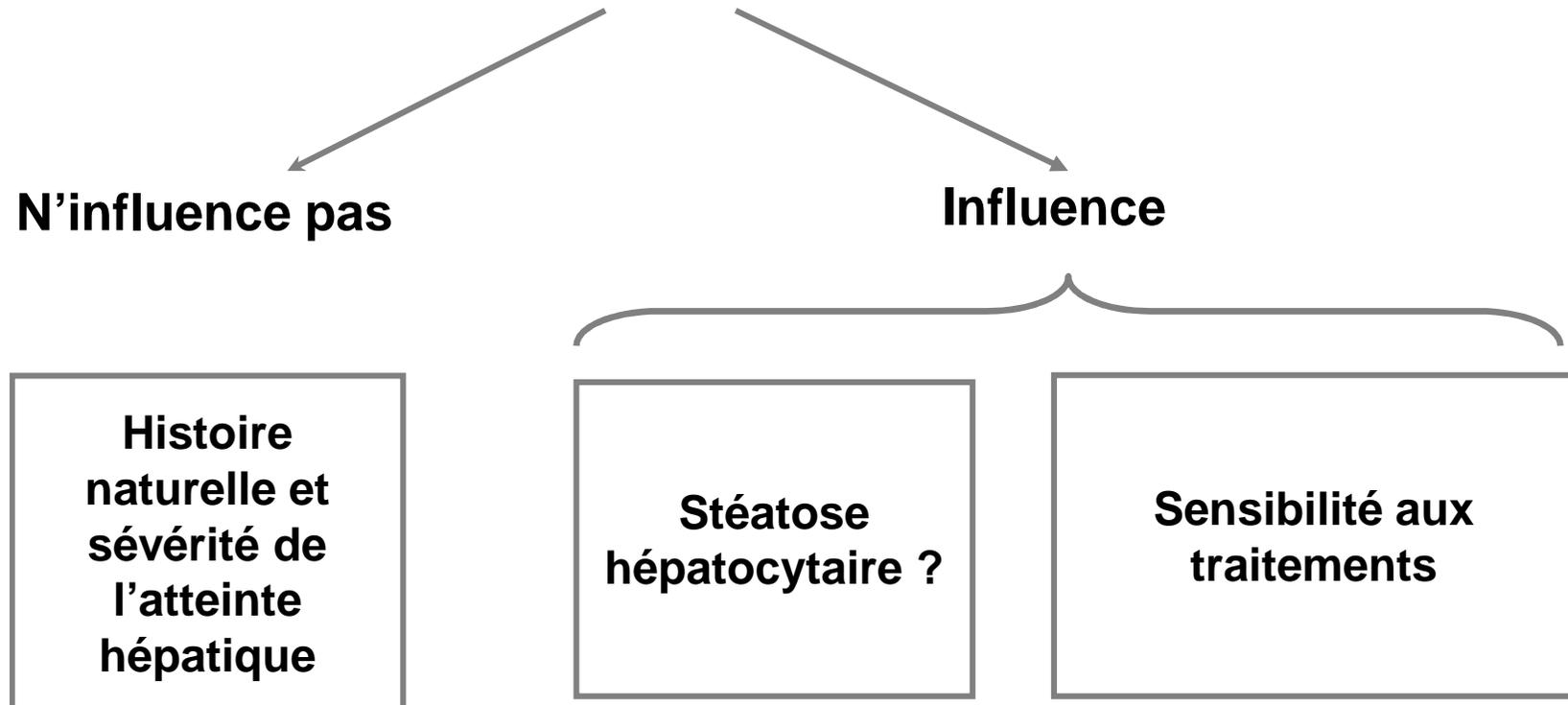


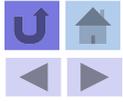
7 génotypes. Le génotype 1 prédomine au niveau mondial



Clinique

Implications cliniques du génotype



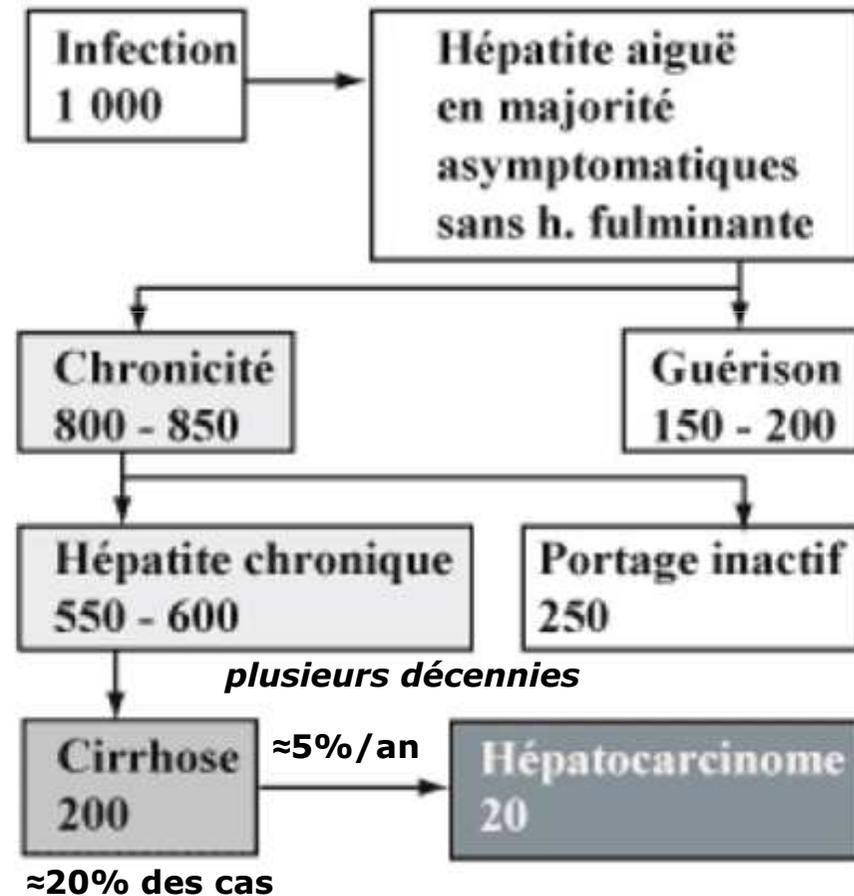


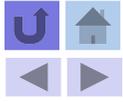
Clinique

Symptômatologie

Histoire naturelle

Possibles manifestations extra-hépatiques:
cryoglobulinémie,...

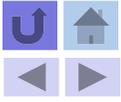




Clinique

Liée au syndrome traité

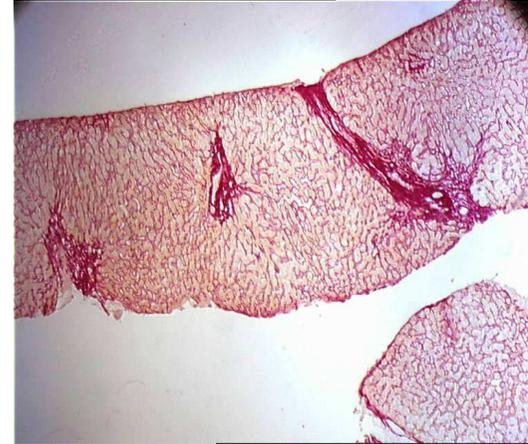
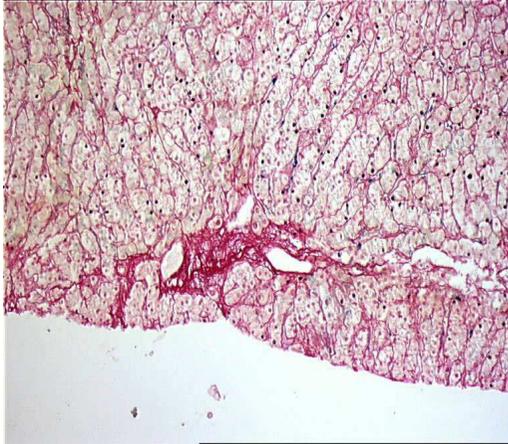
- Hépatite **aiguë**:
 - le plus souvent cliniquement inapparente
 - asthénie ++, ictère, fièvre, malaise, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hépatomégalie, myalgies, arthralgies.
 - Hépatite **chronique**:
 - **3 types de lésions**:
 - Nécrose hépatocytaire : ↑ transaminases
 - Infiltrat inflammatoire: lymphocyte ++
 - **Fibrose** - - - - - > cirrhose
 - **Asymptomatique** et bien tolérée pendant de nombreuses années
 - Puis: **évolution** :
 - **Cirrhose** (**≈5% des cas**): Complications liées à l'insuffisance hépatique et/ou l'hypertension portale: ascite, hémorragie digestive par rupture de varices, ictère, encéphalopathie, infections bactériennes
 - **Développement d'un carcinome hépato-cellulaire** : <1 % par an
- ➔ Possibles manifestations extra-hépatiques: **cryoglobulinémie**,...



Clinique

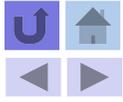
Fibrose et évaluation par la biopsie hépatique :

La fibrose débute par un simple élargissement des espaces portes (score fibrose (F)=1) qui évolue vers la formation de septas (F2)



Les septas se multiplient (F3) et finissent par aboutir à un découpage nodulaire cirrhotique du foie (F4)



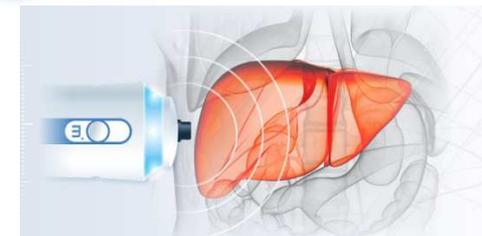


Clinique

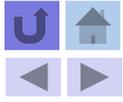
Les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique

- Test fondé sur des **marqueurs sériques** :
- Technique dite d'**élastographie impulsionnelle** ou **Fibroscan®** :
 - permet d'estimer la dureté du foie qui dépend du degré de fibrose
 - utilise les ultrasons: mesure échographique

SCORE	Paramètres biologiques	Paramètres cliniques
Fibrotest®	alpha-2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, gamma-glutamyl-transpeptidase (gamma-GT).	Âge, Sexe.
Fibromètre®	numération plaquettaire, taux de prothrombine, ASAT, Alpha-2 macroglobuline, acide hyaluronique, urée	Âge.



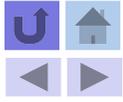
1 ou 2 tests réalisés pour l'évaluation de la fibrose.



Clinique

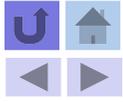
Co-infection VHC-VIH

- Se traduit par une maladie VHC plus grave avec
 - une charge virale VHC ↑
 - ↑ évolution et ↓ délai d'apparition vers la cirrhose
 - ↑ taux de complications une fois la cirrhose installée
 - ↓ réponse durable au traitement
 - ↑ ↑ du risque de transmission materno-foetale du VHC



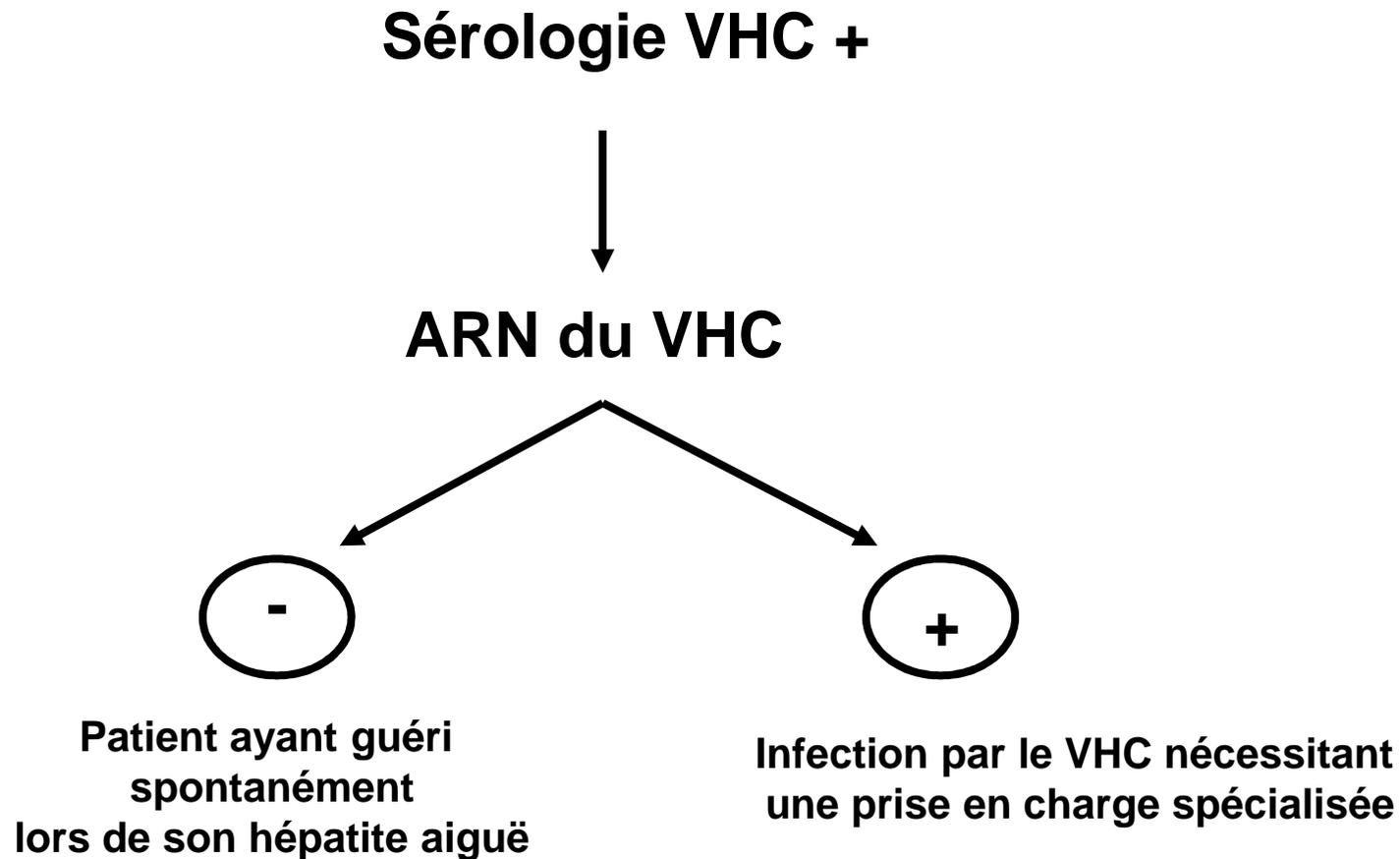
Diagnostic

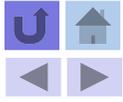
- **Diagnostic indirect** : ELISA
 - Dépistage des **IgG + M**
- **Diagnostic direct** :
 - **Détection et quantification du génome ARN VHC** dans le sang périphérique (sérum ou plasma)
 - PCR en temps réel
 - Intérêt:
 - Diagnostic **précoce** d'hépatite C aiguë (dans fenêtre sérologique)
 - **Diagnostic d'infection chronique VHC** (persistance ARN VHC > 6 mois)
 - **Suivi thérapeutique**
 - **Génotypage viral**
 - Biologie moléculaire (séquençage fragment du génome ou hybridation inverse)
 - **Prédictif de la réponse au traitement : oriente le choix du traitement**
 - **Détermination du génotype de résistance**



Diagnostic

Que faire devant une sérologie VHC+ ?





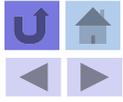
Diagnostic

- **Diagnostic indirect :**

- Dépistage des **IgG + M** (Test Immuno-Enzymatique)) (**détection des Ig G et M**)
- Contrôle sérologique (EIA ou non) : quand positif ou douteux; réalisé sur un deuxième prélèvement

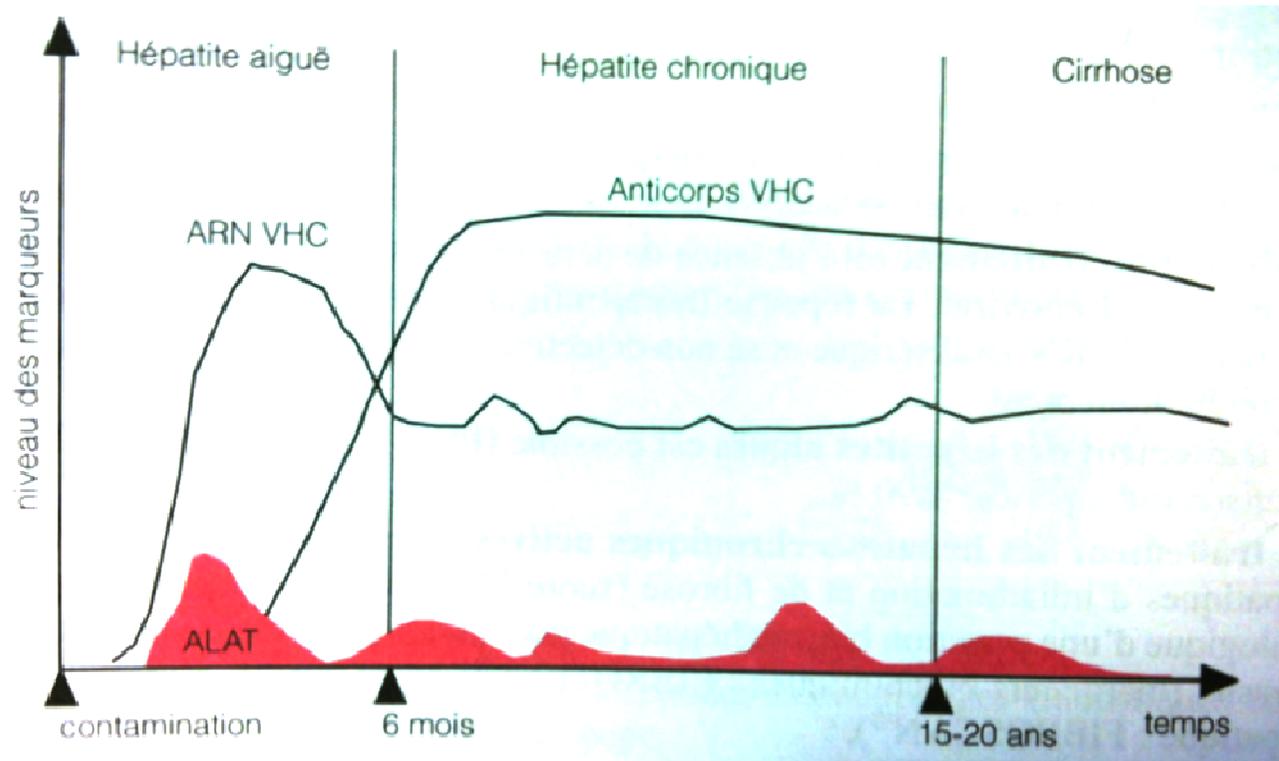
- **Diagnostic direct :**

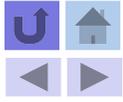
- **Détection et quantification du génome ARN VHC** dans le sang périphérique (sérum ou plasma)
 - Reverse transcription (RT)-PCR (réaction de polymérisation en chaîne) en temps réel
 - Seuil \approx 10 Unités Internationales (UI)/ millilitre (ml)
 - Intérêt:
 - Diagnostic **précoce** d'hépatite C aiguë (dans fenêtre sérologique)
 - **Diagnostic d'infection chronique VHC** (persistance ARN VHC > 6 mois)
 - **Suivi thérapeutique**
- **Génotypage viral**
 - Biologie moléculaire (séquençage fragment du génome ou hybridation inverse)
 - **Prédictif de la réponse au traitement**
 - **Élément d'orientation du choix du traitement**
 - **Détermination du génotype de résistance** aux médicaments directement actifs sur le VHC (séquençage des gènes dont le produit est la cible thérapeutique)



Diagnostic

- Evolution naturelle clinique et biologique de l'infection par le VHC





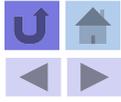
Traitement anti-VHC

- **Hépatites aiguës :**

- Recommandé chez tous les patients à partir de la 24ème semaine après la date supposée de contamination (peut être discuté à partir de la 12^{ème})
- Mêmes combinaisons d'antiviraux que pour les hépatites chroniques C

- **Hépatites chroniques :**

- **En pleine (r)évolution**
- **Efficacité :** 90-100% de guérison
- **Coût** ≈ 50 000 €
- **Objectif :** éradication virale = **guérison** = absence de détection d'ARN VHC dans le sang périphérique 3 mois après l'arrêt du traitement anti-VHC
- **Choix :** fondé sur :
 - le génotype
 - le stade de fibrose
 - l'existence ou non d'un traitement anti-VHC antérieur, et la réponse à cet éventuel traitement
- **Indications** 



Traitement anti-VHC

- **Agents antiviraux directs** : activité ≈ pangénotypique (sur tous les génotypes)

- ✓ **Inhibiteurs de la protéase** (2nde génération) :

- **Siméprévir** = Olysio®
- **Paritaprévir** = Viekirax® (+ ombitasvir + ritonavir)

- ✓ **Inhibiteurs de la polymérase (NS5b)** :

- **Sofosbuvir** = Sovaldi®
- **Dasabuvir** = Exviera®

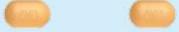
- ✓ **Inhibiteur de la protéine NS5a** :

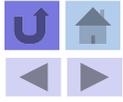
- **Dataclasvir** = Daklinza®
- **Ledipasvir** = Harvoni® (+ sofosbuvir)
- **Ombitasvir** = Viekirax® (+ paritaprévir + ritonavir)

- **Agents immuno-modulateurs** :

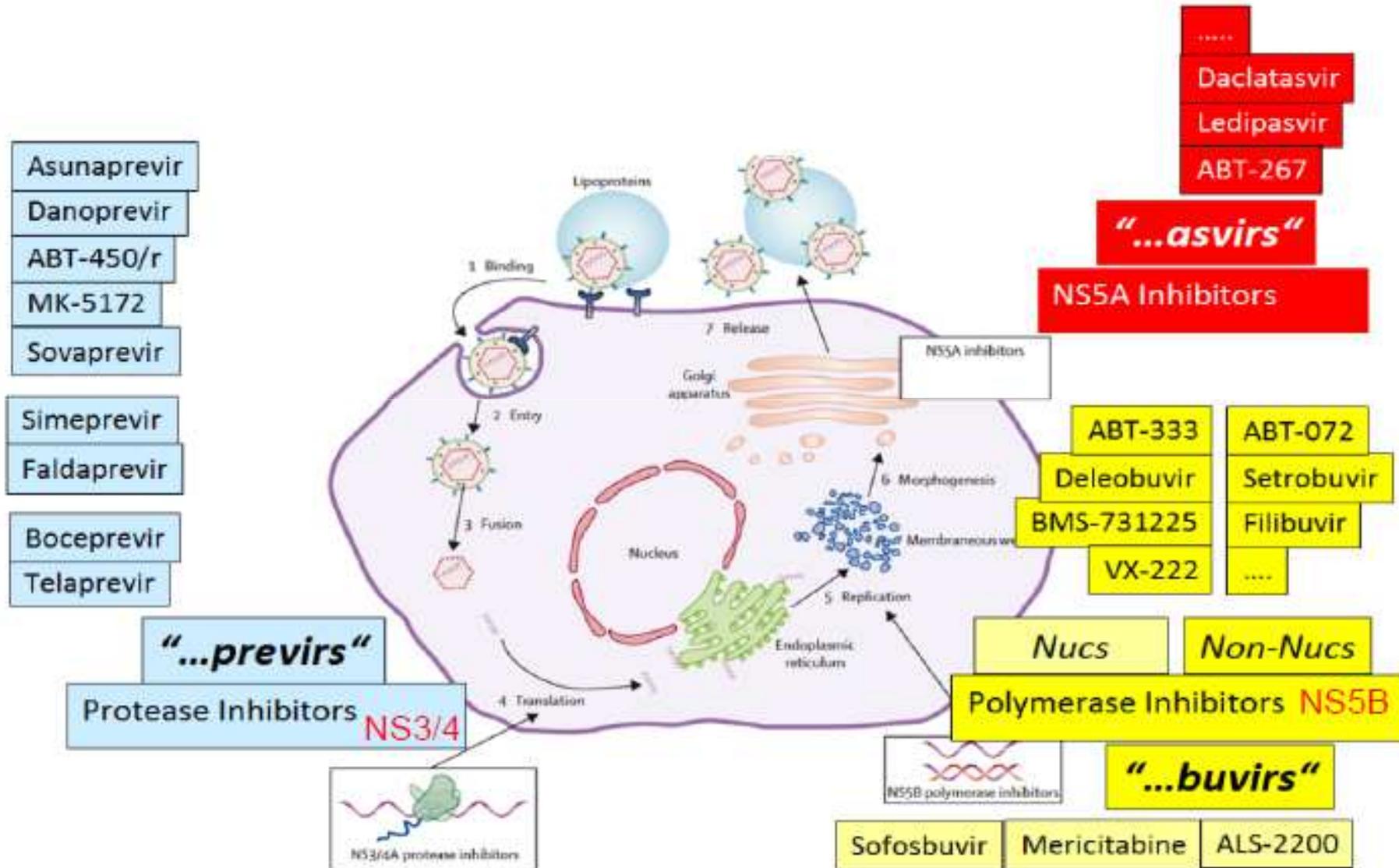
- ✓ Ribavirine = Copegus®; Rebetol®
 - Ajouté en cas de facteurs de risques d'échec (échec thérapeutique antérieur, cirrhose,...)
- ✓ Interferon alpha pegylé : quasiment plus utilisé
 - Alpha 2a = Pegasys®; Alpha 2b = Viraferon-peg®

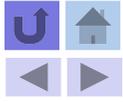
- **Durée** : 3 mois (± 3 mois) ⇒ ⇒ ⇒ 2 mois

INHIBITEUR NS5B					
Tous génotypes	SOF	SOVALDI® (sofosbuvir) GILEAD		1 comprimé (400mg de sofosbuvir) 1 fois/jour	
Génotype 1	DSV	EXVIERA® (dasabuvir) ABBVIE		1 comprimé (250mg de dasabuvir) 2 fois/jour	
INHIBITEUR NS5A					
Tous génotypes	DCV	DAKLINZA® (daclatasvir) BMS		1 comprimé (60mg de daclatasvir) 1 fois/jour	
				1 comprimé (30mg de daclatasvir) 1 fois/jour	
INHIBITEUR DE PROTÉASE					
Génotypes 1 et 4	SMV	OLYSIO® (simeprevir) JANSSEN		1 gélule (150mg de simeprevir) 1 fois/jour	
COMBINAISONS					
Tous génotypes	SOF+LDV	HARVONI® (sofosbuvir + ledipasvir) GILEAD		1 comprimé (400mg de sofosbuvir + 90 mg de Ledipasvir) 1 fois/jour	
Génotypes 1 et 4	OMB+PVV+RTV	VIEKIRAX® (Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir) ABBVIE		2 comprimés (12,5mg de ombitasvir + 75mg de paritaprevir + 50mg de ritonavir) 1 fois/jour	



Antiviraux à action directe ("DAA") anti-VHC



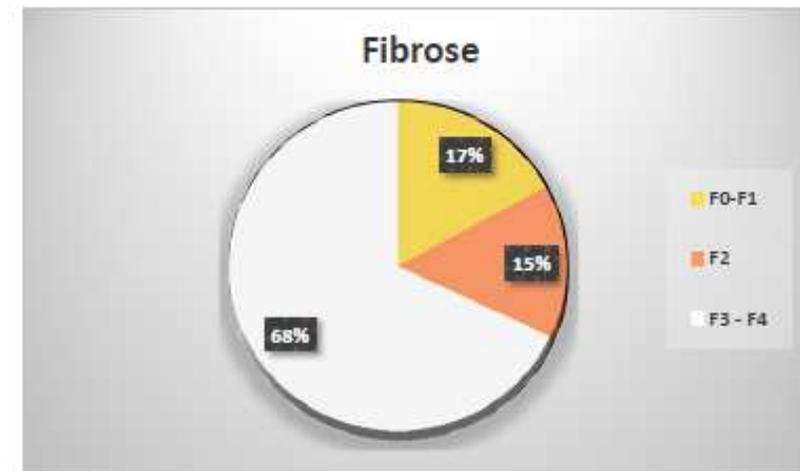
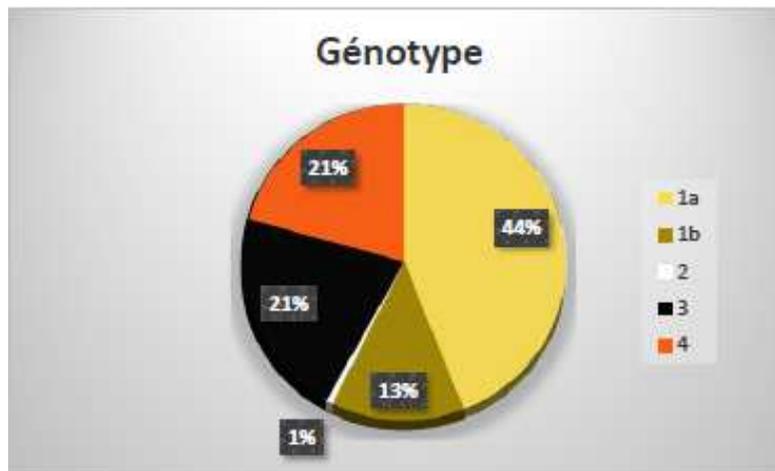


Traitement anti-VHC par DAAs

Expérience de la cohorte VIH+ Conception/Nord

VHC caractéristiques

150 patients	n (%)
Durée infection par le VHC	20 (0,2-35)
PCR VHC > 800 000 U/ml	68 (45,3)
Naïfs de traitement	72 (48)
Pré traités (52%)	
Rechuteur	41 (55)
Non répondeur	31 (40)
Arrêt de traitement pour effets secondaires	4 (5)

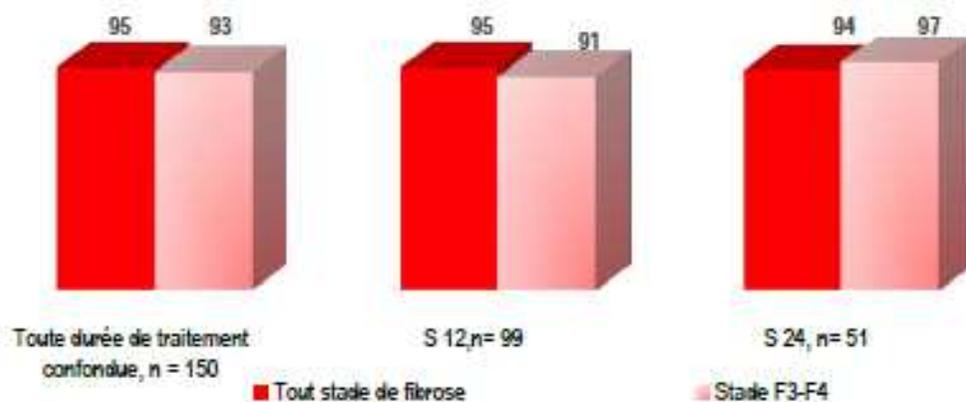
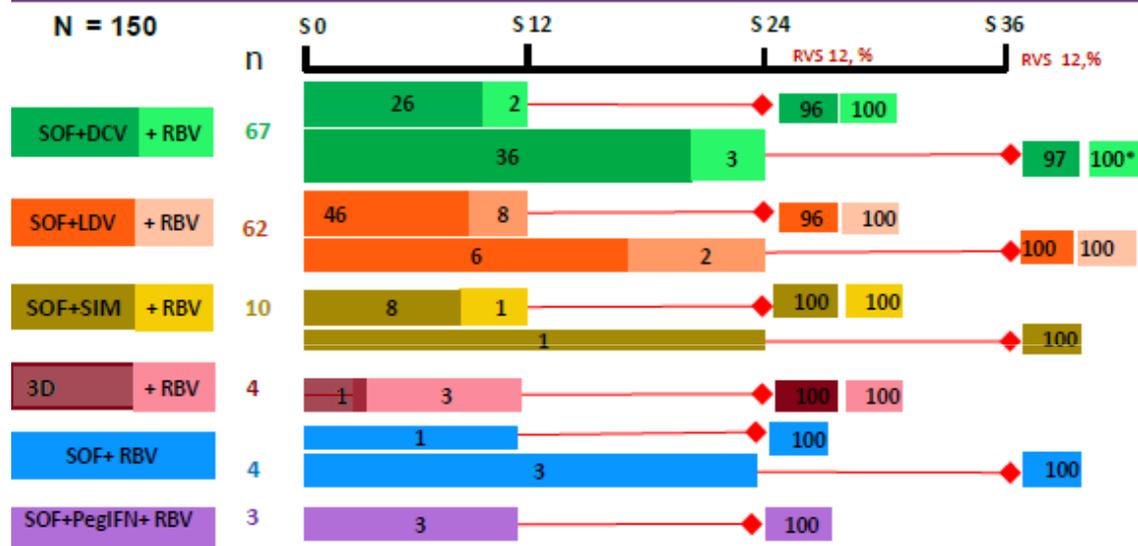




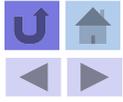
Traitement anti-VHC par DAAs

Expérience de la cohorte VIH+ Conception/Nord

Réponse virologique sous DAA



→ 95 % RVS
→ 7 rechutes

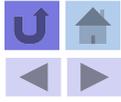


Traitement anti-VHC par DAAs

Expérience de la cohorte VIH+ Conception/Nord

Tolerance clinico biologique

- Insomnie grade 2 (23%)
- asthénie grade 1(19%)
- Céphalées grade 1 (16%)
- Aucun arrêt de TRT pour EI
- Aucun Echappement virologique VIH
- Pas d'EPO prescrite
- Prescription d'hypnotiques chez 15/150



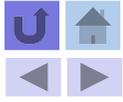
Traitement anti-VHC par DAAs

Expérience de la cohorte VIH+ Conception/Nord

Analyse du genotype de résistance virologique **Avant et Après les 7 échecs**

- 7 patients en échec d'un traitement oral par AVD
- **Tous** pré traités avec cirrhose hépatique compensée

Génotype	Trt DAA	NS5B RASs initiale	NS5A RASs Initiale	Dernier ARN VHC pdt Ttt	RVS 12	NS5B RASs Echec	NS5A RASs Echec
1a	SOF+DCV 24S	Aucune	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Rechute S6	Aucune	Aucune
1a	SOF+DCV+RBV 12S	Aucune	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Rechute S6	Aucune	Aucune
1a	SOF+LDV 12S	Aucune	30R	< 12 (S6)	Rechute S6	Aucune	30R
3a	SOF+DCV 24S	S282	30K	> 12 (Fin Trt)	Rechute EOT	S282T	30K
3a	SOF+LDV+RBV 24S	Aucune R250	Aucune	< 12 (Fin Ttt)	Rechute S6	Aucune R250K	Aucune
4d	SOF+LDV 12S	Aucune E214	30R+31M+P58+ T56	< 12 (S4)	Rechute S8	Aucune E214G	30R+31M+P58L+ T56M
4d	SOF+DCV 12S	Aucune	30R+31M+Y93	< 12 (Fin Ttt)	Rechute S8	Aucune	30R+31M+Y93H

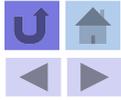


Traitement anti-VHC

- **Agents immunomodulateurs : tendent à ne plus être utilisés, surtout l'interféron alpha**
 - **Interferon pegylé** :
 - Alpha 2a = Pegasys®; Alpha 2b = Viraferon-peg®
 - **Ribavirine** = Copegus®; Rebetol®
- **Agents antiviraux directs :**
 - **Inhibiteurs de la protéase NS3 du VHC :**
 - 1^{ère} génération : activité sur VHC génotype 1
 - **Bocéprévir** = Victrelis®
 - **Télaprévir** = Incivo®
 - **2^{nde} génération : activité pangénotypique (sur tous les génotypes)**
 - **Siméprévir** = Olysio® (1 comprimé 150 mg 1 x par jour)
 - **Inhibiteurs de la polymérase (NS5b) : activité pangénotypique**
 - **Sofosbuvir** = Sovaldi® (1 comprimé 150 mg 1 x par jour) ; activité pangénotypique
 - **Inhibiteur de la protéine NS5a : activité pangénotypique**
 - **Dataclasvir** = Daklinza® (60 mg 1x par jour; comprimés à 30 ou 60 mg) ; activité pangénotypique
 - **Ledipasvir**, associé à sofosbuvir dans une forme combinée: Harvoni® (1 comprimé 400 mg sofosbuvir / 90 mg ledipasvir; 1 cp par jour) **en ATU depuis 20/11/2014**

Ne sont déjà plus utilisés

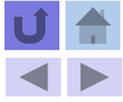
2011
2013-2014



Traitement anti-VHC

Indications du traitement de l'hépatite chronique C en 2015 :

Traitement antiviral	Groupe de patients
Traitement indiqué	Tous les patients ayant une hépatite chronique C
Traitement recommandé en fonction de la fibrose hépatique	Patients ayant une fibrose modérée, sévère ou une cirrhose compensée ou décompensée
Traitement recommandé indépendamment du stade de la fibrose hépatique	Patients avec une coïnfection VIH Patients avec une coïnfection VHB Patients infectés par un génotype 3 Patients avec comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique Patients avec une indication de transplantation d'organe Patients avec un organe transplanté Patients avec une manifestation extra-hépatique Patients avec une fatigue invalidante
Traitement recommandé en raison du risque de transmission du VHC	Usagers actifs de drogue par voie parentérale ou nasale Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes Femmes désirant une grossesse Patients hémodialysés Patients détenus Patients vivant en institution Professionnels de santé
Traitement universel recommandé à court terme	Patients non encore traités Patients nouvellement dépistés
Pas d'accès au traitement	Patients dont l'espérance de vie limitée à court terme



Traitement hépatite C chronique 2016

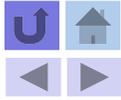
Indications

RECOMMANDATIONS

LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE C EST RECOMMANDE POUR TOUS LES PATIENTS

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients qui ont une espérance de vie limitée (A)



Traitement hépatite C chronique 2016



Indications

REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE HEPATITE C

Date de la RCP :

Nom et prénom :

Date de naissance

Homme Femme

Médecin traitant :

Médecin présentant le dossier :

Patient adressé par une unité sanitaire

Oui Non

	Oui	Non		Oui	Non
	Valeur			Valeur	
Cirrhose			Génotype du VHC		
Fibroscan (kPa)			ARN VHC (UI/ml)		
Fibrotest			Hépatite aigüe		
Fibromètre			Ré-infection par le VHC		
PBH			Souhait de grossesse		
Varices oesophagiennes			Manifestation extra-hépatique		
Si oui, grade des varices			Si oui, préciser		
Antécédent de décompensation de la cirrhose			Taille (m)		
Ascite			Poids (kg)		
CHC			Diabète		
Greffe hépatique			Alcool (verres par semaine)		
Attente de greffe hépatique			Usage de drogues en cours		
Greffe rénale			Infection VHB		
Hémodialyse			Infection VIH		
Créatinine (µmol/L)			Si oui, CD4 (mm ³)		
Clairance créatinine (ml/mn)			Si oui, ARN VIH (UI/ml)		
Plaquettes (G/L)			Traitement en cours		
TP (%)					
Albumine (g/L)					
Bilirubine totale (µmol/L)					
Score de Child					
Score de MELD					
Antécédent de traitement anti-VHC			Durée (semaines)		Réponse
PEG-IFN + ribavirine					
Telaprevir ou Boceprevir + PEG-IFN + ribavirine					
Autre (préciser)					
Présence de variants résistants			Si oui, joindre une copie du résultat		



Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire

Proposition de prise en charge

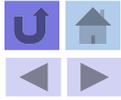
Schémas thérapeutiques possibles :

Interactions médicamenteuses potentielles :

Surveillance particulière :

Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social, suivi addictologique) :

Personnes présentes à la RCP :



Traitement hépatite C chronique 2016

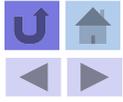
Indications

RECOMMANDATIONS

1. Le bilan initial doit rechercher toutes les autres causes de maladies chroniques du foie (A)
2. Une information complète et détaillée des médicaments pris par le patient doit être obtenue (A)
3. La présence ou non d'une cirrhose doit être diagnostiquée lors de la prise en charge d'une hépatite chronique C (A)
4. La ponction-biopsie hépatique n'est pas recommandée en cas d'hépatite virale chronique C sans comorbidité, quel que soit le résultat des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose (AE)
5. En cas de discordance entre les méthodes non-invasives, le résultat interprétable le plus sévère doit être pris en compte (AE)
6. En l'absence de traitement, les patients doivent être suivis annuellement par une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose hépatique (AE)
7. En l'absence de traitement, il est recommandé de suivre le patient en consultation une fois par an pour lui faire bénéficier d'un traitement dès qu'indiqué (AE)
8. Le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale est indispensable chez tous les patients avec fibrose sévère et cirrhose (A)
9. En cas de cirrhose, le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes est recommandé (A)
10. Pour définir la fibrose F2, les valeurs seuils suivantes doivent être utilisées (AE) :
 - ✓ Elasticité hépatique par FibroScan > 7 kPa
 - ✓ Fibrotest > 0,48
 - ✓ Fibromètre > 0,41

RECOMMANDATIONS

1. La détermination du génotype du VHC et la quantification de la charge virale du VHC sont indispensables avant l'initiation d'un traitement (A)
2. En l'absence de traitement, il n'est pas nécessaire de surveiller la charge virale du VHC (A)



Traitement hépatite C aiguë 2016

RECOMMANDATIONS

1. En cas de suspicion d'hépatite aiguë, la recherche d'ARN viral doit faire partie du bilan initial (A)
2. Le traitement des hépatites aiguës C est recommandé chez tous les patients (AE)
3. Le traitement de l'hépatite aiguë doit être accompagné d'une sensibilisation à la réduction du risque de contamination (AE)
4. En cas d'hépatite C aiguë de génotype 1, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être recommandés (C)
Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 4 semaines
Sofosbuvir + Simeprevir pendant 8 semaines
5. Des études sont nécessaires pour évaluer la stratégie thérapeutique optimale (AE)

RECOMMANDATIONS

1. Le traitement par Sofosbuvir + ribavirine n'est pas indiqué en cas d'hépatite C aiguë (C)
2. Le traitement préventif de l'hépatite C aiguë n'est pas recommandé (A)



Traitements hépatite C 2016

Tableau 2. Médicaments de l'hépatite C.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Simeprevir Sovaprevir Vedroprevir Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir ABT-493
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Somasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Odalasvir MK-8408 ABT-530
Inhibiteurs de NS5B	
Nucléosidiques ou nucléotidiques	Sofosbuvir IDX20963 ACH-3422 MK-3682
Non-nucléosidiques	Dasabuvir

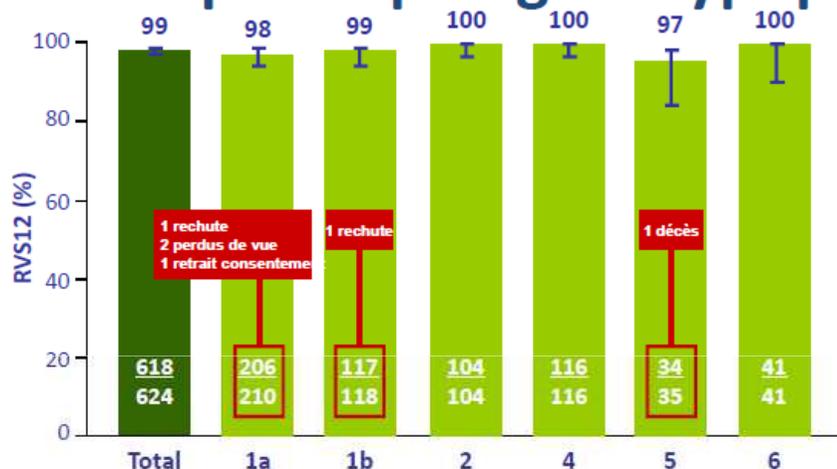
Tableau 3. Présentation et posologie des médicaments de l'hépatite C.

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour

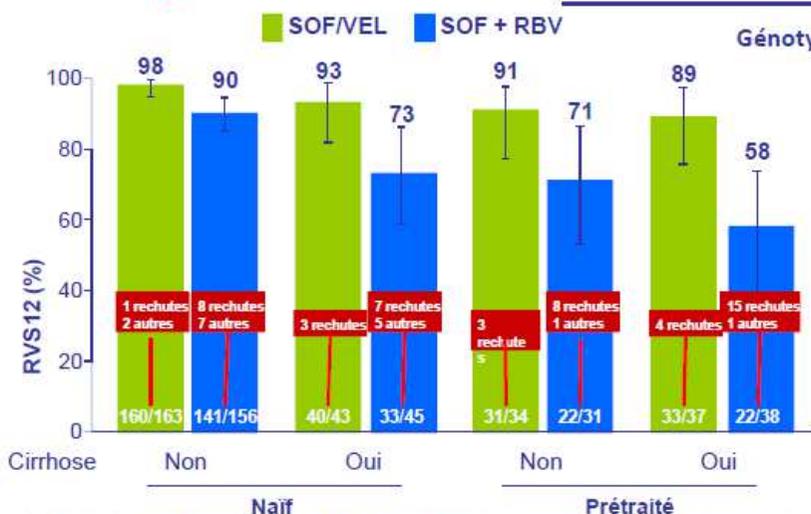


Traitement hépatite C chronique >2016

Sofosbuvir / velpatasvir : un comprimé pan génotypique



Génotype 3



Foster. GR et al. N Engl J Med 2015; 373: 2608-17

Feld. JJ et al. N Engl J Med 2015; 373: 2599-607

Cirrhose décompensée



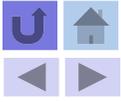
Curry.M et al. N Engl J Med 2015; 373: 2618-28



Recommandations de traitement

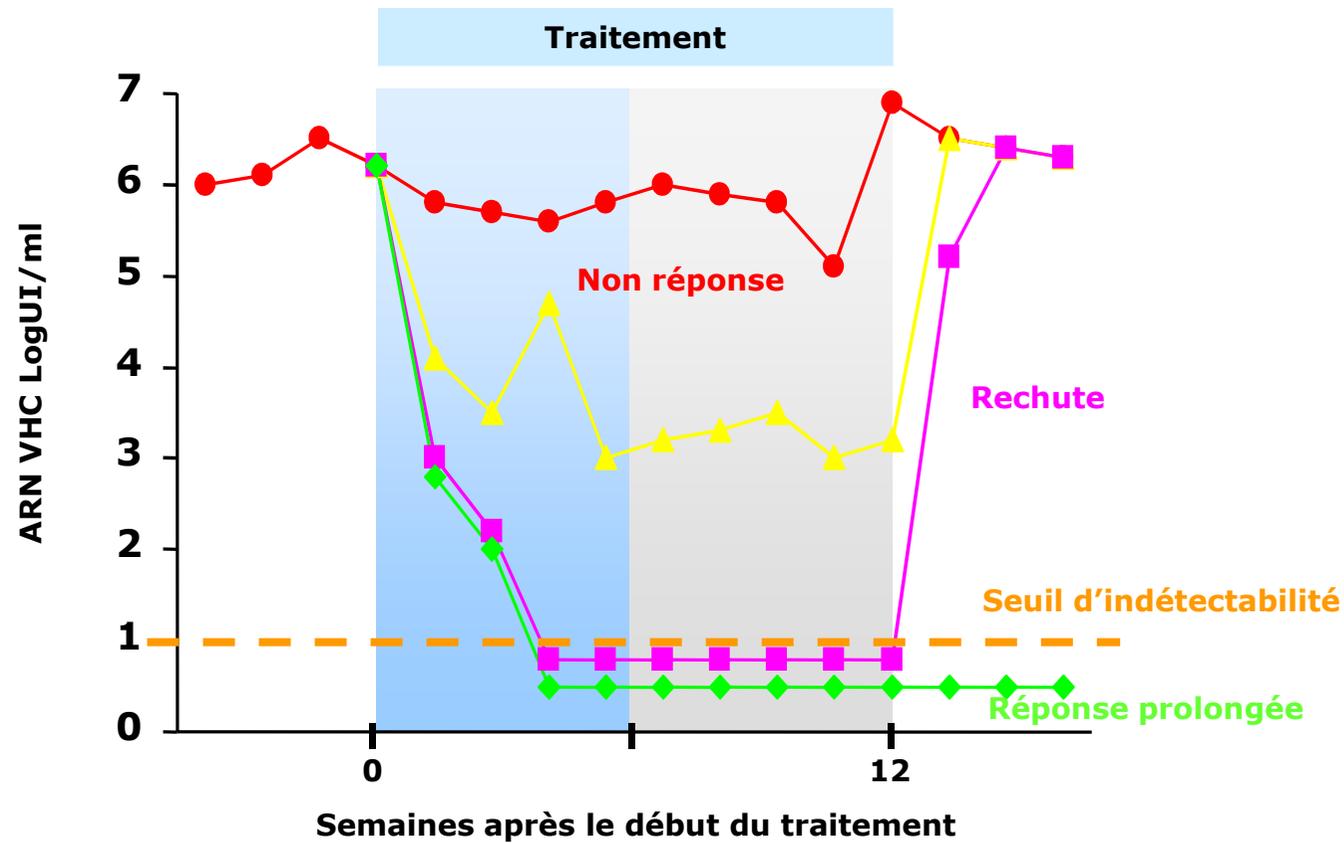
- Détermination des **polymorphismes du gène de l'IL-28B** dans le génome humain (est corrélé au taux d'éradication VHC), mais intérêt ↓ ↓ avec les agents directement actifs sur le VHC

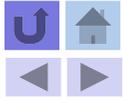
Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve	
Génotype 1 non cirrhotique				
Naifs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A	
	Grazoprevir + Elbasvir	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B	
	Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	A	
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	C	
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B	
	Génotype 1 avec cirrhose compensée			
	Naifs	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
		Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine		12	A	
Sofosbuvir + Ledipasvir		24	A	
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine		12	A	
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		12	A	
Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)		12	A	
Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)		12	A	
Sofosbuvir + GS-5816		12	B	
Pré-traités PEG RBV ± Telaprevir ou Boceprevir		Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	24	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1b échec PEG ribavirine)	12	A	
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	16	C	
Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B				
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	B	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE	
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE	



Traitement

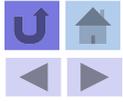
- **Suivi** virologique du traitement de l'infection par le VHC





Resistance aux médicaments antiviraux

- Pour les médicaments directement actifs sur le VHC
- Détermination par **génotypage**: séquençage des gènes codant pour les enzymes cibles du traitement



Prévention

- **Vaccinale**

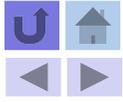
- Pas de vaccin : infection non immunisante, variabilité génétique

- **Non vaccinale**

- Mesure d'hygiène universelle
- Dépistage des sujets à risque et des dons de sang, organes, tissus
- Lutte contre la toxicomanie intra-veineuse, échange de seringues

- **Déclaration obligatoire**

- Non



Hépatites virales

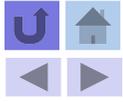
Virus des hépatites :

- Découverts entre 1964 et 1989 (25 ans)
- Nommés A – B – C – Delta –E
- Appartiennent tous à des familles virales différentes :
Picornaviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, genre Deltavirus, Hepeviridae
- Virus sphériques à génome ARN (sauf VHB : ADN)
- 'Nus' (VHA et VHE) ou enveloppés (VHB, VHC, 'Agent' Delta)

Tableau 1. Facteurs de transmission et profil évolutif des principaux virus hépatotropes

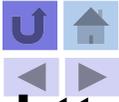
	Transmis- sion féco- rale	Trans- mission parenta- rale	Trans- mission sexuelle	Trans- mission, materno- fœtale	Chronicité	Risque d'hépatite fulminante	Incubation (jours)	Vaccin	Trt curatif	DO
VHA	+++	+	+	≈0	0	± (< 5 %)	15-45	Oui	Non	Oui
VHB	0	+++	+++	+++	+++	+++ (1 %)	30-120	Oui	Oui	Oui *
VHC	0	+++	+	+ augmentée si coinf. VIH	+++	0 (?)	15-90	Non	Oui	Non
VHD	0	+++	++	+	+++	+++ (5 %)	30-45	Non	Oui	Non
VHE	+++	+	0?	≈0	±	++ (< 5 %)	10-40	Oui	Oui	Non

* aiguë



Conclusion

- Virus appartiennent à des familles différentes
- Infections fréquentes +++
- Distribution mondiale
- Problèmes majeurs de santé publique
- Causes de cancer
- Révolution thérapeutique dans l'hépatite C



<http://aemip.fr/>

AEMIP

Association des Enseignants de Microbiologie
et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie



Accueil Actualités Enseignants - Etudiants - Annuaire Sites Web des Facultés de Pharmacie de France

Nous contacter

Internat
Fiches Internat
Annales du concours 2015
Supports pédagogiques Etudiants

Accueil

©AEMIP – Association des Enseignants de Microbiologie et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie (www.aemip.fr)

Fiche espèce VIROLOGIE

AEMIP 2015

Virus de l'hépatite C (VHC)

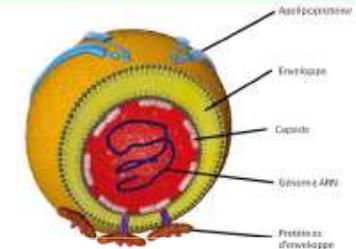
Auteurs : Etienne Brochot. Relecteurs : Francis Barin et Gilles Duverlie

Classification

- Famille: *Flaviviridae*
- Genre: *Hepacivirus*
- Strictement humain
- Découvert en 1989 et premiers tests de dépistage en 1990
- Prévalence mondiale d'environ 3% (150 à 170 millions de personnes chroniquement infectées)
- 7 génotypes et ~70 sous-types
- Variabilité génétique avec la coexistence chez un même patient d'une quasi-espèce virale
- Réplication cytoplasmique principalement dans les hépatocytes
- Complexe Récepteur = CD81, SR-BI, Claudine-1

Structure

- Taille moyenne : 40-50 nm
- Virus enveloppé avec une capside icosaédrique associé aux lipoprotéines
- Génome: ARN simple brin de polarité positive de 9.6 kb ≈3000 acides aminés



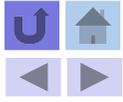
Physiopathologie

- La contamination est principalement parentérale :
 - par transfusion avant 1990
 - par toxicomanie intraveineuse depuis 1990
 - matériel mal stérilisé
- Autre mode de contamination : hémodialyse, inconnue dans ~20% des cas
- Contamination sexuelle quasi nulle
- Transmission mère-enfant possible en période périnatale
- Incubation moyenne de 7 à 8 semaines
- Asymptomatique dans 90% des cas : transaminase +/- élevée ou normale.
- Le signe le plus constant reste l'asthénie.
- Évolution silencieuse

- La symptomatologie est essentiellement due à la réponse immunitaire qui va éliminer les hépatocytes infectés
- Hépatite virale aiguë: dans 20% des cas, l'évolution est la guérison spontanée sans séquelle
- Hépatite fulminante exceptionnelle
- Hépatite chronique dans 80% des cas. Elle est définie par la persistance de l'ARN VHC dans le sang pendant plus de 6 mois
- Evolution vers la cirrhose en 15-20 ans (20%) et l'hépto-carcinome (3 à 5%/an sur cirrhose)
- On peut observer des manifestations extra-hépatiques : vascularite associée à la présence d'une cryoglobulinémie mixte, glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Diagnostic

- Marqueur indirect : recherche d'anticorps anti-VHC
- Marqueurs directs : recherche ARN du VHC, antigène de capside



Ouvrages de référence conseillés

- **Virologie humaine et zoonoses.** Cours et fiches de synthèse. Pasquier et coll. Ed. Dunod, Paris, 2013
- **E. Pilly. maladies infectieuses et tropicales** (édition 2013-2014).



Evaluation interactive

<https://fr.surveymonkey.com/r/FHBSH3K>