

Prise en charge des Hépatites Virales

MN Hilleret

Service Expert Hépatites Virales

CHU de Grenoble

DU de thérapeutiques anti-infectieuses

Université Grenoble Alpes

20 mars 2025

Virus Hépatotropes

Virus a tropisme hépatique dominant

- VHA
- VHB
- VHC
- VHD(+ VHB)
- VHE
- (VHG)

Autres virus amenant a une hépatite dans les manifestations

- Groupe Herpes virus :
 - CMV
 - EBV
 - VZV
 - HHV6
- Parvovirus B19
- COVID 19
- Fièvre jaune
-

Hépatite B

VIROLOGIE



Virus à **ADN**

Famille : Hepadnaviridae

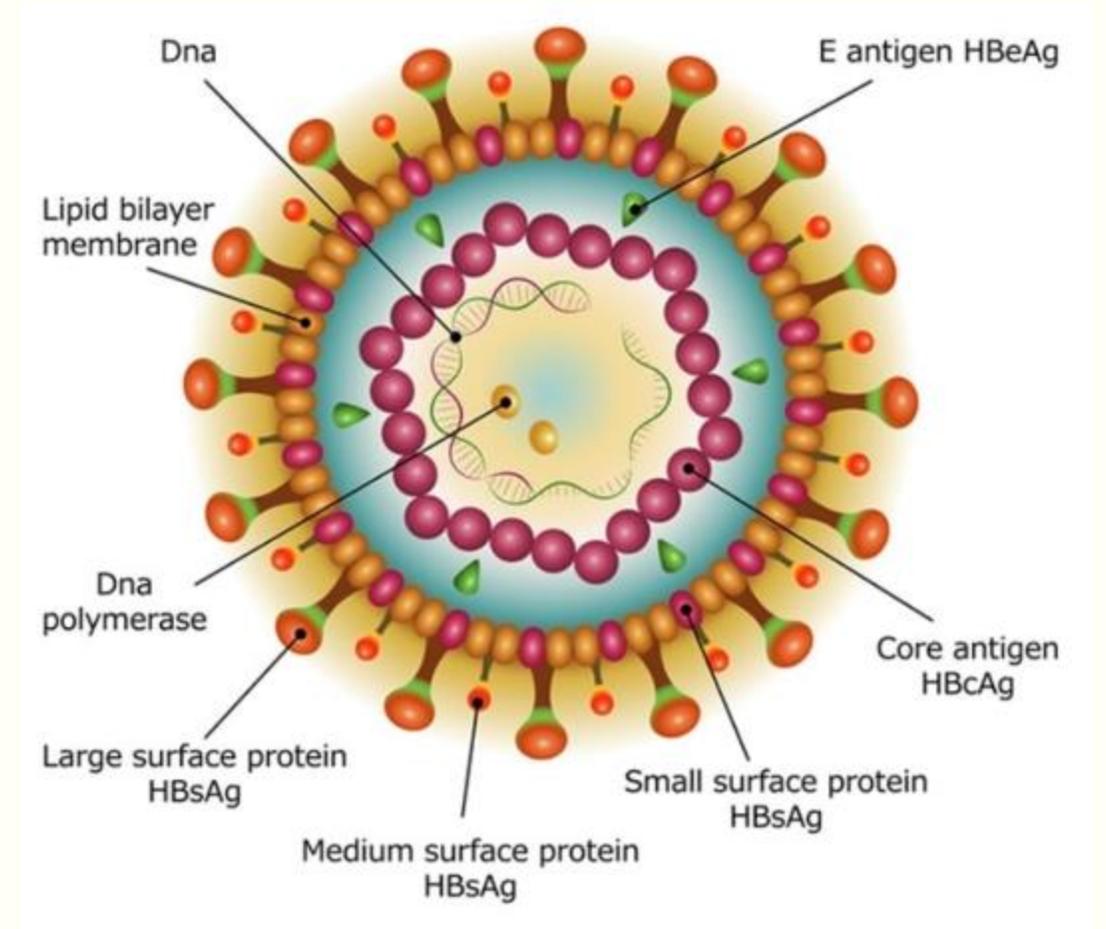
Réplication via une transcriptase inverse

Virus **enveloppé**, résistant dans l'environnement

La forme circulante comporte :

- Une **enveloppe** : protéine de surface (Ag Hbs, associé aux lipides)
- **Nucléocapside** : protéines du corps (Ag HbC), ADN viral, polymérase virale.

Virion + capside + enveloppe = particule de Dane





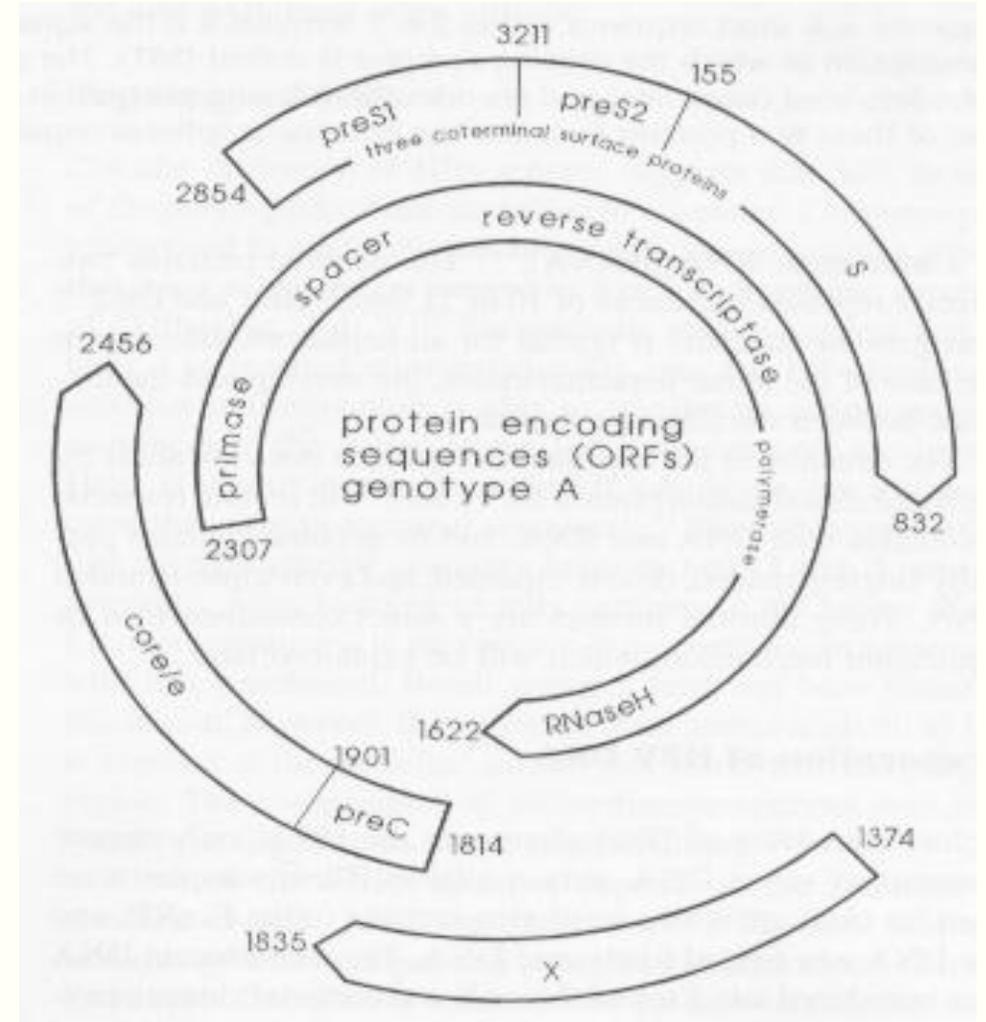
ADN circulaire, partiellement double brin, codant pour 7 protéines différentes

Réplication et l'assemblage viral : exclusivement au sein de l'hépatocyte

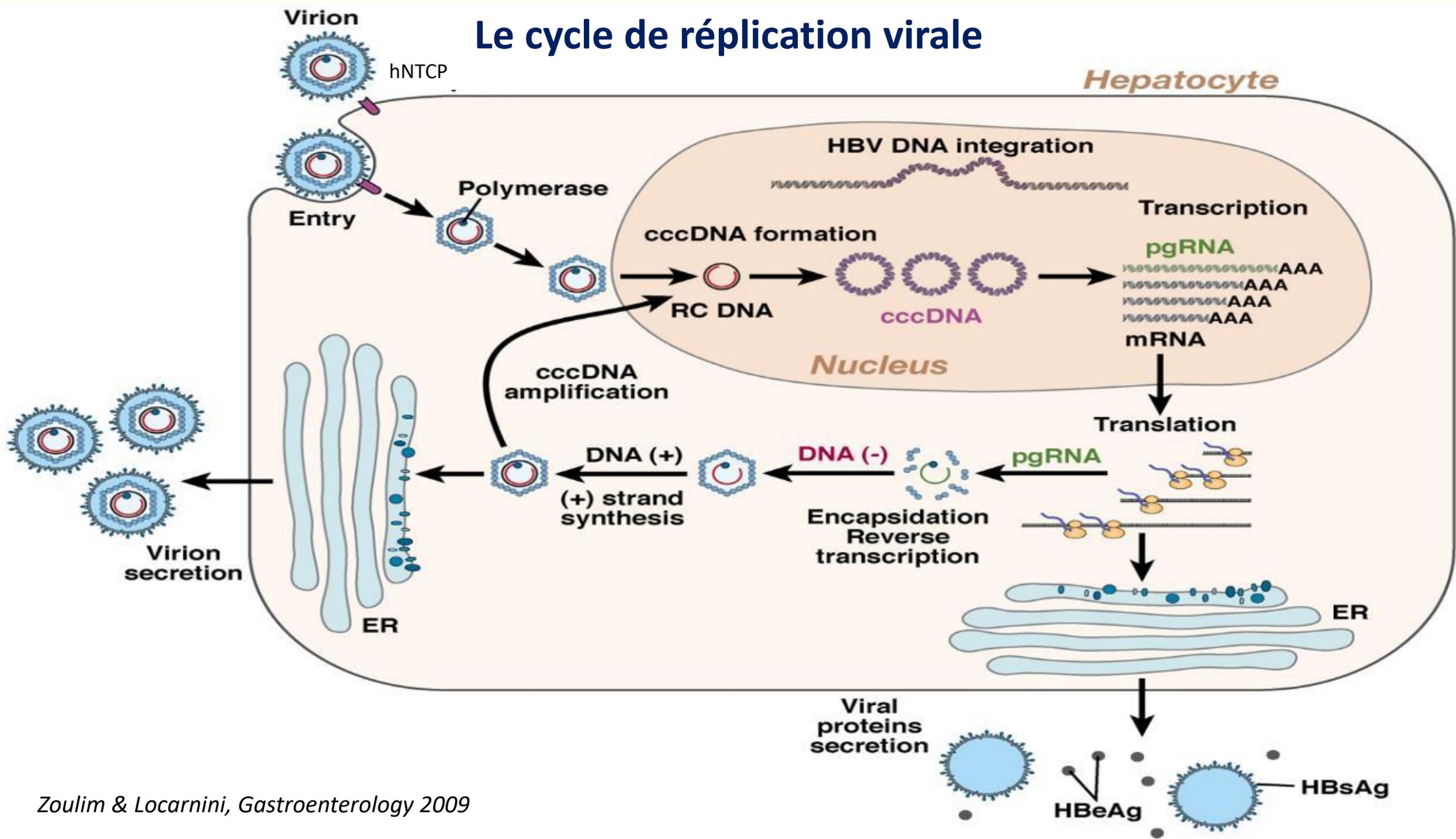
Le gène codant pour l'Ag Hbc code également pour l'Ag Hbe : gène pré C/C.

=> **VIRUS RESISTANT :**

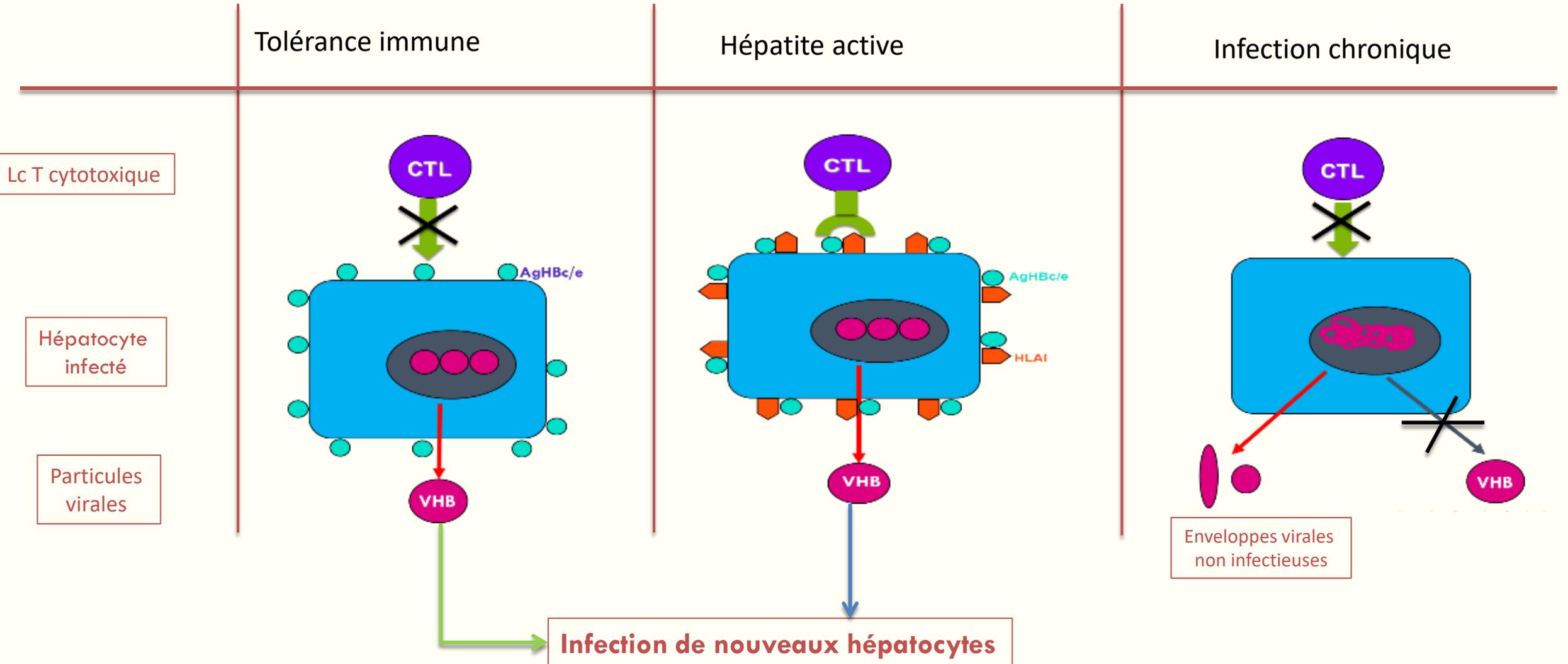
- 7 jours dans l'environnement
- pendant 5 mn à 100°C, 10 h à 60°C
- à la congélation.



Le cycle de réplication virale

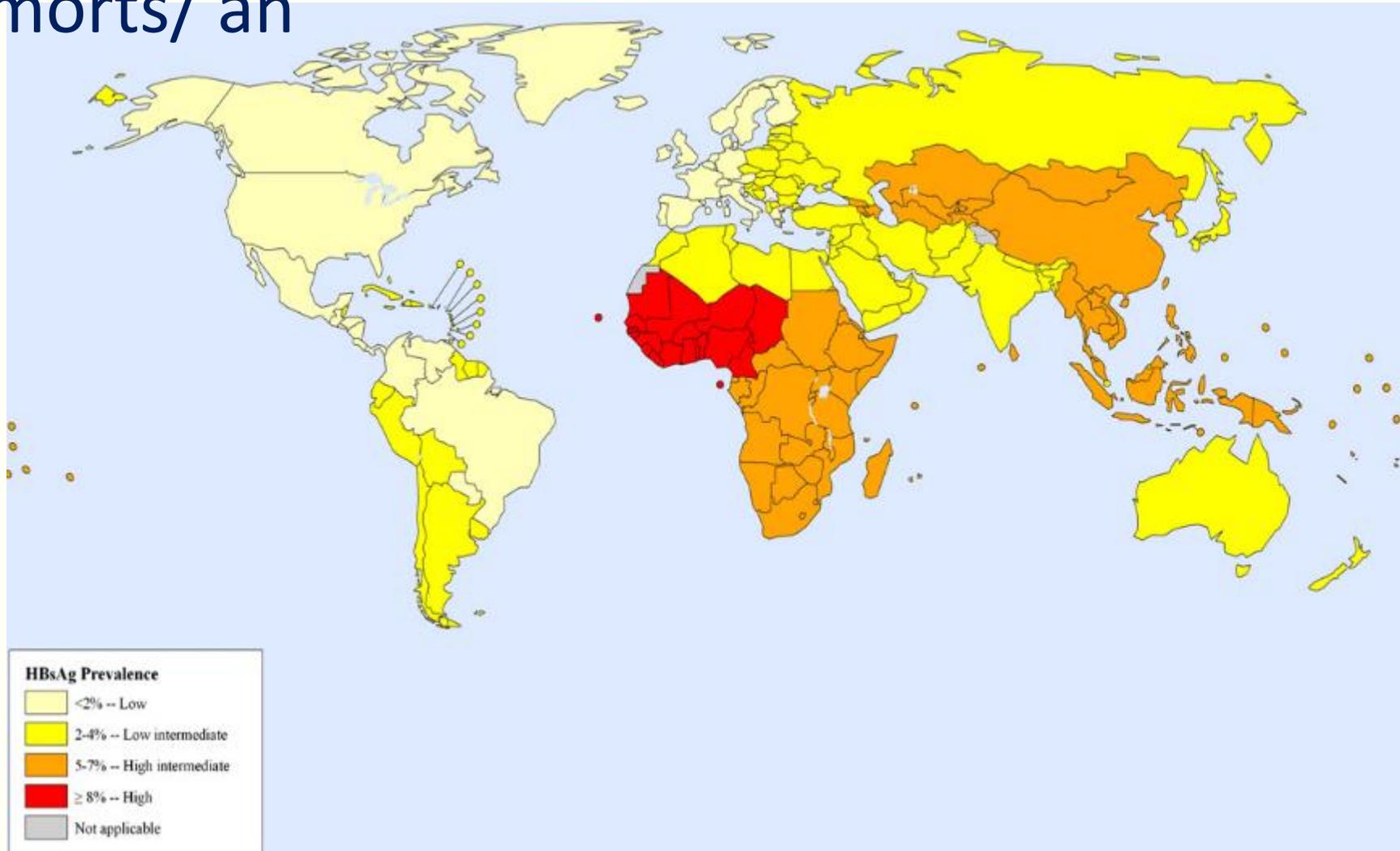


Portage chronique de l'AgHBs : physiopathologie



EPIDÉMIOLOGIE

2 milliards d'individus ayant présenté un contact avec le VHB
250 millions de porteurs chroniques dans le monde
600 000 morts/ an



Transmission de l'hépatite B

Transmission verticale (périnatale)¹

90 % des nourrissons infectés développent une infection chronique



- De la mère à l'enfant (périnatale)

Transmission horizontale¹



6 % des personnes infectées après l'âge de 5 ans développent une infection chronique

- Contacts sexuels
- D'enfant à enfant
- Matériels à usage de soin/Aiguilles contaminées
- Partage d'objets personnels : brosse à dents, rasoir
- Professionnels de santé
- Transfusion sanguine

Modes de transmission du virus de l'hépatite B

	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

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

Transmission verticale au cours de la grossesse

- **Taux général de transmission verticale :** **10-20%**

AgHBs (+), AgHBe (+) : 70-90%

AgHBs (+), AgHBe (-), Ac antiHBe (+) : 10%

- **Mesure de prévention habituelle :**

Vaccin HBIG + VHB : AgHBe (+) : 5-10%

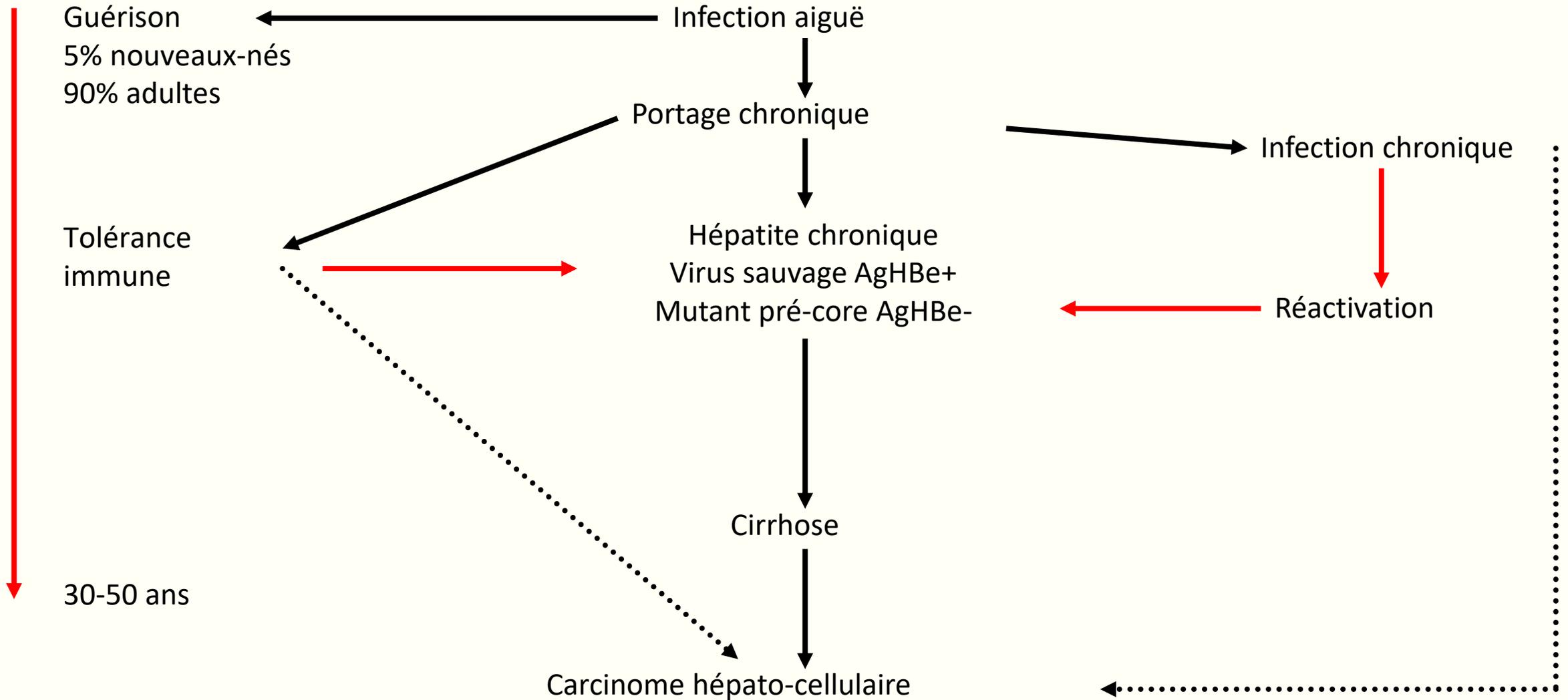
AgHBe (-) : 0%

Recommandations européennes 2017

1. Dépistage HBsAg 2eme trimestre de la grossesse
2. Evaluation de la fibrose chez la femme en age de procreer=> si fibrose minime, retarder le debut de traitement antiviral
3. Femme enceinte porteuse d'une hepatite chronique B et fibrose avancée ou cirrhose => traitement par tenofovir
4. Si traitement en cours : maintenir un traitement par tenofovir ou adaptation pour privilegier ce traitement
5. **Si charge virale > 200,000 IU/ml ou HBsAg levels [4 log₁₀ IU/ml,debuter un traitement par tenofovir a SA 24-28 a poursuivre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement**
6. Absence de contre indication a l'allaitement chez les femmes Ag HBs positive, avec ou sans traitement par tenofovir

HISTOIRE NATURELLE ET DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

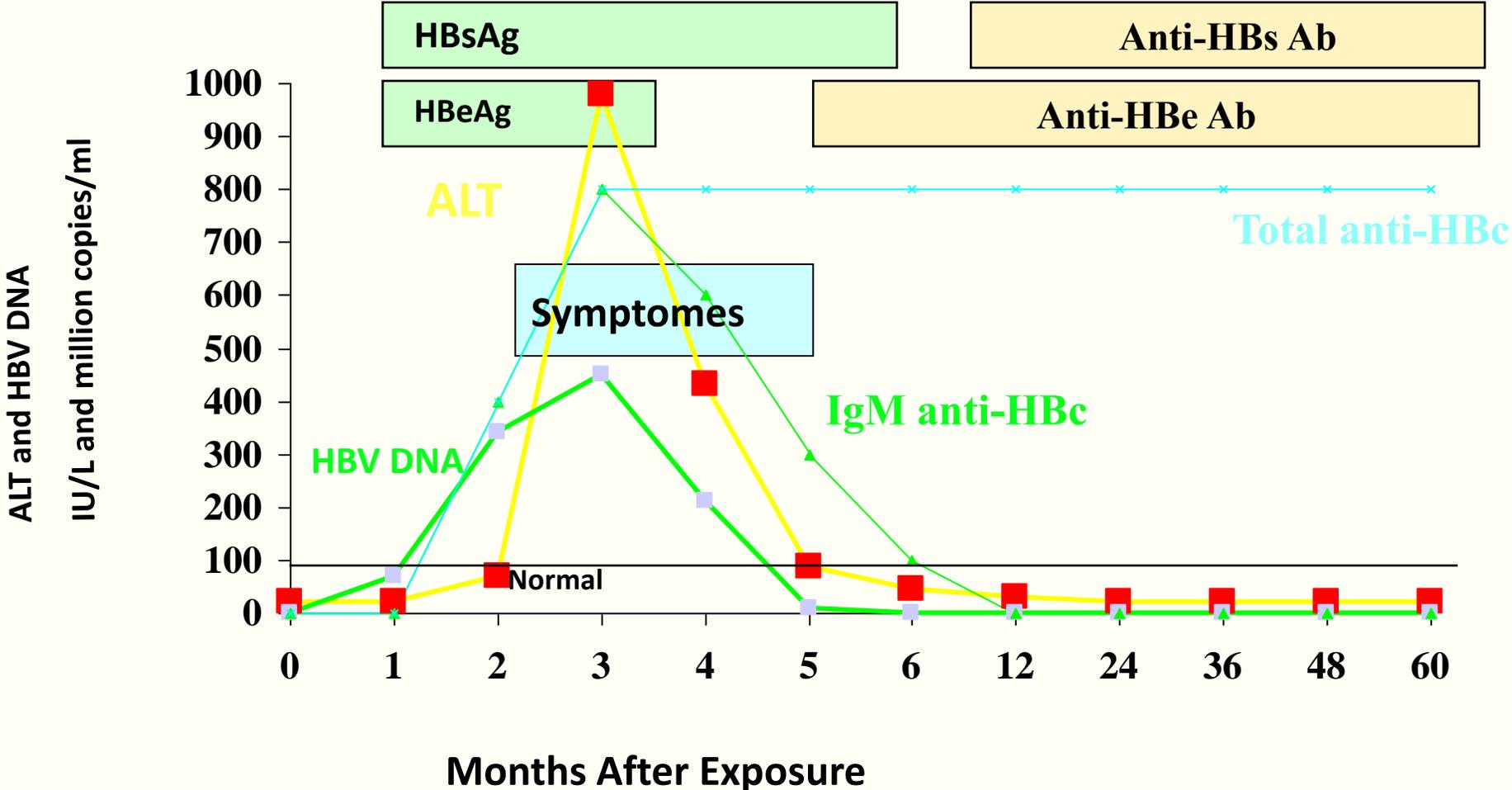
Histoire naturelle de l'hépatite B



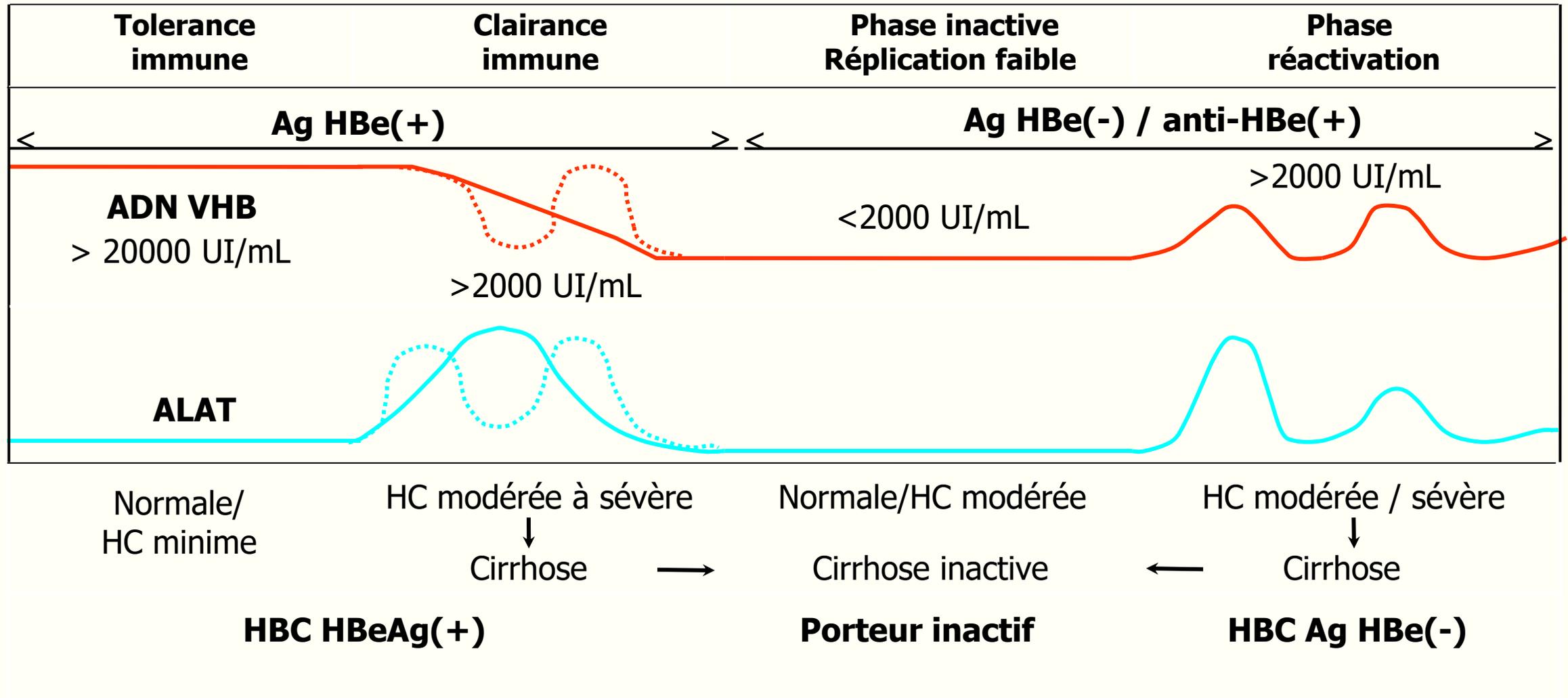
Hépatite B Aigue

- ✓ Incubation 1 à 6 mois
- ✓ Le plus souvent asymptomatique
 - Évolution plus fréquente vers la chronicité
- ✓ Prodromes:
 - Maladie sérique : arthralgies, urticaire, acrodermatite etc...
- ✓ Formes ictériques : + graves que VHA et VHC
 - Durée de l'ictère : jusqu'à 4 mois
- ✓ Evolution : chronicité 5 à 10%
- ✓ Hépatites fulminantes < 1%

Diagnostic biologique de l'hépatite B aiguë



Histoire naturelle de l'infection chronique VHB



Focus sur marqueurs sérologiques de l'hépatite B

Marqueur	VHB aiguë	"Guérison"	Hépatite chronique		Infection chronique	Vaccin
			AgHBe +	AgHBe -		
Ag HBs	✓		✓	✓	✓	
Ac HBs		✓				✓
Ac HBc IgM	✓					
Ac HBc	✓	✓	✓	✓	✓	
Ag HBe	✓		✓			
Ac HBe		(✓)		✓	✓	

Histoire naturelle du VHB – Nomenclature EASL 2017



Marqueurs VHB
 AgHBs
 AgHBe/anti-HBe
 HBV DNA



Maladie Hepatique
 Paramètres biochimiques: ALAT
 Marqueurs de fibrose: marqueurs non invasifs (elastography or biomarkers) ou biopsie dans certains cas.

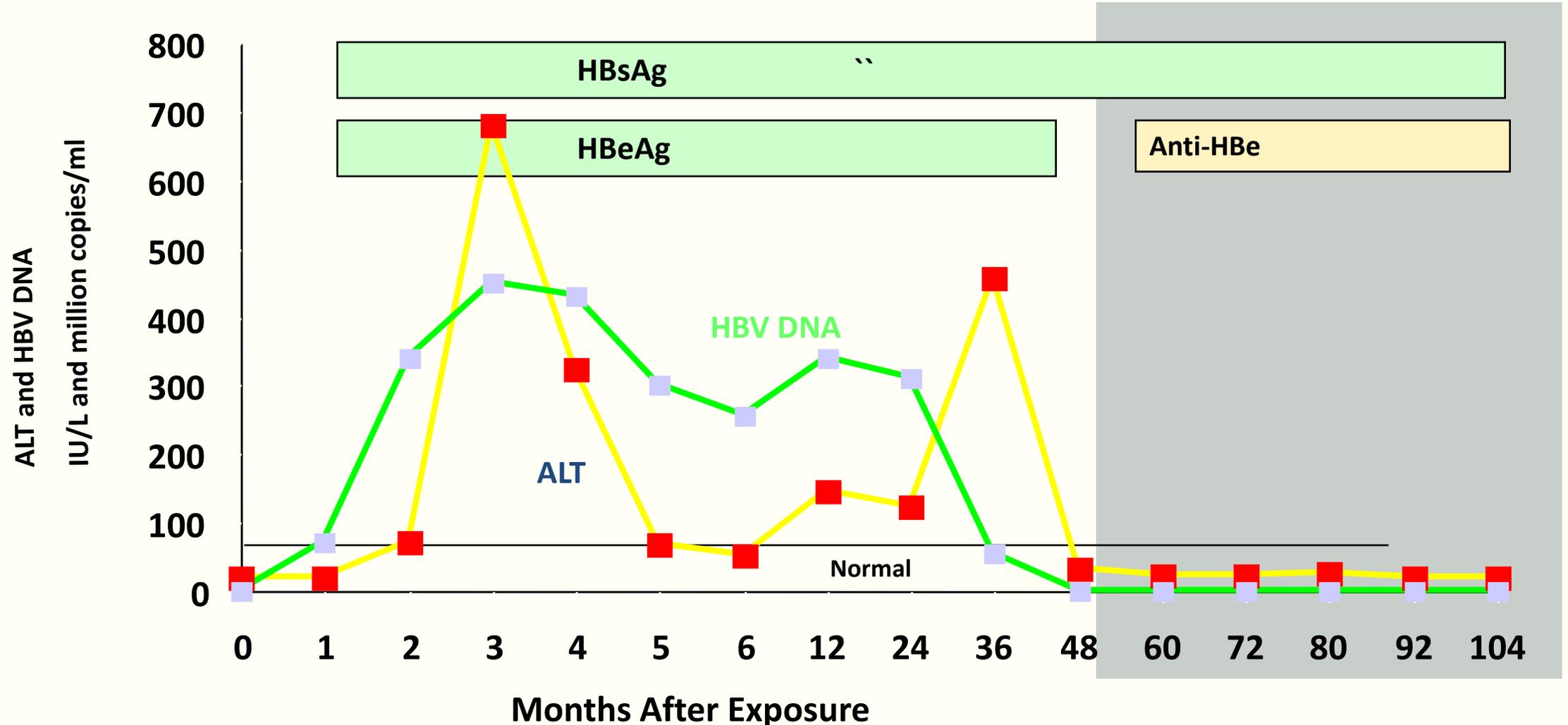
+ échographie

	Infection chronique Ag HBe positive	Hépatite chronique Ag HBe positive	Infection chronique Ag HBe négative	Hépatite chronique Ag HBe négative	Ag HBS – Infection occulte
Ag HBs (titre)	Elevé	Elevé/Intermediaire	Bas	Intermediaire	
Ag HBe	Positif	Positif	Negatif	Negatif	
ADN VHB	>10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ -10 ⁷ UI/mL	<2,000 UI/mL ^{°°}	>2,000 UI/mL	
ALAT	Normales	Elevées	Normales	Elevées*	
Lésions hépatiques	Absente /minime	Modérées/sévères	Absentes	Modérées/sévères	
Ancienne terminologie	Tolérance immune	Clairance immune Ag HBe positif	Porteur inactif	Hépatite chronique AgHBe negatif	

- De façon persistente ou intermittente

^{°°} L'ADN du VHB peut être entre 2000 et 20 000 UI/ml chez certains patients sans signes d'hépatite chronique

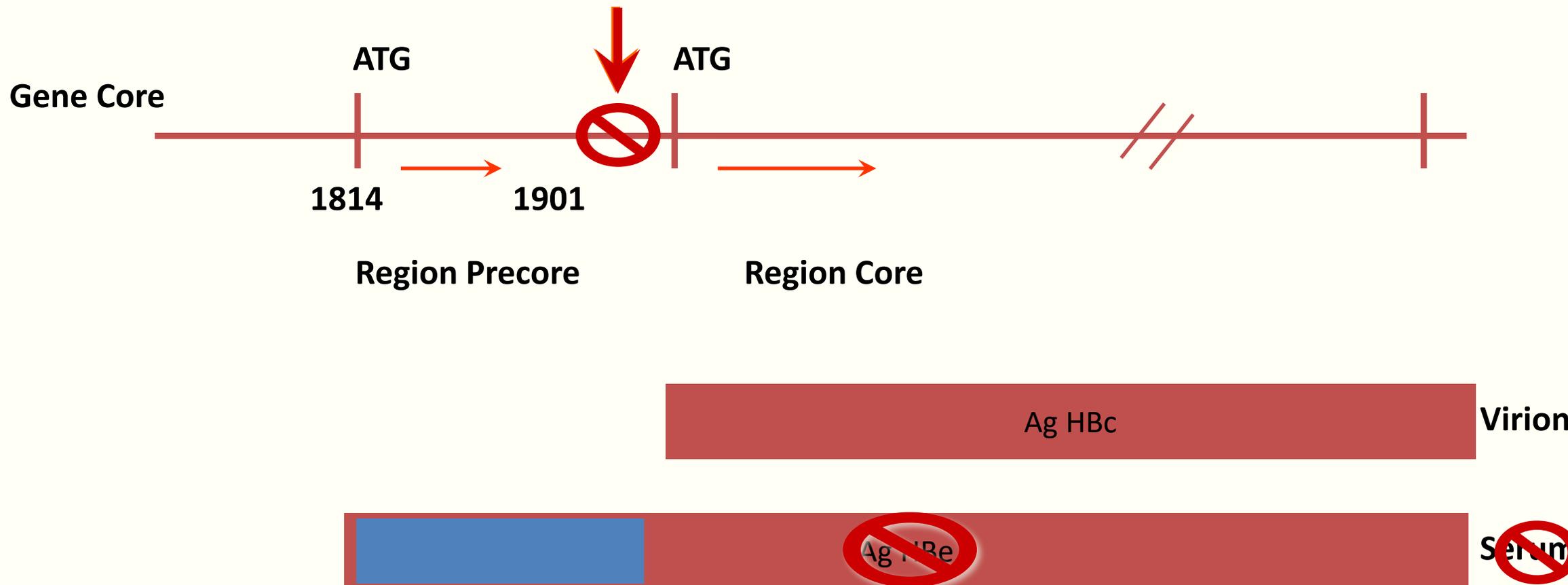
Transition de l'hépatite B chronique Ag HBe + à l'infection chronique Ag HBe – (infection chronique)



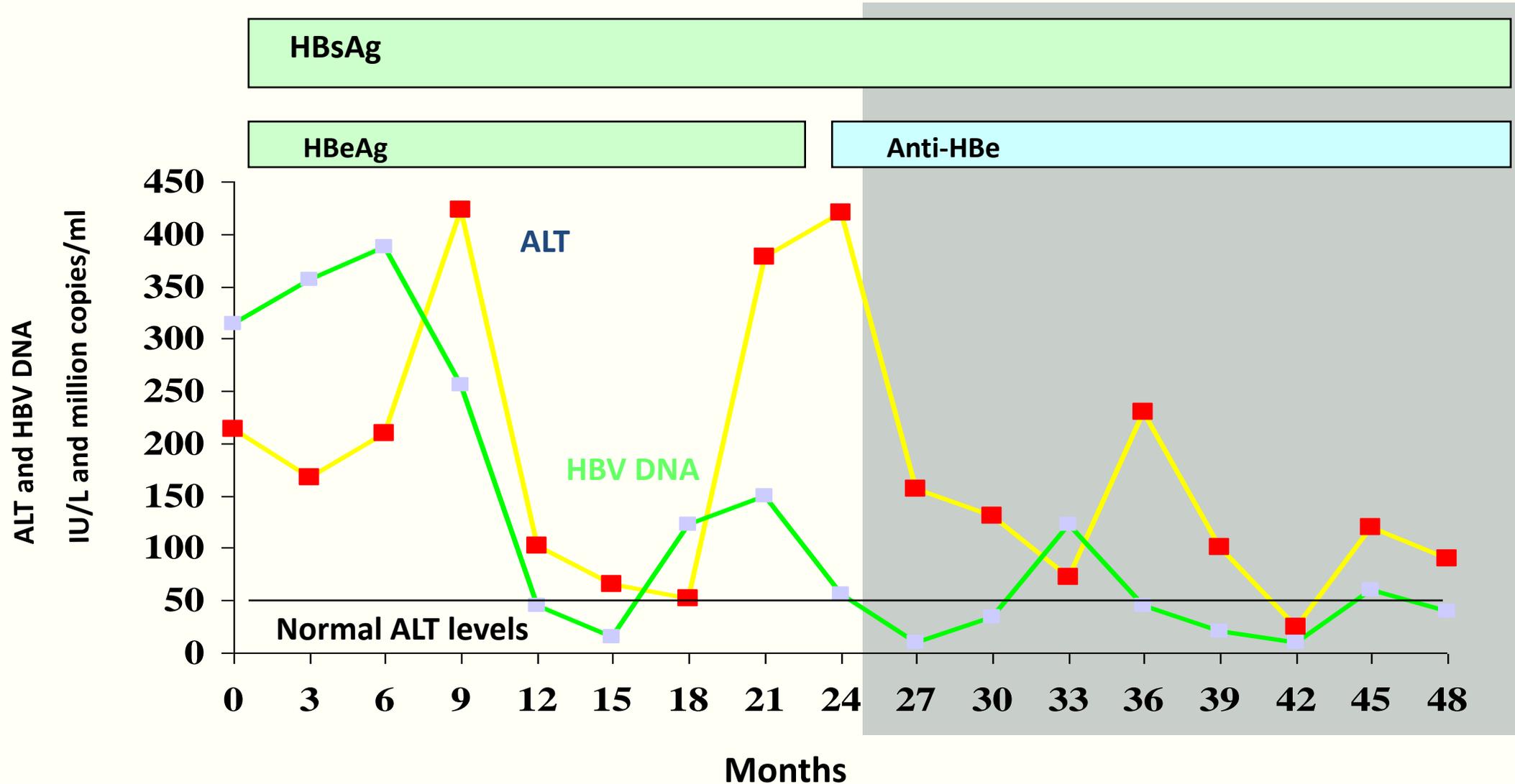
Ag HBe et mutations Pré-core

65 % des patients porteurs d'hépatite chronique B en France

G 1896A = codon stop, TAG



Hépatite B chronique associée à un AgHBe négatif (mutant pre-core)



TRAITEMENTS

Objectifs generaux du Traitement antiviral

- ✓ Impacter l'inflammation hépatique : normalisation transaminases
- ✓ Ralentir l'infection hepatocytaire : Indetectabilité ADN VHB
- ✓ Impacter la survenue de complications hépatiques:
 - Fibrose hépatique
 - Cirrhose
 - Carcinome hépatocellulaire

Indications du traitement

- 1) **Tous les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe positif ou négatif**, caractérisée par un ADN VHB >2000 UI/ml, des ALAT > N et une activité nécroticoinflammatoire au minimum modérée ou de la fibrose, **doivent être traités**.
- 2) Les patients avec **cirrhose compensée ou décompensée doivent être traités**, quel que soit le niveau de répllication viral et indépendamment du niveau de la valeur des ALAT.
- 3) Les patients avec un **ADN VHB >20 000 UI/ml et des ALAT >2xN doivent être traités indépendamment du degré de fibrose**.
- 4) Les patients avec un **infection chronique VHB Ag HBe positive**, caractérisée par des ALAT constamment normales et un haut niveau de répllication viral, **peuvent être traités** s'ils sont âgés de plus de 30 ans, indépendamment de la sévérité de l'atteinte hépatique.
- 5) Les patients avec une **infection chronique VHB AgHBe positive ou AgHBe negative** ayant des **antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose** ou des **manifestations extra hépatiques peuvent être traités** même en l'absence des critères classiques d'indication thérapeutique.

Objectifs du traitement : Critères d'efficacité

- 1) L'obtention d'une **indéteçtabilité à long terme de l'ADN du VHB** représente l'**objectif principal** de toutes les stratégies thérapeutiques actuelles.
- 2) La **perte de l'Ag HBe**, avec ou sans séroconversion HBe, chez les patients Ag HBe positifs est un **objectif pertinent**, dans la mesure où elle est souvent associée à un contrôle immunologique partiel de l'infection VHB.
- 3) Une réponse biochimique, définie par une **normalisation des ALAT**, doit être considérée comme un **objectif complémentaire**, qui est atteint chez la majorité des patients présentant une indéteçtabilité prolongée de l'ADN du VHB.
- 4) **La perte de l'Ag HBs**, avec ou sans séroconversion HBs, **représente l'objectif optimal**, dans la mesure où elle est le signe d'une profonde inhibition de la réplication virale B et de l'expression des protéines virales.

Les antiviraux ayant l'AMM - VHB chronique

Classes	
Analogues de Nucleosides	<ul style="list-style-type: none">• Lamivudine (Zeffix)• Entecavir (Baraclude)•
Analogues de Nucleotides	<ul style="list-style-type: none">• Adefovir dipivoxil (Hepsera)• Tenofovir disoproxil fumarate (Viread)• <i>(TAF) sous demande d'importation</i>
Cytokines	<ul style="list-style-type: none">• Pegylated Interferon alfa-2a (Pegasys)

Résultats des antiviraux (semaine 48 de Traitement, phases III)

	Entecavir ^{1,2}	Tenofovir ³	PEG-IFN α-2a ^{4,5}
HBeAg positive	n = 354	n = 176	n = 271
HBV DNA undetectable	67%	76%	25% ^a
HBeAg seroconversion	21%	21%	27%
ALT normalisation	68%	68%	39%
HBsAg loss	2%	3.2%	2.9% ^b
HBeAg negative	n = 325	n = 250	n = 177
HBV DNA undetectable	90%	93%	63% ^a
ALT normalisation	78%	76%	38%
HBsAg loss	0.3%	0%	0.6% ^b

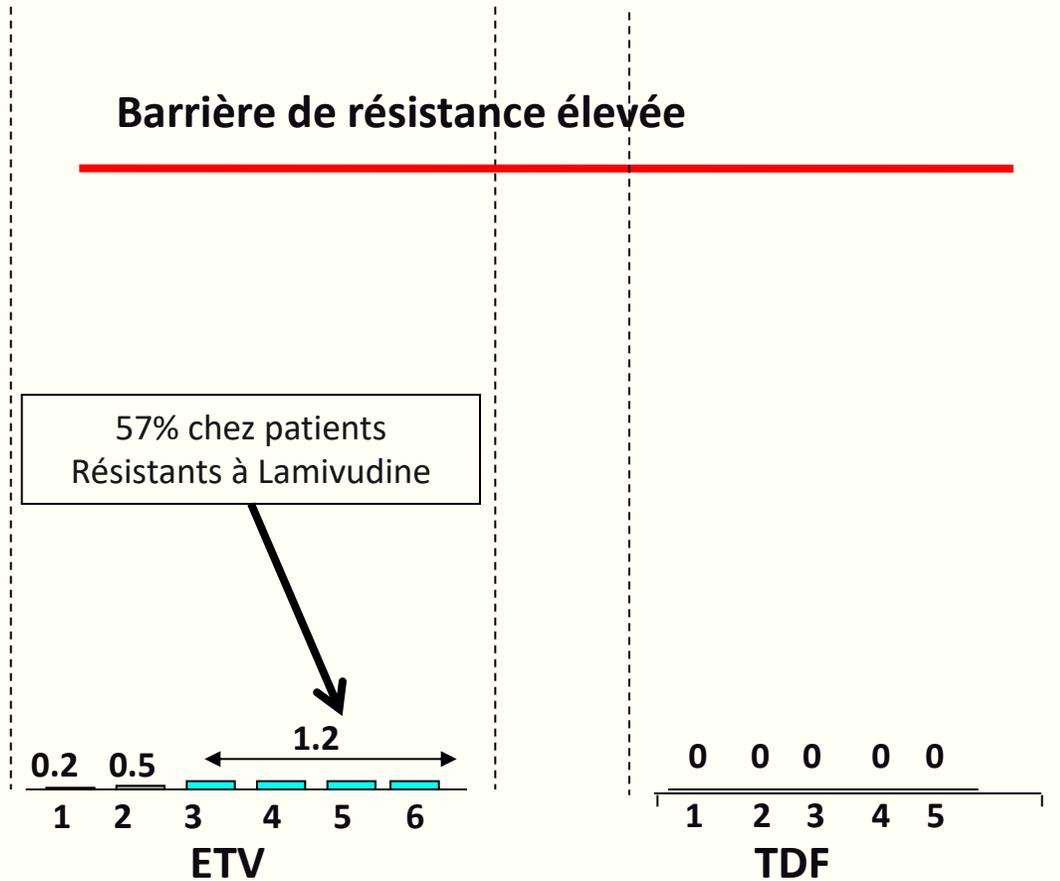
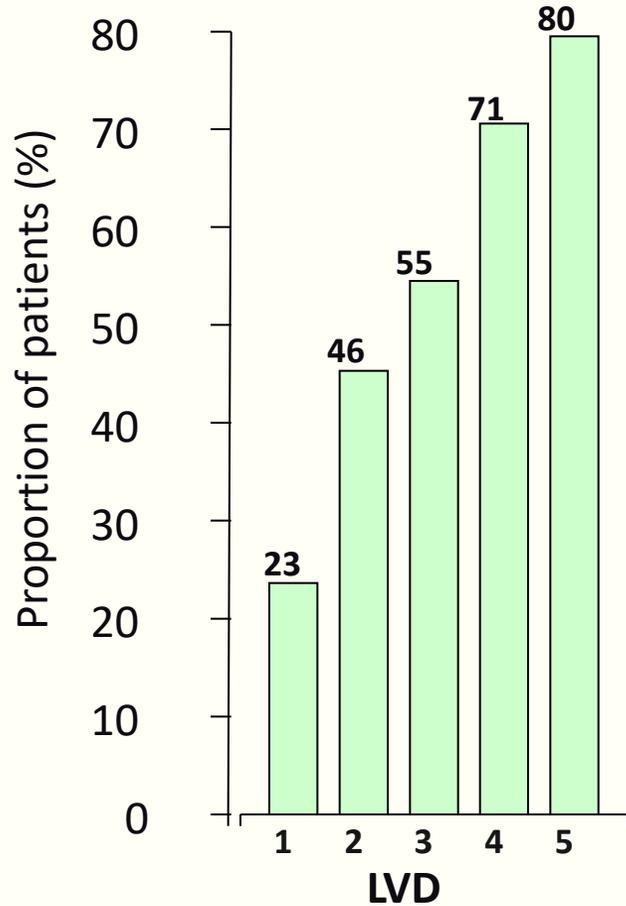
Results at 48 weeks

^a HBV DNA < 400 copies/mL; ^b At 72 weeks

1. Chang T-T, et al. N Engl J Med 2006;354:1001–10.
2. Lai C-L, et al. N Engl J Med 2006;354:1011–20.
3. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008;359:2442–55.

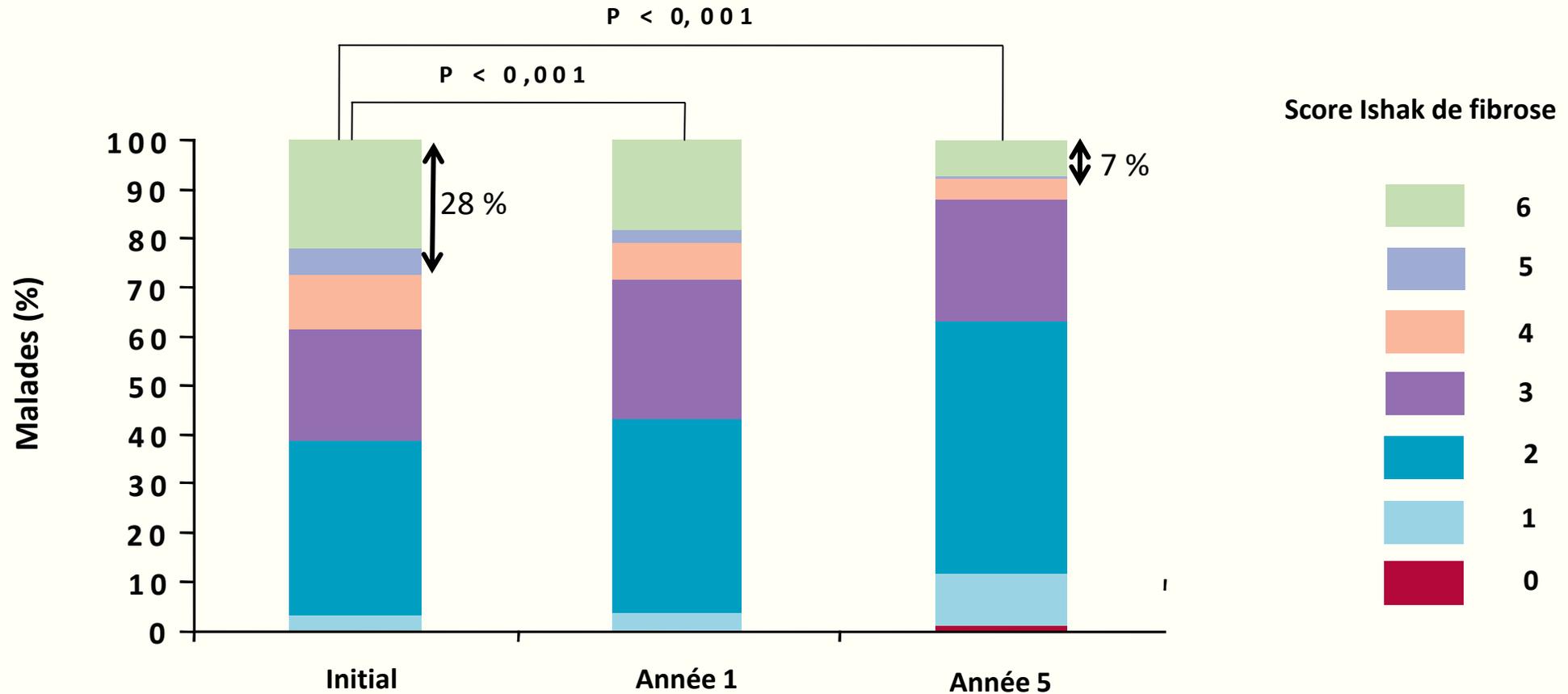
4. Lau GKK, et al. N Engl J Med 2005;352:2682–95.
5. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004;351:1206–17.

Résistance virologique : lamivudine (LVD), entecavir (ETV) et le tenofovir (TDF)



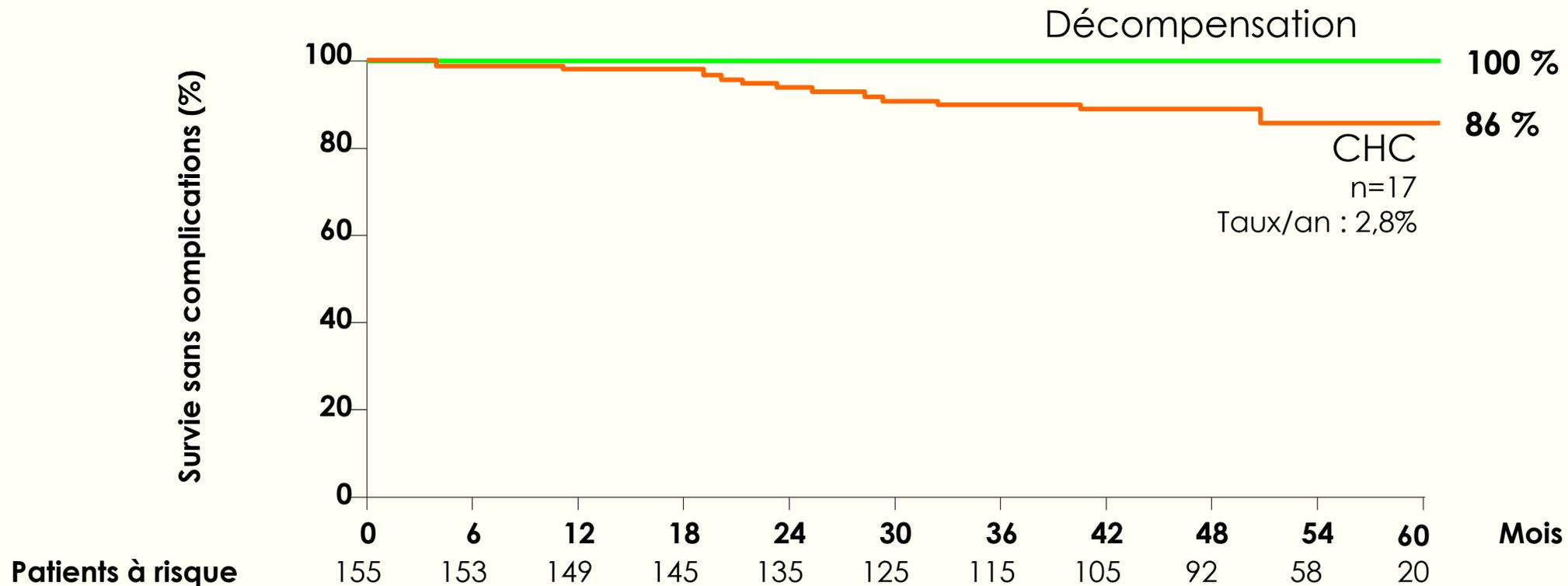
Régression de la fibrose sous antiviraux

- ◆ Malades avec cirrhose (Score Ishak ≥ 5) : 28% (96/348) à la période initiale, 7% (25/348) à 5 ans de traitement
- ◆ 51% des patients présentent une régression de la fibrose dont 71/96 patients cirrhotiques (Score d'Ishak ≥ 5)



Impact du traitement antiviral sur la décompensation hépatique et la survenue du CHC

- 418 patients sous ETV, 100% virosuppression à 5 ans
- Aucune décompensation, 17 CHC (2.8%/an) chez pts cirrhotiques

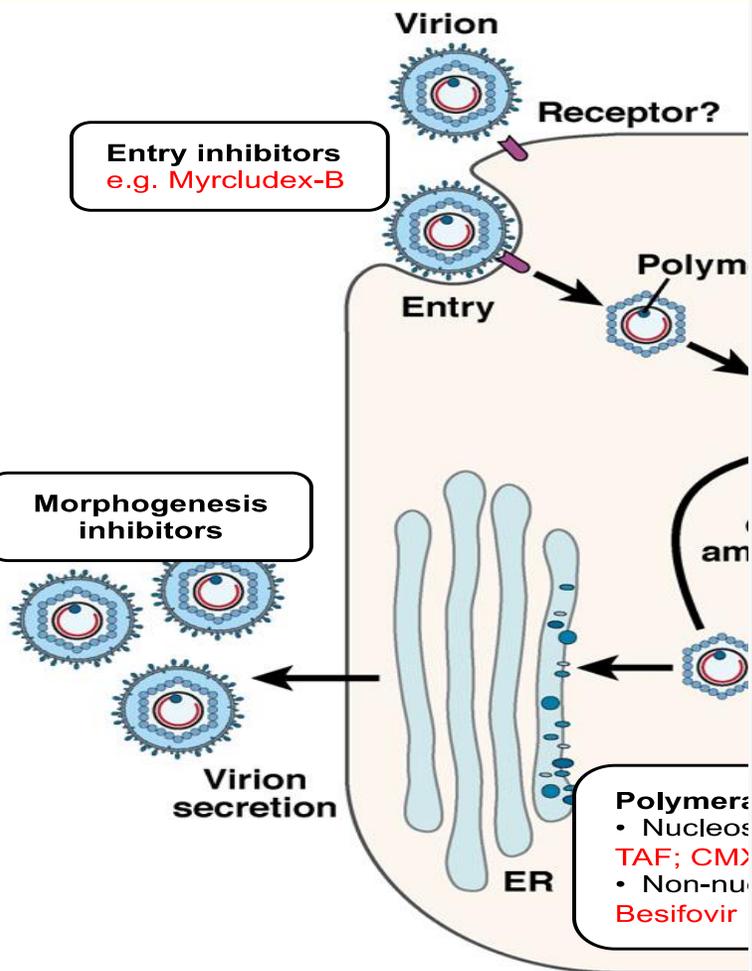


Surveillance des patients traités par ETV, TDF ou TAF

Recommandations:

- 1) Tous les patients traités par NUC doivent être suivis avec une évaluation régulière des ALAT et de l'ADN VHB.
- 2) Les patients à risque d'atteinte rénale recevant un NUC et tous les patients, indépendamment du risque rénal, traités par TDF, doivent bénéficier d'une **surveillance rénale périodique incluant au moins une estimation du DFG et la phosphatémie.**
- 3) Chez les patients traités par TDF présentant une pathologie rénale ou osseuse ou étant à risque d'une de ces pathologies, un relai par ETV ou TAF doit être envisagé en fonction de l'exposition préalable à la LAM.

Vers l'eradication? Nouveaux inhibiteurs de traitements futurs



RESEARCH SUMMARY

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection

Yuen M-F et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2210027

CLINICAL PROBLEM
Fewer than 5% of patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection have hepatitis B surface antigen (HBsAg) loss after nucleoside or nucleotide analogue (NA) treatment. Bepirovirsen, an antisense oligonucleotide that targets all HBV mRNAs, led to a rapid reduction in HBsAg levels in a phase 2a trial, but its potential to induce HBsAg loss is unclear.

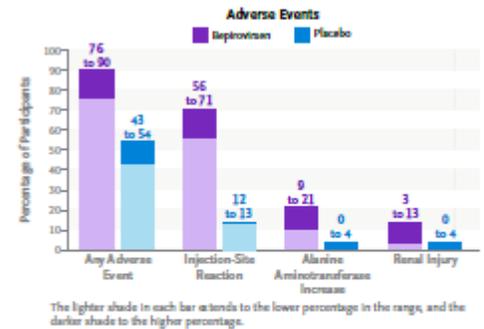
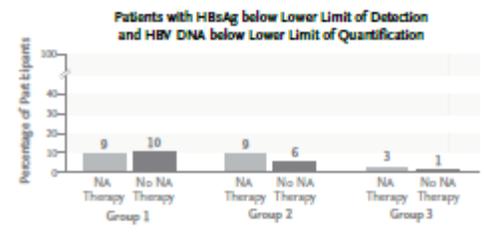
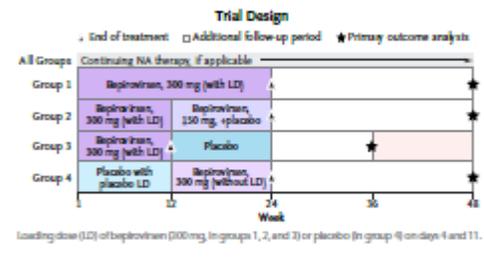
CLINICAL TRIAL
Design: A phase 2b multinational, randomized, investigator-unblinded trial assessed the efficacy and safety of bepirovirsen in adults with chronic HBV infection.

Intervention: 457 participants were assigned (in a 3:3:3:1 ratio) to receive weekly subcutaneous injections of 300 mg of bepirovirsen for 24 weeks (group 1); 300 mg of bepirovirsen for 12 weeks followed by 150 mg for 12 weeks (group 2); 300 mg of bepirovirsen for 12 weeks followed by placebo for 12 weeks (group 3); or placebo for 12 weeks followed by 300 mg of bepirovirsen for 12 weeks (group 4). Half the participants were receiving stable NA therapy. The composite primary efficacy outcome, assessed in groups 1, 2, and 3, was an HBsAg level below the lower limit of detection and an HBV DNA level below the lower limit of quantification, maintained for 24 weeks after the end of treatment without new antiviral medication.

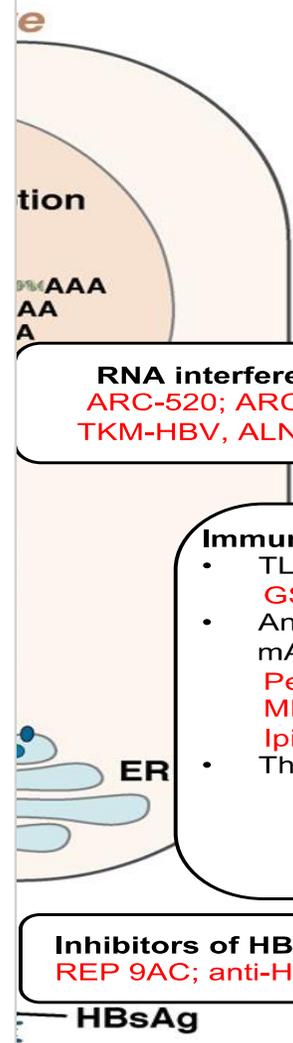
RESULTS
Efficacy: A primary-outcome event occurred in 9 to 10% of participants in group 1, depending on concurrent NA therapy; in 6 to 9% in group 2; and in 1 to 3% in group 3.
Safety: During weeks 1 through 12, adverse events, including injection-site reactions and increased levels of alanine aminotransferase, were more common with bepirovirsen than with placebo.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS
Larger and longer-term trials are needed to further assess the safety and efficacy of bepirovirsen, as well as the durability of its effect.

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial



CONCLUSIONS
In participants with chronic HBV infection, 24 weeks of treatment with 300 mg of bepirovirsen resulted in HBsAg and HBV DNA loss that was maintained for 24 weeks after treatment in 9 to 10% of participants.



Points clés:

- ✓ **Maladie fréquente, grave et souvent méconnue**
 - 280 000 porteurs chroniques en France (1300 décès par an)
 - 1^{ère} cause de cancer du foie dans le monde
 - Souvent asymptomatique, ou symptômes non spécifiques
 - 60 000 personnes connaissent leur maladie, 20 000 sont traitées

- ✓ **Persistance virale**
 - Pas d'éradication du génome viral
 - Surveillance prolongée, possibilité de réactivations

- ✓ **Différentes formes d'hépatites en fonction de l'interaction virus /hôte**
 - Infection chronique/ hépatite chronique / cirrhose / cancer du foie

- ✓ **Traitements efficaces mais le plus souvent au long cours : modification des modalités de traitement antiviral dans un moyen terme ?**

- ✓ **Dépistage et vaccination**

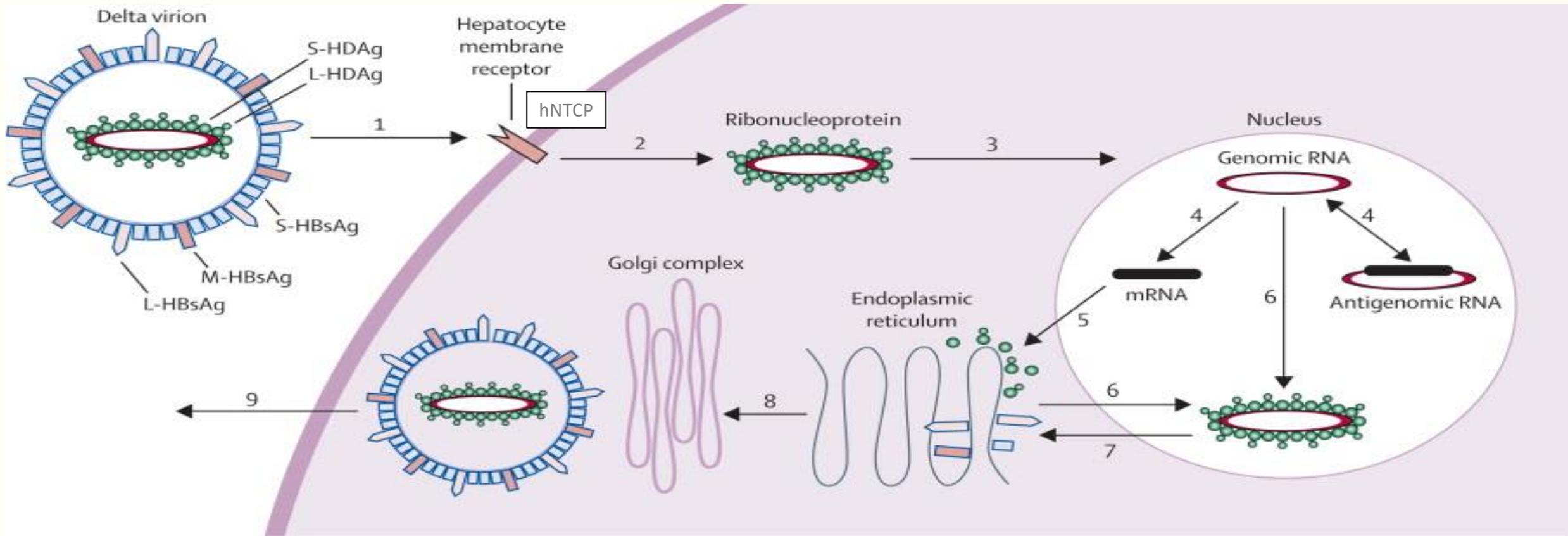
HEPATITE DELTA

Hépatite delta

- ✓ Virus défectif nécessitant infection par le VHB => mêmes voies de contamination
- ✓ Découverte : Rizzetto 1977
 - Biopsie hépatique cohorte patient italiens
 - Mise en évidence nouvel antigène intranucléaire
- ✓ *Co-infection* : transmission simultanée virus B et virus D :
 - ➔ 3 % de formes chroniques
 - Ac anti-Delta
 - IgM anti-HBc
- ✓ *Surinfection* : transmission du VHD chez sujet déjà infecté par le VHB :
 - 90-95 % forme chronique
 - Absence IgM anti HBc
 - évolution plus rapide vers la cirrhose

Virologie

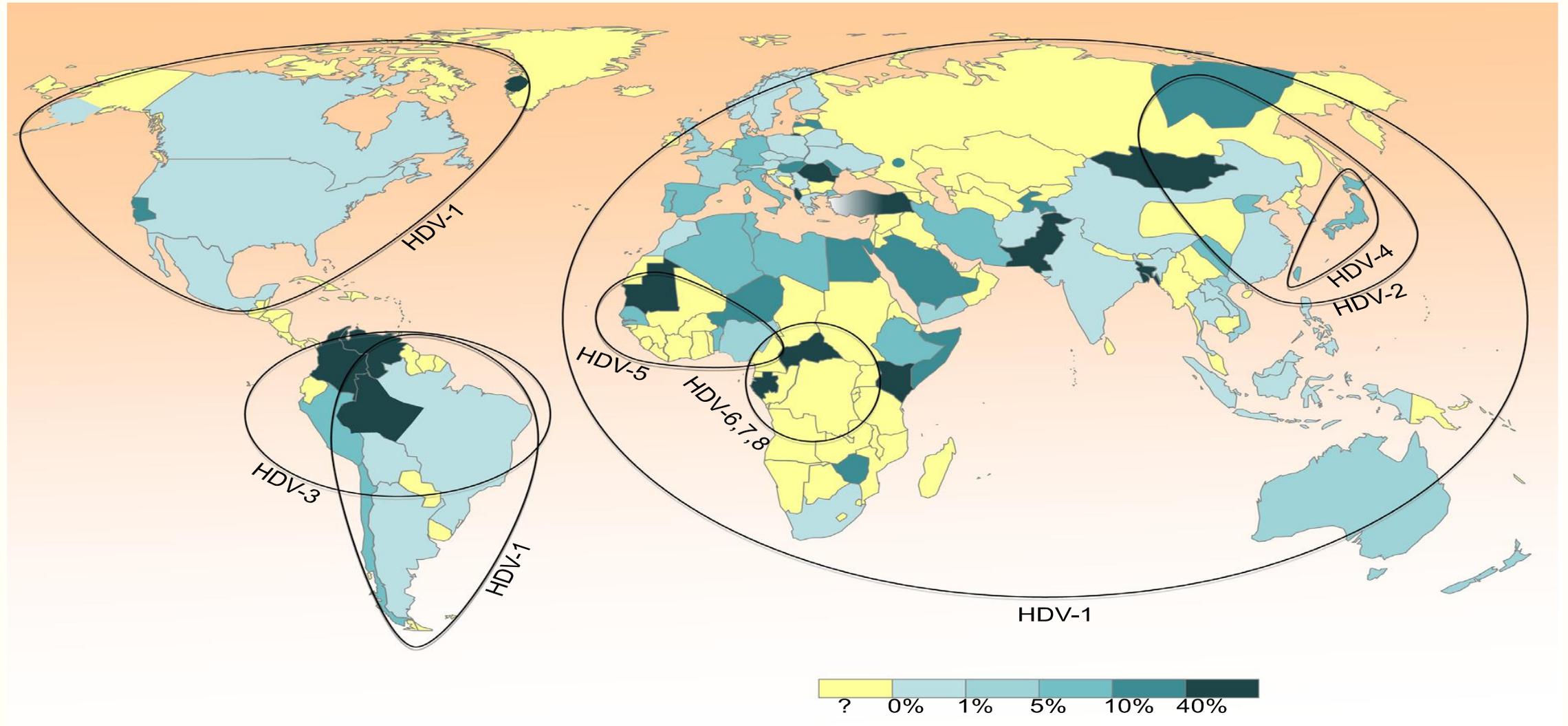
Le virus Delta et le cycle de réplication



Virus à ARN (-) - 1,6 Kb – proche des viroïdes des plantes

Epidémiologie

Prévalence du VHD et répartitions des génotypes



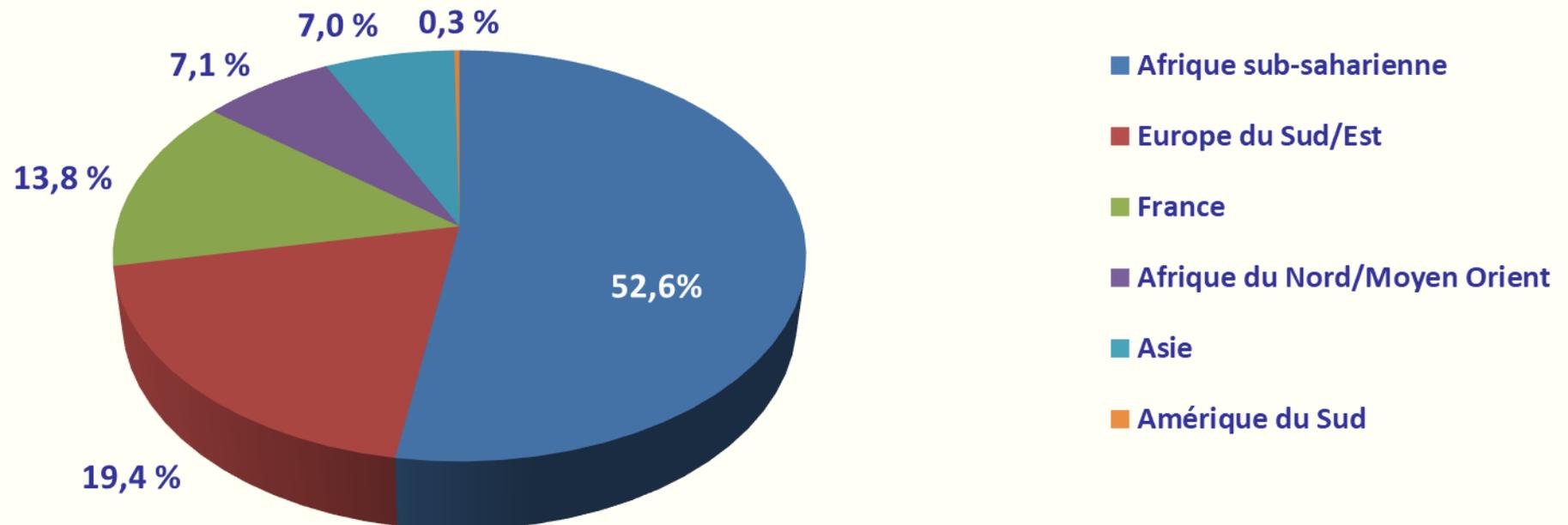
Epidémiologie

- ✓ 5% des porteurs chroniques du VHB (460 millions)
- ✓ 20 millions de personnes infectées par le VHD
- ✓ Hétérogénéités géographiques (%AgHBs+) :
 - Italie du sud 23%
 - Grèce 27%
 - Taiwan 15%
 - Espagne 10%
 - USA 5%
 - Alaska 1-3%
- ✓ Diminution actuelle du nombre de cas = vaccination VHB

L'hépatite delta en France

- ✓ Cohorte multicentrique française, patients suivis dans les centres de référence des hépatites virales
- ✓ 1 112 patients inclus
- ✓ 86 % de migrants
- ✓ Génotypes : VHD-1 : 76 %, VHD-5 : 18 %
- ✓ **28 % de cirrhose**
- ✓ Suivi médian 4,4 ans

Origine des patients



Diagnostic

Tout diagnostic de positivité de l'Ag Hbs
doit s'accompagner d'une recherche des Ac
delta totaux

Diagnostic

ARN Delta

Ag Delta

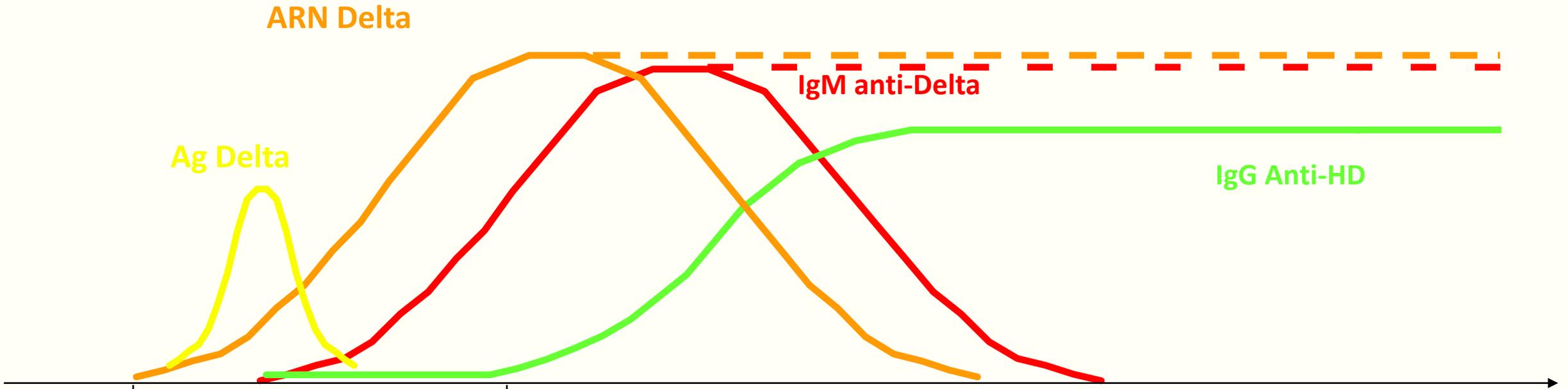
IgM anti-Delta

IgG Anti-HD

Primo-infection

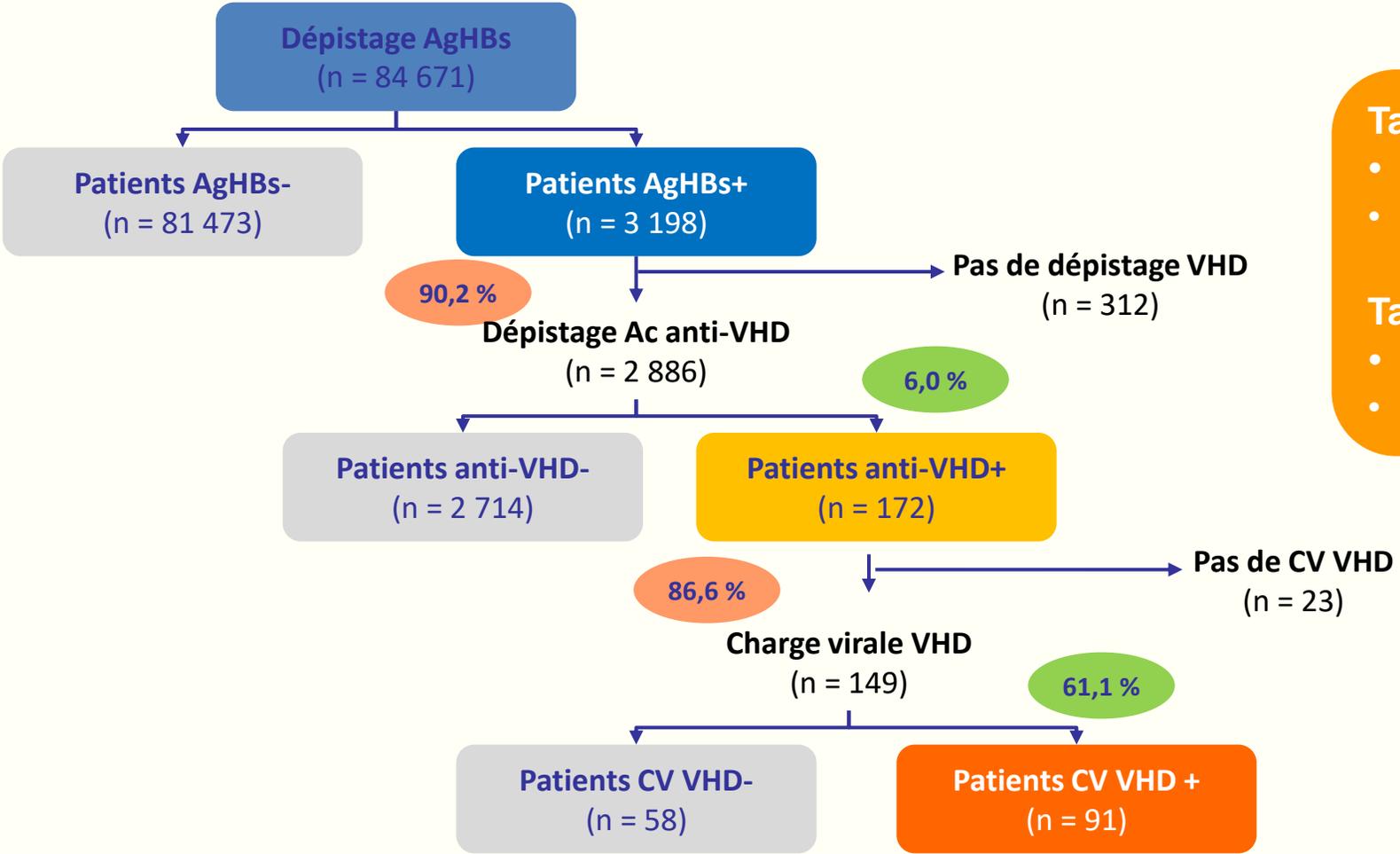
Hépatite aiguë

Hépatite chronique



Intérêt d'un dépistage réflexe du VHD

✓ Depuis 2012, mise en place d'un dépistage automatique des anticorps anti-VHD chez tous les patients nouvellement dépistés positifs pour l'antigène HBs à l'Hôpital Avicenne Bobigny



Taux de dépistage du VHD :

- 90,2 % Ac anti-VHD
- 86,6 % charge virale VHD

Taux de positivité VHD :

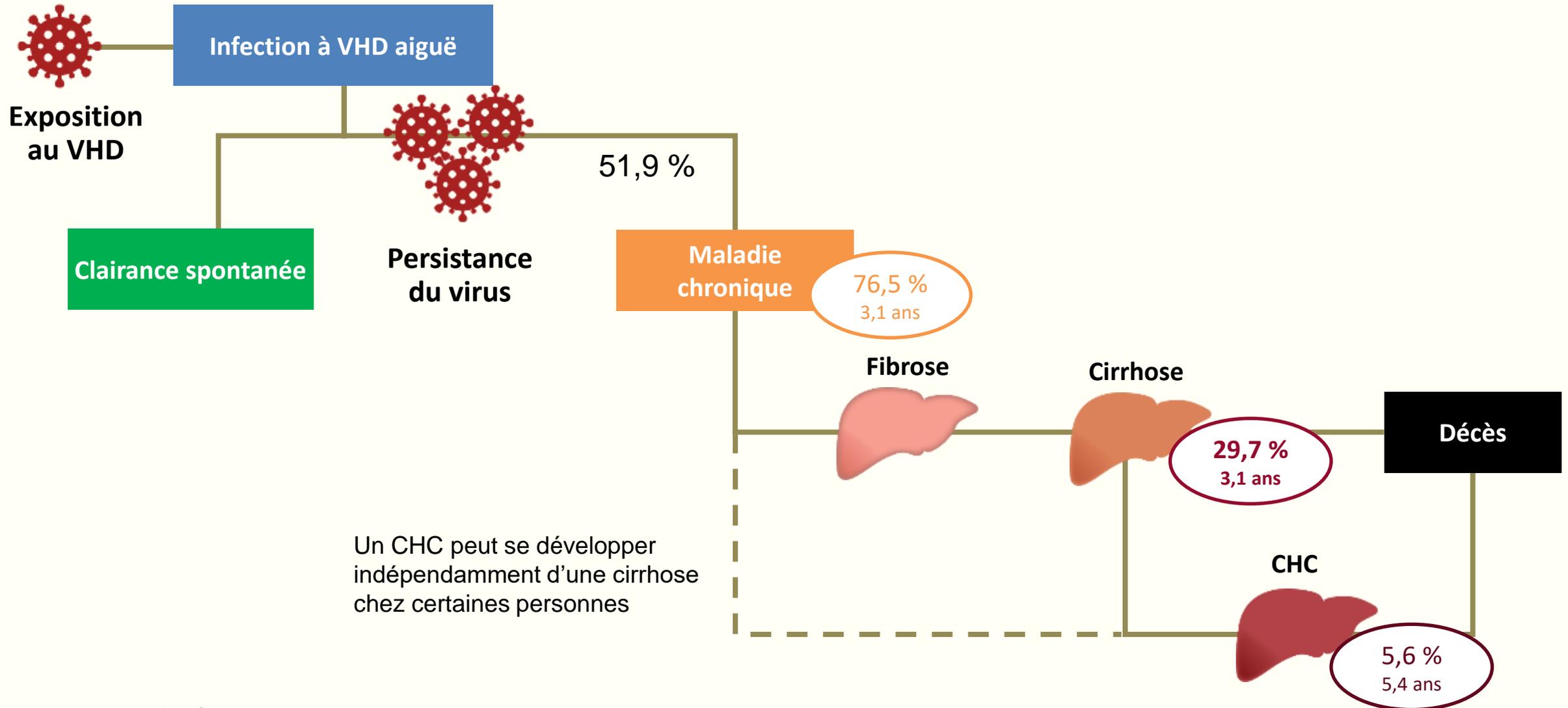
- 6,0 % Ac anti-VHD+
- 61,1 % charge virale VHD+

Roulot D, Bobigny, EASL 2022, Abs. THU355 actualisé

VHD

Histoire naturelle

Évolution clinique de l'hépatite delta



Histoire Naturelle et aspects cliniques

Hépatite chronique Delta

Comparée à

Hépatite chronique B

↓ réplication du VHB

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

↑ sévérité hépatique

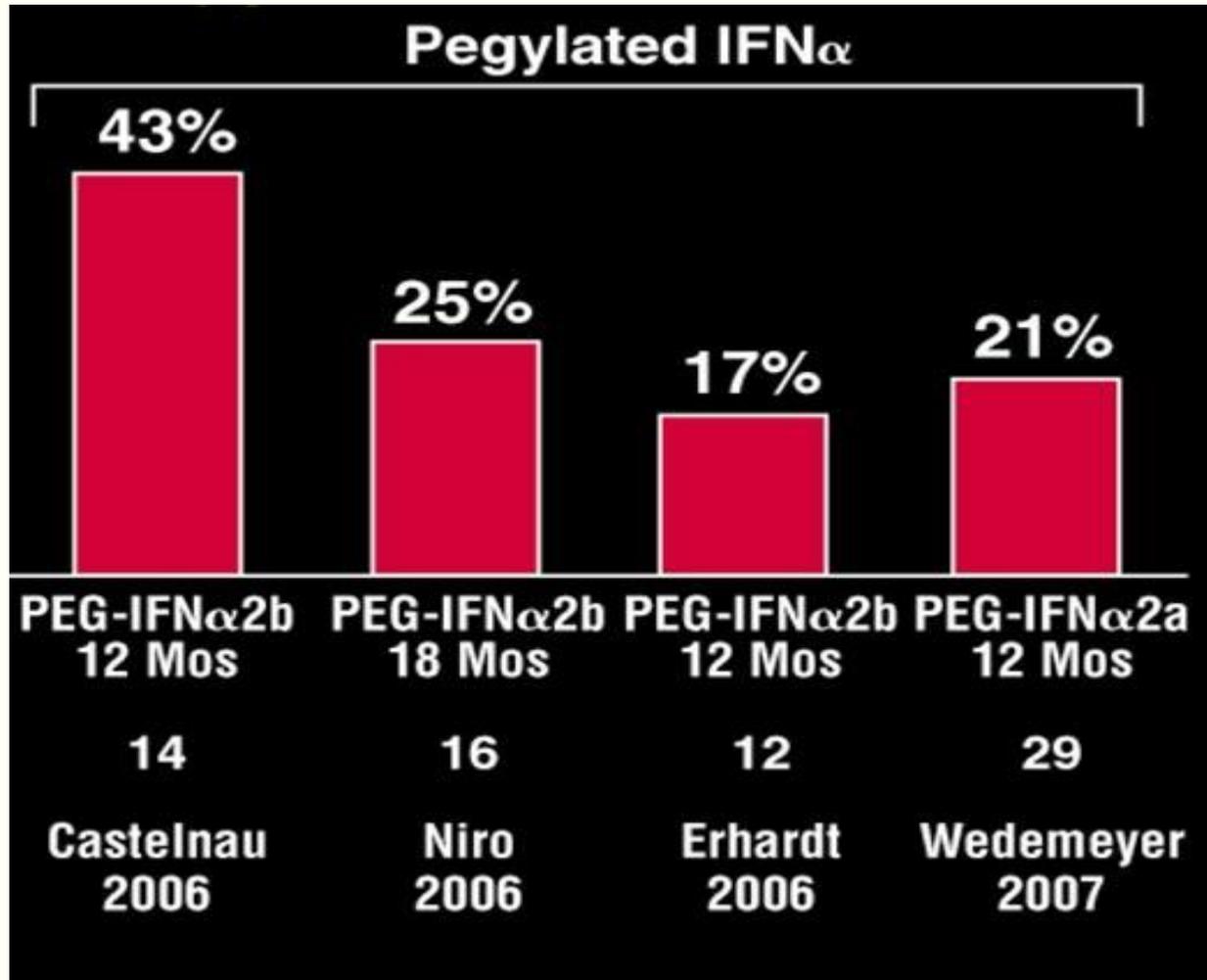
- ↑ Hépatites Fulminantes (x10);
- Accélération de la progression de la fibrose;
- ↑ décompensation de cirrhose;
- ↑ risque de CHC;
- ↑ mortalité hépatique.

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

- Cross T. J Med Virol 2008;
- Fattovich G. Gut 2000;
- Romeo R. Gastroenterology 2009;
- Ji J. JNCI 2012;

Traitements

Efficacité de l'IFN dans le traitement de l'hépatite Delta



PEG-Interferon alpha

- Durée : 48-96 semaines
- Réponse virologique prolongée : 17- 47% des cas

Erhardt Liver International 2006

Niro et al., Hepatology 2006

Castelnau et al., Hepatology 2006

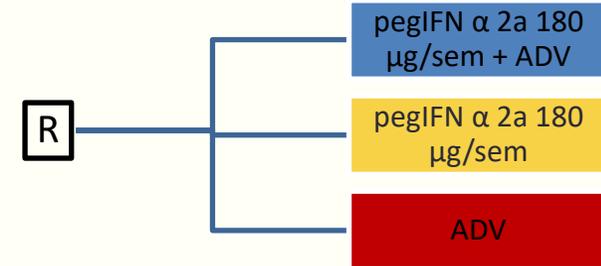
Ormechi et al., Hepatogastroenterology 2011

Karaca C et al., Antiviral Therapy 2013

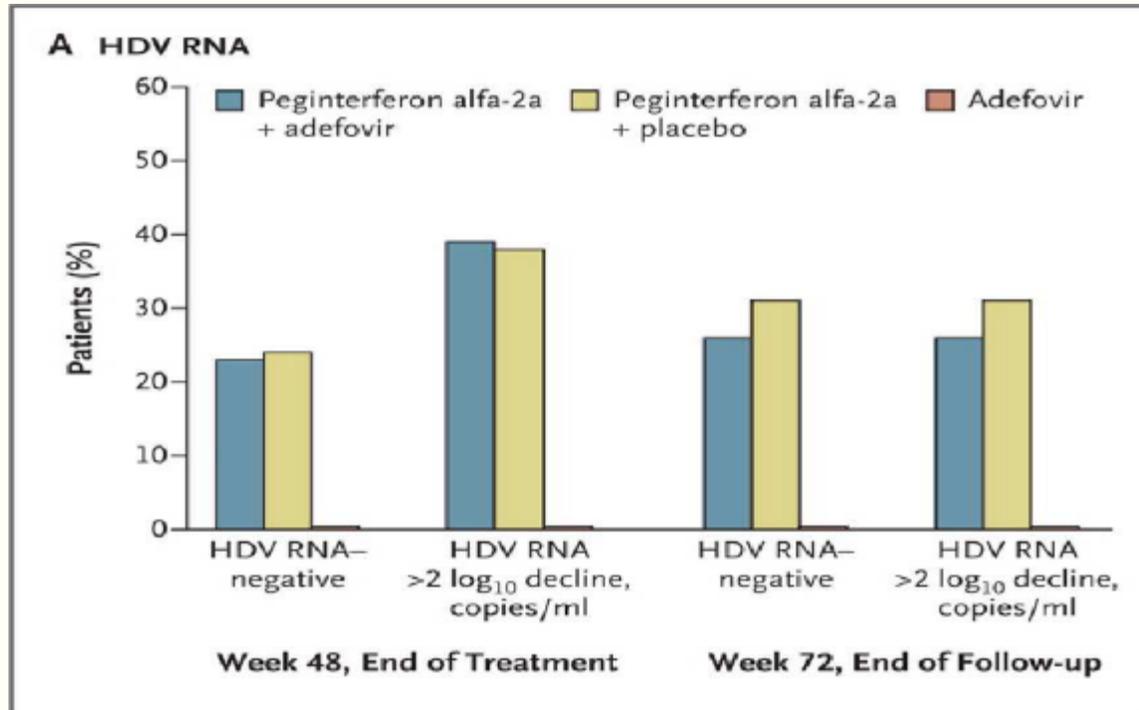
Traitement: pegIFN α +/-NUC: Essai HIDIT 1

Etude randomisée, contrôlée, multicentrique, internationale: PEG IFN/ ADV/ PEG + ADV

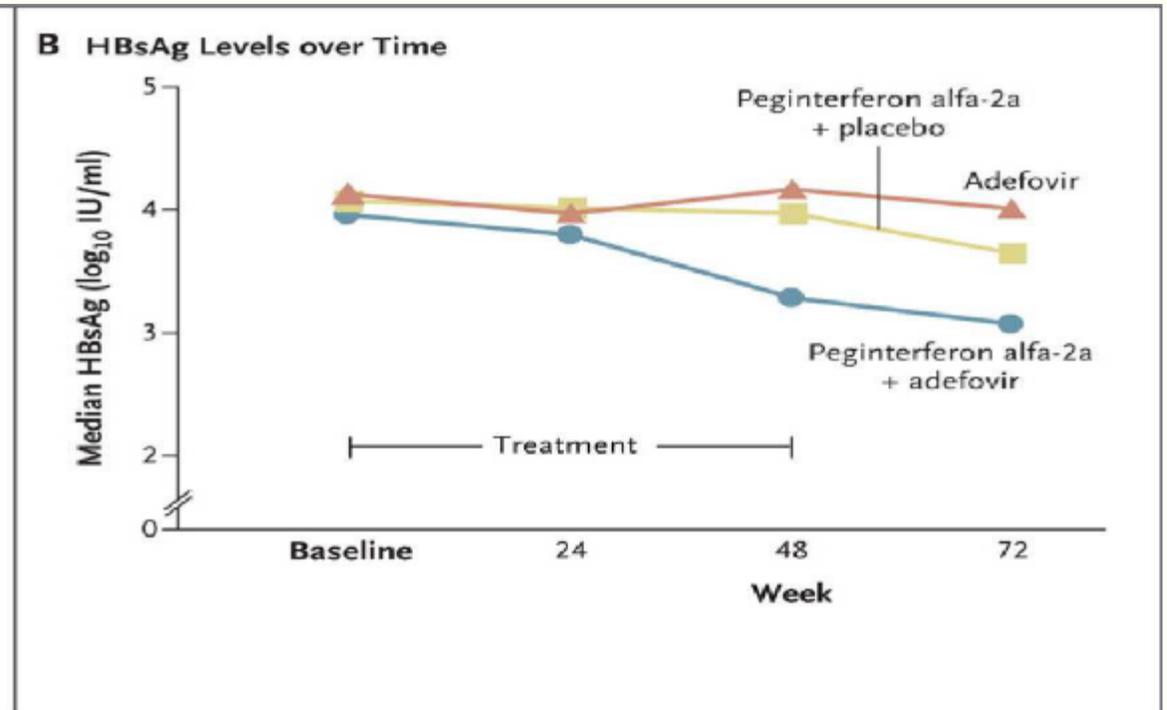
- n=90, VHB/VHD, ARN VHD+, Ac VHD+



Réponse virologique



Evolution du titre d'Ag HBs



- Confirmation du taux de réponse de 30%
- Pas de supériorité du bras combiné
- Gain sur AgHBs?

2/90 patients séroconversion anti-HBs (bras pegIFN+ADV)

Prise en charge des patients co-infectés VHB-VHD

Recommandations:

- 1) **L'Interféron pégylé alpha 2a** pour une durée minimale de 48 semaines est actuellement le traitement de référence pour les patients co-infecté B-Delta ayant une maladie hépatique compensée.
- 2) Le traitement par **Interféron pégylé alpha 2a peut être poursuivi jusqu'à 48 semaines** indépendamment de la réponse observée sous traitement **s'il est bien toléré**.
- 3) **L'alternative actuelle est la prescription de bulevirtide 2mg SC (HEPCLUDEX[®]) depuis le 2eme trimestre 2020, en association ou non avec l'interferon pégylé.**
- 4) Chez les patients co-infectés B-Delta qui ont **une réplication virale B persistante**, un **traitement par analogue de nucléos(t)ides** DOIT être envisagé.

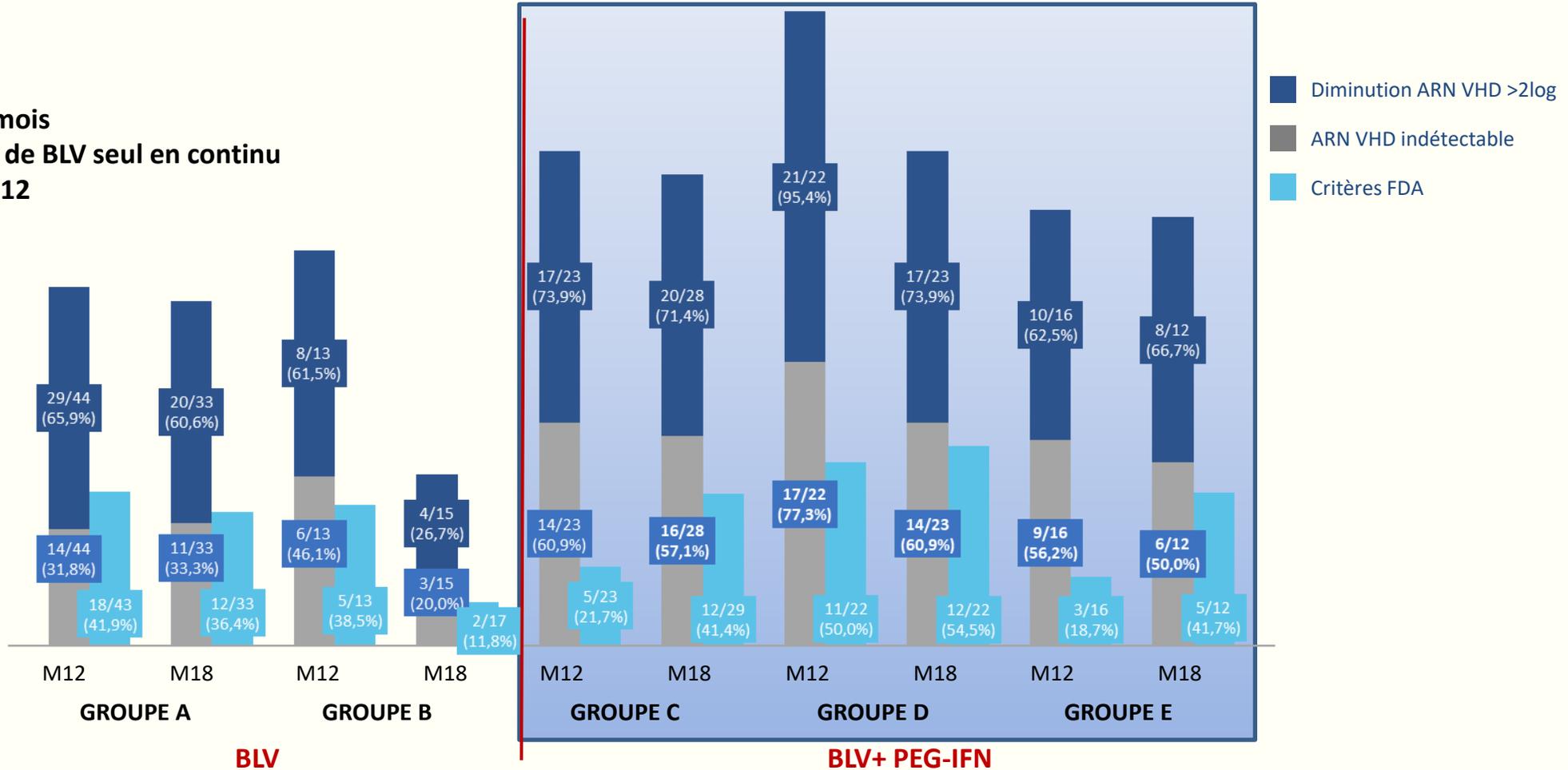
Conditions accès au bulevirtide

- ✓ Conditions de délivrance : 2mg SC/j
- ✓ Bonne tolérance globale (asthénie modérée)
- ✓ AMM européenne conditionnelle : 31/07/2020
- ✓ Dispositif post ATU : 14/09/2020
- ✓ Publication du prix et remboursement au JO : 27/08/2022
 - AMM : traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum) :
 - quel que soit leur stade de fibrose
 - en association à un traitement de fond contre le VHB ;
 - et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.
 - Prix : 235,616 € par jour (prix limite de vente aux établissements de santé)
 - Nécessité d'une décision de RCP dédiée aux hépatopathies virales
 - Limitée aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection chronique par le VHD.

Bulevirtide : Réponse à 18 mois

Réponse virologique et/ou biochimique après 12 et 18 mois

- A. BLV seul en continu 18 mois
- B. BLV seul arrêté au mois 12
- C. PEG-IFN + BLV en continu 18 mois
- D. PEG-IFN + BLV (12 mois) suivi de BLV seul en continu
- E. BLV + PEG-IFN arrêté au mois 12



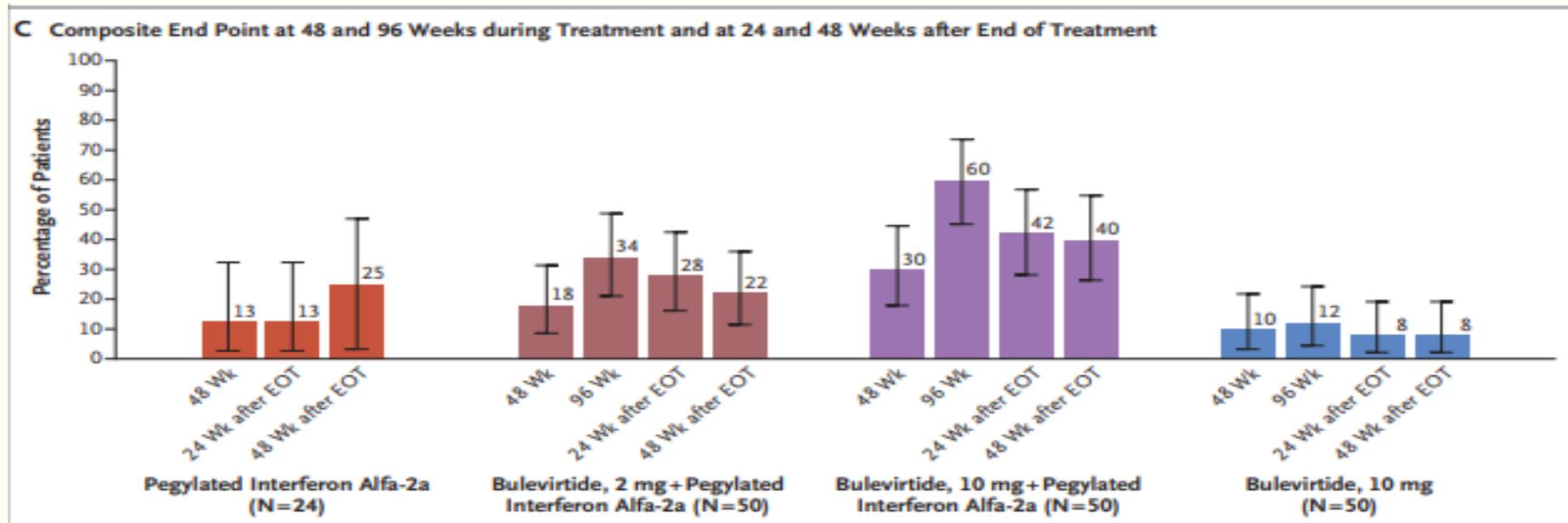
Critères FDA: ARN-VHD indétectable ou diminution ARN VHD > 2 log₁₀ ET ALAT normales (< 40 UI/L)

de Lédighen V, Bordeaux, EASL 2022, Abs. SAT373 actualisé

ORIGINAL ARTICLE

Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D

T. Asselah, V. Chulanov, P. Lampertico, H. Wedemeyer, A. Streinu-Cercel, V. Pântea, S. Lazar, G. Placinta, G.S. Gherlan, P. Bogomolov, T. Stepanova, V. Morozov, V. Syutkin, O. Sagalova, D. Manuilov, R.-C. Mercier, L. Ye, B.L. Da, G. Chee, A.H. Lau, A. Osinusi, M. Bourliere, V. Ratziu, S. Pol, M.-N. Hilleret, and F. Zoulim

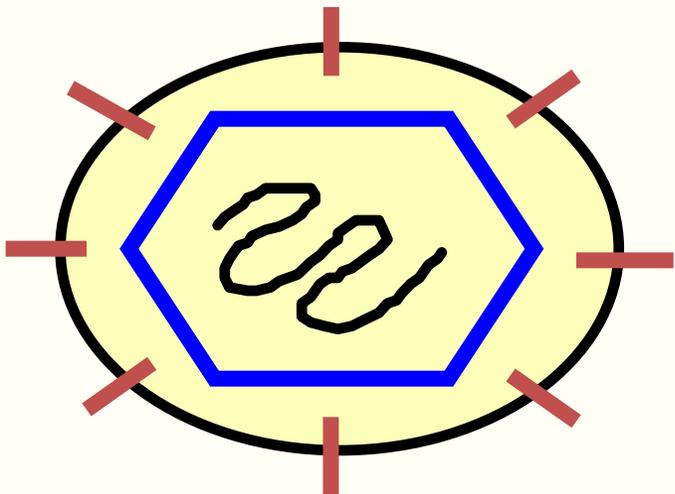
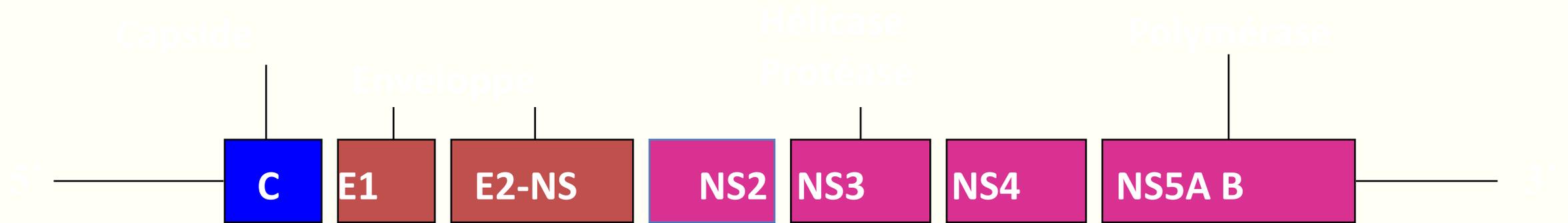


Points clés:

- Maladie peu fréquente en France mais souvent « oubliée »
- Dépister le VHD chez **TOUS** les patients infectés par le VHB
- **Maladie hépatique sévère** et évolution fréquente vers la cirrhose
- Actuellement seul le **traitement par BULEVIRTIDE** est recommandé (AMM, durée ?)
- Discussion en **RCP hépatites virales** des cas de coinfections et des modalités thérapeutiques: ajout IFN Peg, durée...etc ?
- **Nouveaux concepts thérapeutiques** en cours d'évaluation

HÉPATITE C

Virus de l'Hépatite C



• Identifié en 1989

• ARN simple brin, virus enveloppé

• Grande variabilité génétique :

Genotype : 1,2,3,4,5,6, 7

Sous types(a,b,c...), quasi espèces...

Vecteur de transmission : SANG

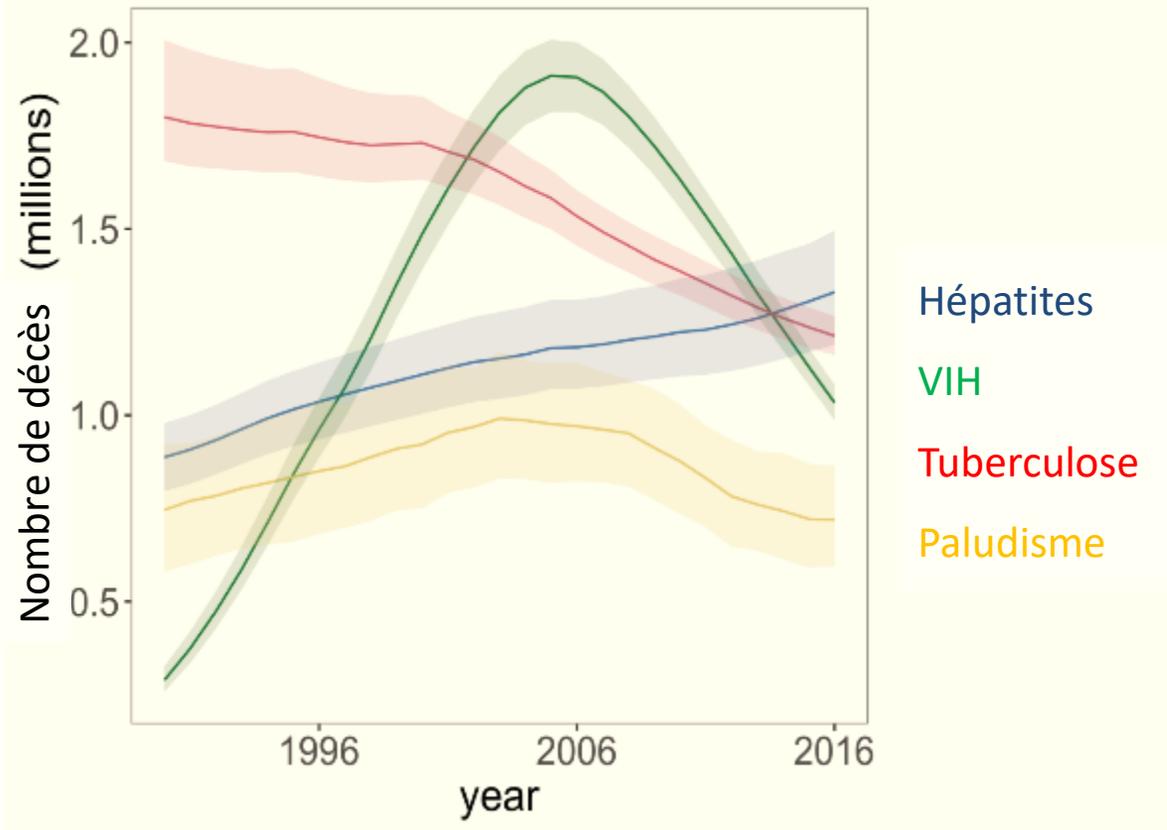
Recommandations pour l'élimination de l'infection par le VHC en France



Introduction

- ✓ Les recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) publiées en mars 2018 visent à obtenir le plus rapidement possible l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en France, si possible avant 2025.

Nombre de décès dans le monde entre 2000 et 2016



7ème cause de décès dans le monde en 2013
47 % liés au virus B et 48 % liés au virus C

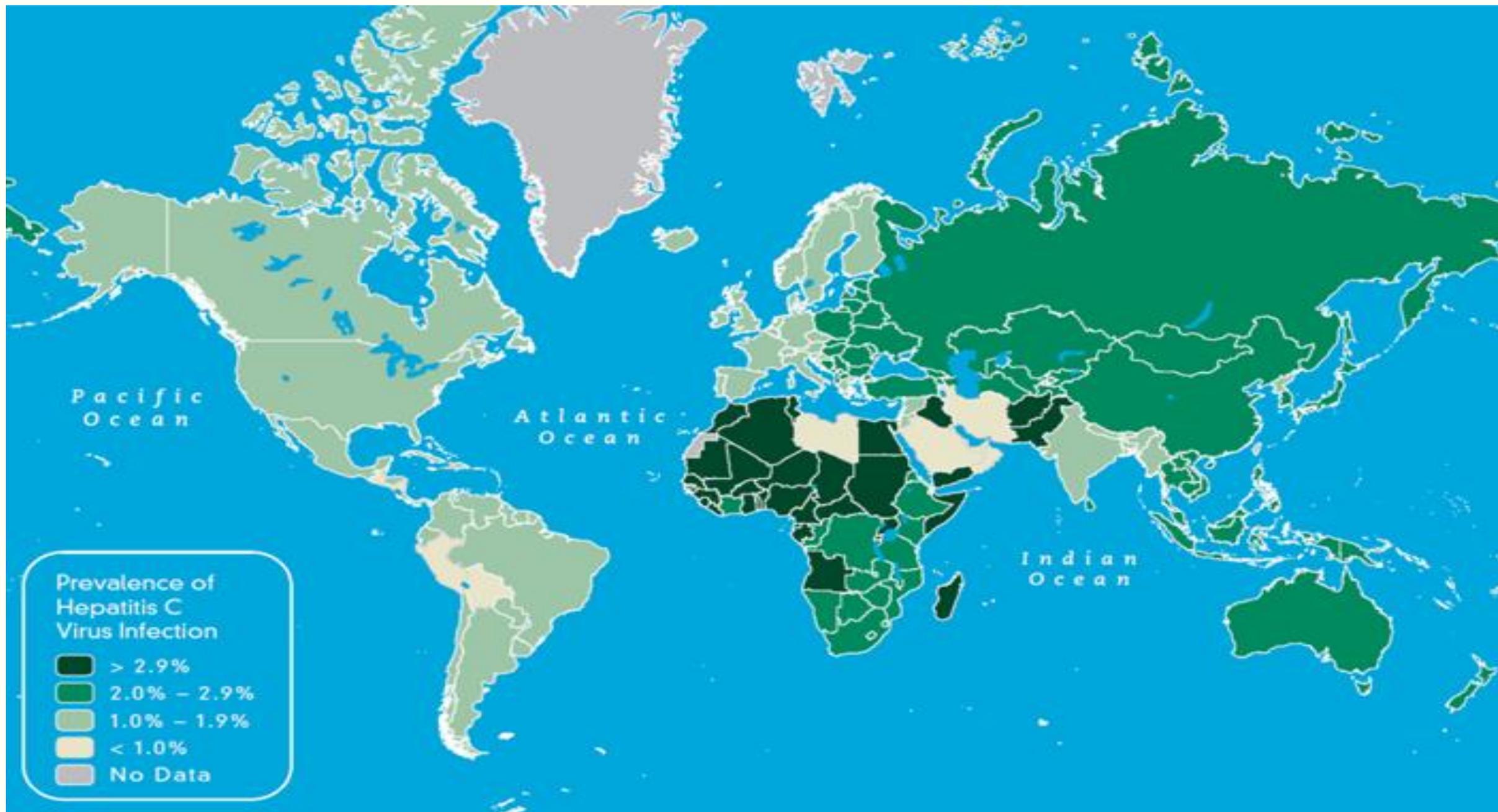
Epidémie en France

80 000 patients restent à traiter
Plus de la moitié ne sont pas dépistés

Dans le monde en 2020 (OMS)

57 millions de personnes porteuses
300 000 morts/an
1.5 millions nouvelles infections/an

EPIDEMIOLOGIE

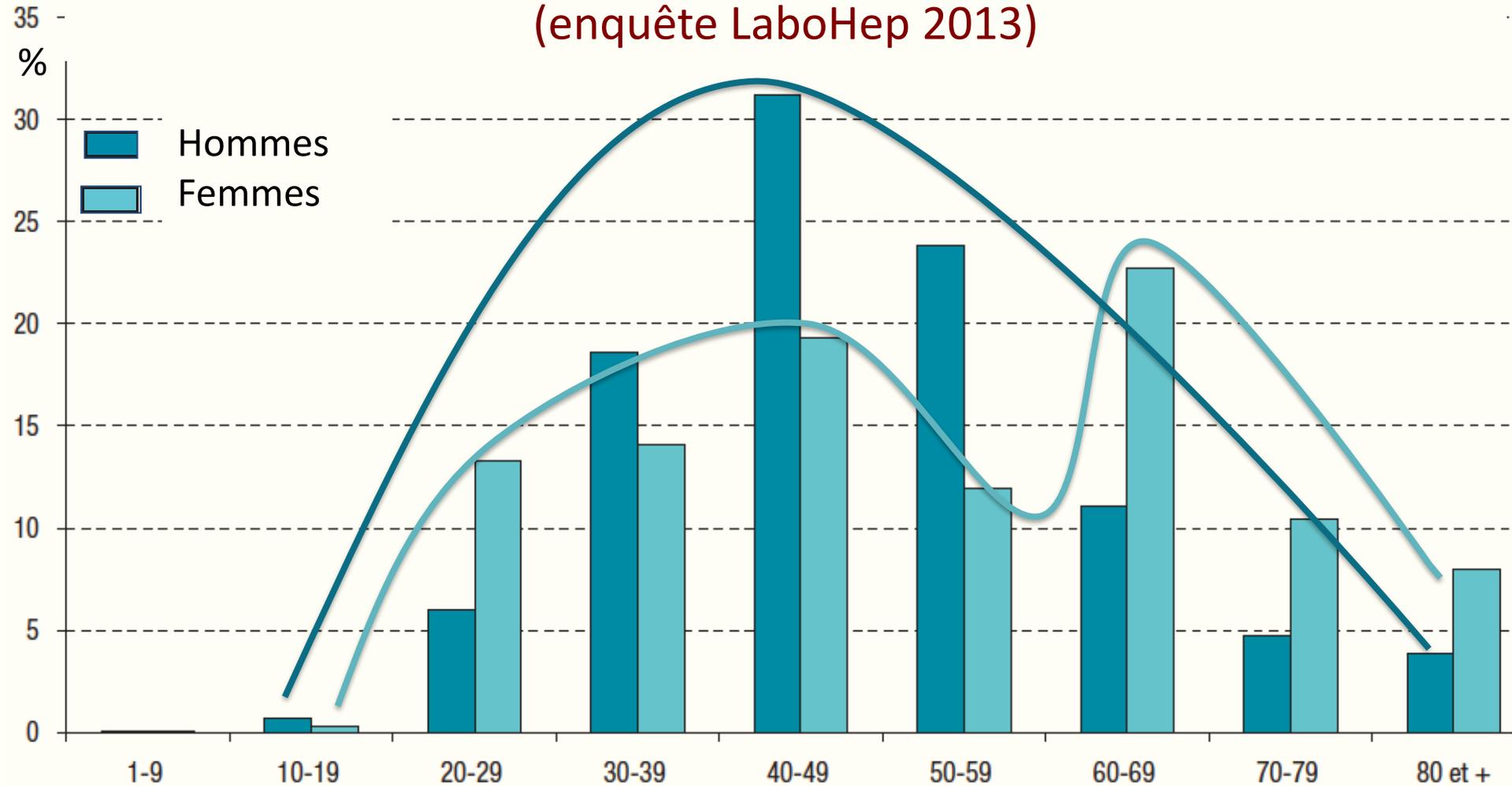


En France

- Ac anti VHC 0,84% (Sud est = 1%)
- Portage chronique du virus : 0,53% population générale
 - 65% soit 232 196 personnes
- Précarité : CMUc 2,49%vs 0,74%
- Nouvelles contaminations par usage de drogue : 2700 à 4400/ an
- 2600 décès/an (cirrhose cancer du foie)

Prévalence de l'hépatite C en France

Répartition par âge et sexe des sérologies VHC confirmées +
(enquête LaboHep 2013)

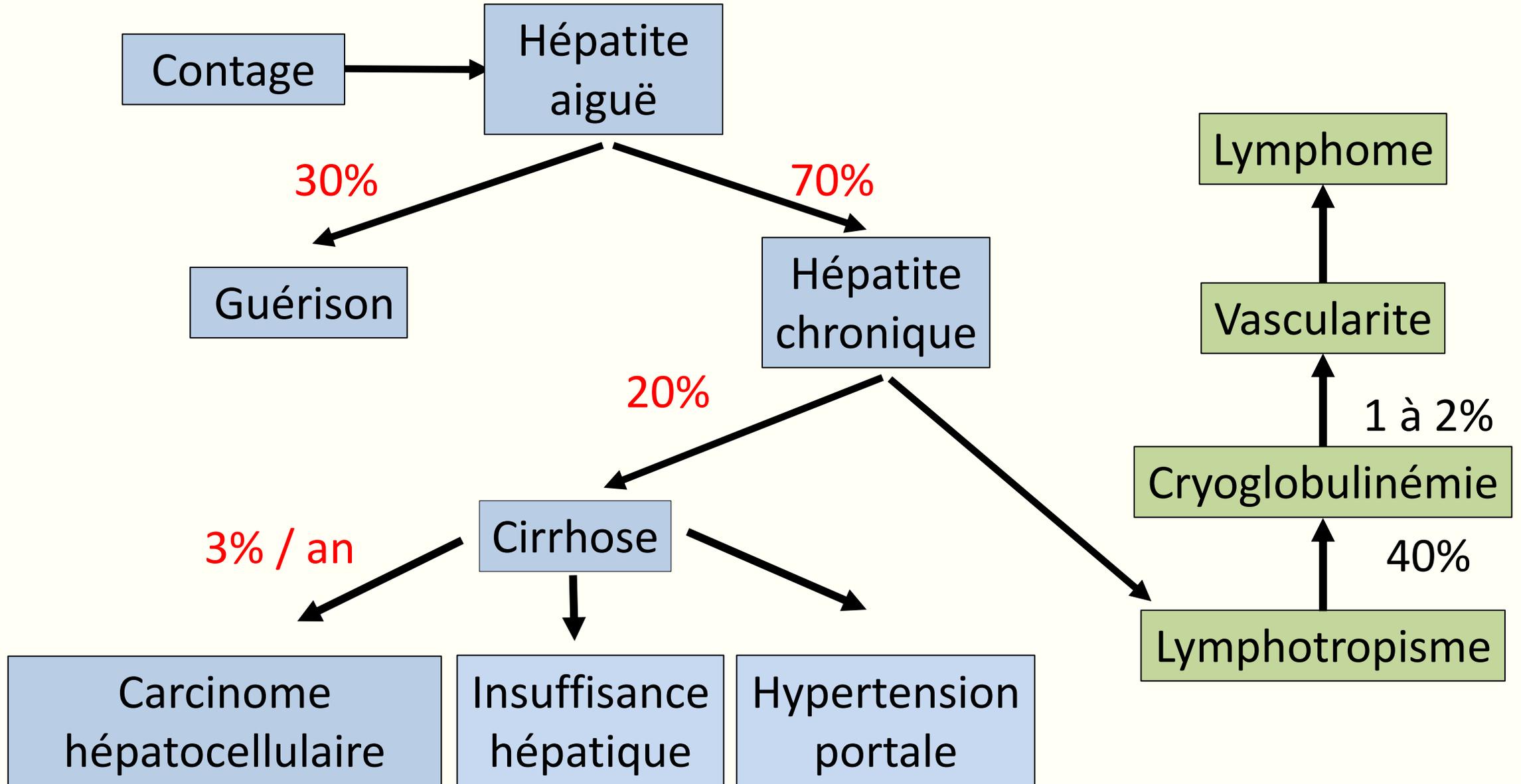


Estimation du nombre de malades par groupe à risque

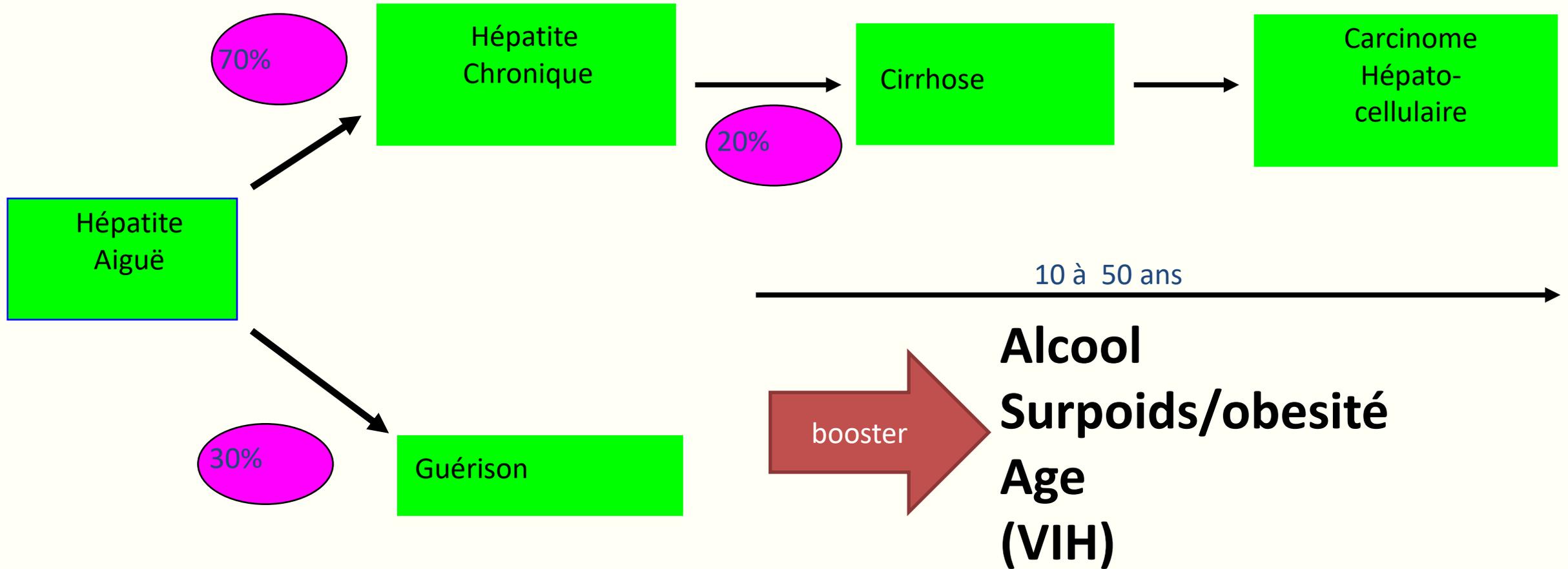
Sous-groupe	Effectif	Prévalence Ac anti-VHC	Prévalence ARN-VHC	Médiane Ac anti-VHC	IC 95% Ac anti-VHC	Médiane ARN VHC
UD IV	148 000	63.8	29.6	94 450	87 732-100 900	43 860
UD non IV	132 000	4.9	2.2	6 325	3 573-10 155	2 935
Transfusés <1992	2 831 391	3.41	2.1	93 219	44 652-167 123	59 859
Immigrés	4 938 439*	1.83	1.0	90 035	75 151-108 902	51 166
Reste de la population	38 114 942	0.15	0.09	58 718	39 587-83 579	33 210
Population totale	46 164 772	0.75	0.42	344 503	287 373-423 549	192730

HISTOIRE NATURELLE

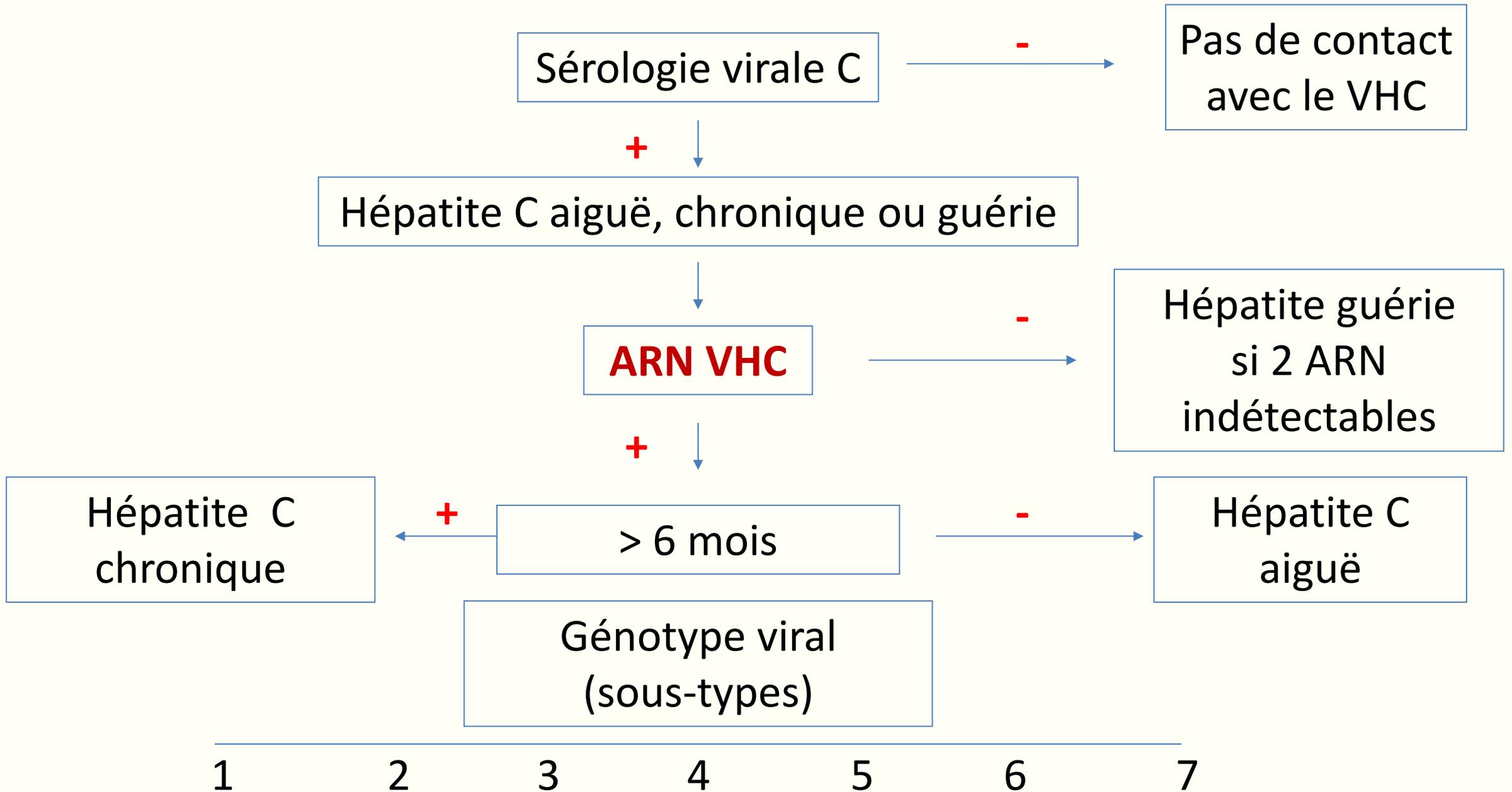
Histoire naturelle de l'infection virale C



Histoire naturelle de l'hépatite C



Tests virologiques



MANIFESTATIONS CLINIQUES

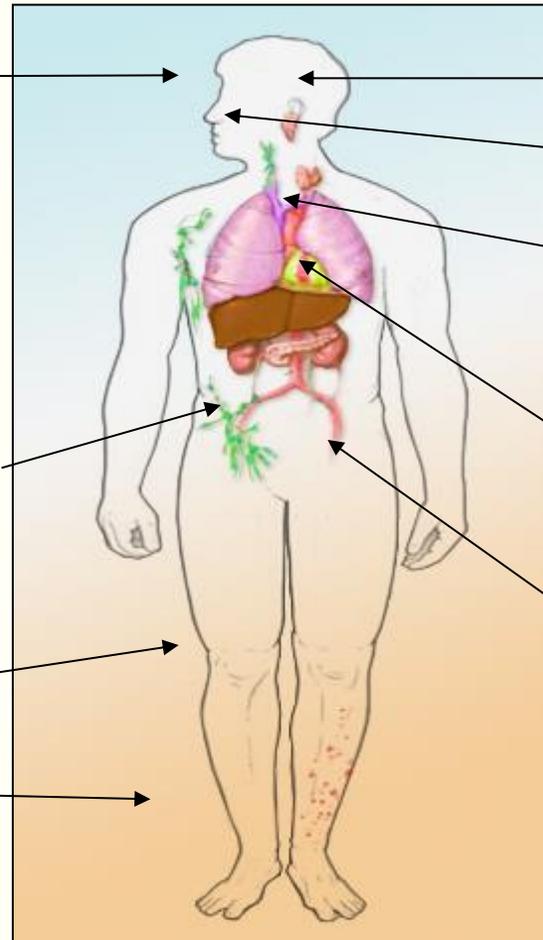
Manifestations extra-hépatiques de l'infection VHC

Association certaine

Hépatite C

Association possible

- Fatigue chronique
- Syndrome de Sjögren
- Lymphoprolifération
- Porphyrie cutanée tardive (3 %)
- Glomérulonéphrite membranoproliférative (4,8 %)
- Vascularite cryoglobulinémique (7%)
- Arthralgies, myalgies, polyarthrite inflammatoire
- Neuropathie



- Dépression (24 %)
- Ulcères de cornée
- Dysthyroïdie
- Lichen plan (4,3 %)
- Fibrose pulmonaire
- Diabète de type 2 (15 %)
- Vascularite systémique
- Thrombocytémie auto-immune

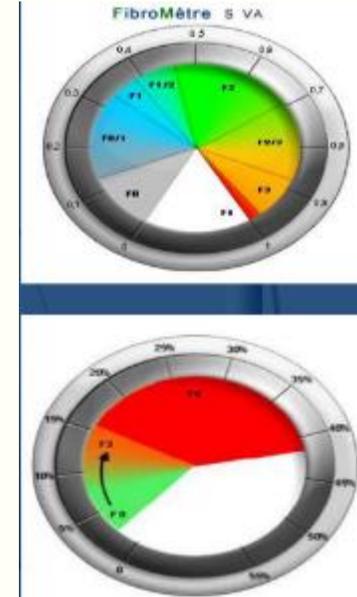
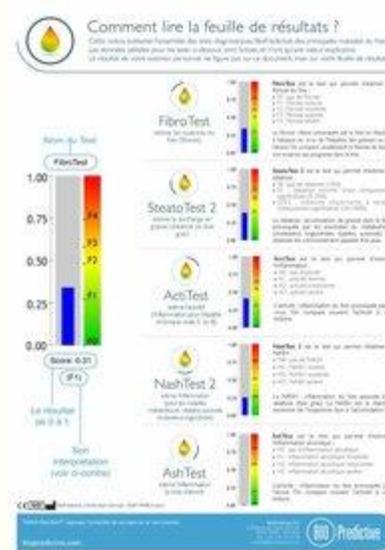
EVALUATION DE LA MALADIE HÉPATIQUE

Pourquoi diagnostiquer la sévérité de la maladie hépatique ?

- ✓ Conditionne le suivi
 - Dépistage du carcinome hépatocellulaire
 - Dépistage de l'hypertension portale

Quelle méthode utiliser ?

- ✓ Tests sanguins
 - Fibrotest®
 - Fibromètre®

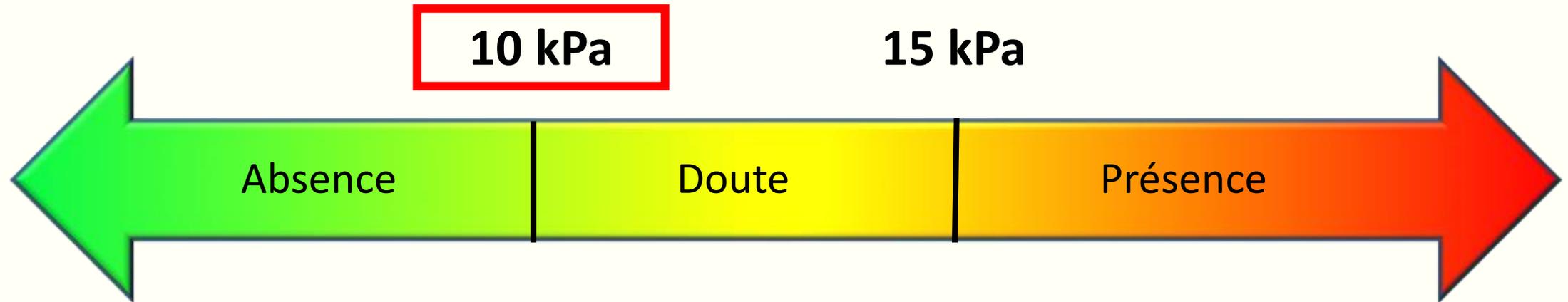


- ✓ Méthodes physiques : élasticité hépatique (FibroScan®)
=> Cout des méthodes prise en charge si patient en ALD



Diagnostic de maladie hépatique sévère

- ✓ L'élasticité hépatique seule est suffisante
- ✓ Si indisponible, tests sanguins



ELIMINATION DE L'HEPATITE C : OBJECTIF OMS 2030

Dépistage universel

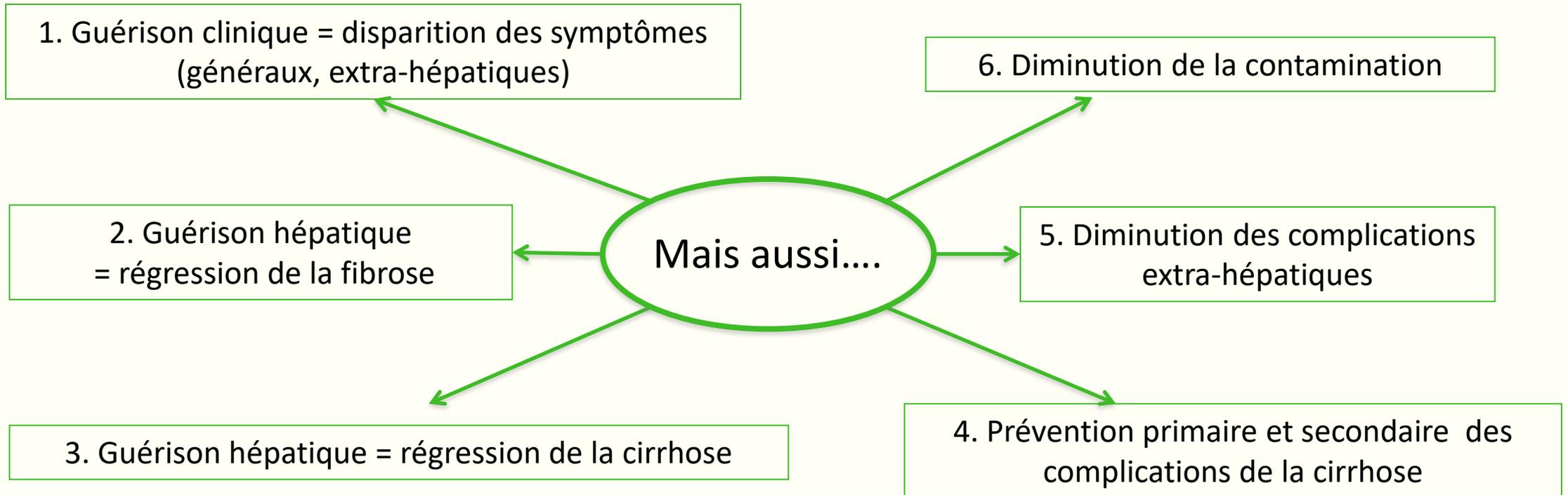
- ✓ Le dépistage universel de l'hépatite C est une étape indispensable pour espérer une élimination du VHC en France avant 2025.
- ✓ Le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est nécessaire pour atteindre cet objectif.
- ✓ Actuellement non recommandé par l'HAS /recommandation d'expert

POURQUOI TRAITER

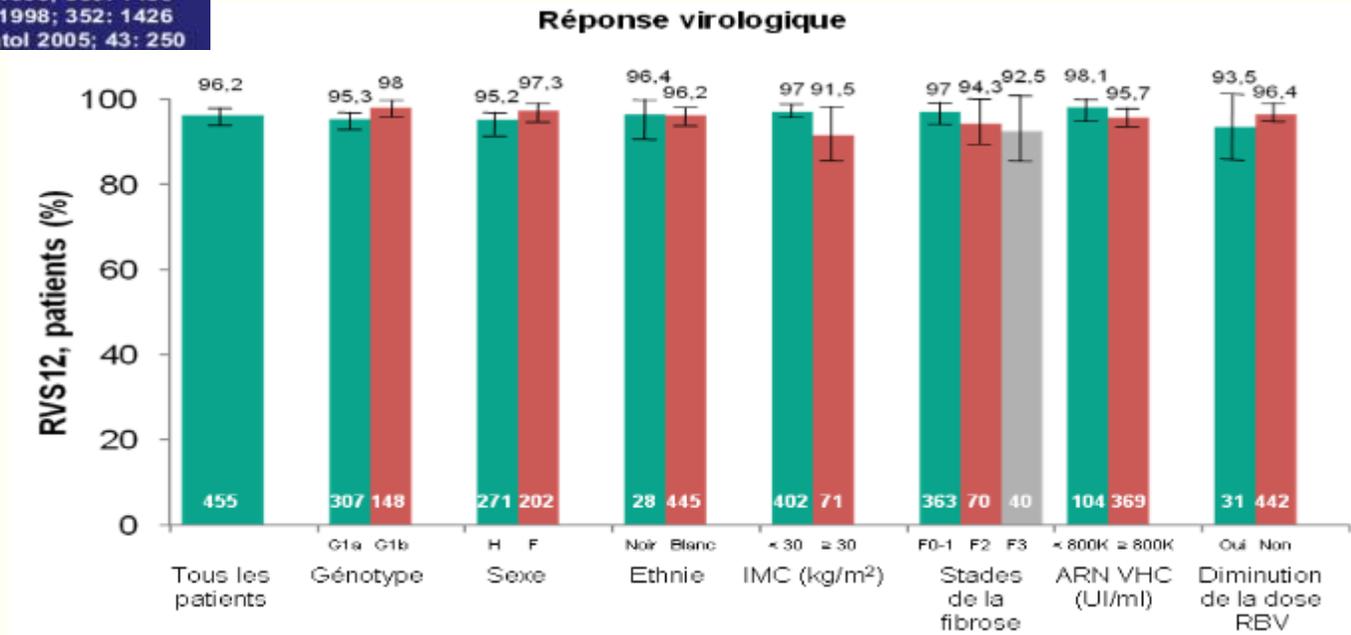
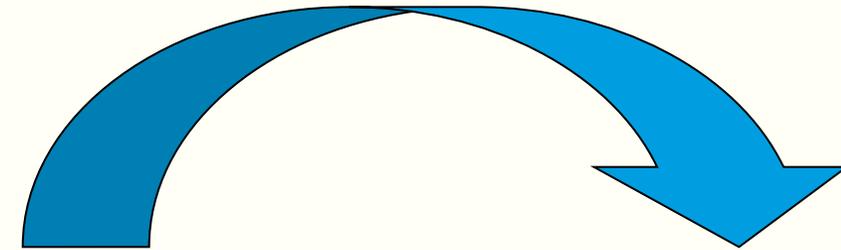
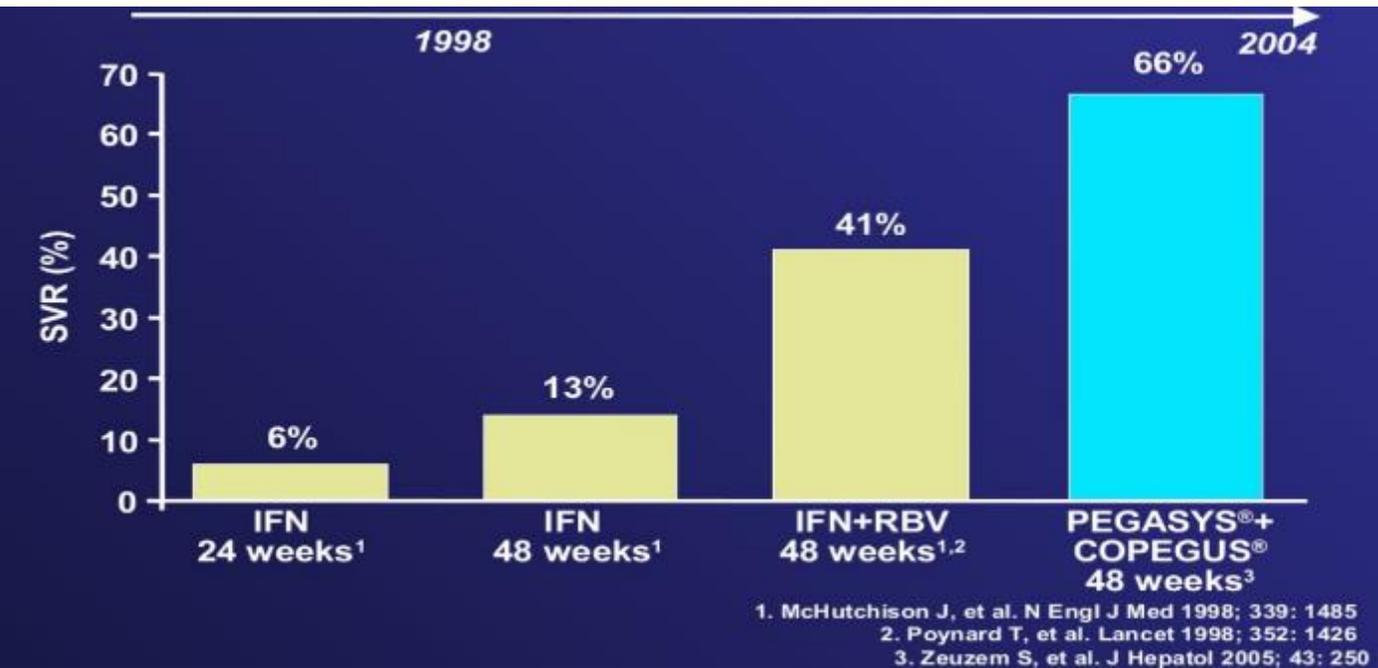
Guérir du VHC signifie ...

Définition de la guérison

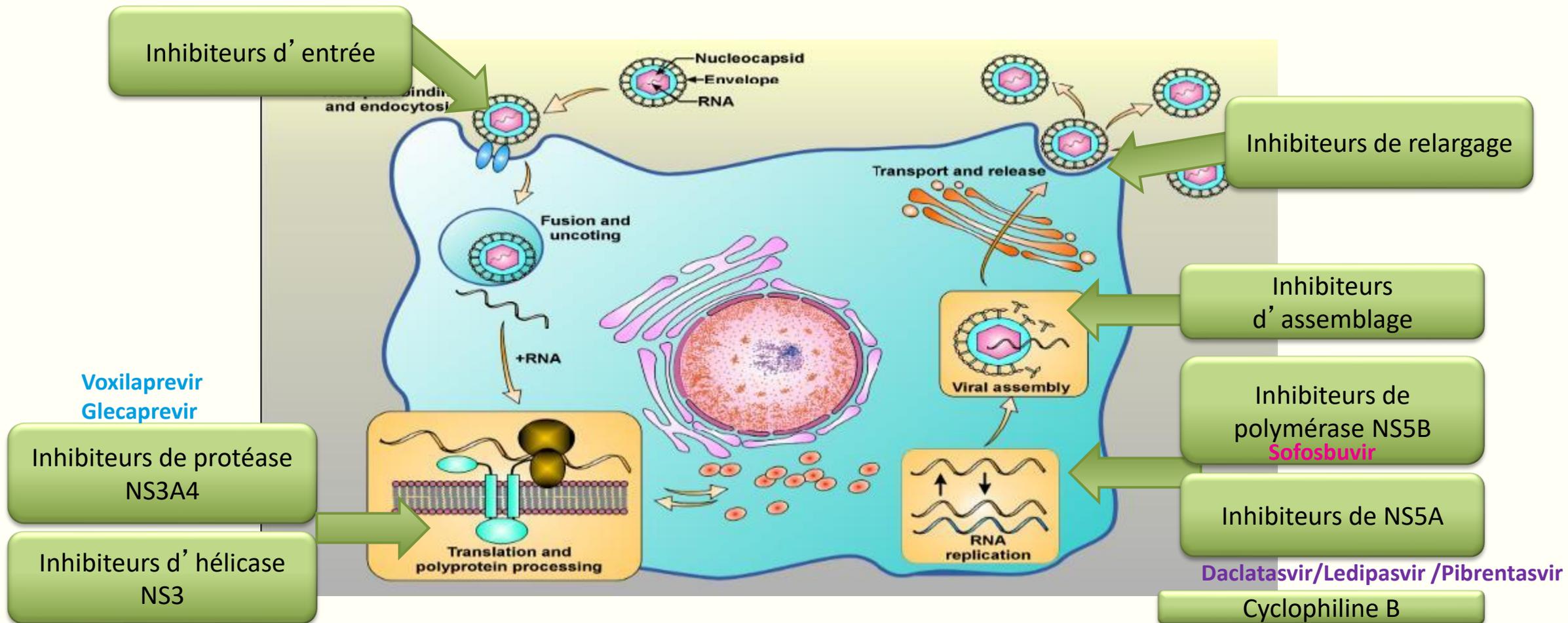
ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement



La révolution des traitements anti-VHC



Les cibles potentielles des agents antiviraux



Traitements disponibles depuis 2014....

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
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30 et 60 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 50 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir Maviret®	Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg	3 comprimés une fois par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir Vosevi®	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg	1 comprimé par jour

2017

Fin 2018

PANGENOTYPIQUES

Bilan initial

- ✓ Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH (génotype du VHC (optionnel),
- ✓ NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, DFG, albumine, TP, INR
- ✓ Echographie abdominale
- ✓ Bilan d'hépatopathie chronique selon le contexte associé
- ✓ Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique : Fibroscan[®] ou Fibrotest[®] ou Fibromètre[®]

**PARCOURS SIMPLIFIÉ : PRISE EN CHARGE PAR
TOUT MÉDECIN NON HÉPATOLOGUE, POUR QUI
ET COMMENT?**

Le parcours simplifié, pour qui ?

- ✓ Absence de co-infection VHB et/ou VIH
- ✓ Absence d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73m²)
- ✓ Absence de comorbidité hépatique mal contrôlée
- ✓ Absence de maladie hépatique sévère
- ✓ Absence de traitement antiviral C antérieur

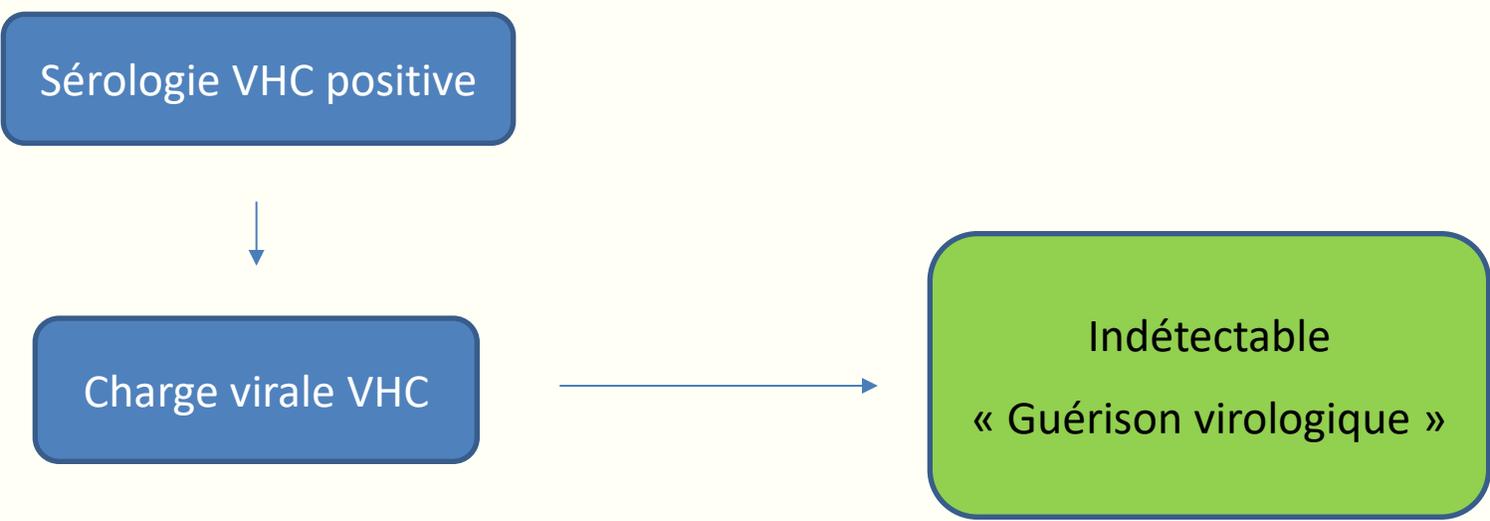
Prise en charge spécialisée et RCP hépatites virales

Parcours simplifié non recommandé

- Antécédent de traitement de l'hépatite C
- Co-infection VHB VIH, insuffisance rénale sévère
- Comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées
- Suspicion fibrose sévère :
 - Elasticité hépatique par Fibroscan® > 10 kPa ou Fibrotest® > 0,58 ou Fibromètre® > 0,786
 - Patient porteur de cirrhose (compensée ou décompensée)
 - CI a priori aux inhibiteurs de protéase si décompensation ou antécédent de décompensation

RCP hépatites virales

- Polymédication complexe
- Co-infection avec le VHB
- Insuffisance rénale avec DFGe < 30 ml/min/1,73m² ou dialyse
- Cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C
- Transplantation d'organe
- Carcinome hépatocellulaire
- Echec d'un précédent traitement par agent antiviral direct



Sérologie VHC positive

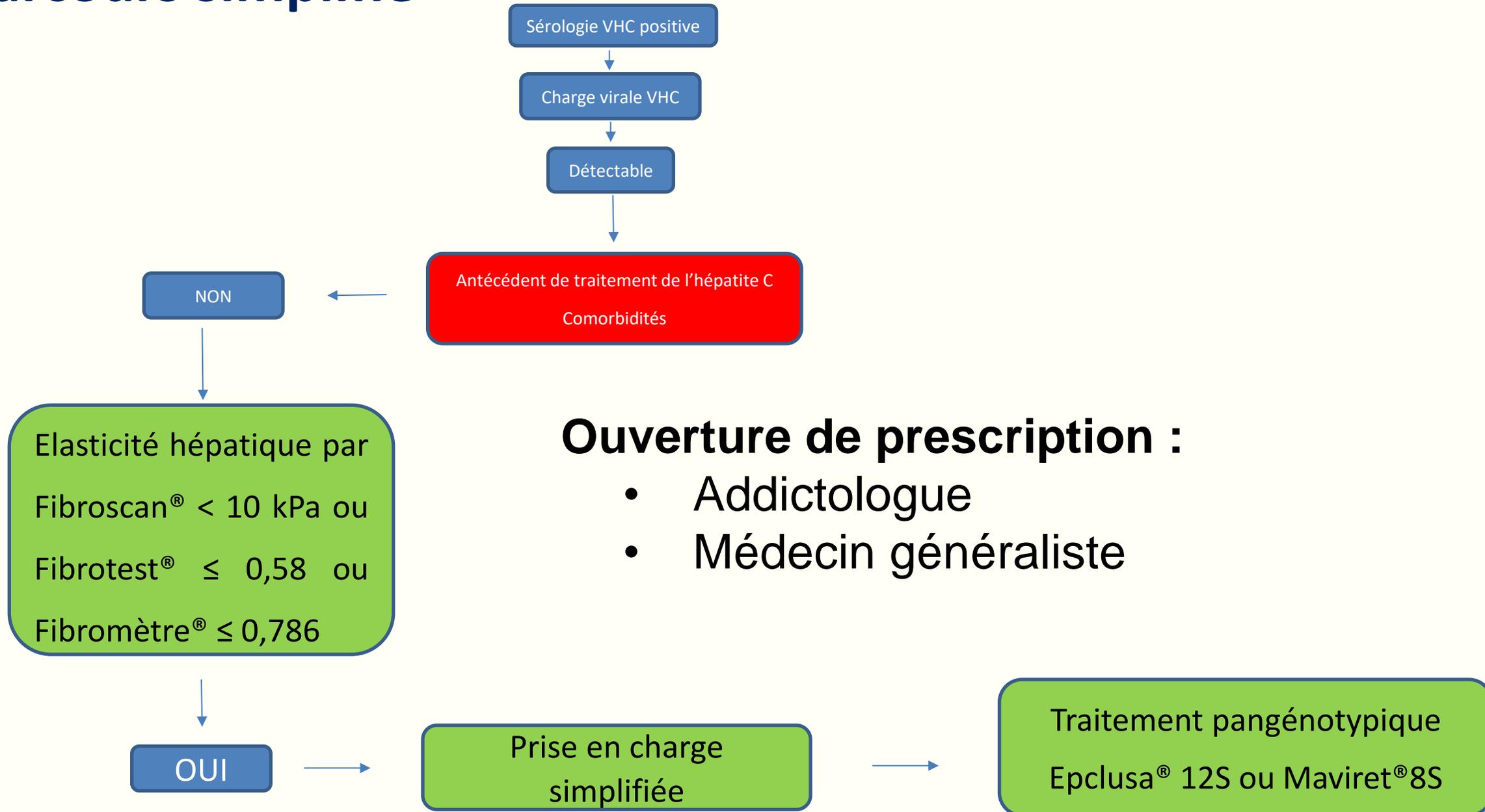


Charge virale VHC



Indétectable
« Guérison virologique »

Parcours simplifié



Ouverture de prescription :

- Addictologue
- Médecin généraliste

Avant de débuter le traitement

- ✓ Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses
(www.hep-druginteractions.org ou application smartphone HEP iChart)
- ✓ Enquêter sur l'automédication et sur la médecine naturelle (millepertuis, compléments alimentaires...)
- ✓ S'assurer de l'absence de consommation de pamplemousse ou d'orange sanguine pendant le traitement
- ✓ Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement

Traitement

- ✓ Obtention ALD
- ✓ Ordonnance bizona
- ✓ Possible chez enfant >12 ans

- ✓ **Sofosbuvir-Velpatasvir : Epclusa[®] 1 cp par jour pendant 12 semaines**
OU
- ✓ **Glecaprevir – Pibrentasvir : Maviret[®] 3 cp par jour en une prise, avec de la nourriture, pendant 8 semaines**

Interactions médicamenteuses

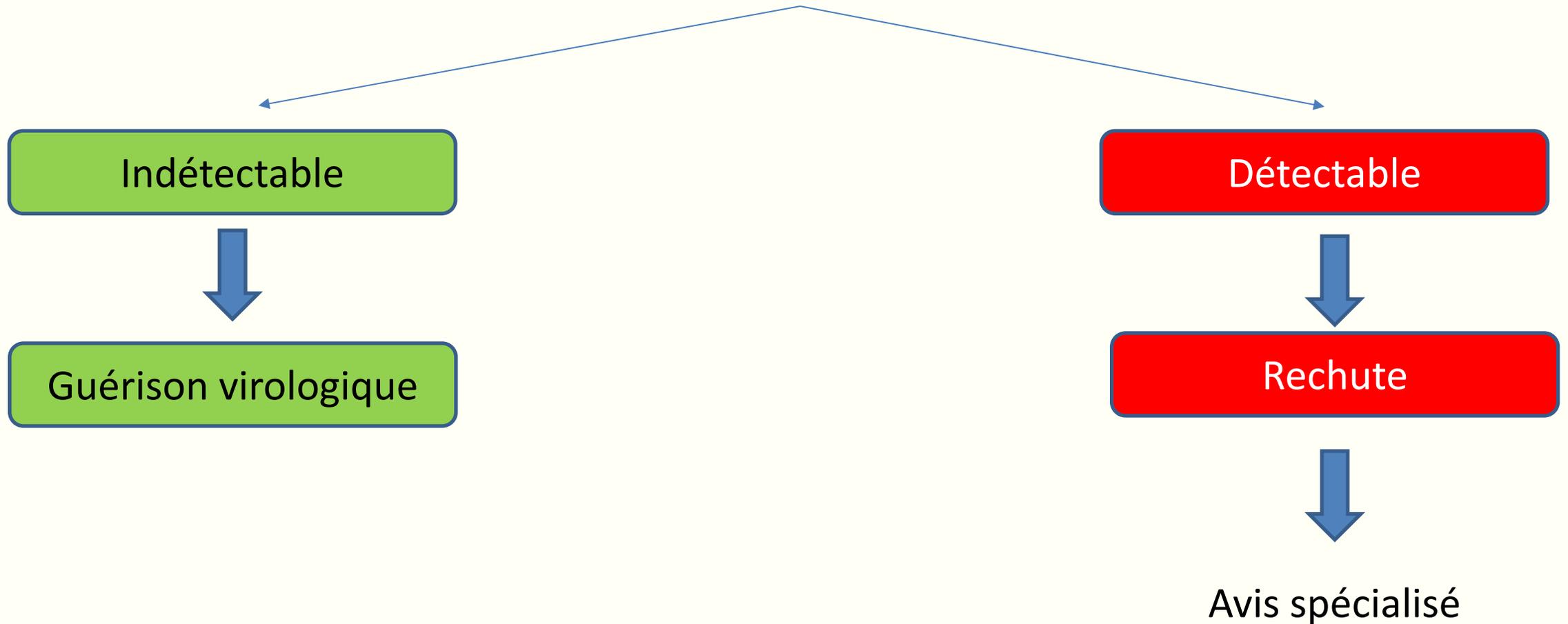
- ✓ Evaluer toutes les interactions médicamenteuses potentielles

www.hep-druginteractions.org
Application smartphone HEP iChart

- ✓ Les consultations permettent de poser à chaque fois la question de l'introduction d'un nouveau médicament
- ✓ Ne pas oublier inhibiteurs de la pompe à protons, pamplemousse, orange sanguine, millepertuis...
- ✓ Ne pas oublier la naturopathie et l'auto-médication

Après le traitement

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement



Suivi après réponse virologique soutenue (RVS)

- ✓ Après RVS, les patients **sans maladie hépatique sévère** et **sans comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique, VHB) ne nécessitent **plus de surveillance particulière**
- ✓ Après RVS, les patients sans maladie hépatique sévère mais **avec comorbidité hépatique** (consommation d'alcool, syndrome métabolique, VHB) doivent bénéficier d'un suivi hépatologique à long terme
- ✓ Chez les patients avec des **comportements à risque** de réinfection, une détermination régulière de la charge virale du VHC est recommandée

Suivi après réponse virologique soutenue (RVS)

Maladie hépatique sévère
ou absence d'évaluation pré-thérapeutique



Dépistage du carcinome hépato-cellulaire
et d'hypertension portale
Dépistage et prise en charge des co-morbidités hépatiques



Echographie-Doppler/6 mois

Endoscopie / Betabloquants
selon Baveno VII

Tests non invasifs de fibrose non fiable pour l'évaluation de la régression de la fibrose

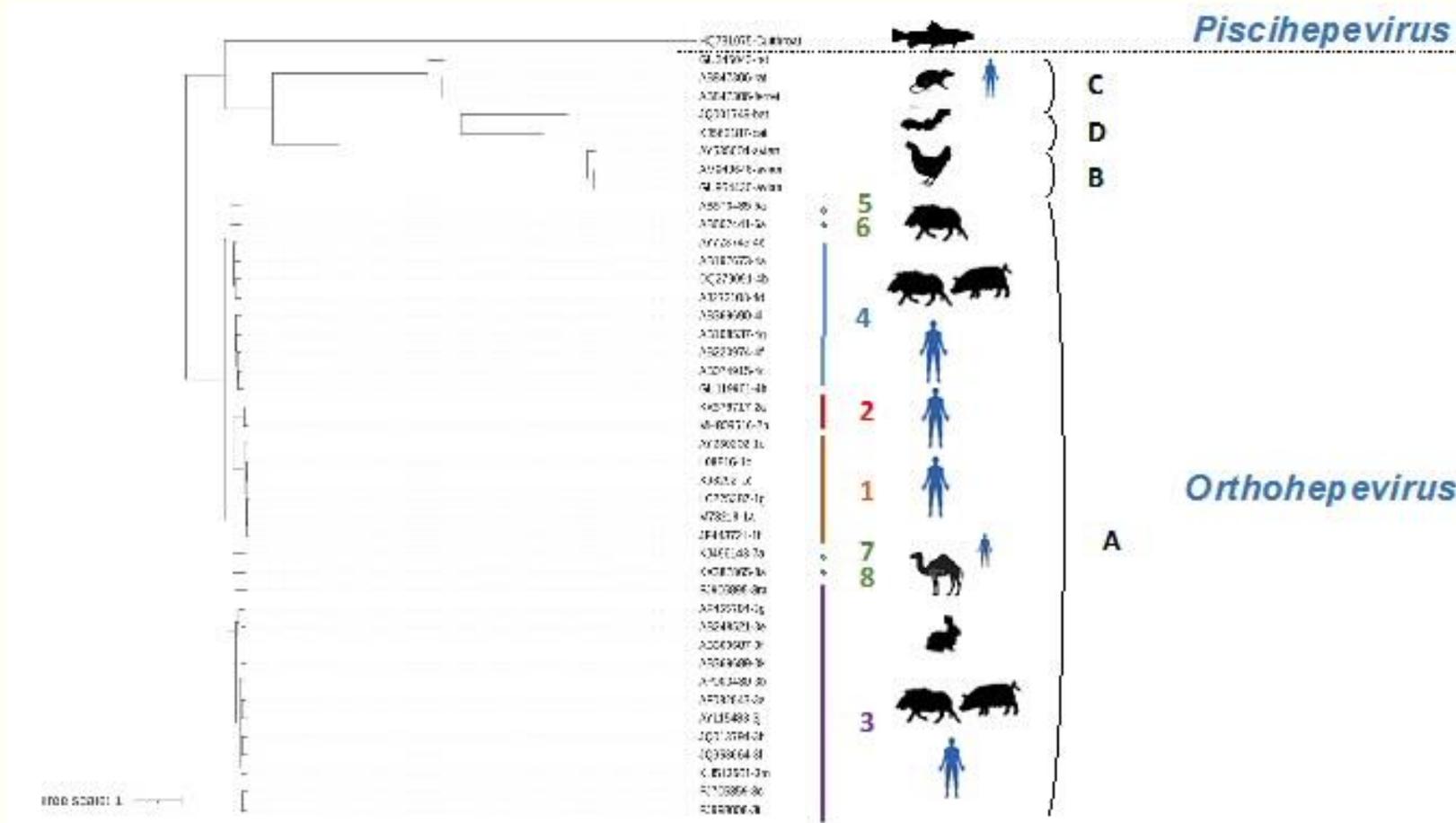
Infection aiguë par le VHC = TRAITEMENT 😊

- ✓ **L'objectif du traitement dès le diagnostic est de limiter la transmission du VHC**, sans attendre une éventuelle guérison spontanée chez un patient qui a souvent des facteurs de risque de transmission (UD, HSH) et d'aider à son élimination
- ✓ **L'éducation thérapeutique** doit être associée afin d'expliquer au patient les facteurs de risque de contamination et de transmission, et les moyens de prévention
- ✓ Les hépatites aiguës virales C doivent être traitées **dès leur diagnostic**, sans attendre le passage à la chronicité
- ✓ Pour traiter l'hépatite aiguë virale C, les **mêmes schémas thérapeutiques** que ceux utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique virale C sont recommandés

HÉPATITE E

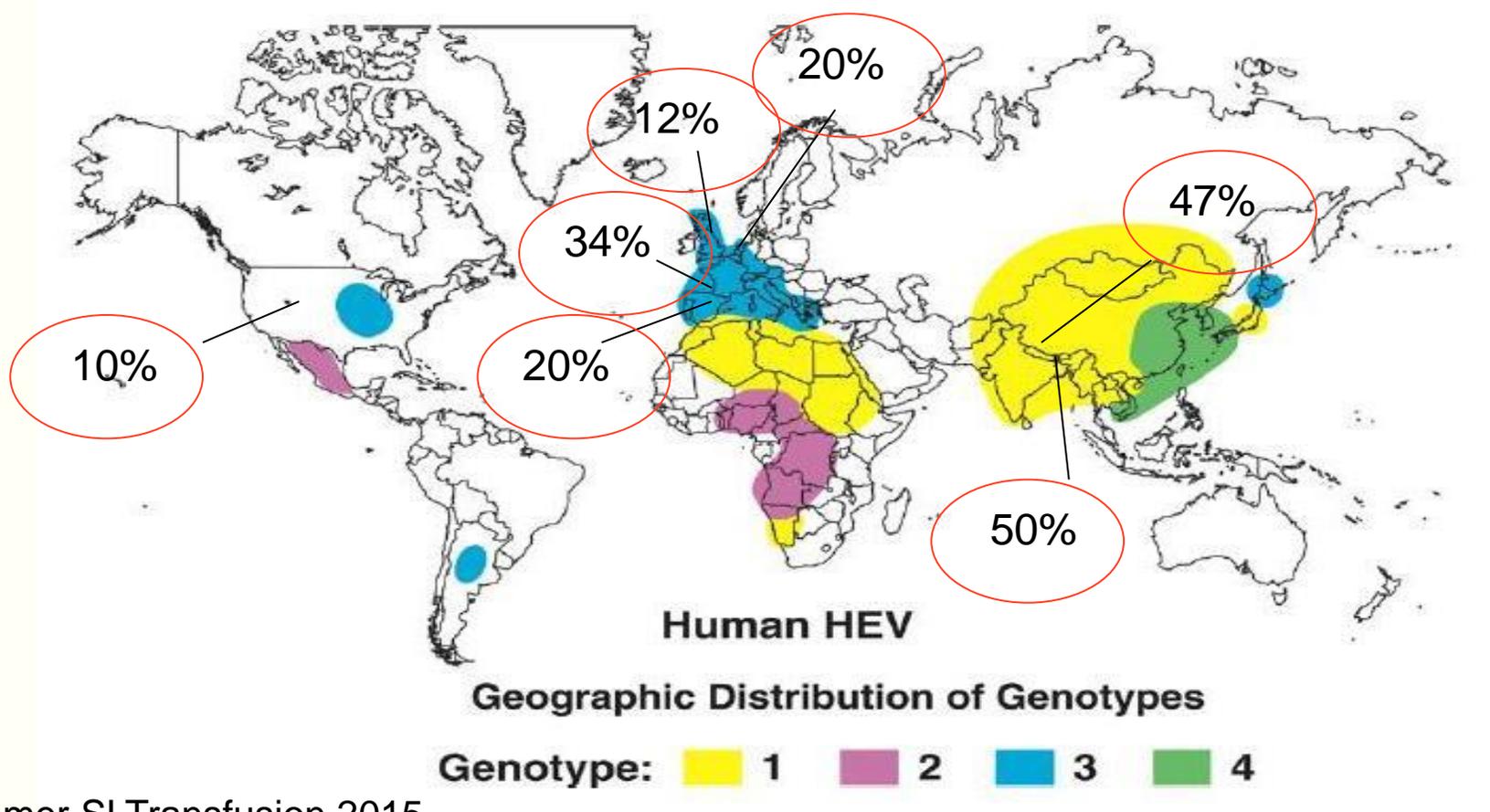
Epidémiologie

- ✓ Première cause d'hépatite aiguë
 - Dans le monde, en Europe, en France
- ✓ 20 millions cas/an
 - 3.3 millions de formes symptomatiques
 - 44 000 morts en 2015
- ✓ En Europe: 2 millions/an
- ✓ En France : 2600 cas en 2019 (97 % autochtones)



Famille hepeviridae, 2 genres *Piscihepevirus* et *Orthohepevirus* (4 espèces)
 Virus non enveloppé dans les selles, quasi enveloppé dans le sang
 Les souches qui infectent l'homme appartiennent au genre *Orthohepevirus*
 8 génotypes, 31 soustypes

Séroprévalence



Stramer SL Transfusion 2015

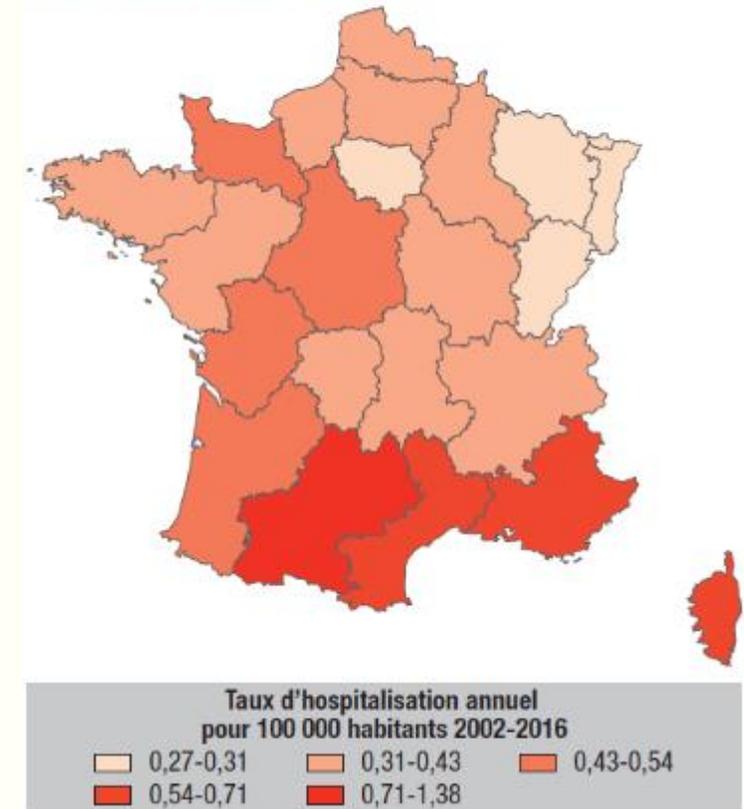
Izopet J Clin Virol 2015

Dalton H Curr Infect Dis Rep 2014

Une hépatite émergente

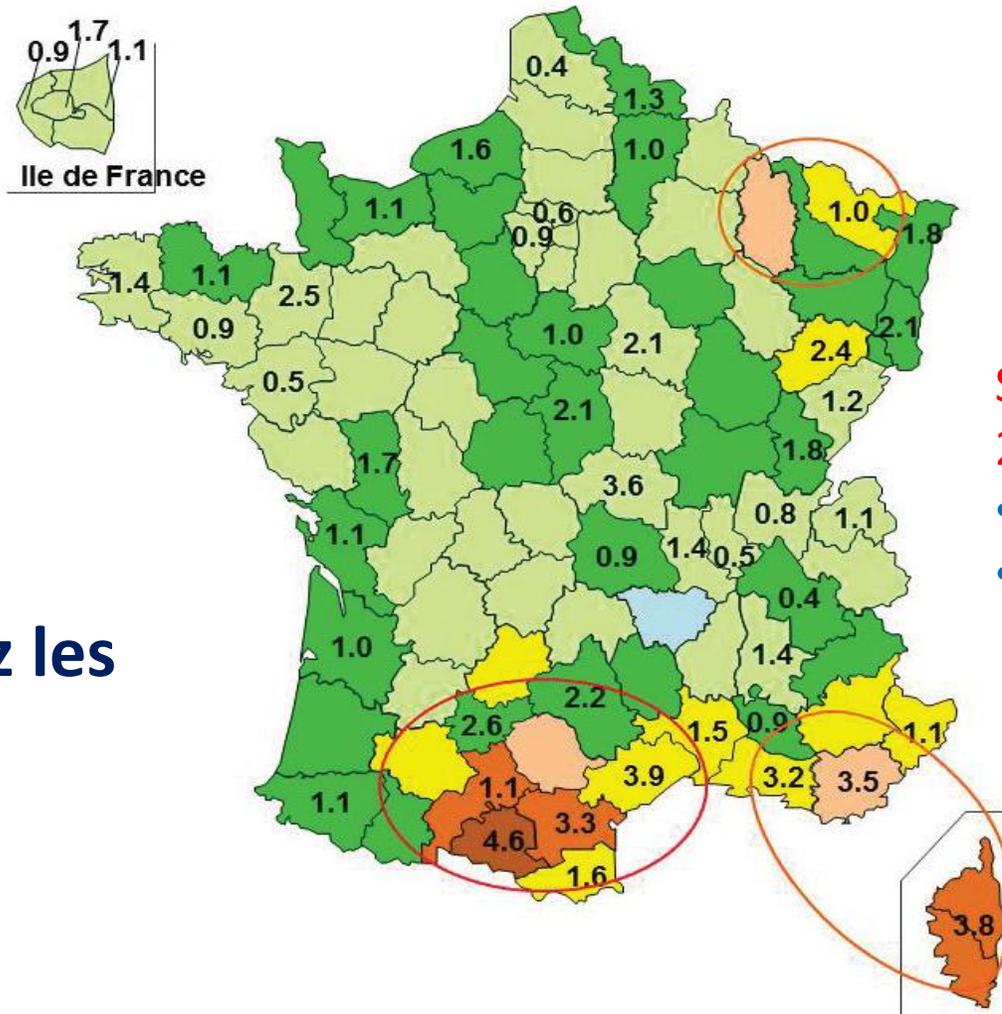
- ✓ Transmission oro-fecale:
 - Eau contaminée par des excréments
 - Viande porc, gibiers(cervidés, sangliers..etc)
- ✓ Virus a ARN
- ✓ Seroprevalence :
 - donneurs de sang 22,4 %(1% IgM positifs)
 - 1/3 population mondiale infectée
- ✓ Genotype 3
- ✓ Infection chronique possible chez ID
- ✓ Clinique :
 - Possibilité de forme neurologique sévère
- ✓ Diagnostic IgM(5-6 mois post contamination) Ig G
- ✓ PCR Sang : présence d'une infection active (en particulier chez ID)
- ✓ PCR selles : utilisation pour le monitoring de la réponse au traitement

Taux annuel d'hospitalisations pour hépatite E en diagnostic principal ou associé pour 100 000 habitants, France métropolitaine, 2004-2016



Séroprévalence chez les donneurs de sang

Bleu < 10%
vert 20-30%
jaune 30-40%,
rose 40-50 %
orange 60-70%,
marron > 70%



Séroprévalence IgG :
22,4 % en France

- Haute Loire : 8%
- Ariège : 86,4%

Modalités de transmission (France)



Figatelles corses
58% ARN VHE positives

Colson JID 2010



Saucisses de foie de Toulouse
44% ARN VHE positives

Mansuy EID 2011

Investigations d'épisodes de cas groupés d'hépatite E, France métropolitaine, 2005-2016

Région	Année	Source des données	Population	Nombre de cas autochtones confirmés	Source suspectée [référence]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2005-2006	Ddass, CNR	Zone géographique définie : plaine du Gapeau (Var) N=ND ^a	N=6 Symptomatiques ^b (6)	Environnementale (eau, légumes souillés) [8]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2007	Cire Sud	Repas commun familial N=4	N=3 Symptomatique ^b (1)	Figatelli consommés crus [rapport d'investigation non publié]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2007-2009	AP-HM, Marseille	Repas communs familiaux N=18	N=7 Symptomatiques ^b (2)	Figatelli consommés crus [13]
Métropole	2008-2009	CNR	Cas isolés/groupés familiaux N=ND ^a	N=10	Figatelli, saucisses de foie de porc, charcuterie corse [rapports d'activité CNR 2008-2010, non publiés]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2009	Cire Sud	Repas commun N=4	N=1 Symptomatique ^b (1)	Figatelli consommés crus [rapport d'investigation non publié]
Midi-Pyrénées	2011	Cire Midi-Pyrénées	Personnel bloc opératoire N=59	N=7 Symptomatique ^a (0), avec atteinte neurologique (1)	Non identifiée [14]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2011	Cire Sud, AP-HM (Marseille)	Cas isolés/groupés familiaux diagnostiqués par deux hôpitaux N=ND ^a	N=11 Symptomatiques ^b (8)	Figatelli consommés crus [15]
Franche-Comté	2012	Cire Bourgogne Franche-Comté	EHPAD ^c (Territoire Belfort) N=132 lits et 90 employés	N=4 (2 résidents, 2 personnels) Symptomatique ^b (1)	Non identifiée [16]
Centre	2013	Cire Centre	Repas commun festif N=15	N=2 Symptomatique ^b (1)	Jambon fumé « maison » par l'un des convives et consommé cru [rapport d'investigation non publié]
Bretagne	2013	Cire Ouest	Repas commun mariage N=111	N=17 Symptomatique ^b (4)	Cochon grillé farci (foie de porc, légumes, semoule) [2]
Auvergne	2015	Cire Auvergne	Village (200 habitants)	N=7 Symptomatique ^b (1)	Puits privé connecté au réseau public d'eau [17]

^a Non documenté ; ^b Présence d'un ictère ; ^c Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

Transmission (génotype 3)

✓ **Transfusion** : donneurs virémiques

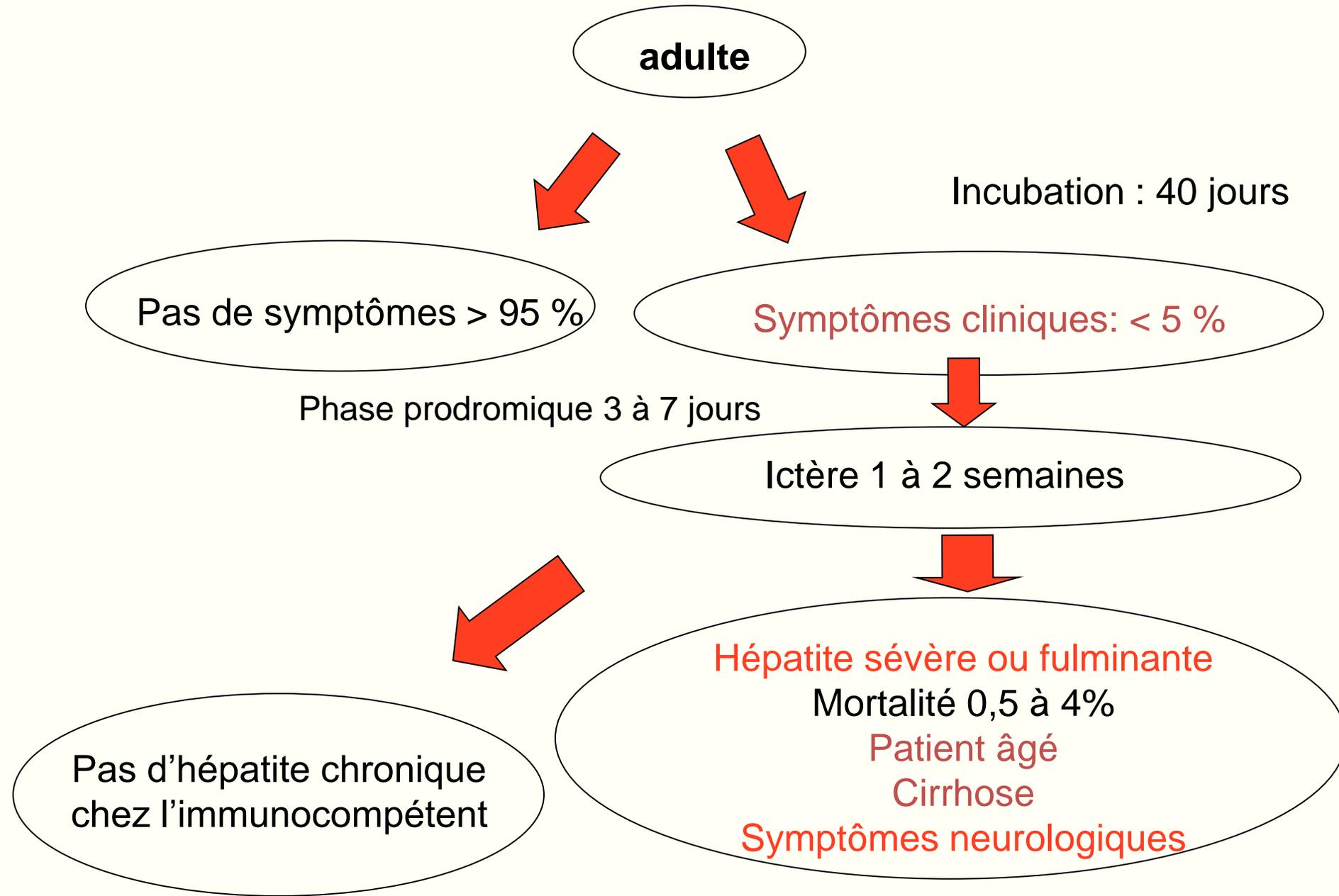
- Allemagne **1/1240**, Pays-Bas **1/762**, France **1/800**

Vollmer T J Clin Microbiol 2012
Hogema BM Transfusion 2015,
Gallian P Transfusion 2017

- US **1/9500**
 - 18,829 donneurs
 - 6 regions différentes
 - 2 donneurs pos dans le Midwest
 - Séroprévalence 9 % (MP Biochemicals)

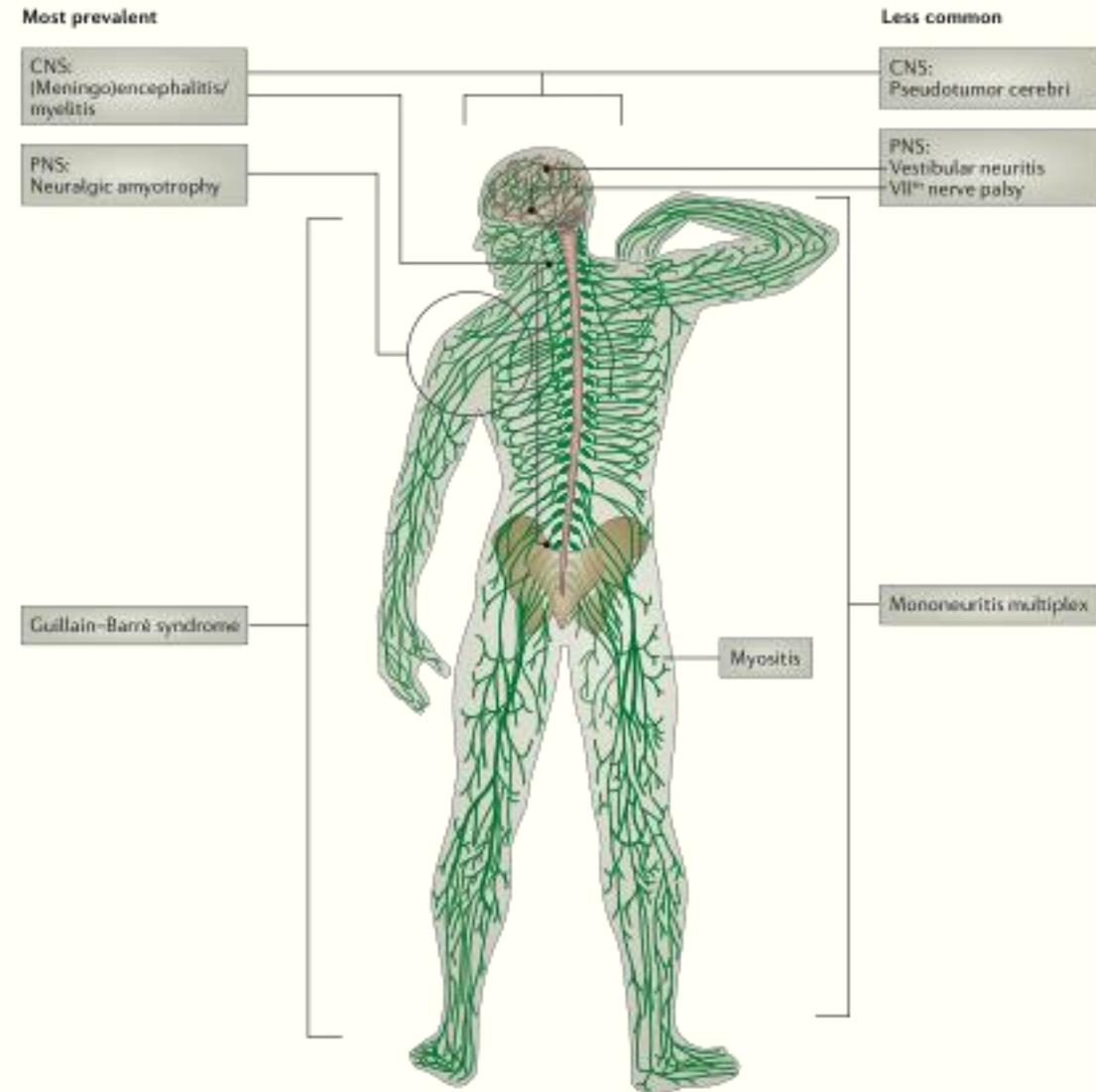
Stramer SL Transfusion 2015

Symptômes clinique: HEV-3, HEV-4

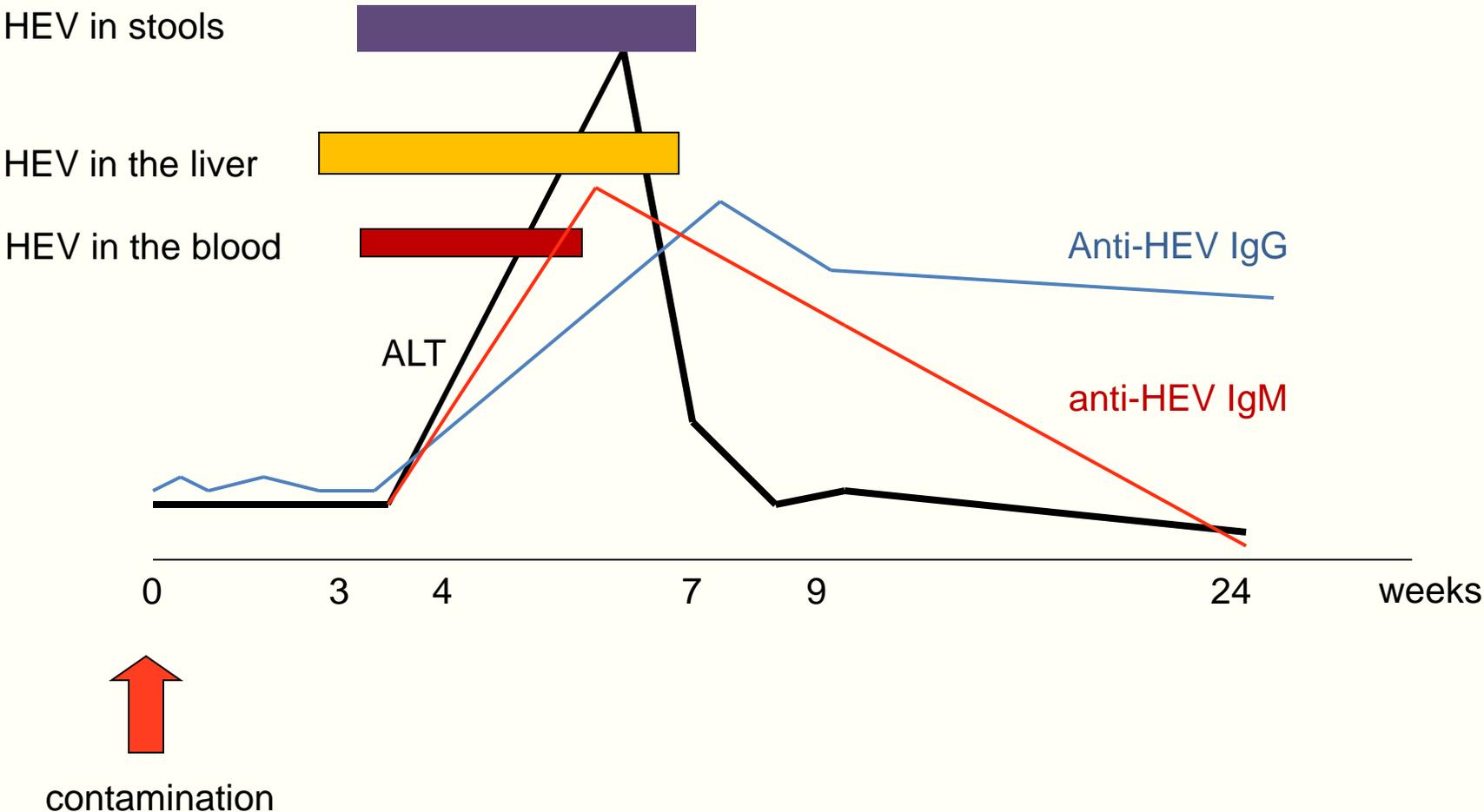


La clinique HEV-3 et HEV-4

Patients immunocompétents	N = 137
Age	53 ± 14
Homme	66 %
Hospitalisation	74,5 %
Asthénie	85,4 %
Ictère	43 %
Atteinte neurologique	16.5 %



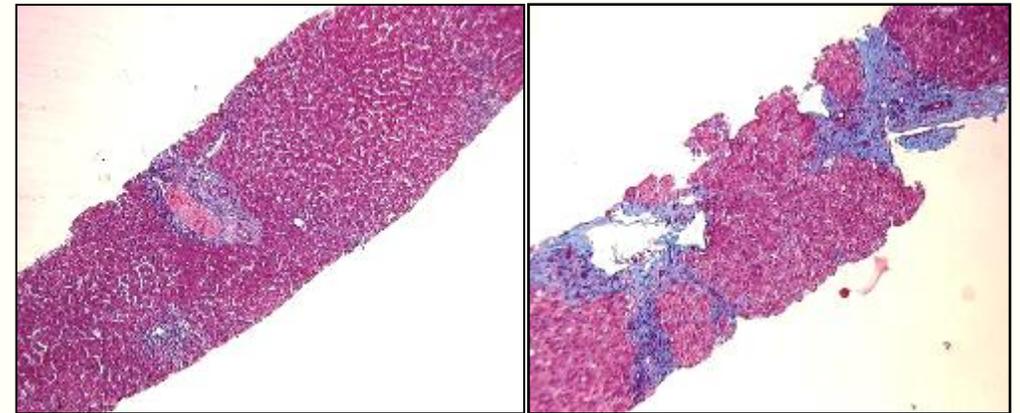
Cinétique marqueurs sanguins de l'infection a VHE



L'hépatite E chronique

- Formes chroniques et risque d'évolution vers la cirrhose
 - Patients transplantés,
 - SIDA,
 - Hémopathies
- Peu de symptômes
- élévation modérée des transaminases (2xN)
- **PCR obligatoire**
- Evolution chronique : **60 % chez les transplantés**

- Aggravation rapide de la fibrose possible
 - **Métavir** : de 1 (1-2) to 2 (1-3)
- 3 patients ont développé une cirrhose : 2 patients sont DCD de complications de la cirrhose



Kamar Am J Transplant 2008
Haagsma Liver Transplant 2008
Haagsma Liver Transplant 2009
Pischke Liver Transplantation 2009

Hépatite E et traitement

- ✓ Eviter traitements hépatotoxiques : paracetamol +++
- ✓ Indication traitement :
 - Forme grave
 - Immunodéprimé : seul population décrite porteur chronique (transplantés rénaux++)

GASTROENTEROLOGY 2010;139:1612–1618

CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Ribavirin Therapy Inhibits Viral Replication on Patients With Chronic Hepatitis E Virus Infection

NASSIM KAMAR,^{*,†,§} LIONEL ROSTAING,^{*,§,||} FLORENCE ABRAVANEL,^{§,||,¶} CYRIL GARROUSTE,^{*} SEBASTIEN LHOMME,[¶] LAURE ESPOSITO,^{*} GRÉGOIRE BASSE,^{*,§} OLIVIER COINTAULT,^{*} DAVID RIBES,^{*} MARIE BÉATRICE NOGIER,^{*} LAURENT ALRIC,[#] JEAN MARIE PERON,^{§,**,} and JACQUES IZOPET^{§,||,¶}

Traitement de l'hépatite chronique E (hors AMM)

- ✓ **3 mois de ribavirine**
et 3 mois de plus si PCR M3 dans les selles est positive.
- ✓ En cas de rechûte : **6 mois** de plus
- ✓ Ajout d'**interféron** en cas de résistance à la ribavirine possible chez certains patients sélectionnés (néoplasie hémato +++, SIDA +++, transplantés hépatiques +) **prendre l'avis d'experts +++)**
- ✓ **- facteurs de risque de rechute**
 - Taux de lymphocyte bas en début de traitement par ribavirine
 - VHE détectable dans le sérum à M1
 - Réduction de dose de riba du fait d'une mauvaise tolérance
 - **VHE dans les selles en fin de traitement +++)**

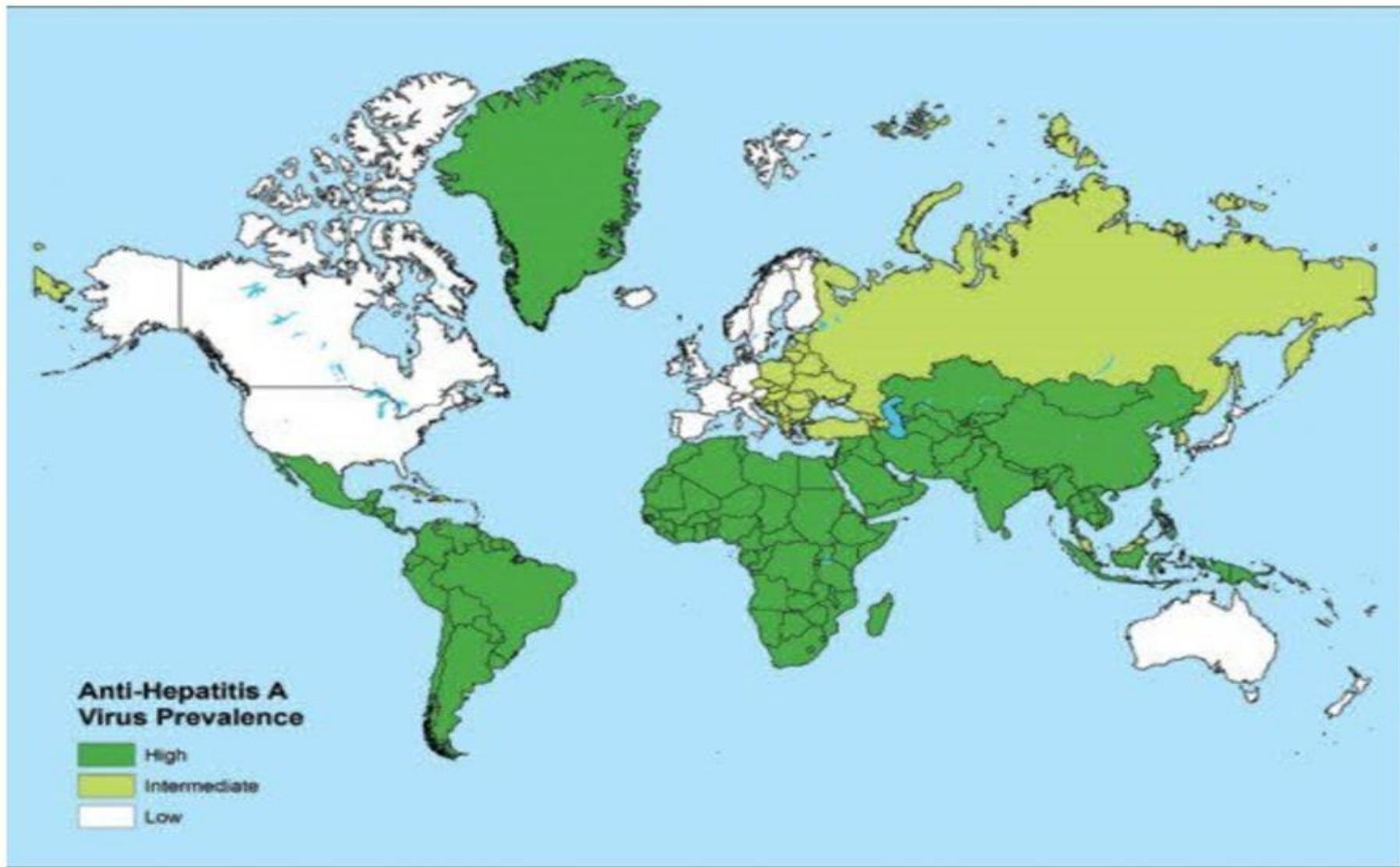
Original Article

Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients

Nassim Kamar, M.D., Ph.D., Jacques Izopet, Pharm.D., Ph.D., Simona Tripon, M.D.,
Michael Bismuth, M.D., Sophie Hillaire, M.D., Jérôme Dumortier, M.D., Ph.D., Sylvie
Radenne, M.D., Audrey Coilly, M.D., Valérie Garrigue, M.D., Louis D'Alteroche, M.D.,
Matthias Buchler, M.D., Ph.D., Lionel Couzi, M.D., Ph.D., Pascal Lebray, M.D.,
Sebastien Dharancy, M.D., Ph.D., Anne Minello, M.D., Maryvonne Hourmant, M.D.,
Ph.D., Anne-Marie Roque-Afonso, M.D., Ph.D., Florence Abravanel, Pharm.D., Ph.D.,
Stanislas Pol, M.D., Ph.D., Lionel Rostaing, M.D., Ph.D., and Vincent Mallet, M.D.,
Ph.D.

N Engl J Med
Volume 370(12):1111-1120
March 20, 2014

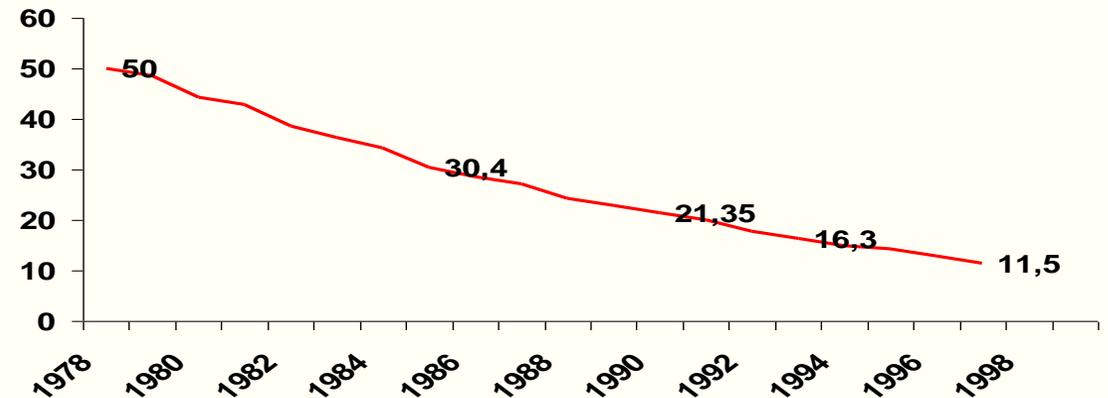
HÉPATITE A



<http://wwwn.cdc.gov/travel/image.ashx?i=255>

Hépatite A : Épidémiologie

- **Anti-HAV :**
 - 20 ans : 11.5%
 - 50 ans : 50-60%
- **Transmission : oro-fecale**
 - Aliments/eaux souillés
- **Dépend du niveau d'hygiène**
 - Hygiène des mains++
- **France : voyages en zone d'endémie**
- **Formes graves chez les sujets âgés**



Diagnostic et clinique

- ✓ **Diagnostic Ac anti-HAV IgM (3 mois)**
- ✓ **Élimination du virus dans les selles**
- ✓ **Clinique :**
 - **Hépatite A :**
 - **la plus symptomatique des hépatites :**
 - **Phase pré ictérique :** asthénie, céphalée, anorexie, nausée, douleurs abdominales, Fièvre, Sd pseudo-grippal(arthralgies++), urticaire+
 - **Ictère :** maximum en 5 à 10 jours(durée 2 à 6 semaines), possibilité de forme prolongée
- ✓ **Aucun traitement sauf « épargne » hépatique**
 - Pas de paracétamol ou alcool...etc
- ✓ **Hépatite fulminante: 1°/°°**

Prévention

- ✓ **HAVRIX (SKB): 1440 µg /VAQTA (Merck)/AVAXIM**
- ✓ **1 injection**
- ✓ **Rappel : 6-18 mois puis 10 ans (?)**
- ✓ **Forme enfant**
- ✓ **TWINRIX : association hepatiteB et hepatite A**
- ✓ **Indications : Voyageurs, Militaires, Chaîne alimentaire, Garderie**