

UE 2.5 Processus inflammatoires et infectieux

Hépatites virales diagnostic et traitement

Dr. Alexie Bosch

OBJECTIF

- Objectif 1
- Objectif 2

PLAN

- Point 1
- Point 2

CONNAISSANCES ANTERIEURES

Phase pré ictérique :

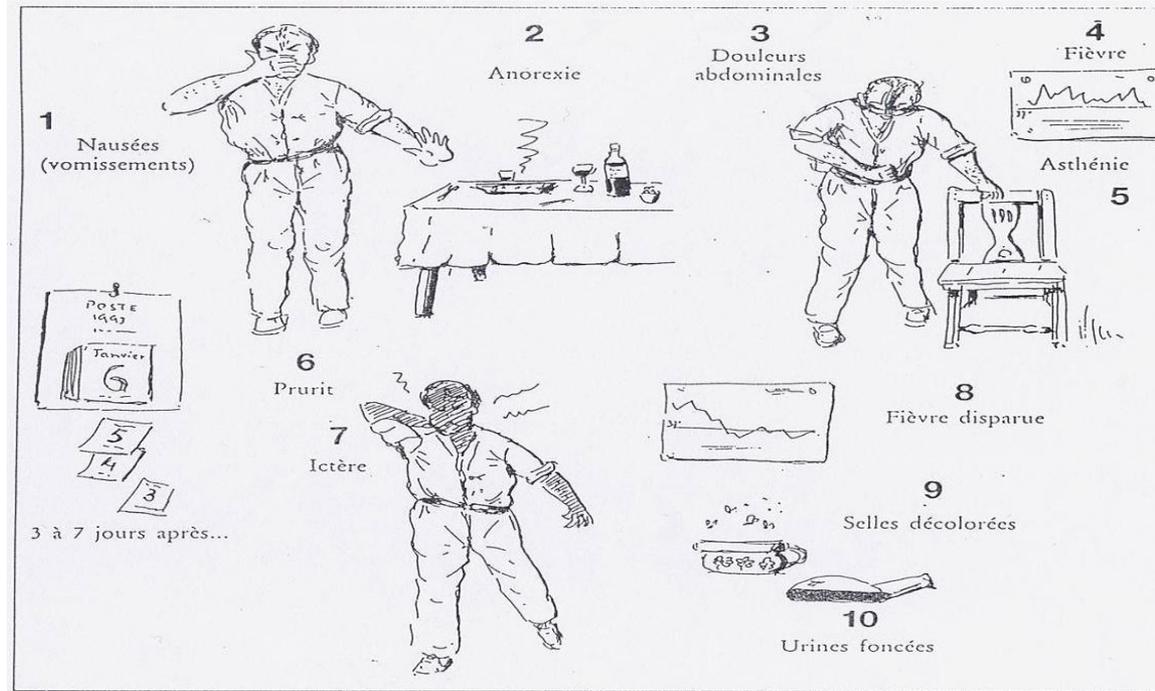
5 à 15 j

Sd pseudo grippal

Phase ictérique :

2 à 6 semaines

- Ictère d'installation progressive
- Plus de fièvre
- Urines foncées, selles claires
- Prurit inconstant



Biologiquement :

- Cytolyse = augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) dès la phase pré-ictérique
 - **Importante +++ > 20 Normale** (de 10 à 100 Normale avec Alat > Asat)
- Cholestase (GGT-PAL) modérée et bilirubine totale ↑ (Bili. Conjuguée)

HÉPATITES VIRALES AIGUËS : ÉVOLUTION

↓
**Guérison sans
séquelle.**

↘ **Passage chronicité (VHB,
VHC , Delta) :**
= Pas de guérison à 6 mois

Formes graves :

Hépatite aigue sévère: TP < 50 % sans trouble de la conscience

Hépatite aigue grave: TP < 50 % avec trouble de la conscience allant du simple ralentissement idéo moteur au coma profond

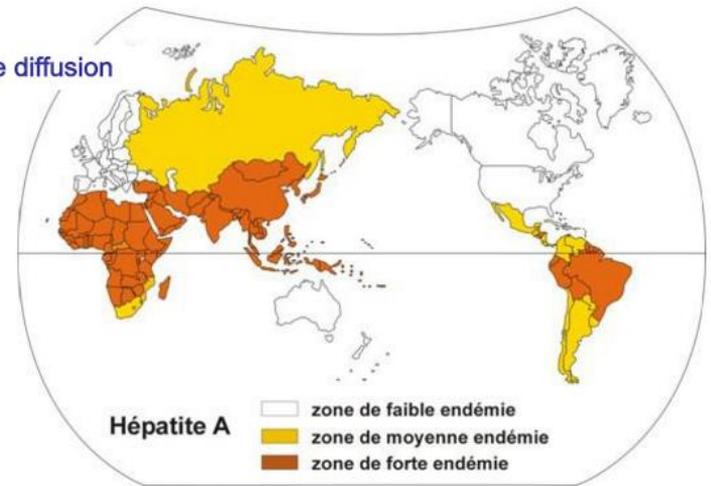
Hépatite fulminante: intervalle ictère – encéphalopathie < 2 semaines
1% si VHB, 1 à 5 % si VHB + Delta, 0,1% si VHA, < 0,1 % si VHC, jusqu'à 5 % si VHE

HÉPATITES VIRALES: GÉNÉRALITÉS

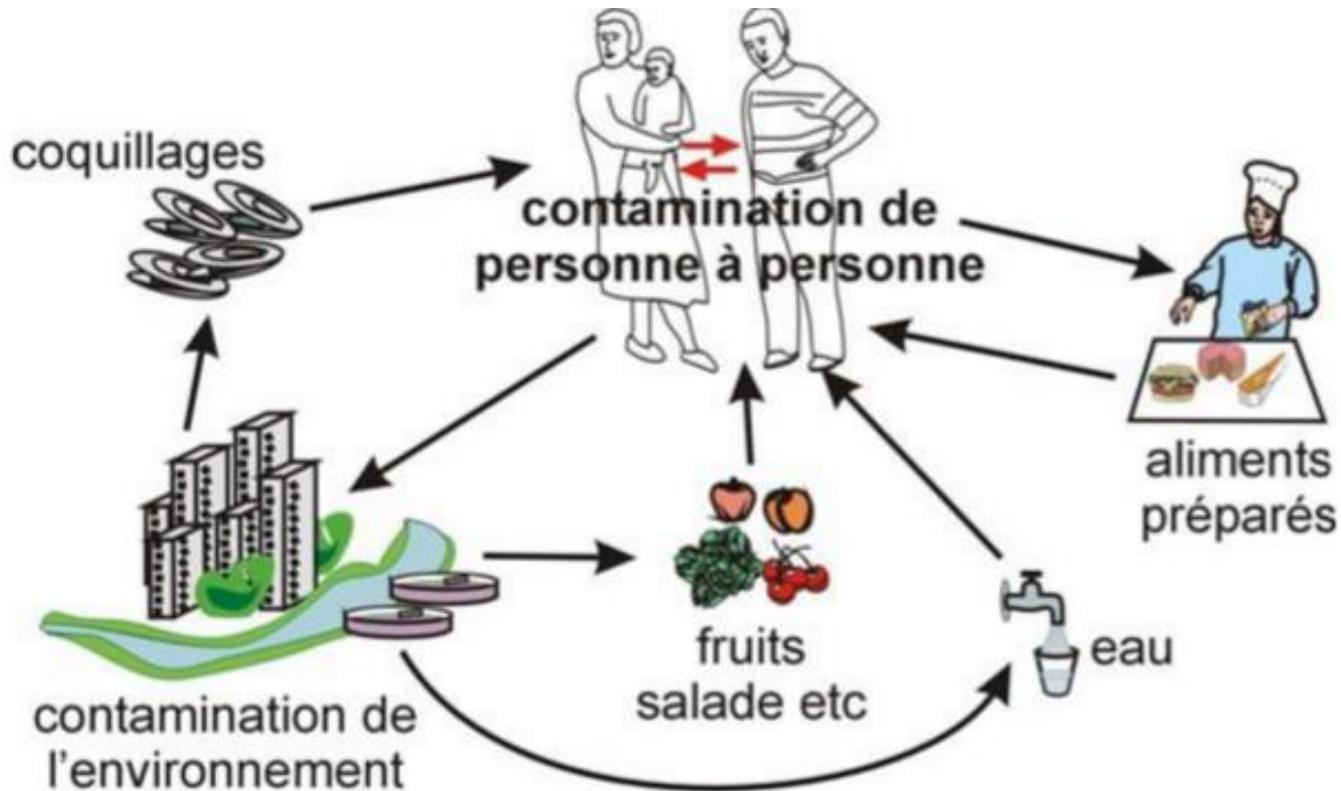
Virus	Voies de transmission	Incubation	Formes symptomatiques	Passage à la chronicité	vaccin
Hépatite A. VHA	Oro-fécale	2-6 sem.	Enfants: ≈ 20% Adultes: ≈ 70%	Non	Oui
Hépatite B. VHB	Sanguine Sexuelle Mère-enfant (orale si forme aiguë)	4 à 28 sem.	10 à 25%	Oui Adultes: 5 à 10% NNés : 90%	Oui
Hépatite C. VHC	sanguine	4 à 28 sem.	10%	Oui ≈80%	Non
Hépatite D ou delta.	Sanguine sexuelle	4 à 12 sem	50%	Oui	Vaccin hép.B
Hépatite E. VHE	Oro-fécale	4 à 8 sem	10%	Non (sauf ID)	Non

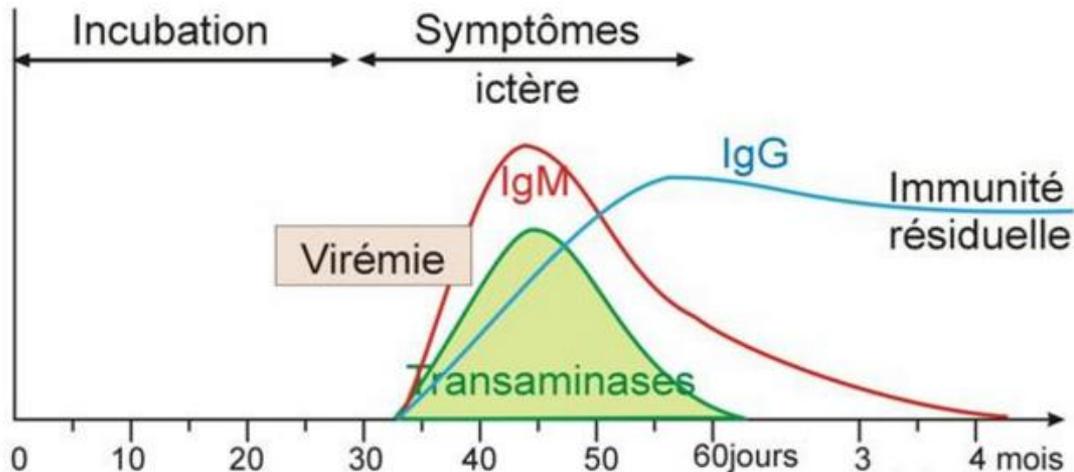
- L'homme est le seul hôte naturel
- Endémique dans les pays en voie de développement
- Séroprévalence en France : 20 %
- Groupes à risque:
 - Accru d'exposition: voyageurs, homosexuels masculins, usagers de drogue, exposition professionnelle: station d'épuration, crèche, professionnels de santé....
 - Accru de conséquences défavorables: cirrhose, hépatite chronique, VIH

• Zone de diffusion



- Virus non enveloppé
Très résistant à la chaleur, à l'éther et aux doses de chlore utilisées pour la chloration habituelle des eaux de boissons



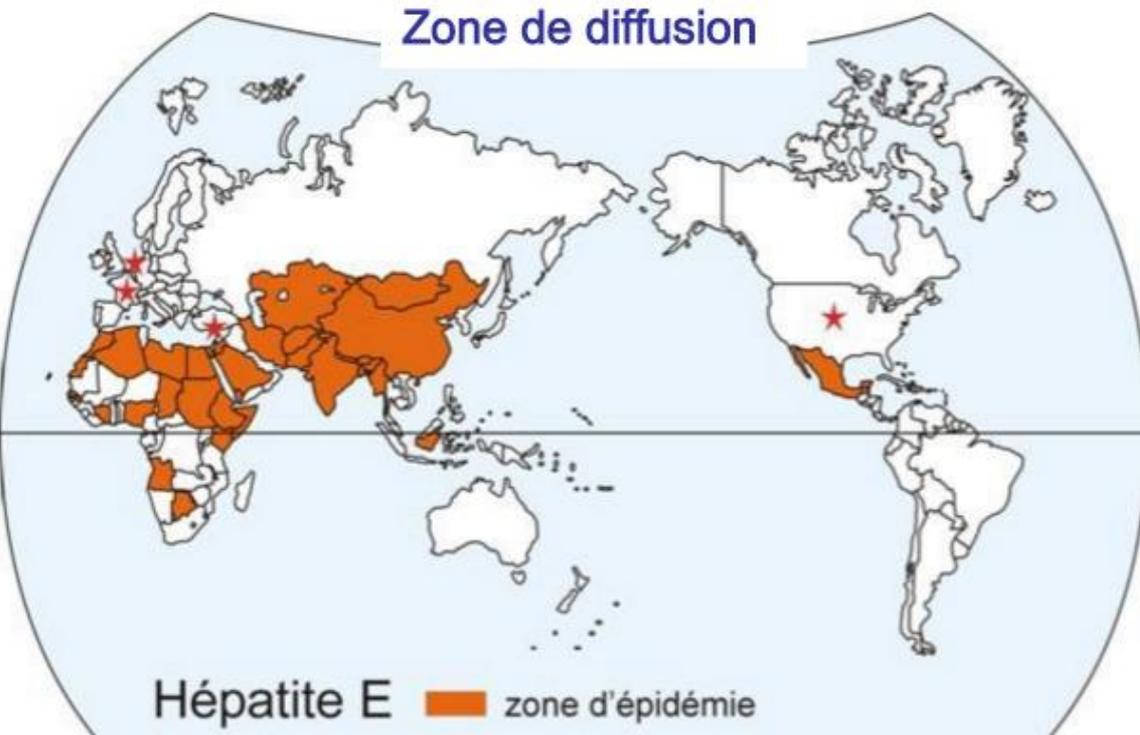


Incubation en moyenne de 30 j
 L'excrétion du virus est maximale
 1 à 2 semaines avant l'ictère

Dg: IgM anti VHA

L'expression clinique est influencée par l'âge du sujet:

Groupes d'âge	< 6 ans	6-14 ans	15-39 ans	40 ans
Formes ictériques	< 10%	40% - 50%	70% - 80%	
Mortalité	0,1 %		0,3 %	2,1 %



Génotype 1 et 2 :

- Pays en voie de développement,
- Contamination par eaux de boissons
- Épidémie

Génotype 3 et 4 :

- Pays industrialisés
- Cas sporadiques
- Ingestion de viande contaminée
- (porc ++)
- Age moyen 54 ans, plutôt les hommes

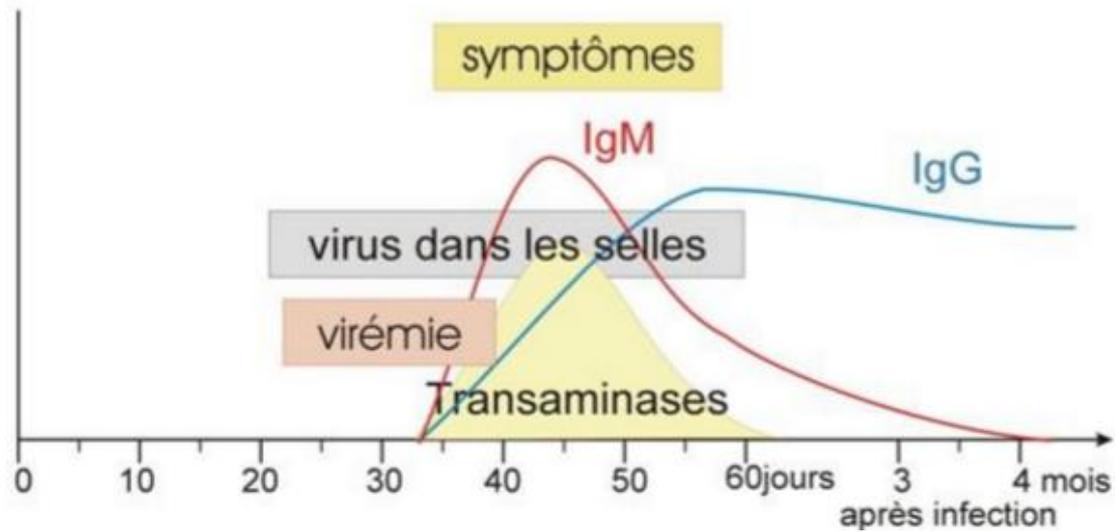
Transmission de personne à personne faible : peu de cas secondaires



Transmission materno fœtale par passage transplacentaire au 3^e trimestre

Plus de formes graves chez la Femme enceinte: 40 % de fulminante

Résistant mais supporte mal les cycles de congélation-décongélation



Incubation 30 à 40 j
1/3 de manifestations cliniques
2/3 asymptomatiques

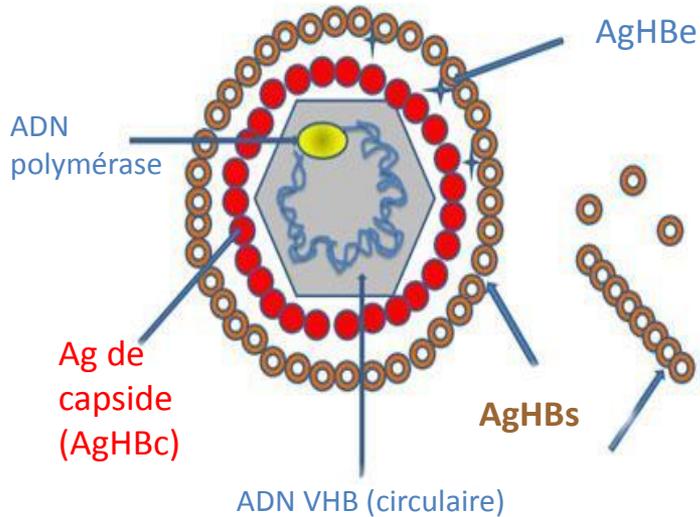
Dg:

PCR sang et selles + sérologie avec recherche IgM

IgM : spécificité 100%, sensibilité 82 à 90 %

Comparaison des 2 virus à transmission entérale

	HAV	HEV
Fréquence chez l'adulte	faible	élevée
diffusion familiale	élevée(35%)	faible
Mortalité	faible <0,02%	non négligeable 2-3%
mortalité chez la femme enceinte	faible	très élevé (20%)*

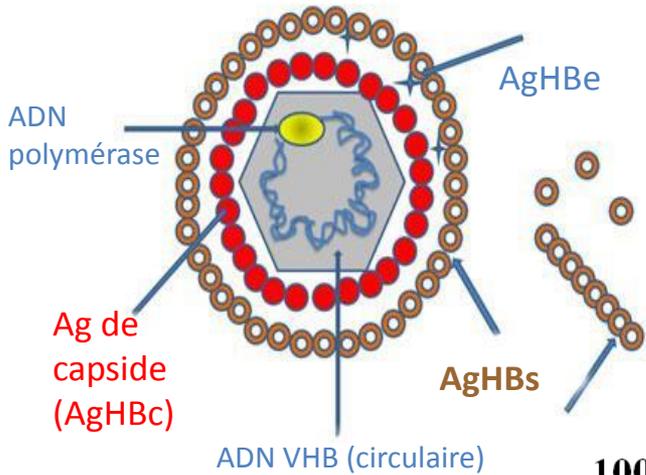


Structure :

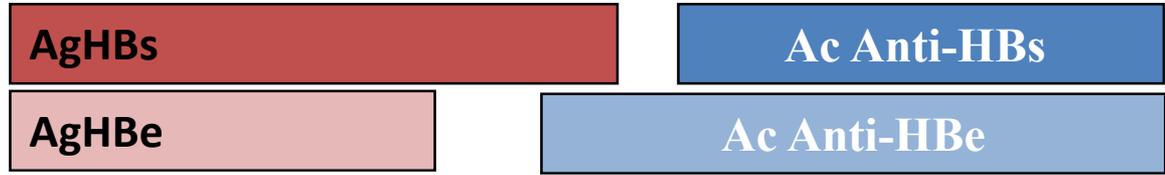
Génome: ADN circulaire partiellement double brin
 ⇒ Intégration dans le génome sous forme d'ADN
 ccc
 Entouré d'une capside et d'une enveloppe
 Particulièrement résistant: 7 jours dans
 l'environnement

Mode de transmission :

- Sexuelle dans 35 % des cas
- Contact familial 4 % (rasoir, brosse à dent...)
- Drogues IV 26 %
- Personnel de santé
- Hémodialysé
- Inconnue dans 31 % des cas
- Transmission mère enfant au moment de l'accouchement (pas de CI à l'allaitement)

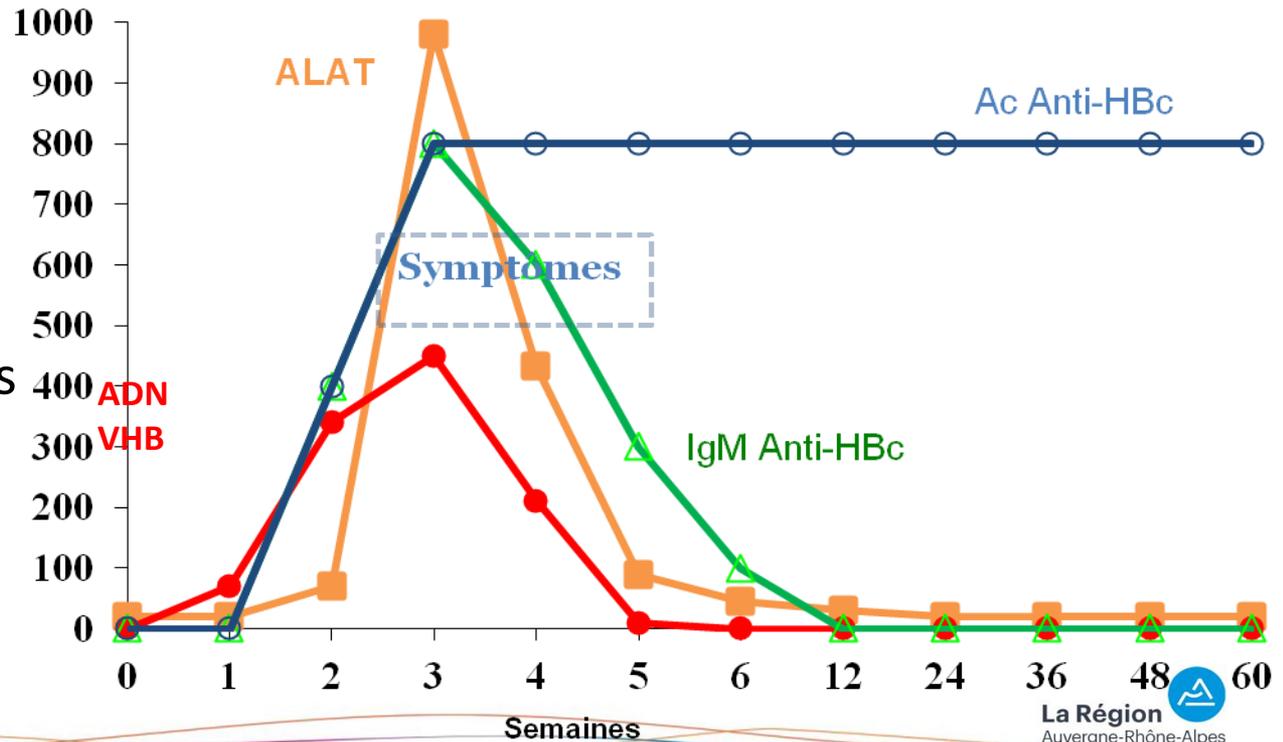


Hépatite virale B aiguë



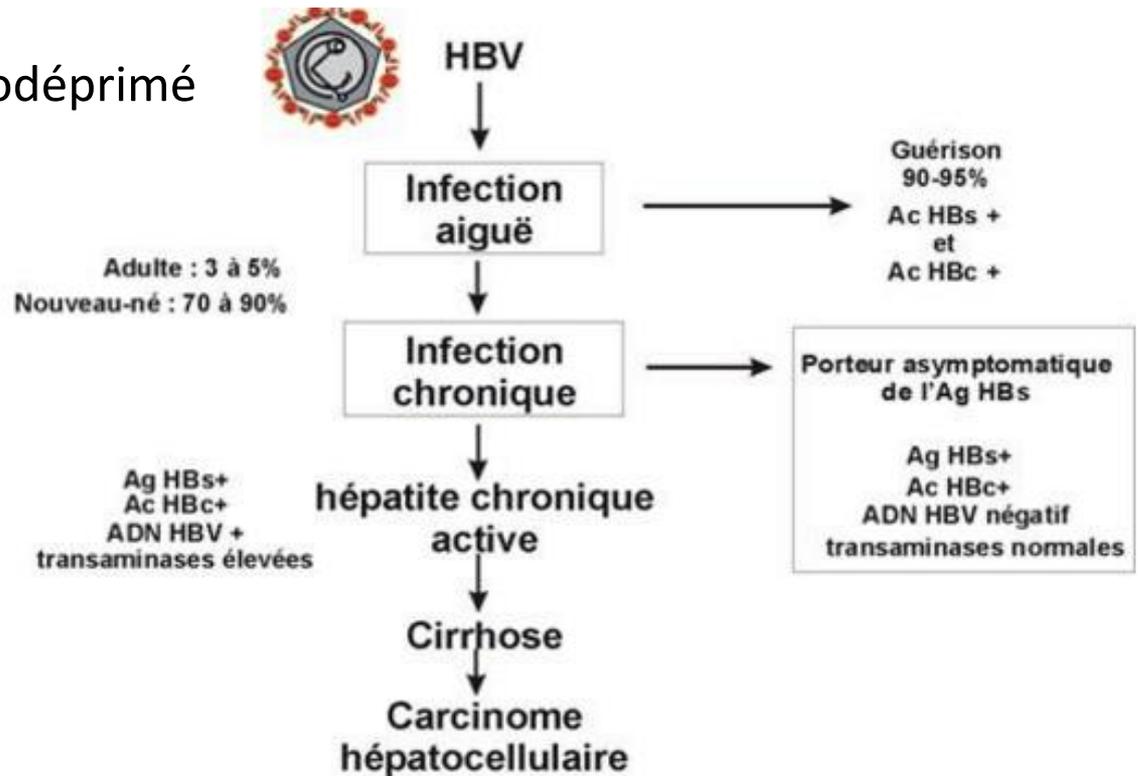
Incubation : 60 à 90 j

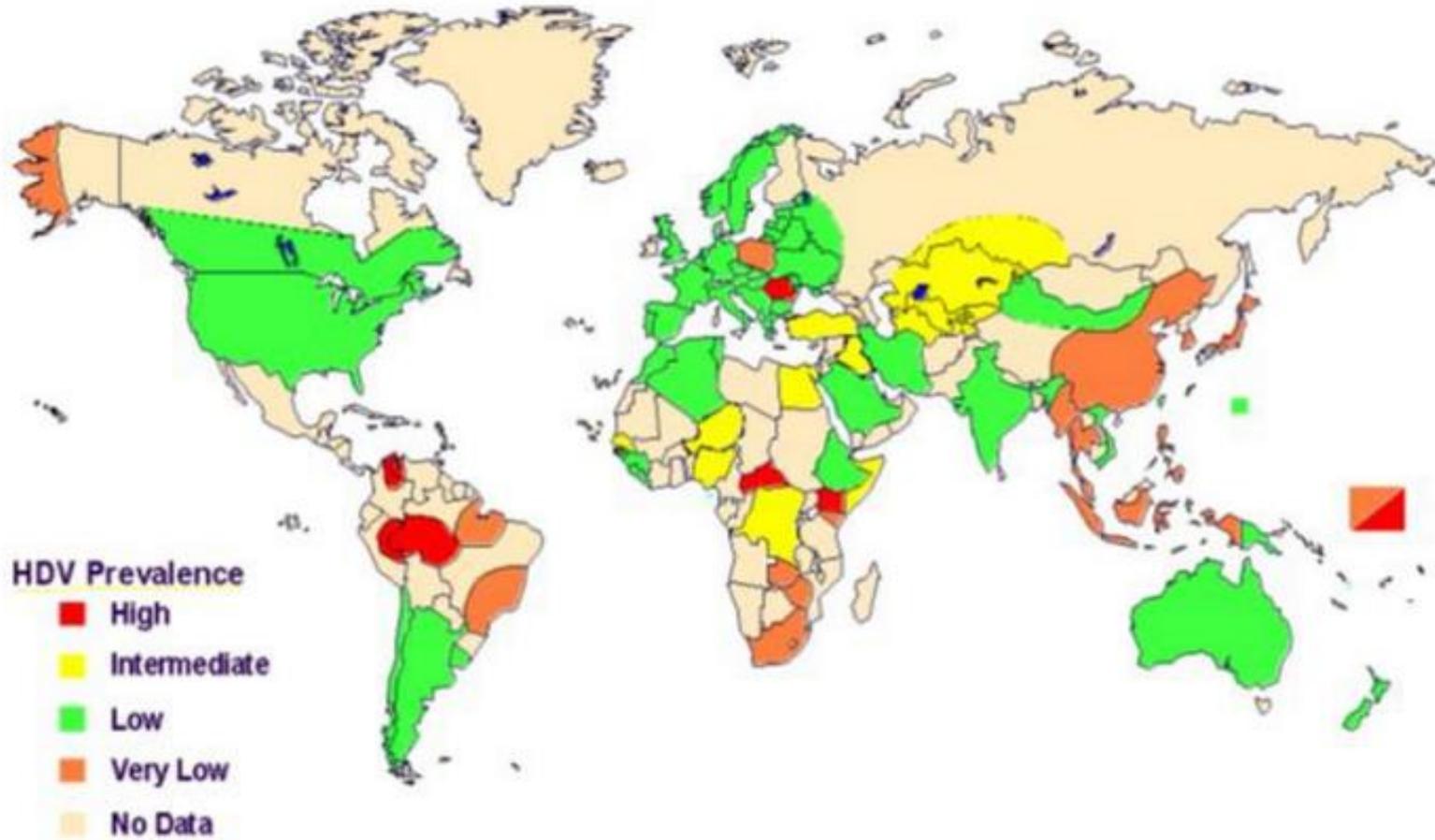
Formes symptomatiques (ictère) : 20 %



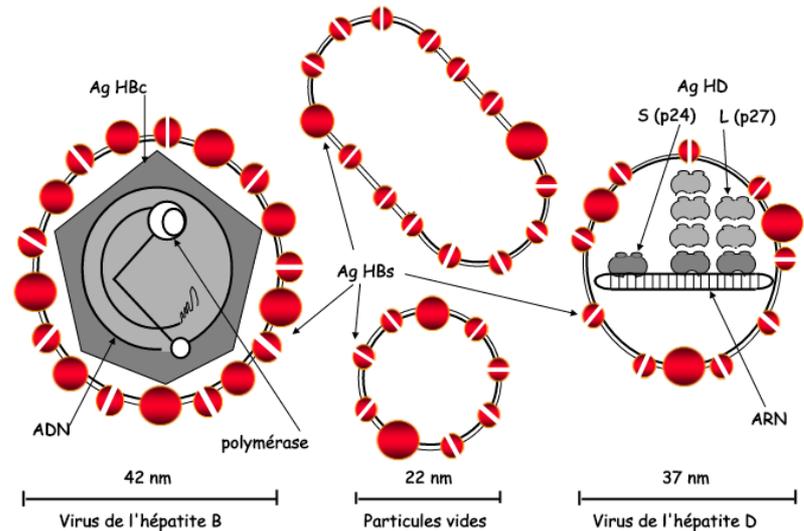
Le passage à la chronicité dépend de l'âge au moment de l'infection :

- 70 à 90 % des NN nés de mères infectées
- 20 à 30 % si < 5 ans
- 5 à 10 % chez immunocompétent < 50 ans
- 30 % si > 50 ans
- 30 à 100 % chez l'immunodéprimé





En France: La prévalence du VHD est de 3,6 % des patients VHB +, la majorité sont des migrants originaires d'Afrique (70 %) et Europe de l'est (12 %)

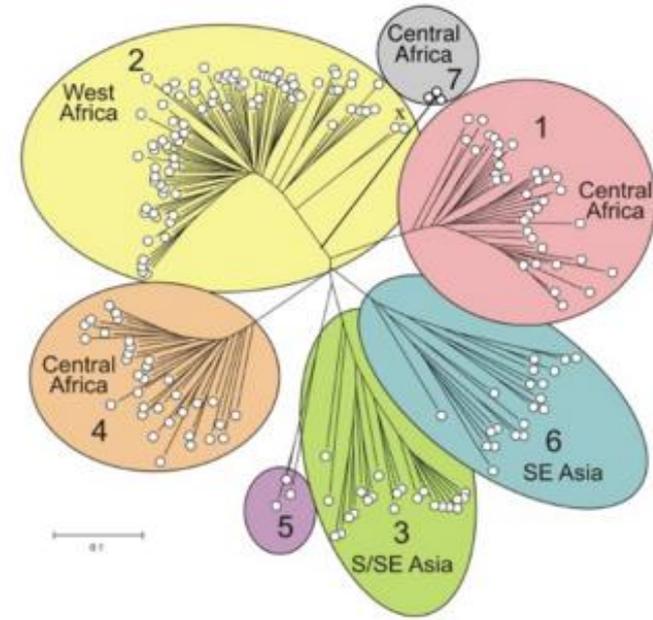


- Petit virus à ARN défectif: incapable de se répliquer de manière autonome
- N'infecte que des patient porteur du VHB
- Soit les virus sont acquis de façon simultanée soit de façon successive
- Si infection simultanée: risque d'hépatite aigue sévère élevée (5 à 10 % de fulminante) mais passage à la chronicité plus faible : 10 à 30 %
- Si infection successive, passage à la chronicité du VHD est fréquent : 60 à 90 %
- Les patients co-infectés évoluent plus rapidement vers la cirrhose

Prévention: vaccination VHB

VHC

- Virus à ARN
- Résistant dans l'environnement
- 6 génotypes différents => importance pour le TTT
- Génotypes 1,2 et 3 sont les plus fréquents dans les pays industrialisés



Mode de transmission :

➔ Vecteur: sang

- Drogue IV dans 70 % des cas (partage de matériel: cuillère, filtre, eau, coton)
- Transfusion sanguine avant 1991
- Non déterminée dans 30 % des cas
- Nosocomiales: hémodialyse, soins dentaires, acupuncture, tatouage, piercing
- Sexuelle: extrêmement faible pour les couples hétérosexuels stables, augmenté si VIH, rapports traumatiques ou pendant les menstruations

Risque nul: urine, sperme, sécrétion vaginale, moustiques

Diagnostic sérologique et virologique

	VHA	VHB	VHC	delta	VHE
Virus	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Marqueurs hépatite aiguë	IgM antiVHA +	AgHBs + IgM anti-HBc + Anti-HBs négatif	ARN VHC+ (Ac VHC + plus tardif)	AgHBs+ IgM anti-VHD	IgM anti-VHE

Autres virus responsables d'hépatite aiguë : EBV, CMV, HSV, VZV, arbovirose

PEC HÉPATITE VIRALE AIGUE

Rechercher des signes de gravité :

encéphalopathie hépatique, baisse du TP < 50 % => si signe de gravité => hospitalisation dans un centre de transplantation hépatique

➔ Pour les formes graves: transplantation hépatique en super urgence (priorité nationale pour 48H)

Rechercher des critères d'hospitalisation :

Age < 15 ans ou > 40 ans, Consommation de plus de 3g de paracétamol dans les jours précédents, TP < 50 %, Bilirubine totale > 150 , Créatinine > 100, Grossesse ou post partum, Cirrhose, cardiopathie, insuffisance rénale chronique, VIH

Le TTT est symptomatique :

- Repos, arrêt de travail
- Arrêt des médicaments hépatotoxiques, de l'alcool, **CI du paracétamol**
- Enquête familiale, prévention de la dissémination
- Surveillance: clinique, TP et facteur V : s'assurer de la bonne évolution

PEC SPÉCIFIQUE HÉPATITE A AIGUE

- Prévention de la dissémination: lavage des mains
- Isolement contact si hospitalisation
- Vaccination autour du cas index : 1 injection à J0 puis à 6-12 mois dans un délai au maximum de 15j après le contage (non remboursé)
- Prévention +++: vaccination des populations à risques

PEC SPÉCIFIQUE VHB

Pas de TTT des hépatites aigues sauf si fulminante et objectif de transplantation

Dépistage et vaccination de l'entourage

Recherche des autres IST, dépistage VIH et VHC systématiques

Education des patients: risques de transmission

Prévention :

Vaccination recommandé chez l'enfant : 1 injection à 2, 4 et 11 mois (vaccin hexavalent)

Rattrapage de la vaccination: 3 injections J0, M1, M6

4 à 10% de non répondeurs (6 injections au maximum)

Recherche Ag HBs chez les femmes enceintes au 6^e mois de grossesse :

⇒ Si CV élevée: TTT anti viral au 3^e trimestre

⇒ Sérovaccination des NN à la naissance systématique

⇒ Ig anti HBs dans les 72H

PEC SPÉCIFIQUE VHC

Il faut traiter les hépatites aiguës virales C car:

- Le passage à la chronicité est élevé
- Les hépatites C aiguës répondent bien au TTT

Éducation du patient: risque de transmission

PEC globale : prévention des comportements à risque, TTT de substitution, PEC addictologique....

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES

Définitions :

Après une hépatite aigue, pas de guérison à 6 mois :

Persistance Ag HBs

Persistance de l'ARN VHC

Mais le plus souvent:

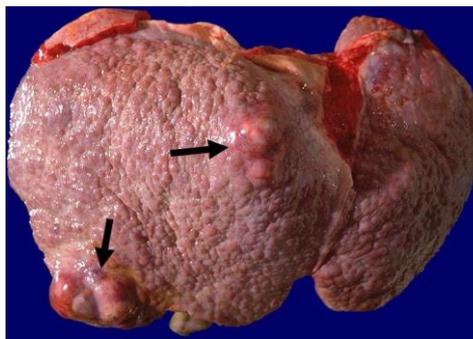
- Découverte fortuite (bilan santé...)
- Bilan cirrhose.

Causes : **VHB (10%)** , **VHC (80%)** ou B-delta...

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES : DIAGNOSTIC

	VHB	VHC	B+delta
Transaminases	Normales ou ↑	Normales ou ↑	Normales ou ↑
Marqueurs sérologiques	AgHBs + AcHBc+ AcHBs négatif Plus d'IgMHBc AgHBe+ (sauvage) ou Anti-HBe+ (mutant)	AcVHC+	Marqueurs VHB chroniques + Ac VHD+
Marqueurs virologiques	ADN VHB + (sang)	ARN VHC+ (sang)	ARN delta + (sang)

Risque des hépatites virales chroniques



Cancer primitif du foie (CHC)



Cirrhose

Diagnostic clinique d'une cirrhose

- Soit asymptomatique
- Soit hépatomégalie à bord inf tranchant
- Signes d'hypertension portale (ascite+++
splénomégalie, circulation veineuse collatérale abdominale)
- Signes d'insuffisance hépatique (ictère, angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs, hippocratisme digital, asterixis...)



CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Sujet à risque : cirrhotique +++ et VHB ou VHC chronique

Fréquence : 2 à 6% /an si cirrhose

Mortalité élevée: 95 % à 5 ans, survie médiane = 4 mois si tumeur avancée symptomatique

→ **Importance d'un dépistage précoce +++**

- **écho abdominale (+/- avec contraste =**



- TDM ou IRM hépatique

→ nodule hypervasculaire au temps artériel et « lavage » au temps portal

+

- Dosage de **l'αfoetoprotéine +++**

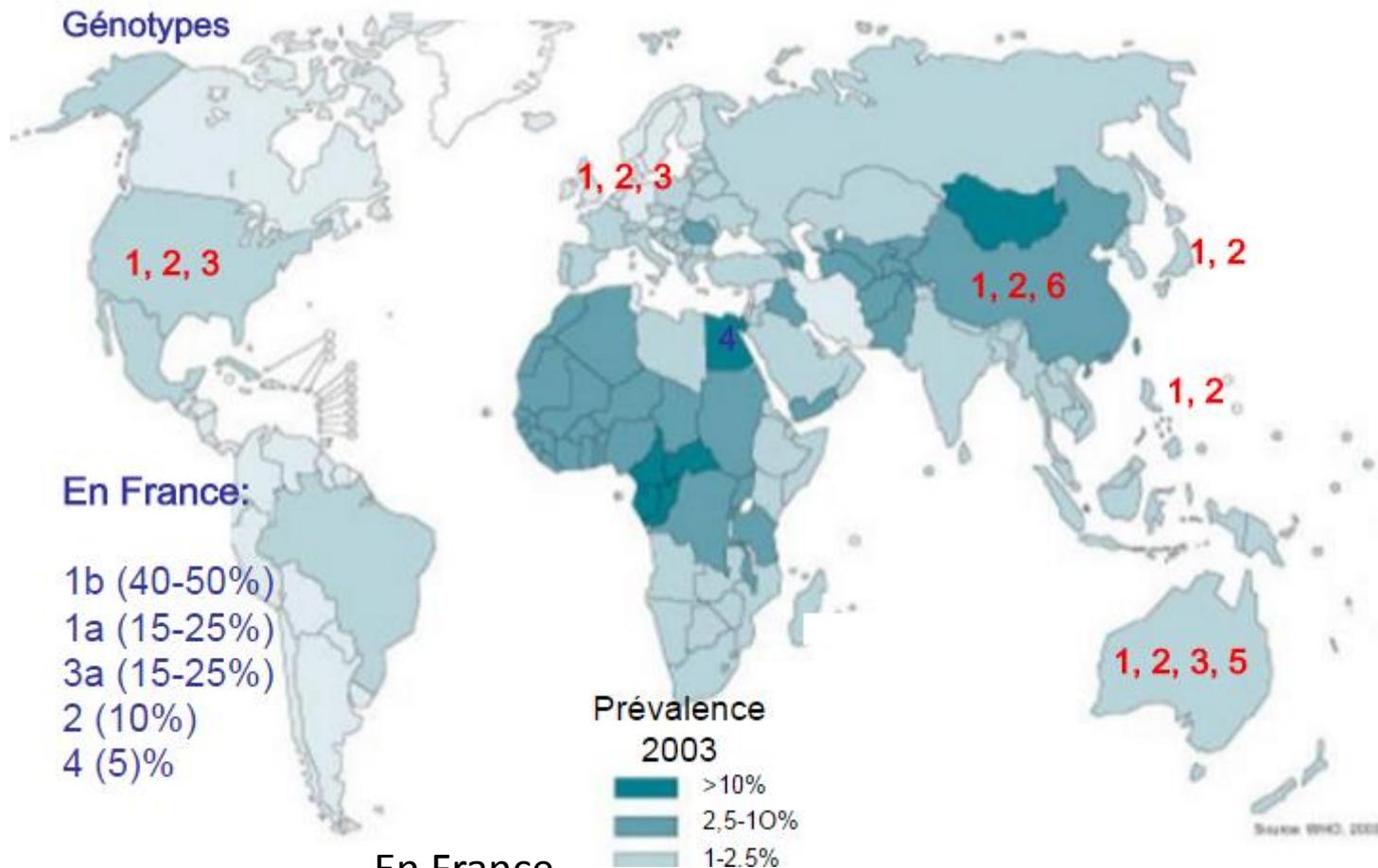
(↑ dans 70% des cas)

Tous les 6 mois

Grace au dépistage on détecte les CHC au stade curable dans 75 % des cas

Traitement de l'hépatite chronique C

ÉPIDÉMIOLOGIE VHC



En France

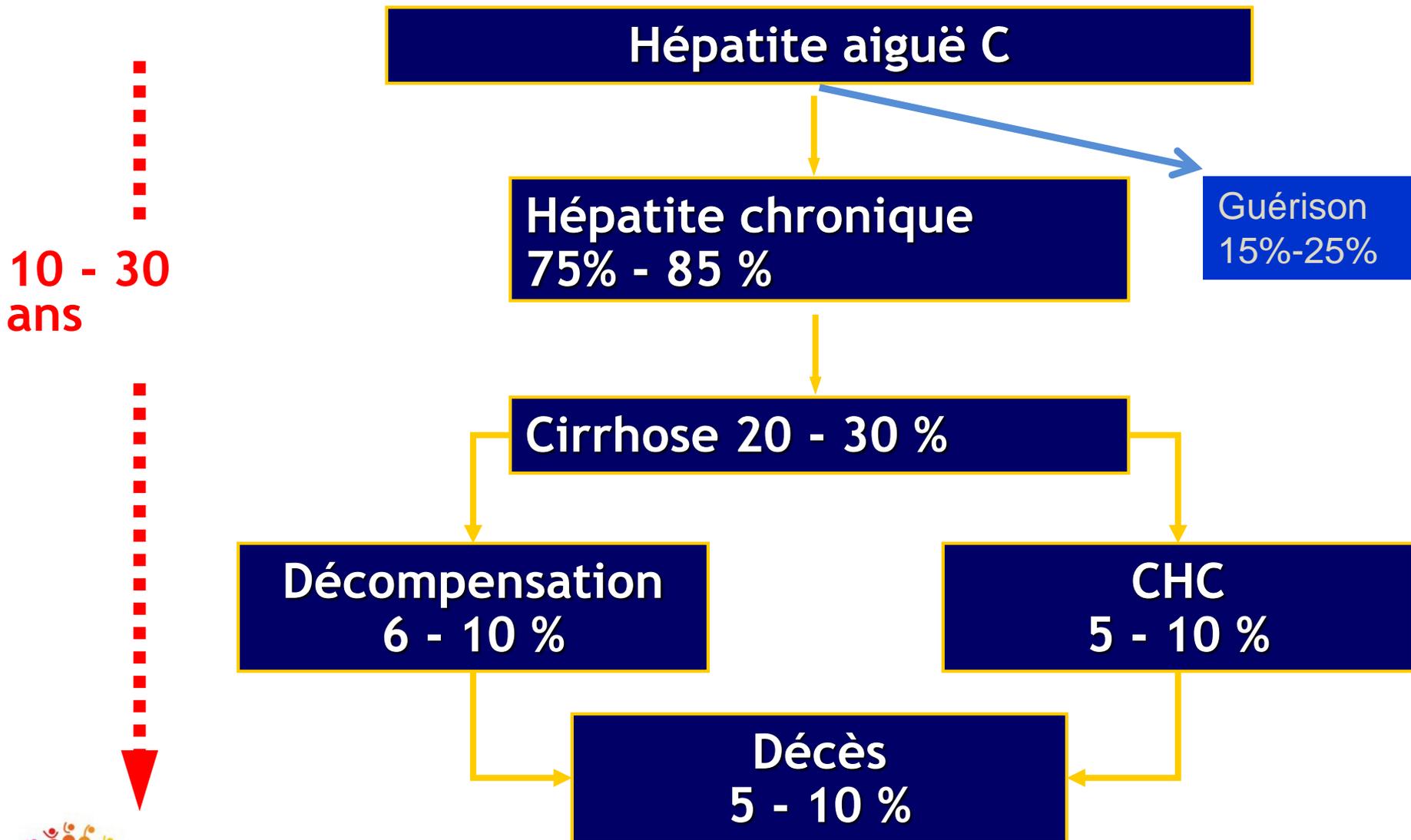
Prévalence ARN VHC: 0,53 %

Soit 230 000 personnes

5 000 nouveaux cas /an, 70% sont des usagers de drogues

43 % ignorent leur statut

HISTOIRE NATURELLE DE L'HÉPATITE C



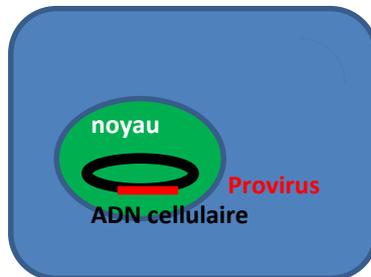
OBJECTIF DU TTT ANTI VIRAL

Éradiquer l'infection virale (= disparition de la virémie VHC = perte de ARN du VHC dans le sang) = **TTT curatif**

Obtenir **réponse virologique soutenue (RVS)** = disparition de la virémie VHC au moins 6 mois après l'arrêt des traitements antiviraux

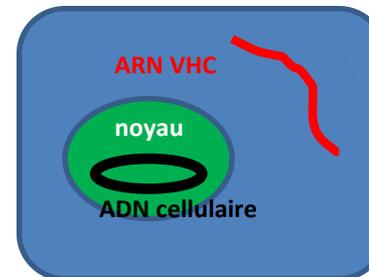
➔ **Réponse virologique soutenue = guérison.**

VIH=virus intégré
ds le noyau cellulaire



Lymphocyte

VHC =virus cytoplasmique

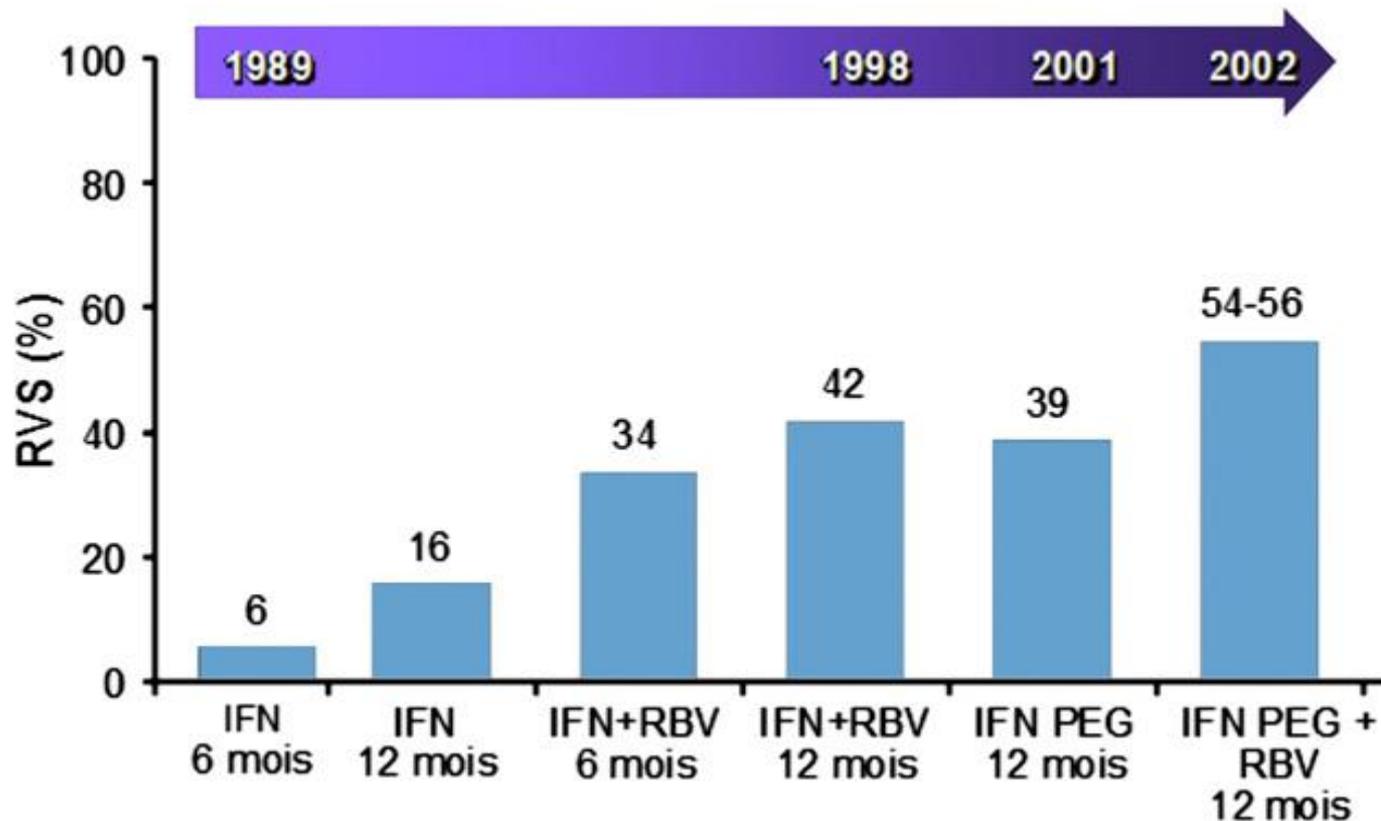


Hépatocyte

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE JUSQU'EN 2011

Traitement classique= « **Bithérapie Pégylée** »

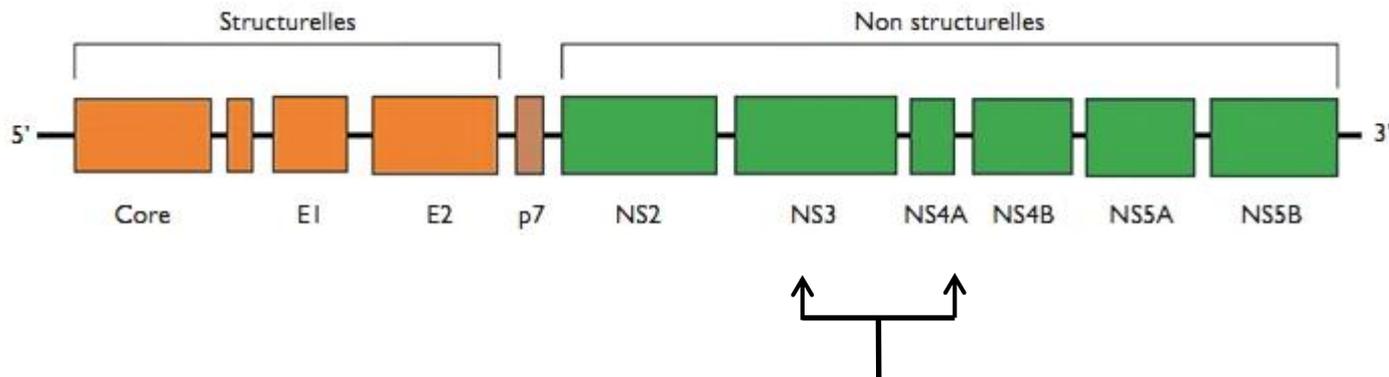
→ Interféron pégylé(Peg-IFN) et ribavirine(RBV) pdt 6 à 12 mois





LA RÉVOLUTION EN MARCHÉ ...2014-2015 NOUVELLES MOLÉCULES ...

Structure simplifiée de l'ARN du VHC → polyprotéine (10 peptides)



Inhibiteur de protéase NS3/NS4a du VHC : « **Previr** »

Télaprevir = **INCIVO®**

Bocéprevir = **VICTRELIS®**

Simeprevir = **OLYSIO®**

Faldaprevir (BI 201335)

Grazoprevir (MK-5172)

Asunaprevir (BMS-650032)

Danoprevir (RG-7227)

MOLÉCULES VHC... DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES...



Inhibiteur de protéase NS3/NS4a du VHC : « **Previr** »

Télaprevir = INCIVO®

Bocéprevir = VICTRELIS®

Simeprevir = OLYSIO®

Faldaprevir (BI 201335)

Grazoprevir (MK-5172)

Asunaprevir (BMS-650032)

Danoprevir (RG-7227)

Inhibiteur de NS5A : « **Asvir** »

Daclatasvir (BMS-790052)

Ledipasvir (GS-5885)

Ombitasvir (ABT-267)

Elbasvir (MK-8742)

GS-5816

MOLÉCULES VHC... DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES...



Inhibiteur de protéase NS3/NS4a du VHC : « **Previr** »

Télaprevir = INCIVO®

Bocéprevir = VICTRELIS®

Simeprevir = OLYSIO®

Faldaprevir (BI 201335)

Grazoprevir (MK-5172)

Asunaprevir (BMS-650032)

Danoprevir (RG-7227)

Inhibiteur de NS5B: « **Buvir** »

1) Nucléos(t)idiques.

- Sofosbuvir=SOVALDI®

2) Non nucléosidiques

- Dasabuvir (ABT-333)

- GS-9669

Inhibiteur de NS5A : « **Asvir** »

Daclatasvir (BMS-790052)

Ledipasvir (GS-5885)

Ombitasvir (ABT-267)

Elbasvir (MK-8742)

GS-5816



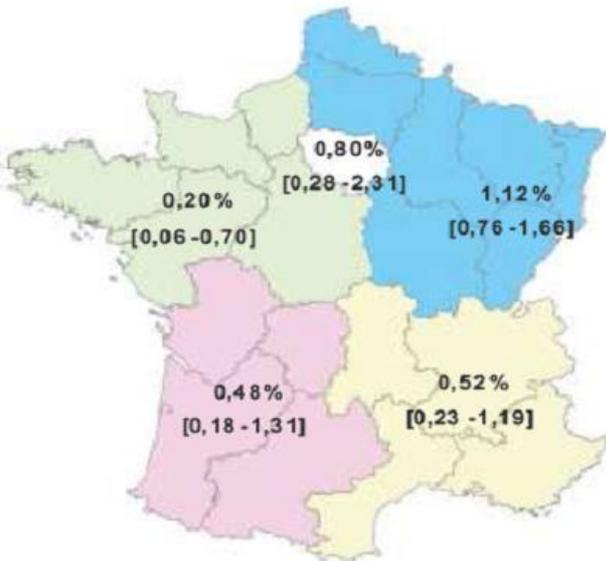
Résultats excellents :

- Très bonne tolérance
- Courte durée : 12 semaines
- Taux d'éradication virale > 90 %

Limites des nouveaux TTT : Le coût ...

Traitement de l'Hépatite chronique B

UN PETIT RAPPEL : HÉPATITE B CHRONIQUE

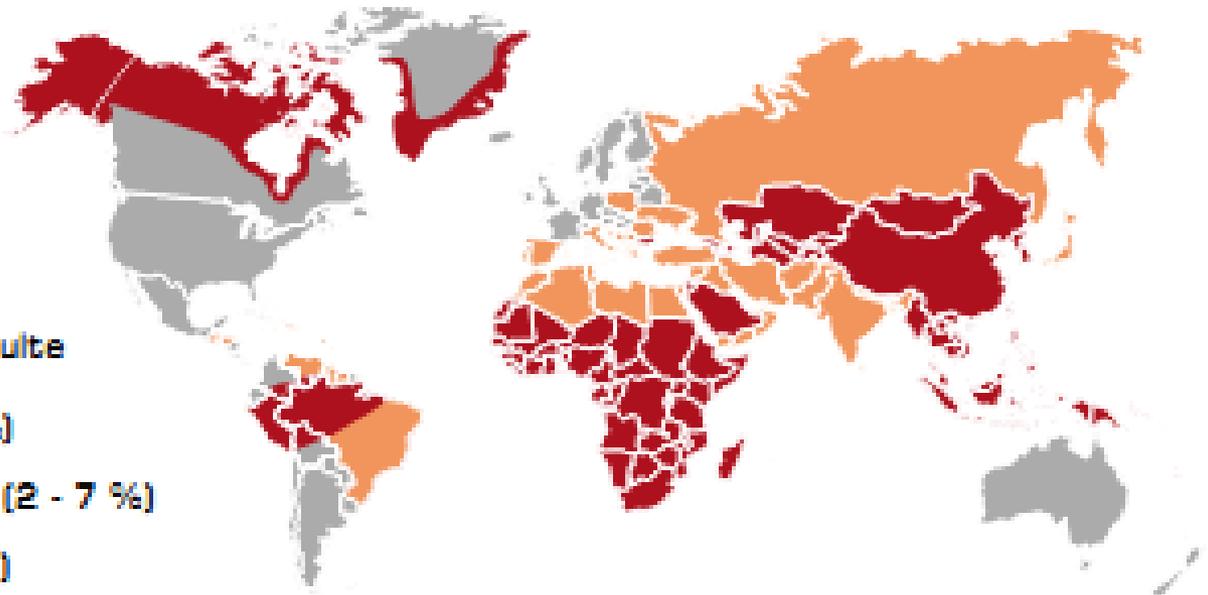
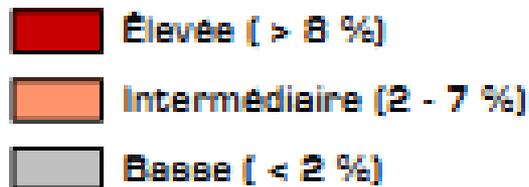


- Prévalence 2004 en France :
 - 0.65 % (IC 95%: 0.45-0.93) population
 - Soit **280 000 personnes** : IC 95% (**179 000 à 382 000**)
 - 55% ignorent leur statut**
 - 1500 décès par an
- Prévalence mondiale : 300 millions d'hépatites B chronique

Carte de prévalence de l'hépatite B

Source : OMS 2005

Prévalence chez l'adulte



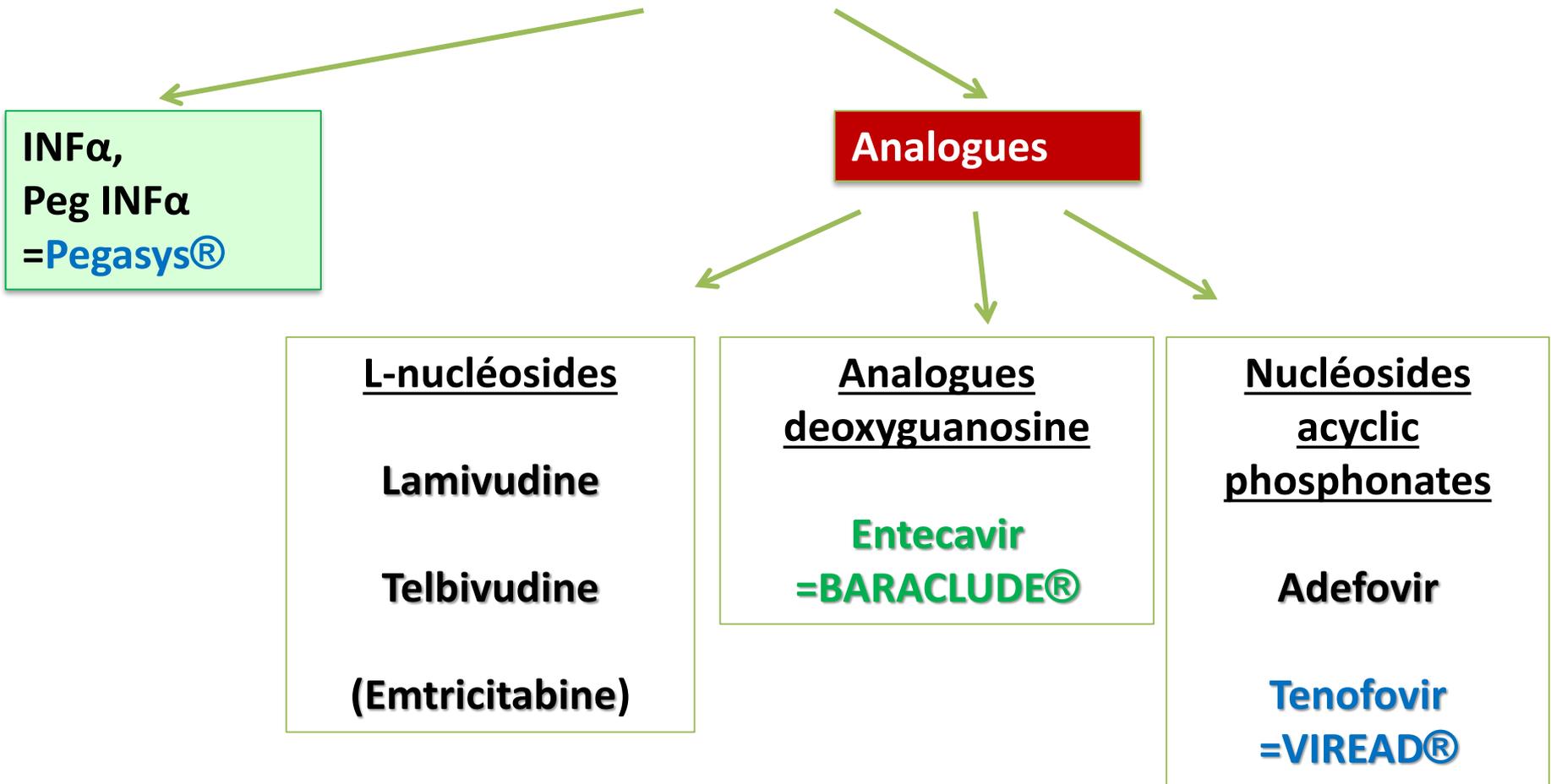
OBJECTIFS DU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE CHRONIQUE B ET ÉVALUATION PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Objectifs thérapeutiques :

- Améliorer la survie et la qualité de vie des patients en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose ou le CHC et le décès.
- Cet objectif peut être atteint si une **virosuppression** est obtenue de façon prolongée => le traitement n'est pas curatif

Virosuppression = Négativation de la Charge virale VHB dans le sang

LES THÉRAPEUTIQUES DISPONIBLES



TTT DES CO-INFECTÉS VHB/VHD

- Malheureusement peu de thérapeutiques...
- Les NUC sont inefficaces sur le VHD
- Recommandations actuelles: IFN pendant 48 semaines
- Mais résultats décevants

A RETENIR

Université Claude Bernard Lyon 1



Réalisation technique : **Service ICAP - Université Claude Bernard Lyon 1**
Soutien financier : **Région Rhône-Alpes** dans le cadre de l'**UNR-RA**

