

Virus des Hépatites



Vanessa Escuret-Poncin
Laurence Josset

UE Microbiologie- Maladies infectieuses

OBJECTIFS / hépatites virales

Connaître

- identifier les **situations d'urgence** et leur prise en charge
- les modes de **transmission**
- les **examens virologiques** de dépistage et de suivi
- les principes de **traitement** et de **surveillance**
- les modalités de **prévention**

N° 167. Hépatites virales

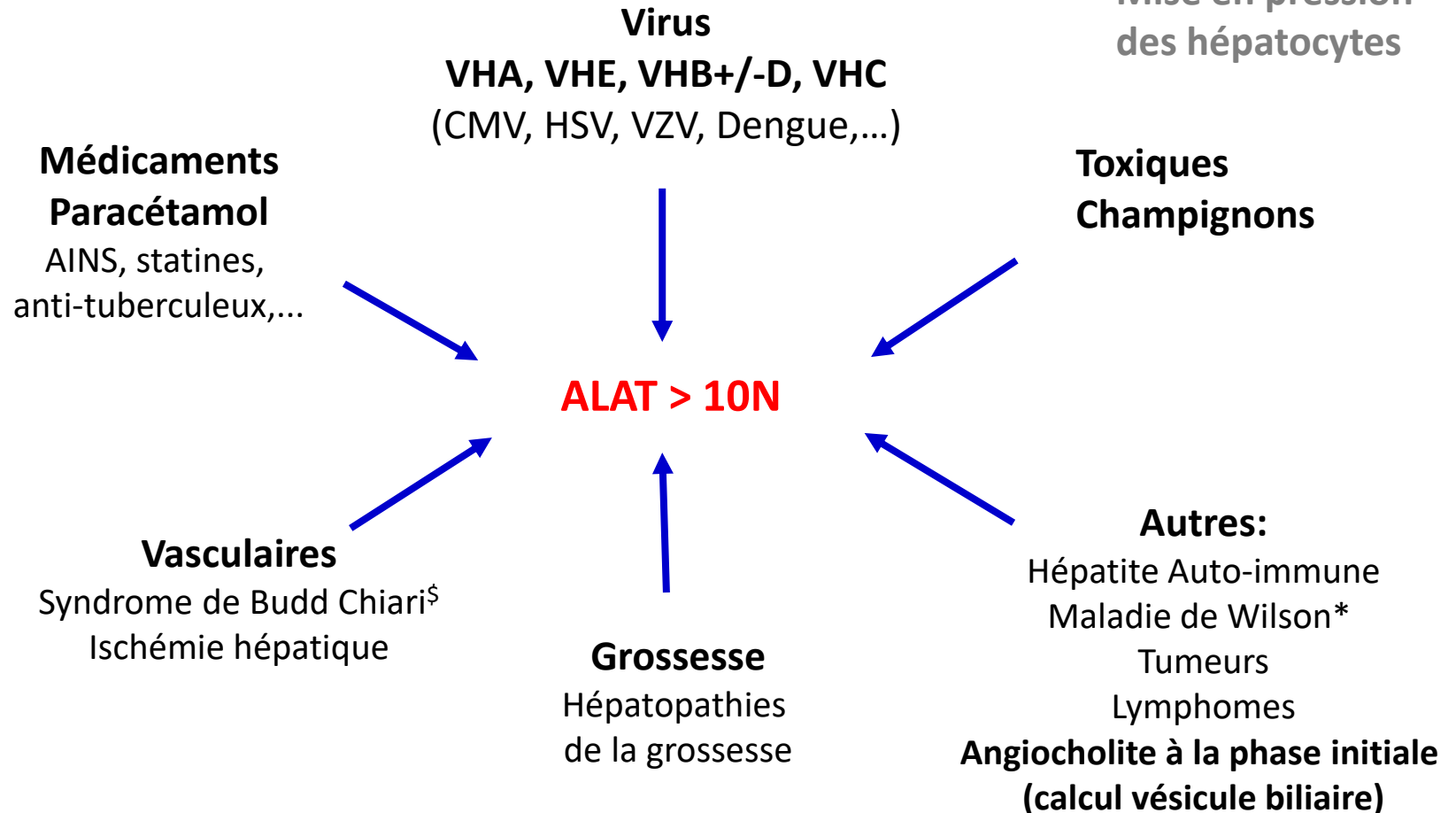
- Définition hépatite
- Causes d'élévation transaminases en dehors causes virales
- Examens biologiques de 1^{ère} intention hépatite aiguë et hépatite chronique
- **Identifier les signes de gravité d'une hépatite aiguë**
- Connaître les virus des hépatites A à E
- Modes de transmission, prévalence mondiale
- Evolution des hépatites virales
- Manifestations extra hépatiques des hépatites chroniques
- Principes des traitements antiviraux
- Principales indications des vaccins anti-VHA et anti-VHB

Hépatites aiguës : Diagnostic différentiel



Hépatite aiguë: inflammation aiguë du foie < 6 mois

Hépatite chronique : inflammation du foie > 6 mois



§: thrombose et obstruction veines hépatiques

D'après recommandations EASL 2017

<https://easl.eu/publication/acute-liver-failure-guidelines/>

*maladie génétique: dysfonction de la protéine située au niveau foie, cerveau et rein, qui permet d'éliminer le cuivre dans la bile

Hépatites virales : notions générales (1)



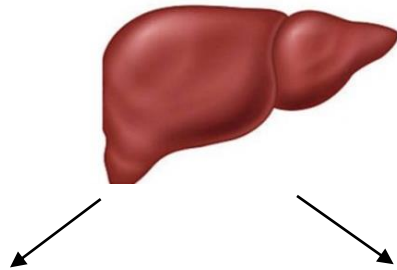
- **Infections systémiques** atteignant le **foie**
 - **lésions inflammatoires**
 - **altérations dégénératives** pouvant évoluer vers fibrose et cirrhose
- **augmentation des transaminases** : variable selon l'infection virale et la réponse de l'hôte
- Etiologies virales
 - **virus des hépatites A, B, C, D (delta), E**
 - autres virus pouvant donner plus rarement une hépatite: **Herpesviridae (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6), adénovirus, coxsackie virus, arbovirus, virus des fièvres hémorragiques, VIH** (au cours primoinfection), parvovirus B19, paramyxovirus, rougeole, rubéole.

Hépatites virales : évolutions selon le virus et l'hôte



Hépatite aiguë possible pour tous les virus
Souvent asymptomatique

Hépatite fulminante très rare



VHE - hépatopathie pré-existante
VHE GI GII - femme enceinte
VHA - adulte
VHB + Delta
VHB (<1%)
VHC exceptionnel

Résolution spontanée

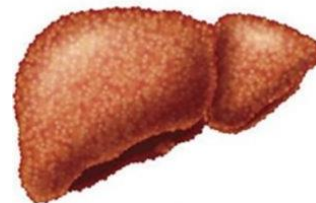
VHA - enfant
VHB - adulte immunocompétent
VHC (30%)
VHE

Chronicité:

souvent asymptomatique

**Risque d'évolution vers
cirrhose /
carcinome hépatocellulaire (CHC)**

VHB – nné ou ID
VHB + Delta
VHC (70%)
VHE GIII - ID



! Notions générales schématiques

Exceptions possibles !

G : Génotype

Principales caractéristiques des virus des hépatites

Virus	Structure Particule Virale et nature génome	Principal mode de transmission	Diagnostic de l'hépatite aiguë (DO: déclaration obligatoire)	Délai d'incubation moyen	Risque d'hépatite fulminante	Risque de chronicité	Traitement antiviral	Prévention spécifique
VHA	Nu - ARN	Fécale-orale	IgM anti-VHA DO	30j	Oui	Non	Non	Vaccin
VHE	Nu - ARN	Fécale-orale (G1,2) ou Zoonose (G3, 4) (viande ou contact)	IgM anti-VHE et/ou ARN VHE	40j	Oui	Oui si ID	Oui si chronique	Pas en France (existe en Chine)
VHB	Enveloppé - ADN	Sexuelle, Parentérale, Périnatale	Ag HBs et IgM anti-HBc DO	60-120j	Oui	Oui	Oui si chronique Ou aiguë grave	Vaccin et Ig anti-HBs
VHD	Enveloppé - ARN	Sexuelle, Parentérale	IgM Anti-VHD et/ou ARN VHD	60-120j	Oui (B+D)	Oui	Oui	Prévention de VHB
VHC	Enveloppé - ARN	Parentérale	Anti-VHC et/ou ARN VHC	30-150j	Non	Oui	Oui si aiguë ou chronique	Non



Hépatites virales aiguës : diagnostic

- **Souvent asymptomatiques**
 - **Signes cliniques aspécifiques:**
 - asthénie, arthralgies
 - nausées
 - parfois urticaire
 - ictère: présence inconstante mais oriente sur atteinte hépatique
 - **Biologie**
 - ALAT > 10N
 - Hyperbilirubinémie mixte, plutôt conjuguée
 - **Bilan de 1^{ère} intention:**
 - IgM anti-VHA,
 - IgM anti-VHE,
 - dépistage VHB (Ag HBs , Ac anti HBs, Ac anti HBc) et IgM anti-HBc,
 - Ac anti VHC
- + selon contexte épidémiologique:
tests moléculaires (VHC, VHE si ID)

Hépatites virales aiguës : Conduite à tenir (1)



- **Chercher des signes de gravité**: suivi clinique et biologique
 - **TP** (taux de prothrombine) à répéter tant que cytolyse importante
 - **Facteur V** (si traitement par AVK)
 - **TP < 50%** (avec baisse du facteur V) → **hépatite sévère**
 - **Hospitalisation rapide en service spécialisé**
 - **Signes d'encéphalopathie hépatique** → **hépatite fulminante**
 - somnolence, inversion du rythme nyctéméral
 - astérixis
 - troubles de la conscience
 - **Hospitalisation en urgence en réanimation / centre de transplantation hépatique**

- ❖ *Délai ictère – encéphalopathie hépatique*
 - <15j: hépatite fulminante
 - 15j à 3 mois : hépatite subfulminante

Hépatites virales aiguës : Conduite à tenir (2)



- **Mesures à prendre:**
 - **éviter médicaments hépatotoxiques** ou à risque d'accumulation suite à l'insuffisance hépatique
 - = éviter paracétamol, anti-émétiques, benzodiazépines
 - **prise d'alcool contre-indiquée**
 - **mesures d'hygiène spécifiques** si hépatite A et E: **rechercher la source de la contamination**
 - enquête familiale : **prise en charge ou vaccination** de l'entourage
 - **traitement antiviral si**
 - Hépatite B aiguë grave (TP<50%)
 - Hépatite C aiguë

Hépatites virales chroniques : histoire naturelle



- **Atteinte hépatique évoluée > 6 mois**
 - symptômes souvent absents ou non spécifiques
 - transaminases : élévation chronique mais peut être minime ou fluctuante
- **Hépatites chroniques (B, B+D, C)**
 - lésions associant **nécrose hépatocytaire, inflammation portale, fibrose**
 - possible constitution d'une **cirrhose** (délai variable: facteurs d'hôte et de comorbidité)
 - la cirrhose expose à un risque important d'**hépatocarcinome** (3 à 5% par an)
dépistage systématique par échographie ou imagerie chez tout porteur de cirrhose.
- **Hépatite E :**
 - dans certaines situations d'**immunodépression**: possibles hépatites E chroniques

Prise en charge hépatite chronique: éléments communs



- Collaborer avec **spécialiste** hépato-gastro-entérologie
- **Clinique :**
 - détecter les signes de **cirrhose**
 - **Stopper alcool** : consultation addictologie si nécessaire
 - Suivi nutritionnel si **surpoids, obésité, syndrome métabolique** risque de stéato-hépatite aggravant la fibrose
- **Bilan biologique initial**
 - NFS plaquettes
 - TP, facteur V
 - Bilan hépatique : ASAT/ALAT, GGT, PAL, bilirubinémie, Albuminémie
 - Dépister les **co-infections et autres MST**
- **Vacciner contre hépatite A et hépatite B**
- **Evaluer la fibrose hépatique**
 - Élastométrie impulsionnelle : **Fibroscanner**[®]
 - Tests biochimiques indirects (dosages protéines plasmiques): **Fibrotest**[®], **Fibromètre**[®]
- **Dépister le CHC par imagerie (dépistage /échographie, confirmation /IRM)**
 - tous les 6 mois si cirrhose
 - tous les 2 ans chez les porteurs d'Ag HBs sans cirrhose

A RETENIR / Virus des hépatites

- **Mode de transmission principal**
 - oral : VHA et VHE
 - parentéral, sexuel, materno-foetale : VHB, VHB+D, VHC
- **Hépatite aiguë:**
 - recherche large ou selon contexte épidémiologique et situation à risque
 - surveiller risque d'hépatite sévère ou fulminante → antiviraux, transplantation hépatique en urgence
 - prise en charge entourage: vaccination anti-VHA, séro-vaccination VHB (Ig anti-HBs et vaccination anti-VHB)
- **Hépatite chronique** si VHB (+/- VHD), VHC, VHE chez immunodéprimé
 - à dépister chez sujets à risque
 - risque d'évolution vers cirrhose et CHC
 - VHB : traitements antiviraux prolongés
 - VHC: antiviraux directs permettent guérison dans >90% des cas

Hépatite B



Virus de l'hépatite B

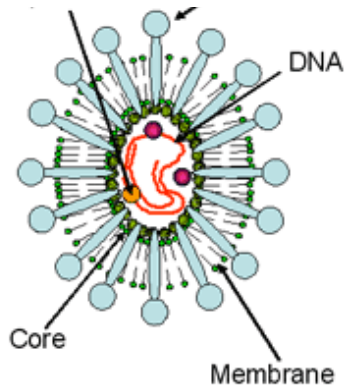


Hepadnaviridae, Orthohepadnavirus, 9 génotypes (A à I), plusieurs sous-types

Particules de Dane :

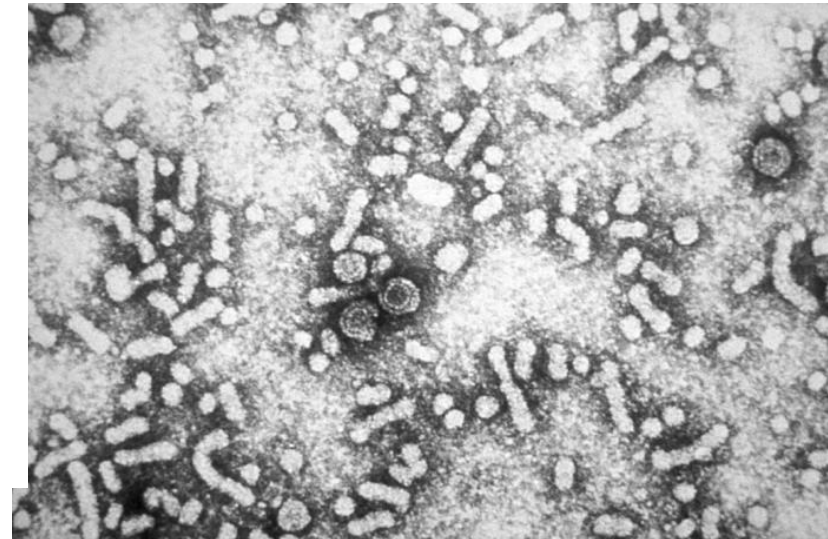
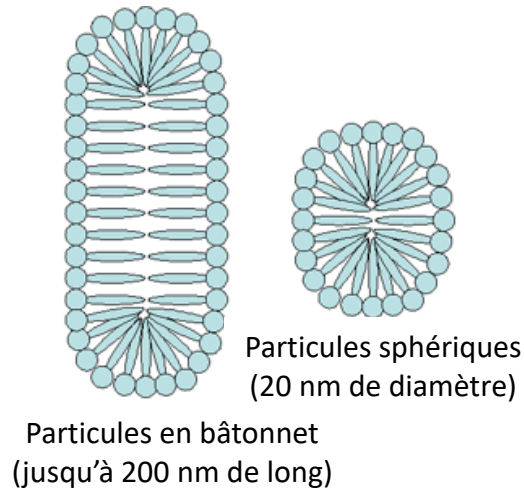
virion complet
infectieux

(40 nm de diamètre)



Capside
icosaédrique

Auto-assemblage des AgHBs en excès:
enveloppes vides non infectieuses



Enveloppe bicouche lipidique
associée à l'Ag HBs
VIRUS TRES RESISTANT

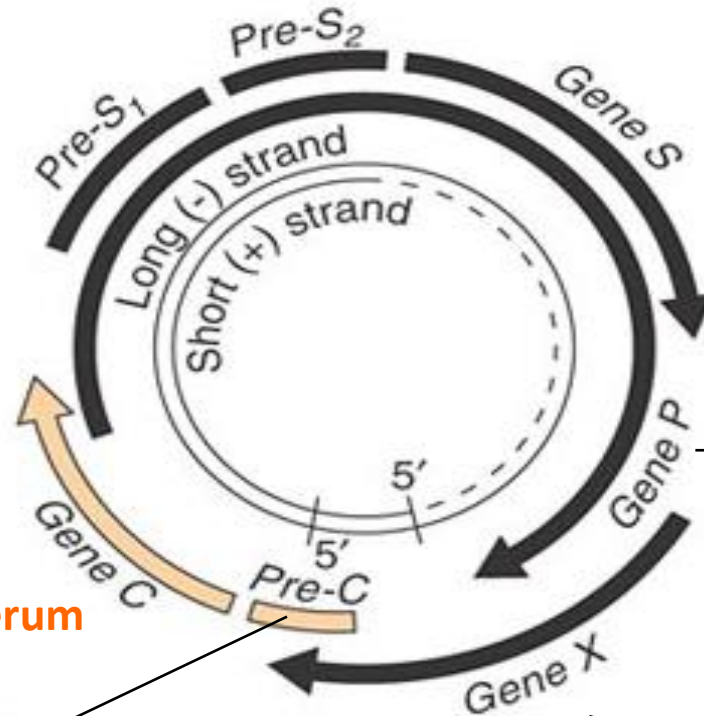
https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_B#/media/Fichier:Hepatitis-B_virions.jpg

D'après diaporama de F de Salvador-Guillouët – Nice 2005

www.infectiologie.com/site/medias/diaporamas/infection_par_pathogene/2005-VIH-VHB_salvador.ppt

GENOME DU VHB

- petit ADN partiellement double brin (3200 paires de bases)
- cadres de lecture partiellement chevauchants :



Polymérase

- Transcriptase inverse
- ADN Pol. ARN dépendante
- ADN Pol. ADN dépendante

Protéine transactivatrice
promoteurs ADN VHB
promoteurs génome hôte

Precore + Core :
Ag HBe sécrétée dans le sérum

Mutation pre Core
nt G1896A : codon stop

MULTIPLICATION VHB / hépatocytes

1. L'ADN Pol virale → **ADN bicaténaire circulaire superenroulé**
ccc DNA = covalently closed circular

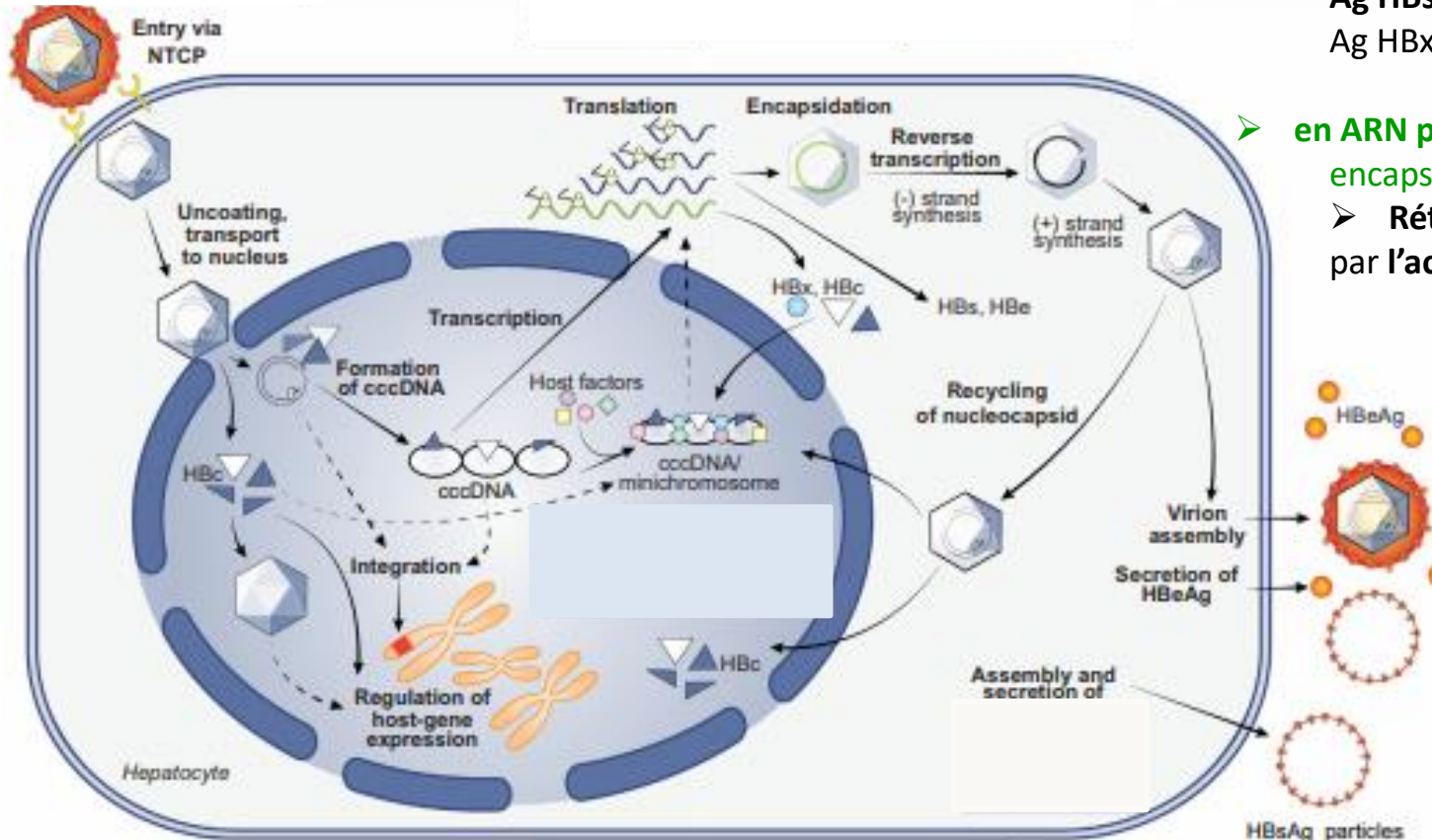
2. Transcription de l'ADN ccc par la machinerie cellulaire

➤ **en ARNm :**

traduits en protéines
Ag HBs, Ag HBe, ADN Pol,
Ag HBx, Ag HBc

➤ **en ARN pré-génomique**
encapsidé

➤ **Rétro-transcrit en ADN viral**
par l'activité RT de l'ADN Pol virale

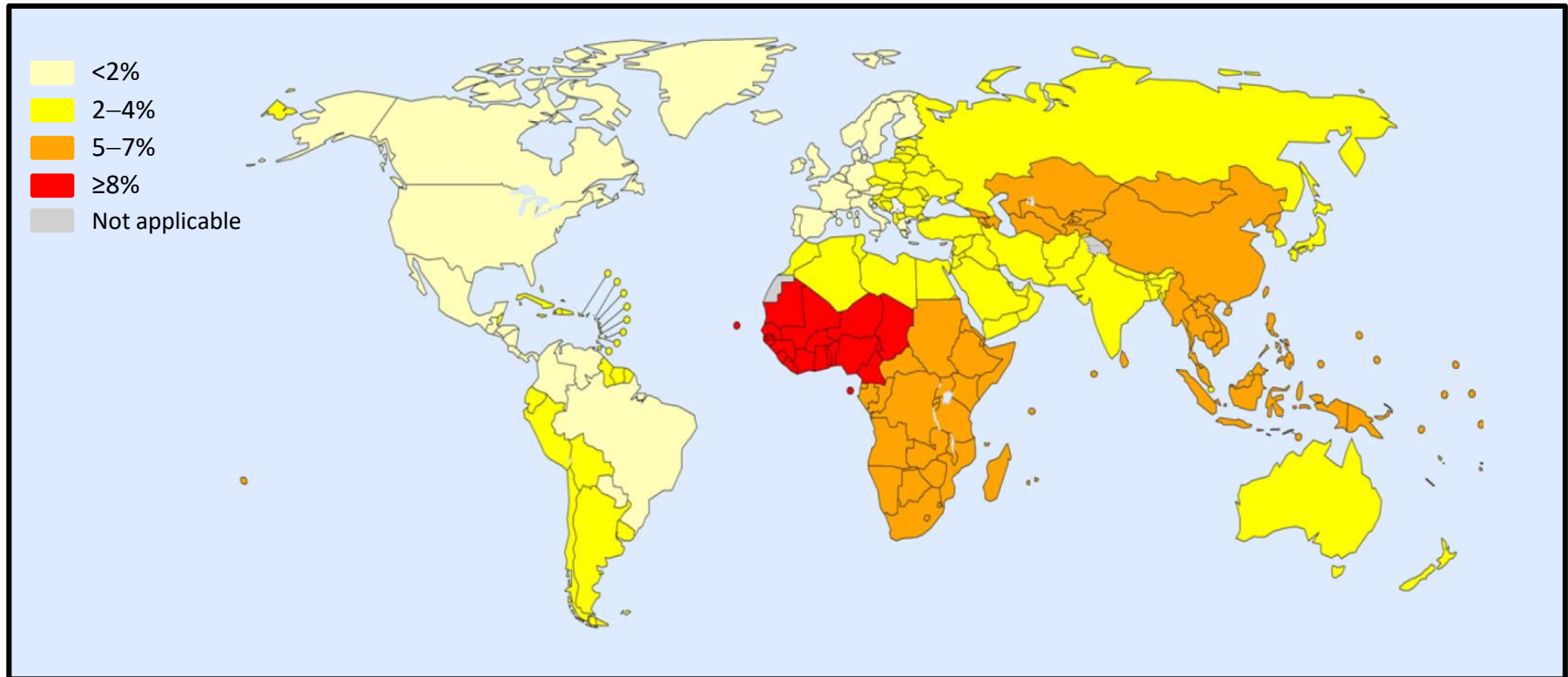


**ADNccc peut s'intégrer
dans le génome cellulaire:
risque oncogène**

PREVALENCE DE L'HEPATITE B CHRONIQUE



Prévalence de l'Ag HBs chez l'adulte (19–49 ans), 2005



<https://easl.eu/publication/easl-guidelines-management-of-hepatitis-b/>

- Augmentation de la prévalence dans certains pays : migration à partir des pays de haute endémie
- Diminution dans certains pays d'endémie (ex Taiwan): amélioration socio-économiques, vaccination, traitement

Ott et al. Vaccine 2012
Coppola et al., Euro Surveill 2015
Chen et al., J Hepatol 2015

EPIDEMIOLOGIE VHB

Chiffres OMS 2019

- > 296 Millions de porteurs chroniques du VHB
- 820 000 DC en 2019
- responsable d'environ **50% des cancers du foie**

Carcinome hépatocellulaire possible même en absence de cirrhose (rôle pro-oncogène du VHB)!

- **En France:**

- 8,2% de la population a rencontré le virus (5 Millions de personnes)
- **0,7%** de la population est infectée chroniquement (300 000 cas)
- 1500 DC/ an

Concentration des liquides biologiques en VHB



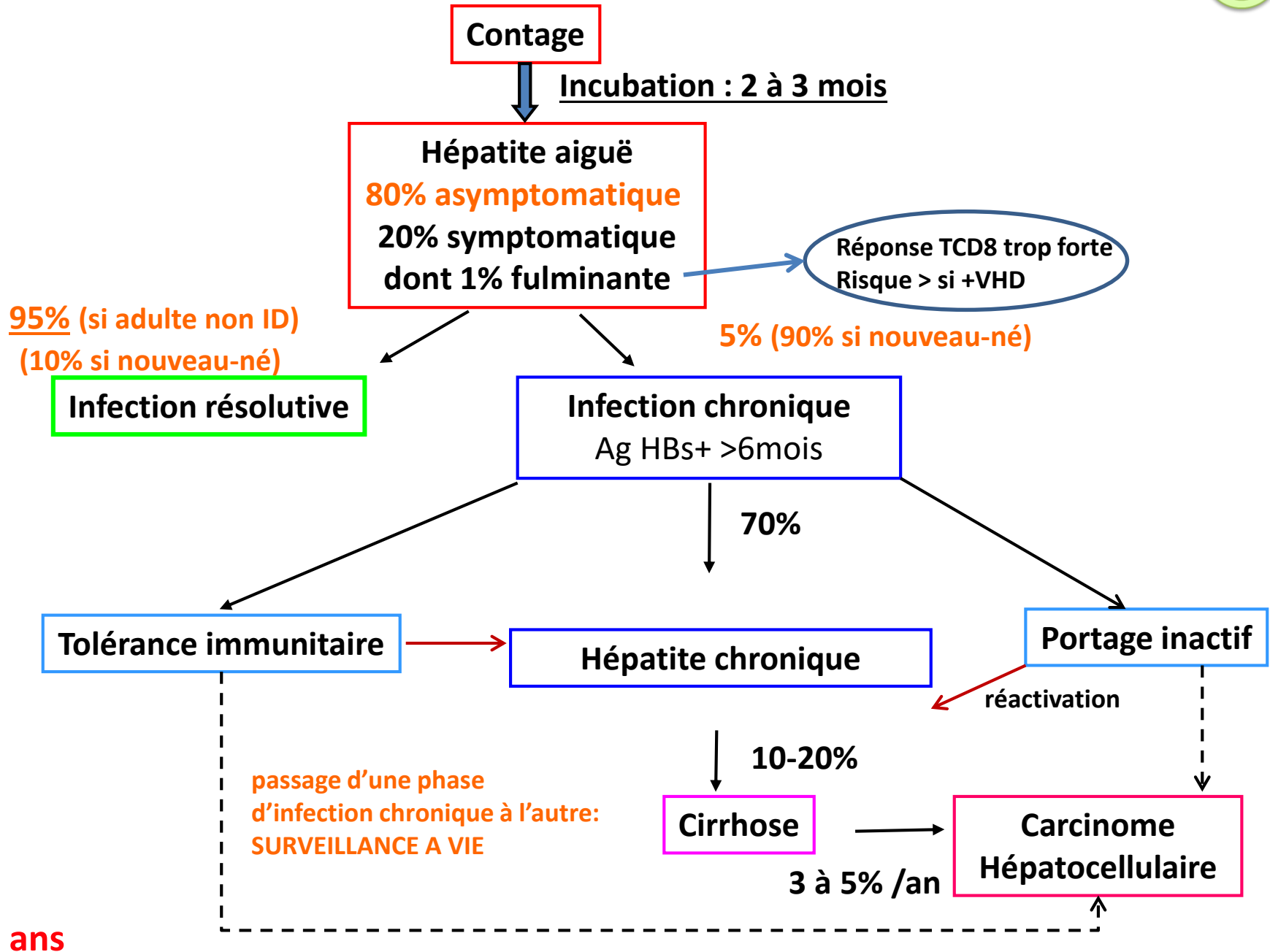
Forte	Moyenne	Faible
sang sérum lymphe salive	sperme sécrétions vaginales	urines selles sueur lait larmes

TRANSMISSION du VHB



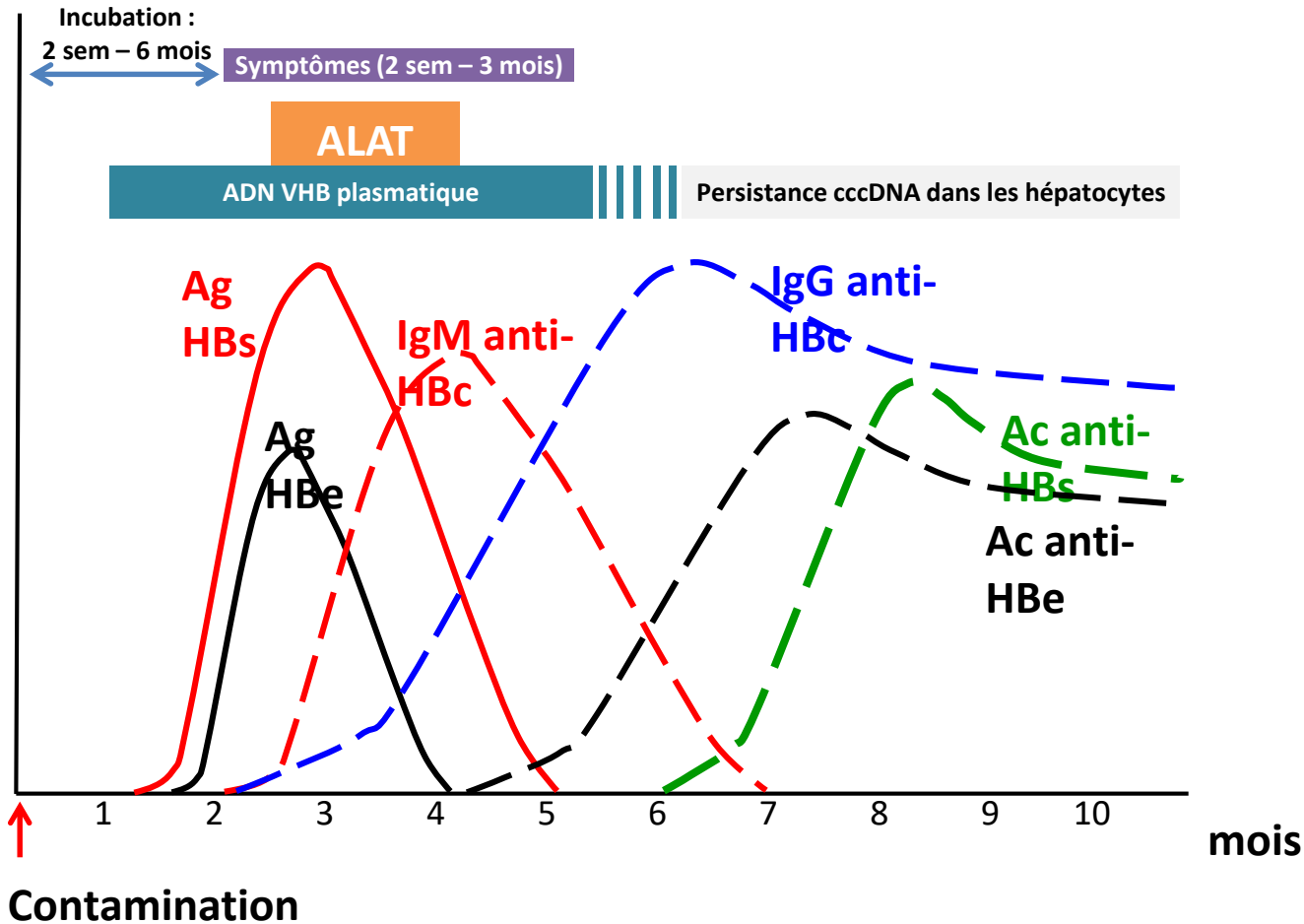
- **enveloppe d'origine non membranaire : virus résistant**
- **transmission verticale mère-enfant (dans pays où forte prévalence)**
 - au moment de l'accouchement / Sg maternel contaminé
 - et allaitement
 - important en Asie
- **transmission horizontale** (parents à enfants, enfant-enfant, de personnes à personnes) par la **salive si lésion seulement**
- **voie sexuelle**
- **voie sanguine**
 - si pas de matériel à usage unique (aiguilles, seringues) ou blessures: toxicomanes, tatouage, piercing, AES
 - (avant 1990: par transfusions, chirurgie, hémodialyse)

HISTOIRE NATURELLE du VHB



HEPATITE B AIGUE RESOLUTIVE

Cinétique des marqueurs



Dépistage

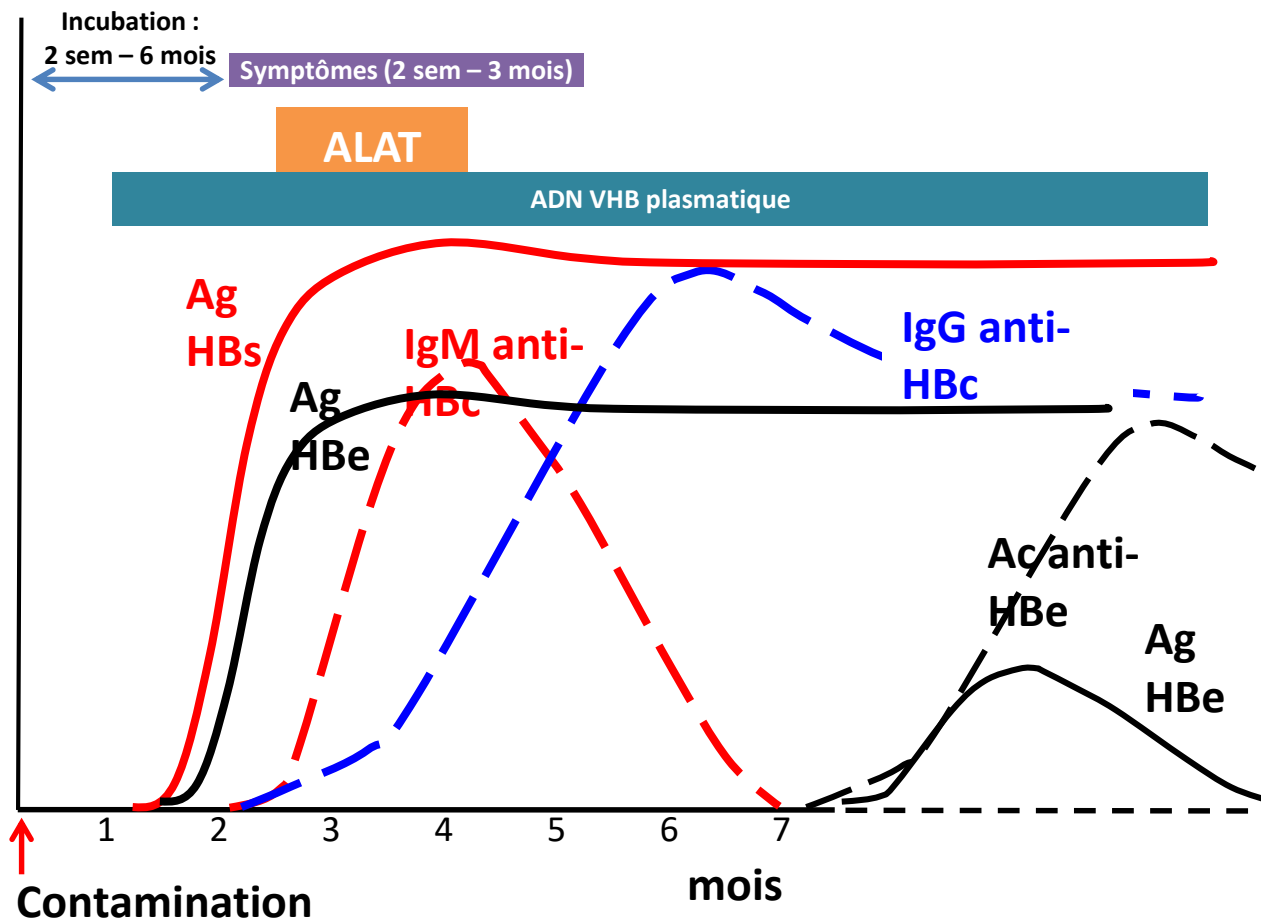
- Ag HBs
- Ac anti HBs
- Ac anti HBc

Suspicion hépatite B aiguë

- IgM anti-HBc

HEPATITE B CHRONIQUE

Evolution des marqueurs



Ag HBs + > 6 mois

Suivi d'une hépatite B chronique

- Ag HBs quantitatif
- Ag HBe
- Ac anti Hbe
- Charge virale ADN VHB

Interprétation d'une sérologie VHB



	Hépatite	Vaccin	Résolution
Ag HBs	+	-	-
Ac anti HBs	- *	+	+ ou - §
IgG anti HBc	+	-	+

* : rares cas où hépatite avec Ac anti HBs +

§ : possible disparition des Ac anti HBs après résolution de l'infection

Infection occulte: Ag HBs négatif, présence Ac anti HBc, avec ou sans Ac anti HBs.

ADN VHB négatif ou faiblement positif. ALAT normales. Maladie hépatique nulle à sévère.

Diagnostic hépatite B



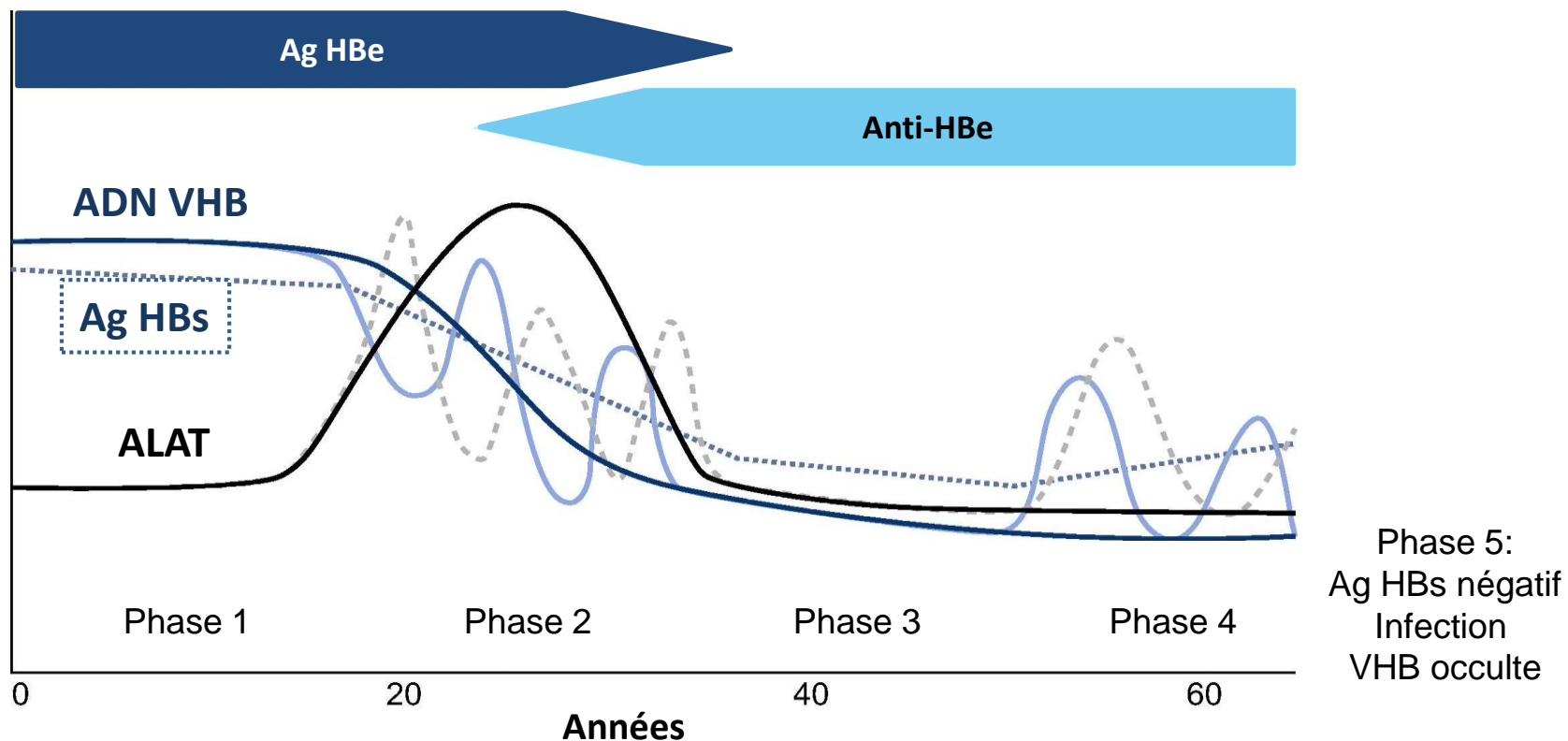
- **Dépistage d'une infection par VHB s'appuie sur 3 marqueurs :**
Ag HBs, Anti HBs et Anti HBc
- Découverte **Ag HBs** → rechercher une co-infection par VHD
- Présence **d'Anti HBc** signe un contact avec VHB (infection en cours ou résolue)

- **Suivi des patients connus infectés chroniquement par VHB s'appuie sur 3 marqueurs :**
- **Ag HBs quantitatif, Ag HBe, Ac anti HBe**

- Rmq: Ag HBc existe dans le foie mais non détecté dans le sang, **l'Ag HBe correspond à la partie soluble de l'Ag HBc détectée dans le sérum**
- **Ag HBe**: produite lors de la réplication sauf si mutant pré-core
- **Anti-HBe** présents chez tous les porteurs de mutants pré-core (70% en France)

- **ADN VHB présent = infection active à VHB et risque de contamination de l'entourage**

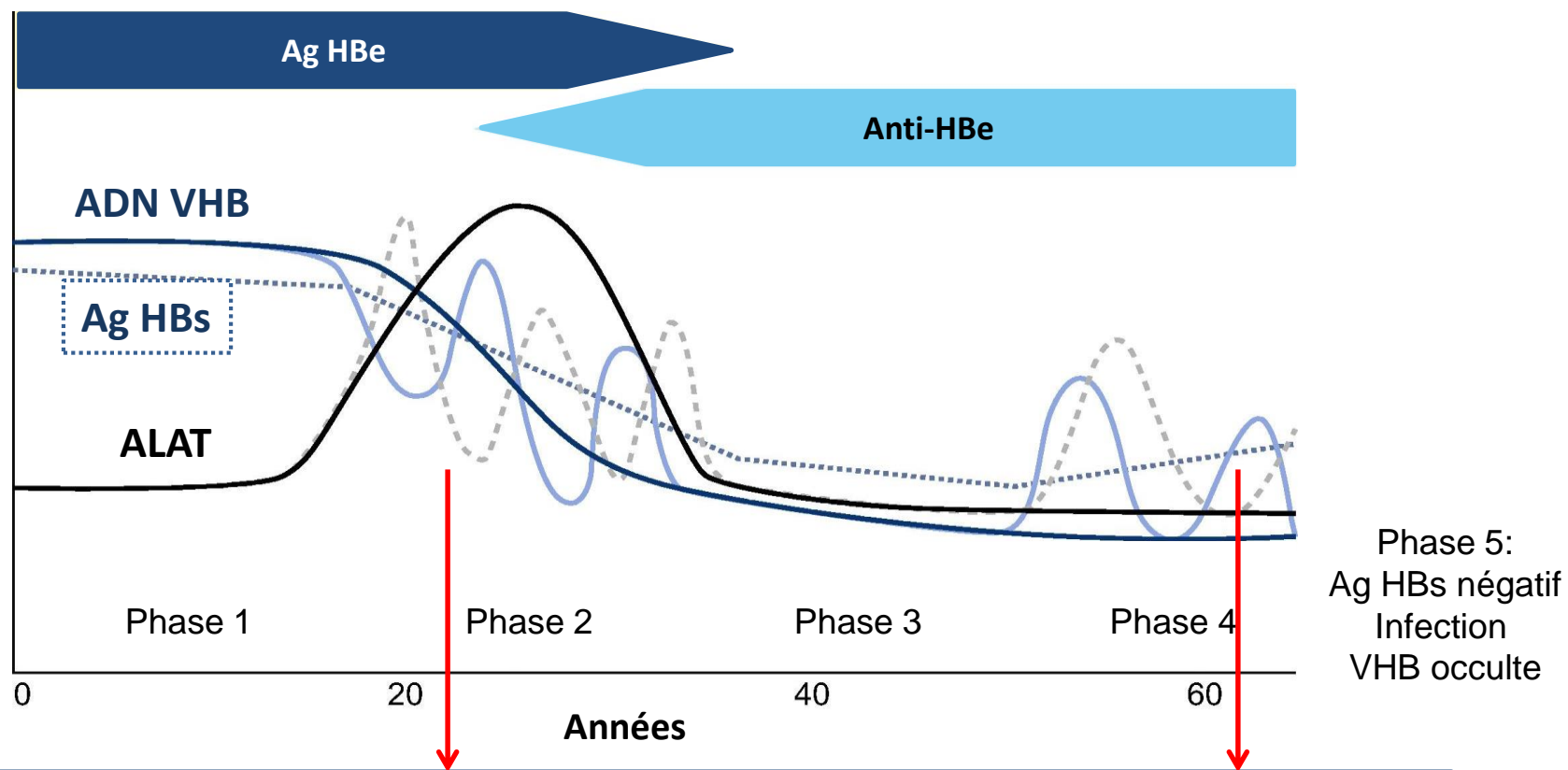
Histoire naturelle de l'hépatite B



Phase 5:
Ag HBs négatif
Infection
VHB occulte

Nouvelle Nomenclature	Infection VHB chronique Ag HBe positif	Hépatite B chronique Ag HBe positif	Infection VHB chronique Ag HBe négatif	Hépatite B chronique Ag HBe négatif
------------------------------	---	---	---	---

Histoire naturelle de l'hépatite B



Phase 5:
Ag HBs négatif
Infection
VHB occulte

Nouvelle Nomenclature	Infection VHB chronique Ag HBe positif	Hépatite B chronique Ag HBe positif	Infection VHB chronique Ag HBe négatif	Hépatite B chronique Ag HBe négatif
		Traitement indiqué		Traitement indiqué

Dépistage CHC: échographie abdominale au moins 1 fois par an si cirrhose
et tous les 2 ans si porteur d'Ag HBs sans cirrhose

Interprétation si Ag HBs positif



Charge virale (UI/mL)	Ag HBe	Anti-HBe	Transaminases	Phase / suivi +/- attitude thérapeutique (ancienne dénomination)
Très élevée (> 1 000 000)	positif	négatif	normales	Infection chronique Ag HBe+ (Immunotolérance) Surveillance. Traiter si >30 ans dépistage – vaccination entourage
Élevée (> 20 000), fluctuante	positif	négatif	<u>élevées</u>	Hépatite chronique active Ag HBe + (virus sauvage) PBF et/ou marqueurs non invasifs; traitement antiviral si ≥A2 et/ou ≥F2
Modérée (> 2000)	négatif	positif	<u>élevées</u>	Hépatite chronique active Ag HBe – (mutant pré-core) PBF et/ou marqueurs non invasifs; traitement antiviral si ≥A2 et/ou ≥F2
Basse (< 2000)	négatif	positif	normales	Infection chronique Ag HBe – (Portage inactif) (titre en Ag HBs < 1000 UI/mL) Surveillance
indétectable	positif ou négatif	positif ou négatif	normales ou élevées	Profils rencontrés sous traitement efficace

Prévention VHB



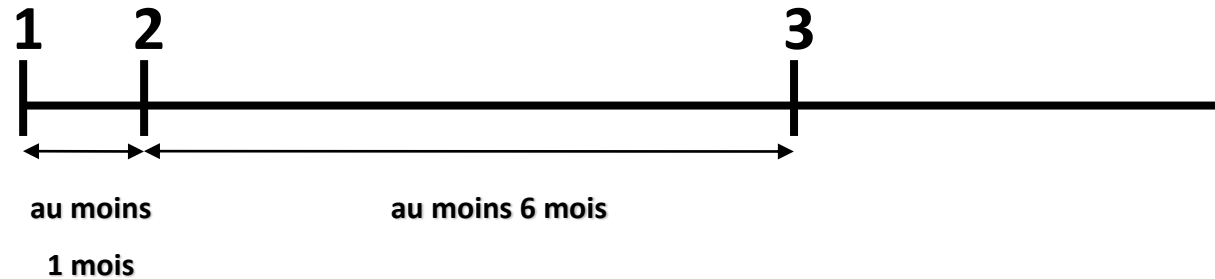
- **Vaccination contre VHB (cf diapo suivante)**
- **Mesures préventives générales vis-à-vis**
 - transmission par **voie sexuelle (préservatifs)**, exposition au **sang**
 - **exclusion des dons** de sang, tissus et organes, lait maternel
- **Immunothérapie passive par Ig spécifiques anti-HBs + Vaccination**
 - **tout nouveau-né de mère AgHBs +**
 - si contamination accidentelle (**AES**) d'un sujet non vacciné
- **Immunothérapie passive par Ig spécifiques anti-HBs**
 - si AES d'un sujet ne répondant pas au vaccin
 - après transplantation foie chez porteur du virus

Vaccination contre VHB



- **Vaccination du nourrisson est obligatoire** : bonne tolérance chez l'enfant. Dans **vaccin hexavalent à 2 mois, 4 mois, 11 mois**
- Population générale non vaccinée

3 injections:



- association possible à d'autres vaccins
- si immunité doit être acquise rapidement
 - 3 doses rapprochées (J0-J7-J21 ou J0-M1, M2) et une 4ème dose 1 an plus tard

Cas du nouveau-né d'une mère Ag HBs+



Dépistage Ag HBs recommandé au 1^{er} trimestre de la grossesse (HAS mai 2016)

Obligatoire au 6^{ème} mois de grossesse

- Si Ag HBs+
 - charge virale VHB chez la mère
 - si déjà traitée : poursuivre traitement ou switcher pour ténofovir
 - si découverte: traiter par **ténofovir** si CV VHB > 200 000 UI/mL ou si Ag HBs > 10 000 UI/mL. Débuter à 24-28 SA jusqu'à 12 semaines post-partum
 - à la naissance administration d'Immunoglobulines anti-HBs + vaccination (1 ère dose)
 - 2ème dose vaccin à 1 mois d'âge et 3ème dose à 6 mois d'âge
 - contrôles sérologiques (à partir de 9 mois) :
 - recherche Ag HBs
 - titrage Ac anti-HBs
 - Allaitement non contre-indiqué

Traitement curatif hépatite B aiguë



- **Forme aiguë commune**
 - aucun traitement spécifique n'est indiqué
 - traitement **symptomatique** (repos, éviter hépatotoxiques)
 - **enquête familiale**
 - sujets porteurs chroniques de l'Ag HBs
 - immunoprophylaxie de l'entourage (vaccination ± injections d'Ig sur un autre site)
- **Forme sévère à fulminante**
 - traitement **symptomatique**
 - **traitement par entécavir ou ténofovir**
 - transplantation hépatique éventuelle

Traitement de l'hépatite B chronique (1)



- **Indications thérapeutiques :**
 - **hépatite chronique avec activité inflammatoire ou fibrose (au moins A2 et/ou F2 : score METAVIR \geq A2F2)
+ réplication virale**
 - **Patients immunodéprimés: traiter par analogues de nucléosides quel que soit le stade de la maladie chronique**
- **Objectifs du traitement**
 - **contrôle prolongé de la charge virale :**
 - normalisation des ALAT
 - amélioration de l'histologie hépatique
 - prévention et diminution de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire
 - prévention de la transmission virale
 - **séroconversion anti-HBe**
 - **séroconversion anti-HBs : seul événement permettant d'envisager l'arrêt du traitement**

Traitement de l'hépatite B chronique (2)



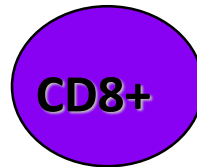
Immuno-modulateurs

IFN alpha pégylé

(1 injection SC/semaine)

autres cytokines
vaccinothérapie

- patients jeunes
- fibrose modérée
- charge virale faible
- ALAT élevées
- génotype A



Analogues de nucléos(t)ides

Lamivudine
Adéfovir

Ténofovir
Entécavir

(voie orale)



**Problème de mutations de résistance
dans le gène de la polymérase/RT**



Traitements de 1^{ère} intention

- **Ténofovir** (Viread®) ou **Entécavir** (Baraclude®)
 - peu de mutants résistants et bien tolérés
 - permettent une CV indétectable > 95% des cas
 - peu de séroconversion anti-HBs (environ 2% pour entécavir): **traitement à vie**
 - restent actifs si résistance à la lamivudine, cependant entécavir moins actif si résistance à la lamivudine
- Autres molécules :
 - non envisagées en 1^{ère} intention. Pas de monothérapie par Lamivudine (résistance)
 - poursuivies si efficaces chez un patient déjà traité
- charge virale (CV) ADN VHB tous les 3 mois:
si à 6 mois baisse CV < 2 log UI /mL : changer le traitement

OU

- **IFN- α pégylé**
 - **pb de tolérance et effets secondaires**
 - **après 48 semaines: séroconversion HBe et HBs chez 30% et 15% des patients**

A RETENIR / Virus de l'hépatite B

- Virus ADN, enveloppe résistante
- Cycle viral : ADN ccc = persistance, activité Transcriptase Inverse de l'ADN polymérase
- > 250 millions porteurs chroniques/ monde (Asie, Afrique)
- Virus présent au niveau sécrétions sexuelles, sang, salive si lésion, lait, urines, selles, sueur
 - Transmission verticale, horizontale, sexuelle, sanguine
- Incubation 2-3 mois, 80% asymptomatique, peu de chronicité (10%) sauf nouveau-né (90%) et Immunodéprimés (risque de réactivation virale)
- Chronicité avec différentes phases : surveillance au long cours car risque carcinome hépatocellulaire!
- Profils sérologiques. Hépatite B aiguë symptomatique= déclaration obligatoire
- Prévention: VACCIN, mesures prévention T° Sg, sexuelle, lait, + Ig spécifiques (cas nouveau-né, AES)
- Traitement :
 - formes aiguës : symptomatique (+antiviral si sévère)
 - formes chroniques avec activité inflammatoire et réplication
 - Analogues de nucléos(t)ides: Tenofovir, Entécavir ou
 - IFN alpha pégylé

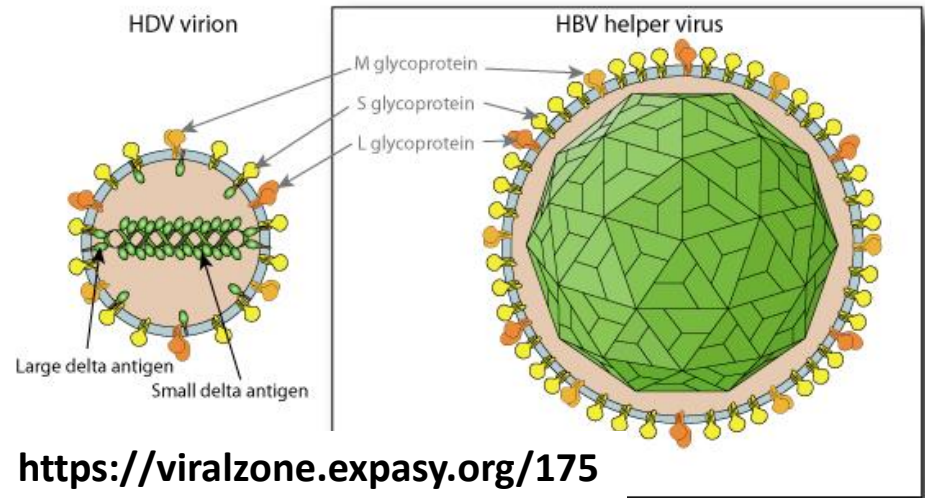
Hépatite D(Delta)



Virus de l'hépatite Delta (VHD)



- Pas de famille attribuée. Proche des viroïdes et virus satellites à ARN des plantes
- Genre **Deltavirus**



- **Virus défectif à ARN - (petit ARN circulaire simple brin)**
 - 1 ORF codant 2 protéines structurales (S et L) associées à l'ARN du VHD (ribonucléoprotéines)
 - pas d'enzymes virales, transcription et réplication par les polymérases de l'hôte
- **nécessite obligatoirement une co-infection par le VHB pour sa réplication complète et sa transmission : utilise l'enveloppe du VHB (Ag HBs)**
- **8 génotypes**

- Description initiale : toxicomanes en Italie
- **Répartition mondiale**, mais surtout:
 - Pourtour méditerranéen, Moyen Orient, Europe de l'Est, Asie centrale et du Nord (Mongolie), certains pays d'Afrique (Centrale et Ouest) et d'Amérique latine, Amazonie
 - dans le monde > **15 à 67 millions** de porteurs VHB sont infectés par VHD
 - en France, **2 à 5%** des porteurs du VHB sont infectés par le VHD (>80% sont des migrants d'Afrique ou d'Europe de l'Est)
- **Transmission : idem VHB**

- **Co-infection VHB + VHD**
 - mêmes signes cliniques que hépatite B seule, risque d'hépatite chronique (20%)
 - **augmentation risque hépatite fulminante** (5% des cas)
 - arrêt réplication VHB → arrêt réplication VHD
- **Surinfection par VHD d'une hépatite B chronique (le + souvent)**
 - **Hépatite fulminante dans 10 à 20% des cas**
 - **Hépatite chronique D dans 80% des cas** : complique hépatite B chronique
 - Ag HBs en abondance, favorise réplication massive VHD
 - VHD interfère avec VHB: diminution ADN VHB (sauf si ID associée)
 - VHD accroît la sévérité des lésions hépatiques et diminue l'efficacité du traitement anti-VHB

- **Sérologique**
 - **dépistage systématique chez les sujets Ag HBs +**
 - hépatite aiguë chez un porteur connu Ag HBs+
 - hépatite fulminante
- **Si anticorps anti-VHD +**
 - **rechercher ARN VHD**
 - **quantification ARN VHD pour suivi traitement antiviral**
 - Intérêt de la quantification de l'Ag HBs (sa diminution est un marqueur pronostic favorable)
- IgM anti-VHD
 - persistent au cours de l'infection chronique: indication à poursuivre le traitement même si ARN VHD négatif.
 - peuvent être négatifs chez certains patients Africains

- Formes aiguës: traitement symptomatique
- Formes aiguës fulminantes : transplantation hépatique

- Formes chroniques : traitements disponibles
 - analogues de nucléosides contre ADN VHB peu efficaces sur VHD mais à associer pour bloquer la réplication du VHB
 - **IFN alpha pégylé (Pegasys® 180µg/semaine SC) : durée 48 semaines**
 - **Si efficace et diminution ARN VHD poursuivre IFN alpha pégylé (6 mois à 1 an de plus si toléré)**
 - Guérison chez 25-40% des patients.
 - **Bulevirtide (Hepcludex® 2mg/j en SC) : inhibiteur de l'entrée dans les hépatocytes**
 - peptide mimant la partie pré-S1 de la protéine d'enveloppe L-HBs
 - inhibition de la fixation au récepteur NTCP (*sodium-taurocholate co-transporting polypeptide*) transporteur d'acides biliaires
 - **Stratégie actuelle recommandée malgré l'absence de données suffisantes**
 - **Association IFN alpha pégylé et Bulevirtide pendant au moins 48 semaines**
 - **Toute décision thérapeutique doit être prise en RCP**

 - Transplantation hépatique

PREVENTION



- **Idem VHB**
- **Vaccination anti-VHB**

A RETENIR / Virus de l'hépatite D

- Virus **ARN défectif**: nécessite **co-infection avec VHB** pour se répliquer (utilisation Ag HBs enveloppe VHB)
- **Répartition géographique** (bassin méditerranéen, pays de l'est, certains pays Afrique et Amérique Sud)
- **Transmission**: idem VHB
- **Co-infection VHB-VHD**:
 - clinique proche VHB, augmente risque d'hépatite fulminante
- **Surinfection VHB par VHD**:
 - augmente risque d'hépatite fulminante
 - risque d'hépatite D chronique (80% des cas)
- **Diagnostic**: **ARN VHD** à rechercher si Ag HBs+, si hépatite fulminante
- **Traitement** : à discuter en RCP IFN alpha pégylé+Bulevirtide 48 semaines
- **Prévention** : **vaccin anti VHB**

Hépatite C



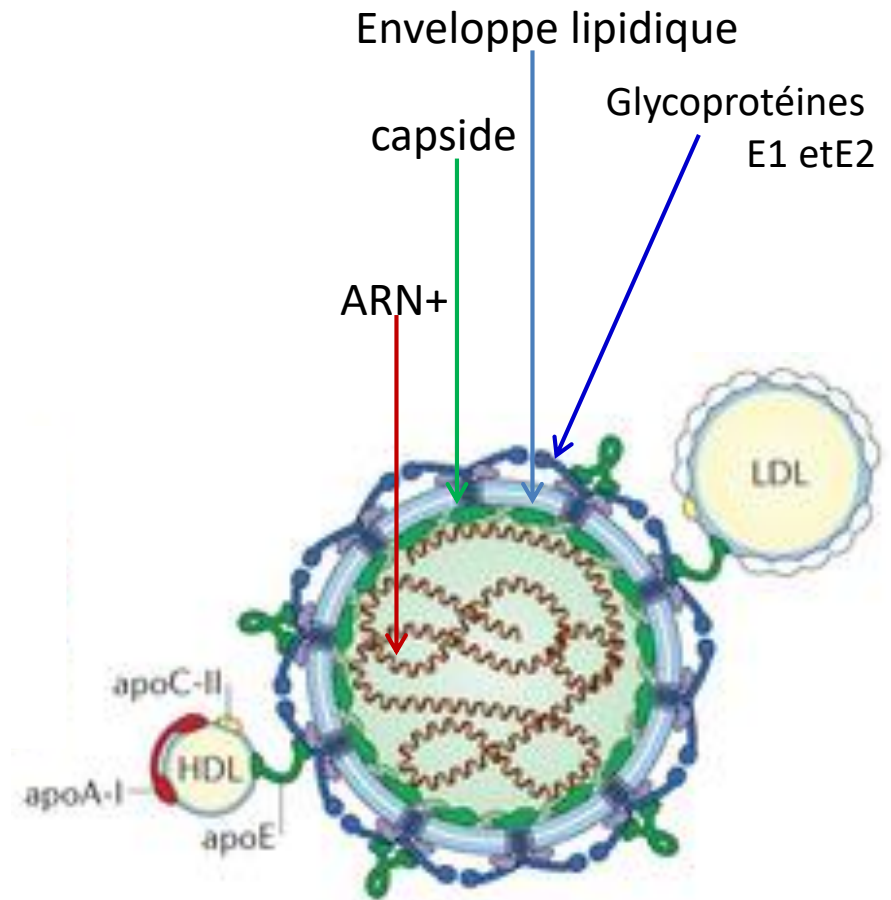
Virus de l'hépatite C (VHC)



- Flaviviridae
- Hepacivirus

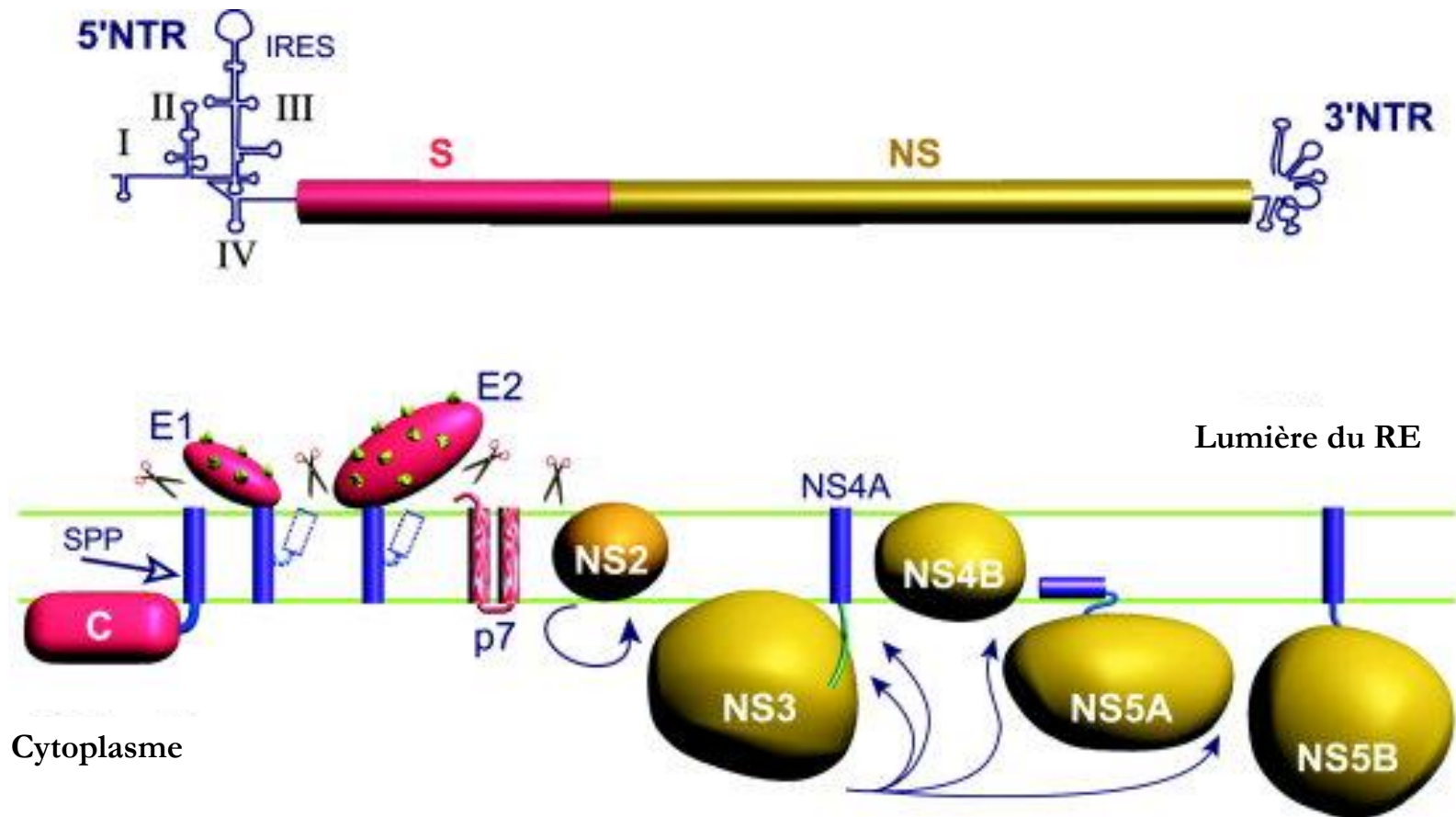
- 7 génotypes au moins
 - génotype 1 est le plus fréquent en Europe et Amérique
- plus de 24 sous-types
- quasi-espèces multiples chez un individu infecté

- virions associés aux lipoprotéines dans le sang: les lipides sont importants dans toutes les étapes du cycle viral notamment pour l'entrée du virus dans les hépatocytes (d'où Ac anti VHC non protecteurs)



Extrait de Lindenbach and Rice, Nature Reviews 2013

Génome et protéine du VHC

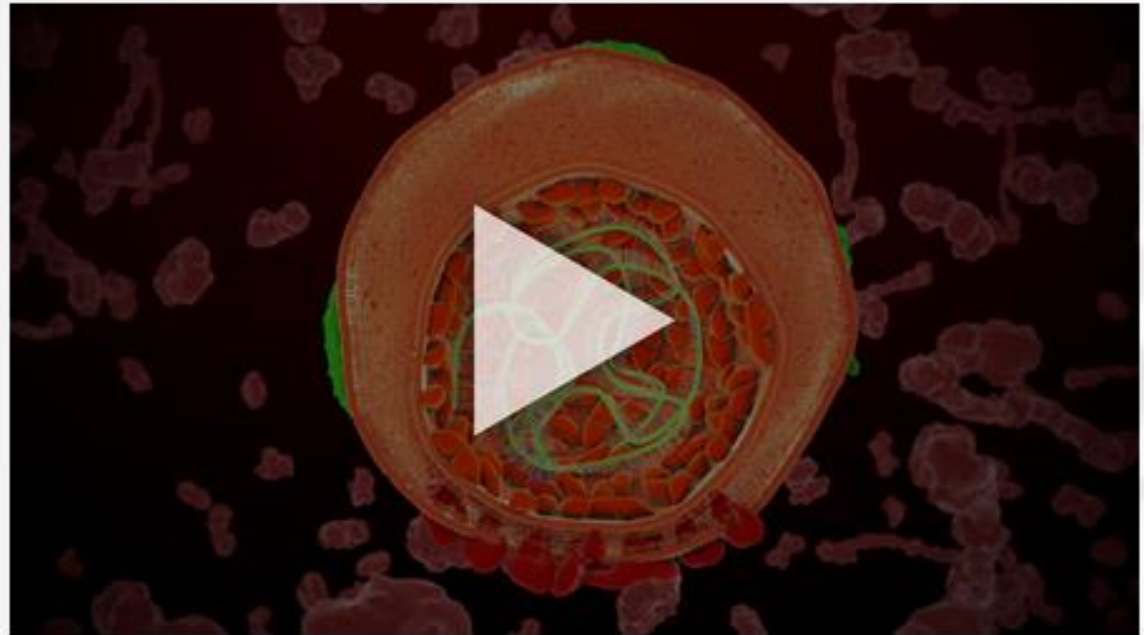


Cycle de réplication du VHC

<http://hcvlifecycle.univ-lyon1.fr/>

Hepatitis C Virus

Life Cycle



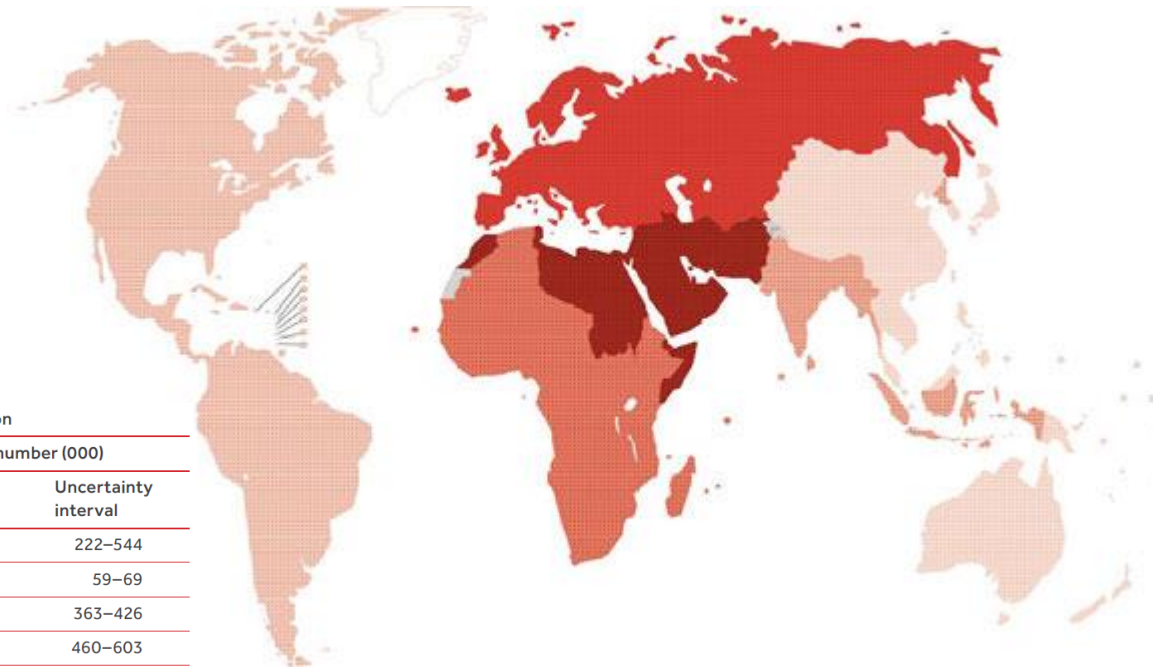
Regarder le film

PREVALENCE



Chiffres OMS 2019:

- Dans le monde:
 - 58 Millions de cas dans le monde (<1% de la population mondiale infectée)
 - 290 000 DC en 2019
- En France en 2019:
 - Estimation d'environ 100 600 porteurs chroniques (ARN VHC +)



Incidence of HCV infection

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Transmission: **Voie sanguine +++**

- **Toxicomanie** (prévalence anti-VHC + chez 50% des toxicomanes):
réinfections fréquentes!
- Voie sexuelle rare (rapports traumatisants, plaies, règles),
sauf chez **HSH++** « épidémie » d'hépatites C aiguës depuis années 2000
- **Risques accrus ++ / VIH-VHC**
 - **Baisse de l'usage de préservatifs avec la PREP**
 - **Pratiques à risque**
- matériel contaminé mal désinfecté (endoscopes avant 1995, piercing, tatouages, acupuncture, mésothérapie)
- AES
- transfusion avant 1991 (prévention : RT-PCR VHC réalisée sur les dons de sang depuis 2001)
- Transmission materno-fœtale: 5% (20% si co-infection VIH)
- **Intrafamiliale par le sang: ne jamais partager d'objets coupants ni brosses à dents, utiliser gants en cas de soins, préservatifs...**

Personnes à risque d'infection par le VHC devant être dépistées

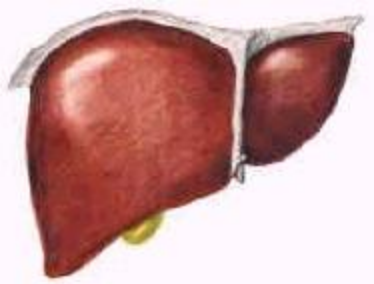


Rapport Dhumeaux 2014

- Les hommes entre 18-60 ans au moins 1 fois dans la vie
- Les femmes au moment de la grossesse
- Personnes ayant eu avant 1992 :
 - une transfusion. La transfusion n'étant pas toujours connue, il convient de dépister le VHC chez les sujets ayant pu être transfusés, du fait de l'importance des traitements médicaux ou chirurgicaux effectués :
 - intervention chirurgicale lourde (cardiaque, vasculaire, cérébrale, digestive, pulmonaire, gynéco-obstétricale, rachidienne, prothèse de hanche ou de genou, etc.),
 - séjour en réanimation,
 - accouchement difficile,
 - hémorragie digestive,
 - des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, exsanguino-transfusion) ;
 - une greffe de tissu, cellules ou organe.
- Patients hémodialysés.
- Personnes ayant utilisé une drogue par voie intraveineuse ou pernasale (partage du matériel de préparation et d'injection, partage de paille).
- Enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
- Partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C.
- Hommes ayant eu des rapports sexuels avec des hommes (HSH).
- Membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C (partage d'objets pouvant être souillés par du sang tels qu'un rasoir ou une brosse à dents).
- Personnes incarcérées ou l'ayant été (partage d'objets coupants, pratiques addictives).
- Personnes ayant eu un tatouage ou un piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, réalisés en l'absence de matériel à usage unique ou personnel.
- Personnes originaires ou ayant séjourné plusieurs années ou ayant reçu des soins (médicaux ou dentaires) dans des pays à forte prévalence du VHC.
- Patients ayant un taux d'alanine-aminotransférase (ALAT) supérieur à la normale, sans cause connue.
- Patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB.
- Professionnels de santé en cas d'accident d'exposition au sang.

Cf Fiche mémo HAS 2019

HISTOIRE NATURELLE



Infection

Incubation : 15j à 3 mois

Hépatite aiguë

ALAT augmentées , ictère dans 20% des cas seulement
forme fulminante quasi inexistante

6 mois

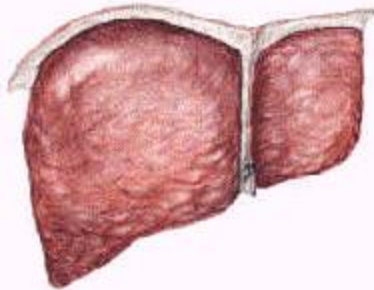
Guérison spontanée
(30%)

Si virémie > 6 mois
Infection chronique
(70%)

Asymptomatique
(70%)

Hépatite chronique active
(30%)

20 ans



- ❖ **Syndrome métabolique lié au VHC:**
 - stéatose hépatique, hypocholestérolémie, insulino-résistance
- ❖ **Lymphotropisme:**
 - possibles manifestations auto-immunes: cryoglobulinémie (40%) et vascularite (1%)
 - lymphome (rare)



20%
Cirrhose
↓ 3 - 5%/an
CHC

DIAGNOSTIC



- **Dépistage recommandé chez tout patient à risque d'infection par le VHC (souvent + VHB, VIH)**
- **séroconversion tardive** : en moyenne 3 mois (10 semaines) après la contamination
 - ❖ **Dépistage / TROD**
 - **TROD négatif: Absence de contact avec le VHC sauf**
 - si exposition récente : refaire un **dosage d'Ac anti-VHC 3 mois après**
 - **TROD positif: contrôler Ac anti-VHC sur un autre pvt / test ELISA, et si Ac+ chercher ARN VHC**
 - ❖ **Détection Anticorps anti-VHC / tests ELISA très sensibles**
 - si Ac anti-VHC négatif : **Absence de contact avec le VHC sauf:**
 - si exposition récente : refaire un **dosage d'Ac anti-VHC 3 mois après**
 - si immunodépression : rechercher **ARN VHC**
 - **si Ac anti-VHC positif** : prescrire recherche **ARN VHC / 2nd pvt (tube EDTA)**
 - **si ARN - : hépatite C guérie (à interpréter selon contexte et éventuels traitements antiviraux antérieurs)**
 - **si ARN + : confirme une hépatite aiguë ou chronique (selon contexte)**
 - **Génotypage (non obligatoire si prise en charge simplifiée)**
 - **persistance ARN VHC 6 mois après épisode aigu = infection chronique**

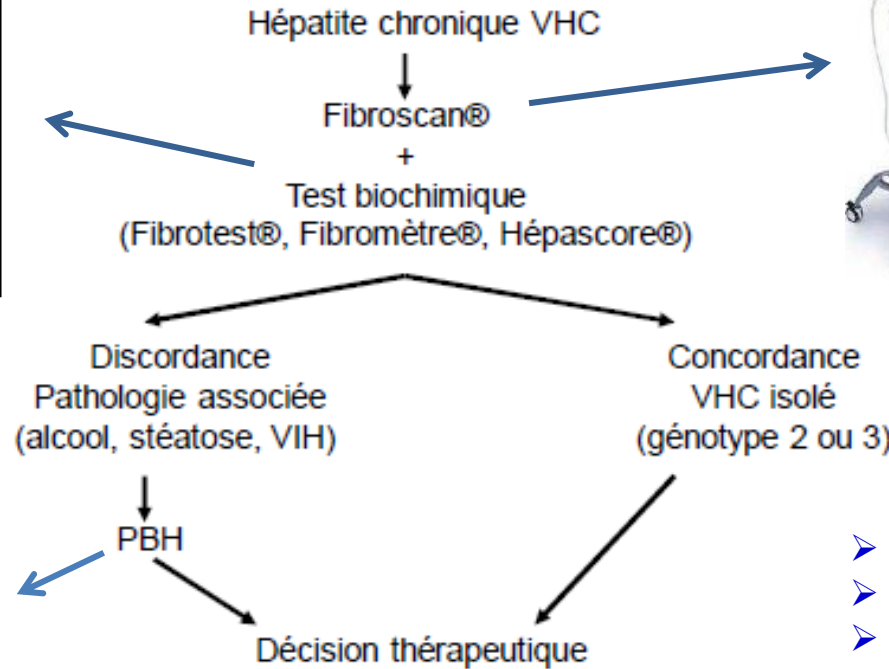
Evaluation de la sévérité de l'hépatopathie



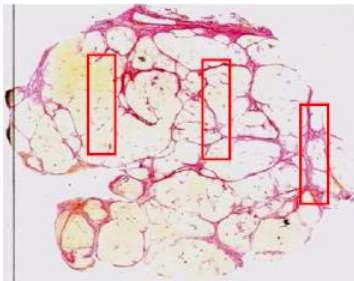
- Etablir score METAVIR : inflammation [A0 - A4] et fibrose [F0 - F4] (F4 = cirrhose)

Dosages biochimiques sanguins

Spécifiques	Non spécifiques
Ac. Hyaluronique	Alpha 2 macroglobuline
PIIINP	Bilirubine
TIMP1	Gamma GT
Laminine	Apolipoprotéine A1
TGF ...	Haptoglobine



Fibroscan:
élastométrie
impulsionnelle
ultrasonore



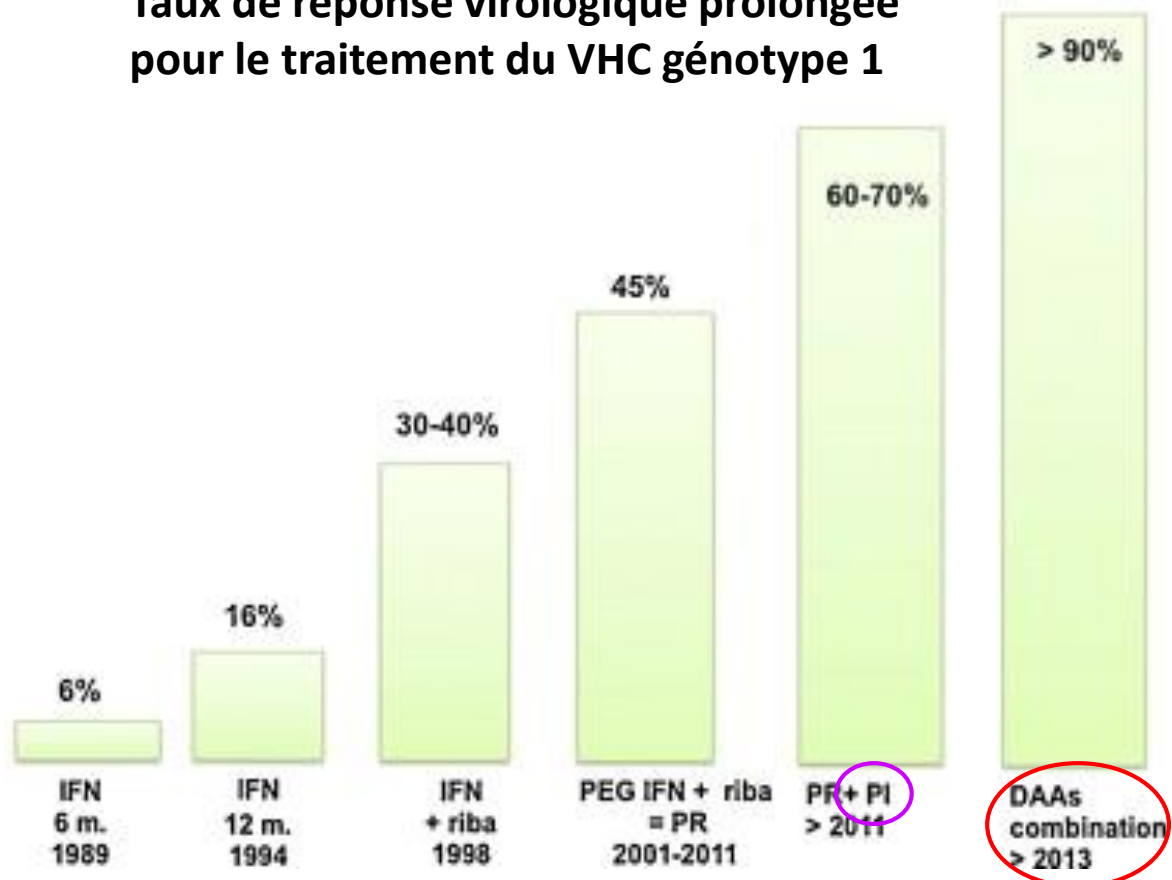
- Fibrotest $\leq 0,58$
- ou Fibromètre $\leq 0,786$
- ou Fibroscan $< 10\text{kPa}$
- diagnostic de maladie hépatique sévère écartée

- Imagerie pour recherche CHC :
échographie abdominale (dépistage), IRM (confirmation)

Extrait du cours de L. Cotte DUCIV Lyon 2014

Traitement de l'hépatite C chronique (historique)

Taux de réponse virologique prolongée pour le traitement du VHC génotype 1



Extrait de S.Pol et M.Corouge Med. et Mal. Inf. 2014

PEG : IFN pégylé

Riba: ribavirine

PI: inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération (telaprevir et boceprevir): effets secondaires

DAA: direct acting antiviral drugs, inhibiteurs directs spécifiques du VHC

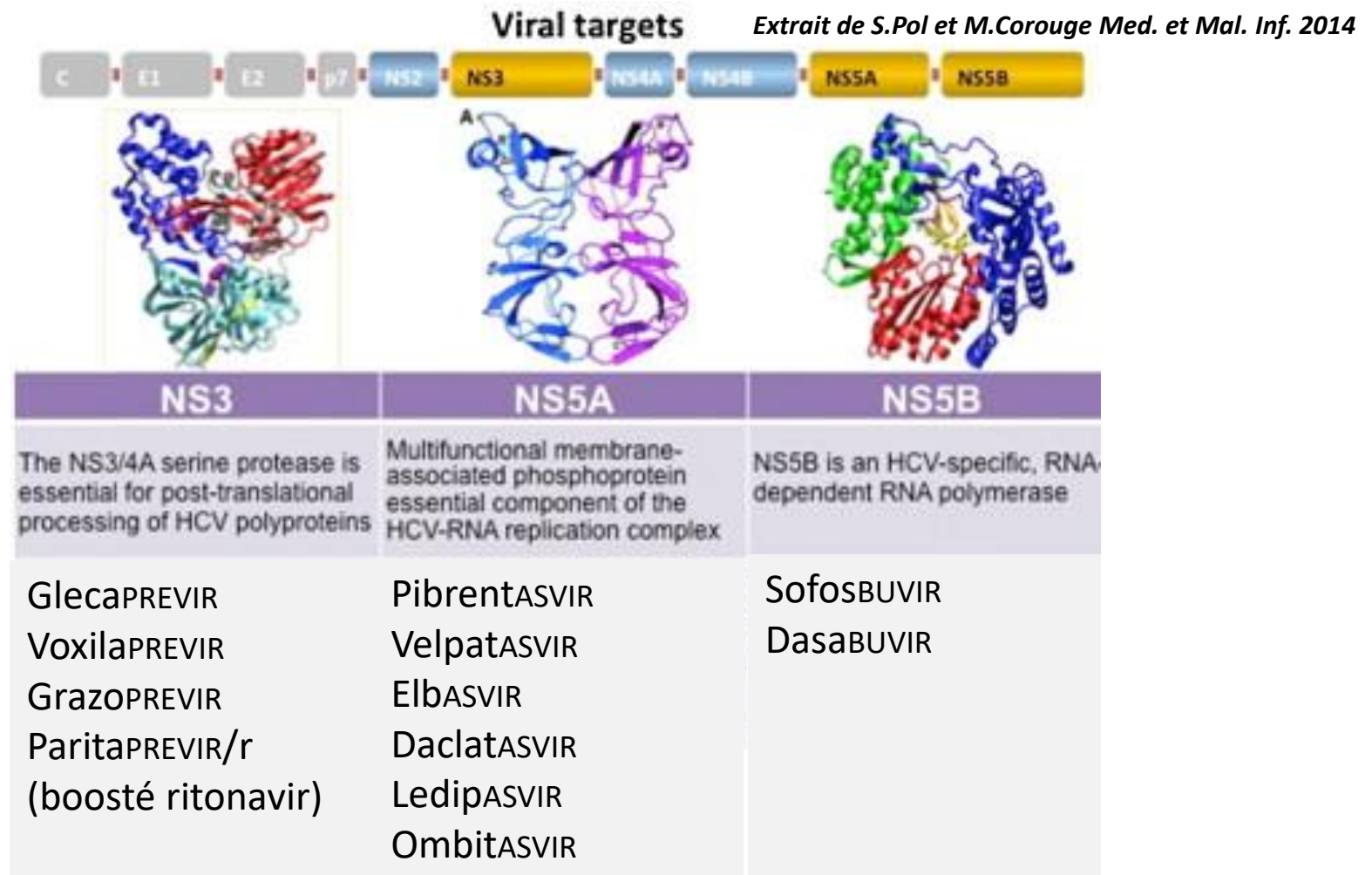
Interféron alpha pégylé

- Syndrome pseudogrippal
- Asthénie
- Neutropénie, Thrombopénie
- Syndrome dépressif

Ribavirine

- Anémie hémolytique
- Tératogénicité

Inhibiteurs directs spécifiques du VHC : révolution thérapeutique



Antiviraux directs, utilisés par voie orale, très efficaces et bien tolérés
Antiviraux utilisés en association : limitent le risque d'émergence de résistance

Traitement et suivi de l'hépatite C simplifié



Depuis juin 2016: accès universel aux traitements

NON ←

Prise en charge simplifiée

- co-infection VHB et/ou VIH
- IR sévère
- comorbidité ?
- maladie hépatique sévère
- traitement antiviral VHC antérieur

→ **OUI**

prise en charge spécialisée RCP

↓

- **Avant TTT**

- Vérifier l'absence d'interactions
- Insister sur l'importance de **l'OBSERVANCE**

- **Traitement possible : 2 combinaisons pangénotypiques**

- sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) 12 semaines ou
- glécaprévir/pibrentasvir (Maviret®) 8 semaines

- **SUIVI**

- **ARN VHC 12 semaines après arrêt du traitement**
 - **Si NEGATIF : Réponse Virologique Soutenue (RVS) = guérison virologique**
 - **Si POSITIF : prise en charge spé. RCP**
- **Si co-morbidités: SUIVI**

Options thérapeutiques de l'hépatite C



- Base du traitement :
 - **Antiviraux directs spécifiques du VHC**
 - La ribavirine peut être encore utilisée dans certains cas
 - L'interféron n'est plus utilisé

➤ **Deux combinaisons pangénotypiques** (actives sur génotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6), parcours simplifié

Protéine virale
CIBLE:

NS5B



Sofosbuvir

NS5A



Velpatasvir

NS3/NS4A



Glecaprevir

Nom
Commercial - durée

EPCLUSA® - 12 semaines

MAVIRET® - 8 semaines

Traitement de l'hépatite C aiguë

- Contextes hépatite C aiguë:
 - toxicomanie, transmission sexuelle (HSH infectés VIH)
 - réinfections fréquentes
 - AES professionnel
- **Diagnostic : ARN VHC+** (Anticorps peuvent rester négatifs dans les 6 semaines après contamination)
- **Le traitement des hépatites C aiguës est recommandée chez tous les patients sans attendre de guérison spontanée ou de passage à la chronicité : sensibilisation à la réduction du risque de contamination**
- **Utiliser les mêmes schémas thérapeutiques que ceux utilisés pour l'hépatite C chronique (AFEF 2018)**

- **Pas de vaccin**
- **dépistage des donneurs de sang :**
 - PCR VHC sur les dons de sang depuis 2001
 - inactivation virale des produits dérivés du sang
- **désinfection** complète des endoscopes
- **lutte contre la toxicomanie : sevrage, substitution, seringues à usage unique**
- **proscrire le partage des objets de toilette** (brosse à dents, ciseaux, épilateur, rasoirs, etc.)
- **préservatif** si lésions et en période menstruelle

Hépatite C et grossesse: dépistage, traitement, prise en charge

- **Dépistage recommandé** (notamment si contexte à risque)
- Risque de transmission dans 5% des cas (10% si co-infection VIH)
 - **in utero** (30 à 50% des cas)
 - **en fin de grossesse ou au moment accouchement** (>50% des cas)
- Idéalement traiter une infection VHC avant projet de grossesse (molécules très efficaces mais non évaluées si grossesse)
- Allaitement non contre-indiqué
- Suivi de l'enfant:
 - sérologie à 18 mois
 - charges virales VHC à tester 2 fois chez enfant âgé > 1 mois

A RETENIR / Virus de l'hépatite C

- Virus à ARN (+), enveloppé, 7 géotypes au moins
- Transmission par le **SANG**, sexe, périnatal, inconnue
- Asymptomatique dans 90% des cas, passage à la **chronicité dans 70% des cas**
- Dépistage **sérologique**
 - Si présence d'Ac anti-VHC → RT-PCR / génome VHC
 - Si ARN VHC négatif : infection guérie
 - Si ARN VHC + > 6 mois : infection chronique → géotypage
 - Si contexte d'hépatite aiguë: RT-PCR / génome VHC en 1^{ère} intention
- Evaluation pré-thérapeutique du niveau de fibrose
- Traitement antiviral en évolution constante:
 - **Association d'antiviraux spécifiques du VHC : >95% de guérison globale**
- Pas de vaccin
- Importance du dépistage dans les groupes à risque (Toxicomanes, HSH VIH +/-) pour traiter tôt et stopper la transmission

Hépatite A



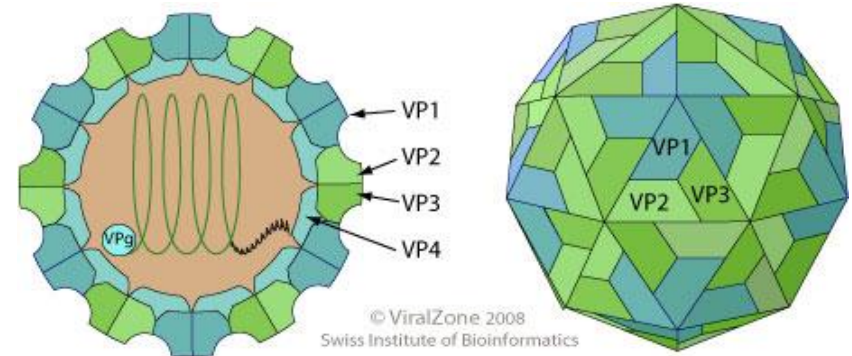
Virus de l'hépatite A (VHA)



Famille : **Picornaviridae**, Genre : **Hepatovirus**

- **6 génotypes**
- **1 Sérotype**

- **ARN monocaténaire (+)**
- **Capside icosaédrique**
- **Excrétion de Virus Nus dans les selles**
- **résistance dans le milieu extérieur :**
transmission manuportée et/ou fécale-orale

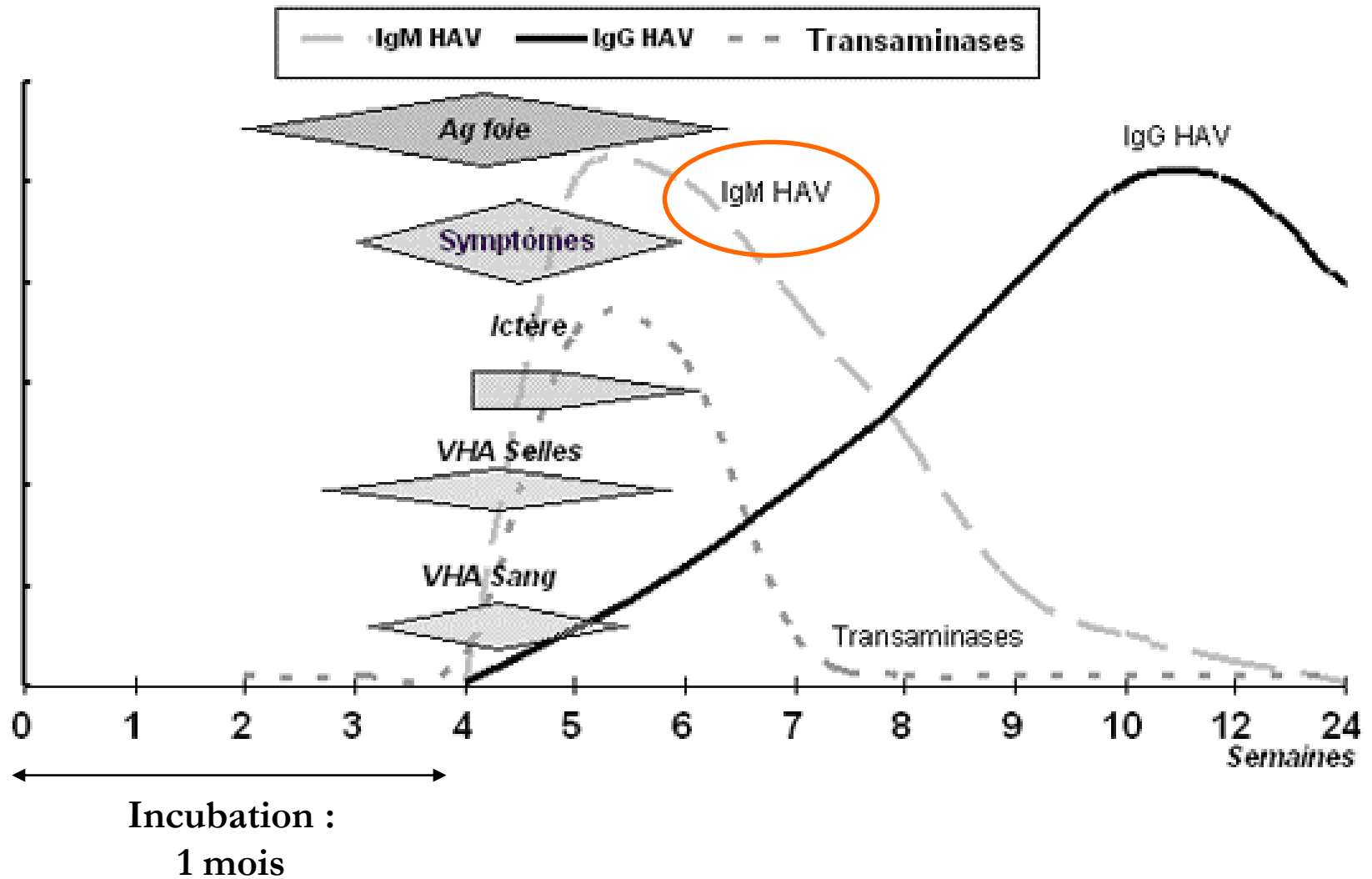


PHYSIOPATHOLOGIE (1)



- Pénétration / **voie digestive** (résistance pH acide estomac, passage **intestin grêle** puis **foie**)
- Multiplication dans le cytoplasme des **hépatocytes**
 - **pas d'effet cytopathique direct**, **atteinte du foie liée à la réponse immunitaire**
 - **virémie sanguine** (dure 7 à 15j) et
 - **bile** puis **intestin**
 - **excrétion virale intense dans les selles**
(concentration $> 10^9$ virions/g de selles)
 - environ **10j avant l'ictère** à **10 jours après début de l'ictère** (au moins)

PHYSIOPATHOLOGIE (2)



EPIDEMIOLOGIE (1)



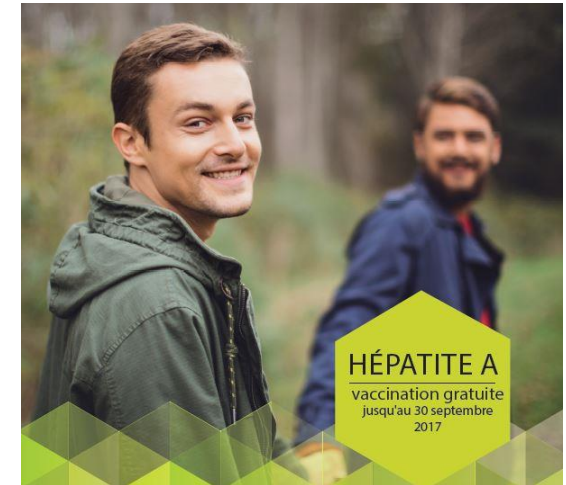
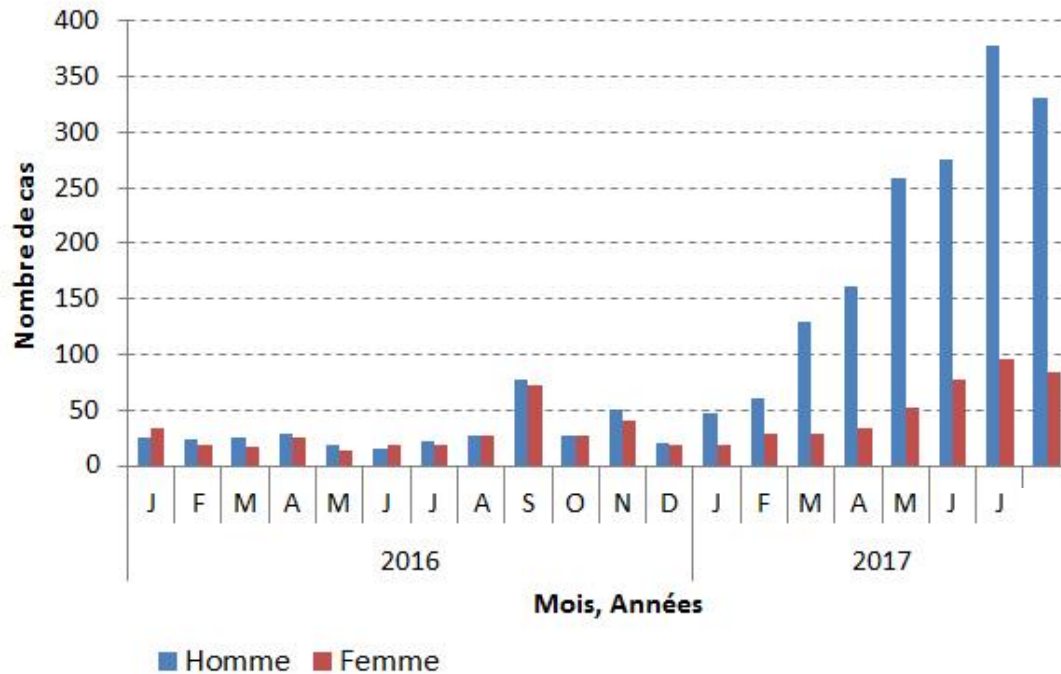
- distribution mondiale corrélée au **statut socio-économique**
- **14 Millions d'hépatites A / an dans le monde** (7134 DC en 2016 dans le monde)
- réservoir : sujet infecté
- **transmission fécale/orale : eaux de consommation et aliments (coquillages notamment) souillés**
- **cas au retour d'un voyage en zone d'endémie !**
- transmission par le sang : très rare (période de virémie de 15j)

Endémicité	% d'immunisés à l'âge de 20 ans	Pays concernés	Epidémies
Elevée	70-100%	PVD	Rares
Intermédiaire	20-50%	Amérique, Europe centrale, Océanie, Asie	Fréquentes et massives
Modérée	5-15%	Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Australie	Occasionnelles et focalisées
Faible	<5%	Pays scandinaves, Japon, France	Rares

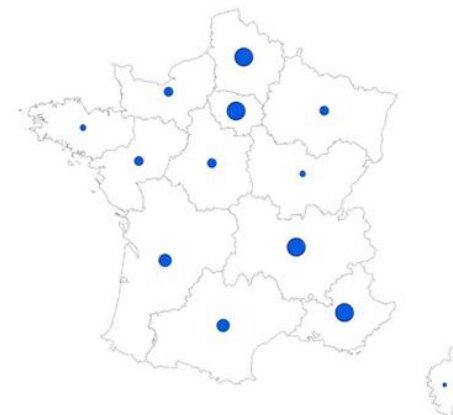
EPIDEMIOLOGIE (2)



- Epidémie d'hépatite A en Europe chez les HSH de fin 2016 à fin 2017
- Campagnes de vaccination ciblées



<http://fr.ap-hm.fr/site/corevih-poc/hepatite-a>



Nombre de cas
• ≤ 20
• 21 - 50
• 51 - 100
• 101 - 200
• > 200

<http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-A/Points-d-actualite/Epidemie-d-hepatite-A-en-France-et-en-Europe-Point-de-situation-au-11-septembre-2017>

CLINIQUE (1)



- **symptômes cliniques et sévérité augmentent avec l'âge**
- **incubation moyenne 1 mois** (2 à 6 semaines selon dose infectante)
- symptômes non spécifiques : **asthénie, anorexie, vomissements, myalgies**
- **ictère dans 75% cas chez l'adulte**
- **cytolyse hépatique** : augmentation transaminases (**x20 à 40 N**)
- convalescence prolongée, **asthénie durable** (surtout adultes)
- **forme prolongée ou rechute** observée chez 10% des patients 1 à 3 mois après hépatite initiale
- évolution favorable: **pas de chronicité**
- HAV responsable de 25% des hépatites aiguës graves et de 10% des transplantations de foie chez l'enfant

CLINIQUE (2)



Symptômes et gravité en fonction de l'âge

Clinique	Fréquence	
	Enfants (<5 ans)	Adultes (>40 ans)
Formes asymptomatiques	90-95%	25-50%
Formes ictériques	5-10%	50-75%
Guérison complète	>99%	
Formes chroniques	0%	
Hospitalisation	17%	41%
Mortalité	0,1%	>2%
Formes fulminantes exceptionnelles (1/10 000)		

- **Contexte épidémiologique** : consommation de **crustacés, eau souillée, notion de voyage**
- **Hépatite aiguë**
 - **Sérologie : détection d'IgM spécifiques anti-VHA**
 - IgM culminent 1 semaine après les SC, disparaissent en 3-6 mois.
 - IgG persiste et protège à vie
- **déclaration obligatoire à l'ARS (IgM positives et ALAT augmentées)**



- **Symptomatique** (repos, éviter hépatotoxiques)
- si insuffisance hépatique aiguë : hospitalisation en **réanimation**
- surveiller facteurs biochimiques (**bilirubine, transaminases**) et **hémostase (facteur V, TP)**
- **transplantation hépatique** en cas d'hépatite fulminante

- **Hygiène individuelle et collective** : lavages des mains!
 - **surveillance des eaux de récoltes des coquillages**
 - **personnel de cuisine** : exclu du travail jusqu'à guérison
- **Vaccin inactivé très efficace:**
 - 1 inj° puis rappel 6-12 mois plus tard : protection pour 10 ans au moins**
 - **sujets à risque professionnel exposé ou exposant au VHA** (personnel petite enfance, personnes handicapées, traitement eaux usées, restauration collective)
 - **voyageurs adultes et enfants > 1 an allant en zone d'endémie** ou dont un membre de la famille est originaire d'un pays de zone d'endémie
 - jeunes des internats et services enfance et handicapés
 - **hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH)**
 - hémophiles
 - **sujets atteints d'hépatopathies chroniques** et de mucoviscidose
- **Entourage familial d'un cas: vacciner dans un délai maximal de 14j après l'apparition des SC du cas et sans vérification du statut sérologique si nées après 1945, pas d'ATCD d'ictère, pas de séjour > 1 an en zone d'endémicité**

A RETENIR / Virus de l'Hépatite A

- virus ARN nu: **contamination fécale/orale**
- prévalence liée au niveau socio-économique
- augmentation cas symptomatiques et sévérité avec l'âge: **ictère chez l'adulte**
- incubation 1 mois, **excrétion selles 10j avant à 10j après début ictère**
- **pas de passage à la chronicité**
- diagnostic:
 - notion de voyages, consommation de coquillages
 - **IgM anti-VHA positives** et ALAT augmentées
 - **déclaration obligatoire**
- **vaccin inactivé**
 - voyage en pays d'endémie, sujets à risque exposant ou exposé
 - entourage d'un cas: dans les 14j après début des signes cliniques du cas
- traitement symptomatique

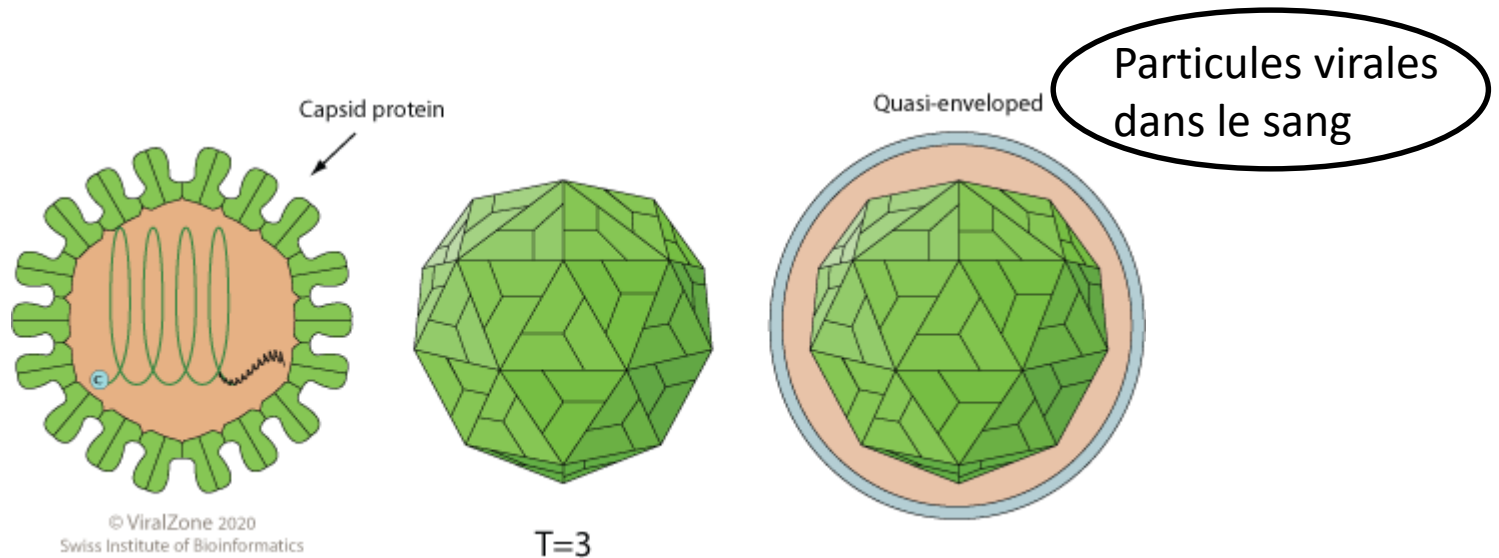
Hépatite E



Virus de l'hépatite E (VHE)



Petits virus Nus, capsid icosaédrique, ARN (+)



Particules virales nues
dans la bile et les selles

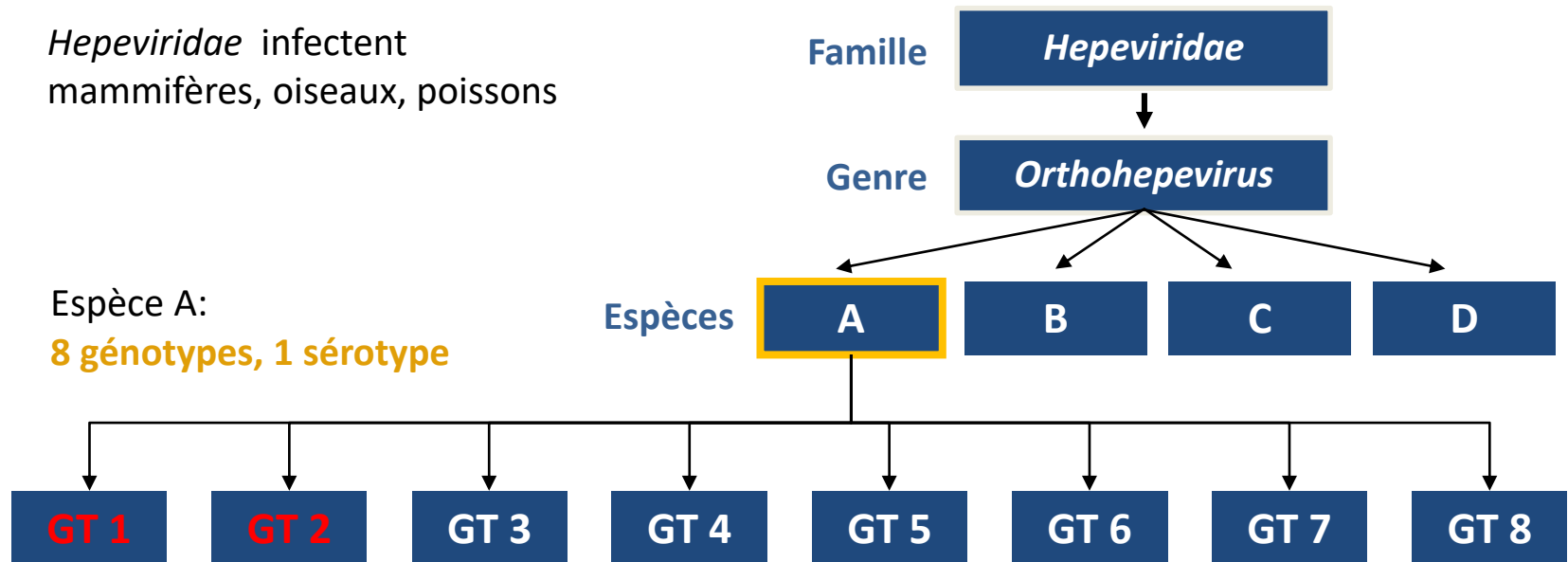
Virus de l'hépatite E (VHE)



Petits virus Nus, capsid icosaédrique, ARN (+)

Hepeviridae infectent
mammifères, oiseaux, poissons

Espèce A:
8 génotypes, 1 sérotype



- **strictement Humains**
- **dissémination fécale-orale / eau contaminée**
- épidémies importantes
- souvent asymptomatique
- **jamais chronique**
- **mortalité élevée pendant la grossesse (25%)**

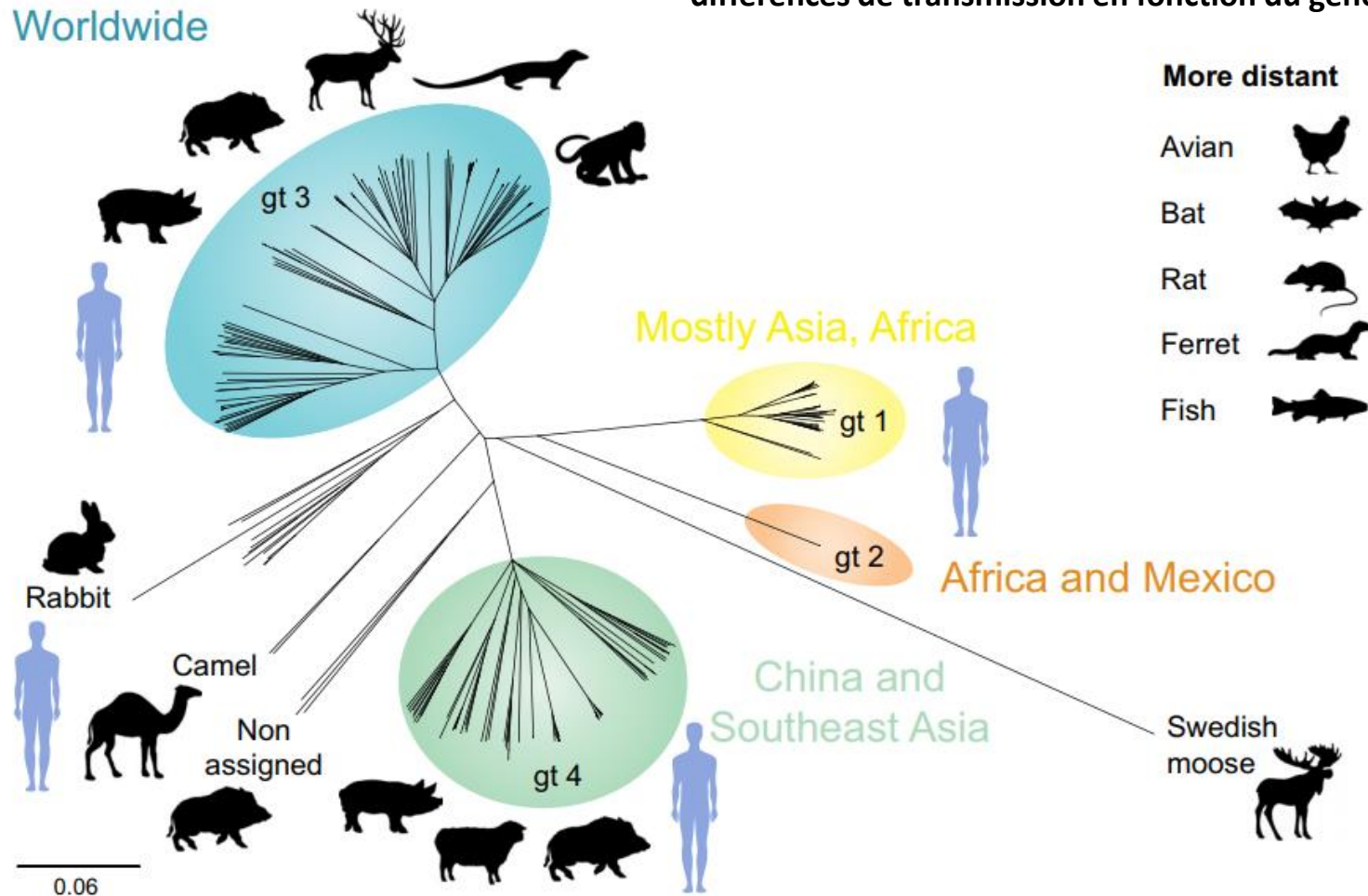
- **endémiques** chez certaines espèces; ex, porcs, sangliers
- **infections zoonotiques chez l'homme**
- **pays développés**
- **chronique chez l'ID**
- Chine: GT 4 plus fréquent
- Amérique Sud: GT 3 seulement

- Seulement chez **sangliers sauvages**

- GT 7 identifié chez un patient consommant de la viande et du lait de chameau
- Identifié chez les **chameaux**

Phylogénie VHE

- génotypes dominants dans une aire géographique mais pas limités à cette aire géographique
- différences de transmission en fonction du génotype

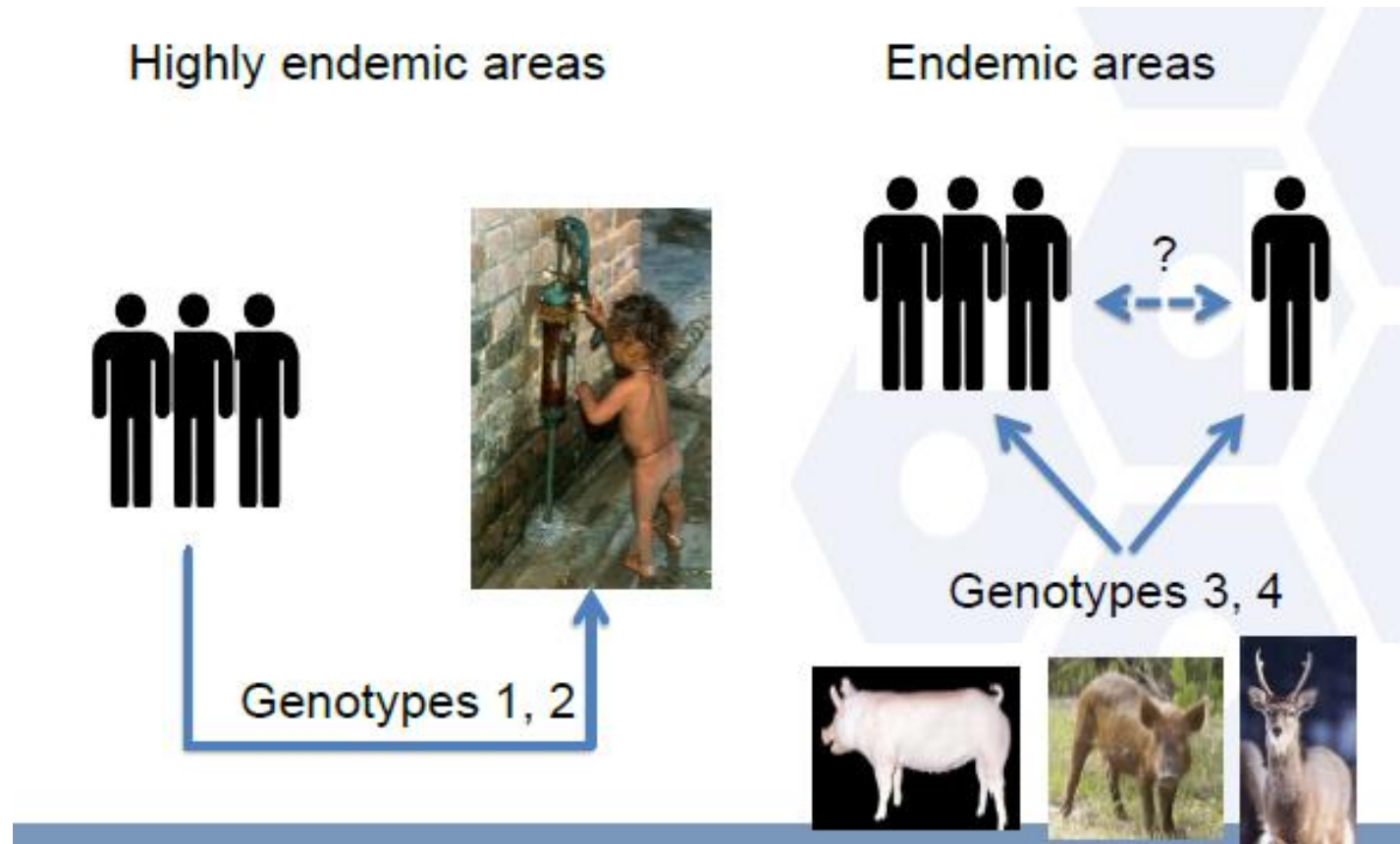


Transmission VHE



G. 1 et 2 : strictement humains,
transmission fécale-orale et interhumaine efficace

G. 3 et 4 : zoonose, VHE animaux infectant l'homme de
façon occasionnelle par contact avec animaux infectés ou
ingestion de viande mal cuite

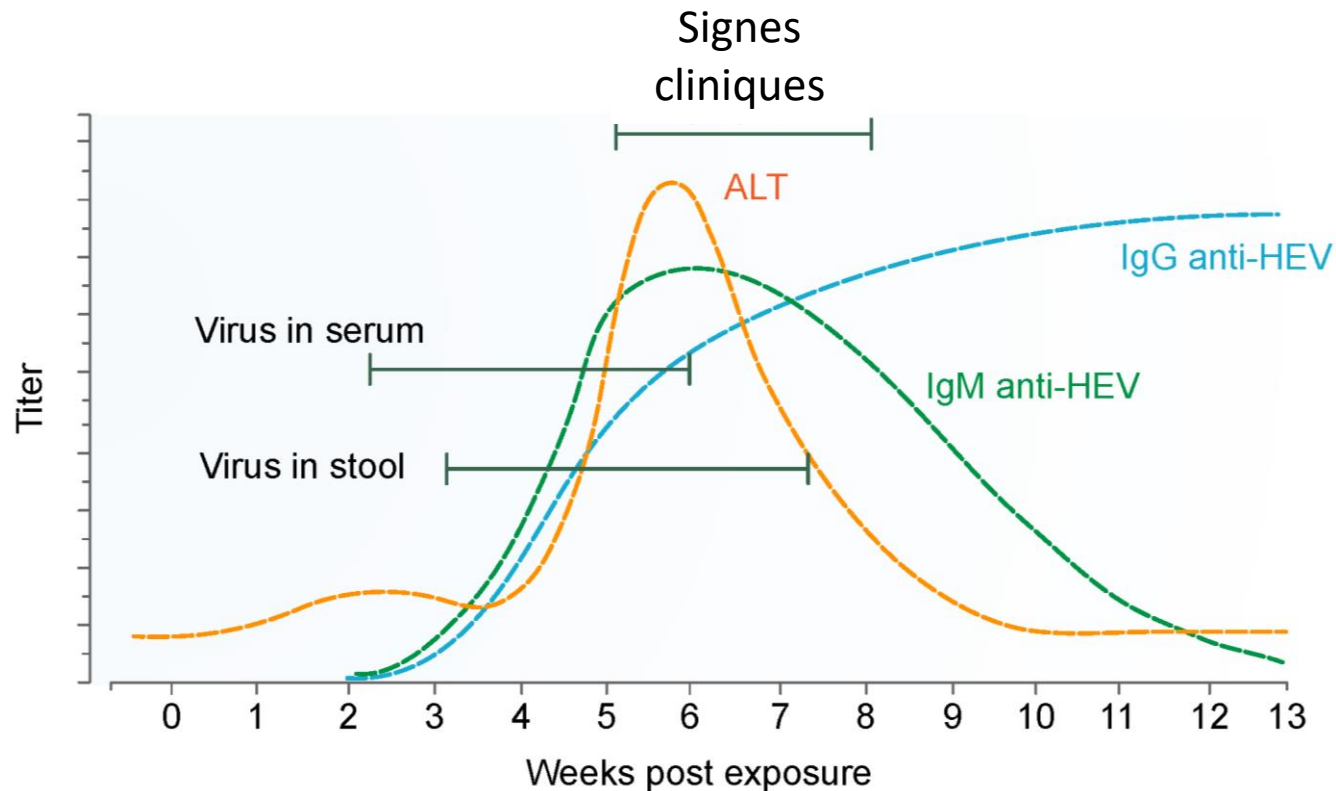


Extrait de la présentation du DESC de MIT 2015 Pr Mallet

http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2015/desc-MIT-2015-VHE-mallet.pdf

- Endémique en Asie, Afrique et Amérique Centrale et du Sud
 - **Génotypes 1 et 2**
 - environ 2 milliards d'individus vivent dans ces zones
 - liée au **faible niveau socio-économique**
 - **Par an: 20 millions d'infections → 3,3 millions de cas symptomatiques**
44 000 DC en 2015 (données OMS)
- **transmission :**
 - **fécale-orale majoritaire** (eau, alimentation, coquillages) et parfois de **personne à personne**
 - verticale (mère-enfant in utero) et **transfusions sanguines** : possible mais minoritaire (courte phase de virémie)
- **séroprévalence:**
 - **20 à 40% dans régions endémiques** (adultes jeunes)

- **CNR VHE estime 100 000 cas d'hépatites E/an en France (1^{ère} cause d'hépatite virale)**
- **Cas sporadiques en Europe et Amérique du Nord**
 - cas importés liés aux voyages (génotypes 1 et 2)
 - **transmission zoonotique (génotypes 3 et 4)**
- VHE peut infecter de nbx espèces animales : primates non humains, **porc, sanglier, cerf**, lapins, rat, volailles, coquillages, etc.
- **transmission**
 - contact avec animaux infectés
 - à partir de **viandes de sangliers et cervidés mal cuites** (saucisses de foie de porc – ***figatelli***)
 - indirecte par **environnement contaminé** (eau, légumes mal lavés, coquillages)
 - quelques cas de transmission par **transfusion sanguine et transplantations d'organes**



<https://easl.eu/publication/hepatitis-e-virus-infection-guideline/>

EASL CPG HEV. J Hepatol 2018

- **incubation : environ 1 à 2 mois**, puis augmentation des ALAT
- **excrétion dans les selles prolongée**: 2 semaines avant à 4 semaines après début SC
- virémie : débute en même temps que excrétion dans les selles et dure 1 à 2 semaines après début des signes

- **Hépatite aiguë d'expression clinique variable:**
 - **Génotypes 1, 2**
 - **50% asymptomatiques** (surtout chez l'enfant) , **50% symptomatiques**
 - **fulminantes :**
 - **femme enceinte au 3ème trimestre**
 - patients avec ATCD d'hépatite chronique
 - **pas de passage à la chronicité**
 - mortalité : 0,2-4% dans la population générale; **10-25% chez les femmes enceintes**
 - **Génotypes 3, 4**
 - **asymptomatique (>90% des cas)**
 - **réinfections possibles**
 - **formes extrahépatiques (5%): signes neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Parsonage Turner), cryoglobulinémie, thrombocytopénie, complications rénales (glomérulonéphrites +/- cryoglobulinémies)**
 - **sévère si hépatopathie sous-jacente (mortalité élevée de 70%)**
 - **infections chroniques chez immunodéprimés** (transplantés d'organes solides ou CSH; VIH; chimiothérapie, biothérapie immunosuppressive) liées à faible réponse Ly T

- **Sérologie**
 - **IgM anti-VHE fiable si immunocompétent** (parfois manque de sensibilité chez patient immunodéprimé)
 - IgG anti-VHE augmentation sur 2 échantillons sériques consécutifs (15j à 21j d'intervalle), IgG non protecteurs.
- **RT-PCR pour chercher ARN VHE dans le sang et/ou les selles** (excrétion plus longue que dans le sang)
 - **au cours de la phase d'hépatite aiguë**
 - **chez patients immunodéprimés**
 - si persistance de la cytolyse et du VHE / sang ou selles > 6 mois: forme chronique

- **Traitement symptomatique de l'hépatite E aiguë**
- **Transplantation si hépatite fulminante**

- **Cas des infections chroniques par génotype 3 chez l'immunodéprimé :**
 - **diminuer la dose d'immunosuppresseur si possible**
 - **traitement en monothérapie : bonne efficacité**
 - **Ribavirine (800 mg/j) : guérison dans 66% des cas en 3 mois.**



- **Prévention non spécifique**
 - règles d'hygiène
 - amélioration des conditions sanitaires
 - surveillance des réseaux de distribution des eaux
 - ne pas consommer de viande crue ou peu cuite
- **Vaccin en cours de développement**
 - basé sur l'Ag de capsid du VHE génotype 1 **approuvé en Chine** depuis 2012
 - **pas de vaccin disponible à ce jour en France**

A RETENIR / Virus de l'hépatite E

- **virus ARN nu:**
 - **G1 et G2 : contamination fécale/orale**
 - **endémie PVD → retour voyages Europe, USA**
 - **G3 et G4 : zoonose**
 - **contamination viande sanglier/porc mal cuite**
- **incubation 1 mois**
- **augmentation cas symptomatiques et sévérité avec l'âge (ictère chez l'adulte)**
- **G1, G2: pas de forme chronique, hépatite fulminante femme enceinte 3ème trimestre, mortalité 20%**
- **G3 : complications neurologiques; chronicité chez l'immunodéprimé**
- **Diagnostic :**
 - **notion de voyages, eau souillée ou consommation de viande mal cuite**
 - **IgM et IgG anti HEV; ARN VHE si immunodéprimé**
- **Traitement symptomatique**
- **Pas de vaccin en France**

REFERENCES

- **SITE EASL (European Association for the Study of the Liver)**
- S. Pol. L'hépatite C face au défi de la guérison. Pour éliminer le virus le dépistage en France doit être universel. La revue du Praticien. 68 (2018) 269-275
- Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C (février 2016)
- F. Bailly, K. Hartig-Lavie, F. Lebossé, M. Pagès-Ecochard, F. Zoulim. Hépatites virales. La revue du praticien. 65 (2015) 259-270
- P. Sogni. Hépatites Virales. La revue du praticien. 59 (2009) 1153-1163
- F. Denis, V. Thibault, S. AlainChap 21 Hepadnaviridae Virus de l'hépatite B (HBV). P293-306Traité de Virologie Médicale (JM Hureau, JC Nicolas, H Agut, H Peigue-Lafeuille)
- Diaporama de F de Salvador-Guillouët – Nice
2005www.infectiologie.com/site/medias/diaporamas/infection_par_pathogene/2005-VIH-VHB_salvador.ppt
- Diaporama de Patrice André <http://umr5558-sud-str1.univ.lyon1.fr/moindata/dpbcoursd1/attachts/VirusHe9patite/attachments/VirusHepatiteViraleB.pdf>
- Diaporama de Fabien Zoulim <http://www.fmcgastro.org/include/PJ/437.ppt>
- F. Penin, J. Dubuisson, F. Rey, D. Moradpour, JM Pawlotsky. Structural Biology of hepatitis C virus. Hepatology 39 (2004) 5-19.
- T. Liang, M. Ghany. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine 368 (2013) 1907-1917
- D. Thomas. Global control of hepatitis C : where challenge meets opportunity. Nature Medicine 19 (2013) 850-858
- BD. Lindenbach, CM. Rice . The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. Nature Reviews 11 (2013) 688-700
- CM. Rice, M. Saeed. Treatment triumphs. Nature 510 (2014) 43-44
- S. Pol, M. Corouge. Treatment of hepatitis C: perspectives. Médecine et maladies infectieuses (2014)
- M. Alvarado-Mora, S. Locarnini, M. Rizzetto, J. Rebello Pinho. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. Antiviral Therapy 18 (2013):541-548
- F. Abravanel, S. Lhomme, M. Dubois, JM. Peron, L. Alric, N. kamar, J. Izopet. Hepatitis E virus. Médecine et Maladies infectieuses 43 (2013) 263-270.
- Soo Bin Park. Hepatitis E vaccine debuts. Nature 491 (2012) 21-22.

Des questions

vanessa.escuret@chu-lyon.fr

laurence.josset@chu-lyon.fr