



**Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille**

Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# ACTUALITÉS SUR LES HÉPATITES VIRALES

## FOCUS SUR L'HÉPATITE E

---

Guillaume Lassailly, CHRU Lille

18/01/18



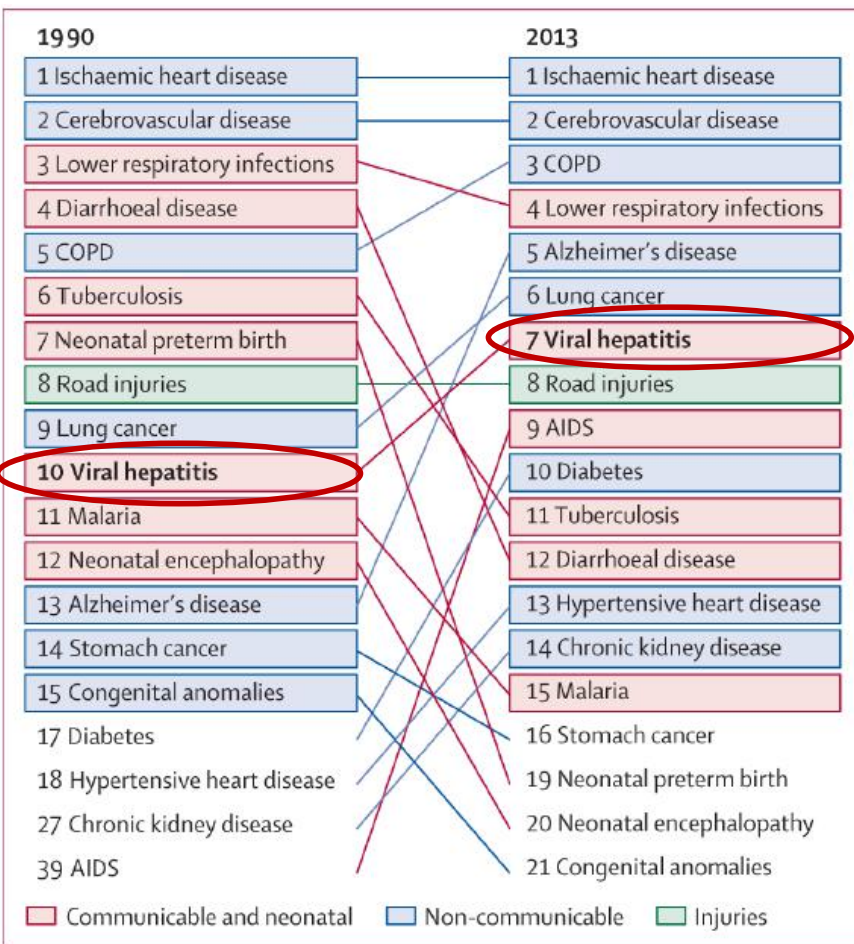
# ÉPIDÉMIOLOGIE

---

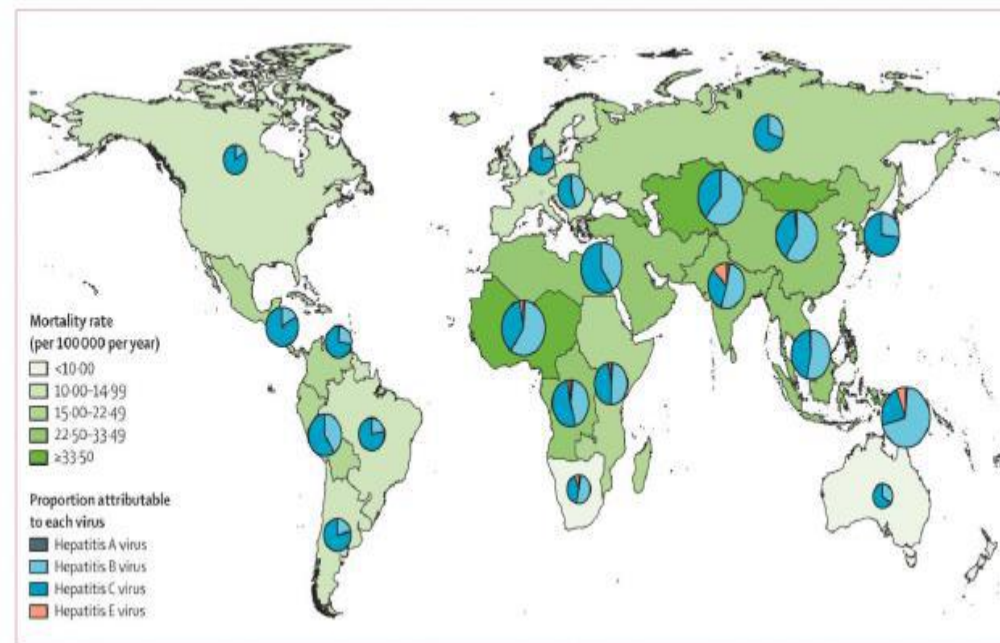
*Hépatites virales dans le monde*

# Evolution des causes de mortalités dans le monde

## L'impact des hépatites virales

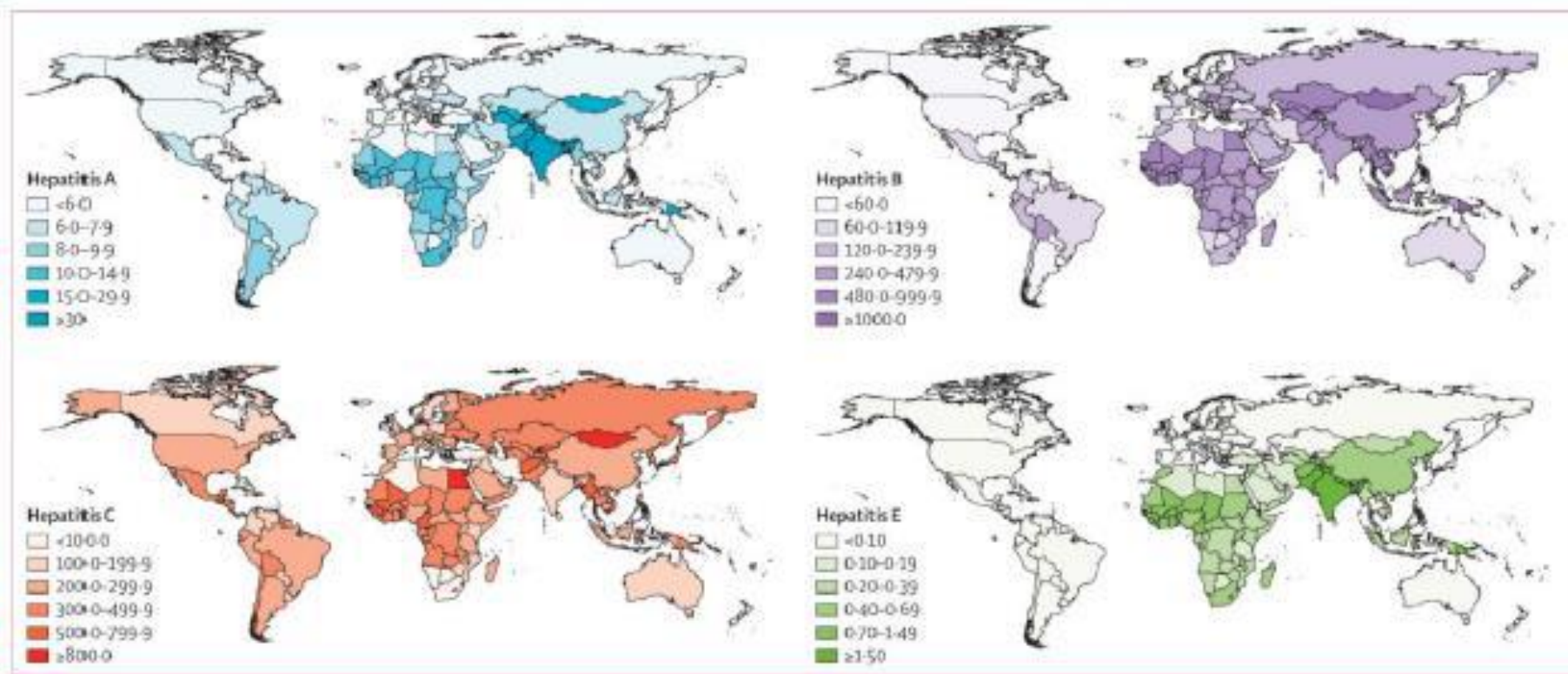


## Mortalité par hépatite virale



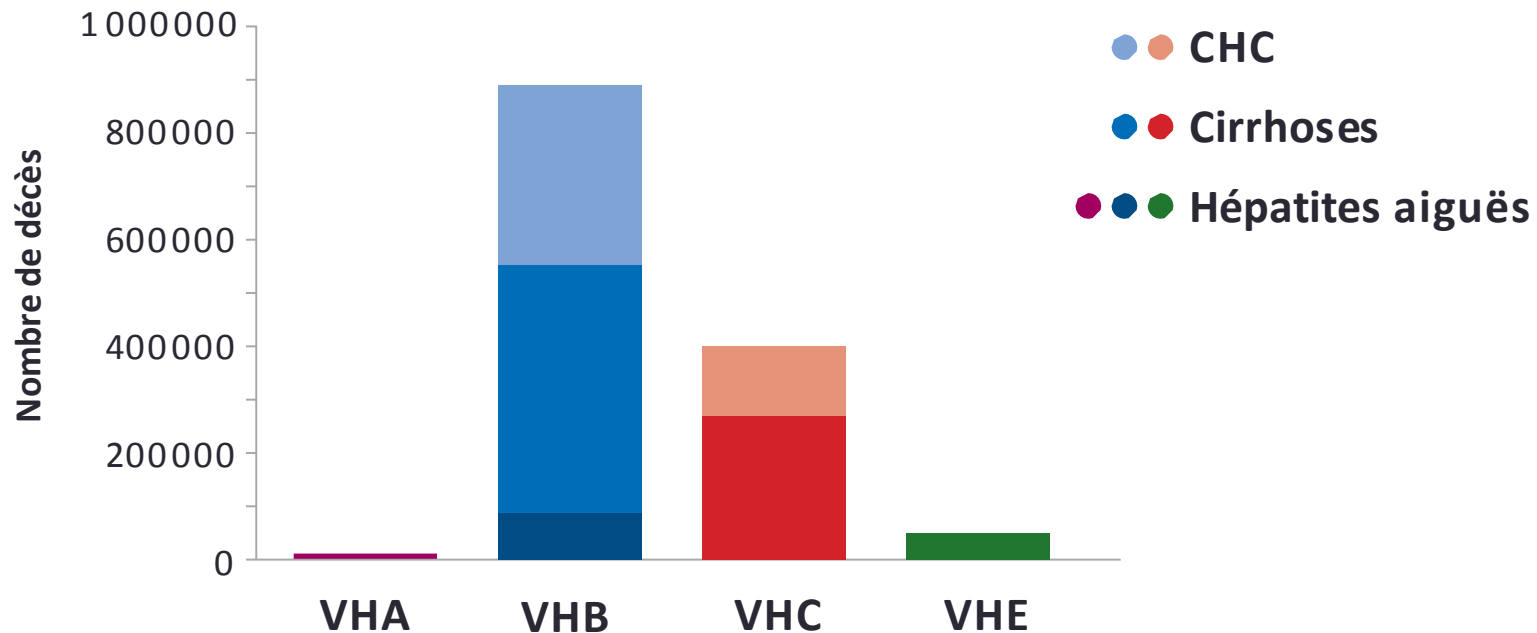
# Répartition géographique des hépatites virales.

## Etude d'impact sur l'espérance de vie sans incapacité



# OMS : Global Hepatitis Report 2017

- Mortalité attribuable aux hépatites virales en 2015
  - 720 000 décès par cirrhose
  - 470 000 décès par carcinome hépatocellulaire
  - Augmentation de 22 % depuis 2000



# HEPATITE E

---



## EUROPE'S NEW HEPATITIS PROBLEM

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

*By* **Kai Kupferschmidt**



# Un peu d'Histoire...

1.



Epidémie au Kashmir 1978. plusieurs centaines de cas d'hépatite aiguë indéterminée (atteinte entéro-digestive)  
⇒ 6 décès de femmes enceintes + 4 hommes âgés  
⇒ Plusieurs cas identiques: Pakistan, Chine, Inde etc...

2.



Epidémie en Afghanistan en 1983 (militaires russes)  
Identification du virus Dr Mikhail Balayan.

3.



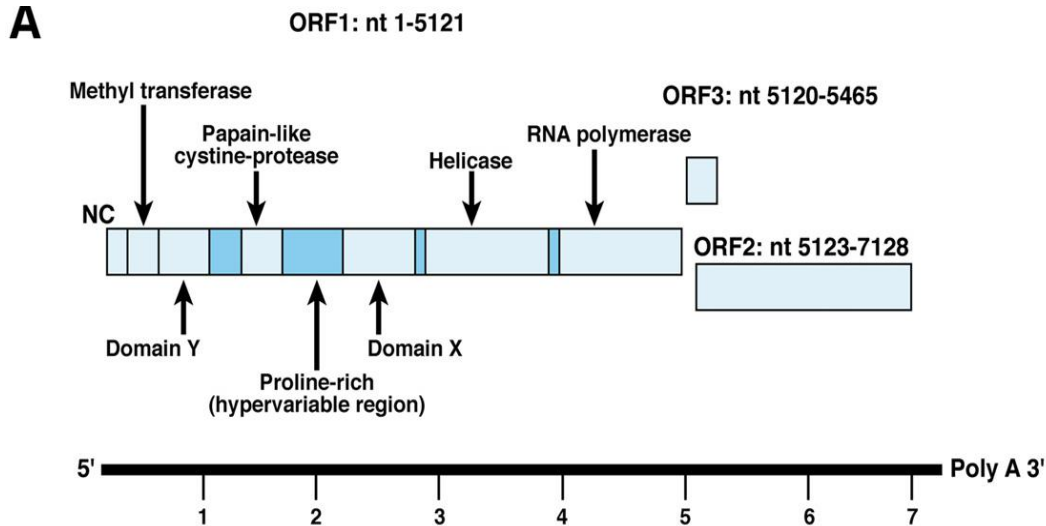
1997: identification d'un 3ieme génotype  
Souche porcine & humaine (U.S.A.)

4.



2008 (France) Infection chronique chez les patients transplantés

# Hépatite E



Virus ARN  
Non enveloppé  
Stabilité thermique 56°C

4 Génotypes  
1 & 2 : Homme  
3 & 4 : Animaux, Homme

Hépatite fulminante du 3ieme trimestre de grossesse.  
20 millions d'infections, > 3 millions de cas symptomatiques  
70 000 décès/an

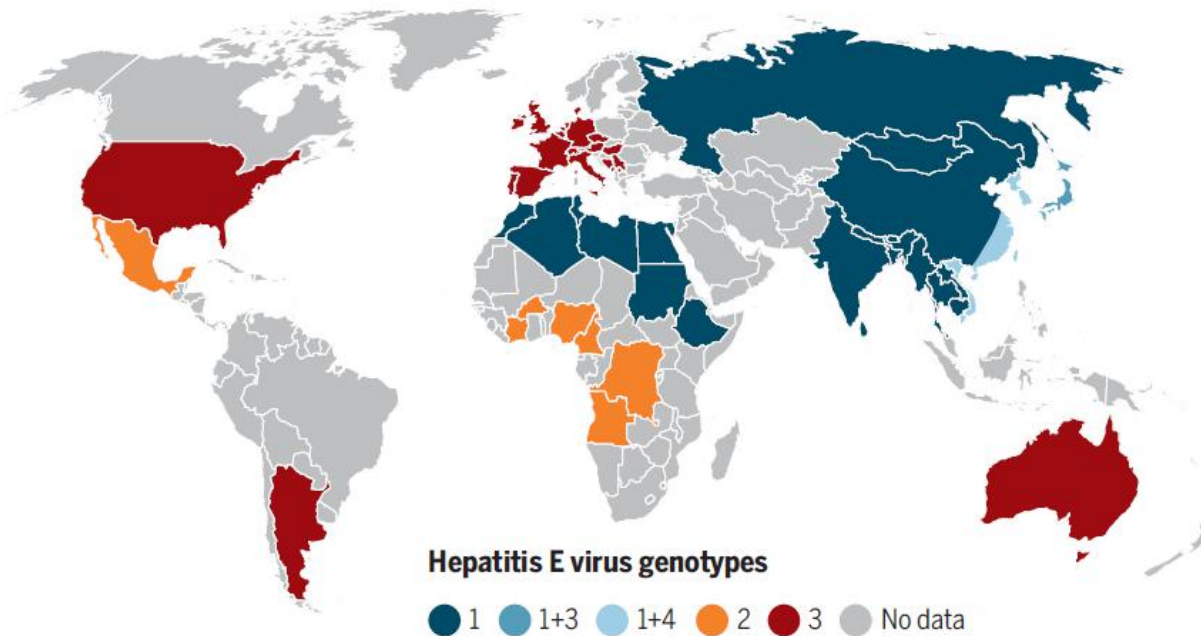
*Rein et al, Hepatology 2012*

# Les génotypes de l'hépatite E

## Deux types d'hépatite E ?

### The two faces of hepatitis E

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



# Mode de transmission

## Génotype 1 & 2

Transmission humaine  
Eaux contaminées

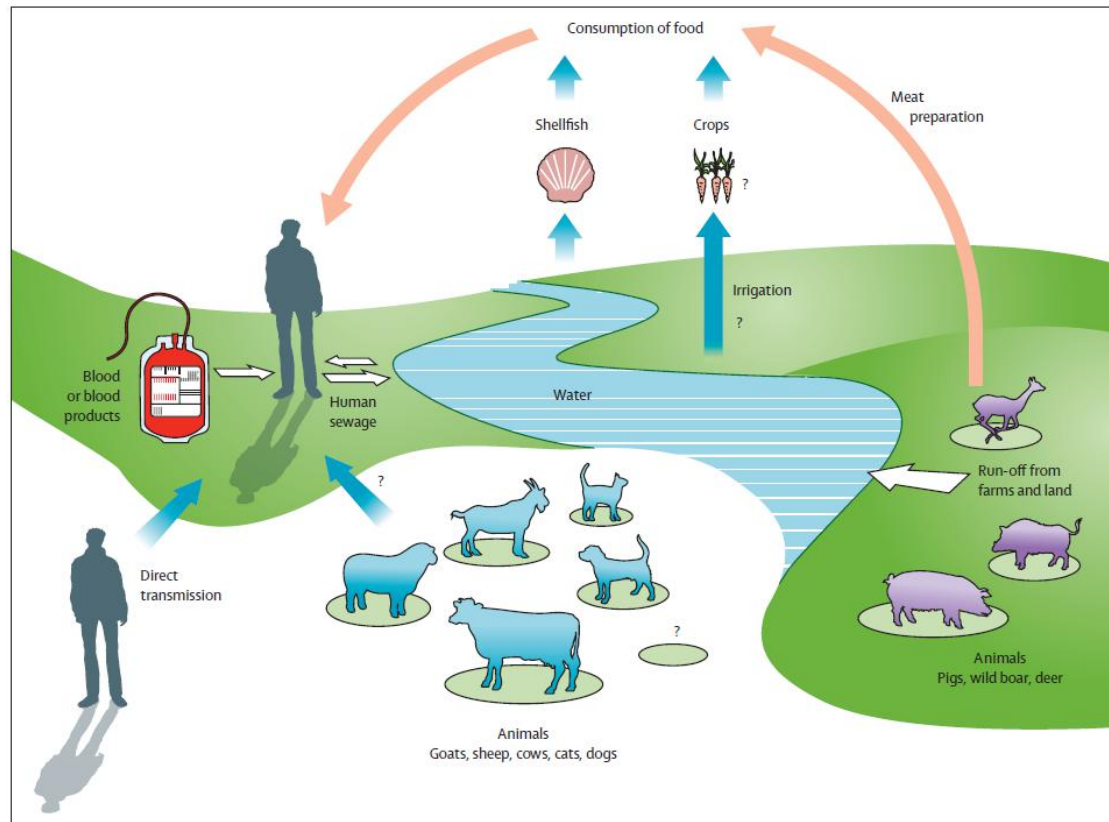


Figure 3: Source and route of HEV1-4 infection

HEV1 and HEV2 are waterborne only, with possible human-to-human transmission, including vertical transmission.

## Génotype 3 & 4

Zoonose

Génotype 3:

Cochon

Cerf

Ours

Rat

Sanglier

Fruit de mer ...

### Remarques:

- ARN VHE souvent retrouvé dans la viande de cochon vendue dans le commerce
- Séroprévalence plus élevée chez les personnes au contact des cochons

# Génotype 3 : Zoonose



***Wang et al, Hepatology 2016***

Identification d'ARN VHE génotype 4 dans le lait de vache

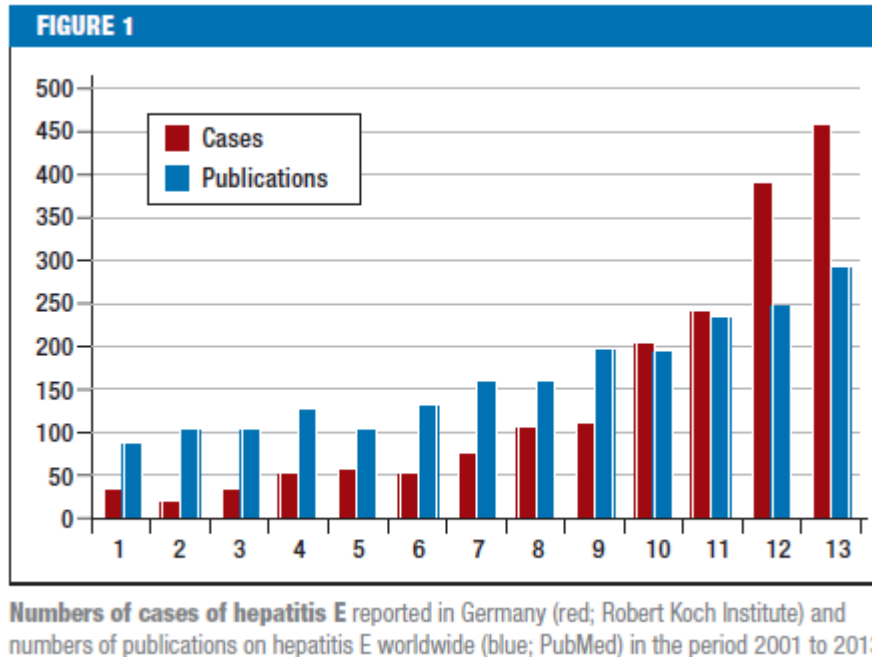
Bächlein et al, Hepatology 2017

Pas d'ARN viral détecté dans le lait en Allemagne

# Epidémiologie

## Nombre de cas d'hépatite E.

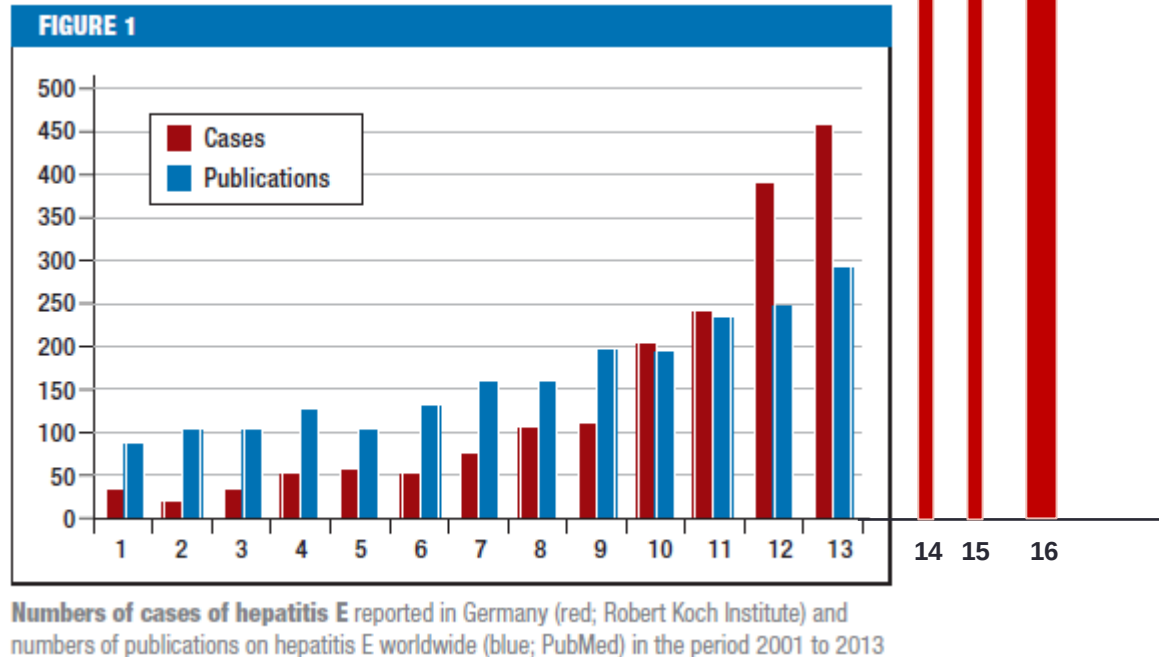
Exemple de l'Allemagne.



# Epidémiologie

## Nombre de cas d'hépatite E.

Exemple de l'Allemagne.



Une épidémie ?

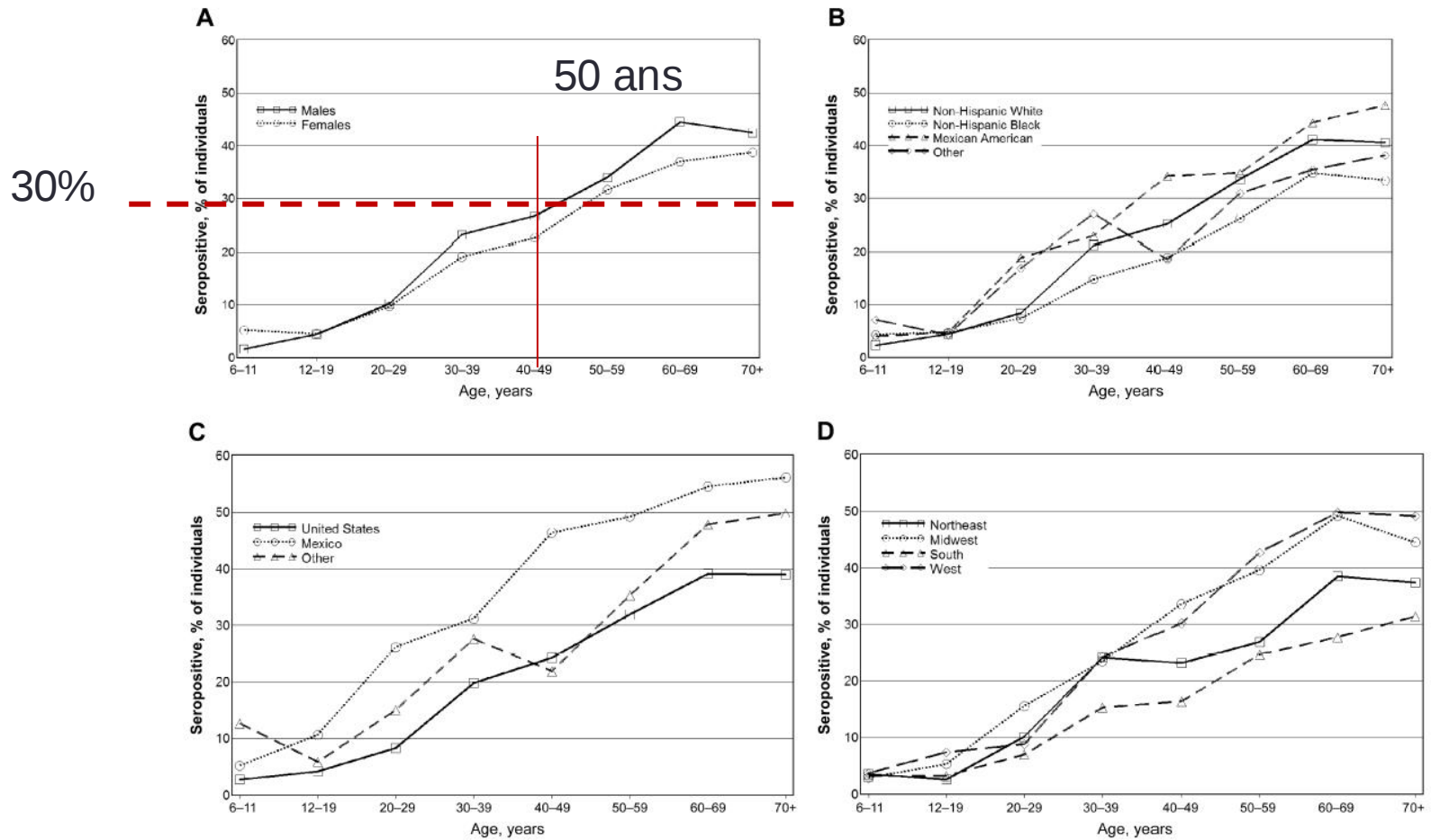


Un diagnostic ?

Ou



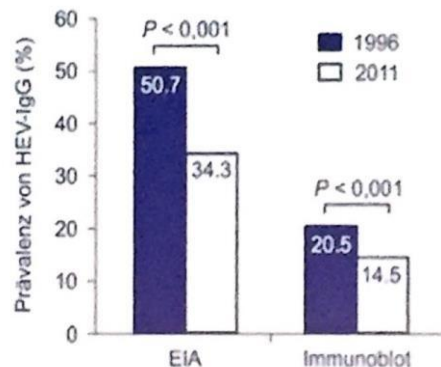
# Un problème ancien ...et fréquent



La séroprévalence dépend de l'âge

# La prévalence évolue avec le temps

En Allemagne, diminution de la prévalence avec le temps



L'évolution suggère qu'il peut y avoir des cycles épidémiques ou une diminution de l'incidence.

Diminution des transmissions ?

*Données de Wedemeyer H.*

# Symptomatologie clinique

## Clinique:

Asthénie, symptôme digestif, fièvre 38°  
Cytolyse, ictère  
Incubation 21 à 60 jours

## Forme aiguë

Nombreuses formes asymptomatique

## Formes graves

Femme enceinte

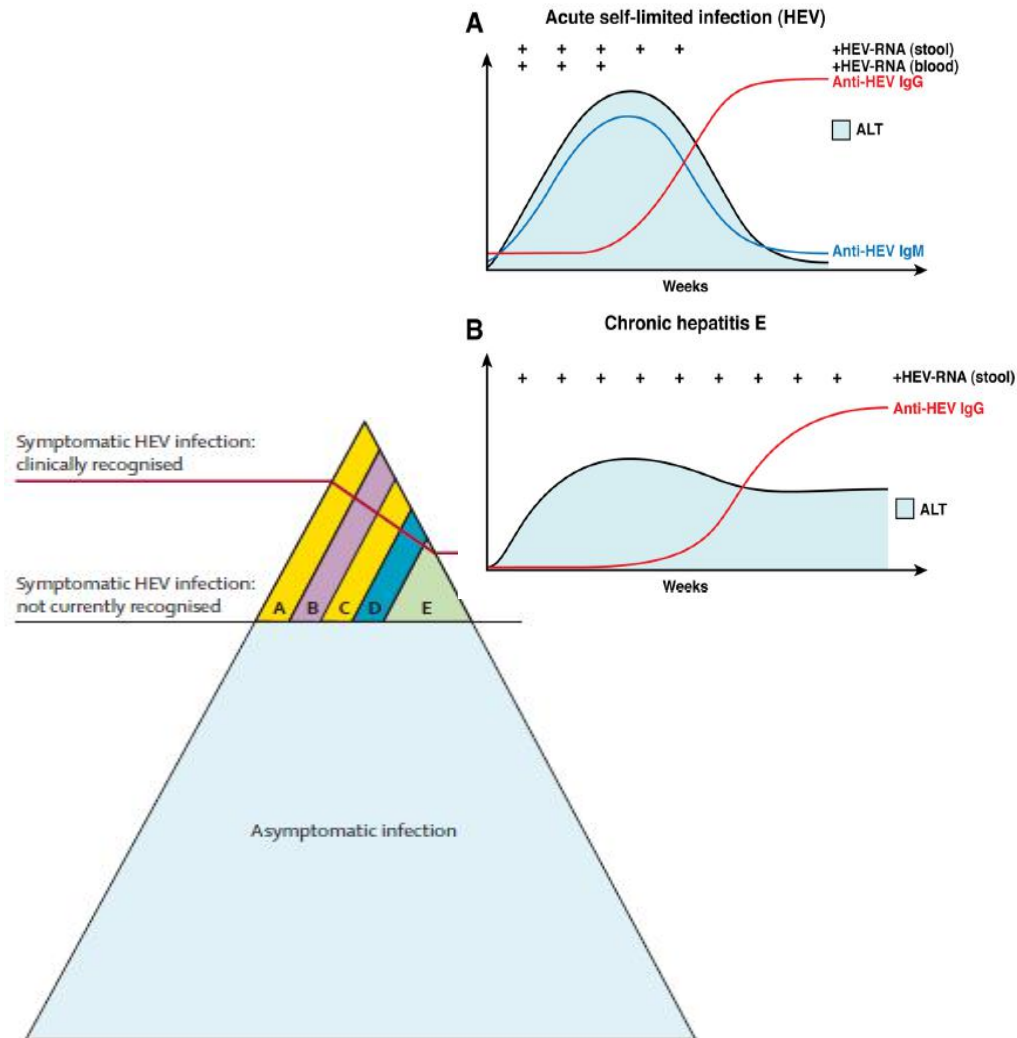
Si hépatopathie sous-jacente

(Dalton et al, Lancet 2007)

Patient sous biothérapie (anti-TNF, anti-intégrine ...)

## Forme chronique

Immunodéprimé (transplanté, VIH)



# Symptomes extra-hépatiques ...

## Box 1 | Extrahepatic manifestations associated with HEV infection

### Neurological manifestations

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

### Renal manifestations

- IgA nephropathy\*
- Membranoproliferative and membranous glomerulonephritis\*

### Haematological manifestations

- Aplastic anaemia†

- Cryoglobulinaemia: mainly observed in association with renal disease
- Haemolytic anaemia†
- Presence of monoclonal immunoglobulin: importance is uncertain, but it was reported in 25% of individuals presenting with acute hepatitis E in a UK study<sup>155</sup>
- Thrombocytopenia: mainly mild but occasionally severe

### Other manifestations

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

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



Patients with acute non-traumatic neurological injury tested for HEV (n = 464)

### Current/recent HEV infection n = 11

- Neuralgic amyotrophy n = 3
- Stroke n = 4
- Encephalitis n = 1
- VII & VII nerve palsy n = 1
- Epilepsy n = 2

### Distant HEV infection n = 152

- IgG +ve; IgM and PCR -ve

### Never infected with HEV n = 301

- IgM, IgG and PCR -ve

VHE+ : 2,4% des patients avec atteintes neurologiques aiguës

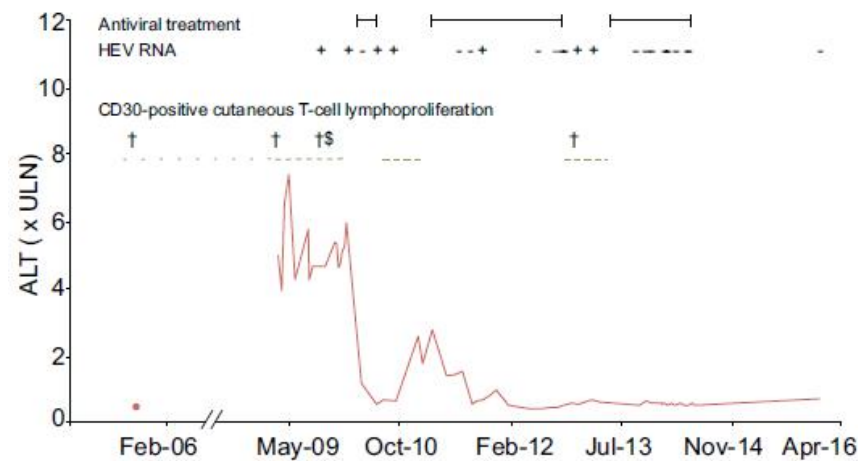
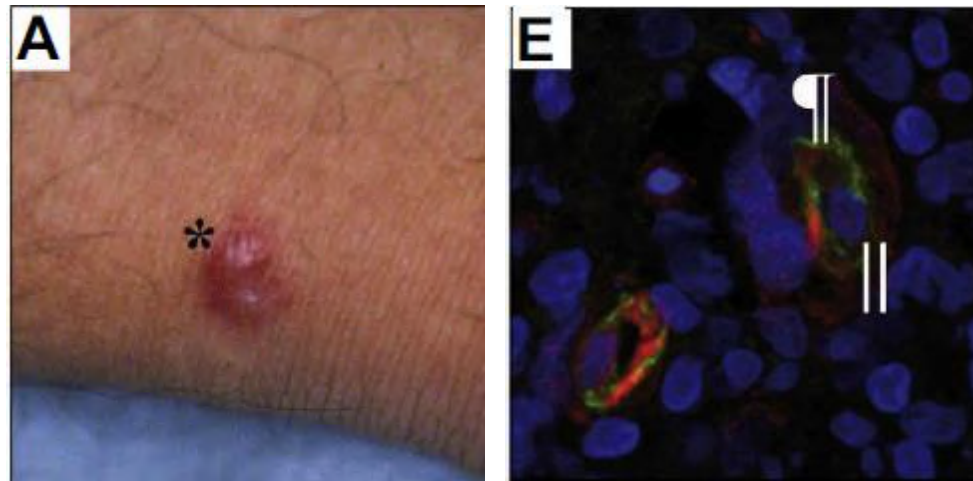
Forte prévalence d'exposition au VHE chez les patients (33,5%)

*Dalton HR et al, J Hepatol 2017*

5% de guillain barré secondaire VHE

*Van Den Berg et al, Neurology 2014*

# Lymphome viro-induit par le VHE



# Diagnostic

ARN viral = Diagnostic de certitude

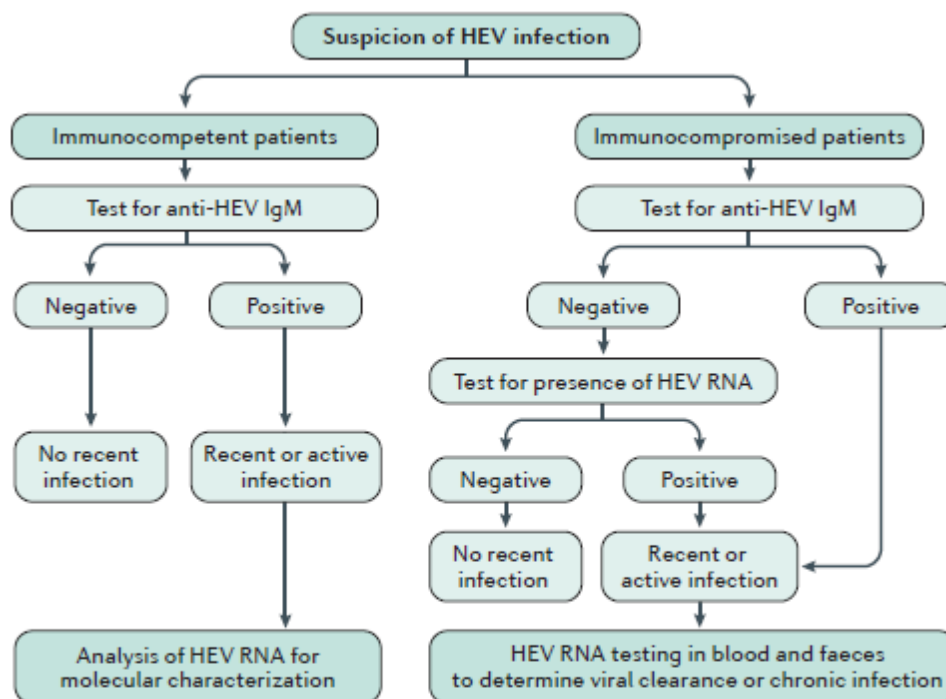
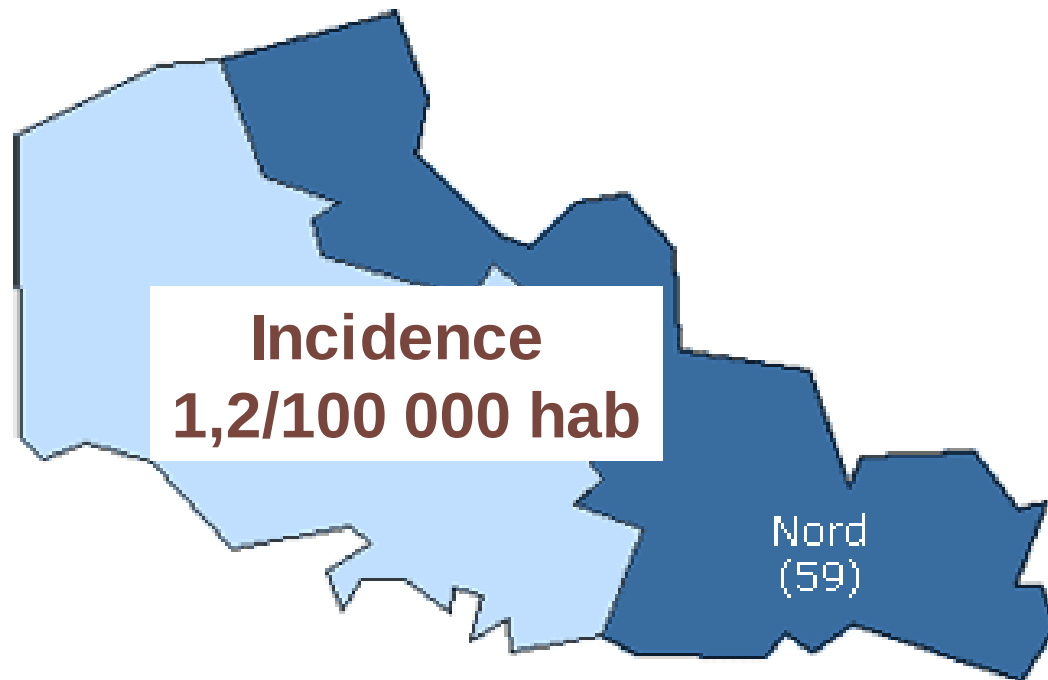


Figure 5 | **Diagnostic algorithm for HEV infection.** Identification of anti-hepatitis E virus (HEV) immunoglobulin M (IgM) antibodies is used as a first-line test to diagnose HEV infections but should be supplemented with HEV RNA testing as indicated.

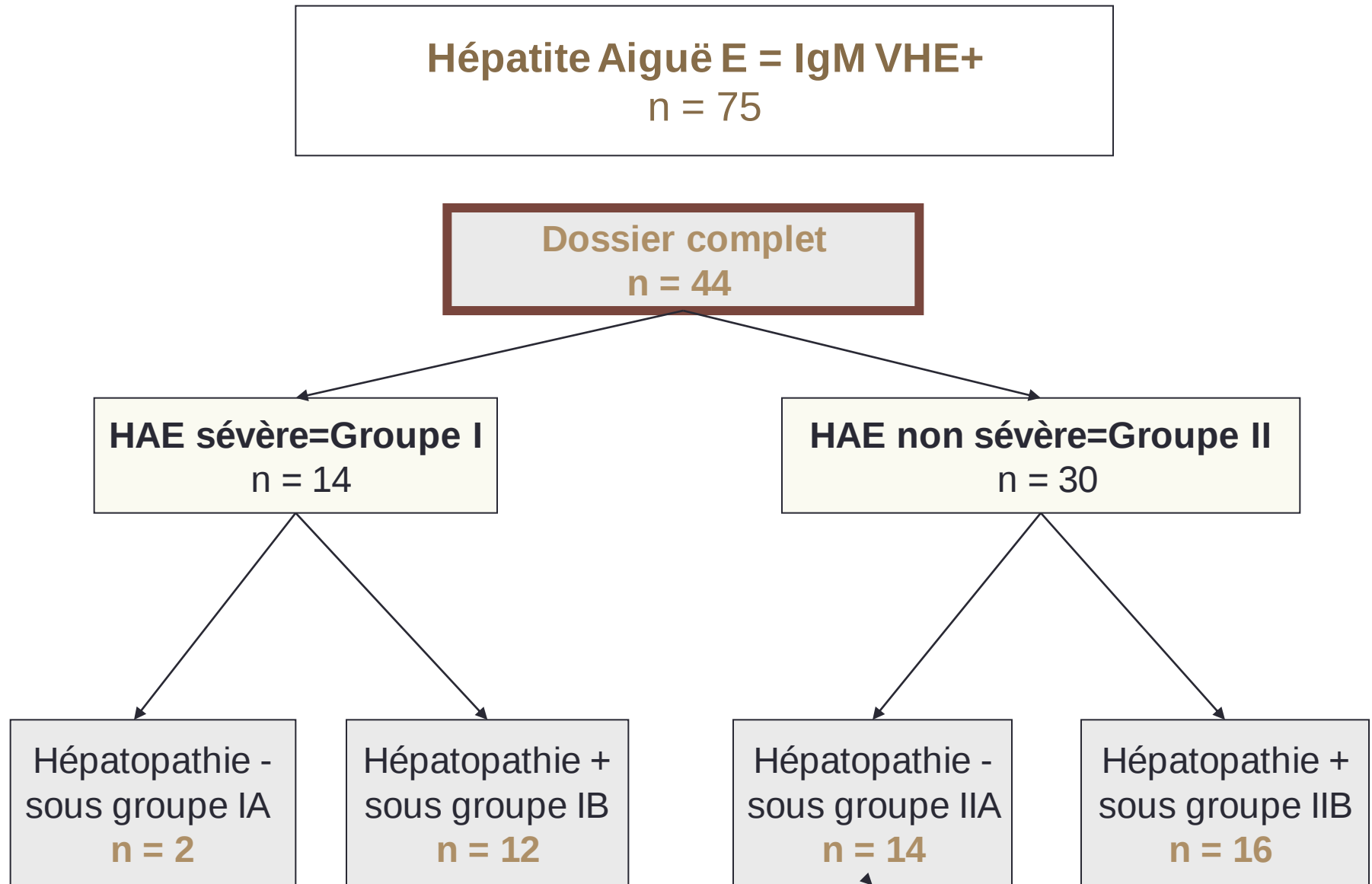
Données épidémiologiques régionales (données de 2011-12  
durée de l'étude 18 mois)

## Incidence régionale HAE

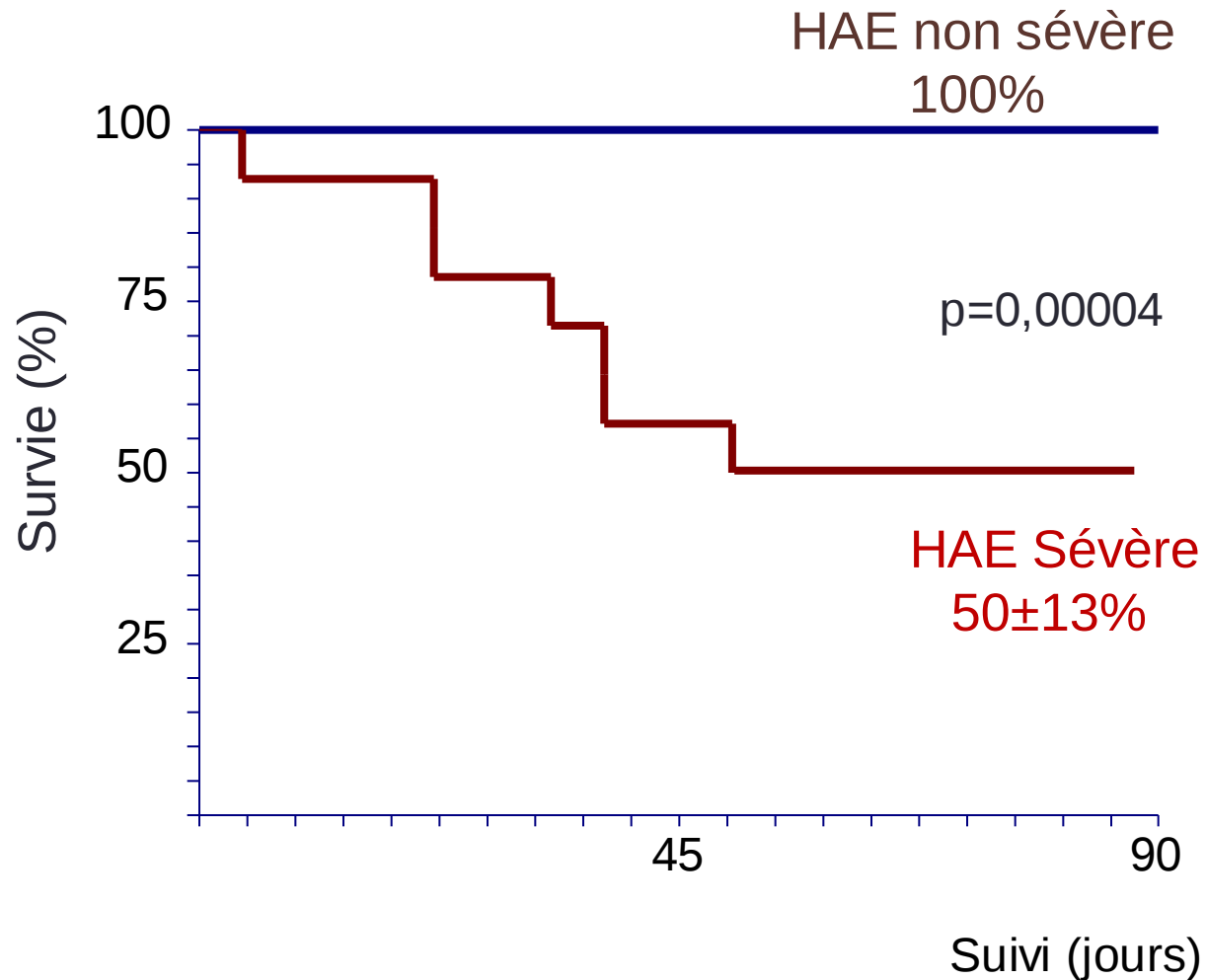
- 75 patients ont présenté une HAE durant cette période dans la région Nord-Pas-de-Calais



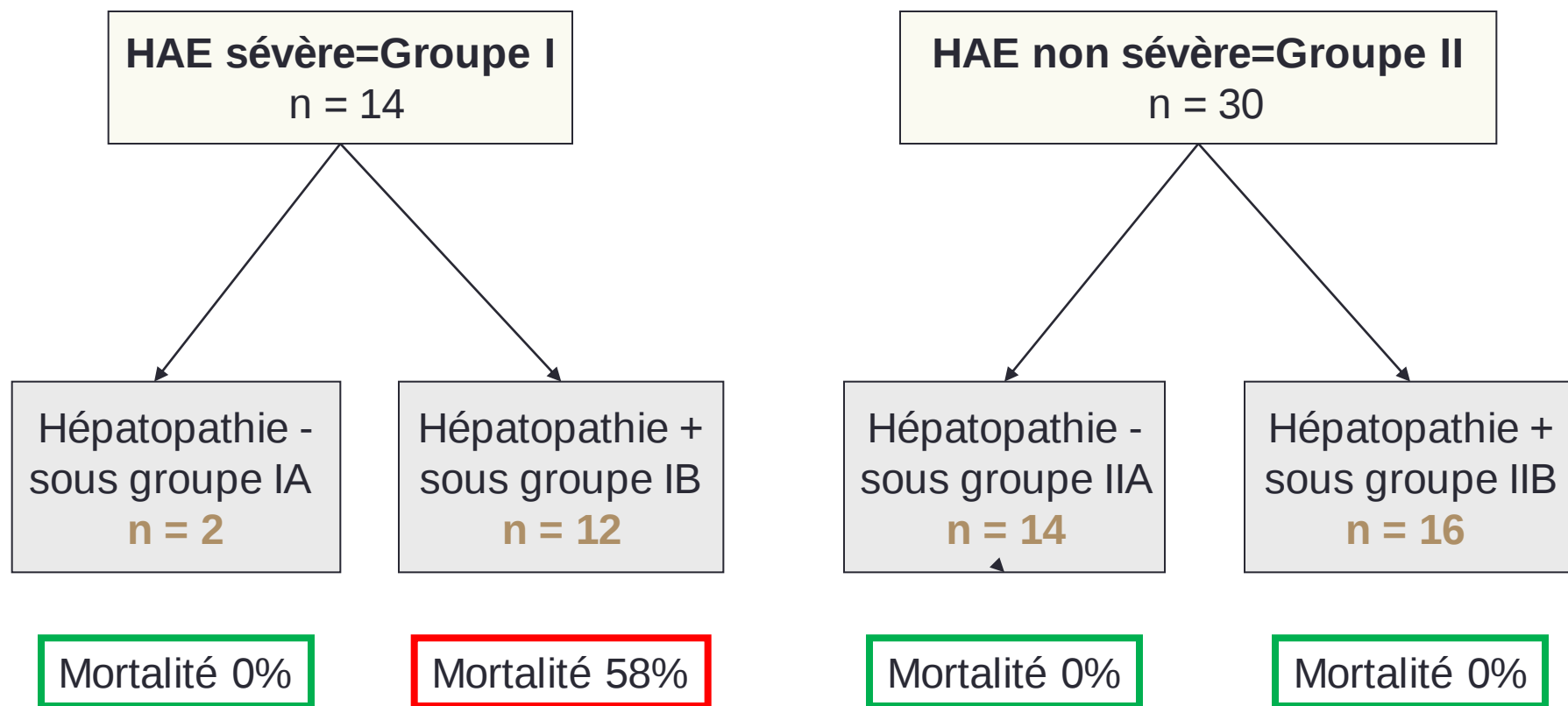
# Résultats (2) : Diagramme de flux des patients



# Survie M3 fonction sévérité HAE

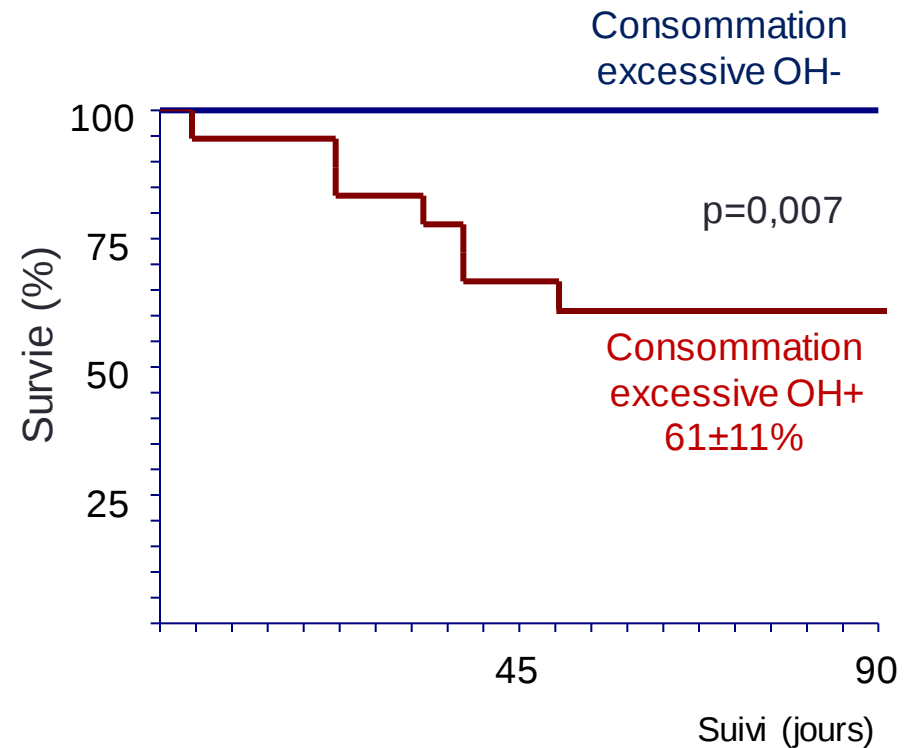
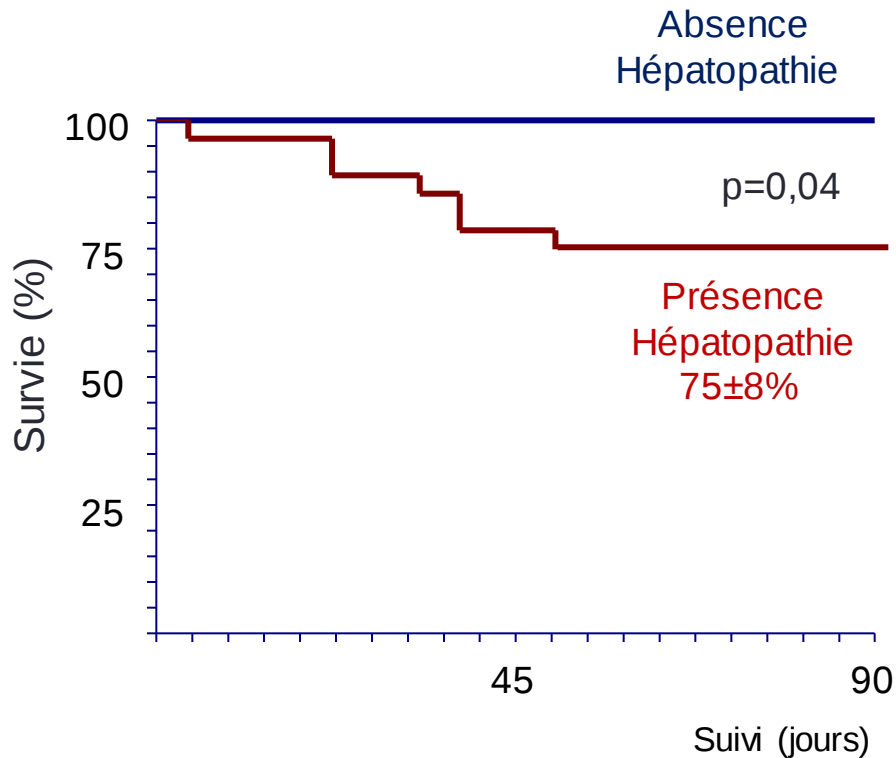


# Mortalité à M3 selon la gravité de HAE



**Mortalité globale à M3 de 17 %**  
**Groupe I 7/14 (50%) vs Groupe II 0/30 (0%) p=0,00004**

# Survie selon la présence d'une hépatopathie



## Facteurs pronostiques de mortalité

|                             | Vivants M3<br>n=37 | Décédés M3<br>n=7 | p       |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| HAE Sévère                  | 19%                | 100%              | 0,00002 |
| Diabète                     | 32%                | 71%               | 0,053   |
| HTA                         | 38%                | 85%               | 0,02    |
| Hépatopathie                | 58%                | 100%              | 0,03    |
| Consommation excessive OH   | 42%                | 100%              | 0,006   |
| Cirrhose connue             | 0%                 | 28%               | 0,001   |
| TP admission (%)            | 73                 | 43                | 0,01    |
| Bilirubine admission (mg/L) | 63                 | 157               | 0,0003  |

Faut-il céder à la panique ?



# Quelles sont les questions et les problématiques ?

## **A/ Problématique animale et vétérinaire. Sécurité alimentaire.**

Faut-il dépister les animaux (cochon) ?

- Etude vétérinaire systématique des viandes
- Quelle viande ?
- Interdire la chasse ou la consommation de gibier ?
- Quels animaux ?

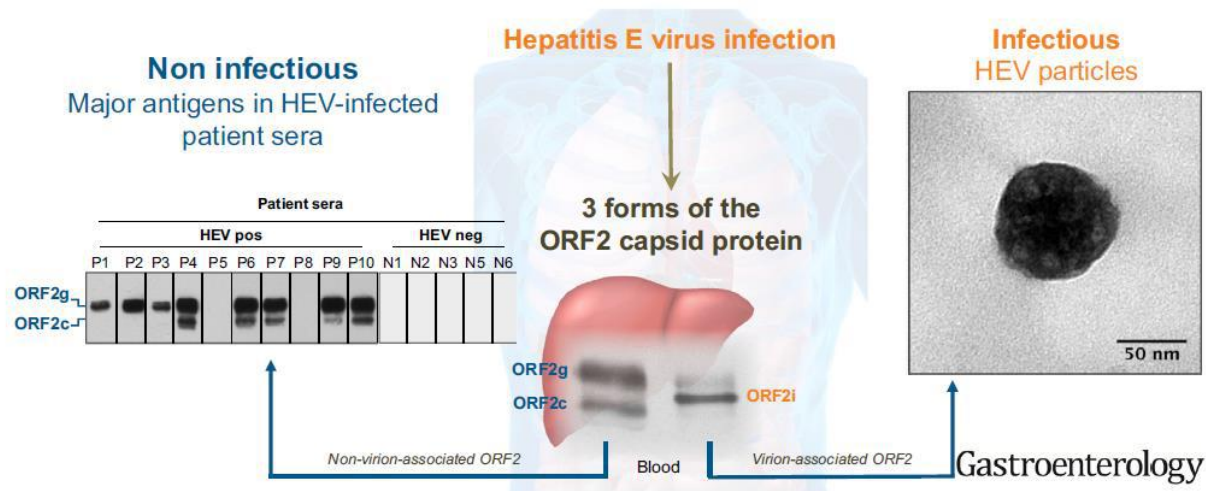
Faut-il traiter les animaux ?

## **B/ Problématique humaine**

- Transfusion sanguine ? Dépistage systématique ?

# Comment dépister ?

Les problèmes de kit diagnostique. Quel marqueur ?



3 isoforme de capside virale: ORF2c/g/i. Seule isoforme “i” est associé à la replication virale.

Les isoformes “c” et “g” persistent longtemps dans le sérum du patient.

Kit de détection diagnostique très sensible pour les isoformes => ORF2c/ORF2g.

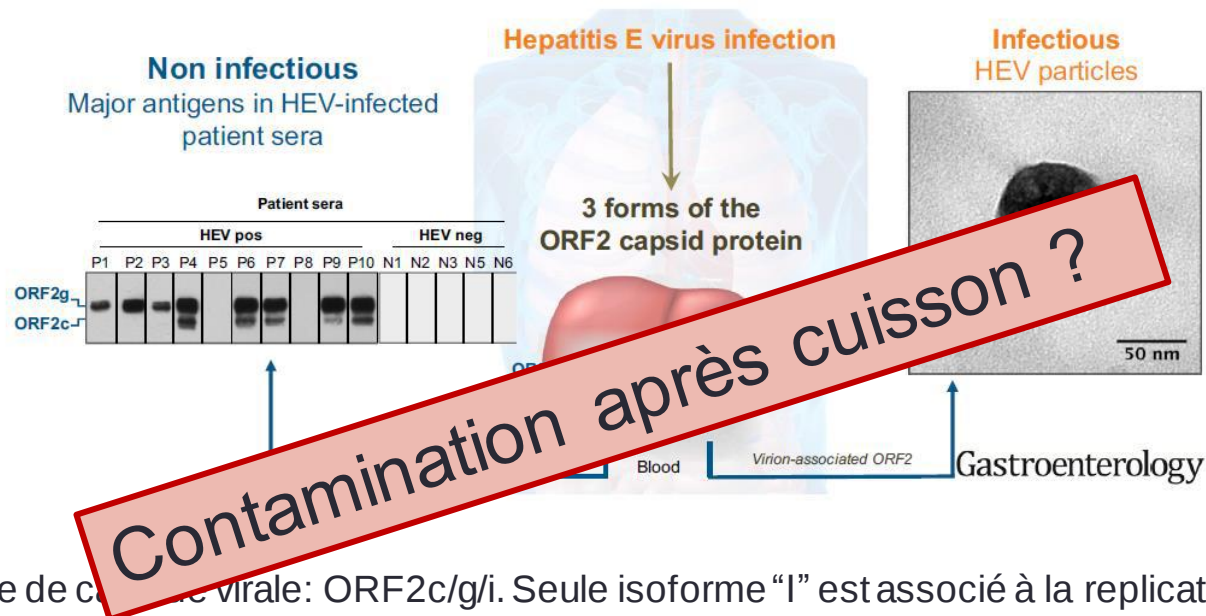
Excellente sensibilité, mais ORF2c/2g ne sont pas nécessairement associée à la réplication virale

*Montpellier C et al, Gastroenterology 2018*

Il apparait que le dépistage doit se concentrer sur certaine isoforme.  
La positivité de certain kit ne signifie pas qu'un échantillon est “contaminant”

# Comment dépister ?

Les problèmes de kit diagnostic. Quel marqueur ?



3 isoforme de capsid virale: ORF2c/g/i. Seule isoforme “I” est associée à la réplication virale.

Les isoformes “c” et “g” persistent longtemps dans le sérum du patient.

Kit de détection diagnostique très sensible pour les isoformes => ORF2c/ORF2g.

Excellente sensibilité, mais ORF2c/2g ne sont pas nécessairement associée à la réplication virale

*Montpellier C et al, Gastroenterology 2018*

Il apparait que le dépistage doit se concentrer sur certaine isoforme.  
La positivité de certain kit ne signifie pas qu'un échantillon est “contaminant”

# Hépatite E et transfusion

2012-2013  
Durée : 1 an  
9382 dons testés.  
129 échantillons +

Dépistage  
Sérologie & ARN



|                     | Blood components associated with HEV-viraemic donation | Blood components recalled or discarded | Blood components transfused |
|---------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| Red blood cells     | 71                                                     | 48 (68%)                               | 23 (32%)                    |
| Pooled platelets    | 15                                                     | 3 (20%)                                | 12 (80%)                    |
| Apheresis platelets | 24                                                     | 1 (4%)                                 | 23 (96%)                    |
| Fresh frozen plasma | 12                                                     | 9 (75%)                                | 3 (25%)                     |
| Cryoprecipitate     | 6                                                      | 6 (100%)                               | 0                           |
| Pooled granulocytes | 1                                                      | 0                                      | 1 (100%)                    |
| Total               | 129                                                    | 67 (52%)                               | 62 (48%)                    |

Data are number or number (%).

Table 1: Blood components associated with viraemic donations

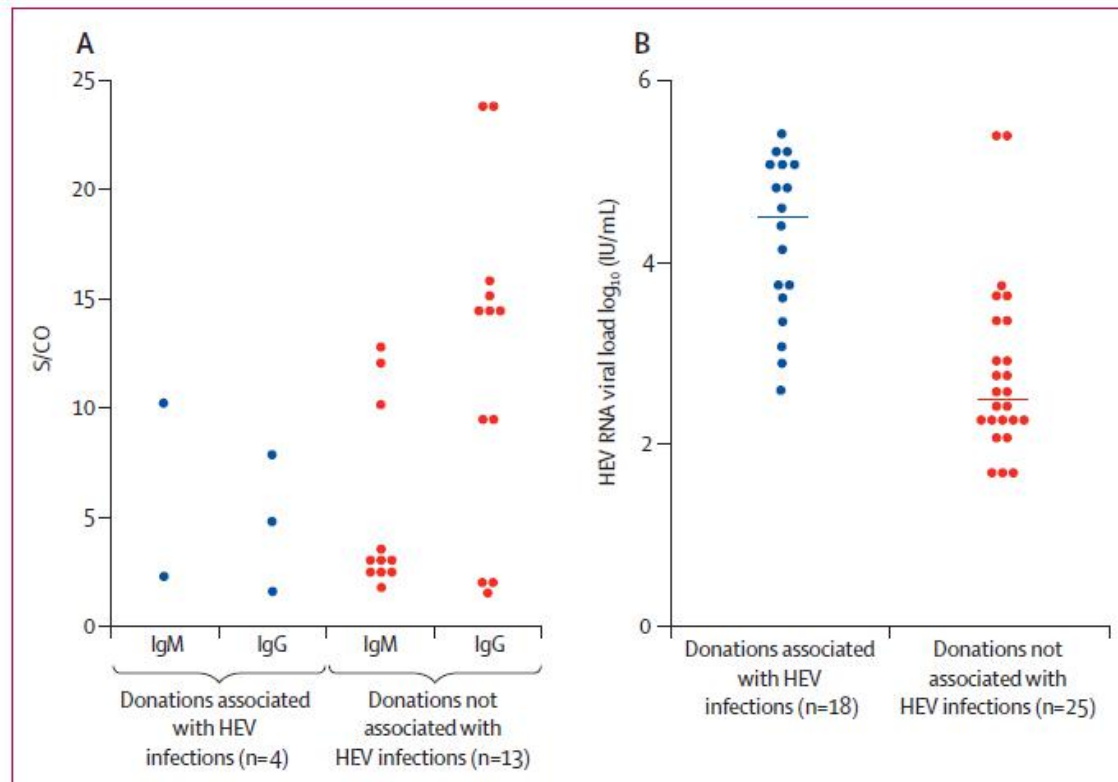
|                     | Recipients of blood components | Infected recipients | Uninfected recipients |
|---------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Red blood cells     | 16                             | 4 (25%)             | 12 (75%)              |
| Pooled platelets    | 10                             | 4 (40%)             | 6 (60%)               |
| Apheresis platelets | 14                             | 7 (50%)             | 7 (50%)               |
| Fresh frozen plasma | 2                              | 2 (100%)            | 0                     |
| Pooled granulocytes | 1                              | 1 (100%)            | 0                     |
| Total               | 43                             | 18 (42%)            | 25 (58%)              |

Data are number or number (%).

Table 2: Association between transfused blood components and transmission of hepatitis E virus in 43 of 60 exposed patients in whom follow-up was possible

Variabilité du risque de transmission en fonction du produit sanguin

# Hépatite E et transfusion



Outil de dépistage : ARN. La sérologie est-elle inutile ?  
Questions: Charge virale contaminante ?

# Dépistage ARN chez les donneurs de sang



| Country           | Prevalence of HEV RNA positivity | HEV IgG seroprevalence (%) | Refs | Blood donor screening for HEV?                                                                                                                                                                             |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Australia         | 1 per 14,799                     | NA                         | 216  | No screening                                                                                                                                                                                               |
|                   | NA                               | 6                          | 217  |                                                                                                                                                                                                            |
| Austria           | 1 per 8,416                      | 13.5                       | 17   | No screening                                                                                                                                                                                               |
| China*            | 1 per 1,493                      | 32.6                       | 218  | No screening                                                                                                                                                                                               |
| Denmark           | 1 per 2,330                      | NA                         | 219  | No screening                                                                                                                                                                                               |
| England           | 1 per 2,848                      | NA                         | 32   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Targeted screening in donors has been available for high-risk recipients since 2016</li> <li>• Universal screening has been available since April 2017</li> </ul> |
|                   | NA                               | 12.0                       | 220  |                                                                                                                                                                                                            |
| France            | 1 per 2,218                      | NA                         | 221  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fractionated plasma for high-risk recipients has been subject to screening since 2013</li> <li>• Universal screening is under consideration</li> </ul>            |
|                   | NA                               | NA                         | 222  |                                                                                                                                                                                                            |
| Germany           | 1 per 1,200                      | NA                         | 222  | Some centres started voluntary screening in 2016                                                                                                                                                           |
|                   | 1 per 4,525                      | NA                         | 223  |                                                                                                                                                                                                            |
| Ireland           | 1 per 5,000                      | 5.3                        | 225  | Universal screening was introduced in 2016                                                                                                                                                                 |
|                   | NA                               | 29.5                       | 224  |                                                                                                                                                                                                            |
| Japan             | 1 per 1,781                      | NA                         | 226  | Universal screening has been available only in Hokkaido since 2005                                                                                                                                         |
| Scotland          | 1 per 14,520                     | 4.7                        | 227  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Targeted screening in donors has been available for high-risk recipients since 2016</li> <li>• Universal screening has been available since March 2017</li> </ul> |
| Spain             | 1 per 3,333                      | 19.9                       | 118  | Screening is under consideration                                                                                                                                                                           |
| Sweden            | 1 per 7,986                      | NA                         | 4    | No screening                                                                                                                                                                                               |
| The Netherlands   | 1 per 600                        | NA                         | 228  | Universal screening has been available since July 2017                                                                                                                                                     |
|                   | 1 per 2,671                      | 27.0                       | 229  |                                                                                                                                                                                                            |
| The United States | Not detected                     | NA                         | 223  | Screening is under consideration                                                                                                                                                                           |
|                   | Not detected*                    | 16.0                       | 230  |                                                                                                                                                                                                            |
|                   | 1 per 9,500                      | 9.5                        | 231  |                                                                                                                                                                                                            |

# Traitement de l'hépatite E

## Patient non immunodéprimé

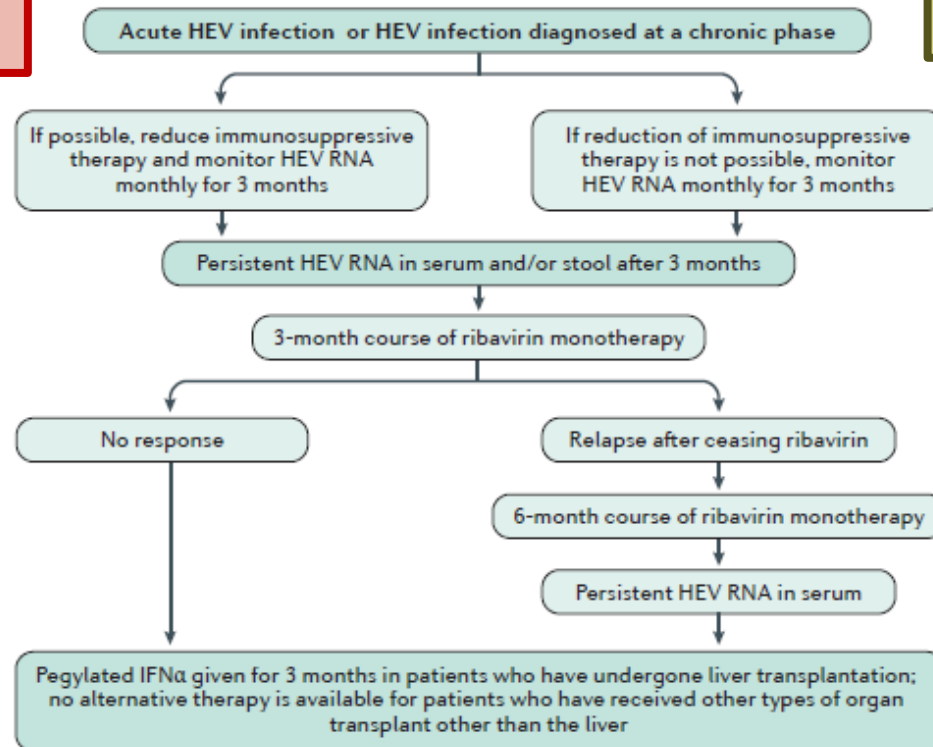
Pas de traitement  
Guérison spontanée

Discussion :  
Traitement des formes graves?

## Patient immunodéprimé

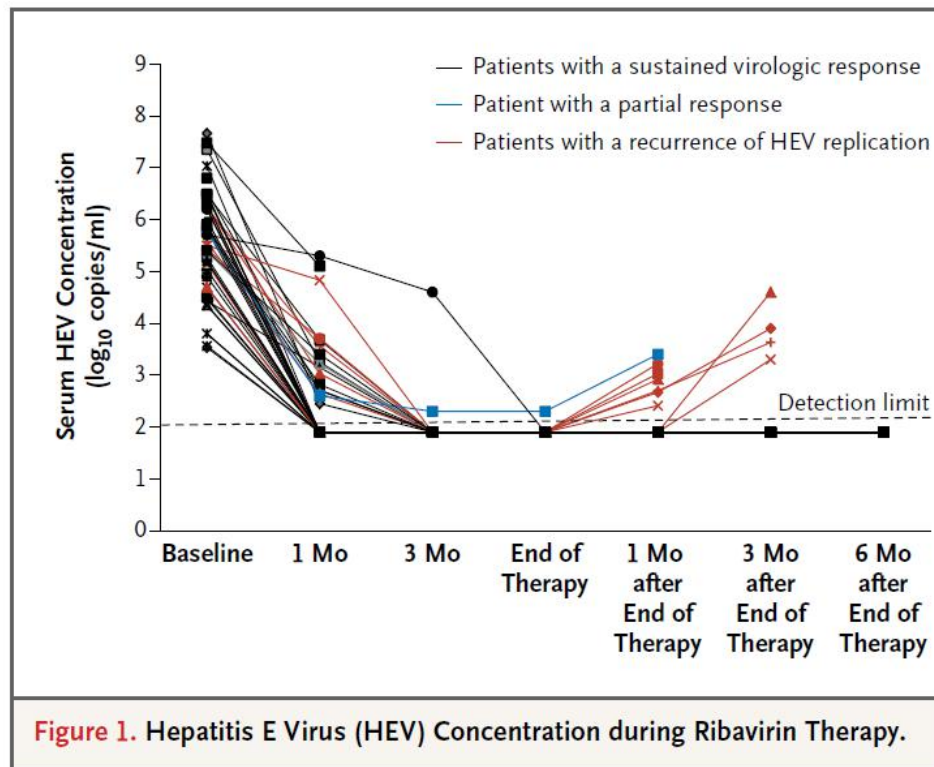
Risque d'évolution chronique

- ⇒ Cirrhose virale E
- ⇒ Suivi en ARN
- ⇒ Modulation IS
- ⇒ Traitement ?



# Traiter chez l'immunodéprimé

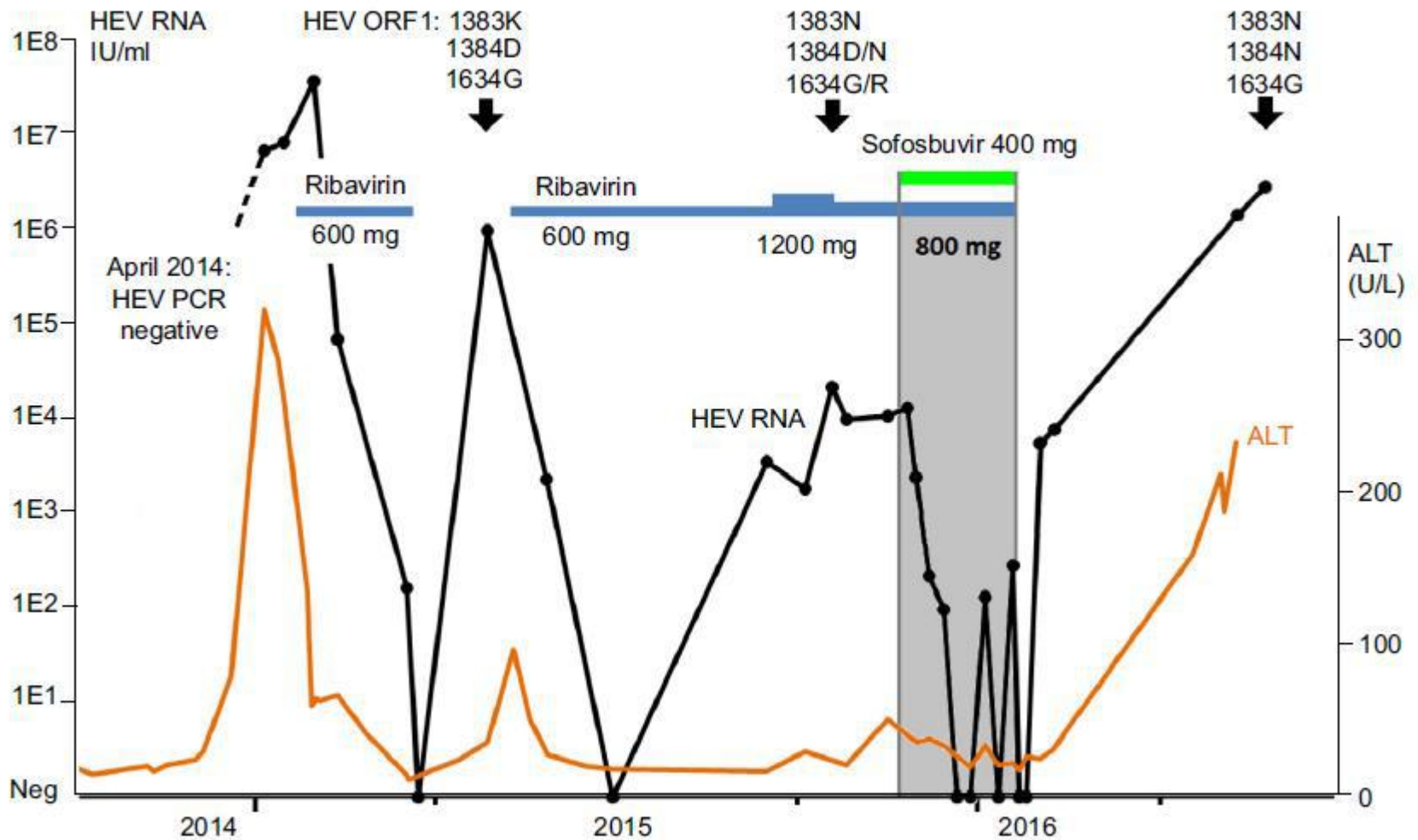
1. Réduire ou arrêter l'immunosuppression
2. Traiter avec anti-viral: Ribavirine



## Recommandations

Ribavirine  
800 mg pdt 12 semaines

# Sofosbuvir si échec/resistance ribavirine ?



# Conclusion

- Hépatite E n'est pas une maladie du voyageur, obscure et rare
- C'est une pathologie fréquente et le plus souvent asymptomatique, mais il existe des formes sévères.
- **Les objectifs futurs**
  - 1) Définir le réservoir animal
  - 2) Dépistage des produits sanguins
  - 3) Développement d'un vaccin (développé en Chine).
  - 4) Explorer les atteintes extra-hépatiques.
  - 5) Alternatives thérapeutiques à la Ribavirine.

ANY  
QUESTIONS  
?

# ACTUALITÉ SUR LES HÉPATITES B & C

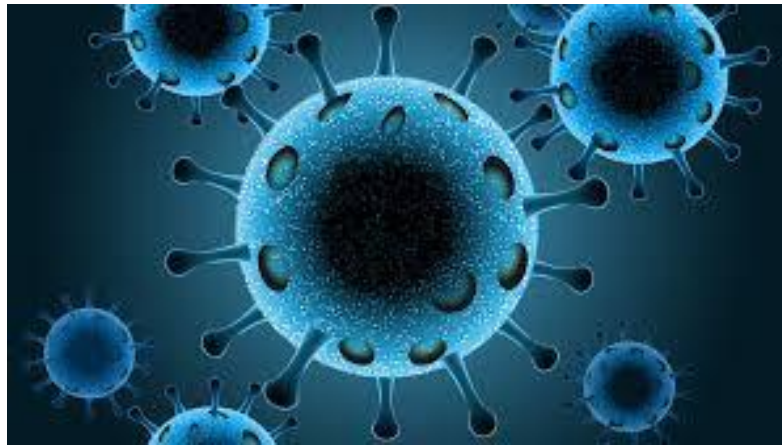
---



# HEPATITE C

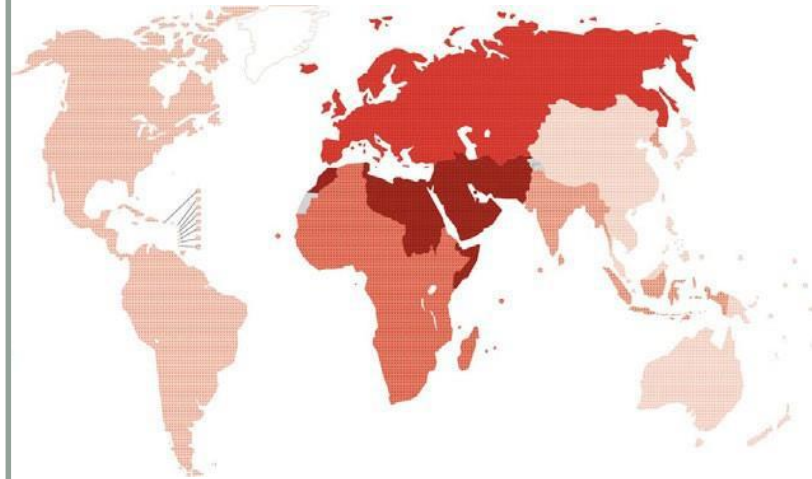
*LA REVOLUTION EN MARCHE*

---



# OMS : Global Hepatitis Report 2017

- Actualisation des données épidémiologiques du VHC
  - Plus de 1 750 000 nouvelles infections en 2015 (absence d'hémovigilance et risque parentéral lié à l'usage de drogues)
  - 1 % de la population mondiale infectée par le VHC (71 millions)
  - 2,3 millions de sujets co-infectés VIH/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 |
| Afrique         |         | 31,0                         | 22,5–54,4            | 309                | 222–544              |
| Amériques       |         | 6,4                          | 5,9–7,0              | 63                 | 59–69                |
| Moyen Orient    |         | 62,5                         | 55,6–65,2            | 409                | 363–426              |
| Europe          |         | 61,8                         | 50,3–66,0            | 565                | 460–603              |
| Asie du Sud-Est |         | 14,8                         | 12,5–26,9            | 287                | 243–524              |
| Ouest Pacifique |         | 6,0                          | 5,6–6,6              | 111                | 104–124              |
| Total           |         | 23,7                         | 21,3–28,7            | 1 751              | 1 572–2 120          |

# Transmission du VHC



- Par le sang :
  - Transfusion avant 1992 (actuellement risque # nul)
  - Usage de drogues intraveineuses voire par voie nasale



- Absence d'utilisation de matériel à usage unique
  - Exposition nosocomiale (chirurgie lourde, examens invasifs...)
  - Acupuncture
  - Tatouages, piercing



- Materno-foétale : 3 à 5%, 20% si VIH+
- Exceptionnelle par voie sexuelle (sang, IST)



# Conseils et prévention

## Hépatite C

- Rapports sexuels protégés **uniquement** si sang ou traumatique
- Dépistage conjoint et enfants

Pas de partage des brosses à dents ou rasoirs  
Protection des coupures et des égratignures  
Pas de dons de sang, d'organes ou de sperme

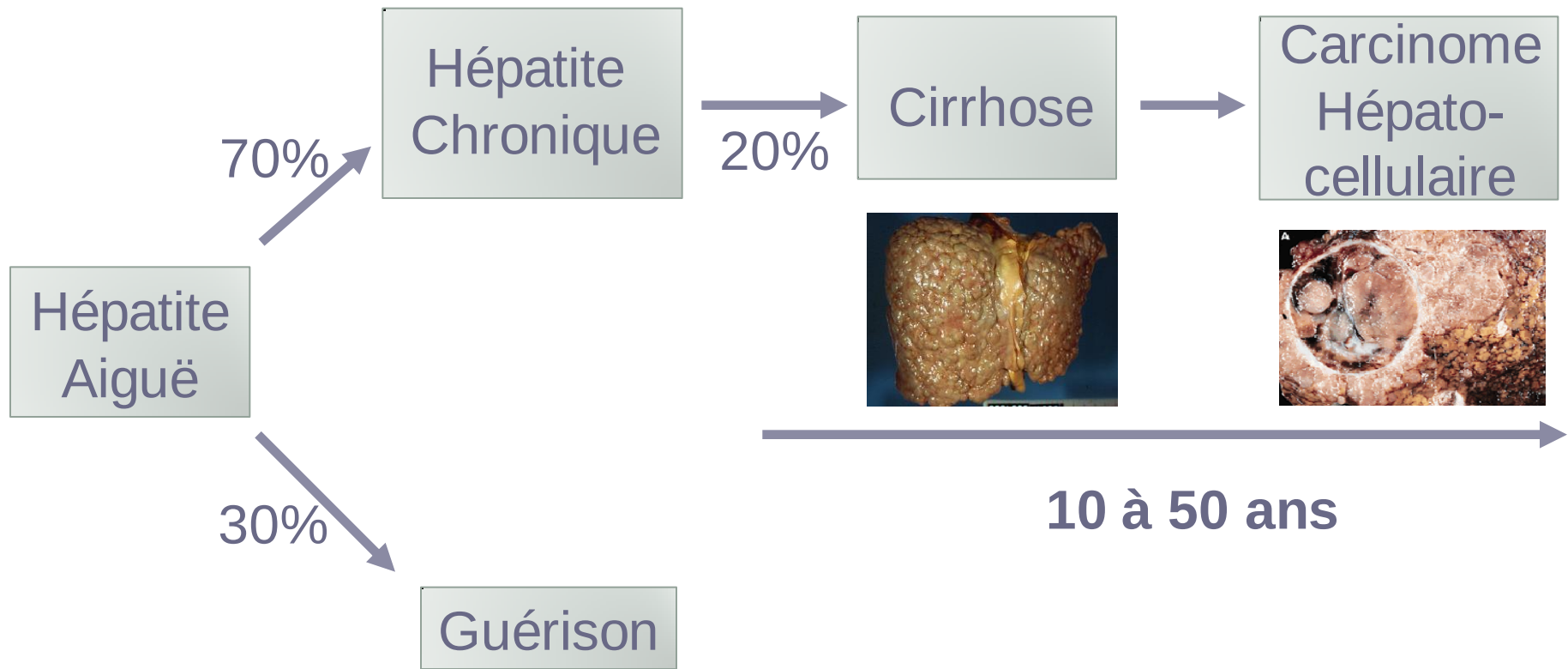
Eviter la consommation d'alcool et les comportements à risque  
Importance de la surveillance et du suivi à long terme

# HISTOIRE NATURELLE

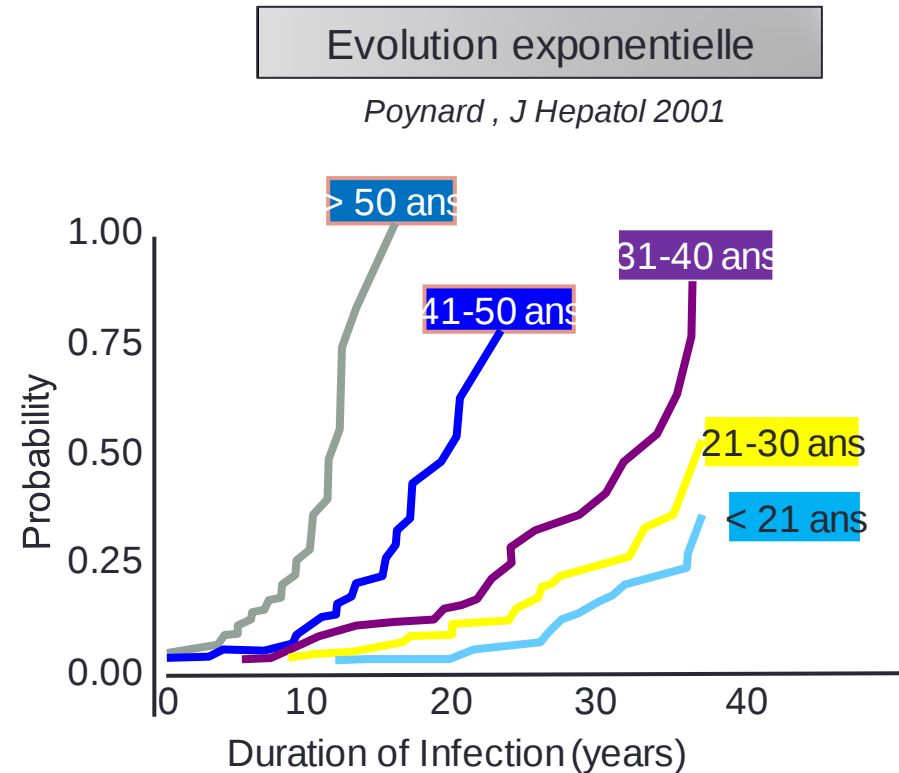
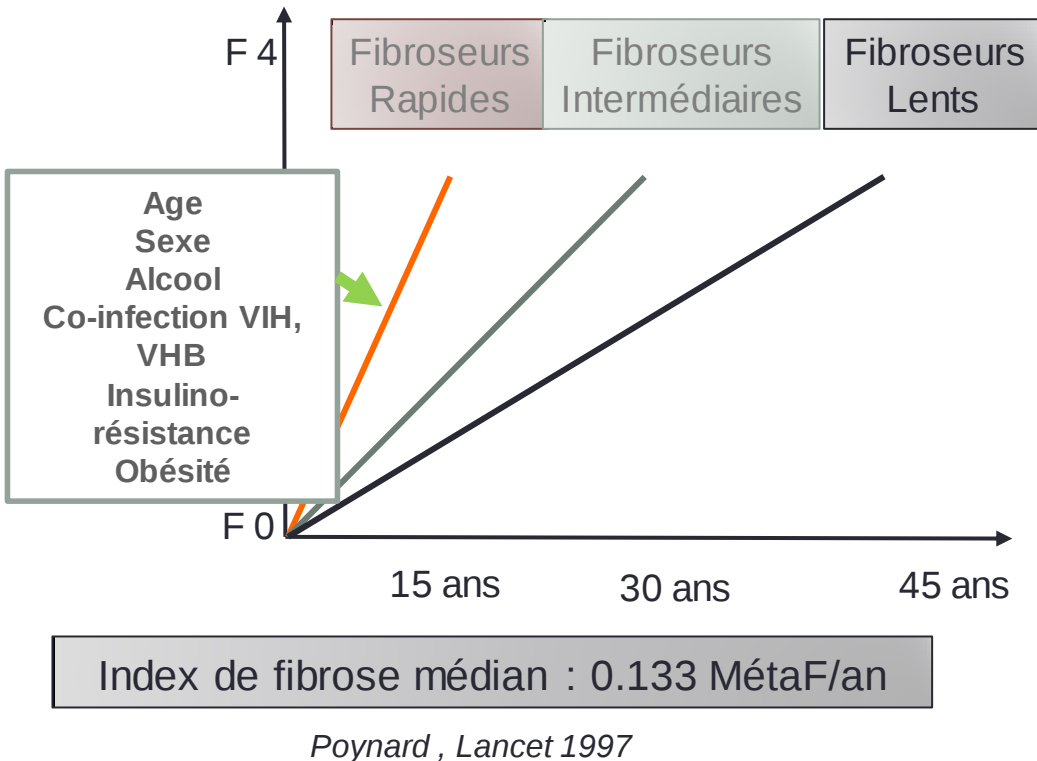
---

VHC

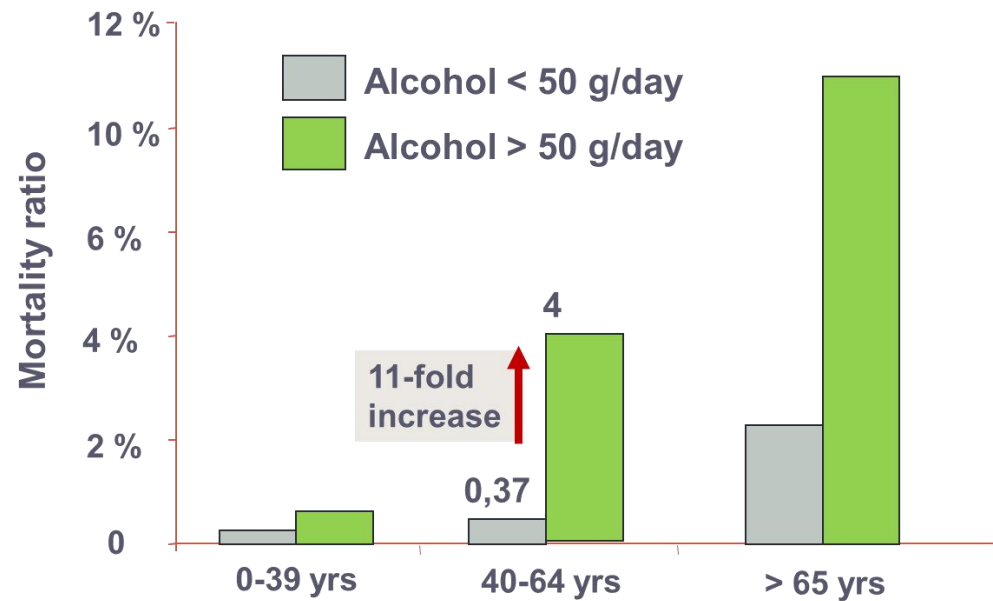
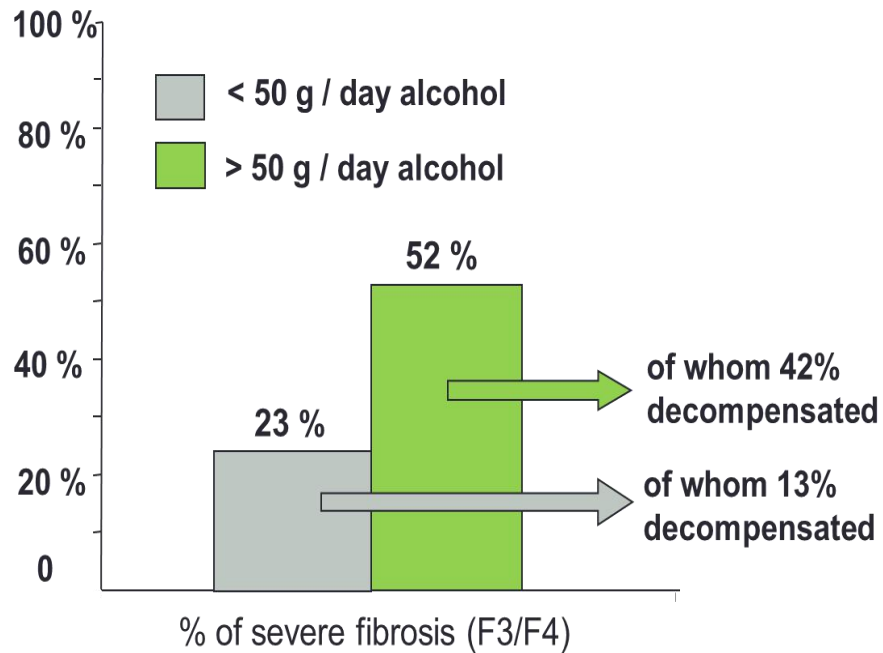
# Histoire naturelle de l'hépatite C



# Histoire naturelle hépatite C, fibrose



# Histoire naturelle hépatite C, cirrhose et mortalité



In 2001, mean age at death was earlier in alcohol + patients : 69 vs 58 years

# EVALUATION DE LA FIBROSE

---

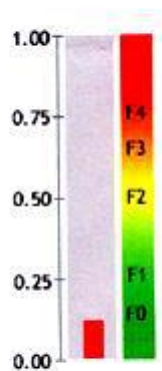
VHC

# Modalités

Biopsie hépatique  
« Examen de référence »



Fibrotest



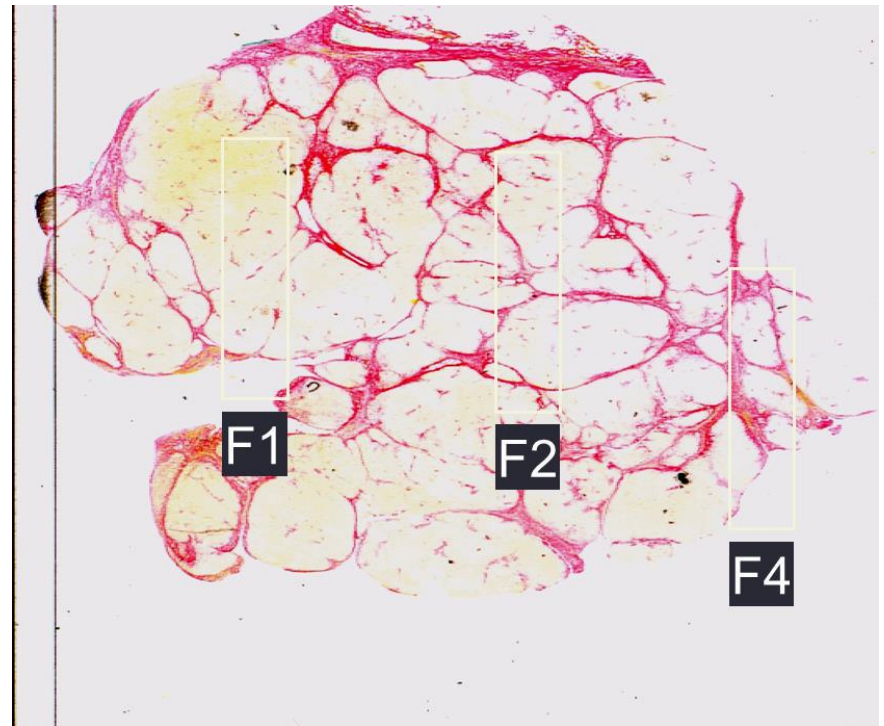
Score : 0.12  
(F0)

Fibroscan



# Ponction Biopsie Hépatique

- Avantages
  - Toujours possible
  - Transpariétale/transjugulaire
- Inconvénients
  - Hospitalisation
  - Douleur : 20 %
  - Morbidité : 0,3 %
  - Mortalité : 0,03%
- Limites
  - Echantillonnage
  - Reproductibilité



# Ponction Biopsie Hépatique

- Avantages

- Toujours possible
- Transpariétale/transjugulaire

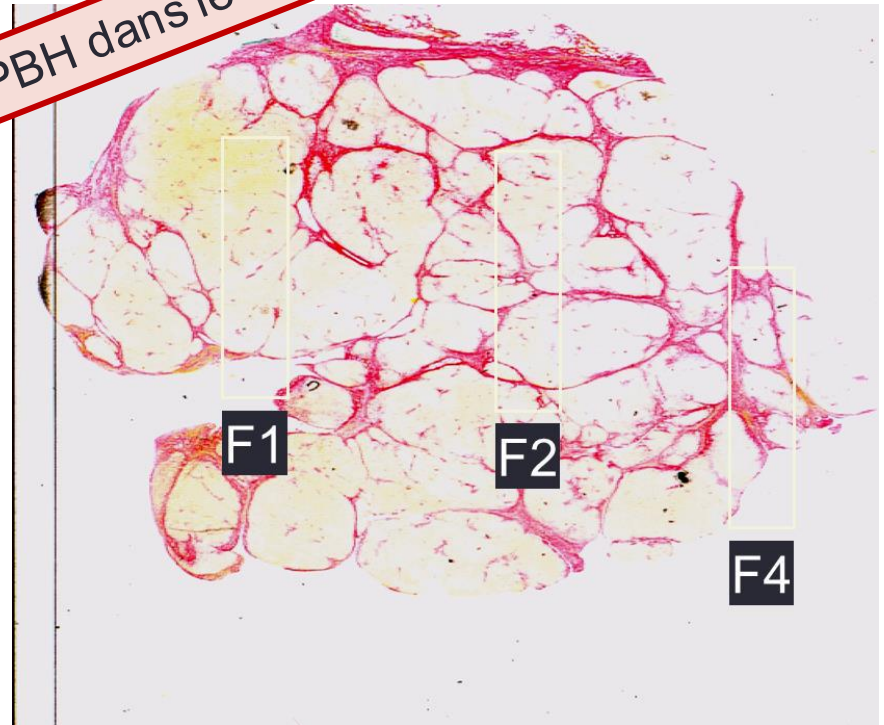
- Inconvénients

- Hospitalisation
- Douleur : 20 %
- Morbidité : 0,3 %
- Mortalité : 0,03%

- Limites

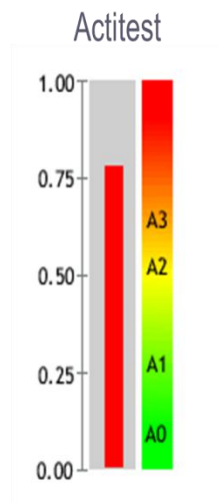
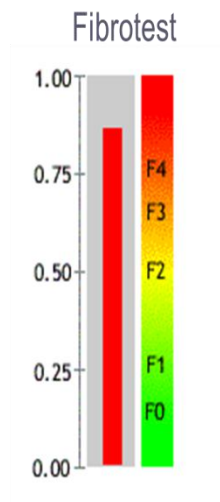
- Echantillonnage
- Reproductibilité

Disparition de la PBH dans le VHC

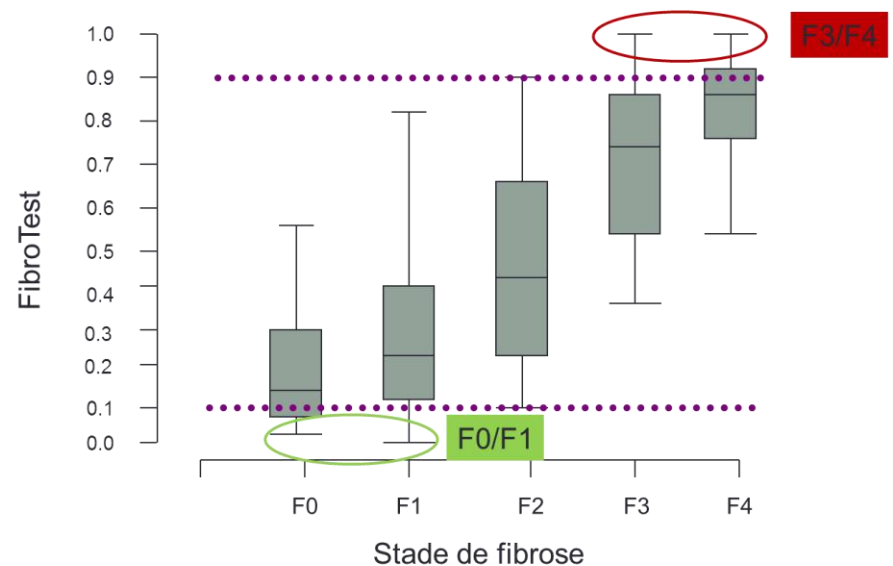


# FibroTest

Ce test combine cinq marqueurs  
( $\alpha$ 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale,  $\gamma$ GT)  
avec ajustement sur le sexe et l'âge

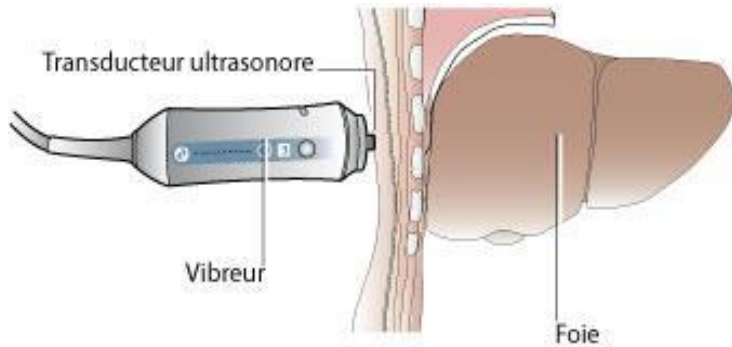


## Corrélation Biopsie/FibroTest

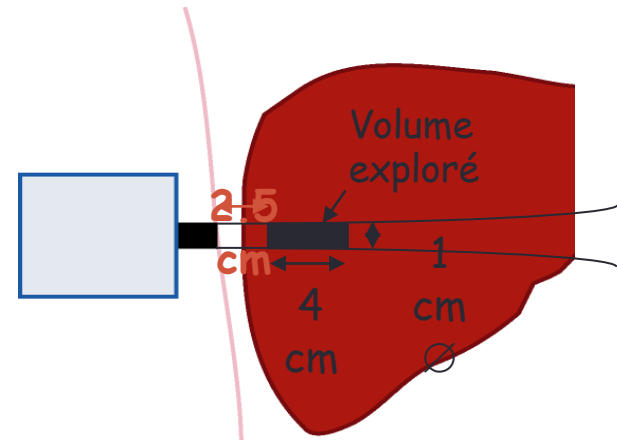


# Le FibroScan

La sonde induit une onde mécanique à travers le foie



La sonde mesure la vitesse de propagation de l'onde sur 4 cm de long



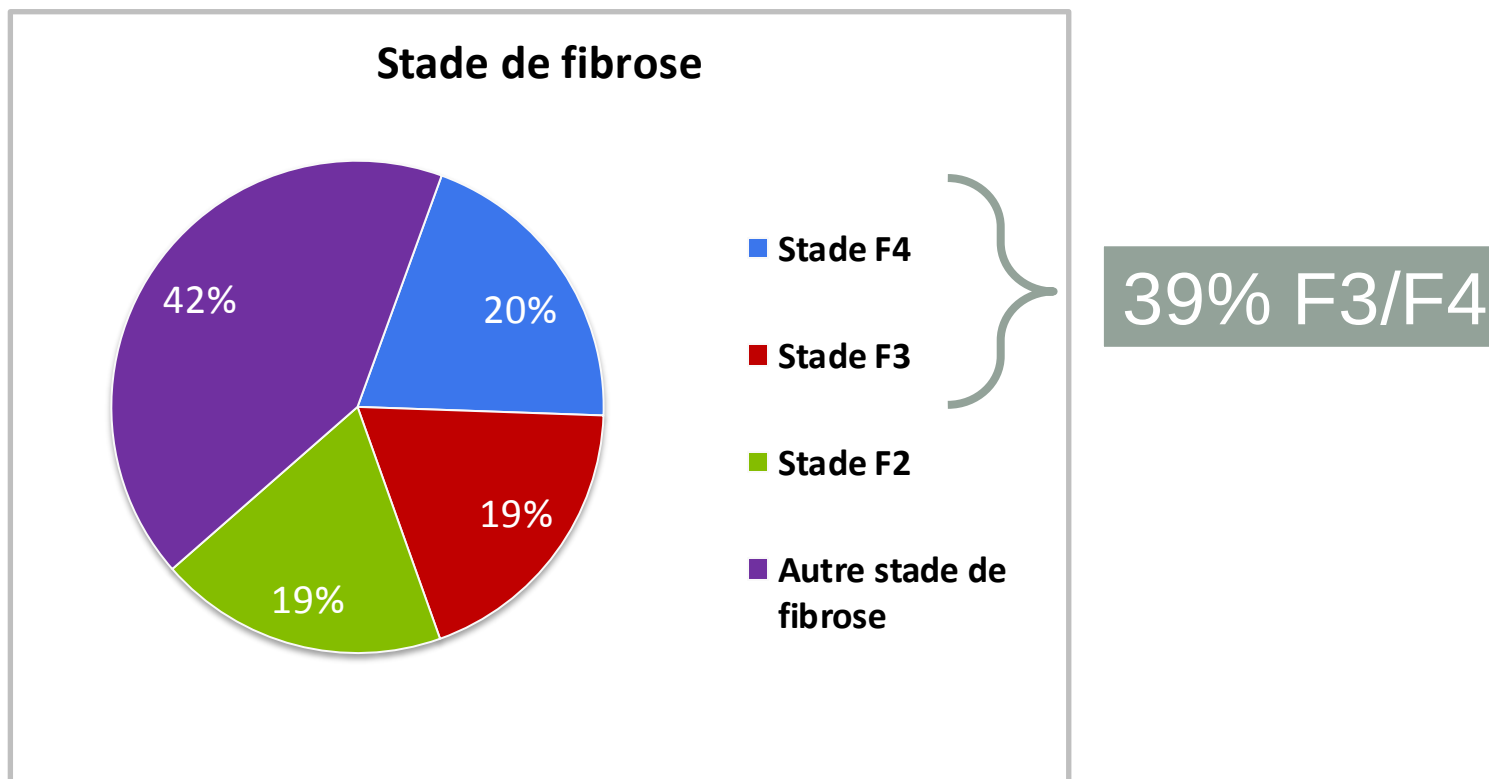
| kPa                       | VHC-VIH | VHC  | VHB  | NASH ou alcool |
|---------------------------|---------|------|------|----------------|
| Sensibilité 95 %          | 14,6    | 10   | 12   | 13,2           |
| Spécificité 95 %          | 17,6    | 14,1 | 14,3 | 27,7           |
| Sensibilité + spécificité |         | 10,4 | 10,3 | 21,5           |

PBH : 1/50.000 du foie  
FibroScan® : 1/500 du foie

# DÉPISTAGE

---

# 2017, maintenir le dépistage de la fibrose



# Qui dépister pour le VHC?

- **Obligatoire**

- Donneurs de sang, d'organes, de tissus ou de cellules

- **Recommandé :**

- Personnes ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1992 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992.
  - Personnes ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse.
  - Personnes ayant eu une exposition à des actes de soins invasifs avant 1997.
  - Personnes hémodialysées.
  - Enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
  - Personnes découvertes séropositives pour le VIH.
  - Partenaires sexuels et membres de l'entourage familial de sujets atteints d'hépatite C.
  - Personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral.
- Personnes originaires de ou ayant reçu des soins dans des pays de forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud).
  - Personnes ayant eu des tatouages, *piercing*, mésothérapie ou acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel.
  - Personnes chez lesquelles sont trouvées des valeurs élevées d'ALAT sans cause connue.

# Comment dépister et diagnostiquer le VHC ?

Sérologie

Ac VHC +

Charge virale

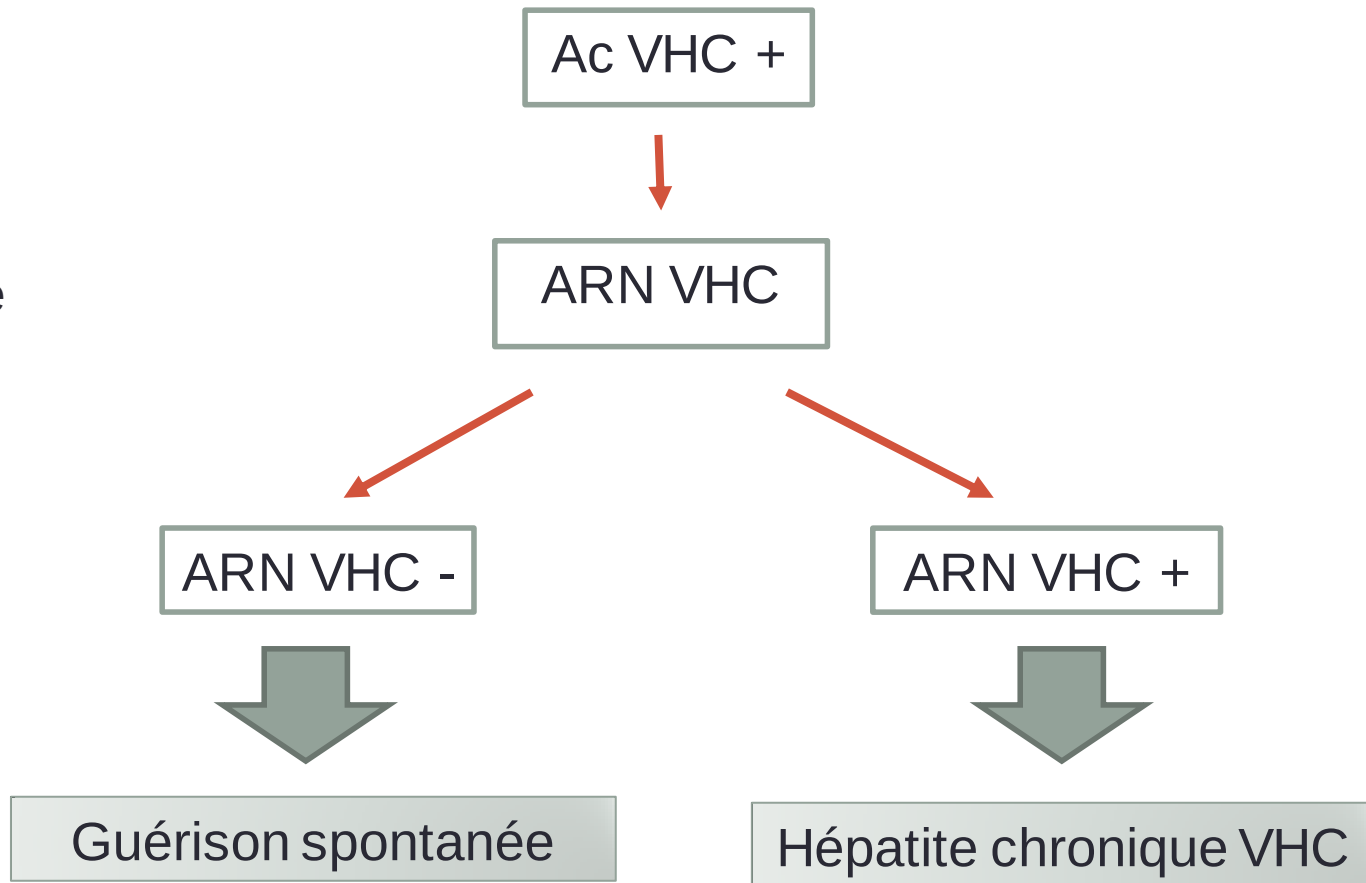
ARN VHC

ARN VHC -

ARN VHC +

Guérison spontanée

Hépatite chronique VHC

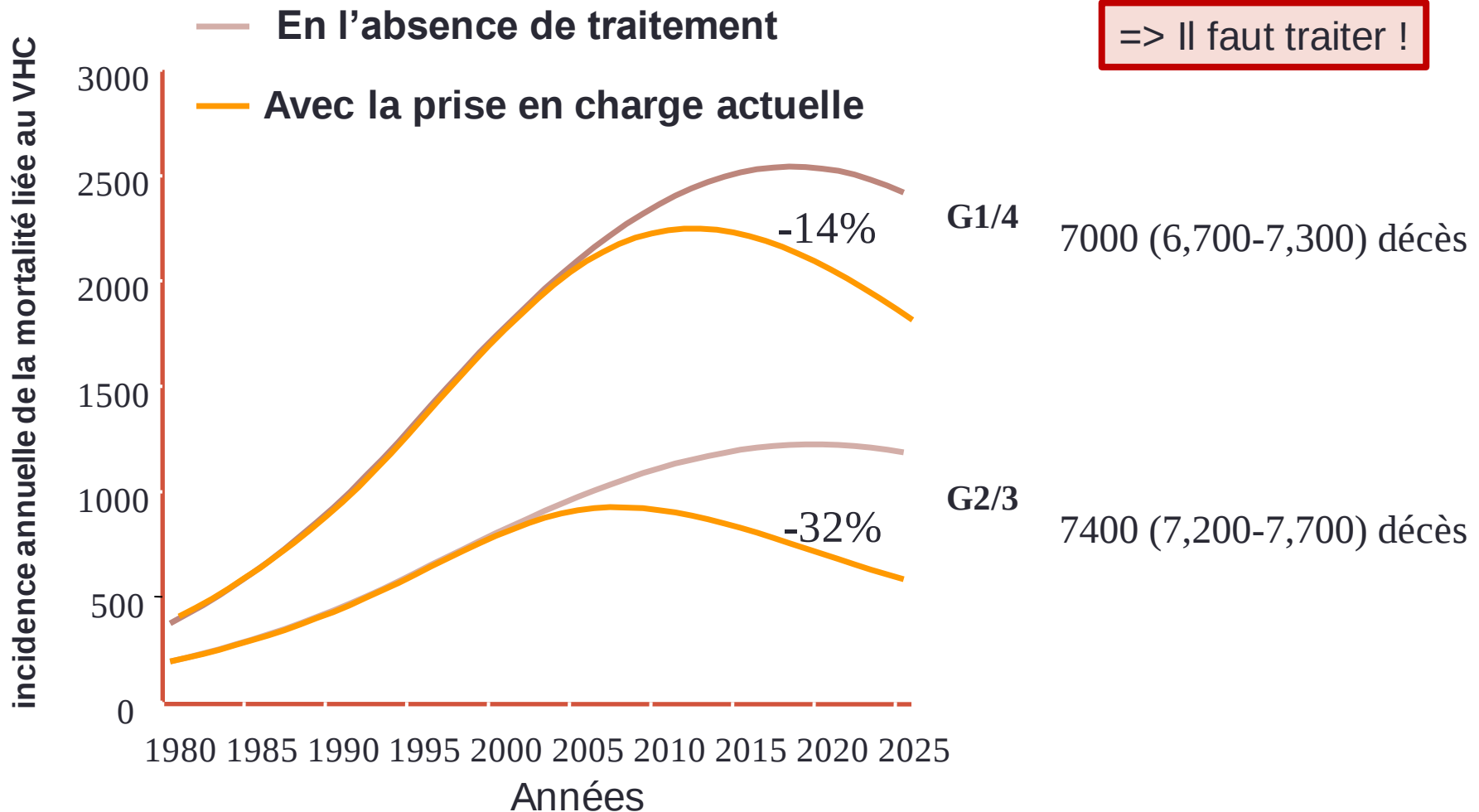


# TRAITEMENT

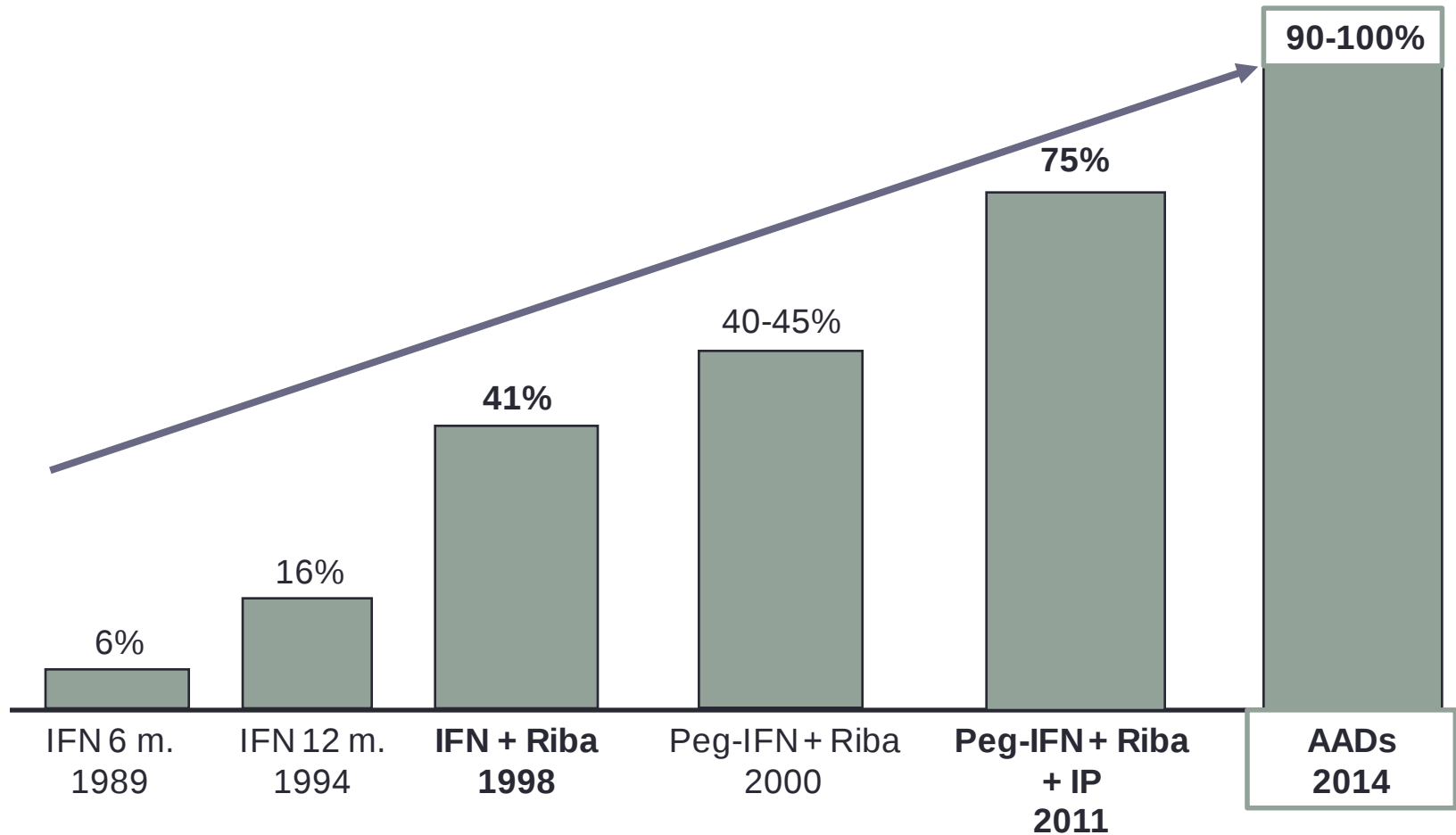
---

VHC

# Traitement antiviral VHC, impact mortalité



# La révolution des traitements anti VHC



| Médicaments                                            | Présentation                                                                  | Posologie                                                |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Ribavirine</b>                                      | Comprimés à 200 ou 400 mg                                                     | 1000 mg/j si poids < 75 kg<br>1200 mg/j si poids ≥ 75 kg |
| <b>Sofosbuvir (Sovaldi®)</b>                           | Comprimés à 400 mg                                                            | 1 comprimé par jour                                      |
| <b>Daclatasvir (Daklinza®)</b>                         | Comprimés à 30 et 60 mg                                                       | 1 comprimé par jour                                      |
| <b>Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)</b>              | Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg                          | 1 comprimé par jour                                      |
| <b>Dasabuvir (Exviera®)</b>                            | Comprimés à 250 mg                                                            | 1 comprimé matin et soir                                 |
| <b>Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)</b> | Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg      | 2 comprimés une fois par jour                            |
| <b>Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)</b>              | Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 50 mg                           | 1 comprimé par jour                                      |
| <b>Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)</b>             | Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg                        | 1 comprimé par jour                                      |
| <b>Glecaprevir + Pibrentasvir</b>                      | Comprimés avec Glecaprevir 100 mg et Pibrentasvir 40 mg                       | 3 comprimés une fois par jour                            |
| <b>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</b>         | Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg et Voxilaprevir 100 mg | 1 comprimé par jour                                      |

# Recommandations 2017 (AFEF)

| Conditions                                     | Traitement                                     | Durée (semaines) | Preuve |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|--------|
| <b>Génotype 1</b>                              |                                                |                  |        |
|                                                | Sofosbuvir + Velpatasvir                       | 12               | A      |
| Pas de cirrhose                                | Sofosbuvir + Ledipasvir                        | 8                | A      |
| Génotype 1b                                    | Grazoprevir + Elbasvir                         | 12               | A      |
| Génotype 1a et ARN VHC < 800 000 UI/ml         | Grazoprevir + Elbasvir                         | 12               | A      |
| Génotype 1b sans fibrose sévère jamais traités | Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir        | 8                | A      |
| Génotype 1b                                    | Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir        | 12               | A      |
| Pas de cirrhose                                | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>              | 8                | A      |
| Cirrhose                                       | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>              | 12               | C      |
| <b>Génotype 2</b>                              |                                                |                  |        |
|                                                | Sofosbuvir + Velpatasvir                       | 12               | A      |
| Pas de cirrhose                                | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>              | 8                | A      |
| <b>Génotype 3</b>                              |                                                |                  |        |
|                                                | Sofosbuvir + Velpatasvir                       | 12               | A      |
|                                                | <i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i> | 8                | A      |
|                                                | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>              | 12               | A      |
| <b>Génotype 4</b>                              |                                                |                  |        |
|                                                | Sofosbuvir + Velpatasvir                       | 12               | A      |
| Jamais traité                                  | Grazoprevir + Elbasvir                         | 12               | B      |
| Pas de cirrhose                                | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>              | 8                | B      |
| <b>Génotype 5 &amp; 6</b>                      |                                                |                  |        |
|                                                | Sofosbuvir + Velpatasvir                       | 12               | B      |
| Pas de cirrhose                                | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>              | 8                | C      |

# Recommandation traitement VHC après échec anti-NS5A

| Conditions                                  | Traitement                                                  | Durée (semaines) | Preuve |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------|--------|
| <b>Echec d'un traitement sans anti-NS5A</b> |                                                             |                  |        |
|                                             | <i>Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine</i>                | 12               | AF     |
|                                             | <i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>              | 12               | A      |
|                                             | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>                           | 12               | B      |
| <b>Echec d'un traitement avec anti-NS5A</b> |                                                             |                  |        |
| Génotype 1 et 4                             | <i>Sofosbuvir + Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine</i>     | 16               | C      |
|                                             | <i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir</i>              | 12               | A      |
|                                             | <i>Glecaprevir + Pibrentasvir</i>                           | 12               | B      |
| Génotype 3 cirrhose                         | <i>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ribavirine</i> | 12               | AE     |

# Qui traiter ?

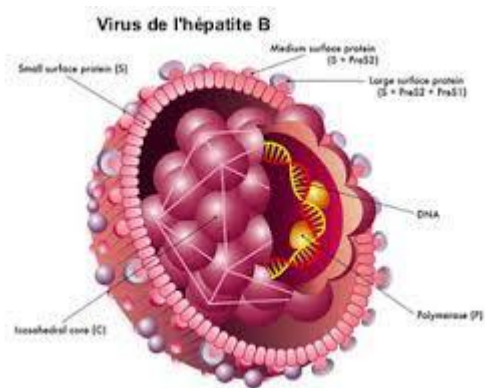
Tout le monde sans restriction !



ANY  
QUESTIONS  
?

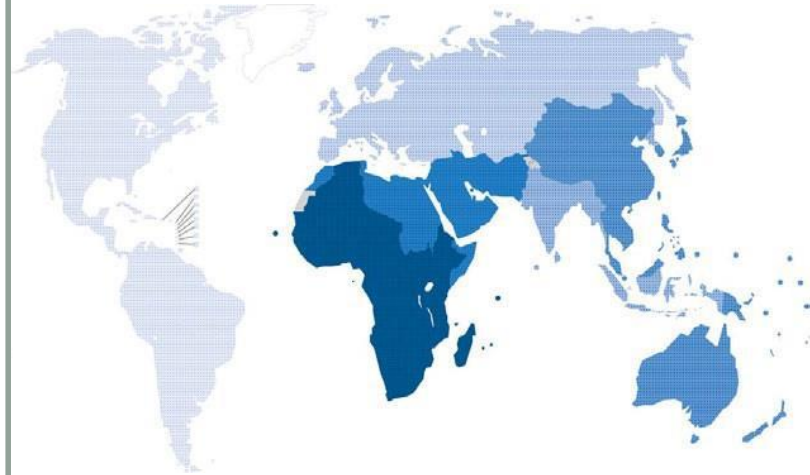
# VHB

---



# OMS : Global Hepatitis Report 2017

- Actualisation des données épidémiologiques du VHB
  - Réduction de la prévalence de l'infection virale B chez les enfants de moins de 5 ans (entre 2000 et 2015) : 1,3 vs 4,7 %
  - 3,5 % de la population mondiale infectée par le VHB (257 millions)
  - 2,7 millions de sujets co-infectés VIH/VHB



Prevalence of HBsAg (%)

Uncertainty intervals

| Région WHO      | Map key | Best | Lower | Higher |
|-----------------|---------|------|-------|--------|
| Afrique         |         | 3,0  | 2,0   | 4,7    |
| Amériques       |         | 0,2  | 0,1   | 0,5    |
| Moyen Orient    |         | 1,6  | 1,2   | 2,1    |
| Europe          |         | 0,4  | 0,2   | 0,8    |
| Asie du Sud-Est |         | 0,7  | 0,5   | 1,6    |
| Ouest Pacifique |         | 0,9  | 0,6   | 1,3    |
| Total           |         | 1,3  | 0,9   | 2,2    |

# Prévalence en France

VHB



VHC



# Transmission du VHB



- Europe de l'ouest, Amérique du Nord, Pays scandinaves : contamination **par voie sexuelle et par voie parentérale** (usage de drogues IV)
- Possible par :
  - Partage d'objets personnels : brosse à dents, rasoir
  - Transfusion sanguine



- Dans les pays émergents (Afrique, Asie ...), la **transmission verticale** (mère-enfant) est prédominante.

Le VHB est un agent pathogène extrêmement contagieux

# Conseils et prévention

## Hépatite B

- Rapports sexuels protégés
- Vaccination des partenaires sexuels
- Dépistage (+/-vaccination) parents, fratrie, conjoint, enfants

## Hépatite C

- Rapports sexuels protégés **uniquement** si sang ou effraction muqueuse
- Dépistage conjoint et enfants

Pas de partage des brosses à dents ou rasoirs  
Protection des coupures et des égratignures  
Pas de dons de sang, d'organes ou de sperme

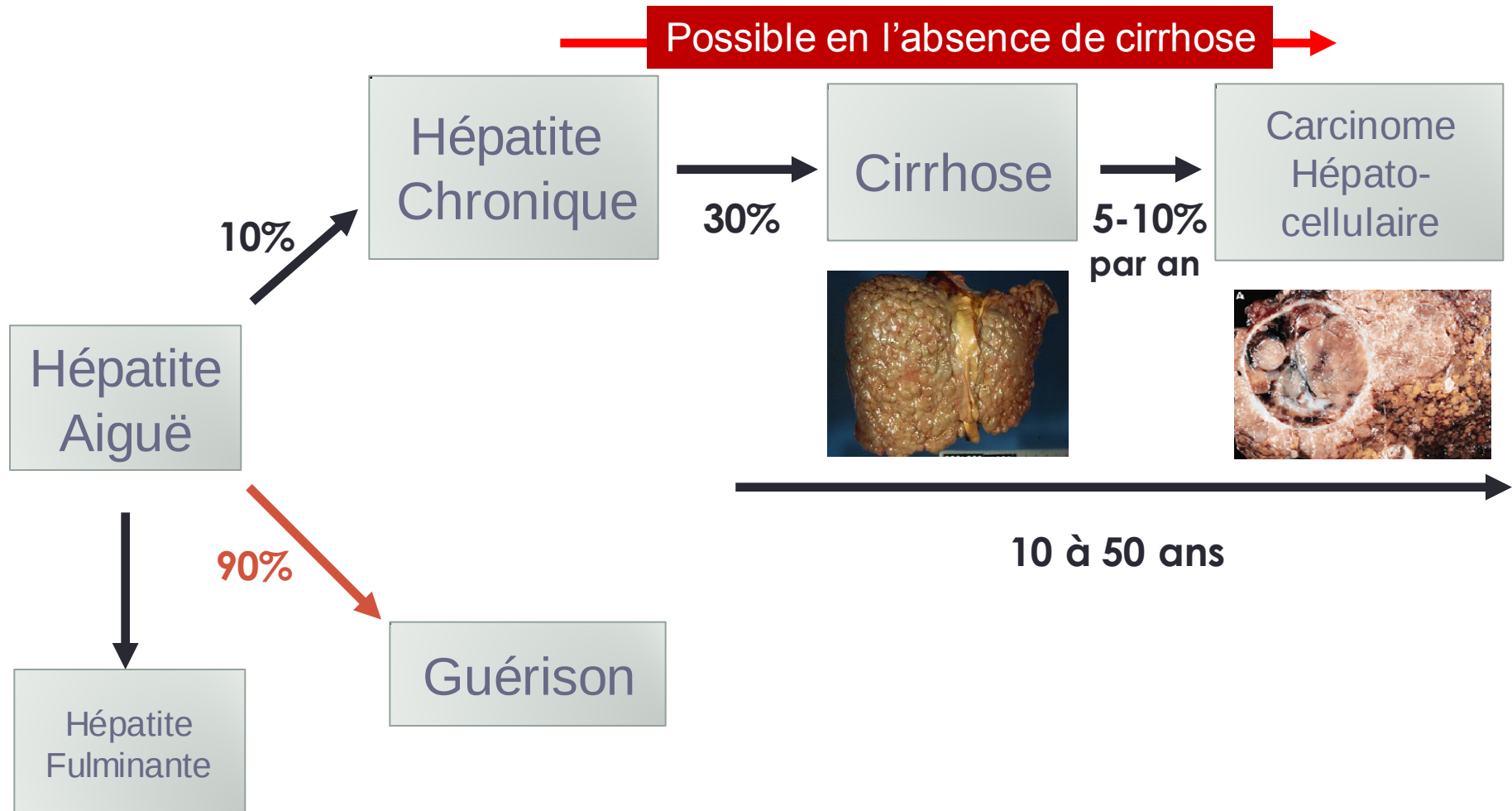
Eviter la consommation d'alcool et les comportements à risque  
Importance de la surveillance et du suivi à long terme

# HISTOIRE NATURELLE

---

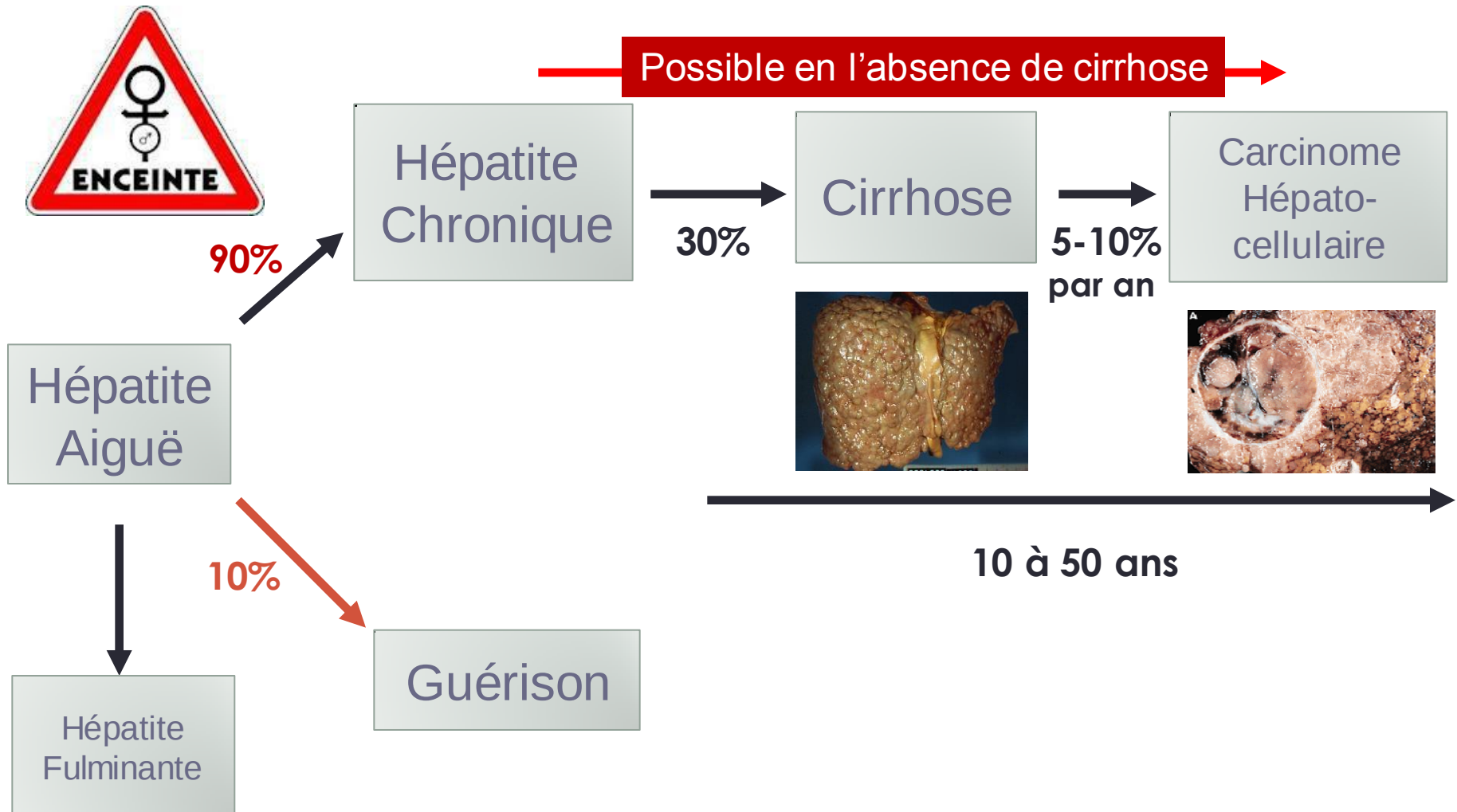
VHB

# Histoire naturelle de l'hépatite B



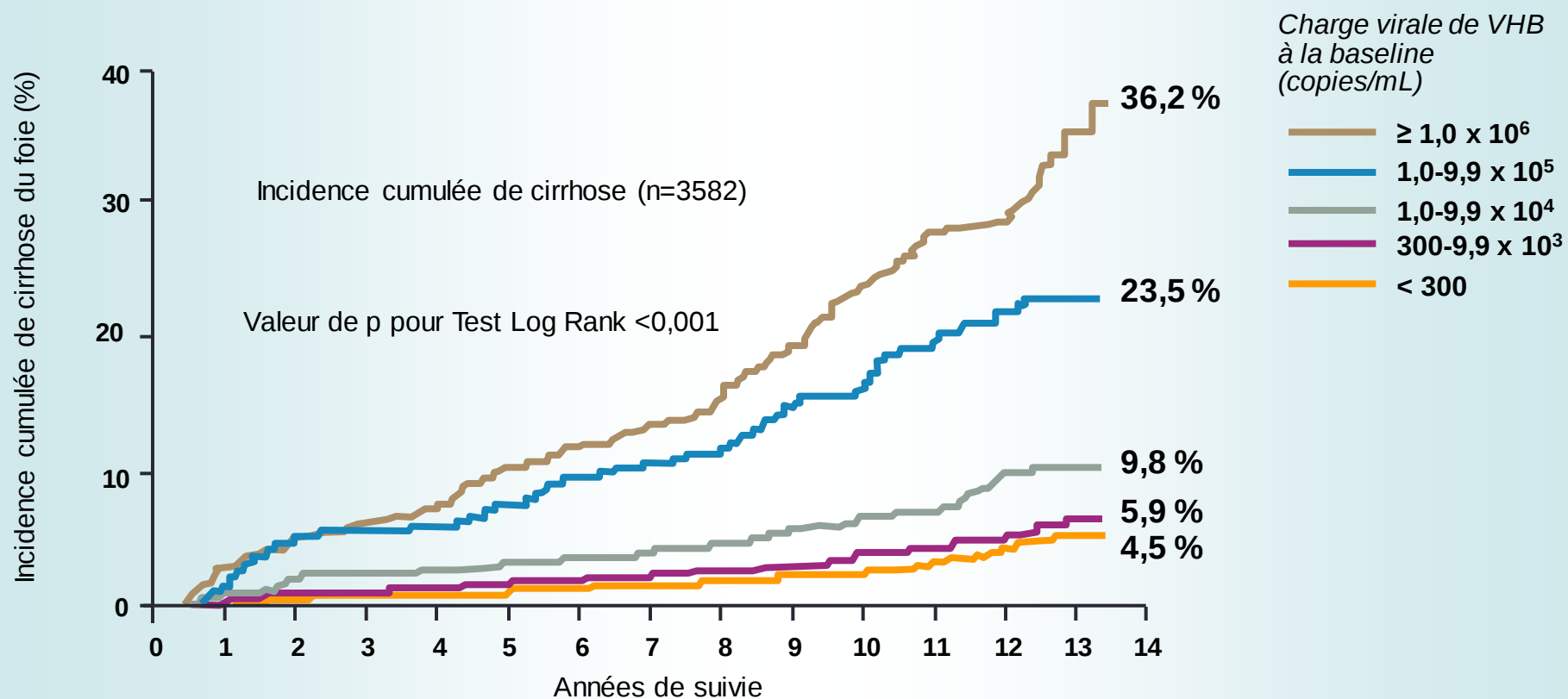
# Histoire naturelle hépatite B, chronicité

## Impact de la transmission verticale



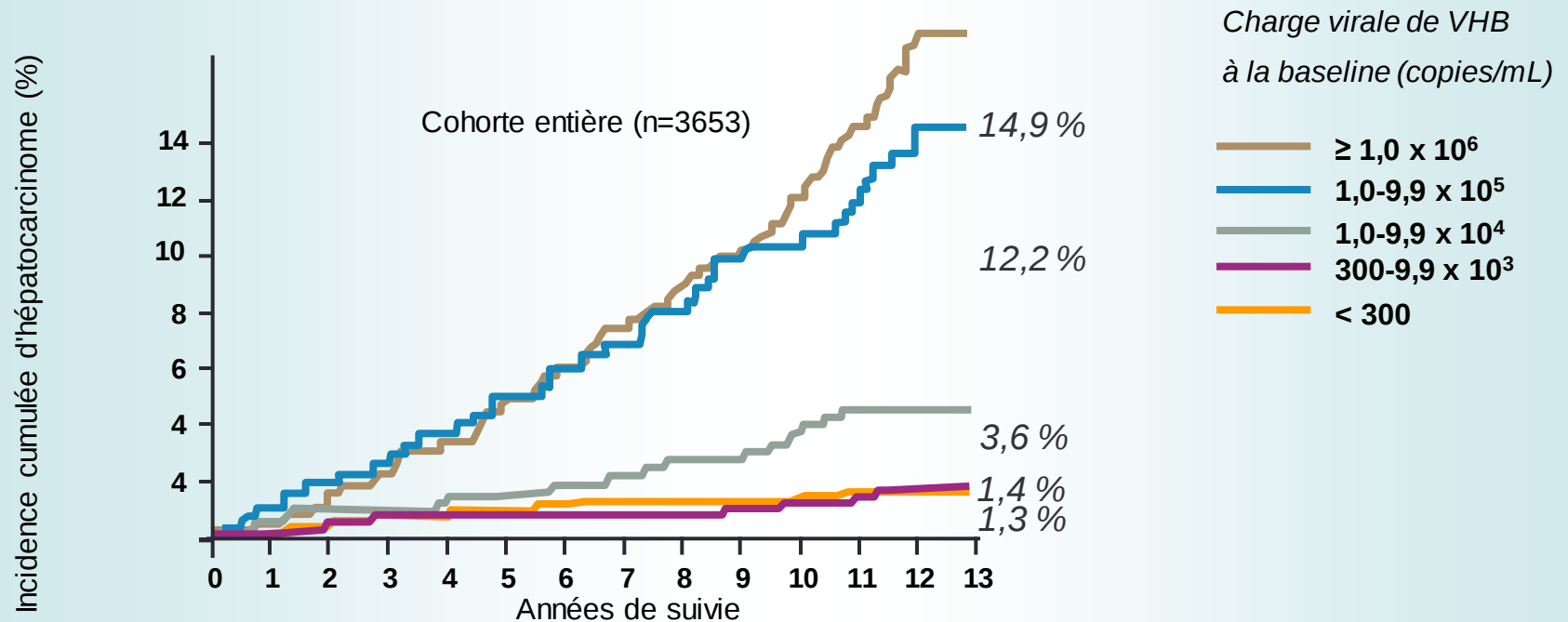
# Histoire naturelle hépatite B, cirrhose

## Impact charge virale



# Histoire naturelle hépatite B, cancer

## Impact charge virale



# EVALUATION DE LA FIBROSE

---

VHB = VHC

# DÉPISTAGE

---

# Qui dépister pour le VHB ?

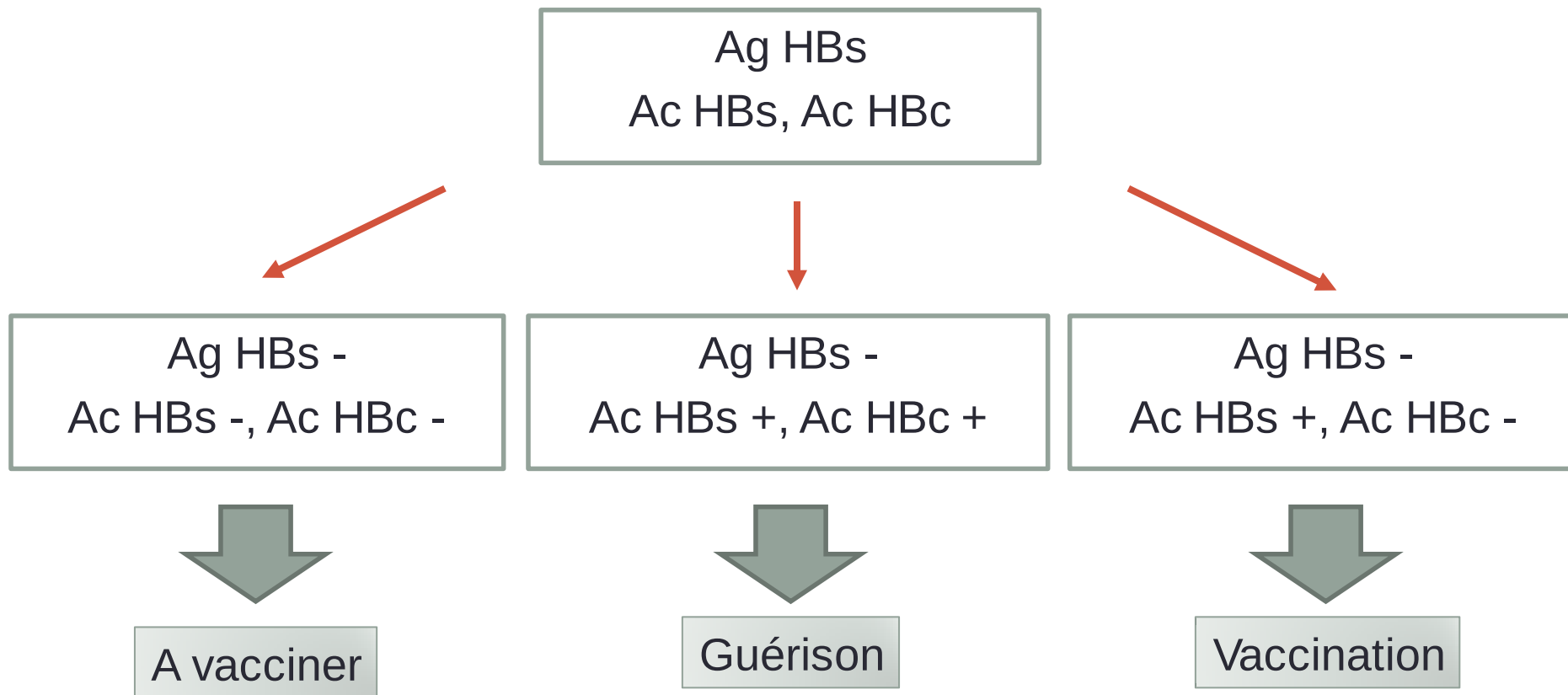
- **Obligatoire :**

- Donneurs de sang, d'organes, de tissus ou de cellules
- Femmes enceintes

- **Recommandé :**

- Les personnes nées ou ayant résidé dans les régions de forte (Afrique subsaharienne, Asie) et moyenne endémicité (DROM-COM, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud).
- L'entourage proche et les partenaires sexuels d'une personne porteuse du VHB.
- Les usagers de drogues par voie intraveineuse ou intranasale.
- Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives.
- Les voyageurs et les personnes amenés à résider dans un pays de forte ou moyenne endémicité.
- Les adultes et enfants accueillis dans les institutions psychiatriques.
- Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou ayant une infection sexuellement transmissible (IST) en cours ou récente.
- Les personnes ayant un tatouage ou un *piercing*.
- Les personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral.
- Les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents.
- Les personnes ayant un risque d'exposition professionnelle.

# Comment dépister le VHB ?



# Hépatite : bilan à proposer si Ag Hbs +

## 1. Evaluer le virus

- AgHbe + AntiHbe
- Anti-Hbc, AntiHbs
- Charge Virale

## 2. Evaluer le foie

- Transaminases
- Cancer
- Fibrose

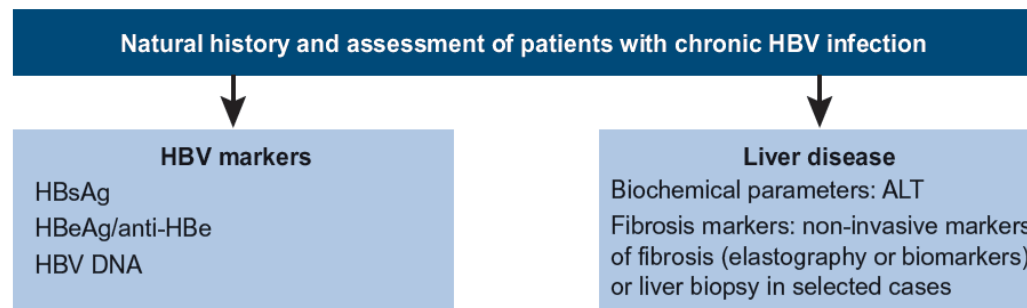
# Nouvelle classification internationale (2017)

## 1. Evaluer le virus

- AgHbe + AntiHbe
- Anti-Hbc, AntiHbs
- Charge Virale

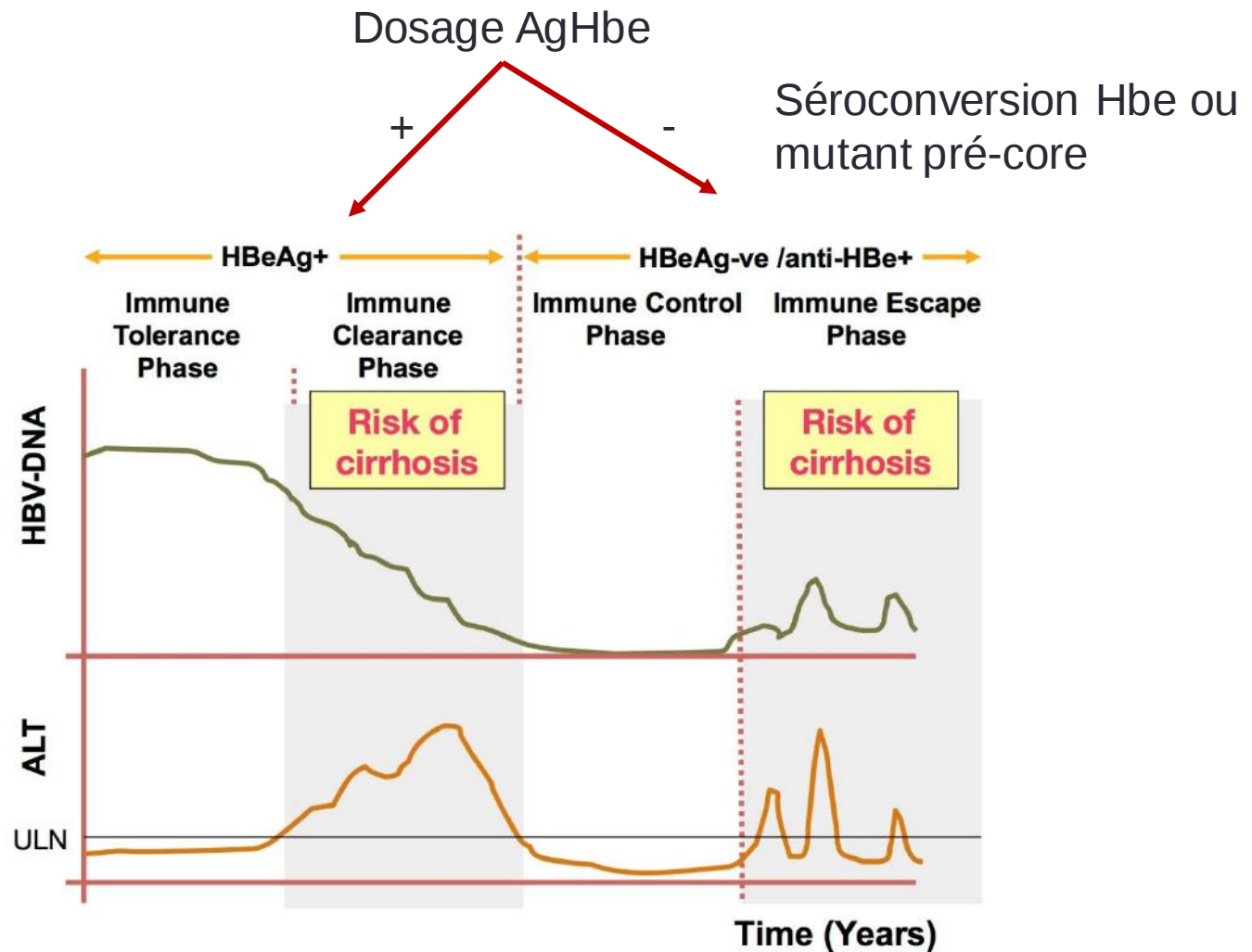
## 2. Evaluer le foie

- Transaminases
- Cancer
- Fibrose

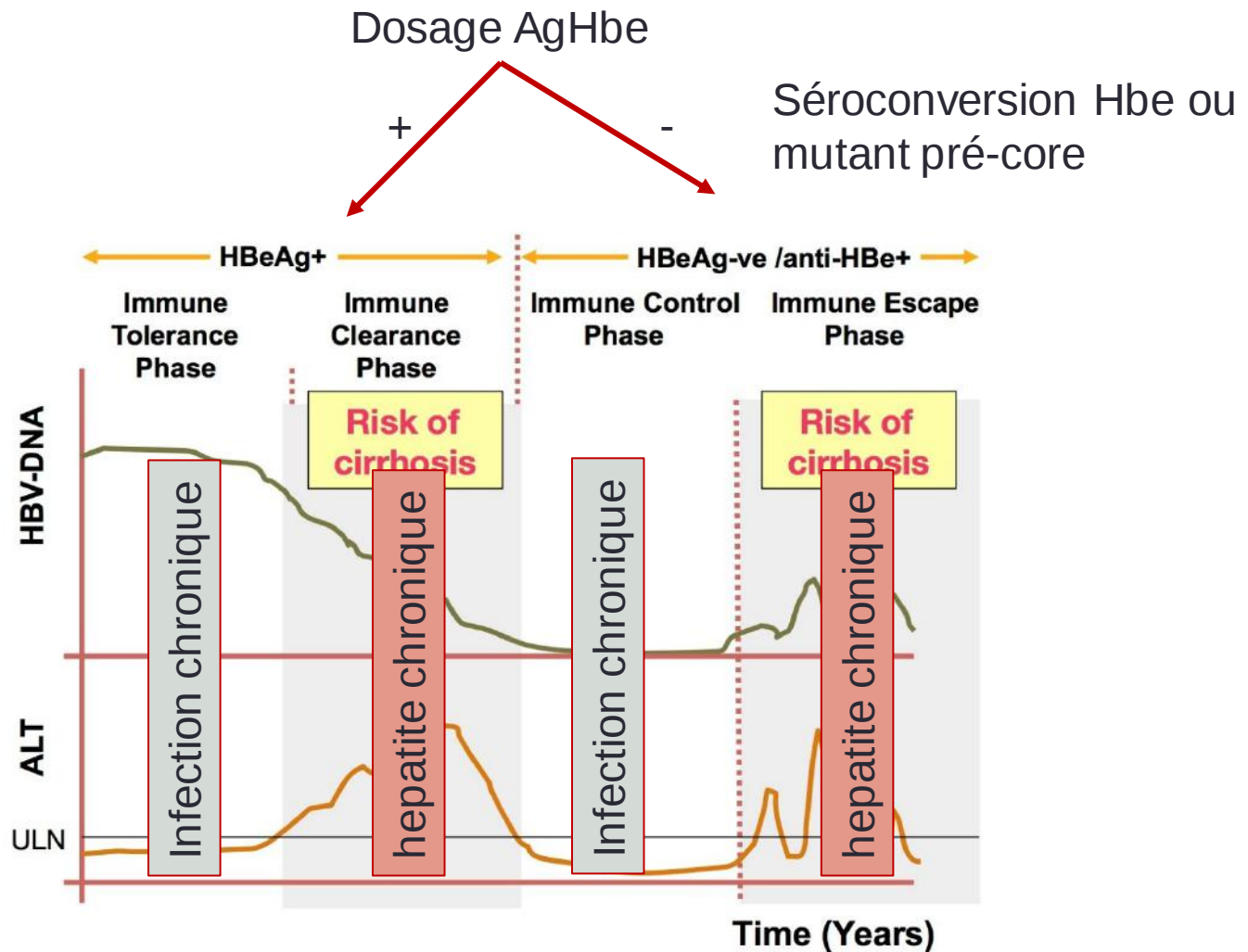


|                 | HBeAg positive         |                                        | HBeAg negative            |                                  |
|-----------------|------------------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
|                 | Chronic infection      | Chronic hepatitis                      | Chronic infection         | Chronic hepatitis                |
| HBsAg           | High                   | High/intermediate                      | Low                       | Intermediate                     |
| HBeAg           | Positive               | Positive                               | Negative                  | Negative                         |
| HBV DNA         | >10 <sup>7</sup> IU/ml | 10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml | <2,000 IU/ml <sup>°</sup> | >2,000 IU/ml                     |
| ALT             | Normal                 | Elevated                               | Normal                    | Elevated*                        |
| Liver disease   | None/minimal           | Moderate/severe                        | None                      | Moderate/severe                  |
| Old terminology | Immune tolerant        | Immune reactive HBeAg positive         | Inactive carrier          | HBeAg negative chronic hepatitis |

# Evolution sérologique



# Evolution sérologique



# TRAITEMENT

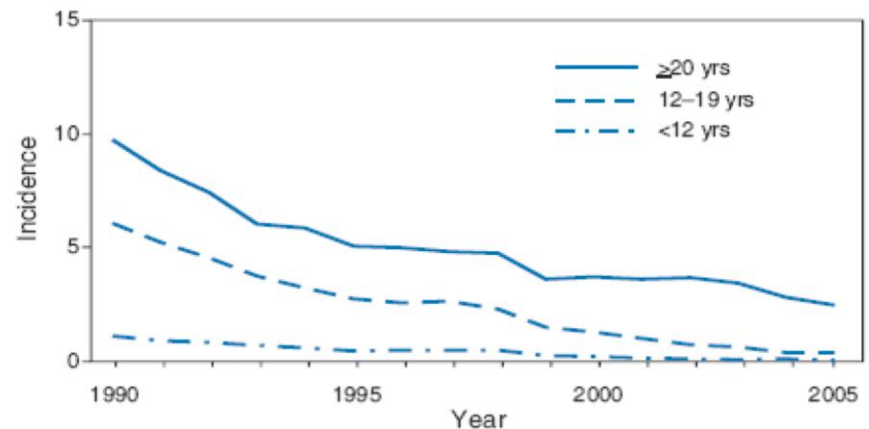
---

VHB

# Efficacité de la vaccination VHB

- Réduction de l'incidence de l'hépatite B
  - USA Population totale
    - 1990 8,5 /100 000
    - 2005 1,9 /100 000
    - 96% chez les enfants <19 ans (2,4 à 0,1 /100 000)
- Sérovaccination des nouveaux-nés : réduction de 85% du portage
  - Passent de 65-90% ⇨ 3-15% de séro+
- Réduction de l'incidence des AES
  - Ig : 33% de séroconversion
  - Vaccin : 4% de séroconversion

**FIGURE 2. Reported incidence\* of acute hepatitis B, by age group — United States, 1990–2005** \*Per 100,000 population



## Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

- Taiwan : Enfants 6-14 ans

|         |               |
|---------|---------------|
| 1981-86 | 0,70 /100 000 |
| 1986-90 | 0,57 /100 000 |
| 1990-94 | 0,36 /100 000 |

# Traitements de l'hépatite chronique B

- **Peg Interféron**

- **2a** Pégasys 180 µg 1 SC/sem
- **2b** Viraféron Peg 1,5µg/kg 1 SC/sem

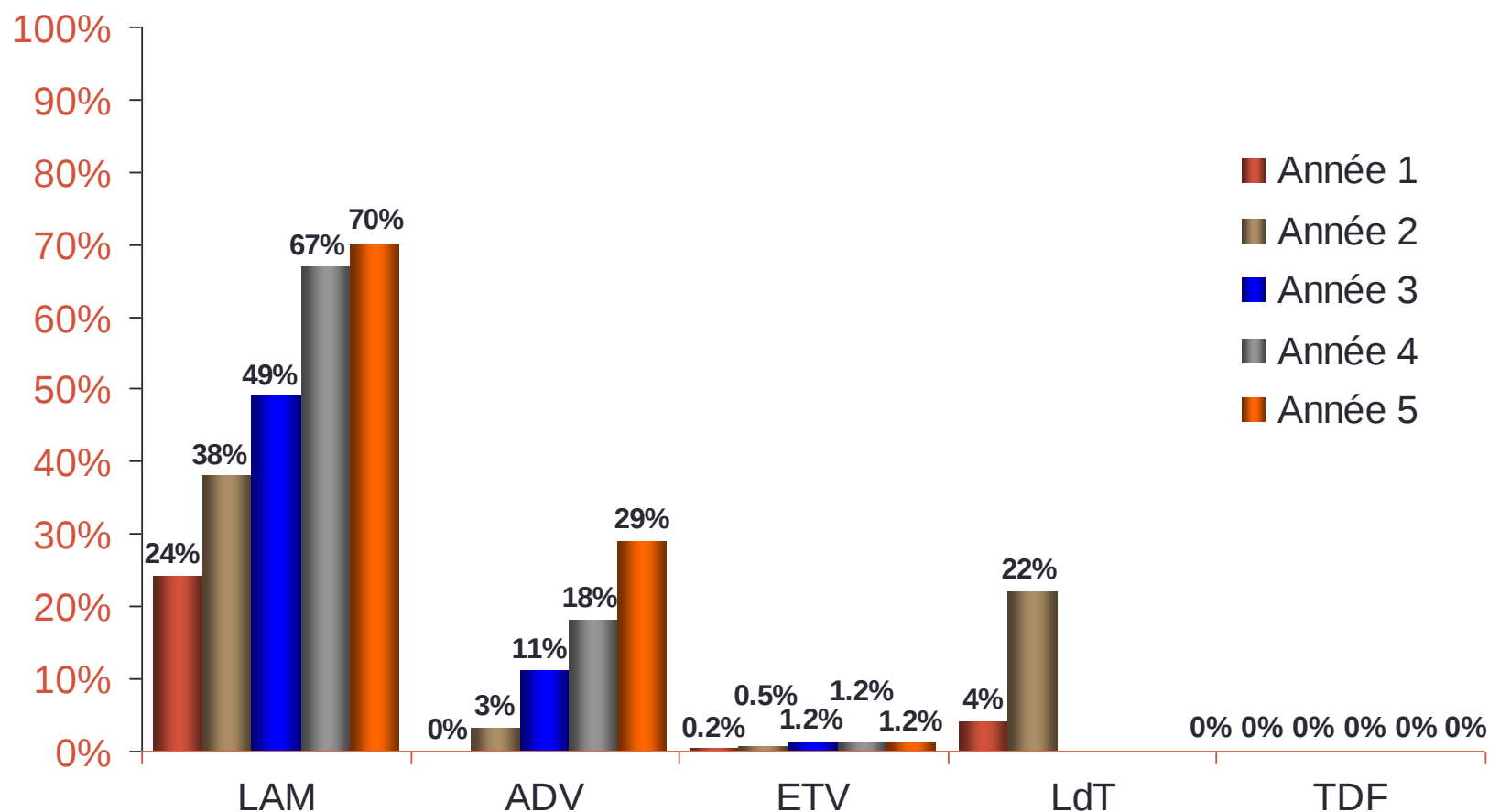
- **Lamivudine** Zeffix 100 mg 1/j PO

- **Adéfovir** Hepséra 10 mg 1/j PO

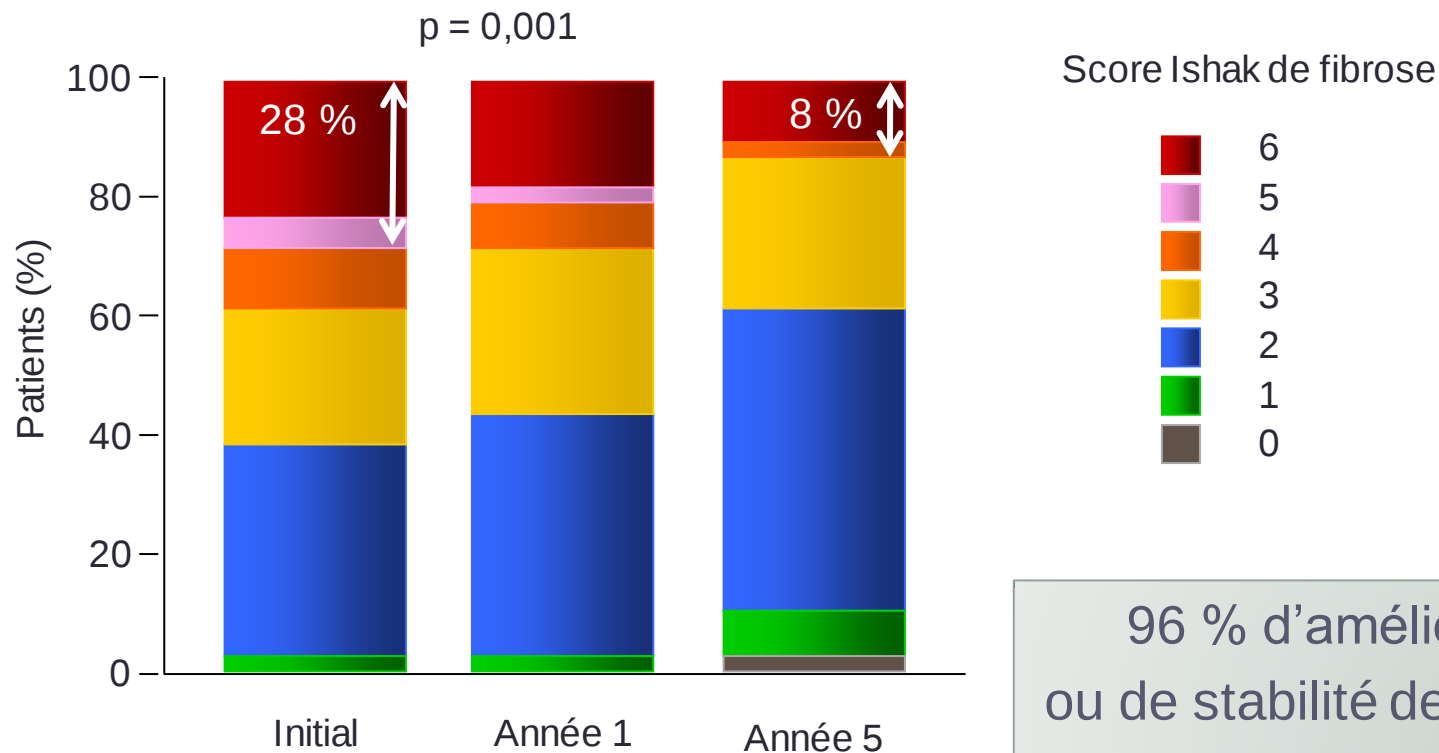
- **Entécavir** Baraclude 0,5/1 mg 1/j PO

- **Ténofovir** Viread 245 mg 1/j PO

# Incidence cumulée de résistance du VHB

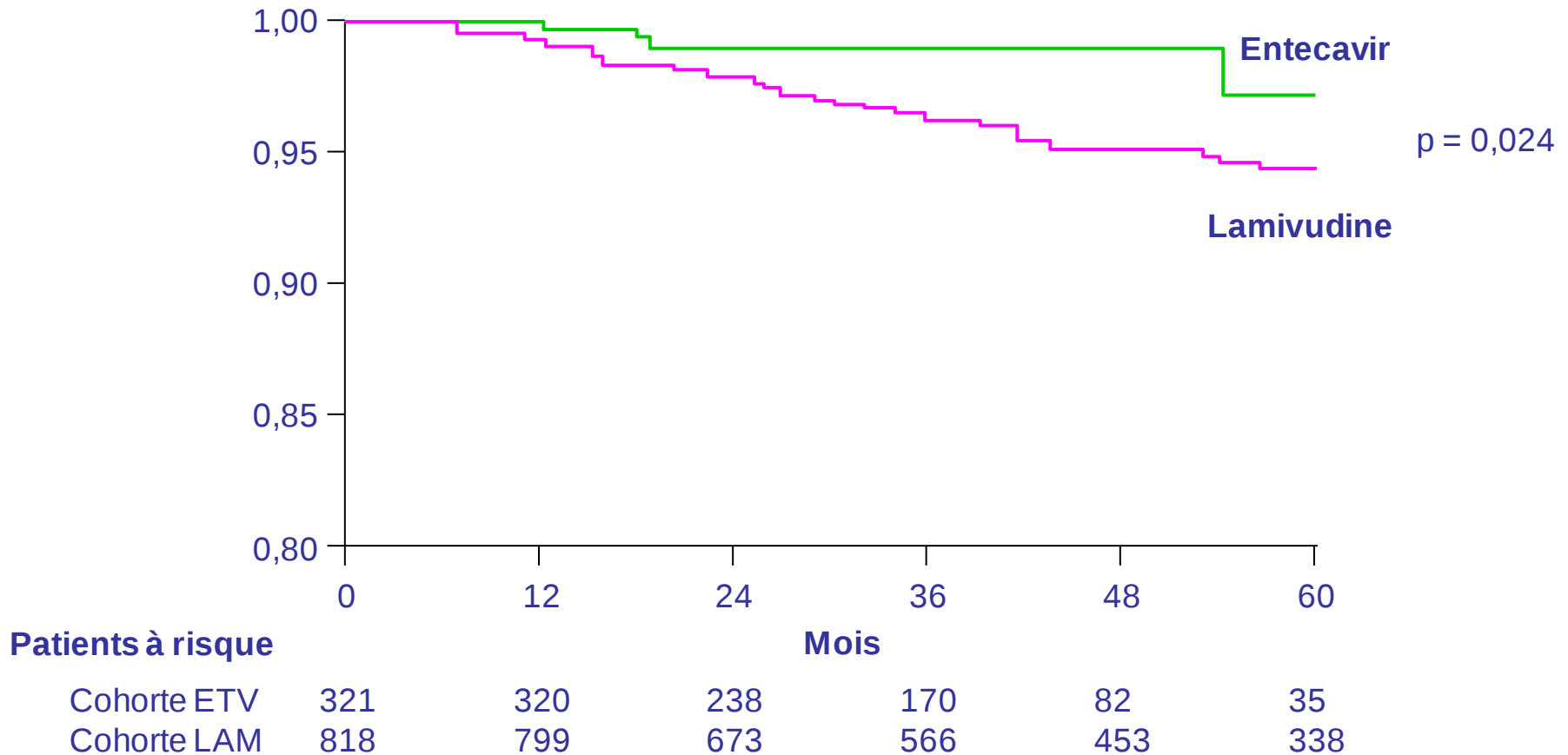


# Traitement VHB, amélioration histologique



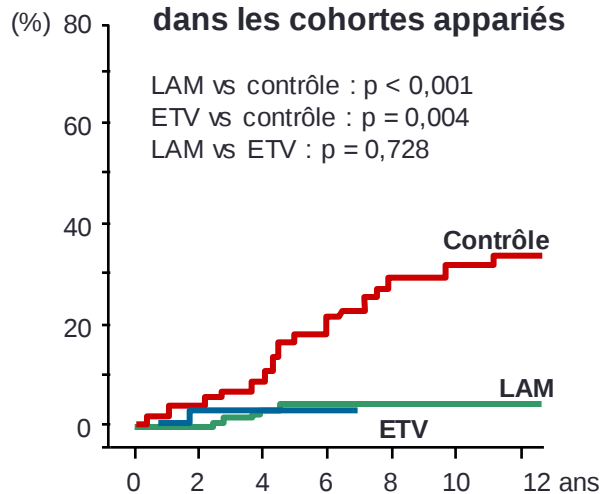
96 % d'amélioration  
ou de stabilité de la fibrose  
sous Ténofovir

# Traitement VHB, prévention du CHC

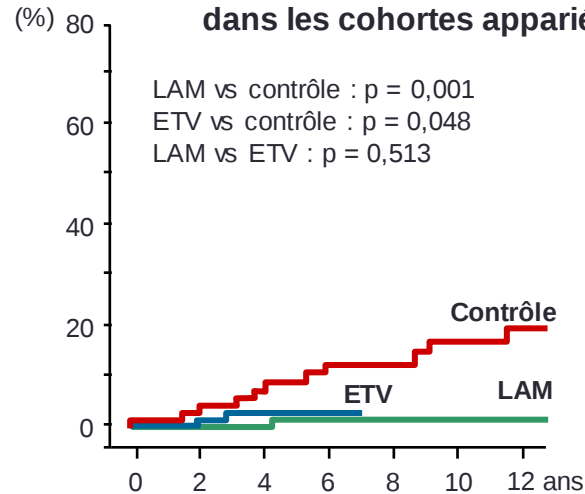


# Traitement VHB, amélioration de la survie

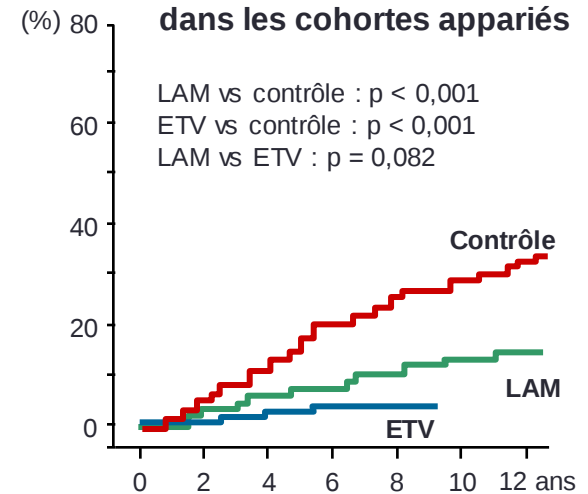
**Incidence d'ascite  
dans les cohortes appariés**



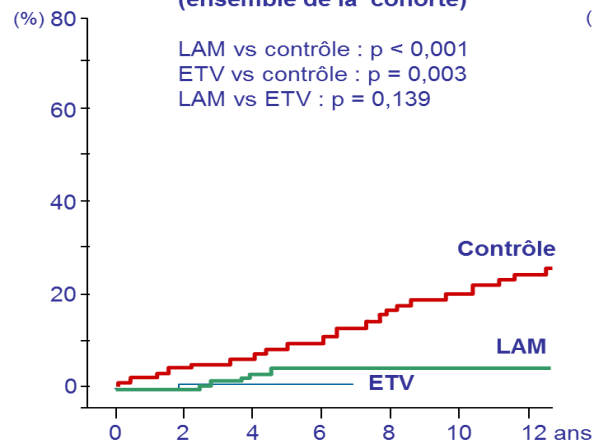
**Incidence d'encéphalopathie  
dans les cohortes appariés**



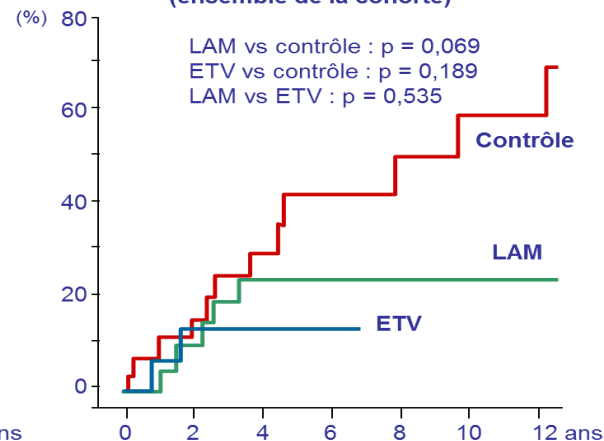
**Incidence de CHC  
dans les cohortes appariés**



**Child-Pugh A cirrhose  
(ensemble de la cohorte)**



**Child-Pugh B, C cirrhose  
(ensemble de la cohorte)**



# Conclusion

- Hépatite B est un défi d'avenir
  - Renforcer la couverture vaccinale en France
  - Maintenir le dépistage
- Extension des indications de traitement
- Ne pas méconnaître les risques de réactivation virale sous traitement
- Les innovations thérapeutiques se font attendre...

ANY  
QUESTIONS  
?