

Author's
copyright ©

DES INDISPENSABLES AUX SUPERFLUS, QUELS MARQUEURS DES HÉPATITES VIRALES EN 2019 ?



Vincent THIBAULT

Laboratoire de Virologie
CHU de Rennes
2 rue Henri le Guilloux
35033 Rennes cedex 9



IRSET - INSERM U1085
Université Rennes 1



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE RENNES

Organisation

Présentation des "virus des hépatites"

Pour chaque virus (A, E, C)

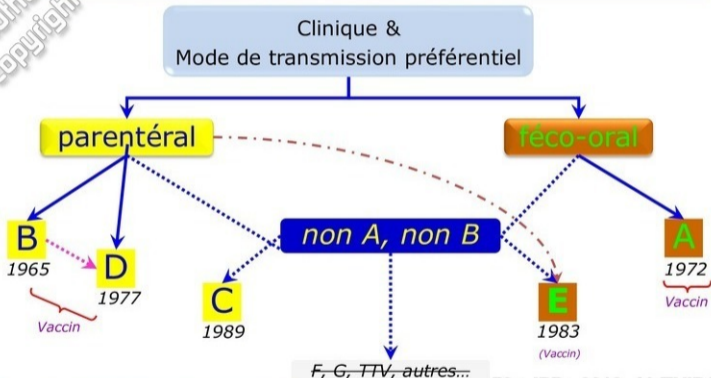
- Points clés de l'infection
- Epidémiologie
- Approche diagnostique
- En pratique

Hépatite B et Delta

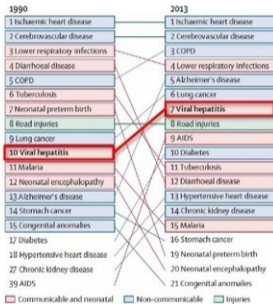
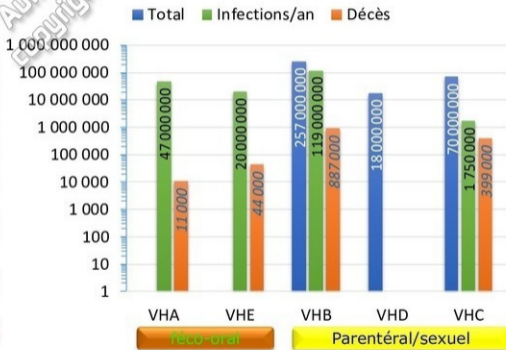
- Comprendre les enjeux
- Quelle attente pour quels marqueurs ?

Synthèse pratique

Hépatites virales : de quoi parle-t'on ?

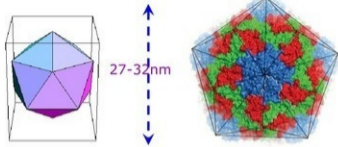
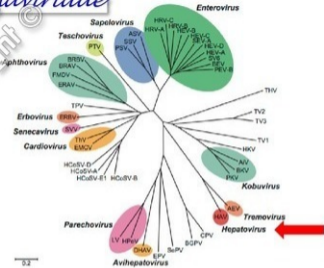


Hépatites virales : 1,34 Millions de décès par an

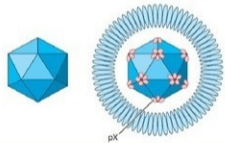


Stanaway et al. Lancet. 2016 Sep 10;388(10049):1081-1088.

Picornaviridae



Wang et al. Nature. 2015
517(7532): 85-88



HÉPATITE A (VHA)

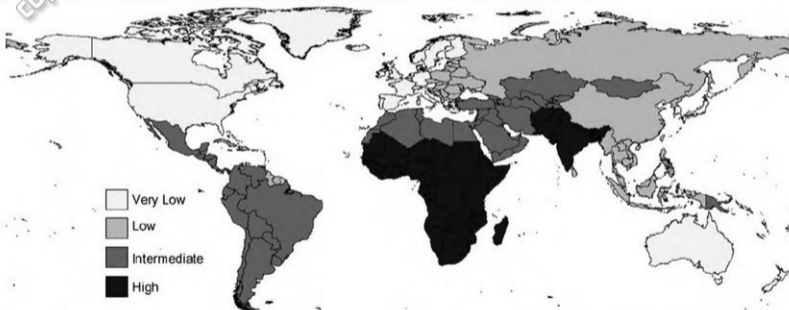
L'hépatite A en une diapositive

- Transmission : voie fécale-orale
 - ✓ directe : individu infecté [*Rapports homosexuels*]
 - ✓ indirecte : aliments, eau
- Symptômes
 - ✓ Incubation : ≈ 28 j.
 - ✓ asymptomatique : enfants
 - ✓ hépatite aiguë
 - ✓ mortalité croissante avec l'âge (*jusqu'à 5% après 50 ans*)
 - ✓ formes prolongées ou à rechute
- Traitement
 - ✓ symptomatique
- Prévention
 - ✓ Vaccin
 - ✓ Hygiène

Prévalence estimée du virus de l'hépatite A (2005)

✓ Infections : 47 millions (14–111 million)

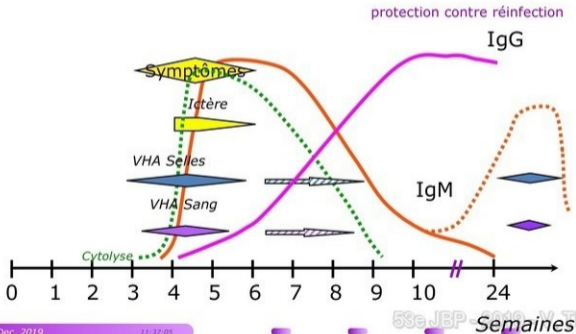
✓ Décès : 94 000 (30 000–222 000) (Kirk et al. 2015)



VHA : diagnostic

Ac anti-VHA = hépatite A ancienne ou vaccination

IgM anti-VHA = hépatite aiguë A (clinique)



Marqueurs Diagnostiques

Sérologie +++

- ✓ Notion de cytolysse → IgM anti VHA
 - **Positif : infection récente**
 - *Faux négatifs possibles en phase très précoce (fièvre)*
- ✓ Dépistage / statut vaccinal → IgG ou Ac anti VHA
 - **Positif : infection passée ou vaccination**

Dosages non cumulables !

Vous n'avez pas d'anticorps anti-VHA :

- ↳ *vous êtes susceptible de contracter l'infection !*
- ↳ *vaccinez-vous !*

Vous avez des anticorps anti-VHA :

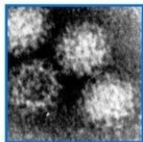
- ↳ *vous êtes protégés !*

Se méfier des IgM
en dehors d'un contexte
d'hépatite aiguë !

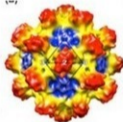
Maladie à **déclaration obligatoire**

Penser à la déclaration !

Hepadnaviridae



27-34 nm



HÉPATITE E (VHE)

L'hépatite E en une diapositive (?)

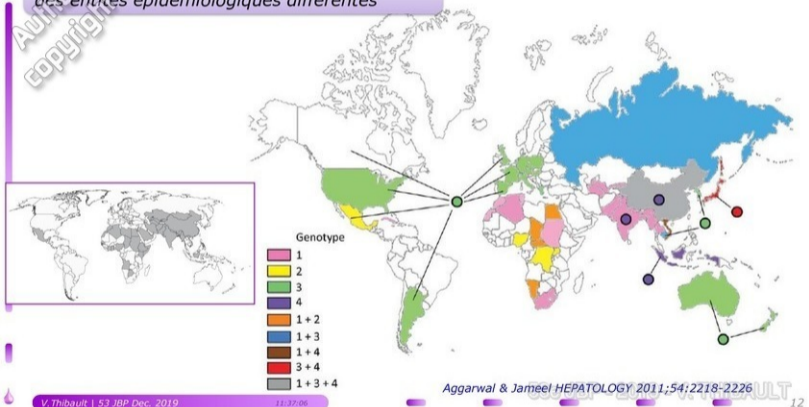
Deux entités distinctes :

- **Anthroponose** : géotypes 1 & 2
 - ✓ pays à ressources limitées
 - ✓ péril fécal, moussons, hygiène hydrique
- **Anthropozoonose** : géotypes 3 & 4 (5-7)
 - ✓ pays industrialisés
 - ✓ multiples sources de contamination

Points communs :

- ✓ Incubation 30 j.
- ✓ Hépatite aiguë
- ✓ Diagnostic
- ✓ Immunité protectrice perfectible (*réinfections*)

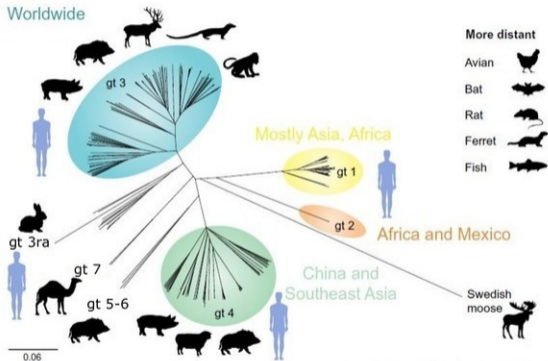
Répartition des différents génotypes : des entités épidémiologiques différentes



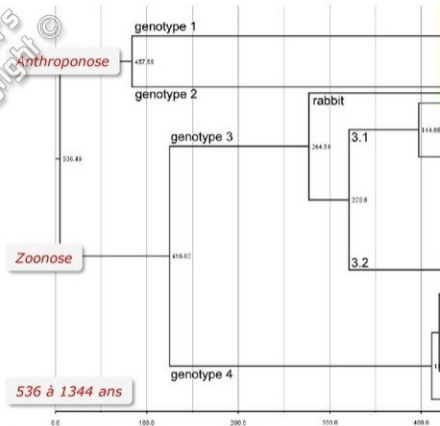
Aggarwal & Jameel HEPATOLOGY 2011;54:2218-2226

Les hepevirus : infection de l'Homme et des animaux

Orthohepevirus A



Author's
copyright ©

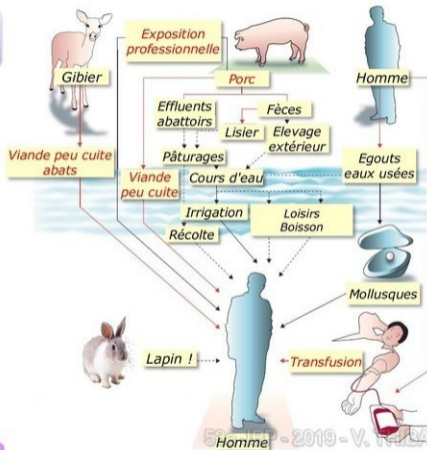


- ✓ Grandes épidémies + cas sporadiques
- ✓ Pays en voie de développement
- ✓ Eau de boisson (moussons)
- ✓ Rares en France
- ✓ Symptomatiques
- ✓ Mortalité chez la femme enceinte

- ✓ Pays industrialisés
- ✓ Cas autochtones
- ✓ Nourriture (eau ?)
- ✓ Asymptomatique++
 - Séroprévalence croissante avec âge
- ✓ Graves sur hépatopathie
- ✓ Pas de cas sévère chez femme enceinte
- ✓ Atteintes neurologiques (5.5%)
- ✓ **Formes persistantes** chez l'immunodéprimé

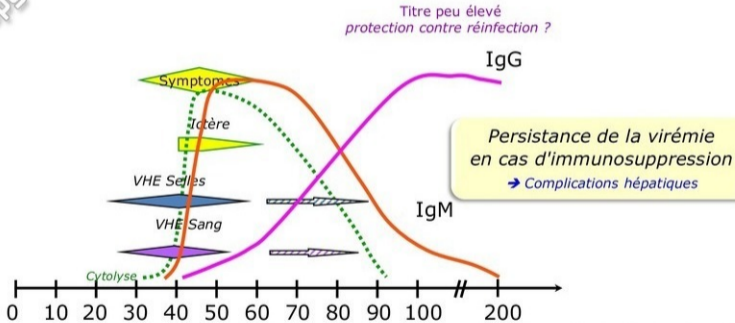
Purdy MA, Khudiyakov YE. Evolutionary history and population dynamics of hepatitis e virus. *PLoS One*. 2010 Dec 17;5(12):e14376.

De nombreuses sources d'infection



D'après Dalton et al. Lancet Infect Dis 2008;8: 698-709

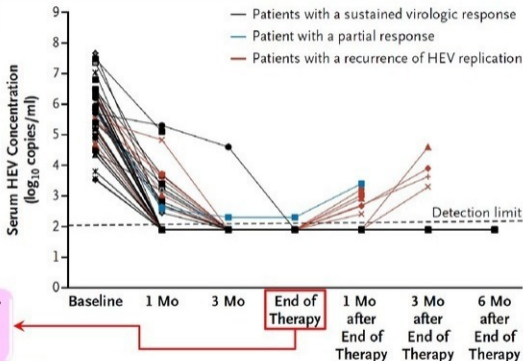
VHE Paramètres Biologiques



Persistance : traitement par ribavirine

Suivi de la charge virale

Traitement par ribavirine pendant 3 mois de patients immunodéprimés avec réplication persistante du VHE



Détection d'ARN dans les selles :

- ✓ facteur prédictif de rechute
- ✓ Traitement prolongé

Kamar et al. N. Engl. J. Med. 2014, 370, 1111-1120

V.Thibault | 53 JBP Dec. 2019

11/37/07

53e JBP - 2019 - V. THIBAULT

17

Stratégie Diagnostique Pratique

Hépatite aiguë **sans immunosuppression** – Manifestations neurologiques sans étiologie

1. IgM anti-VHE

➤ Délai d'obtention du résultat rapide

2. Recherche du génome du VHE (Sang et/ou Selles)

Hépatite dans un **contexte d'immunosuppression**

1. Recherche du génome du VHE : virémie > 3 mois

⇒ *hépatite chronique, fibrose*

2. Eventuellement quantification ARN-VHE avant traitement

3. Suivi de l'ARN-VHE pendant et après le traitement (sang et selles à M3)

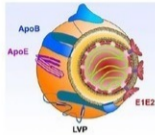
4. *Génotypage (CNR)*

Recherche d'anticorps (IgG) anti-VHE

➤ Intérêt ?



50-60 nm



*FLAVIVIRIDAE*_(famille)

- *Hepacivirus* (VHC)
- *Flavivirus* (FJ, dengue)
- *Pestivirus* (animaux)

HÉPATITE C

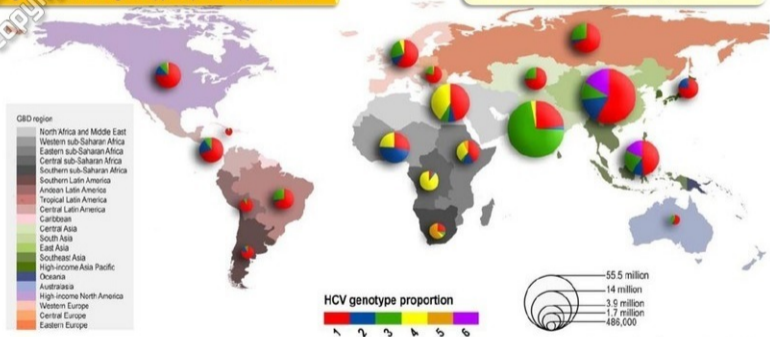
L'hépatite C en une diapositive

- **Transmission : parentérale**
 - ✓ Toxicomanie (IV, nasale)
 - ✓ Rapports homosexuels "traumatiques" [*chem-sex*]
 - ✓ Transmission mère-enfant
- **Symptômes**
 - ✓ Incubation \approx 60 j.
 - ✓ le plus souvent asymptomatique : passe inaperçue
 - ✓ hépatite aiguë
 - ✓ chronicité 70% : cirrhose \rightarrow cancer
 - ✓ Manifestations extra-hépatiques
 - ✓ réinfection possible (*facteurs de risque*)
- **Traitement**
 - ✓ Antiviraux pan-génotypiques (>95% d'efficacité)
 - ✓ Guérison virologique \neq guérison "hépatologique"
- **Prévention**
 - ✓ Maitrise du risque

Distribution hétérogène des génotypes

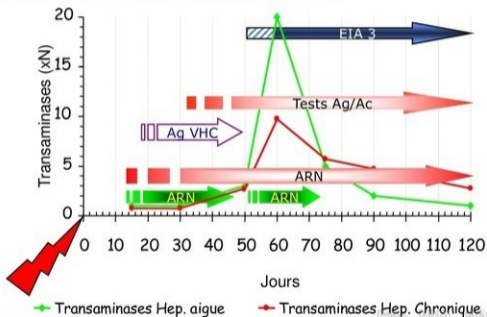
Vigilance sur les génotypes (sous-types) rares

71 Millions de personnes infectées
1,75 Millions nouvelles infections/an
Accès au traitement hétérogène



Profil des différents marqueurs lors d'une hépatite C aiguë ou chronique

Prendre en compte la longue fenêtre sérologique et la guérison

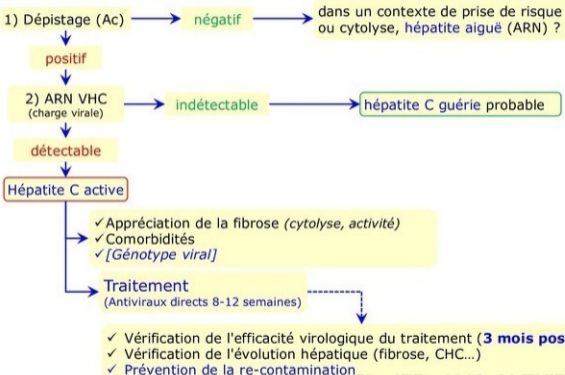


VHC le diagnostic en pratique

1) Sérologie

2) ARN (CV)

3) ARN (CV)



Hépatite C : au-delà du diagnostic et du suivi, les enjeux

1) Identifier les porteurs chroniques

- ✓ Dépistage "universel" – sérologie [*place des TROD ?*]
- ✓ Ciblage de populations spécifiques ?
- ✓ Détecter le génome viral [*place de la biologie délocalisée ?*]

2) Traiter les porteurs chroniques

3) Identifier correctement les personnes "guéries"

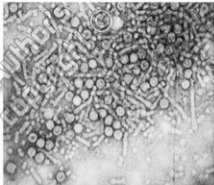
4) Prévenir les ré-infections

5) Suivre les atteintes hépatiques les plus sévères et les comorbidités

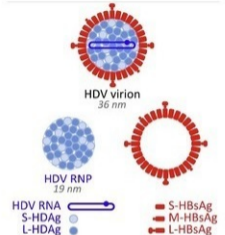
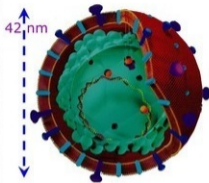
Traitement de l'hépatite C : pas de simplification à outrance



Dore et al. *Journal of Hepatology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.010>



Hepadnaviridae



HÉPATITE B ET DELTA

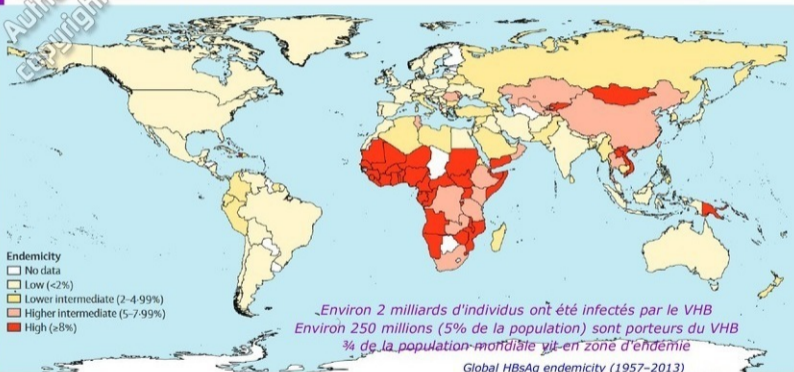
Figures adaptées de

- "Hepatitis B virus" International Medical Press(2002)
- Sureau & Negro Journal of Hepatology 2016 vol. 64 j S102-S116

L'hépatite B en une diapositive

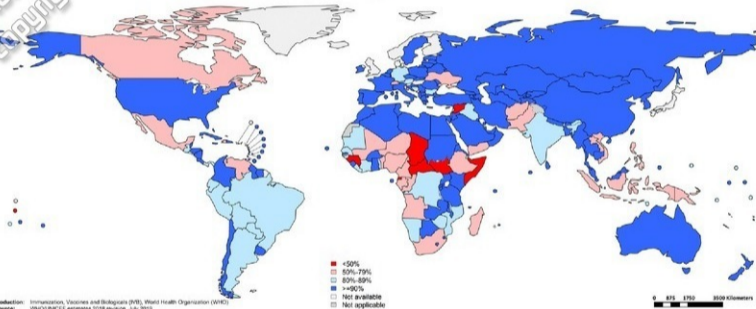
- **Transmission : parentérale - sexuelle**
 - ✓ Sexuelle
 - ✓ Parentérale : toxicomanie IV
 - ✓ Transmission mère-enfant
- **Symptômes**
 - ✓ Incubation longue \approx 30 à 90 j.
 - ✓ le plus souvent asymptomatique chez l'enfant (TME)
 - ✓ hépatite aiguë : de asymptomatique à fulminante
 - ✓ chronicité 5 % chez l'adulte : cirrhose et/ou cancer
 - ✓ Manifestations extra-hépatiques
- **Traitement**
 - ✓ Antiviraux inhibant la réplication
 - ✓ Guérison fonctionnelle, pas de "clairance"
- **Prévention**
 - ✓ Vaccin !
 - ✓ Ig spécifiques

Prévalence de l'Hépatite B



Couverture vaccinale 3 doses (OMS)

2018



Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization (WHO)
Data source: WHO/UNICEF estimates 2018 revision, July 2019.
134 WHO Member states.

Disclaimer:

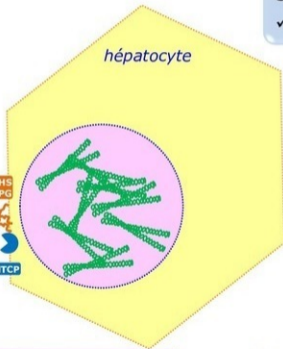
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
World Health Organization, WHO, 2019. All rights reserved.



Prévenir plutôt que guérir...



Vaccin
HB-Ig



hépatocyte

S'assurer d'une bonne protection

- ✓ Anticorps anti-HBs (UI/L)

Quelques pièges :

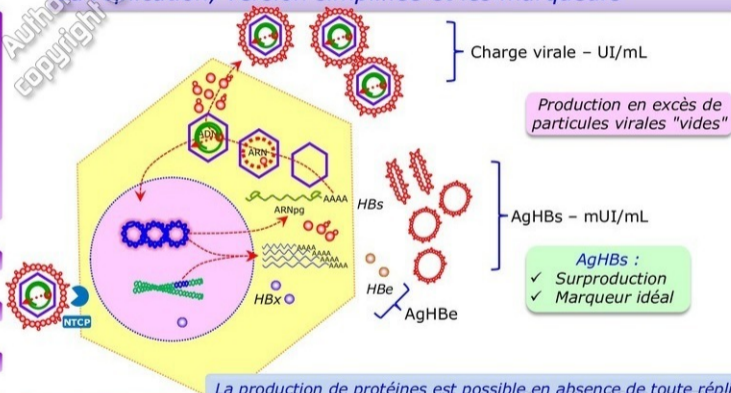
- ✓ Transfert passif d'Ig
- ✓ Double positifs : AgHBs-Ac anti-HBs

Privilégier le dépistage :

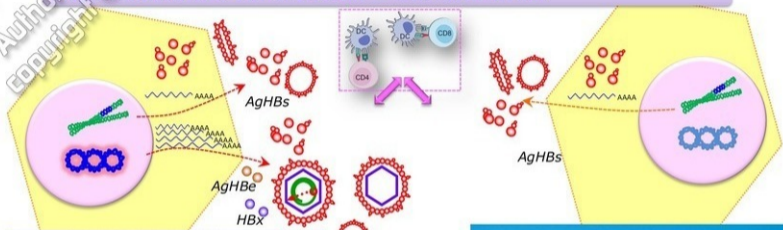
- ✓ AgHBs
- ✓ Ac anti-HBs
- ✓ Ac anti-HBc

La réplication, version simplifiée et les marqueurs

Author's
copyright



Deux situations contrastées – Les extrêmes



V. Thibault | 53 JBP Dec. 2019

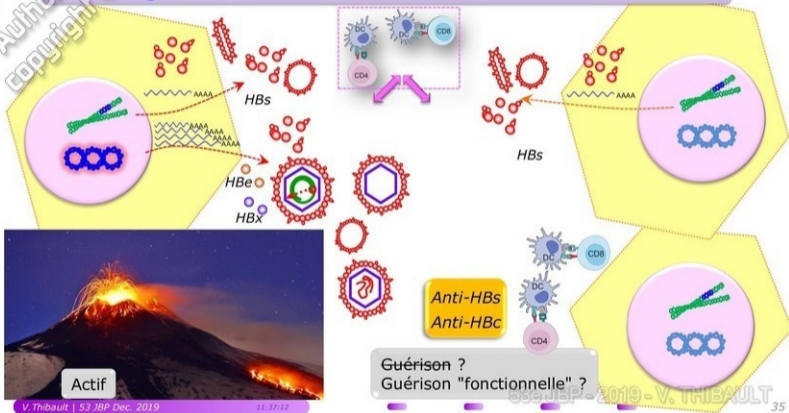
11:37:11



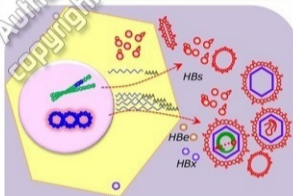
53e JBP 2019

Vers la "guérison"

Author's
Copyright

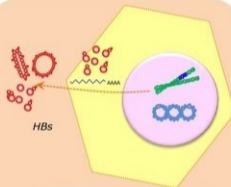


Faire le tri !



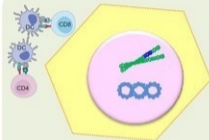
Hépatite active

AgHBs : positif (+++)
ADN : positif (+++)
AgHBe : +/-



Infection inactive

AgHBs : positif (+)
ADN : positif (+/-)
AgHBe : -



**Guérison
"fonctionnelle"**

AgHBs : négatif
ADN : négatif

**Anti-HBs
Anti-HBc**

Classification EASL

Ag HBe POSITIF

Ag HBe NEGATIF

Infection chronique

Hépatite chronique

Infection chronique

Hépatite chronique

Anciennement

Immunotolérance

*Immunoréactive
AgHBe positive*

Porteur inactif

*Hépatite chronique
AgHBe négatif*

AgHBs (UI/mL)

Elevé
[>4 log]

Elevé/fluctuant
[>4 log]

Faible
[<3 log]

Bas/fluctuant
[>3 log]

AgHBe

Positif

Positif

Négatif

Négatif

CV-VHB (UI/mL)

>10⁷
[>7 log]

10⁴-10⁷
[>4 log]

<2000
[>3,3 log]

>2000
[>3,3 log]

ALAT

Normales

Elevées

Normales

Elevées

Maladie hépatique

Non/minimale

Modérée/sévère

Non

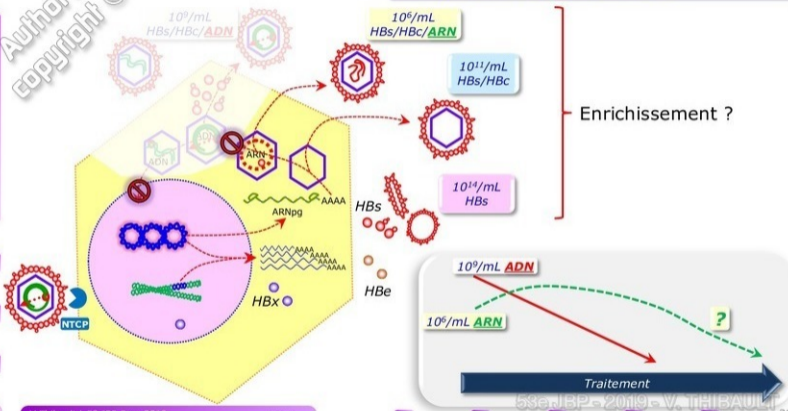
Modérée/sévère

Traitement

Traitement

Author's copyright ©

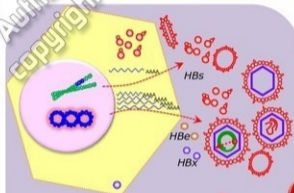
L'impact des traitements



Enrichissement ?

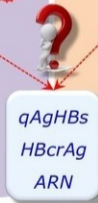
De nouveaux marqueurs plus informatifs ?

Author's
Copyright



Hépatite active

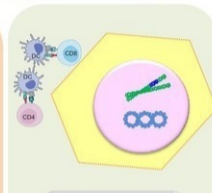
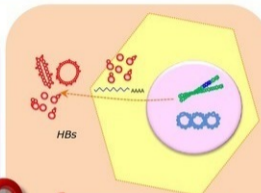
AgHBs : positif (+++)
ADN : positif (+++)
AgHBe : +/-



qAgHBs
HBcrAg
ARN

Infection inactive

AgHBs : positif (+)
ADN : positif (+/-)
AgHBe : -



Guérison "fonctionnelle"

AgHBs : négatif
ADN : négatif

Ac anti-HBc : positif

L'AgHBs quantitatif en pratique

Phase hautement répliquative non-inflammatoire (immuno-tolérance)

- Réplication élevée, AgHBe +, AgHBs souvent > 4 log UI/mL

Phase hautement répliquative inflammatoire (immuno-élimination)

- AgHBe + (corrélation à la CV)
 - ✓ réplication > 200 000 UI/mL, AgHBs variable souvent > 4 log UI/mL
 - ✓ AgHBs plus faible si fibrose hépatique (Martinot et al.)

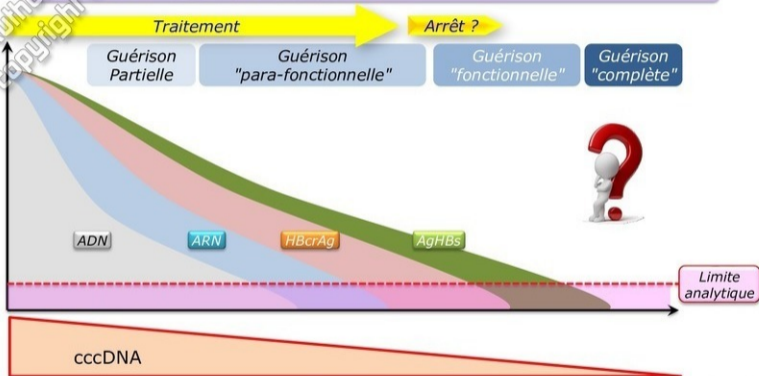
AgHBe - (pas de corrélation à la CV)

- ✓ AgHBs < 1000 UI/mL & CV < 2000 UI/mL
 - moins de CHC et de complications
 - Bonne valeur prédictive de portage inactif (infection HBe-)
- ✓ AgHBs < 100 UI/mL, prédictif d'une perte de l'AgHBs spontanée

Sous traitement par analogue

- AgHBe +
 - ✓ décroissance rapide (> 1 log en 6 à 12 mois) prédictif de la perte d'AgHBs
- AgHBe -
 - ✓ AgHBs < 100 UI/mL serait prédictif d'une non rechute à l'arrêt du traitement
 - ✓ moins de CHC et de complications

Une vision futuriste à valider



Butler et al. Hepatology 2018 ; Liao et al. Antivir. Ther. 2019

Author's
copyright ©

VHD

L'hépatite D en une diapositive

- Requier une infection par le VHB : co-infection ou sur-infection
- Transmission : parentérale - sexuelle
 - ✓ Sexuelle
 - ✓ Parentérale : toxicomanie IV
 - ✓ Transmission mère-enfant (-)
- Symptômes
 - ✓ co-infection B+D : hépatite souvent sévère voire fulminante (5% chronique)
 - ✓ sur-infection D : formes sévères possibles et évolution vers la chronicité (80%)
 - ✓ évolution rapide de la fibrose chez l'adulte : cirrhose et/ou cancer jeune
- Traitement
 - ✓ Interféron : peu efficace
 - ✓ Bulevirtide (Myrcludex) : ATU
- Prévention
 - ✓ Vaccin !
 - ✓ Ig spécifiques

Prévalence estimée du virus de l'hépatite Delta

Mixed population



Chen H-Y et al. Gut 2019;68:512-521

Hépatite Delta : diagnostic et suivi

1) Identifier les patients infectés

- ✓ Test "reflexe" devant toute découverte d'AgHBs

2) Identifier les hépatites delta actives

- ✓ Recherche d'une répllication : ARN du VHD (charge virale)

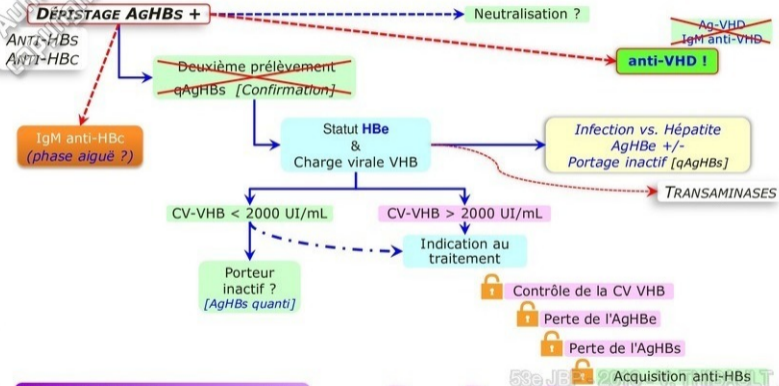
3) Prise en charge thérapeutique des hépatites delta répliquantes

- ✓ PEG-IFN
- ✓ Bulévirtide (Myrcludex) - ATU

4) Suivi des traitements

- ✓ Charge virale du VHD
- ✓ AgHBs : recherche de sa disparition
 - ✓ qAgHBs : suivi de la cinétique

Hépatite B du dépistage au traitement



En pratique !

virus des hépatites = hépatite !

Hépatite aiguë

- VHA : IgM anti-VHA
- VHE : IgM anti-VHE
- VHB : AgHBs / anti-HBs / anti-HBc → *si AgHBs + : penser à IgM anti-HBc et anti-VHD*
- VHC : Ac anti-VHC → *si + : ARN-VHC (CV) indispensable*

Dépistage






- VHA : Ac anti-VHA → statut vaccinal
- VHB : AgHBs / anti-HBs / anti-HBc
 - ✓ anti-HBc + : contact antérieur avec le VHB → réactivation possible (immunosuppression)
 - ✓ anti-HBs + isolé : statut vaccinal
- VHC : Ac anti-VHC

Autres situations

- VHE : Symptômes neurologiques → IgM VHE / ARN-VHE
- VHE : Immunosuppression [transfusion] → ARN-VHE (CV) [documenter la persistance → fibrose]
- VHB : Immunosuppression et anti-HBc → ADN-VHB (CV) [documenter la réactivation]
- VHC : Re-contamination ou rechute post thérapeutique : ARN-VHC (CV)

MERCI DE VOTRE ATTENTION !!!



-  Enquête nationale
-  Focus groupes
-  Tables rondes
-  Synthèse
-  Présentation de la synthèse