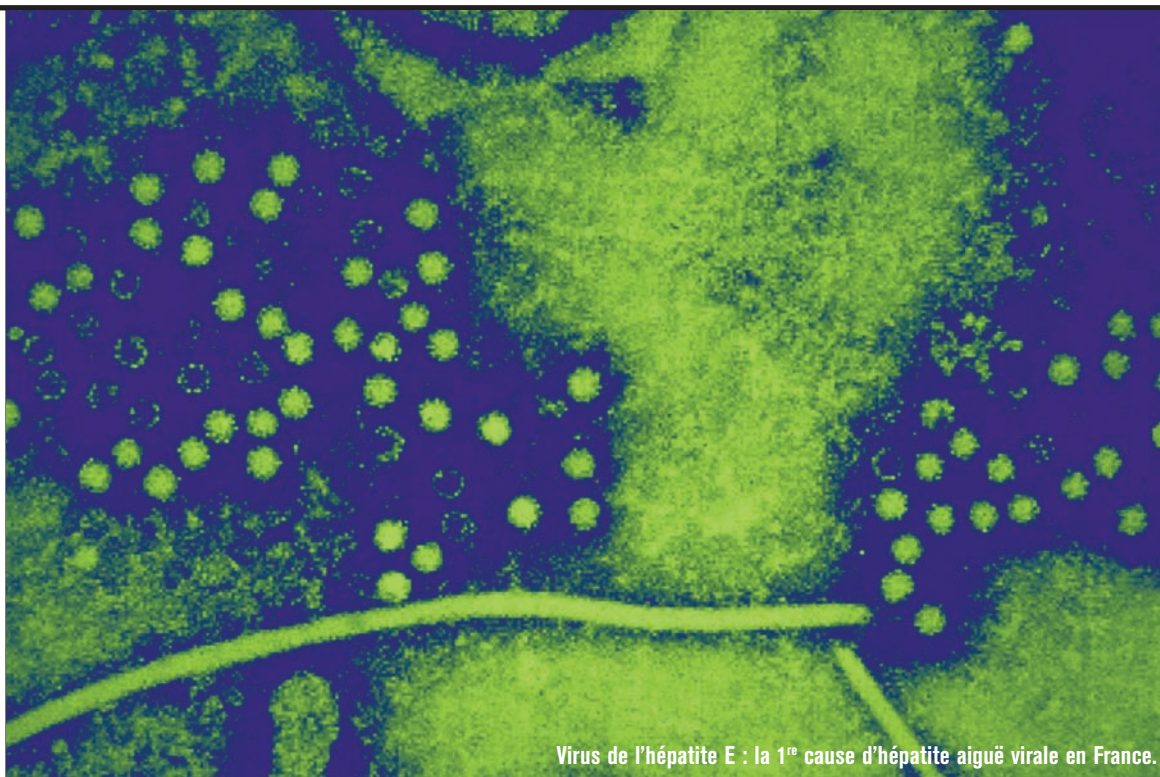


HÉPATITES VIRALES

DOSSIER ÉLABORÉ
SELON LES CONSEILS
SCIENTIFIQUES
DU Pr STANISLAS POL,

Université
Paris-Descartes,
Inserm U-1223,
centre de recherche
translationnelle,
Institut Pasteur,
département
d'hépatologie,
AP-HP, hôpital Cochin,
Paris, France.
stanislas.pol@aphp.fr

S. Pol déclare être
orateur pour BMS,
Boehringer Ingelheim,
Janssen, Gilead,
MSD, Abbvie ; avoir
reçu des bourses
de Gilead, Abbvie,
MSD et être membre
de boards de BMS,
Boehringer Ingelheim,
Janssen, Gilead, MSD,
Abbvie.



Virus de l'hépatite E : la 1^{re} cause d'hépatite aiguë virale en France.

© CDC / BSIP

Hépatites virales : vacciner et dépister !

Le rapport récent de l'Organisation mondiale de la santé montre l'importance épidémiologique des hépatites virales dans le monde. Dans le « *top ten* » des pathologies les plus mortelles, celles-ci ont malheureusement grimpé à la septième place. Les hépatites virales tuent quotidiennement, principalement du fait des atteintes hépatiques fulminantes au stade aigu (virus des hépatites A, B, D, E) ou chroniques (B, C, D, voire E) mais aussi du fait des manifestations extrahépatiques. L'hépatovirologie reste donc un sujet d'actualité. L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est tristement en tête de cette mortalité alors que nous disposons depuis plus de 30 ans d'un vaccin efficace, le premier vaccin réduisant les risques de cancer et dont on espérait, lors de son invention en France à la fin des années 1970, qu'il permettrait l'éradication du VHB dans les 20 ans !

HÉPATITES VIRALES

L'essentiel reste à faire en termes de développement de nouvelles molécules pour l'infection virale B, certes virosupprimée efficacement mais sans possibilité actuelle de guérison réelle comme pour le virus de l'hépatite Delta.

L'incroyable histoire de l'hépatite C, de sa découverte en 1988 à son élimination par des combinaisons d'antiviraux oraux 30 ans plus tard, ne doit pas masquer les défis que nous impose la possible guérison : la cascade de soins du dépistage à l'accès aux traitements reste insuffisante. Il faut maintenir une pression pour obtenir un accès aux tests diagnostiques rapides (tests rapides d'orientation diagnostique [TROD] et machine de « Point of care » [POC]) permettant des accès simples aux traitements.

Le virus de l'hépatite E émerge de façon importante à la fois par ses manifestations hépatiques (hépatite fulminante de la femme enceinte) ou extra-hépatiques (neuropathie invalidante, myasthénie ou néphropathie) au stade aigu mais aussi par le risque d'infection chronique principalement dans les situations d'immunosuppression où des cirrhoses de constitution rapide ou des aggravations aiguës d'hépatopathies préexistantes exposent à une morbidité significative, par exemple en hématologie, alors que des traitements antiviraux sont disponibles.

La vaccination reste le meilleur traitement des hépatites, qu'elles soient liées aux virus de l'hépatite A, de l'hépatite B ou de l'hépatite Delta. L'essentiel reste donc à faire au-delà des polémiques sur les risques infirmes de neuropathies démyélinisantes ou d'autres pathologies dysimmunitaires associées aux adjuvants vaccinaux. La pénurie récemment observée des vaccins contre les hépatites B et A est le témoignage d'une médecine préventive qui reste aujourd'hui insuffisante pour la population française.

Nous espérons que ce dossier sur les hépatites virales constituera un élément d'éveil notamment pour nos collègues généralistes afin de promouvoir les vaccinations contre les virus des hépatites et le dépistage des infections chroniques pour un accès à des traitements dont l'efficacité est aujourd'hui clairement montrée en termes de réduction du risque de cancer et d'amélioration de l'état de santé des sujets chroniquement infectés.

Stanislas Pol

Données pour exercer

30 €

Frais de port inclus
Offre valable jusqu'au 30/06/2018



BON DE COMMANDE À renvoyer sous enveloppe non affranchie à :

Global Média Santé
Libre réponse n°63052
92219 Saint-Cloud Cedex

Données pour exercer,
les dernières données
scientifiques
internationales
pour vous aider
dans votre pratique



Je complète les informations me concernant : ☐ M. ☐ Mme

Nom : _____ Prénom : _____

N° : _____ Rue : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Tél. : _____

E-mail : _____

Spécialité : _____

Je règle par :

- ☐ chèque à l'ordre de Global Média Santé
☐ carte bancaire (sauf American Express)

N° _____

Expire fin : _____

Merci d'inscrire les 3 derniers
chiffres figurant au dos
de votre carte bancaire _____

Date et signature obligatoires

L'hépatite C face au défi de la guérison

Pour éliminer le virus, le dépistage en France doit être universel

Le virus de l'hépatite C (VHC) est à l'origine d'hépatites aiguës spontanément résolutive dans un tiers des cas et a été identifié en 1988 comme étant un virus à ARN responsable de la majorité des hépatites « non A, non B » à transmission parentérale.

Le taux élevé de passage à la chronicité de l'infection virale C de 70 % explique qu'environ 71 millions d'individus dans le monde ont une infection chronique par le VHC.¹ Ce virus est, au moins dans les pays industrialisés, l'une des causes principales de transplantation hépatique et de carcinome hépatocellulaire, dont l'augmentation est prévue jusqu'à environ 2030.^{2,3} La véritable révolution thérapeutique à laquelle on assiste aujourd'hui est unique par la rapidité de développement de nouveaux traitements (constamment plus efficaces et mieux tolérés), par l'agrément des agences d'enregistrement pour la mise sur le marché de molécules testées sans groupe contrôle et parfois sur un nombre limité de patients, ou par la discussion sur les prix avec le Comité économique des produits de santé. Le caractère unique actuel est aussi que, d'une part, l'infection par le VHC est la seule infection chronique dont on puisse espérer guérir et que, d'autre part, le foie ayant une capacité unique de régénération, la fibrose est en permanence remodelée par des enzymes hépatiques, ce qui permet d'observer sa régression, en l'absence de comorbidité hépatique, si l'activité nécrotico-inflammatoire est modeste ou absente. Cette réparation partielle (ou complète) s'observe aussi pour les manifestations extrahépatiques. Ces progrès thérapeutiques invitent à un dépistage élargi, voire universel⁴, pour un accès plus large aux traitements les plus efficaces, dans la perspective d'une élimination de l'infection par le VHC.

L'infection chronique virale C, une maladie systémique

Épidémiologie et diagnostic

Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN, enveloppé, appartenant à la famille des *Flaviviridae*. Les régions codant la protéase NS3/NS4, l'ARN polymérase NS5B et la région NS5A (protéine intervenant dans le complexe

de réplication et dans la formation des particules virales) sont les cibles principales des nouveaux antiviraux.^{3,5}

La présence des anticorps anti-VHC dépistée par la méthode immuno-enzymatique ELISA témoigne d'une rencontre antérieure avec le virus et doit être confirmée sur un deuxième prélèvement. En cas de positivité des anticorps anti-VHC, le caractère actif de l'infection, c'est-à-dire la présence d'une réplication virale, est affirmé par l'identification de l'ARN viral par une technique de *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR). La séroconversion anti-VHC a lieu environ une dizaine de semaines après la contamination, mais peut être retardée chez les immunodéprimés, ce qui peut justifier en cas d'exposition ou d'hypertransaminasémie inexpliquée de faire d'emblée une RT-PCR car la virémie est détectable dans la semaine suivant l'infection. La RT-PCR permet une quantification de la charge virale et l'identification du ou des génotypes. Il existe au moins sept génotypes principaux.

La prévalence de l'infection chronique par le VHC dans le monde décroît, puisque nous sommes passés de 150 millions dans les années 1990 à 71 millions de personnes en 2016.¹ Les régions les plus touchées sont l'Afrique, l'Asie centrale et l'Asie. En 2004, en France, la prévalence estimée était de 0,83 % (enquête de l'Institut de veille sanitaire chez des assurés sociaux), soit environ 232 000 adultes contre 1,2 % en 1996 ; l'évaluation la plus récente par modélisation rapporte une prévalence autour de 0,47 % correspondant à 175 000 sujets adultes dont environ 40 % n'auraient pas été diagnostiqués.

Le virus de l'hépatite C a une transmission principalement parentérale. Les infections nosocomiales, notamment par la transfusion sanguine, ont été la cause principale en France avant 1990 (et le reste dans les pays en développement). Dans les pays développés, l'usage de drogues par voie intraveineuse (et éventuellement par voie nasale) est aujourd'hui le mode principal de transmission du virus.

Le risque de transmission sexuelle est faible (< 1 %) chez les couples hétérosexuels stables mais peut être augmenté en cas de rapports sexuels traumatiques, en particulier chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, particulièrement mais pas uniquement chez

STANISLAS POL

Université Paris-Descartes, Inserm U-1223, Centre de recherche translationnelle, Institut Pasteur ; département d'hépatologie, AP-HP, hôpital Cochin, Paris, France
stanislas.pol@aphp.fr

S. Pol déclare être orateur pour BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, MSD, Abbvie ; avoir reçu des bourses de Gilead, Abbvie, MSD et être membre de boards de BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, MSD, Abbvie.

HÉPATITES VIRALES

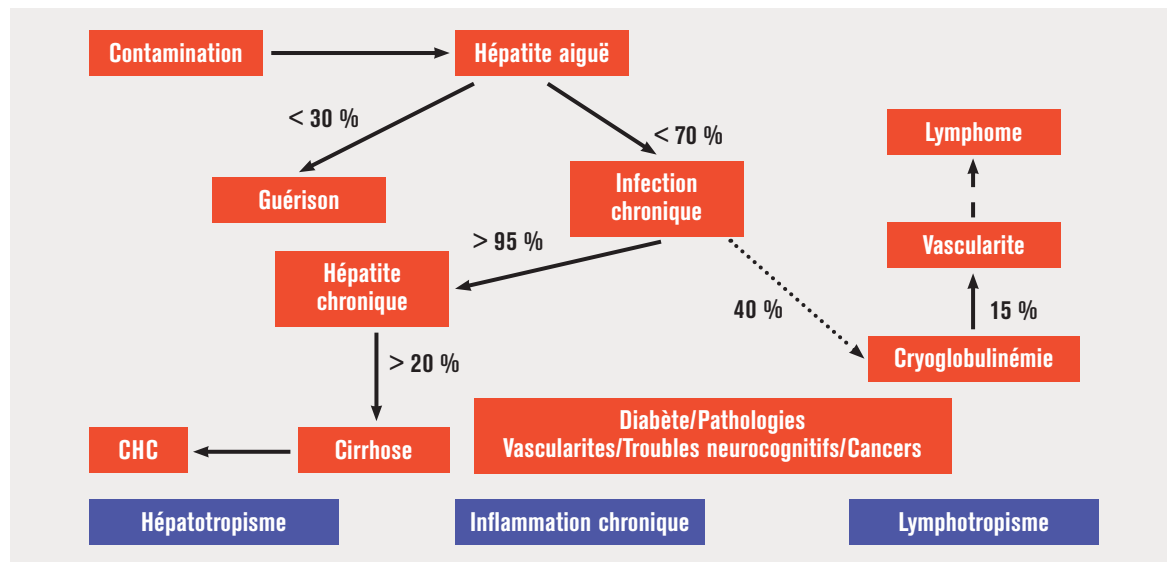


Figure 1. Histoire naturelle de l'infection virale C associant, en l'absence d'une guérison spontanée dans un tiers des cas au stade aigu de l'infection, hépatotropisme, lymphotropisme et inflammation chronique avec leurs conséquences hépatiques et extrahépatiques. CHC : carcinome hépatocellulaire.

ceux infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le risque est alors sans doute plus parentéral (*fist fucking, chemsex*) que sexuel.

Le risque de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 5 % mais est multiplié par 4 en cas d'infection associée par le VIH. La moitié des enfants contaminés par transmission materno-infantile guérissent dans les deux premières années de vie.

D'autres modes de contamination (transcutanés, communautaires, folkloriques...) existent puisque aucun facteur de risque n'est identifié chez environ 20 % des patients infectés par le VHC ; on suspecte des risques comportementaux oubliés, voire déniés ou nosocomiaux ignorés, les soins dentaires, les tatouages ou le piercing.

Une maladie hépatique et extrahépatique

L'histoire naturelle de l'infection virale C est caractérisée par une hépatite aiguë survenant 5 à 45 jours après la contamination : si l'hypertransaminasémie est constante, l'ictère ne sera présent que dans 20 % des cas. Il n'y a pas de forme fulminante de l'hépatite aiguë, dont le taux de guérison spontanée est de l'ordre d'un tiers : l'évolution vers la chronicité est donc observée dans 60 à 80 % des cas. Les patients ayant eu une hépatite aiguë C résolutive (anti-VHC+ et ARN VHC négatif par RT-PCR) sont guéris : aucune prise en charge diagnostique ou thérapeutique n'est nécessaire, mais ils ne sont pas protégés du risque de réinfection en cas de réexposition (transfusions itératives des hémoglobinopathies dans les années 1970-1980, par exemple, mais surtout aujourd'hui les homosexuels masculins ou les usagers de drogues avec des risques de 25 % et 15 % à 3 ans

respectivement).⁸ Guérir de l'hépatite C ne confère en effet que peu d'immunité protectrice. Cela souligne l'intérêt de la poursuite de la recherche vaccinale mais surtout le renforcement des mesures d'éducation sur les risques comportementaux pour réduire le risque de réinfection.

L'infection virale C est marquée par trois types d'atteinte : hépatique, vasculaire *via* la vascularite cryoglobulinémique et générale correspondant respectivement à l'hépatotropisme et au lymphotropisme du VHC et à l'inflammation chronique associée à l'infection.

Hépatotropisme du VHC

L'atteinte hépatique en cas d'infection chronique par le VHC est principalement immunomédiée : la reconnaissance des hépatocytes infectés par les lymphocytes T cytotoxiques est responsable de l'hépatite chronique^{2,3} caractérisée par une activité nécrotico-inflammatoire et une fibrose. Elle entraîne dans un tiers des cas une fibrose extensive ou une cirrhose, qui favorisent la survenue du carcinome hépatocellulaire par la régénération hépatique (fig. 1). La capacité directement transformante de certaines protéines virales, NS3 ou protéine de core, est discutée et rendrait compte des rares cas de carcinome hépatocellulaire observés en l'absence de fibrose extensive ou de cirrhose.

Le risque de cirrhose est très significativement accru par les comorbidités hépatiques : syndrome métabolique ou stéatohépatites non alcoolique (associant au moins deux des éléments suivants : surpoids, hypercholestérolémie, diabète, hypertension artérielle ou hyperuricémie) et alcoolique, infection associée par le virus de

l'hépatite B (VHB). En cas de cirrhose, le risque est celui du carcinome hépatocellulaire, dont l'incidence annuelle est de 3 à 5 % à partir de la constitution de la cirrhose.

Les principaux facteurs associés à la progression de la fibrose sont : le sexe masculin, l'âge élevé à la contamination, une transplantation d'organe, la surconsommation d'alcool, le syndrome métabolique, un génotype 3 et une co-infection VIH ou VHB.

Les principaux facteurs associés au risque de carcinome hépatocellulaire sont l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin, la cirrhose, l'absence de traitement antiviral (ou de guérison), le syndrome métabolique incluant le diabète ; la prise de statines et/ou de metformine réduirait le risque.

Lymphotropisme du VHC

Le lymphotropisme du VHC explique la présence d'une cryoglobulinémie, le plus souvent mixte de type II (*contingent polyclonal immunoglobuline G [IgG]* et monoclona IgM kappa à type de facteur rhumatoïde) chez 40 % des patients infectés ; au moins 10 % des patients cryoglobulinémiques peuvent avoir des manifestations cutanées (purpura vasculaire), rhumatologiques (polyarthrite), néphrologiques (glomérulonéphrite membranoproliférative) ou neurologiques (polyneuropathie périphérique) par dépôts dans les artères de petit et moyen calibre de complexes antigène/anticorps anti-VHC et de cryoglobuline. Les atteintes neurologiques centrales par vascularite cryoglobulinémique sont rares, mais l'asthénie est fréquente. Il existe aussi un risque de lymphome (notamment de lymphome splénique villeux).⁷ Le lymphome est lié à l'infection chronique du lymphocyte B par sélection clonale des lymphocytes infectés et/ou à l'activation lymphocytaire en rapport avec l'inflammation chronique.

Inflammation chronique et VHC

D'autres manifestations extrahépatiques témoignant de l'inflammation chronique associée à l'infection virale C (activation lymphocytaire comme celle de l'infection par le VIH) sont observées, avec un risque relatif de 1,5 à 3 de diabète non insulino-dépendant, d'atteintes cardio-, cérébro- ou rénovasculaires et également de cancers extrahépatiques (fig. 1). Parmi les manifestations extrahépatiques, la fatigue est souvent au premier plan avec parfois des troubles neurocognitifs (troubles de concentration, des capacités de mémorisation ou de joie de vivre, ralentissement idéomoteur). Ils sont aussi une indication au traitement antiviral.

Traitement de l'infection virale C

Bénéfices associés à la guérison

L'infection virale C est la seule infection virale chronique dont il soit possible de guérir : il n'y a pas de réservoir viral et la réponse virologique prolongée correspond à

une vraie guérison : l'ARN viral reste indétectable dans les potentiels lieux de réplication, foie comme cellules mononucléées ;⁷ il n'y a pas de rechute tardive même en cas d'immunosuppression puissante, comme après transplantation.

Ces 20 dernières années, le traitement du VHC a évolué, avec un taux croissant de réponses virologiques prolongées. Depuis 1997, une injection sous-cutanée hebdomadaire d'interféron pégylé associée à la ribavirine augmentait l'efficacité thérapeutique, permettant de guérir l'infection de 45 %, 85 %, 70 %, 65 % des sujets infectés respectivement par un génotype 1, 2, 3, et 4,⁹ au prix de nombreux effets secondaires liés à l'interféron (syndrome pseudogrippal, troubles neurocognitifs, immunostimulation de situations préexistantes asymptomatiques – tuberculose, sarcoïdose, dysthyroïdie, diabète, hypoplasie médullaire...) ou à la ribavirine (troubles neurocognitifs, éruptions cutanées, prurit, toux, sécheresse cutanéomuqueuse, anémie...), d'autant plus fréquents que le traitement était prolongé de 24 (génotypes 2 et 3) à 48 (génotypes 1, 4, 5) voire 72 semaines (génotype 1 avec réponse virologique lente).

La réponse virologique prolongée obtenue avec les traitements actuels est bénéfique sur les plans hépatique et extrahépatique : on note une disparition de l'asthénie dans deux tiers des cas si elle préexistait, une normalisation de l'hypertransaminasémie, une disparition des adénopathies du péricard coeliaque et des manifestations extra-hépatiques (cutanées, articulaires, neurologiques, rénales) de vascularite cryoglobulinémique, incluant même la rémission des lymphomes.^{3,7} La réponse virologique prolongée permet le remodelage de la fibrose hépatique en l'absence de comorbidité hépatique (surpoids, diabète, surconsommation d'alcool) même au stade de cirrhose¹⁰ expliquant que la morbi-mortalité hépatique soit réduite, particulièrement en cas de cirrhose préexistante (quasi-disparition des complications non carcinomateuses de la cirrhose et réduction significative de l'incidence du carcinome hépatocellulaire ou de sa récurrence).

L'amélioration histologique est observée chez 94 % des patients guéris, avec une normalisation dans 62 % des cas. Un éventuel effet antifibrosant de l'interféron utilisé dans le traitement des hépatites était suggéré mais ne peut être attendu avec les antiviraux directs.*

Le concept de la réversibilité des cirrhoses, contredisant le dogme historique de l'irréversibilité, est aujourd'hui admis (quelle que soit la cause de la cirrhose) puisqu'il est décrit une réversion de la cirrhose histologiquement prouvée chez 10 à 30 % des patients traités, principalement répondeurs virologiques à long terme et tous ayant une cirrhose de bon groupe (Child A).¹⁰ L'arrêt durable de la multiplication virale permet en effet de réduire puis d'annuler l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie et à moyen terme d'espérer une régression de la fibrose, caractéristique des capacités régénératives du foie. La présence de comorbidités hépatiques (syndrome métabolique et alcoolisation chronique) limite la capacité de réversibilité : elles doivent

* Les antiviraux directs sont bien tolérés. Si des effets indésirables sont rapportés chez 40 à 85 % des patients, ils sont rarement plus fréquents dans les essais contrôlés randomisés en double aveugle dans le groupe « *verum* » que dans le groupe « placebo ». Ils peuvent même être moins fréquents avec certaines combinaisons. Ceux le plus souvent rapportés sont des céphalées, une asthénie et des troubles digestifs. Ils ne sont responsables d'arrêt du traitement que dans moins de 1 % des cas. Sur le plan biologique, on note de rares hypertransaminasémies rares ou une hyperbilirubinémie non conjuguée avec certains inhibiteurs de protéases.

HÉPATITES VIRALES

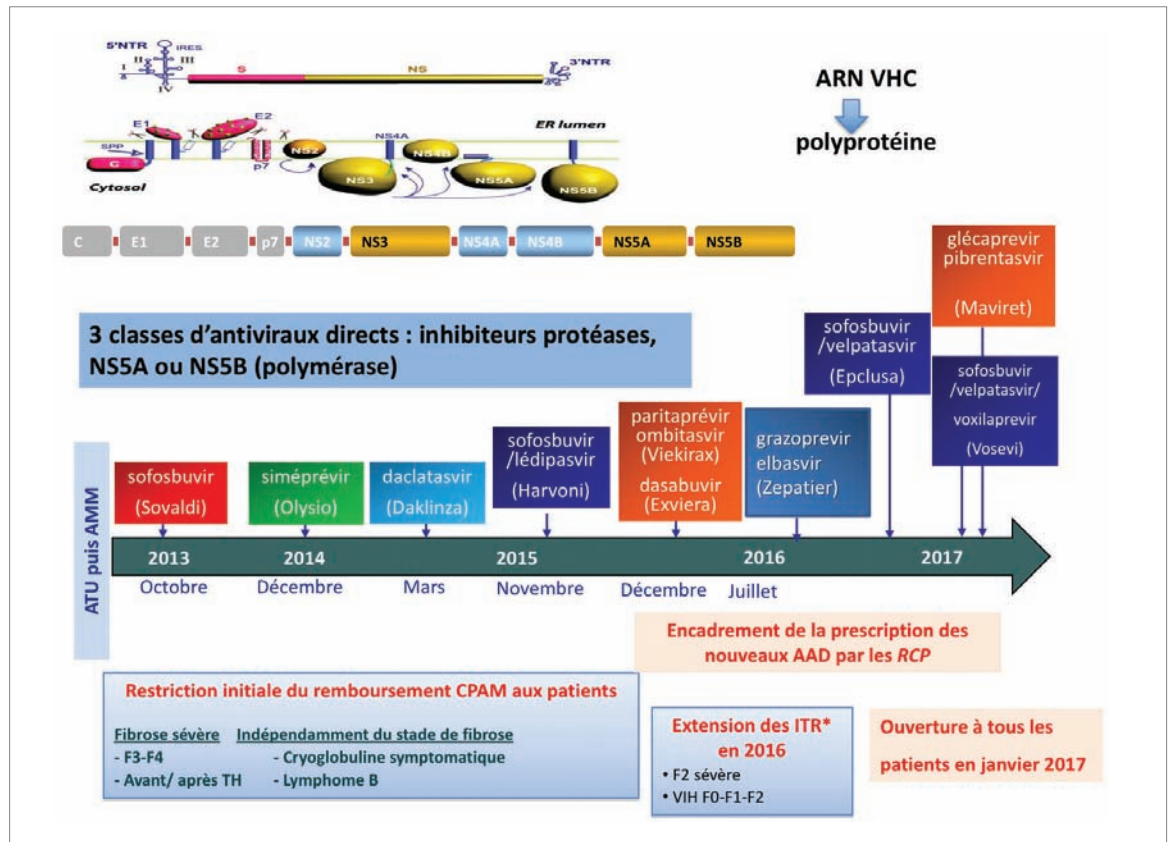


Figure 2. Antiviraux oraux directs disponibles en 2018 et permettant la guérison d'environ 98 % des patients traités pour 8 à 12 semaines principalement. AAD : antiviraux d'action directe ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CPAM : caisse primaire d'assurance maladie ; ITR : indications thérapeutiques remboursables ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; TH : transplantation hépatique ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

* Depuis la fin 2013-début 2014, la disponibilité des nouveaux antiviraux d'action directe contre le VHC a bouleversé la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique.

La situation est très rapidement évolutive avec :

- dans un 1^{er} temps des ATU restrictives aux patients les plus sévères ;

- puis des AMM plus larges mais un remboursement par la CPAM :

- initialement limité aux patients les plus graves avec soit une fibrose hépatite sévère, soit des manifestations extrahépatiques comme une cryoglobulinémie ou un lymphome B,
- étendu depuis aux F2 sévères et à tous les patients infectés par le VIH quel que soit le niveau de fibrose hépatique pour les antiviraux d'action directe, sauf pour les molécules d'AbbVie.

être contrôlées pour réduire le risque de survenue de complications.¹¹

De larges cohortes rétrospectives, mais surtout prospectives, de sujets mono-infectés par le VHC virémiques ou non virémiques¹² ou co-infectés VIH-VHC ayant une réponse virologique prolongée ou non ont montré une réduction de la mortalité globale, hépatique ou extrahépatique (cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou par cancer extrahépatique) en cas de guérison. Surtout, la cohorte prospective Cirvir de l'ANRS (d'environ 1350 cirrroses compensées histologiquement prouvées liées à l'infection

au VHC) a montré que la guérison virologique réduit significativement le risque de carcinome hépatocellulaire, de décompensation de la cirrhose, d'infections bactériennes et les risques vasculaires de 50 % à 3 ans.

Une révolution thérapeutique

La meilleure connaissance des mécanismes d'entrée ou de relargage du VHC au cours des années 2000⁵ et la caractérisation des protéines virales impliquées dans la réplication du VHC ont permis le développement d'antiviraux spécifiques du VHC (fig. 2).^{2,3}

Les inhibiteurs de protéases de 1^{re} génération

Des inhibiteurs de protéases, et notamment le télaprévir et le bocéprévir, ont été les premiers mis sur le marché en France en 2011, permettant chez les sujets infectés par un VHC de génotype 1, en combinaison avec l'interféron et la ribavirine, d'obtenir une fréquence plus élevée de guérison virologique (70 % chez les sujets naïfs de traitement antérieur, 85 % chez les patients précédemment rechuteurs, environ 50 % chez les répondeurs partiels et seulement 30 % chez les « répondeurs nuls » à un précédent traitement par interféron pégylé et ribavirine) avec une réduction de 48 à 24 semaines de la durée du traitement chez la moitié des patients.

La limite principale de ces traitements était celle des effets indésirables, qui s'ajoutaient à ceux liés au traitement classique : effets cutanés pour le télaprévir avec des rashs sévères dans 5 à 10 % des cas et anémie pour le télaprévir ou le bocéprévir majorant celle de la ribavirine.

Ces deux antiviraux oraux ont constitué la première étape de la révolution thérapeutique et restaient le traitement de référence des infections liées au génotype 1 en 2012-2013, indispensables notamment chez les patients ayant une cirrhose, une fibrose extensive ou une fibrose intermédiaire mais des comorbidités hépatiques (surconsommation d'alcool, surpoids) qui favorisent une progression rapide de la fibrose.³ Les progrès ont été tellement rapides que ces trithérapies n'étaient déjà plus recommandées en janvier 2014 dans les recommandations américaines, soit deux ans après leur autorisation de mise sur le marché...

L'efficacité accrue de ces nouvelles stratégies a annulé l'impact négatif de l'infection par le VIH associée : les recommandations thérapeutiques sont devenues les mêmes chez les co-infectés VIH-VHC et les mono-infectés VHC, au-delà des risques d'interactions médicamenteuses, notamment entre les inhibiteurs de protéases du VHC et les antirétroviraux (voir le site [hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org/)).

Les inhibiteurs spécifiques de 2^e vague et 2^e génération de 2018

De nombreux autres antiviraux ont été développés, inhibiteurs de la polymérase NS5B nucléosidiques et nucléotidiques, inhibiteurs du complexe de réplication NS5A ou inhibiteurs de protéases de deuxième génération.^{14, 15} Ces nouveaux antiviraux ont été, pour un temps court, associés à l'interféron pégylé et la ribavirine, permettant d'obtenir une guérison des patients dans 75 à 90 % des cas. Cette deuxième phase de progrès, marquée par un éventail élargi de nouvelles armes thérapeutiques, l'a aussi été par une réduction de la durée des traitements (12 à 24 semaines) et du nombre de gélules.

La vraie révolution a été le développement de stratégies thérapeutiques combinant des antiviraux directs souvent coformulés en une seule gélule et s'affranchissant de l'interféron pégylé, puis de la ribavirine.^{14, 15}

Ces multithérapies orales ont l'avantage d'être mieux tolérées, d'autoriser une prise moindre de comprimés et une réduction de la durée des traitements de 24 à 12 voire 8 semaines. Surtout, ces combinaisons orales permettent d'espérer plus de 95 % de guérison.

Les différentes classes thérapeutiques disponibles sont les inhibiteurs de la protéase NS3/4A (siméprévir, paritaprévir, grazoprévir, voxilaprévir), les inhibiteurs de NS5A (daclatasvir, lédipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir) et les inhibiteurs de la polymérase NS5B (sofosbuvir, dasabuvir) [fig. 2].

Ces multithérapies orales de 8, 12, 16 à 24 semaines (associés ou non à la ribavirine) permettront à moyen terme de guérir tous les patients.

Les recommandations concernant la prise en charge de l'hépatite C évoluent actuellement très rapidement**.

En résumé, ces multithérapies orales de 8 à 16 semaines ont une tolérance satisfaisante et permettront à moyen terme de guérir tous les patients par une activité pangénotypique, en l'absence de résistance croisée entre les différentes classes d'antiviraux. Deux molécules de 2^e génération ont été approuvées en 2017 et seront sur le marché au premier trimestre 2018 ; de nouvelles cibles (inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs du relargage) sont en développement, et d'autres stratégies antivirales, inhibiteurs de la cyclophiline, ARN anti-sens voire vaccinothérapie, pourraient aider aux rares situations d'échec, principalement liées à l'inobservance et aux résistances virales.

Depuis janvier 2017, le traitement est pris en charge pour tous les patients infectés (chroniques) par le VHC ; précédemment, une politique de priorisation de l'accès au traitement avait été préférée selon la sévérité des patients : fibrose F4 en 2014, F3-F4 en 2015 puis au moins F2 en 2016, ou, quel que soit le stade de fibrose, co-infection par le VIH, cryoglobulinémie mixte (II ou III) systémique et symptomatique incluant les lymphomes B associés au VHC, asthénie invalidante, ou risque élevé de contagiosité. La prescription devait être validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui décidait du choix thérapeutique le plus adapté à la situation générale.

Surveillance des sujets guéris

Selon les recommandations internationales, la suspension du suivi des patients guéris peut s'envisager 2 ans après la guérison mais cela se limite aux patients ayant une hépatopathie modérée et l'absence de comorbidités hépatiques.

Pour les autres, un suivi régulier doit être maintenu : échographie semestrielle et bilan biologique annuel pour ceux qui avaient initialement une fibrose extensive ou une cirrhose, pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire dont le risque est réduit mais pas nul. Pour les patients ayant une comorbidité hépatique (syndrome métabolique dont diabète, obésité ou surconsommation d'alcool...), les risques d'aggravation d'une maladie hépatique qui ne serait plus viro-induite mais

*<https://www.hep-druginteractions.org/>

** www.afef.asso.fr

toxique (40 % des sujets guéris prennent du poids) justifient le maintien d'un suivi médical avec biologie et échographie annuels.

Pour ceux gardant des facteurs de risque d'exposition (principalement usagers de drogues actifs, hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes, migrants recevant des soins médico-chirurgicaux dans leur pays d'origine...), une réinfection potentielle doit être recherchée par *polymerase chain reaction*.

Pour les patients ayant une cryoglobulinémie initiale, les recommandations sont moins formelles : la moitié seulement des sujets guéris vont négativer à 2 ans leur cryoglobulinémie et leur suivi pourra alors être suspendu. Pour les autres, qui gardent une cryoglobulinémie détectable, se pose la question du maintien d'une surveillance médicale, incluant une surveillance biologique (cryoglobulinémie certes mais l'intérêt du suivi de la lymphocytose, du complément ou du facteur rhumatoïde est discuté).

Défis de la guérison de l'infection par le VHC

Élimination, dépistage et accès au traitement

Grâce aux combinaisons efficaces d'antiviraux, des politiques nationales d'élimination du VHC sont mises en place dans de nombreux pays (Géorgie, Seychelles...). L'espoir réaliste d'élimination (plus que d'éradication) du VHC suppose des politiques de dépistage actives. Au niveau mondial, probablement moins de 10 % de la population infectée a été dépistée et il existe une relation inverse entre la prévalence et l'efficacité du dépistage ; en France, il est estimé que 65 % de la population infectée a été dépistée, sans doute principalement du fait du traumatisme du scandale du sang contaminé dans les années 1980. Les politiques proposées de dépistage varient selon les pays et leur épidémiologie propre. Le dépistage de tous les *babyboomers* nés entre 1945 et 1965 proposé aux États-Unis serait une politique inadaptée en Italie où la moyenne d'âge des sujets infectés est de l'ordre de 70 ans contre 57 ans en France. En France, le rapport d'experts de 2015 suggérait de dépister tous les hommes de plus de 18 ans et toutes les femmes enceintes, négligeant l'important contingent de femmes septuagénaires majoritairement infectées lors des transfusions de la délivrance ou de chirurgies gynécologiques avant 1990 ; c'est pourquoi l'actualisation de 2016 propose un dépistage universel. Le remboursement des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) devrait améliorer le dépistage des populations précaires, des usagers de drogues de bas seuil, des prisonniers et des migrants, souvent éloignés des systèmes de soins.

Le dépistage amélioré, il faudra aussi améliorer le système d'accès au traitement et en lever les freins, dont les prises en charge sociales, là encore pour les populations les plus marginales et sans droit, qui représentent la majorité des nouvelles contaminations.

Échecs thérapeutiques et résistance virale

Les traitements antiviraux oraux permettent environ 95 % de guérison virologique, ce qui signifie que 5 % des sujets traités ne sont pas guéris. Au-delà de la non-observance, cause première qui souligne l'intérêt de l'éducation thérapeutique même pour des traitements courts et bien tolérés, ou de rares arrêts prématurés liés à des effets secondaires sévères (< 2 %), ces échecs sont principalement virologiques, liés à l'émergence de résistances (mutations de substitution pouvant induire une résistance). Environ 15 % des patients jamais traités ont des résistances préexistantes qui ne limitent qu'inconstamment l'efficacité des traitements. Chez les sujets en échec des antiviraux oraux, les taux de résistance sont plus élevés (environ 75 % pour la région NS5A, 40 % pour les NS3/4 et rarissimes pour les inhibiteurs nucléotidiques de polymérase). Les recommandations européennes, fondées sur l'analyse des résistances ou empiriques (*switch* à un inhibiteur de protéase quand on a précédemment utilisé un inhibiteur NS5A et réciproquement, combinaison au sofosbuvir et ajout de la ribavirine pour 12 à 24 semaines) permettent la guérison de la plupart de ces patients en échec. Enfin, la nouvelle trithérapie combinant un inhibiteur de protéase, le voxilaprevir, au sofosbuvir et au velpatasvir permet la guérison de plus de 98 % de ces patients.

Le coût élevé des traitements

Une des limites du traitement, au moins pour les pays moins aisés que ceux de l'Europe du Nord ou les États-Unis, était aussi celle du coût (aux alentours de 35 000 € pour les coûts directs) et le nombre de gélules : 6 gélules pour le télaprevir et 12 gélules pour le bocéprevir, prises toutes les 8 ou 12 heures au moment d'un repas gras, s'additionnant aux 4 à 6 gélules de ribavirine.

Le coût élevé des traitements (environ 40 000 € en France pour la guérison) a malheureusement dilué le message sur la guérison et la nécessité d'améliorer le dépistage et l'accès aux traitements. Les analyses médico-économiques ont montré que ces traitements étaient coût-efficaces même aux prix trop élevés de 2015-2016. Les prix ont mécaniquement baissé à partir de janvier 2017. Et surtout du fait de l'efficacité des traitements, nous avons la capacité de guérir tous les Français en 5 à 10 ans à des prix incomparablement inférieurs (700 millions d'euros par an) à ceux des analgésiques généraux, des antidiabétiques, des antirétroviraux, des antiarythmiques, des anticancéreux... dont chaque ligne coûte plus de 1 (à 4) milliard(s) d'euros, renouvelés chaque année pour « seulement » stabiliser des maladies chroniques. Enfin, rappelons que, comme pour le VIH, la mise à disposition de génériques, avec ou sans brevet partagé avec les compagnies pharmaceutiques, permet d'espérer aujourd'hui des prix entre 125 US dollars (générique de sofosbuvir et daclatasvir au Cambodge), 295 US dollars (générique de sofosbuvir et ravidasvir en Égypte) ou 750 US dollars (sofosbuvir et ledipasvir distribué en

HÉPATITES VIRALES

Inde par Mylan mais qui peut être commandé à l'échelle individuelle en France !).

L'ESSENTIEL RESTE À FAIRE

En résumé, 30 ans après sa découverte et l'année suivant sa première visualisation en microscopie électronique, l'histoire du virus de l'hépatite C semble s'achever, avec la promesse que presque tous les patients dépistés seront guéris. De nombreux défis restent cependant à relever dont celui du dépistage et de l'amélioration de l'accès aux soins, notamment pour les populations les plus vulnérables qui sont la cible principale de l'infection virale C (usagers de drogues, détenus, précaires, migrants...) et qui sont encore très loin de l'accès au diagnostic et aux traitements. Mais on peut espérer que

le développement des tests rapides d'orientation diagnostique et les nouveaux traitements, mieux tolérés, plus efficaces et surtout plus faciles à prendre, pourront améliorer la prise en charge. Il existe aussi un défi économique car les traitements coûtent cher et il faudra apporter la preuve aux payeurs que la guérison de l'infection virale C est « coût-efficace » par la réduction de la morbi-mortalité hépatique mais aussi extra-hépatique. Cela ne dispensera pas de se battre pour réduire les coûts. Le dernier défi est préventif : le développement d'un vaccin prophylactique est essentiel mais reste limité par la très grande variabilité du virus. Ainsi, si la réalité théorique permet d'espérer une élimination plus qu'une éradication complète de l'infection virale C dans les pays favorisés, l'essentiel reste à faire. ➤

RÉSUMÉ L'HÉPATITE C FACE AU DÉFI DE LA GUÉRISON

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) touche 71 millions de sujets dans le monde. Elle est à l'origine d'une maladie systémique associant des manifestations hépatiques, extra-hépatiques par vasculature cryoglobulinémique, et des manifestations générales liées à l'inflammation chronique (diabète, manifestations cardio-, réno- ou cérébrovasculaires, cancers extra-hépatiques notamment lymphome non hodgkinien). La morbi-mortalité significative liée au VHC justifie donc son dépistage, l'accès à des traitements qui ont singulièrement progressé ces deux dernières décennies. La compréhension du cycle répliquatif du VHC a en effet permis le développement d'antiviraux directs spécifiques de ce virus ciblant les protéines virales (la protéase NS3/4A, la polymérase NS5B avec des inhibiteurs nucléos(t)idiques, la protéine multifonctionnelle NS5A du complexe de réplication). La combinaison de deux ou trois inhibiteurs spécifiques souvent coformulés en une gélule, sans interféron pégylé et le plus souvent sans ribavirine, permet une efficacité antivirale élevée (plus de 95 % de guérison) pour des durées de traitement de 8 à 12 semaines avec une tolérance satisfai-

sante. L'infection par le VHC est la seule infection chronique dont on puisse guérir, et les manifestations hépatiques ou extra-hépatiques sont majoritairement réversibles. C'est souligner l'importance de renforcer les politiques de dépistage et d'accès aux soins pour espérer à court terme une élimination de l'infection virale C.

SUMMARY HEPATITIS C FACING THE CHALLENGE OF HEALING

Hepatitis C virus (HCV) infection affects 71 million people worldwide. It is a systemic disease associating hepatic manifestations, extra-hepatic manifestations by cryoglobulinemic vasculitis and general manifestations related to chronic inflammation (diabetes, cardio-, reno- or cerebrovascular manifestations and extrahepatic cancers including non-Hodgkin's lymphoma). The significant morbidity and mortality related to HCV therefore justifies its screening, access to treatments that have significantly increased over the past two decades. Understanding the replicative cycle of HCV allowed indeed the development of HCV-specific direct antivirals targeting viral proteins (NS3/4A protease, NS5B polymerase with nucleos(t)idic inhibitors, NS5A multifunc-

tional replication complex protein). The combination of two to three specific inhibitors, sometimes coformulated in a single tablet regimen, without pegylated interferon and most often without ribavirin, allows a high antiviral efficacy (more than 95% cure) for treatment durations of 8 to 12 weeks with a satisfactory tolerance. HCV infection is the only chronic infection that can be cured and hepatic or extrahepatic manifestations are mostly reversible. It underscores the importance of strengthening screening and access to care policies to hope for the elimination of viral C infection in the short term.

MOTS-CLÉS

virus de l'hépatite C, VHC, antiviraux directs, inhibiteurs de protéase du VHC, inhibiteurs de polymérase du VHC, inhibiteurs NS5A.

KEY-WORDS

hepatitis C virus, HCV, direct-acting antiviral, protease inhibitor, polymerase inhibitor, replication complex inhibitor.

RÉFÉRENCE

1. World Health Organization. WHO Global Hepatitis Report 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. American Association for the Study of Liver Diseases. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD-IDA, 2017; <http://www.hcvguidelines.org>.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-64.
4. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations ANRS-CNS, 2016. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf
5. Buhler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. Liver Int 2012;32(suppl):19-6.
6. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2016;15:62:68394.
7. Hermine D, Lefrère F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:89-94.
8. Fontaine H, Chaix ML, Lagneau JL, et al. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alpha. Lancet 2000;356:41.
9. Mchutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009;361:580-93.
10. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. Ann Intern Med 2008;149:399-403.
11. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS C012 CirVir prospective cohort). Hepatology 2015;62:737-50.
12. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis 2012;206:469-77.
13. Burger D, Back D, Buggish P, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. J Hepatol 2013;58:792-800.
14. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;163:1-13.
15. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. N Engl J Med 2017;376:2134-46.

Hépatite B : contrôler ou guérir ?

S'assurer de la guérison fonctionnelle par un traitement prolongé

**MARC BOURLIÈRE,
VALÉRIE OULES,
XAVIER ADHOUTE**
Service d'hépatogastroentérologie,
hôpital Saint-Joseph,
26, bd de Louvain,
13008 Marseille,
France
[mbourliere@
hopital-saint-joseph.fr](mailto:mbourliere@hopital-saint-joseph.fr)

M. Bourlière déclare des liens ponctuels (essais cliniques, activités de conseil, conférences) avec AbbVie, Gilead, MSD, Janssen, Boehringer Ingelheim, Intercept, BMS et Novartis.

V. Oules déclare des liens ponctuels (conférences) avec AbbVie, Gilead, MSD et Janssen.

X. Adhoute déclare des liens ponctuels (travaux scientifiques, conférence) avec Bayer.

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) reste un problème majeur de santé publique responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes.¹ Les enjeux de son traitement sont la prévention de l'infection par la vaccination, le dépistage des hépatites chroniques et les problèmes posés par les traitements actuels.

Environ 254 millions de personnes dans le monde sont porteuses chroniques du VHB, avec des variations géographiques importantes en termes de prévalence. Celle-ci décroît dans un certain nombre de pays de forte endémie du fait des améliorations socio-économiques, de la diffusion de la vaccination et sans doute aussi du fait de l'efficacité des traitements antiviraux. Une évaluation de la prévalence de l'antigène HBs (Ag HBs) en France a été réalisée en 2003-2004 chez les assurés sociaux par l'Institut de veille sanitaire : 0,67 % de la population française (soit environ 300 000 Français) avait une infection chronique par le VHB et la moitié l'ignorait. La prévalence était plus élevée chez les hommes (1,2 %) que chez les femmes (0,19 %) et en cas de naissance hors de France.

Par ailleurs, la prévalence élevée du VHB chez les migrants et réfugiés modifie la prévalence et l'incidence du VHB dans certains pays européens comme l'Italie et l'Allemagne. La mortalité liée au VHB en rapport avec les cirrhoses et les carcinomes hépatocellulaires a augmenté entre 1990 et 2013 de 33 %, responsable de plus de 686 000 décès en 2013 dans le monde.²

Cycle viral du VHB et histoire naturelle de l'infection

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae*. Il s'agit d'un virus à ADN qui chez l'hôte se réplique et s'assemble exclusivement dans l'hépatocyte (*v. figure 3*). Les virions non cytopathogènes sont relargués par les voies de sécrétion cellulaire. Le génome viral très compact formé d'un ADN double brin comporte quatre zones de lecture ouvertes codant sept protéines : l'antigène HBs, l'antigène HBc, la polymérase VHB ayant une activité transcriptase inverse, les trois glycoprotéines de surface (preS1/préS2/Ag HBs) et l'antigène HBx qui est un ré-

gulateur de la transcription nécessaire à l'initiation de l'infection.

Cycle viral

Après son entrée dans l'hépatocyte, la nucléocapside est transportée dans le noyau pour libérer l'ADN viral qui est converti en ADN super-enroulé (cccADN), puis est emballé par des histones formant un mini-chromosome qui sert de modèle transcriptionnel à la base de la synthèse de toutes les protéines virales et responsable de la perpétuation de l'infection. L'ARN pré-génomique, d'une part, code les protéines de la capsid et la polymérase virale et, d'autre part est transcrit en inverse en nouvel ADN dans la capsid virale. Cet ADN viral dans le cytoplasme est soit recyclé dans le noyau pour perpétuer le pool d'ADN super-enroulé, soit enveloppé et sécrété par le réticulum endoplasmique. La cellule infectée produit non seulement des particules virales complètes mais aussi une grande quantité de particules virales incomplètes non infectieuses. L'intégration du génome viral dans l'ADN de la cellule hôte se produit de façon aléatoire et n'est pas requise pour la répllication virale, mais constitue l'un des mécanismes importants impliqués dans la survenue du carcinome hépatocellulaire.⁴ Les mutations du génome viral sont fréquentes, responsables de la coexistence de plusieurs espèces virales, appelées quasi-espèces, qui vont évoluer en fonction de la pression de l'environnement, de la réponse immunitaire et des traitements antiviraux. On connaît neuf génotypes (A-I) et plusieurs sous-types.

Réponse immunitaire

Le rôle de la réponse immunitaire est essentiel au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B et responsable de l'essentiel des lésions hépatiques et des manifestations cliniques.

Au cours de l'infection aiguë spontanément résolutive, la réponse immunitaire innée et adaptative est rapide et efficace. La clairance virale fait intervenir une réponse robuste des lymphocytes T, entraînant d'une part une réponse cytolytique et un effet antiviral propre par l'expression des cytokines antivirales, et d'autre part l'induction des lymphocytes B produisant des anticorps

HÉPATITES VIRALES

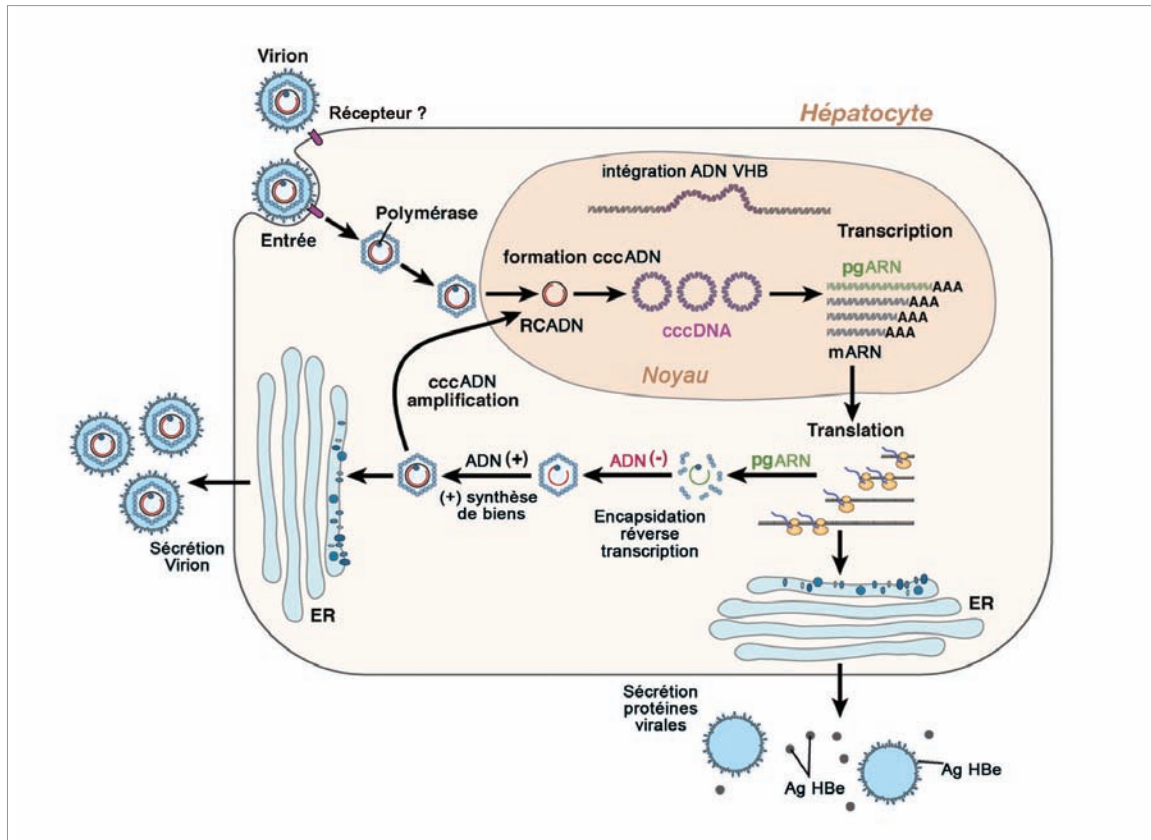


Figure. Cycle de réplication du virus de l'hépatite B dans l'hépatocyte. Ag : antigène ; cccDNA : forme super-enroulée de l'ADN du VHB ; ER : réticulum endoplasmique. D'après la réf. 3.

neutralisants empêchant la diffusion du virus. La disparition rapide des hépatocytes infectés entraînent une dilution de l'ADN super-enroulé. Quand l'infection devient chronique, on observe une altération des réponses des lymphocytes T qui dépendent fortement de l'âge. Ainsi, les enfants ou les jeunes adultes infectés chroniques ont un profil immunologique moins altéré que celui des adultes plus âgés, faisant évoquer le concept d'immunotolérance. La persistance du VHB est liée à une altération des lymphocytes T à la fois globale et spécifique du virus sans que l'on puisse identifier de signature spécifique des différentes phases de l'infection.

Cinq phases

L'infection chronique est un processus dynamique reflétant les interactions entre le VHB et la réponse immunitaire de l'hôte, et les patients infectés par le VHB n'ont pas tous une hépatite chronique.

Les récentes recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) ont défini une nouvelle terminologie pour définir les différentes phases de l'histoire naturelle du VHB.¹

L'histoire naturelle du VHB peut être divisée en cinq phases reposant d'une part sur la présence d'une

infection ou d'une hépatite et d'autre part sur la présence ou l'absence de l'antigène HBe (**tableau 1**). Les patients Ag HBe négatifs (anticorps anti-HBe positifs) représentent le plus grand nombre des patients infectés par le VHB dans le monde. Au sein de ce groupe, la distinction entre les patients infectés (ex-porteurs inactifs du VHB) et ceux ayant une hépatite est parfois difficile.

La cinquième phase de l'histoire naturelle du VHB est l'infection occulte VHB. Elle est caractérisée par l'absence d'antigène HBs, et la présence des anticorps anti-HBc avec ou sans anticorps anti-HBs. Les patients ont des transaminases normales et, souvent mais pas constamment, un ADN du VHB sérique indétectable. L'ADN du VHB est présent sous sa forme super-enroulée dans le foie des patients. La perte de l'antigène HBs avant la survenue de la cirrhose est associée à un risque minime de cirrhose, de décompensation ou de carcinome hépatocellulaire et à une amélioration de la survie. En revanche, si la cirrhose est présente au moment de la perte de l'antigène HBs, le patient reste à risque de développer un carcinome hépatocellulaire, et une surveillance biannuelle doit être poursuivie. Chez ces patients, une immunosuppression peut entraîner une réactivation du virus.

HÉPATITES VIRALES

**HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VHB
(NOUVELLE TERMINOLOGIE, EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER 2017)**

	Ag HBe positif		Ag HBe négatif		
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection occulte
Ag HBs	++ ↑↑	+ ↑ à ↑↑	+ (bas)	+ ↑	négatif
Ag HBe	positif	positif	négatif	négatif	négatif
ADN VHB	>10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ -10 ⁷ UI/mL	< 2 000 UI/mL	> 2 000 UI/mL	ND*
ALAT	normales	élevées	normales	élevées	normales
Maladie hépatique	0 ou minime	Modérée à sévère	0	Modérée à sévère	0 à sévère*
Ancienne désignation	Tolérant immunitaire	idem	Porteur inactif	idem	Infection occulte

Tableau 1. * Risque de cirrhose, décompensation ou carcinome hépatocellulaire minime si perte de l'Ag HBs avant la cirrhose sinon surveillance poursuivie. Ag : antigène ; ALAT : alanine aminotransférases ; ND : non détectable ; VHB : virus de l'hépatite B.

Vaccination

La vaccination contre le VHB est disponible depuis 35 ans. Elle est hautement immunogène, et son innocuité semble totale même si de rares complications ont été rapportées (polyradiculonévrites, myélite transverse ou sclérose en plaques), mais la responsabilité du vaccin n'est pas prouvée (arrêt de la cour de justice de juillet 2016). Seules les fébricules et les douleurs au point d'injection peuvent lui être reprochées dans 10 à 15 % des cas, constamment réversibles en 48 heures. Si l'objectif ultime est une vaccination universelle qui devrait être atteinte avec les récentes mesures de vaccination du jeune enfant, elle est aujourd'hui obligatoire pour le personnel de santé et les enfants nés de mères infectées (le dépistage d'Ag HBs est obligatoire chez les femmes enceintes depuis 1992) ; elle est fortement conseillée dans l'entourage des porteurs chroniques du virus, chez les sujets polytransfusés, les usagers de drogues par voie intraveineuse, les sujets à partenaires sexuels multiples, les sujets originaires ou ayant voyagé dans les régions de forte endémie (Afrique ou Asie), les sujets vivant en collectivité. La vaccination n'est pas contre-indiquée chez le nouveau-né et la femme enceinte. Certains facteurs acquis ou génétiques participent à la réponse vaccinale : la réponse est meilleure chez la femme et chez les sujets de moins de 50 ans. L'ensemble des situations d'immunosuppression diminue la qualité de la réponse en titres d'anticorps (qui conditionne la durée de la protection) et en pourcentage de réponses effectives : les hémodialysés, les transplantés, les alcooliques, les sujets traités par immunosuppresseurs, les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Dans ces populations, le rôle de l'âge et du sexe sur la réponse vaccinale est maintenu. En cas d'échec d'une première vaccination, l'utilisation de schémas renforcés (double dose ou application locale d'imiquimod* en crème au

moment de la vaccination⁵) doit être proposé. L'objectif de l'Organisation mondiale de la santé pour les années 2030 est une couverture vaccinale à plus de 90 % au niveau mondial. Il est donc important de maintenir une politique vaccinale forte.

Dépistage des hépatites chroniques liées au VHB

L'hépatite chronique B étant le plus souvent asymptomatique, le dépistage par la recherche de l'antigène HBs qui signe la présence du VHB (infection ou hépatite) doit être effectué d'une part chez tous les patients originaires des pays de forte endémie, d'autre part chez ceux ayant ou ayant eu des facteurs de risque de transmission du VHB (entourage d'un porteur chronique du virus, sujets polytransfusés, usagers de drogues par voie intraveineuse, sujets à partenaires sexuels multiples, sujets vivant en collectivité). Par ailleurs, la recherche d'une infection par le VHB ou d'une hépatite B doit être réalisée devant toute élévation des transaminases. Ce dépistage comprend la recherche de l'antigène HBs, de l'anticorps anti-HBc qui témoigne d'un contact avec le VHB et la recherche des anticorps anti-HBs neutralisants qui sont le témoin soit d'une guérison, soit d'une vaccination antérieure. La recherche de l'antigène et des anticorps anti-HBe et le dosage de l'ADN VHB ne sont effectués que dans un second temps chez les patients porteurs d'un antigène HBs ou d'un anticorps anti-HBc isolé pour éliminer une infection occulte par le VHB.

Traitement de l'hépatite chronique B

Buts du traitement

Le but principal est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients en empêchant la progression de la maladie hépatique et l'apparition d'un carcinome

* L'imiquimod en crème est disponible en France et indiqué pour le traitement local des verrues, des condylomes ano-génitaux, de certaines kératoses actiniques ou de petits épithéliomas basocellulaires. Son action passerait par une activité locale TLR-7 agoniste, responsable d'une stimulation de l'immunité adaptative dépendante des cellules dendritiques. Son efficacité a été montré en association avec un vaccin antigrippal dans un premier temps.

hépatocellulaire. Les autres buts du traitement sont de prévenir la transmission materno-fœtale, la réactivation du VHB et de prévenir et traiter les manifestations extra-hépatiques de l'infection par le VHB. L'atteinte de ces buts et la nécessité du traitement dépendent d'une part de la phase de l'histoire naturelle du VHB où se situe le patient, et d'autre part de son âge, de son origine ethnique, des lésions hépatiques présentes et des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire.

Objectifs du traitement

Les objectifs des traitements sont :

- d'induire une virosuppression prolongée avec un ADN VHB indétectable, ce qui se traduit, chez la majorité des patients, par une diminution des lésions nécrotico-inflammatoires et de la fibrose réduisant le risque de carcinome hépatocellulaire ;
- d'obtenir une réponse biochimique avec une normalisation durable des transaminases, ce qui est obtenu chez la plupart des patients avec la virosuppression prolongée ;
- d'obtenir une perte de l'antigène HBe, avec ou sans séroconversion anti-HBe, chez les patients Ag HBe positifs, ce qui représente un contrôle immunologique partiel de l'infection chronique, mais insuffisant pour arrêter le traitement ;
- et surtout de parvenir à une perte de l'antigène HBs, avec ou sans séroconversion anti-HBs, qui est l'objectif optimal car il témoigne d'une profonde inhibition de toute réplication virale et de l'expression des protéines virales.

La perte de l'antigène HBs, avec ou sans séroconversion anti-HBs, est considérée comme l'objectif principal rarement atteint avec les traitements actuels définissant la « guérison fonctionnelle ». Les séroconversions Ag HBs après perte de l'antigène HBs sont rares et surviennent le plus souvent en cas d'immunosuppression sévère. La perte prolongée (au mois 6-12 mois) de l'antigène HBs permet d'arrêter le traitement antiviral. Cependant, la persistance de l'ADN super-enroulé et de l'ADN VHB intégré dans le génome de l'hôte font que l'éradication complète de l'infection par le VHB ne peut être actuellement réalisée et que le risque de carcinome hépatocellulaire, bien que diminué, persiste.⁶ Il semble aussi que la perte de l'antigène HBs, par rapport à la simple virosuppression, diminue de façon plus importante le risque de complications à long terme, et notamment le risque de carcinome hépatocellulaire, et ce d'autant plus que la perte de l'antigène HBs survient à un âge jeune et chez un patient sans cirrhose.⁷

Indications des traitements

Les patients ayant une hépatite chronique VHB, Ag HBe positif, ou négatif et ayant un ADN VHB supérieur à 2000 UI/mL, des transaminases élevées (> limite supérieure de la normale [LSN]) et/ou des lésions nécrotico-inflammatoires ou une fibrose sur la biopsie hépatique

ou appréciée par les tests non invasifs de fibrose (Fibroscan, Fibrotest, Fibromètre, FIB-4...) doivent être traités. Quand le titre d'ADN VHB est supérieur à 20000 UI/mL et les transaminases élevées (> 2 x LSN) sans autre cause évidente, le traitement peut être débuté sans évaluation préalable des lésions hépatiques.

Le traitement peut aussi être initié en cas de manifestations extra-hépatiques de l'infection par le VHB quel que soit l'ADN VHB ou le bilan hépatique. De même, les patients ayant une cirrhose doivent être traités quelles que soient leur virémie ou la valeur des transaminases.

Les patients ayant une infection chronique VHB avec Ag HBe positif ont un ADN VHB très élevé supérieur à 10^7 UI/mL, peuvent avoir des transaminases constamment normales et n'avoir au niveau hépatique ni fibrose ni lésions nécrotico-inflammatoires. Cette phase est plus fréquente chez les patients contaminés par voie périnatale. Dans cette situation, il n'y a pas d'indication actuellement à proposer un traitement antiviral avant l'âge de 30 ans, sauf si les patients ont des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire ou si l'objectif du traitement est de prévenir le risque de contamination car ces patients, fortement virémiques, sont contagieux.

Les patients ayant une infection chronique VHB avec Ag HBs négatif (ex-porteurs inactifs) définis par un ADN VHB inférieur à 2000 UI/mL, des transaminases constamment normales et de faibles lésions nécrotico-inflammatoires ou de fibrose ne doivent pas être traités. Ces patients sont parfois difficiles à distinguer des patients ayant une hépatite chronique Ag HBe négatif. Cependant, les récentes recommandations de l'EASL proposent que les patients ayant des antécédents familiaux de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire ou ayant des manifestations extra-hépatiques puissent être traités par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques même si tous les critères d'indication au traitement ne sont pas réunis.¹

Par ailleurs, les professionnels de santé pratiquant des actes à risque d'accidents d'exposition au sang, ayant une infection chronique VHB avec Ag HBs négatif et une charge virale supérieure à 200 UI/mL, doivent être traités par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques afin de réduire le risque de transmission selon les recommandations de l'EASL.¹ Le taux de virémie qui doit conduire à un traitement préventif varie d'un pays à l'autre, il est entre 200 et 10000 UI/mL en France d'après les dernières recommandation du Haut Conseil de la santé publique.⁸ Enfin, les patients ayant une infection chronique par le VHB avec Ag HBs négatif et une infection par le VIH doivent être traités avec un traitement antirétroviral comprenant du ténofovir (ténofovir alafénamide fumarate ou ténofovir disoproxil). De même, les patients ayant une infection chronique VHB avec Ag HBs négatif et transplantés d'organes doivent être traités par analogues ténofovir ou entécavir.

Les patients ayant une infection chronique VHB avec Ag HBs négatif (anticorps anti-HBc positif avec ou sans anticorps anti-HBs et le plus souvent un ADN VHB

HÉPATITES VIRALES

RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES DE TRAITEMENT DES HÉPATITES CHRONIQUES B (AG HBE POSITIF OU NÉGATIF) 6 MOIS APRÈS UN TRAITEMENT DE 48-52 SEMAINES D'INTERFÉRON PÉGLYÉ ALPHA ET À 48-52 SEMAINES DE TRAITEMENT PAR AN

Patients Ag HBe positif

	PegIFN		Analogues nucléosidiques			Analogues nucléotidiques		
	PegIFN α 2a	PegIFN α 2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dose	180 μ g	100 μ g	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
Séroconversion HBe	32 %	29 %	16-18 %	22 %	21 %	12-18 %	21 %	10 %
ADN VHB < 60-80 UI /mL	14 %	7 %	36-44 %	60 %	67 %	13-21 %	76 %	64 %
Normalisation ALAT	41 %	32 %	41-72 %	77 %	68 %	48-54 %	68 %	72 %
Perte Ag HBs	3 %	7 %	0-1 %	0,5 %	2 %	0 %	3 %	1 %

Patients Ag HBe négatif

	PegIFN		Analogues nucléosidiques			Analogues nucléotidiques		
	PegIFN α 2a		LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dose	180 μ g		100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
ADN VHB < 60-80 UI /mL	19 %		72-73 %	88 %	90 %	51-63 %	93 %	94 %
Normalisation ALAT	59 %		71-79 %	74 %	78 %	72-77 %	76 %	83 %
Perte Ag HBs	4 %		0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tableau 2. ADV : adéfovir ; Ag : antigène ; ALAT : alanine aminotransférases ; ETV : entécavir ; LAM : lamivudine ; PegIFN : interféron pégylé ; TBV : telbivudine ; TDF : ténofovir ; VHB : virus de l'hépatite B. D'après les réf. 1 et 14.

indéetectable) recevant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur, y compris les corticothérapies prolongées de plus d'un mois, les immunothérapies par des anticorps ciblés, doivent être traités par les analogues entécavir ou ténofovir.⁹⁻¹² Une réactivation du VHB chez ces patients peut en effet entraîner une élévation des transaminases et de la charge virale, voire une hépatite fulminante ou une hépatite chronique rapidement progressive.

Le risque de réactivation est différent selon les traitements immunosuppresseurs utilisés et peut être classé en élevé (> 10 %), modéré (1-10 %) ou faible (> 1 %).^{13,14} Le risque de réactivation est plus important chez les patients recevant une chimiothérapie en raison d'une hémopathie maligne et chez les transplantés de moelle, mais il peut aussi s'observer chez les patients sous chimiothérapie pour des tumeurs solides, chez les transplantés d'organes et chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur pour des maladies inflammatoires digestives, rhumatismales ou dermatologiques.⁹ La réactivation du VHB a un impact sur la survie et la prise en charge du patient car elle peut aboutir à un traitement suboptimal en limitant l'utilisation des immunosuppresseurs.

Les patients adultes ayant une hépatite B aiguë ne nécessitent pas de traitement spécifique dans la majorité

des cas car la guérison spontanée survient dans 95 % des cas. Seuls les patients ayant une hépatite aiguë sévère avec des troubles de la coagulation doivent être traités par les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques et éventuellement proposés à la transplantation hépatique.

Stratégies thérapeutiques

Il existe actuellement deux options thérapeutiques disponibles pour l'hépatite B : le traitement par interféron alpha de durée finie (de 48 à 72 semaines) et les traitements par les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques de durée prolongée, voire infinie (plusieurs dizaines d'années). Actuellement, en France, seuls les analogues avec une forte barrière à la résistance sont utilisés : il s'agit de l'entécavir, du ténofovir disoproxil fumarate et bientôt du ténofovir alafénamide. Aucune mutation de résistance n'a été observée après 8 ans de traitement avec le ténofovir, et 1,2 % des patients sous entécavir ont développé une mutation de résistance après 5 ans de traitement. Les autres analogues nucléosidiques (lamivudine ou telbivudine) ou nucléotidiques (adéfovir) ne doivent plus être utilisés en France en raison des risques de mutation de résistance et donc d'échappement sous traitement.

Les traitements par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, administrés par voie orale, sont les plus utilisés. L'avantage majeur de ces analogues à forte barrière à la résistance est d'induire une virosuppression prolongée et une réponse biochimique chez la grande majorité des patients avec une bonne tolérance (tableau 2).^{1, 15} La fonction rénale doit être surveillée durant le traitement de façon régulière, et la posologie adaptée en fonction de la clairance de la créatinine. Les traitements par analogues nucléosidiques sont les seules options pour les patients ayant une cirrhose décompensée, les transplantés d'organes, les patients ayant une hépatite aiguë sévère ou des manifestations extrahépatiques, ainsi que tous ceux ayant une immunodépression sévère. Les traitements par analogues nucléosidiques sont poursuivis à vie chez les patients cirrhotiques et jusqu'à la négativation de l'antigène HBs pour les autres patients.

Le traitement par interféron alpha pégylé est peu utilisé du fait de son administration sous-cutanée, de ses nombreux effets indésirables et de la grande variabilité de la réponse. Son utilisation est limitée à certains sous-groupes de patients. Les patients ayant obtenu une virosuppression sous interféron doivent être surveillés au long cours du fait du risque de rechute.

Les futures options thérapeutiques

De nombreux développements sont en cours pour réaliser de nouvelles combinaisons avec comme objectif

principal de pouvoir arrêter les traitements sans risque de rechute, de progression de la maladie hépatique et de carcinome hépatocellulaire.¹⁶ Une vraie guérison reste impossible car l'ADN VHB est intégré dans le génome de l'hôte. Les nouvelles options thérapeutiques, actuellement en évaluation préclinique ou à un stade précoce de développement, sont soit de nouveaux antiviraux directs, soit des traitements immunomodulateurs.

Parmi les antiviraux directs ciblant les différentes étapes du cycle viral, les plus avancés sont les inhibiteurs d'entrée, les médicaments ciblant l'ADN super-enroulé, les ARN interférents et les oligonucléotides antisens ciblant les transcrits viraux et les inhibiteurs de nucléocapside.

Les traitements immunomodulateurs ont pour objectif de restaurer la réponse immunitaire contre le VHB en association avec l'inhibition de la réplication du VHB. La restauration de l'immunité innée repose sur plusieurs approches dont les plus avancées sont l'utilisation d'agoniste des *Toll-like* récepteurs 7 (TLR7). La restauration de l'immunité adaptative repose sur de nouveaux vaccins thérapeutiques et l'utilisation de bloqueurs des signaux inhibiteurs PD-1 ou PDL-1 (*check-point* inhibiteurs). La « guérison » de l'hépatite B passera par la combinaison de ces différentes approches avec des antiviraux ciblant plusieurs cibles du cycle viral et la production d'antigènes viraux et des traitements immunomodulateurs pour restaurer les réponses immunitaires innées et adaptatives. ➤

RÉSUMÉ HÉPATITE B : CONTRÔLER OU GUÉRIR ?

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème majeur de santé publique, avec 254 millions de personnes porteuses de ce virus dans le monde et près de 300 000 en France. Le rôle de la réponse immunitaire est essentiel au cours de l'infection par le VHB et responsable de l'essentiel des lésions hépatiques et des manifestations cliniques. Le dépistage de l'hépatite chronique, qui est le plus souvent asymptomatique, doit être fait devant tout sujet ayant des facteurs de risque de contamination et devant toute augmentation des transaminases. La vaccination, qui est très efficace, doit être effectuée de façon systématique dans la petite enfance et chez les patients ayant des facteurs de risque de contamination. La nécessité du traitement dépend essentiellement de la phase de l'histoire naturelle du VHB où se situe le patient. Le traitement actuel de l'hépatite chronique B repose essentiellement sur un traitement prolongé par les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques et plus rarement par un traitement de durée finie par l'interféron alpha pégylé. L'objectif de ces traitements est d'obtenir une virosuppression prolongée, une réponse biochimique et, de façon optimale, une perte de l'antigène HBs et une séroconversion anti-HBs durable, définissant la guérison

fonctionnelle. Les recherches actuelles visent à développer de nouveaux antiviraux directs et des traitements immunomodulateurs dont les combinaisons permettront peut-être d'obtenir une guérison de l'hépatite B.

SUMMARY HEPATITIS B VIRUS INFECTION: CONTROL OR CURE?

Hepatitis B virus infection remains a global public health issue with changing epidemiology due to several factors including vaccination policies and migration. Approximately 254 million individuals are chronic HBsAg carrier worldwide including around 300 000 individuals in France. Host immune response plays a key role in hepatitis B pathogenesis and clinical manifestations. Hepatitis B screening should be performed in all individual with risk factors and in patients with elevated ALT. Hepatitis B vaccination should be implemented at birth or during early childhood and in individuals with risk factors. The needs for curative treatment depend mainly on the stage of the disease. Current HBV treatment are based on long term use of nucleos(t)ide analogue and rarely on the use of finite duration of pegylated interferon. The endpoints of therapy are long-term suppression of HBV replication, biochemical response and optimally durable loss of HBsAg and anti-HBs seroconversion. Current and future research

aim to develop combination with antiviral therapy targeting multiple steps in the HBV lifecycle that rapidly suppress viral replication and viral antigen production and immune modulatory therapy to restore immune response to HBV in order to achieve the goal of HBV cure.

MOTS-CLÉS

hépatite B, Ag HBs, analogues nucléosidiques, analogues nucléotidiques, entécavir, ténofovir, vaccination contre le VHB

KEY-WORDS

hepatitis B virus infection, HBsAg, nucleoside analogue, nucleotide analogue, entecavir, tenofovir HBV vaccination

HÉPATITES VIRALES

RÉFÉRENCES

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.
2. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2016;388:1081-8.
3. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology 2009;137:1593-608.
4. Leviero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2016;64:S84-S101.
5. Hung IF, Zhang AJ, To KK, et al. Topical imiquimod before intradermal trivalent influenza vaccine for protection against heterologous non-vaccine and antigenically drifted viruses: a single-centre, double-blind, randomised, controlled phase 2b/3 trial. Lancet Infect Dis 2016;16:209-18.
6. Liu J, Yang H, Lee MH, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. Gut 2014;63:1648-57.
7. Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. Gut 2014;63:1325-32.
8. Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes VHB, VHC, VIH. Avis et Rapports, HCSP 2011;juin:1-37.
9. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:209-19.
10. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology 2009;49:S156-165.
11. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. Dig Liver Dis 2007;39:397-408.
12. Vigano M, Mangia G, Lampertico P. Management of patients with overt or resolved hepatitis B virus infection undergoing rituximab therapy. Expert Opin Biol Ther 2014;14:1019-31.
13. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. J Hepatol 2012;57:196-202.
14. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015;148:215-9.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85.
16. Testoni B, Leviero M, Zoulim F. Challenges to a cure for HBV Infection. Semin Liver Dis 2017;37:231-42.

BON DE COMMANDE

à renvoyer sans affranchir avec votre règlement à :

Global Média Santé

Libre réponse n°63052 - 92219 Saint-Cloud Cedex

**Se sentir compétent face au patient en difficulté ;
Comment reconnaître les patients en danger ?
Comment les aider ?**

**Alcool et
médecine générale**

Dominique HUAS, Bernard RUEFF

20 €

Frais de port inclus

Offre valable jusqu'au 30/06/2018



Je complète les informations me concernant : ☐ M. ☐ Mme

Nom : _____ Prénom : _____

N° : _____ Rue : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Tél. : _____

E-mail : _____

Spécialité : _____

Je règle par :

☐ chèque à l'ordre de Global Média Santé

☐ carte bancaire (sauf American Express)

N° _____

Expire fin : _____

Merci d'inscrire les
3 derniers chiffres
figurant au dos de
votre carte bancaire

Date et signature obligatoires

Conformément à la loi Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de Global Média Santé - service abonnements - 314, bureaux de la colline - 92213 Saint-Cloud cedex.

FOCUS

Hépatite Delta : à rechercher systématiquement en cas d'infection par le virus de l'hépatite B avec un antigène HBs positif

EMMANUEL GORDIEN

Laboratoire de microbiologie clinique, Hôpitaux universitaires de Paris Seine-Saint-Denis, site Avicenne, Bobigny. Université Paris-Nord, Cité-Sorbonne, Bobigny, France. Centre national de référence des hépatites virales B, C et Delta, Bobigny, France. Inserm U955, équipe 18, hôpital Henri-Mondor, Créteil, France emmanuel.gordien@aphp.fr

E. Gordien déclare des liens ponctuels (interventions et/ou prise en charge lors de congrès) avec Bioactiva Diagnostica GmbH, BMS, Gilead, Eurobio, Qiagen et Siemens.

Le virus de l'hépatite Delta ou D (VHD) est un virus satellite du virus de l'hépatite B (VHB). C'est un petit virus de 36 nm de diamètre, constitué d'un génome à ARN simple brin de polarité négative de 1 700 paires de bases environ. Il forme avec les deux isoformes de la protéine Delta (la petite ou p24 et la grande ou p27) une ribonucléoprotéine Delta. Cette dernière est ensuite enveloppée par les particules d'enveloppes vides (antigène HBs) du VHB auxiliaire pour former les virions Delta.

La réalité de l'infection par le VHD dans le monde à ce jour est mal connue. On estime qu'environ 15 à 20 millions

d'individus dans le monde seraient infectés par ce virus, avec des prévalences très variables selon les régions. L'Afrique subsaharienne et centrale, le bassin amazonien (Brésil, Pérou, Venezuela et Colombie), les îles du Pacifique et le Vietnam seraient des zones de forte endémie du VHD, de même que la Turquie, le sud de l'Italie, les républiques de l'ex-Union soviétique et surtout la Mongolie. Des zones de moyenne endémie ou d'endémie intermédiaire ont été proposées, cependant des données manquent pour beaucoup de régions du monde. L'Amérique du Nord ou l'Australie, de même que l'Europe du Nord et de l'Ouest seraient

au contraire des zones de faible endémie¹ où l'infection est liée principalement à des patients venant de zones de forte d'endémie. Cette classification déjà ancienne repose sur le dépistage des anticorps anti-VHD totaux sériques chez les patients infectés. Cependant, la présence des anticorps ne signifie pas forcément répllication virale. Aussi, toutes ces données devront être reconsidérées à l'aide d'outils diagnostiques sérologiques et moléculaires validés, car le VHD est caractérisé par une grande variabilité génétique en huit génotypes distincts (numérotés de 1 à 8), avec plusieurs sous-génotypes au sein de ces génotypes (fig. 1).²

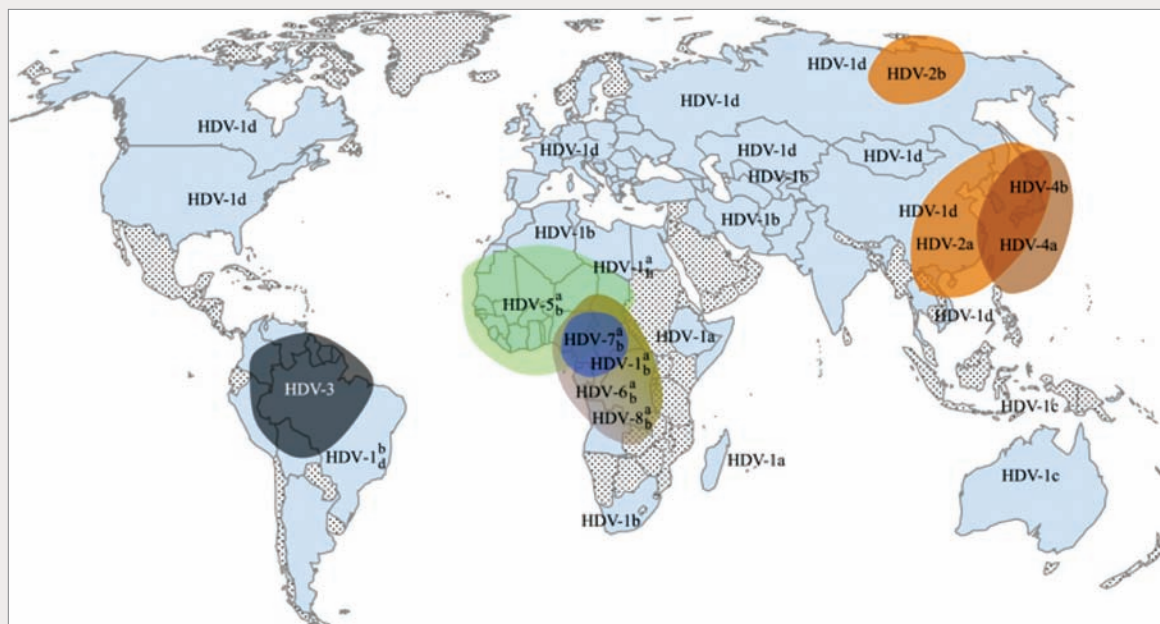


Figure 1. Répartition mondiale des génotypes et sous-génotypes du virus de l'hépatite Delta. Les virus de l'hépatite D de génotype 1 (VHD-1) circulent dans les pays colorés en bleu ciel sur la mappemonde. Les sous-génotypes 1a et 1b sont restreints à l'Afrique et à Madagascar ; le VHD-1c dans les îles océaniques, alors que le VHD-1d est ubiquitaire. Les souches VHD-2 (en orange sur la carte) sont retrouvées en Asie, à Taïwan et au Japon pour le sous-génotype VHD-2a et en Sibérie pour le VHD-2b. Le VHD-3 (en noir) est restreint au nord de l'Amérique du Sud. Les souches VHD-4a et -4b (en marron clair) sont retrouvées en Asie du Sud-Est. Les (sous-) génotypes VHD-5, -6, 7 et 8, respectivement en vert, violet bleu et marron, circulent en Afrique de l'Ouest, subsaharienne et en Afrique centrale. Les régions colorées en pointillé correspondent aux pays où les données ne sont pas disponibles. D'après la réf. 2.

HÉPATITES VIRALES

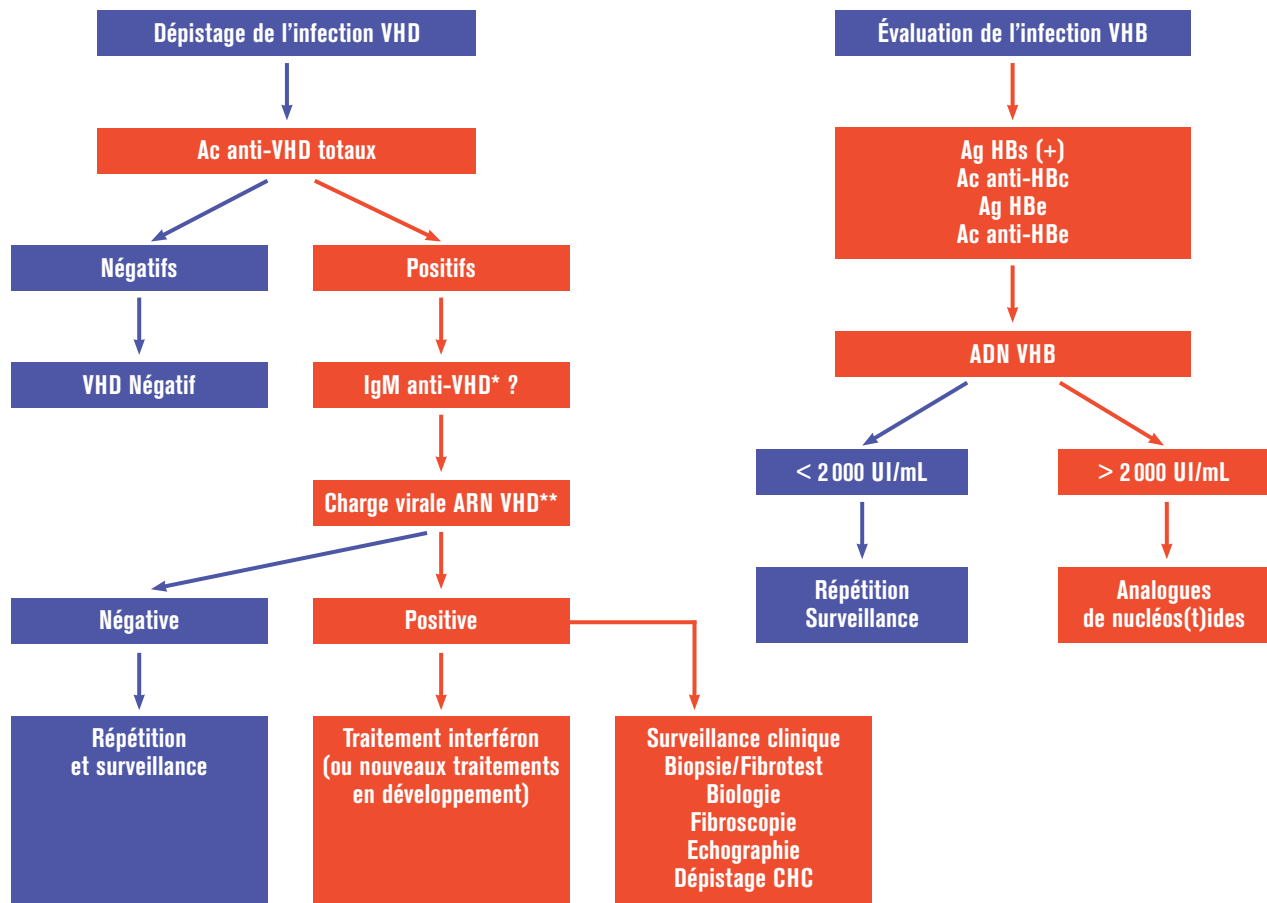


Figure 2. Démarche diagnostique d'une hépatite D. Ac : anticorps ; Ag : antigène ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHD : virus de l'hépatite D ; Ig : immunoglobulines. * Persistent avec l'infection chronique et sont souvent négatifs chez les patients africains. ** À l'aide d'un kit validé.

Transmission

La transmission du VHD se fait comme pour le VHB, par voie parentérale ou sexuelle mais aussi par voie materno-fœtale, même si cette dernière semblerait être moins efficace que pour le VHB, et pendant la période périnatale.

L'infection par le VHB et le VHD peut être simultanée : on parle alors de co-infection, signifiant à la fois une hépatite aiguë B (attestée par la positivité de l'antigène HBs et des anticorps immunoglobulines [Ig] M anti-HBc) et des anticorps anti-VHD. Elle peut être limitée et spontanément résolutive avec élimination des deux virus, ou au contraire fulminante, avec une prévalence de 2 à 10 % selon les études

contre 1 % pour le VHB seul. Dans 20 à 30 % des cas, cependant, l'évolution vers la chronicité peut être observée.

Cependant, l'infection par le VHD survient le plus souvent chez un patient déjà infecté de façon chronique par le VHB : on parle alors de surinfection Delta. La surinfection peut se traduire par une hépatite fulminante dans 15 % des cas environ ou évoluer vers l'hépatite chronique Delta dans 80 % des cas, avec aggravation des lésions hépatiques et évolution plus rapide (de 5 à 10 ans) vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.³

Ces données indiquent que le diagnostic d'infection par le VHD doit donc obligatoirement être réalisé chez

tous les patients ayant un antigène HBs positif.

Comment faire le diagnostic ?

Le diagnostic d'infection par le VHD repose en première intention sur la recherche des anticorps totaux anti-VHD sériques (dosant principalement les IgG), à l'aide de kits commerciaux disponibles qui donnent des résultats comparables d'après les différents contrôles nationaux et internationaux organisés (fig. 2).^{4,5} En cas de négativité, on peut conclure à l'absence d'infection Delta. Toutefois, en cas d'aggravation des signes cliniques et/ou biologiques chez un patient ayant une hépatite B avec une charge virale B faible, inférieure

HÉPATITES VIRALES

à 2 000 UI/mL, ou indétectable, en l'absence d'autres diagnostics, la recherche de l'ARN Delta peut être d'emblée demandée. La recherche des anticorps totaux doit être contrôlée dans les 7 à 15 jours suivants. En outre, il existe aussi des kits de détection des anticorps IgM anti-VHD. Ces anticorps IgM anti-VHD – et c'est une caractéristique du VHD – persistent au cours de l'infection chronique. La persistance des IgM, même quand la charge virale ARN s'est négativée, est une indication à poursuivre les traitements. Aussi, quand ils ont été testés et retrouvés positifs, ils peuvent avoir un intérêt pronostique dans la prise en charge des patients. Cependant, il faut savoir que les IgM anti-VHD peuvent manquer chez des patients africains ayant pourtant une répllication active du virus attestée par une charge virale ARN-VHD positive. Par ailleurs, les troupes diagnostiques IgM ont pu parfois montrer une moins bonne sensibilité et spécificité, et il n'existe pas à ce jour de technique fiable ou de kit de quantification de ces anticorps. Ainsi, la recherche des IgM anti-VHD peut faire partie du bilan initial chez les patients, mais elle n'a d'intérêt dans le suivi des patients qu'en cas de positivité initiale.

Enfin, il existe une trousse commerciale immuno-enzymatique permettant la recherche des antigènes Delta. Ceux-ci sont cependant très fugaces dans le sérum, car très vraisemblablement complexés aux anticorps qui apparaissent précocement après l'infection. Dans notre expérience sur plus de 6 ans, les antigènes Delta n'ont été retrouvés positifs que dans 3 cas pour 1 000 environ dans des infections avérées, et ce, souvent chez des patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. Ainsi cet outil n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de routine de l'infection par le virus de l'hépatite D.

Quelle prise en charge ?


La recherche des ARN Delta, et surtout la quantification de la charge virale ARN par *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) en temps réel, est le maître examen pour le diagnostic et la prise en charge des patients. Il permet de confirmer le caractère répllicatif de l'infection mais aussi de mesurer l'efficacité du traitement institué. Cependant, si un étalon VHD standard international (Organisation mondiale de la santé) est disponible depuis 2013, peu de kits commerciaux permettent de quantifier de façon satisfaisante les souches virales du fait de la grande variabilité génétique des virus. En effet, des contrôles de qualité nationaux et internationaux organisés par le Centre national de référence (CNR) des hépatites B, C et Delta ont montré que la plupart des tests commerciaux et des techniques « maison » développés par comparaison aux résultats obtenus par la méthode consensus de référence développée par le CNR étaient incapables de quantifier ou sous-estimaient de façon très importante la charge virale chez des patients infectés par des souches africaines de génotypes 1, 5, 6, 7 et 8.⁴

Les différents essais thérapeutiques de phase II en cours avec de nouvelles molécules anti-VHD, tels les inhibiteurs d'entrée du virus et les inhibiteurs de prénylation, ainsi que les polymères d'acides nucléiques ont démontré l'intérêt majeur de cet outil diagnostique.

Le génotypage de la souche Delta infectante réalisé par séquençage nucléotidique et analyse phylogénétique² n'a d'intérêt pour l'instant qu'en recherche appliquée. Des données personnelles récentes, à confirmer, montreraient une évolution plus grave de la maladie liée aux génotypes VHD-1 et VHD-5 (Roulot D. et Gordien E.).

La charge virale du VHB est aussi un élément important du suivi des patients. Elle est souvent inhibée lors de la répllication du VHD et un rebond peut être observé sous traitement anti-VHD efficace. La quantification de l'ADN VHB permet aussi au clinicien de faire les choix thérapeutiques initiaux par analogues de nucléos(t)ides et/ou interféron alpha pégylé (et/ou nouveaux médicaments anti-VHD), en cas de répllication concomitante des deux virus ou de la prédominance de l'un d'eux.

Enfin, plus récemment, plusieurs équipes ont montré l'intérêt de la cinétique de quantification de l'antigène HBs dans le suivi des patients infectés. Sa diminution, quoique très longue à être objectivée, serait un marqueur pronostique favorable de la résolution de l'infection VHB-VHD. En revanche, l'intérêt dans l'infection par le VHD des nouveaux marqueurs de l'infection par le VHB, tels les antigènes de capsid et l'ARN VHB circulant, reste encore à évaluer.

En conclusion, tous les patients infectés par le VHB doivent bénéficier du dépistage du VHD, car celui-ci est responsable d'une évolution péjorative de la maladie hépatique avec accélération de la fibrose, de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. Seul un traitement long (au moins 48 semaines) par l'interféron alpha pégylé peut permettre d'espérer une guérison de l'infection chronique Delta chez cependant seulement 25 à 40 % des patients. Aussi, seuls la vaccination anti-VHB en amont et l'avènement de traitements anti-VHB efficaces dans le cadre des programmes nationaux et internationaux « HBV cure », couplés à des traitements anti-VHD spécifiques, permettront la prévention et l'éradication de l'infection VHB et du VHD, son virus satellite. 

RÉFÉRENCES

1. Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a021576.
2. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2,152 clinical

strains. Hepatology 2017;66:1826-41.

3. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. Semin Liver Dis 2013;32:228-36.
4. Brichler S, Le Gal F, Neri-Pinto F, et al. Serological and molecular diagnosis of hepatitis delta virus infection: results of a French national quality control

study. J Clin Microbiol 2014;52:1694-7.

5. Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. Hepatology 2016;64:1483-94.

MOTS-CLÉS

hépatite Delta, virus de l'hépatite Delta

KEY-WORDS

hepatitis delta virus infection

Hépatite E

Désormais première cause d'hépatite aiguë virale en France

OLIVIER MARION*,#
JACQUES
IZOPET**,#,##
NASSIM KAMAR*,#

* Département de néphrologie et transplantation d'organes, hôpital Rangueil

** Centre national de référence Hépatite E, laboratoire de virologie, hôpital Purpan,

Inserm UMR1043, centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan
Université Toulouse-III Paul-Sabatier CHU de Toulouse, Toulouse, France
kamar.n@chu-toulouse.fr

O. Marion déclare avoir été pris en charge lors de congrès par Novartis, Astellas et MSD.

J. Izopet et N. Kamar déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Découvert au début des années 1980 à la suite de la survenue d'une épidémie d'hépatite cholestatique dans les rangs de soldats soviétiques en Afghanistan, ce virus « non-A et non-B » à transmission entérique est désormais considéré comme la première cause d'hépatite aiguë d'origine virale au monde. La reconnaissance de son endémicité en Europe de l'Ouest a fait évoluer son statut de maladie émergente vers celui d'hépatite virale autochtone dont le spectre de pathogénicité n'est désormais plus limité au foie.

Structure du virus et différents génotypes

Le virus de l'hépatite E (VHE) appartient à la famille des *Hepeviridae*, genre *Orthohepevirus*.¹ Il s'agit d'un petit virus à capsidie icosaédrique d'environ 27 à 34 nm de diamètre. Son génome est un acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité positive d'environ 7,2 kb. Il existe trois cadres ouverts de lecture retrouvés pour tous les génotypes (*open reading frames* [ORF]) : ORF1, ORF2 et ORF3. ORF1 code une polyprotéine non structurale possédant une activité méthyl- et guanyl-transférase, une activité cystéine protéase, une hélicase et une ARN-polymérase ARN-dépendante. Elle assure la réplication du génome viral dans les cellules infectées. ORF2 code la protéine de capsidie qui porte les épitopes immunogènes. Enfin, ORF3 code une phosphoprotéine intervenant dans l'interaction du virus avec les membranes lipidiques et le bourgeonnement des virions à la surface des cellules infectées.

Le VHE a une grande variabilité génomique, générant une population relativement hétérogène de variants au sein d'un même hôte infecté. On parle de quasi-espèce.

Sept génotypes viraux

Sept génotypes différents sont décrits pour le VHE, dont cinq sont reconnus comme pouvant infecter l'homme. Les génotypes 1 et 2, strictement humains, sont endémiques dans les pays en développement, principalement l'Asie de l'Est et du Sud. Ils sont impliqués dans des épidémies de grande ampleur mais aussi dans des cas sporadiques dans des pays à faible niveau d'hygiène, *via* le péril fécal et la consommation d'eau contaminée. Les infections à génotypes 1 et 2 touchent principalement les sujets jeunes (15-35 ans).¹

Le génotype 3, endémique dans les pays industrialisés et notamment en Europe de l'Ouest, et le génotype 4, principalement retrouvé en Chine, diffèrent des génotypes 1 et 2 par leur transmission essentiellement zoonotique. Leur réservoir inclut de nombreux mammifères domestiques et sauvages (porc, sanglier, cervidés, lapin) à partir desquels l'homme peut se contaminer par contact direct avec les animaux infectés ou par l'ingestion de viande et d'abats insuffisamment cuits. Ainsi, parmi les exploitations porcines de l'ouest de la France, la séroprévalence pour le VHE atteint 65 % des animaux et un quart des fermes possèdent au moins un animal répliquant le virus. Plus rarement, des contaminations par des produits dérivés du sang, voire exceptionnellement des organes transplantés, ont été rapportées. En France, on estime qu'un don de sang sur 2218 contient de l'ARN du VHE. Seuls certains types de plasma destinés à des patients à risque de forme grave (immunodéprimés) sont actuellement testés pour le virus.

Le génotype 7, également zoonotique, a été impliqué dans des cas sporadiques d'hépatite E dans la péninsule Arabique *via* la consommation de lait et de viande de camélidés.

En France, 100 000 cas par an

Sur les données du Centre national de référence (CNR), on estime l'incidence de l'infection à VHE à 100 000 cas par an en France, faisant du virus de l'hépatite E la première cause d'hépatite virale sur le territoire. Ce virus doit donc être recherché en première intention devant la survenue d'une hépatite aiguë en France métropolitaine. Hors contexte de retour de voyage à l'étranger, le génotype 3 est quasi exclusivement retrouvé. La séroprévalence des anticorps anti-VHE est de 22,4 % chez les donneurs de sang, mais est très hétérogène d'un département à l'autre.² Ainsi, alors qu'elle n'est que de 8 % en Haute-Loire, elle peut atteindre 86,4 % dans le département de l'Ariège sans qu'une explication à cette séroprévalence élevée ne soit retrouvée. Les zones de plus forte prévalence (supérieure à 30 %) sont représentées par la région Occitanie, la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, la Corse et une partie de la région Grand Est (Meuse et Moselle). L'ARN du VHE est détecté chez 1 sur 2218 donneurs de sang.¹

HÉPATITES VIRALES

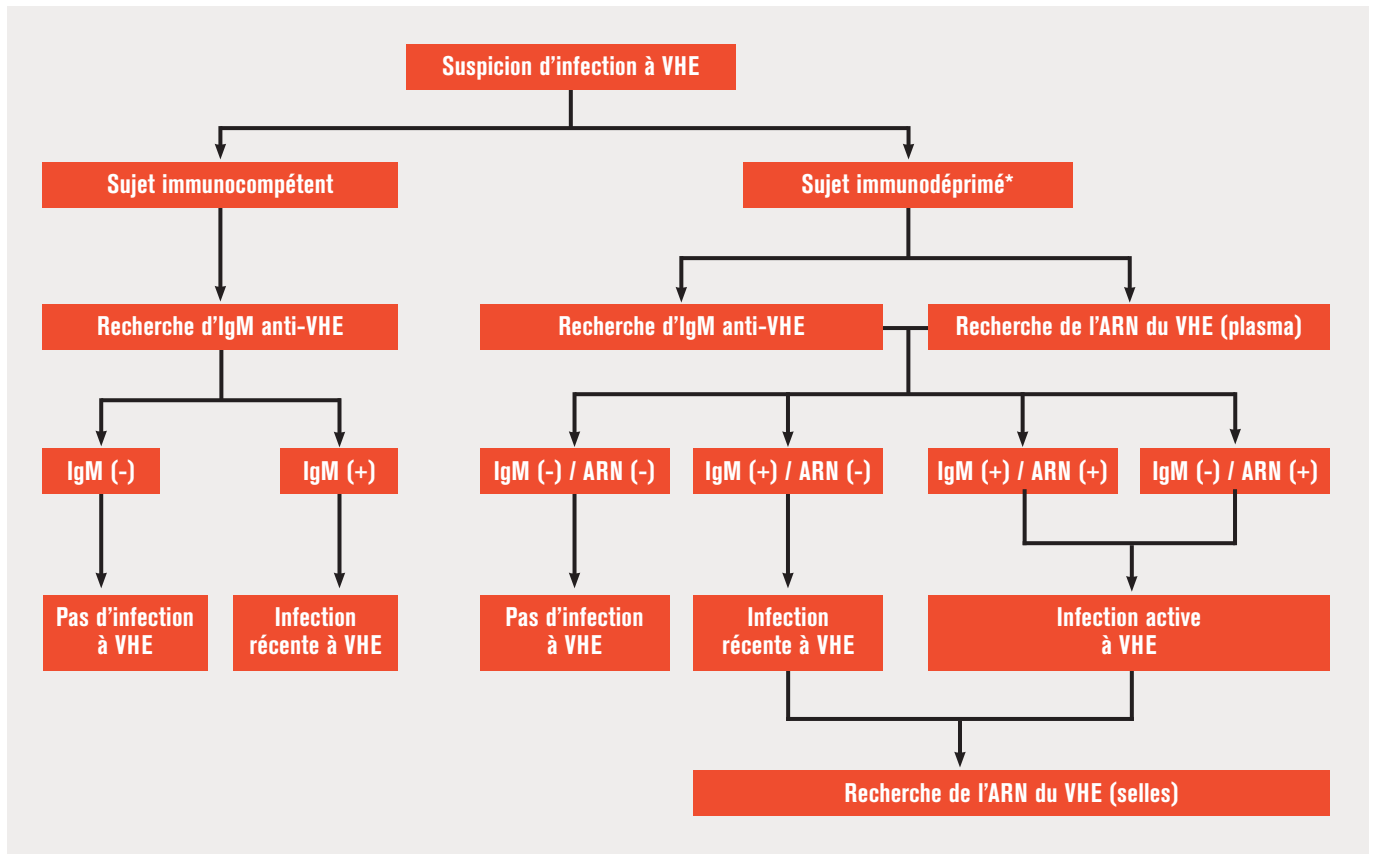


Figure 1. Algorithme diagnostique devant une suspicion d'infection par le virus de l'hépatite E. D'après la réf. 1.

* Patients transplantés d'organe solide, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, patients d'oncohématologie sous chimiothérapie ou biothérapie. ARN : acide ribonucléique ; IgM : immunoglobuline M ; VHE : virus de l'hépatite E.

Contrairement à certains États comme les Pays-Bas, un dépistage systématique du VHE chez les donneurs de sang n'a pas été recommandé.

La séropositivité anti-VHE est plus élevée chez les hommes, de plus de 45 ans, ainsi que chez les personnes consommant régulièrement du gibier, de la saucisse de foie (figatellu), des abats ou des huîtres. À l'inverse, la consommation d'eau en bouteille semble être un facteur protecteur, reflet de la multiplicité des voies de contamination.

Comment faire le diagnostic ?

Les performances diagnostiques des différents tests sérologiques ont longtemps été sous-optimaux et très hétérogènes, expliquant en partie l'apparente augmentation de prévalence des anticorps anti-VHE à travers le monde. Malgré la grande variabilité du génome viral, un seul sérotype est décrit. Les anticorps anti-VHE sont détectés par techniques immuno-enzymatiques (*enzyme immunoassay* [EIA], *enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]). Chez l'immunocompétent, la positivité

des immunoglobulines M (IgM) anti-VHE signe une infection aiguë avec une spécificité et une sensibilité de 99,6 % et 97,7 % respectivement.³ Chez l'immunodéprimé, la sensibilité est moins bonne (85 %), justifiant la réalisation d'un test de détection directe du génome viral en cas de suspicion diagnostique (fig. 1).

Chez l'immunocompétent, la détection d'IgG seule marque une infection passée. Leur intérêt chez les patients immunodéprimés est limité puisque des cas de réinfections ont été décrits chez des patients transplantés pourtant porteurs d'IgG anti-VHE. Néanmoins, la réascension du taux d'IgG pourrait être un marqueur de réinfection.

La détection et la quantification de l'ARN du VHE sont réalisées par *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) quantitative utilisant des amorces ciblant ORF3.⁴ Elle peut être réalisée dans le sang et dans les selles. Le seuil de détection est actuellement d'environ 100 copies/mL (technique CNR).

Des tests de détection antigénique, reconnaissant la protéine de capsid ORF2, sont disponibles mais n'ont pas d'application validée en pratique courante. Bien que

HÉPATITES VIRALES

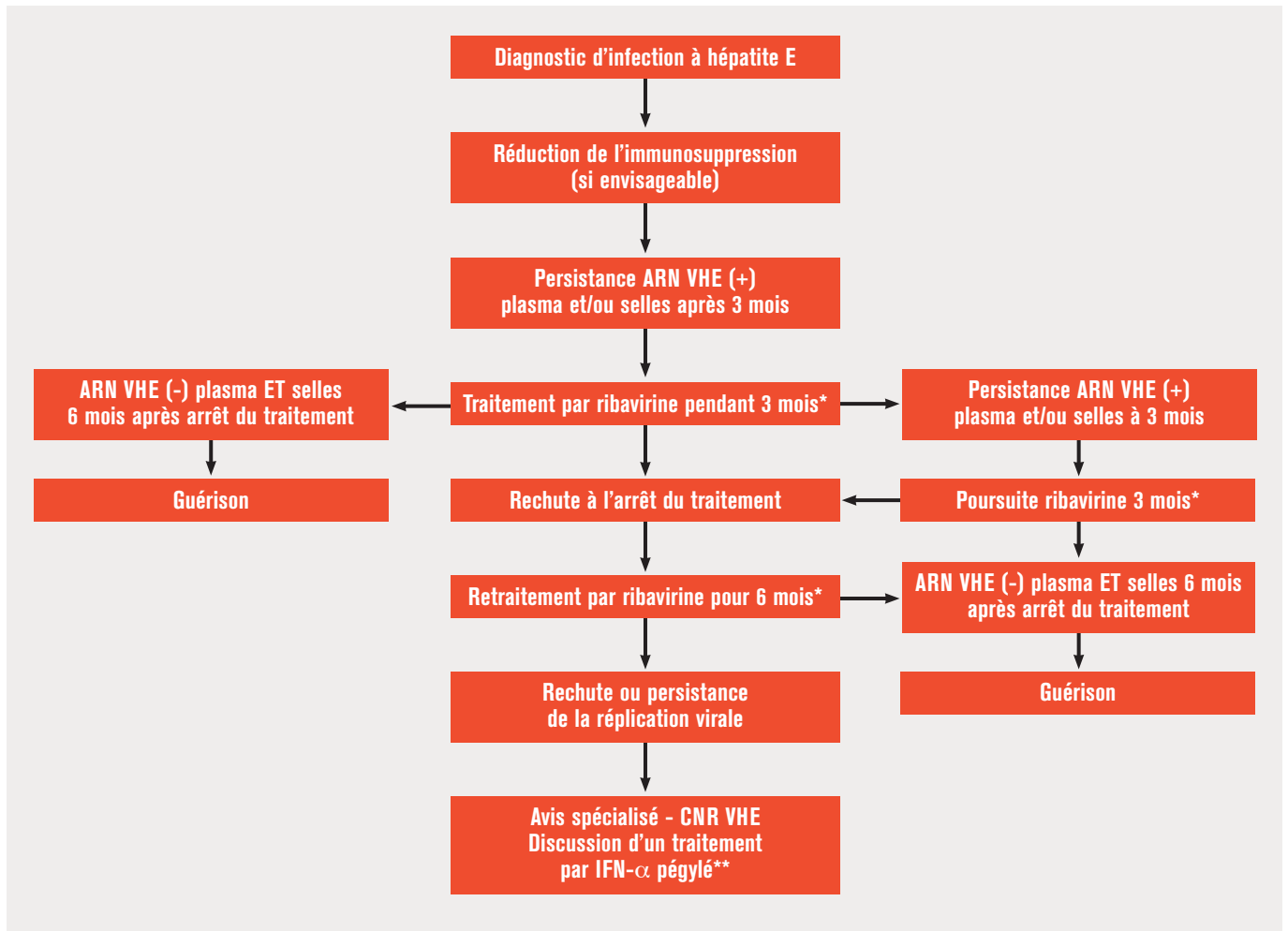


Figure 2. Prise en charge des patients immunodéprimés infectés par le virus de l'hépatite E. D'après la réf. 1. * La posologie de la ribavirine doit être adaptée à la fonction rénale. ** L'interféron alpha pégylé est contre-indiqué chez les patients transplantés d'organes solides hormis hépatique. ARN : acide ribonucléique ; CNR : centre national de référence (hôpital Purpan, CHU de Toulouse) ; IFN : interféron ; VHE : virus de l'hépatite E.

très spécifique, leur sensibilité est inférieure aux techniques de PCR (sensibilité de l'ordre de 91 %, avec un seuil diagnostique entre 1000 et 100 000 copies/mL). Ils pourraient être intéressants pour confirmer une infection dans des laboratoires ne disposant pas de technique de biologie moléculaire.

La caractérisation du génotype viral est réalisée par séquençage d'un fragment de 345 nucléotides au sein du gène *ORF2*. Le génotypage n'a pas d'impact sur la prise en charge des patients. Ces techniques de séquençage sont limitées à certains laboratoires spécialisés à des fins épidémiologiques, notamment pour identifier une source d'infection. Néanmoins, chez les patients chroniquement infectés en échec de traitement, des mutations au sein de la polymérase virale ont été décrites. L'intérêt de leur recherche dans ce contexte est en cours d'évaluation.

Histoire naturelle de la maladie

Infections aiguës

La période d'incubation est de 2 à 6 semaines. À l'issue de cette phase se développe une hépatite cholestatique chez 5 à 30 % des sujets. L'ARN du virus est détectable dans le sang et les selles pendant 4 à 6 semaines. L'apparition des IgM anti-VHE est contemporaine du pic de cytolyse. Elles restent détectables pendant 6 à 9 mois. La réponse humorale IgG peut être différée mais persiste pendant plusieurs années.

La majorité des hépatites aiguës à VHE sont asymptomatiques. Lorsqu'elle est présente, l'hépatite cholestatique est généralement résolutive en 2 à 6 semaines. Chez 0,5 à 4 % des patients, l'infection peut évoluer vers l'insuffisance hépatocellulaire. Ces formes graves sont favorisées par une hépatopathie chronique préexistante.

HÉPATITES VIRALES

PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE E EN FONCTION DU STATUT IMMUNITAIRE DU PATIENT

Infection à VHE	Patient immunocompétent	Patient immunodéprimé
Quand y penser ?	Toute suspicion d'hépatite virale aiguë : cytolyse, signes cliniques Suspicion d'atteintes neurologiques : syndrome de Guillain-Barré ou de Parsonage-Turner	Cytolyse hépatique Suspicion d'atteintes neurologiques : syndrome de Guillain-Barré ou de Parsonage-Turner
Comment la diagnostiquer ?	Recherche d'IgM anti-VHE par test ELISA Dans les formes graves ou les manifestations extra- hépatiques : recherche d'ARN VHE par RT-PCR	Recherche d'IgM anti-VHE par test ELISA Recherche de l'ARN viral par RT-PCR dans le sang (+/- selles)
Qui traiter ?	Évolution spontanément résolutive Traitement des formes graves et des manifestations extrahépatiques après avis d'experts	Toutes les formes chroniques : persistance d'une réplication virale à 3 mois
Comment la traiter ?	Pas de traitement spécifique Dans les formes graves et extrahépatiques, après avis d'experts, traitement par ribavirine	Ribavirine pour 3 mois : posologie adaptée à la fonction rénale et surveillance biologique rapprochée
Comment confirmer la guérison ?	Pas de surveillance Dans les formes graves une surveillance de l'ARN viral par RT-PCR semble justifiée – si indiqué, arrêt du traitement à envisager après 2 prélèvements successifs négatifs	PCR virale négative dans le sang et les selles 6 mois après l'arrêt du traitement

Tableau. ARN : acide ribonucléique ; IgM : immunoglobuline M ; RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction* ; VHE : virus de l'hépatite E.

et associées à une mortalité d'environ 70 %. La ribavirine a été utilisée dans ce contexte pour une courte période.

Dans les pays en voie de développement, les infections à génotype 1 et 2 sont responsables d'une morbidité spécifique chez la femme enceinte, avec un taux de mortalité de 15 à 25 % du fait d'hépatites fulminantes ou de complications obstétricales (fausses couches, accouchements prématurés). Ces formes sévères se développent principalement aux deuxième et troisième trimestres de grossesse. Des transmissions materno-fœtales sont également possibles, avec une morbi-mortalité importante chez le nouveau-né. Cette pathogénicité n'est pas retrouvée pour les génotypes 3 et 4 sans que les mécanismes explicatifs ne soient encore élucidés.

Infections chroniques

Des formes d'infections chroniques à VHE ont été décrites chez des patients immunodéprimés infectés par les génotypes 3 et 4, c'est-à-dire les transplantés d'organes solides ou de cellules souches, les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ayant un nombre de lymphocytes CD4 bas, les patients d'onco-hématologie sous chimiothérapie ou les patients recevant une biothérapie immunosuppressive. Ces formes

chroniques sont définies par la persistance de l'ARN viral dans le sang et/ou les selles des patients 3 mois après le diagnostic. Elles sont favorisées par l'utilisation du tacrolimus, un nombre de lymphocytes bas et une réponse cellulaire T anti-VHE spécifique déficiente. Chez les patients transplantés, 60 % des infections à VHE évoluent vers la chronicité, avec un risque de fibrose hépatique rapidement évolutive et de cirrhose. Il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement le VHE avant d'instaurer un traitement immunosuppresseur. En revanche, le VHE doit être recherché systématiquement chez tout patient, particulièrement tout patient immunodéprimé, ayant une cytolyse hépatique.

La réduction de l'immunosuppression, lorsqu'elle est envisageable, permet une clairance virale dans un peu plus de 30 % des cas. Chez les patients restants, un traitement par ribavirine de 3 mois permet une élimination du virus dans plus de 80 % des cas. La guérison est alors définie par la négativité de l'ARN viral dans le sang et dans les selles 6 mois après l'arrêt du traitement.⁵ Une réinfection endogène étant possible chez les patients gardant une excrétion fécale isolée du VHE, le traitement doit être prolongé dans cette condition (fig. 2).⁶ Chez les patients rechuteurs, un second traitement de 6 mois leur est proposé.

HÉPATITES VIRALES

La principale toxicité de la ribavirine est l'apparition d'une anémie hémolytique dose-dépendante, majorée par des traitements associés aplasants (azathioprine, mycophénolate) nécessitant l'introduction d'érythro-poïétine parfois à forte posologie, voire un support transfusionnel. La posologie de la ribavirine doit être adaptée à la fonction rénale. Des échecs de traitement par ribavirine ont été rapportés. Ils peuvent nécessiter la recherche de mutations spécifiques au sein du génome du virus. La seule alternative à la ribavirine dont l'efficacité soit démontrée *in vitro* et *in vivo* est l'interféron alpha pégylé. Néanmoins, son utilisation est associée à la survenue de rejets chez les transplantés d'organes.

Manifestations extrahépatiques

Des manifestations extrahépatiques ont été associées à l'infection par le virus de l'hépatite E, notamment neurologiques (syndrome de Guillain-Barré et syndrome de Parsonage-Turner principalement), hématologiques (anémie arégénérative ou hémolytique, érythroblastopénie, thrombopénie, cryoglobulinémie), rénales (insuffisance rénale aiguë, glomérulonéphrites avec ou sans cryoglobulinémie) ou pancréatiques.⁷ Ainsi, 5 à 11 % des syndromes de Guillain-Barré et plus de 10 % des syndromes de Parsonage-Turner sont associés à une infection récente par le VHE dans les pays d'Europe de l'Ouest.⁸ Ces patients ont généralement peu ou pas d'anomalies hépatiques, et la symptomatologie neurologique domine le tableau clinique. Le mécanisme physiopatho-

logique est incertain mais pourrait correspondre à une réaction immune croisée entre les antigènes du virus et des épitopes portés par les tissus nerveux. Par ailleurs, il a été récemment mis en évidence que le VHE pouvait franchir la barrière hémato-méningée et se multiplier au sein de lignées cellulaires neurales, soutenant l'hypothèse d'un neurotropisme spécifique de certaines souches virales. Une présence plus élevée d'anticorps anti-VHE est aussi rapportée dans les myasthénies.

Prise en charge

La prise en charge des hépatites E est liée au statut immunitaire du patient (v. tableau).

Prévention

L'amélioration de la qualité de l'eau est un élément essentiel de la lutte contre les épidémies de VHE de génotypes 1 et 2 dans les zones d'endémie. Concernant le VHE de génotypes 3 et 4, il est généralement inactivé après cuisson à 70 °C pendant plus de 20 minutes et donc prévenu par une cuisson à cœur des aliments issus d'animaux potentiellement vecteurs. La prévention des sujets à risque repose ainsi sur l'évitement de la consommation de viande ou d'abats crus ou insuffisamment cuits.

Un vaccin a été élaboré mais n'est actuellement disponible qu'en Chine. Bien que conçu contre les génotypes 1 et 4, il permettrait le développement d'une réponse immune protectrice contre tous les génotypes. ☞

RÉSUMÉ HÉPATITE E

Après avoir été longtemps considéré comme un pathogène d'importation au retour de zones à faible niveau d'hygiène, le virus de l'hépatite E (VHE) est désormais reconnu comme endémique dans de nombreux pays développés. Sa transmission y est alors zoonotique à partir d'un réservoir animalier domestique et sauvage. Le VHE est ainsi la principale cause d'hépatite aiguë d'origine virale en France et en Europe de l'Ouest. Bien que l'infection soit généralement asymptomatique chez les sujets immunocompétents, les patients immunodéprimés, à savoir les transplantés d'organes solides, les patients infestés par le virus de l'immunodéficience humaine avec un taux de lymphocytes CD4 bas, les patients d'oncologie traités par chimiothérapie ou les patients recevant une biothérapie immunosuppressive, peuvent développer une infection chronique, avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose.

Si la réplication virale persiste malgré la réduction de l'immunosuppression, un traitement par ribavirine doit être instauré. Récemment, des manifestations extrahépatiques associées aux infections par le VHE ont été caractérisées, laissant envisager un tropisme non restreint au compartiment hépatique.

SUMMARY HEPATITIS E VIRUS INFECTION

Hepatitis E virus (HEV) infection is currently recognized as an endemic pathogen in developed countries, especially in Western Europe. In these regions, HEV is a zoonotic agent and is mainly transmitted by the consumption of under cooked pig or game meat. HEV infection is generally a self-limiting illness in immunocompetent subjects. Conversely, in immunocompromised patients, i.e., solid-organ-transplant recipients, human immunodeficiency virus-infected patients with a low CD4 cell

count, hematological patients receiving chemotherapy, and patients given immune suppressive therapy, HEV can lead to chronic hepatitis and cirrhosis. In this case, if viral replication persists despite immunosuppressive regimen decrease, ribavirin therapy has to be initiated to allow viral clearance. Recently, some extra-hepatic manifestations associated with HEV infection have been observed, suggesting a broader tropism than initially considered.

MOTS-CLÉS

hépatite E, virus de l'hépatite E

KEY-WORDS

hepatitis E virus infection

RÉFÉRENCES

1. Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. Hepatitis E virus infection. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17086.
2. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. Hepatology 2016;63:1145-54.
3. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. J Clin Virol 2013;58:624-8.
4. Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, Dubois M, Mansuy JM, Izopet J. Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. J Clin Microbiol 2012;50:897-902.
5. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. N Engl J Med 2014;370:1111-20.
6. Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. Clin Infect Dis 2015;60:96-9.
7. Kamar N, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Dalton HR. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. Liver Int 2016;36:467-72.
8. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. Nat Rev Neurol 2016;12:77-85.

FOCUS

Les enjeux de la vaccination contre l'hépatite A

ANNE-MARIE
ROQUE-AFONSO

Service de virologie,
Centre national
de référence
des virus des
hépatites à
transmission
entérique, Inserm
U1193, hôpital
Paul-Brousse,
Villejuif, France
anne-marie.roque@aphp.fr

A.-M. Roque-Afonso
déclare des
interventions
ponctuelles
pour Roche
Diagnostics,
AbbVie, Gilead,
Beckman et
Biomérieux, et avoir
été prise en charge
lors de congrès
par MSD, Gilead,
Beckman et Abbott
Molecular.

Le virus de l'hépatite A est considéré comme une des causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë infectieuse dans le monde. Il circule dans le sang sous forme quasi enveloppée, enfermé dans des vésicules membranaires, mais est excrété dans les selles sous forme non enveloppée, particulièrement résistante dans le milieu extérieur : il est transmis par voie féco-orale par contact direct avec un sujet infecté, ou par ingestion d'aliments contaminés par des matières fécales ou un préparateur infecté. Les lésions hépatiques surviennent après 2 à 6 semaines d'incubation, elles sont concomitantes des réponses immunes et se résolvent spontanément en quelques semaines. La présentation clinique dépend de l'âge, le plus souvent asymptomatique avant cinq ans, elle est symptomatique dans 70-80 % des cas après l'adolescence. La mortalité, estimée à 0,1-0,3 % des cas symptomatiques avant 40 ans, atteint 1,8-5,4 % après 50 ans.¹

Une part importante de la population n'est pas immunisée

La séroprévalence est étroitement associée aux indicateurs socio-économiques.

Dans les pays les plus pauvres, le virus de l'hépatite A affecte essentiellement les jeunes enfants sans produire de symptômes, et la séroprévalence dépasse 50 % à l'âge de 5 ans. Avec l'amélioration des indicateurs économiques, des zones de transition épidémiologiques sont définies avec une séroprévalence qui atteint 50 % à l'âge de 20 ans : l'incidence des infections symptomatiques augmente, les épidémies sont fréquentes, parfois massives, et touchent le plus souvent les enfants.

Dans les pays riches, une part très importante de la population n'est pas immunisée : en France, plus de 50 % des adultes sont toujours séronégatifs

à l'âge de 50 ans, et des données similaires sont trouvées dans l'ensemble des pays industrialisés.² Le risque épidémique y est réel, et la morbidité augmente car l'infection survient chez des sujets plus âgés. Le point de départ épidémique peut être alimentaire : la mondialisation rend possible l'introduction d'aliments contaminés produits en zone d'endémie et leur distribution à large échelle dans une population non immune. La transmission épidémique peut également être interhumaine après introduction du virus, le plus souvent à la suite d'un voyage, au sein de groupes à risque tels que les toxicomanes ou les homosexuels masculins. Chez ces derniers, des épidémies sont rapportées depuis les années 1980. Souvent difficiles à maîtriser, elles sont associées à des pratiques telles que le sexe oro-anal ou digito-anal et impliquent une proportion importante de sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui pourrait amplifier le risque de transmission en raison d'une excrétion fécale prolongée.³

28 000 décès en 2010

L'hépatite A reste une cause significative de morbidité et de mortalité dans le monde, avec 13,7 millions d'infections symptomatiques et 28 000 décès estimés en 2010.⁴ Il existe pourtant des vaccins efficaces et sûrs disponibles depuis les années 1990. Il s'agit de vaccins inactivés, seuls disponibles en France, ou de vaccins vivants atténués. Ils sont utilisables dès l'âge de 1 an, pour éviter l'interférence avec les anticorps maternels, avec un schéma à 2 doses séparées de 6 à 12 mois, pouvant aller à 4 ou 5 ans. En effet, chez le sujet sain, le taux de séroconversion est supérieur à 95 % 1 mois après la 1^{re} dose et atteint 100 % après la 2^e dose. Un titre protecteur supérieur à 20 mUI/mL est maintenu au-delà de 30 ans chez plus

de 90 % des sujets, il n'y a donc pas de rappel proposé.⁵ En cas d'infection par le VIH ou de cirrhose décompensée, le pourcentage de séroconversion est globalement inférieur à 70 %, avec des durées de séroprotection raccourcies ; une surveillance du titre ou des rappels doivent être envisagés.

Qui vacciner ?

Les stratégies vaccinales découlent du rapport coût-efficacité et sont adaptées à l'épidémiologie loco-régionale.⁵ L'Organisation mondiale de la santé recommande la vaccination universelle des très jeunes enfants dans les zones de forte incidence. Dans les pays ou régions ayant adopté cette stratégie comme Israël ou l'ouest des États-Unis, une réduction spectaculaire de l'incidence de l'hépatite A, bénéficiant à toutes les classes d'âge, a été observée. Des stratégies à une seule dose ont également montré leur efficacité, comme en Argentine ou au Nicaragua. Dans la plupart des pays de faible endémie, la vaccination est ciblée sur des groupes à risques : à risque accru d'infection, à risque de développer des formes sévères ou à risque de transmettre l'infection ([v. tableau](#)). En raison de la longue phase d'incubation, le vaccin est également efficace en prophylaxie post-exposition : il doit être administré dans les 14 jours à compter du début des signes du cas index aux personnes vivant sous le même toit, ou à l'ensemble des sujets non immuns d'une communauté à risque pour juguler une situation épidémique. Quand des sujets séropositifs pour le VIH sont concernés, le délai entre les deux doses vaccinales peut être raccourci à 2 ou 3 mois pour augmenter plus rapidement le pourcentage de séroconversion.

En 2015-2017, une épidémie d'une ampleur sans précédent a touché la population des homosexuels masculins de Taïwan, puis celles de nombreux pays européens, dont la France, avec

HÉPATITES VIRALES

TABLEAU. RECOMMANDATIONS VACCINALES EN FRANCE


Contexte	Personnes ciblées
Risque accru d'infection	<p>Risque professionnel</p> <ul style="list-style-type: none"> Personnels s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté Personnels des structures collectives de garde pour personnes handicapées Personnels de traitement des eaux usées <p>Comportement ou mode de vie</p> <ul style="list-style-type: none"> Adultes non immunisés et enfants de plus de 1 an voyageant en zones d'endémie Enfants à partir de l'âge de 1 an des familles dont l'un des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et qui seront susceptibles d'y séjourner Jeunes des structures collectives de garde pour personnes handicapées Homosexuels masculins
Risque de transmission	<ul style="list-style-type: none"> Personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective
Risque de forme grave	<ul style="list-style-type: none"> Patients atteints de mucoviscidose ou de pathologies hépatobiliaires chroniques
Post-exposition	<ul style="list-style-type: none"> Entourage familial d'un cas Communauté à risque en contexte épidémique

* www.ordre.pharmacien.fr ou <http://bit.ly/2BtCd5Q>

une même souche virale montrant le rôle des voyages internationaux et de la diffusion au sein du réseau homosexuel. Les outils d'épidémiologie moléculaire sont fiables et permettent de déterminer les sources d'infection et de tracer les routes de transmission. En revanche, cette épidémie a révélé plusieurs défaillances : la méconnaissance d'une partie des médecins de l'épidémiologie du virus de l'hépatite A et des recommandations vaccinales ; l'absence de données de séroprévalence et de taux de couverture vaccinale de cette population, qui s'est avéré en tout état de cause insuffisant ; et la difficulté pour les pouvoirs publics à mettre en place une information et une vaccination de masse ciblées, dans un contexte de pénurie vaccinale, dont les

causes peuvent être multiples, comme rappelé sur le site* de l'Ordre des pharmaciens. La production de nos vaccins est essentiellement européenne mais soumise à une complexification des traitements administratifs pré- et post-autorisation de mise sur le marché propres à chaque pays et au durcissement des inspections, garants de la qualité du médicament. En cas d'incident sur un site de production, comme ce fut le cas en 2015 dans l'usine GSK de Rixensart en Belgique où est produit Havrix, l'impact est alors majeur sur l'approvisionnement. À la durée de production habituellement longue (6 à 24 mois) s'ajoute le temps de requalification du site par les autorités sanitaires. L'Agence nationale de sécurité du médicament coordonne la gestion

de ces tensions d'approvisionnement avec, pour le vaccin contre l'hépatite A, la mise en place de mesures de contingentement, la réduction du schéma vaccinal à une seule dose et l'importation de spécialités alternatives aux vaccins habituellement distribués. En l'absence de stock ou avec un stock limité, l'accroissement de la demande en réponse à la situation épidémique a été problématique.

Par ailleurs, il n'existe pas encore d'outil sérologique standardisé pour distinguer immunité naturelle et vaccinale. Cet outil offrirait une image séro-épidémiologique plus précise qui, associée à une meilleure sensibilisation des soignants et à un approvisionnement vaccinal sans failles, contribuerait à maîtriser le risque épidémique. 

MOTS-CLÉS

hépatite A, vaccination contre l'hépatite A

KEY-WORDS

hepatitis A virus infection, hepatitis A vaccination

RÉFÉRENCES

1. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol* 2017. [Epub ahead of print]

2. Carrillo-Santisteve P, Tavoschi L, Severi E, et al. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e306-e19.

3. Lin KY, Chen GJ, Lee YL, et al.

Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol* 2017;23:3589-606.

4. Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, et al. World Health Organization

Global estimates and regional comparisons of the burden of foodborne disease in 2010. *PLoS Med* 2015;12:e1001923.

5. WHO position paper on hepatitis A vaccines - June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87:261-76.

À RETENIR

Hépatites virales : les messages clés

STANISLAS POL,
Université Paris-
Descartes,
Inserm U-1223,
centre de recherche
translationnelle,
Institut Pasteur,
département
d'hépatologie,
AP-HP, hôpital Cochin,
Paris, France.
stanislas.pol@aphp.fr

S. Pol déclare être
orateur pour BMS,
Boehringer Ingelheim,
Janssen, Gilead,
MSD, Abbvie ; avoir
reçu des bourses
de Gilead, Abbvie,
MSD et être membre
de boards de BMS,
Boehringer Ingelheim,
Janssen, Gilead, MSD,
Abbvie.

1 Les hépatites virales sont la septième cause de décès dans le monde et doivent donc être activement combattues.

2 La prévention des hépatites virales par la vaccination est le meilleur traitement et doit être recommandée à tous les enfants. Un vaccin contre le virus de l'hépatite A et contre le virus de l'hépatite B (VHB) [éventuellement couplé] est disponible en Europe.

3 La vaccination contre le VHB, maintenant obligatoire chez tous les enfants, doit être couplée à une injection d'immunoglobulines à la naissance chez ceux nés de mères infectées par le VHB : cela réduit le risque d'infection chronique, de cancer du foie et prévient du risque d'infection virale Delta.

4 L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) peut engendrer une maladie systémique avec des risques hépatiques (cirrhose, cancer du foie) et extrahépatiques (maladies vasculaires, diabète, troubles neurocognitifs, cancers extrahépatiques dont lymphomes non hodgkiniens...). Elle doit donc être traitée.

5 L'infection chronique par le VHC est la seule infection chronique dont on guérisse grâce à 8 à 12 semaines d'antiviraux oraux. La guérison virologique réduit la mortalité et la morbidité hépatiques et extra-hépatiques.

6 L'infection chronique par le VHB est efficacement virosupprimée par l'interféron pégylé pour 1 an ou plus souvent par un traitement prolongé par analogues nucléos(t)idiques, mais on ne guérit pas de l'infection chronique par le VHB.

7 La virosuppression au long cours du VHB réduit la mortalité et la morbidité d'origine hépatique (cancer du foie ou décompensation de cirrhose).

8 Le virus de l'hépatite Delta, toujours satellite du VHB, est responsable d'hépatites sévères et reste difficile à traiter : la guérison n'est obtenue que dans un quart des cas avec l'interféron pégylé, ce qui souligne l'importance de la vaccination contre le VHB.

9 L'infection chronique par le VHE peut toucher toutes les situations d'immunosuppression (transplantation, déficits immunitaires ou biothérapies) : elle doit être diagnostiquée et être traitée, car la guérison est possible et l'évolution parfois sévère.