

Les Hépatites

Quoi de neuf, docteur?

Dr Jean Delwaide

CHU Liège

Conflit d'intérêt en rapport avec cette présentation

- Aucun

L'hépatite C est devenue une maladie guérissable depuis 2015

>97% de guérison

Très peu d'effets secondaires !!!

Pas de patients exclus (cirrhose, HIV, dialysés, transplantés,...)

Comment suivre les patients guéris?

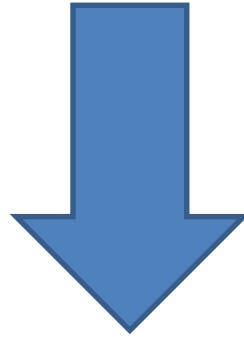
EASL position paper on clinical follow-up after HCV cure

Reiberger T et al

J Hepatol Août 2024; 81: 326-344

A quoi sert la guérison virologique?

Pas de cirrhose



Pas de complications

A quoi sert la guérison virologique?

Si cirrhose:

Risques	Avant éradication virale	Après éradication virale
Décompensation	1,88%/an	0%
Apparition varices oesophagiennes	32% sur 12 ans	0%
Hépatocarcinome	2,1%/an	0,66%/an
Mortalité liée au foie	1,44%/an	0,19%/an

Suivi après guérison du virus C

Règle générale

- Patients avec cirrhose: échographie abdominale et dosage alphafoetoprotéine deux fois par an

H.M.N. 71 ans

- Hépatite C, traitée en 2003, avec guérison. Cirrhose à la biopsie. Père décédé d'un hépatocarcinome.
- Suivi régulier par deux échographies annuelles
- Tests hépatiques normaux depuis 2003
- Fibroscan 2015: F0
- 2017 HCC de 35 mm.
- Transplantation

H.M.N. 71 ans

- Hépatite C, traitée en 2003, avec guérison. Cirrhose à la biopsie. Père décédé d'un hépatocarcinome.
- Suivi régulier par deux échographies annuelles
- Tests hépatiques normaux depuis 2003
- Fibroscan 2015: F0
- 2017 HCC de 35 mm.
- Transplantation

Enseignements:

- Ce qui compte, c'est la détermination de la fibrose avant la guérison
- Il n'y a pas de date d'arrêt pour le suivi

Risque de cancer du foie et faible consommation d'alcool (1 verre/j) chez HCV+

74 patients avec cirrhose virale C

	Risque d'hépatocarcinome à 5 ans
Abstinentes et guéris du virus C	0%
Consommateurs et guéris du virus C	9,1%

Alcohol intake increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: a prospective study. [J Hepatol](#). 2016 Sept.

[Vandenbulcke H](#)¹, [Moreno C](#)², [Colle I](#)³, [Knebel JF](#)⁴, [Francque S](#)⁵, [Sersté T](#)⁶, [George C](#)⁷, [Galocsy C](#)⁸, [Laleman W](#)⁹, [Delwaide J](#)¹⁰, [Orlent H](#)¹¹, [Lasser L](#)¹², [Trépo E](#)², [Vlierberghe HV](#)³, [Michielsen P](#)⁵, [Gossum MV](#)⁶, [Vos M](#)¹, [Marot A](#)¹³, [Doerig C](#)¹³, [Henrion J](#)¹, [Deltenre P](#)¹⁴.

S.M. 69 ans

- Hépatite C post-transfusionnelle en 1976
- Traitement de hépatite C en 2005; guérison. Fibrose F1 à la biopsie de 2005
- Pas de suivi
- Revient en 2024 pour discrète altération transaminases: 100 kg(+20 kg en 20 ans) 1m80; HTA; hyperinsulinisme; Fibroscan F1.
- Détection en 2024 d'un hépatocarcinome de 5,5 cm envahissant la veine porte.

Examens hépatiques: FibroScan



Indolore

Rapide (5 min)

Lit du malade/
consultation

Résultats immédiats

Formation courte
(100 exam.)



[Sign In](#)HCV
BiologyHCV
Medications >Course
Modules >Tools &
Calculators >Clinical
ConsultationClinical
ChallengesMini-
Lectures

Clinical Calculators

CTP Calculator

APRI Calculator

BMI Calculator

CrCl Calculator

FIB-4 Calculator

Glasgow Coma Scale

GFR Calculator

MELD Calculator

SAAG Calculator

Substance Use Screening
Tools

Alcohol: AUDIT-C

Alcohol: CAGE

Opioid: Risk Tool

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

[Share](#)

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = 3.76$$

Interpretation:

Using a lower cutoff value of 1.45, a FIB-4 score <1.45 had a negative predictive value of 90% for advanced fibrosis (Ishak fibrosis score 4-6 which includes early bridging fibrosis to cirrhosis). In contrast, a FIB-4 >3.25 would have a 97% specificity and a positive predictive value of 65% for advanced fibrosis. In the patient cohort in which this formula was first validated, at least 70% patients had values <1.45 or >3.25. Authors argued that these individuals could potentially have avoided liver biopsy with an overall accuracy of 86%.

Sources

Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. Hepatology 2006;43:1317-1325.

i This calculator operates entirely from your device.

No input variables or data is transmitted between your computer and our servers.

The following values can be set in this form: `age`, `ast_level` (ast), `ast_platelet_count` (platelet_count), `alt`. Set them using the # (hash) at the end of the URL.

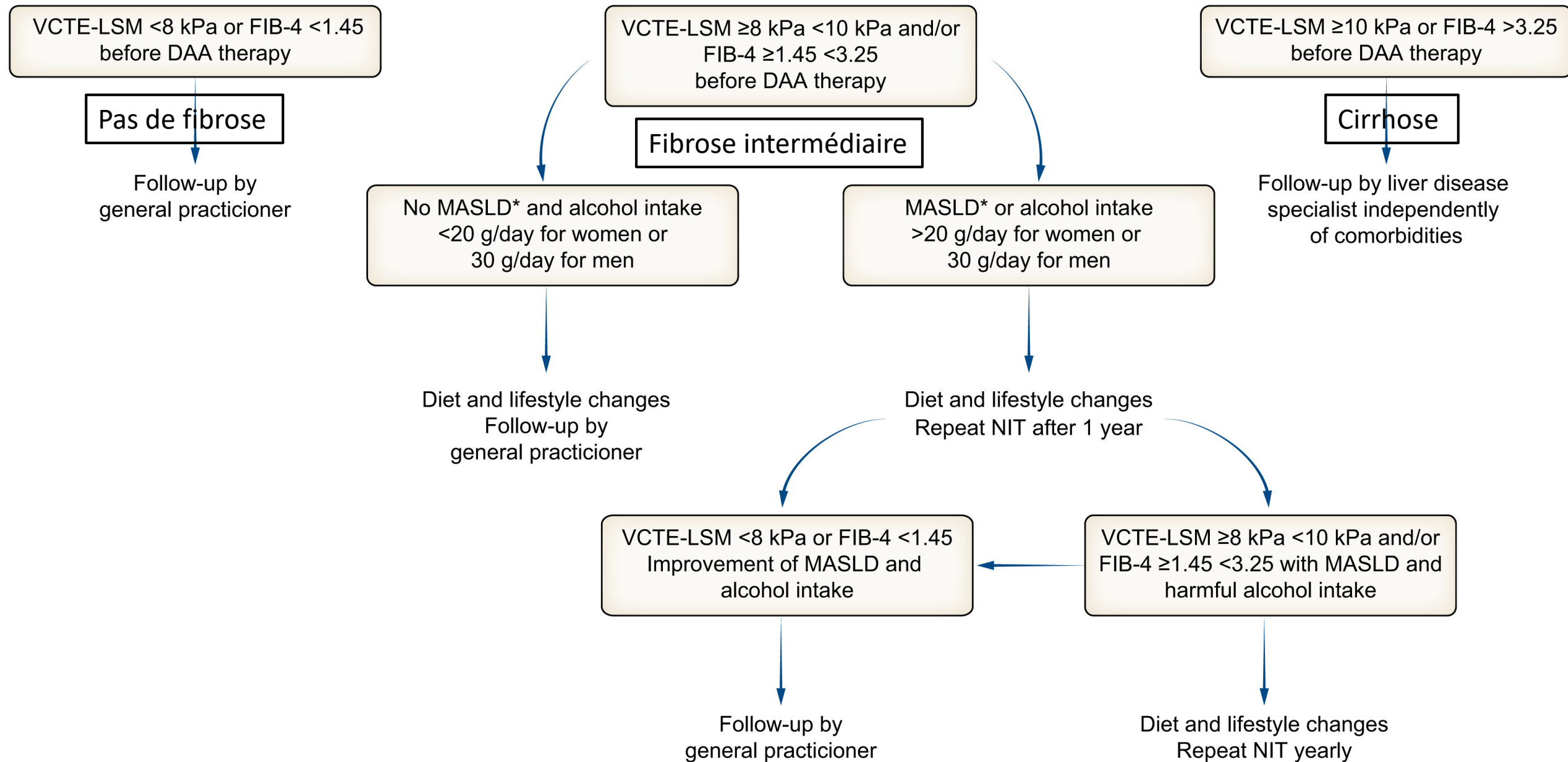
Funded by

Centers for Disease Control and Prevention

Created at

Part of

Suivi hépatite C après guérison



VCTE-LSM= fibroscan; DAA: traitement virus C;
MASLD: stéatose + au moins 1 facteur de risque (poids, hyperinsulinisme, HTA, dyslipémie)
NIT: non invasive tests

Qui dépister?

Objectifs de l'OMS pour 2030

- Dépister 90% des patients atteints
- Traiter 80% des patients
- Réduire la mortalité de l'hépatite C de 65%



Quasi éradication du virus C

Qui dépister en priorité?

-
- Toxicomanes
- Patients HIV
- Hémodialysés
- Transfusés ou transplantés avant 1992
- Patients ayant reçu des facteurs de coagulation avant 1987
- Transaminases perturbées de façon persistante
- Personnes avec piercings, scarification ou tatouage, réalisés dans des conditions d'hygiène suboptimales
- Enfants nés de mères HCV positives
- Prisonniers
- Travailleurs de la santé avec ATCD de piqûre accidentelle

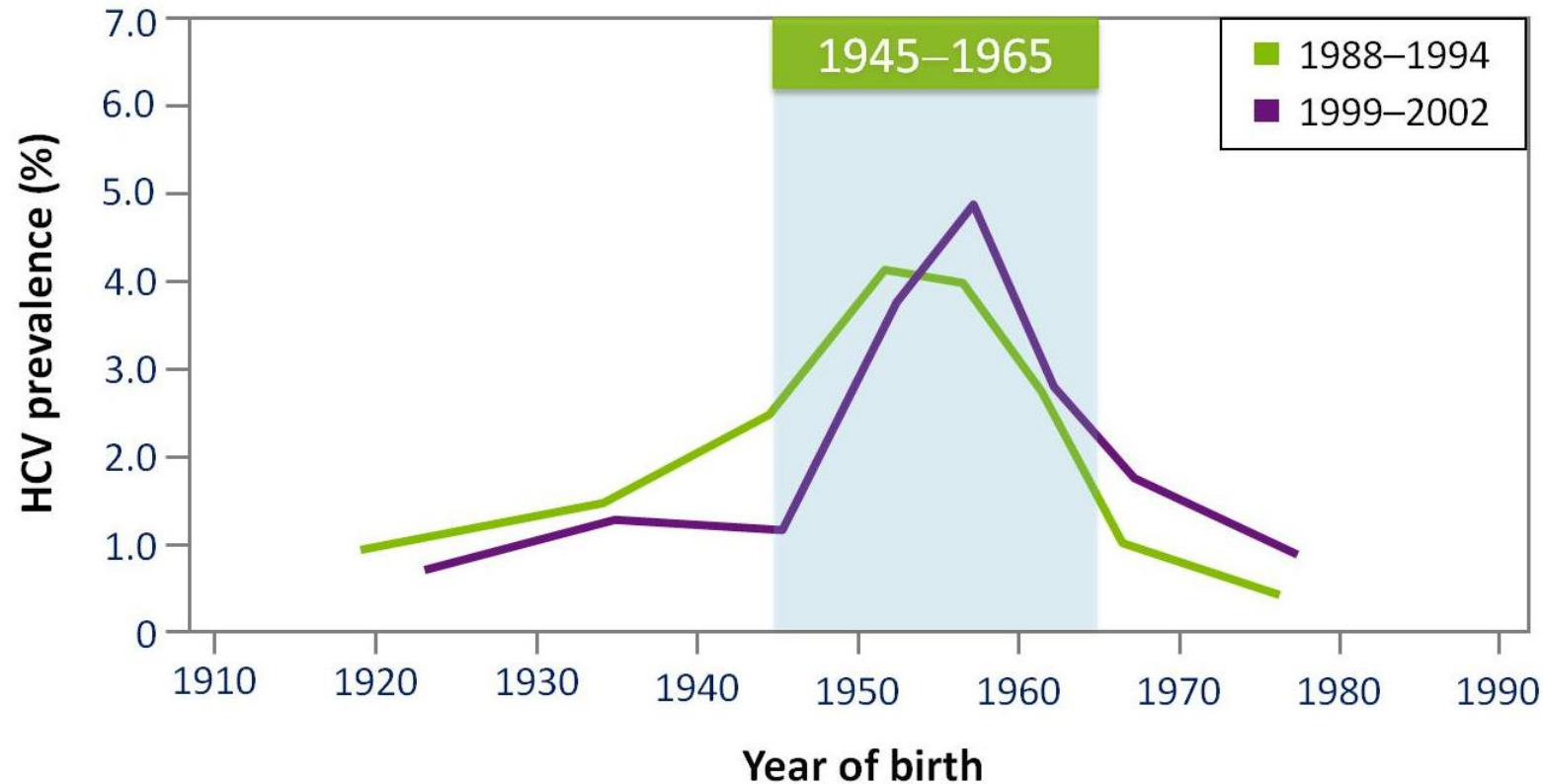
Recommandations du Center of Disease Control (USA) dans le dépistage du HCV

Tester, une fois, toute personne
née entre 1945 et 1965 !!!

USA: Prevalence de Ac HCV en fonction de l'année de naissance

Baby Boomers:

In the US, adults born between 1945 and 1965 are **5 times** more likely to have HCV



Qui dépister en priorité?

- **Adultes nés entre 1945-1965 devraient être testés 1X**
- Toxicomanes
- Patients HIV
- Hémodialysés
- Transfusés ou transplantés avant 1992
- Patients ayant reçu des facteurs de coagulation avant 1987
- Transaminases perturbées de façon persistante
- Personnes avec piercings, scarification ou tatouage, réalisés dans des conditions d'hygiène suboptimale
- Enfants nés de mères HCV positives
- Prisonniers
- Travailleurs de la santé avec ATCD de piqûre accidentelle

Hépatite B

Réactivation HBV

- Chimiothérapie
- Immunosuppression (maladies rhumatologiques, Crohn, maladies dermatologiques, neurologiques, hématologiques,...)

Risques de la réactivation

- Hépatite aiguë; décompensation hépatique
- Retard dans le programme de chimiothérapie en raison de l'élévation des transaminases

Deux grandes catégories de patients

- Porteur de hépatite B:
AgHBs+ (quel que soit le niveau de virémie initiale)
- Personnes guéries de l'hépatite B
AgHBs-, AcHBc+, AcHBs +/-
(AcHBc +: au moins 3% de la population aux USA)

Influence de la médication
immunosuppressive

Haut risque de
réactivation > 10%

Risque modéré: 1-10%

Risque faible <1%

	AgHBs +	AgHBs-, AcHBC +
Déplétion en lymphocytes B: rituximab, natalizumab, alemtuzumab	<u>HAUT risque</u>	<u>HAUT risque</u>
Cortico hautes doses (>20mg)	HAUT risque	Modéré
Antracyclines (doxorubicine, épirubicine)	HAUT risque	Modéré
Anti-TNF (sauf etanercept)	HAUT risque	Modéré
Traitement local pour HCC (TACE)	HAUT risque	
Chimiothérapie systémique	Modéré	Modéré
Etanercept	Modéré	
Anticytokines (abatacept, ustekinumab, vedolizumab)	Modéré	Modéré
Cyclosporine	Modéré	Modéré
Tyrosine kinase inhibiteurs	Modéré	Modéré
Bortézomib	Modéré	Modéré
Corticoïdes dose modérée (10-20mg)	Modéré	Faible

Faible risque de réactivation <1%

- Azathioprine, 6-Mercaptopurine (aucun cas décrits)
- Methotrexate (3 cas décrits, mal documentés)
- Cortico intra-articulaire
- (Cortico <1 semaine)
- Cortico (low dose)

Traitement antiviral non nécessaire; monitoring non obligatoire
(Loomba: Gastroenterology 2017)

Cortico low dose: prednisone <10 mg; dose modérée: 10-20 mg; haute dose > 20 mg

EASL guidelines 2017

Patient AgHBs + et devant recevoir chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur

- **TOUS les Patients AgHBs +** doivent recevoir traitement prophylactique pendant toute la durée de la chimiothérapie/immunosuppression (et ce quel que soit le niveau du DNA viral)
- Traitement prophylactique par lamivudine (B1) ou ténofovir/entécavir (C1)

Quel antiviral?

- Si critères de remboursement de traitement de hépatite B active: Entécavir, ténofovir
- Si en dehors des critères de remboursement (la plupart des cas): Zeffix non remboursé (73 Euros pour une boîte de 3 mois)

EASL guidelines 2017

Patient AgHBs -, AcHBc + et devant recevoir chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur avec risque modéré

Traitement en cas de réactivation virale et non prophylactique

Tester AgHBs (ou DNA viral)

- si réactivation virale: à traiter avant élévation des transaminases
- Fréquence des tests: tous les 1 à 3 mois, dépendant du type d'immunosuppression

Au cas par cas: traitement prophylactique d'emblée (mauvaise compliance; suivi difficile au long cours; effet inconnu de nouveaux immunosuppresseurs sur le virus B)

Qui dépister?

Qui dépister? Opinion de l'ASCO: risk-adaptative strategy (2015)

- Doivent être screenés: deux catégories
- Patients recevant traitement par anti-CD20
- Patients avec facteurs de risque pour HBV
 - Personnes nées dans région prévalence HBV >2% (Afrique, Asie, Amérique du Sud, Europe de l'Est sauf Hongrie, Europe de l'Ouest: Espagne)
 - Personnes vivant avec HBV+
 - HIV+
 - Toxicomanes
 - MSM

Qui dépister? Opinion de l'ASCO: risk-adaptative strategy (2015)

- Doivent être screenés: deux catégories
- Patients recevant traitement par anti-CD20
- Patients avec facteurs de risque pour HBV
 - Personnes nées dans région prévalence HBV >2% (Afrique, Asie, Amérique du Sud, Europe de l'Est sauf Hongrie, Europe de l'Ouest: Espagne)
 - Personnes vivant avec HBV+
 - HIV+
 - Toxicomanes
 - MSM

A noter: <60% des HBV ont des facteurs de risques évidents
et 65% n'ont pas connaissance de leur infection

EASL guidelines 2017

J Hepatol 2017; 67: 370-398

- Tous les patients devant être traités par chimiothérapie ou immunosuppresseurs doivent être testés pour l'AgHBs, l'AcHBc et l'AcHBs (A1)
- Vaccination hautement recommandée si patient séronégatif (A1)

Hépatite E

- Actuellement, la plus fréquente des hépatites aiguës dans nos régions (2-3 x plus fréquent que hépatite A)
- Paradoxalement: la plus méconnue du grand public et des médecins

En France

- 745 cas par an d'hépatite A
- 1800 cas par an d'hépatite E
 - 99% acquis en France
 - pratiquement toujours génotype 3 (rarement génotype 4)

Hépatite E: différents génotypes

Génotypes 1 et 2

- **Pays en développement**
- Epidémie
- Hépatite aiguë touchant des milliers de personnes
- Evolution le plus souvent bénigne sauf chez femmes enceintes (25% mortalité) et patients cirrhotiques
- Pas de passage à chronicité
- Ne touchent que **l'homme**

Génotypes 3 et 4

- **Nos régions**
- Endémie
- Hépatite la plupart du temps asymptomatique
- Evolution le plus souvent bénigne sauf si hépatopathie sous-jacente; pas de mortalité observée chez femmes enceintes
- Rare passage à chronicité chez immunodéprimés
- Zoonose (**porc**)

Hépatite E: Evolution

```
graph TD; A[Hépatite E: Evolution] --> B[Hépatite aiguë (5%)]; A --> C[Asymptomatique (95%)]; B --> D[Rarement hépatite fulminante]; B --> E[Rémission spontanée]; D --> F["= 10% des hépatites fulminantes en Allemagne"]; E --> G["Plus dangereuse chez cirrhotiques décompensés"]; E --> H["Pas de surmortalité chez femme enceinte avec génotype rencontré dans nos régions"];
```

Hépatite aiguë
(5%)

Asymptomatique (95%)

Rarement
hépatite
fulminante

*= 10% des
hépatites
fulminantes en
Allemagne*

Rémission spontanée

*Plus dangereuse chez
cirrhotiques
décompensés*

*Pas de surmortalité chez
femme enceinte avec
génotype rencontré dans
nos régions*

Séroprévalence

(présence des **anticorps** dans le sang, témoignant d'une infection passée)

- Sud ouest de France: 3-4%
- Abruzzes; Pologne: 50%

=> Hépatite asymptomatique nettement plus fréquente que ce que l'on croit

Prévalence de infection actuelle, avec **virémie positive**, chez **donneurs de sang**

- Donneurs de sang écossais avec virémie + pour hépatite E: 1 / 2481
- Donneurs de sang hollandais: virémie + : 1 / 600

=> Risque non négligeable de transmission par transfusion sanguine

Etude Belge

Peeters M, et BASL J Hepatol 2023; 78: 67-77

274 pts avec hépatite E en Belgique entre 2010 et 2018

- **Manifestations extrahépatiques:** 23 pts (8%) dont 17 pts avec manifestations neurologiques (23% Guillain Barré, 12% Parsonnage-Turner, 6% Miller-Fischer syndrome, 41% polyradiculopathie)
- **Infection chronique** 13 pts (27% **chez les immunodéprimés**)
- Décès 2,2%

Atteinte du plexus brachial (Parsonage-Turner)

- En Europe, 10% sont causées par le virus E
- Génotype 3; chez immunocompétents
- Par rapport aux Parsonage-Turner non liés à Hépatite E: plus souvent bilatérales; algies plus prononcées; plus souvent associées à une atteinte extrabrachiale (souvent le nerf phrénique)
- Association Parsonage-Turner et altération des tests hépatiques: forte présomption de hépatite E

Guillain- Barré

- 1 cas de Guillain Barré dans les suites d'une hépatite E (*JP Loly,..., and J Delwaide: World J Gastroenterol 2009*)
- Etude rétrospective à Leuven (*Stevens O et al: JAMA Neurol 2017*)
- 73 pts avec Guillain-Barré: 6% liés à hépatite E

Miller Fischer syndrome

Triade

Ataxie à la marche

Aréflexie

Ophtalmoplégie



right gaze



straight ahead gaze



left gaze



Encéphalite/myélite

- 12 case reports
- Dont 5 chez des immunodéprimés
- Pronostic péjoratif avec fréquemment séquelles neurologiques et 2 décès

Manifestations extrahépatiques du virus E

Organ system	Clinical syndrome	Notes
Neurological	• Neuralgic amyotrophy* • Guillain–Barré syndrome* • Meningoencephalitis* • Mononeuritis multiplex • Myositis • Bell's palsy, vestibular neuritis and peripheral neuropathy	• ~150 cases of neurological injury (in HEV GT 3); mainly Europe • Most (>90%) cases in the immunocompetent
Renal*	• Membranoproliferative and membranous glomerulonephritis • IgA nephropathy	• Mainly immunosuppressed GT 3-infected patients • Renal function improves and proteinuria levels decrease following HEV clearance
Haematological	• Thrombocytopenia • Monoclonal immunoglobulin • Cryoglobulinaemia • Aplastic anaemia[†] • Haemolytic anaemia[†]	• Mild thrombocytopenia is common; occasionally severe • Reported in 25% of cases of acute HEV in UK study • Occurs mainly in association with renal disease
Other	• Acute pancreatitis • Arthritis[†] • Myocarditis[†] • Autoimmune thyroiditis[†]	• 55 cases worldwide. HEV GT 1 only; usually mild

*There is good evidence to support a causal role for HEV and these associated conditions. For the other extrahepatic manifestations, causality remains to be established; [†]Case reports only

EASL CPG HEV. J Hepatol 2018;doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005 [Epub ahead of print]

HEV et immunosuppression

- Persistance de virémie >3-6 mois
- Chez transplantés, HIV, greffés de moëlle ou cellules souches, sous immunosuppresseurs
- Altération modérée des transaminases
- Ac IgM et IgG parfois négatifs -> faire PCR pour diagnostic

Traitement

- Dans la plupart des cas: **pas de traitement** (guérison spontanée)
- Ribavirine si hépatite E chronique (remboursée en cas de transplantation d'organe ou de traitement pour affection maligne)

Prévention

- 70% des cochons ont des Ac anti HEV + (1)
- Donc risque considérable que des porcs RNA + arrivent à l'abattoir et entrent dans la chaîne alimentaire
- Le foie de porc et le sang ont le plus de risque de contenir du RNA; beaucoup moins le muscle (pas de réplication virale dans le muscle)

Evaluation de présence du RNA Virus E dans la viande de porc vendue en Belgique en grande surface

Table 1

Description of the five categories used to assign pork/wild boar meat products based on the production process. Examples for each category as well as the percentage of products belonging to each category are given.

Category	Description	Examples
Cat1	Raw RTE	Minced pork meat used as a spread on sandwiches
Cat2	Raw, intended to be heated by the consumer ('ready to heat')	Pork chops, sausage, cordon bleu and bacon
Cat3	RTE, which has undergone an extensive preservation step such as fermentation, smoking, acidification and/or drying and has not been heated to a high temperature (>72 °C) during production. Does not require any re-heating by the consumer	Salami, chorizo, dried sausages and dried ham
Cat4	RTE, which has been heated (>72 °C), without a preservation step as defined in Cat3. Does not require any re-heating by the consumer	Cooked bacon, cooked ham, meat salad spread, ham sausage and pork liver pâté
Cat5	Food products heated to some extent by the producer and intended to be reheated by the consumer	Blood sausage, cooked meatballs in tomato sauce, lasagna Bolognese and hotdog sausages

- En Belgique, évaluation des pâtés de foie, des saucisses sèches crues, des jambons crus
- 65% des pâtés de foie étaient HEVRNA+ et 15% des jambons crus; 0% des saucisses sèches crues (mais positivité de 0 à 20% dans d'autres études européennes)
- A noter: les méthodes moléculaires ne peuvent différencier les RNA infectieux et les particules virales endommagées

Prévention

- Banque de sang: dépistage systématique des donneurs?
- Eviter de consommer viande de porc (sanglier, cerf) mal cuite *si immunodéprimé*; pas de recommandation *chez individu normal*
- Transmission sexuelle décrite chez MSM
- Stricte hygiène des mains si contact avec individu contaminé (pas de données sur lait maternel, sueur, sperme, salive)

En conclusion

- Rechercher hépatite E n'est plus un geste de seconde intention
- A rechercher dans
 - hépatite aiguë
 - Exacerbation brutale d'une maladie hépatique chronique
 - Chez immunodéprimé si altération des tests hépatiques
 - Parsonage Turner; Guillain-Barré, Miller-Fischer même sans altération des tests hépatiques
- Discuter ribavirine chez immunodéprimés infectés