

L'actuelle épidémie d'hépatite A

Prof. Anne Marie ROQUE-AFONSO

Virologie, HUPS, INSERM 1193 - CNR Hépatite A&E

Hôpital Paul Brousse, Villejuif

anne-marie.roque@aphp.fr

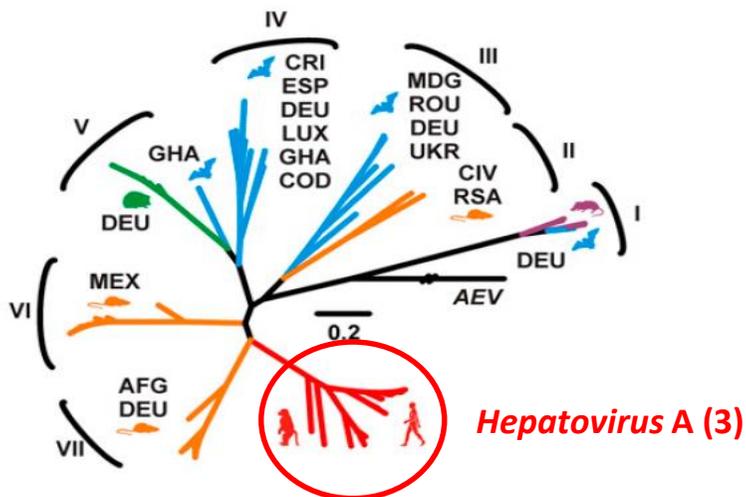
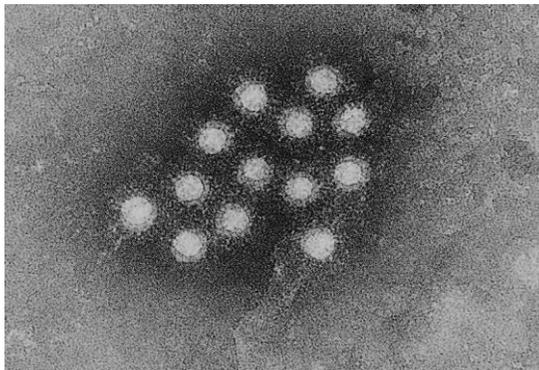
Liens d'intérêt

- Expertises, conférences, actions de formation: Gilead Sciences, Roche Diagnostics, Abbvie, Beckman, Abbott Molecular, MSD, LFB
- Prise en charge congrès: Gilead Sciences, Roche Diagnostics, Beckman, MSD, Hologic

Le virus de l'hépatite A

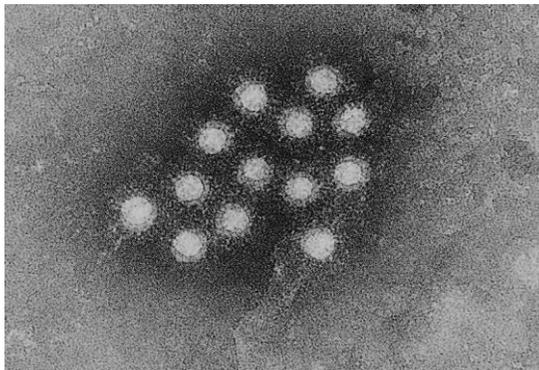
Virus nu à transmission entérique

Famille des *Picornaviridae* (1, 2)



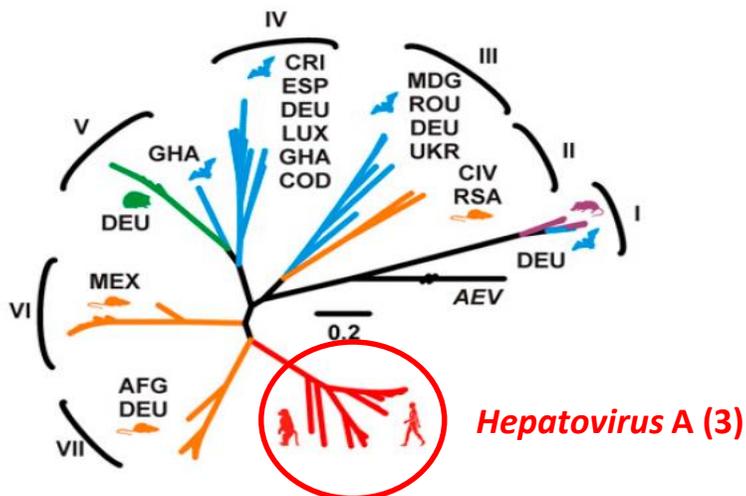
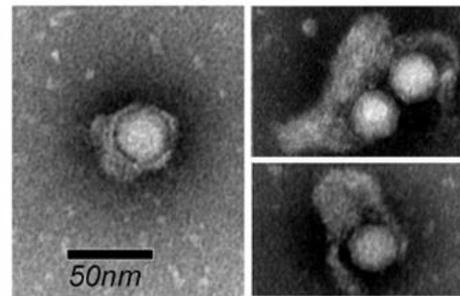
Le virus de l'hépatite A

Virus nu à transmission entérique
Famille des *Picornaviridae* (1, 2)



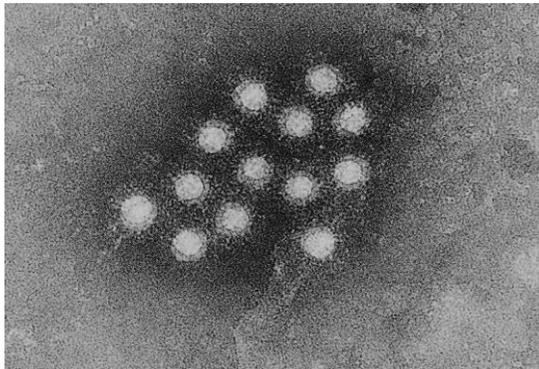
Un cycle viral non lytique: relargage des virions via la machinerie exosomale (4)

eHAV



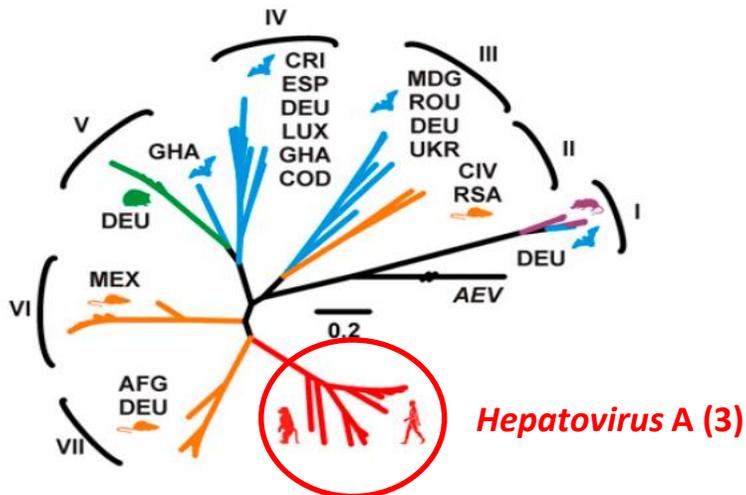
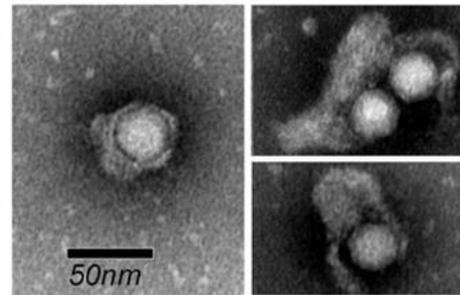
Le virus de l'hépatite A

Virus nu à transmission entérique
Famille des *Picornaviridae* (1, 2)

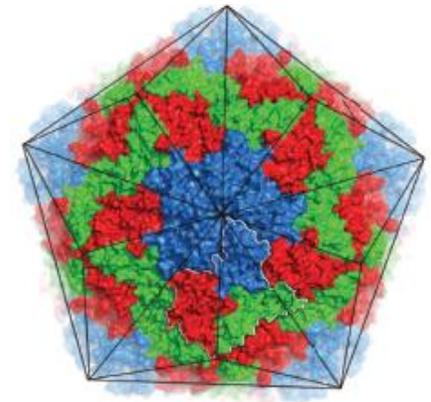


Un cycle viral non lytique: relargage des virions via la machinerie exosomale (4)

eHAV



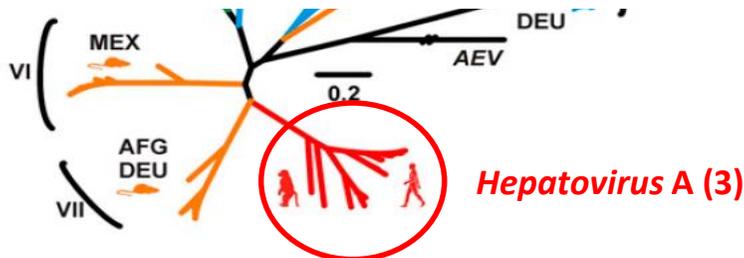
Une capside très résistante (5)



Le virus de l'hépatite A

Virus nu à transmission entérique
Famille des *Picornaviridae* (1, 2)

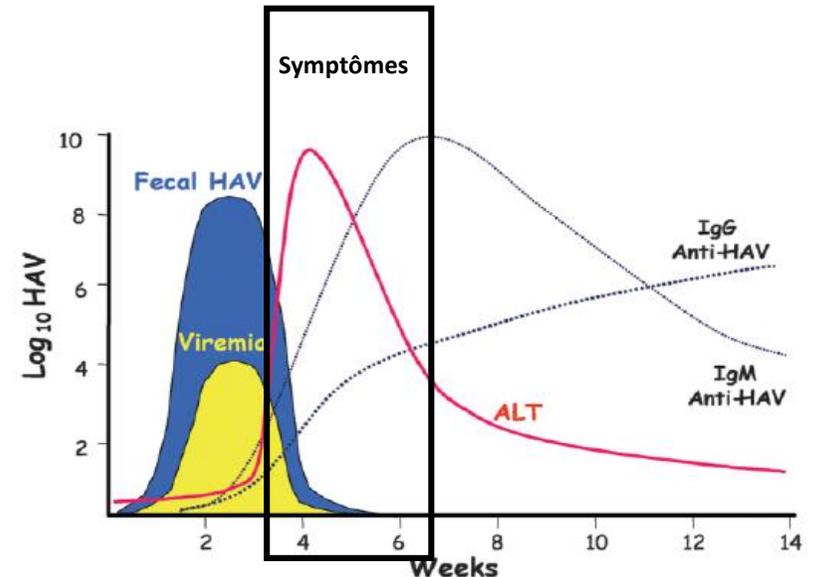
Un cycle viral non lytique: relargage des virions via la machinerie exosomale (4)



**Grande conservation antigénique:
un seul sérotype**

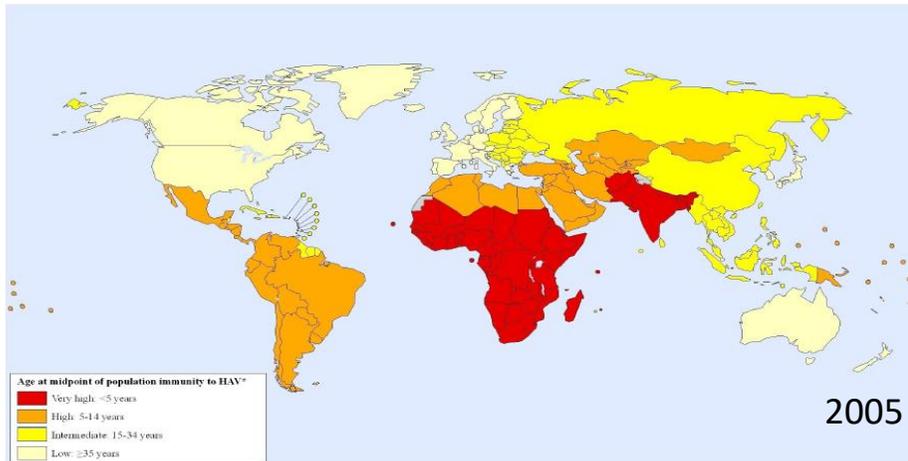
Hépatite A: clinique

- Incubation 2-6 semaines
- Symptômes < 20% avant 5 ans
- Symptômes > 75% après 14 ans
- Diagnostic: IgM anti-VHA
 - présentes dès le début de l'ictère
 - Excellente VPP en cas de symptômes aigus
 - persistent > 6 mois
 - **Hors période épidémique >25% des IgM+ ne sont pas des hépatites aigues**
- Pas de formes chroniques
- Formes prolongées ou à rechute 4-20% : travaux anciens
- Hépatite Fulminante: <0.1% des cas mais >1% après 50 ans ⇒ Mortalité 0.3- 1%



Epidémiologie du VHA

Distribution liée aux Facteurs socio-économiques

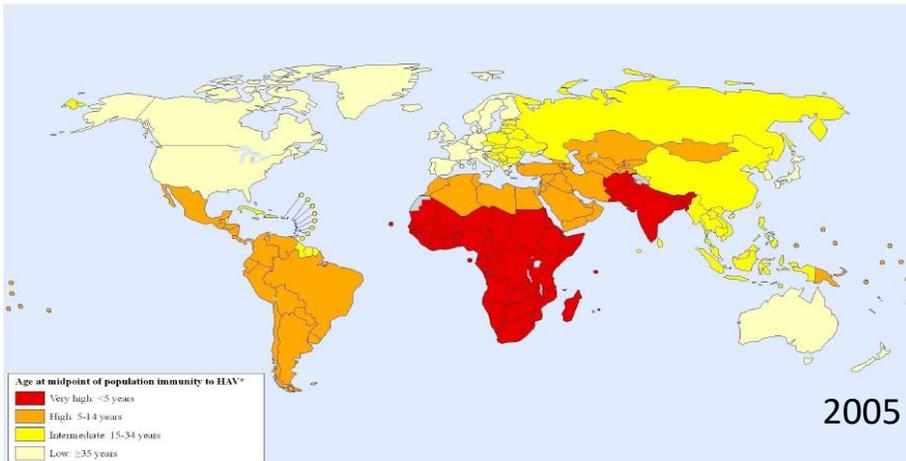


Transmission féco-orale



Epidémiologie du VHA

Distribution liée aux Facteurs socio-économiques



Zones d'endémie

Elevée

- Hygiène précaire
- >90% de prévalence à 10 ans
- Épidémies rares

Intermédiaire

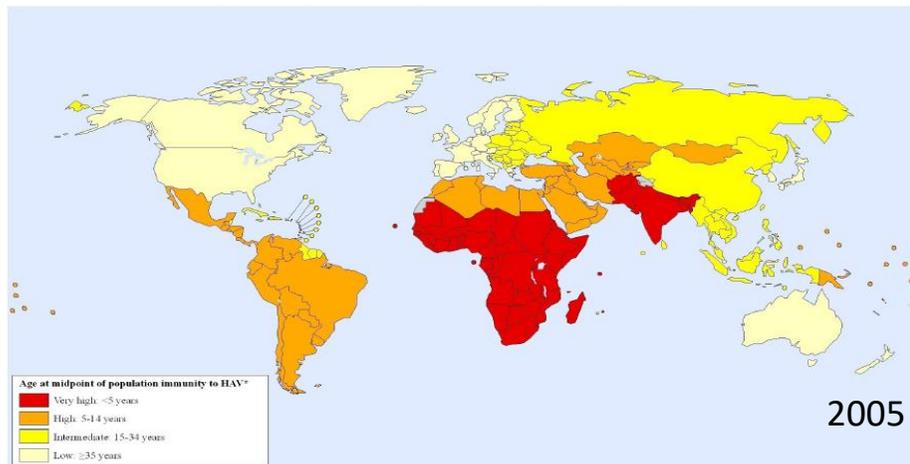
- Economies en transition
- % variables d'adolescents et d'adultes non immunisés
- Épidémies parfois massives, en population générale

Faible

- Groupes à risque
- Transmission en population générale limitée par les standards d'hygiène

Epidémiologie du VHA

Distribution liée aux Facteurs socio-économiques



Les zones d'endémie évoluent

Elevée



Amélioration socio-économique et
Réduction de la taille des familles

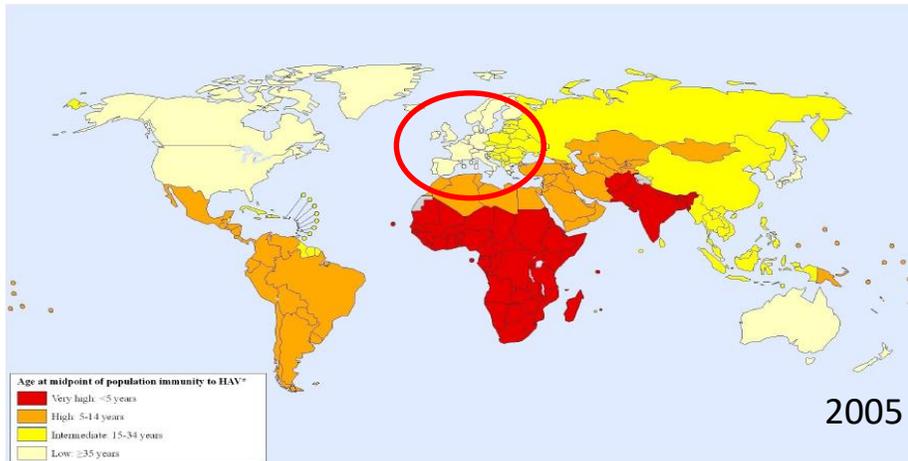
Intermédiaire

Augmentation paradoxale de la
morbidité:
126 millions de cas /30-35000 décès
en 2015

L'OMS recommande la vaccination universelle
des enfants 1-2 ans : 16 Pays en 2016

Epidémiologie du VHA

Distribution liée aux Facteurs socio-économiques



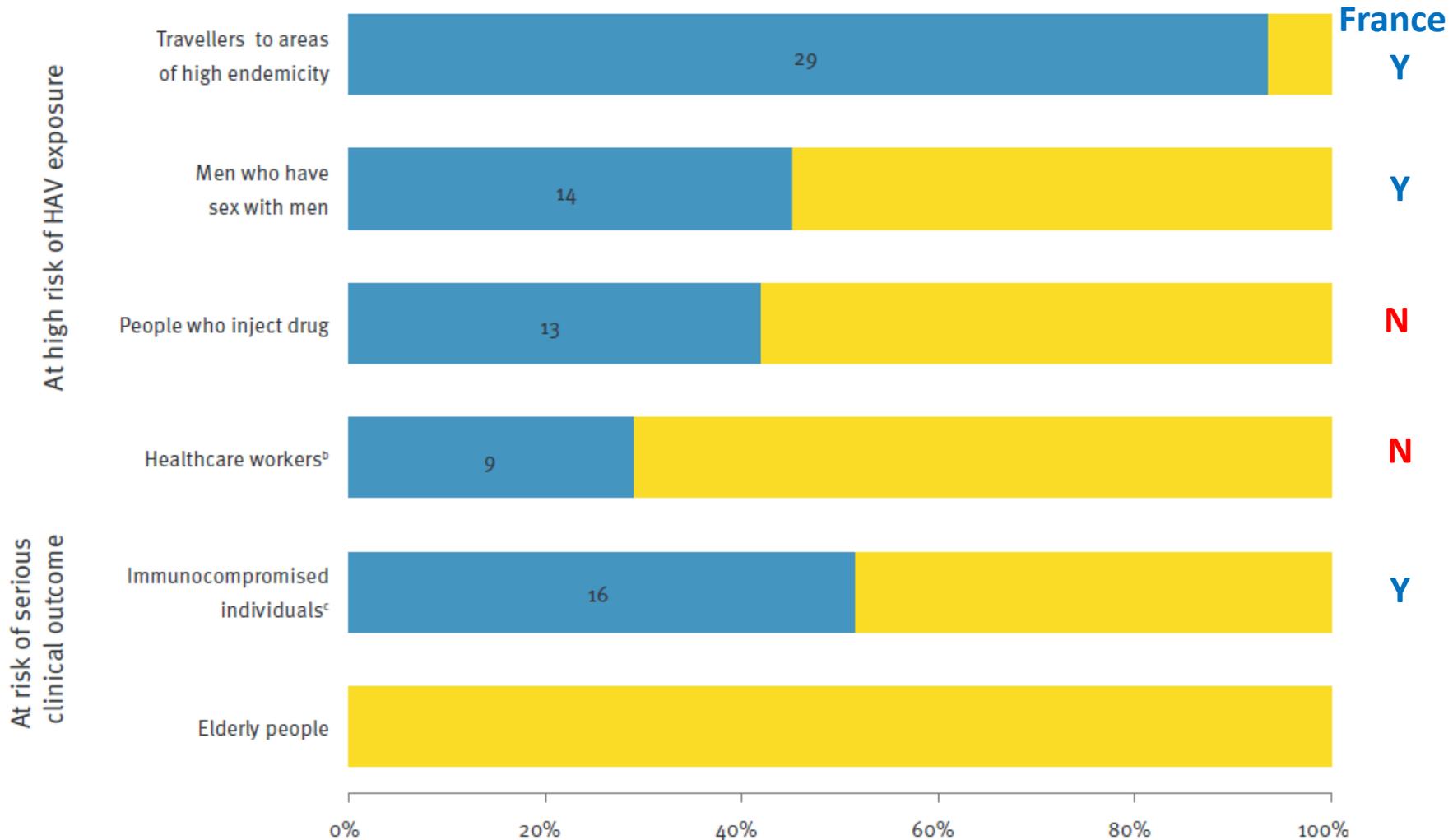
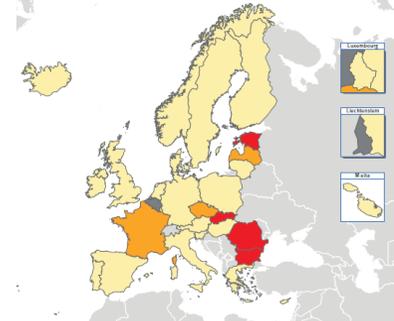
L'Europe est une zone de très faible endémicité:

Incidence <3/100000 ha (1)

Groupes à risque : voyageurs, communautés: précaires, toxicomanes, HSH

⇒ **recommandations vaccinales**

Recommandations vaccinales en Europe



Recommandations vaccinales en France

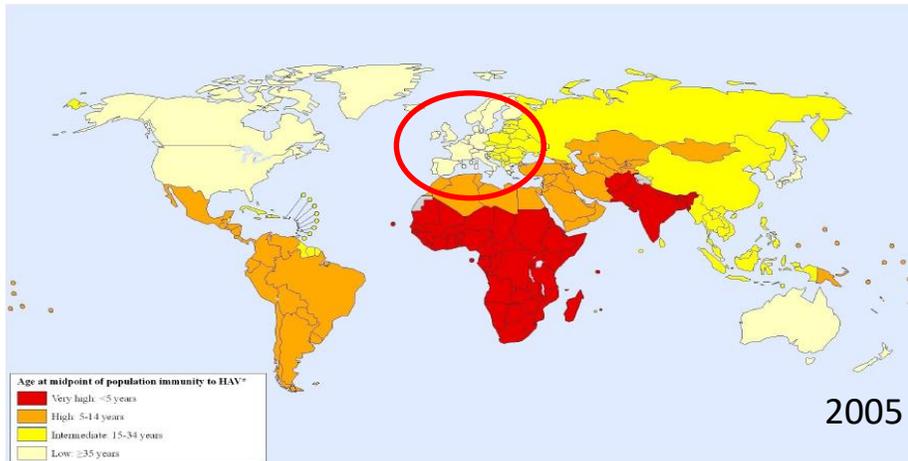
Contexte	Personnes ciblées
Risque accru d'infection	Risque professionnel <ul style="list-style-type: none">• Personnels s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté• Personnels des structures collectives de garde pour personnes handicapées• Personnels de traitement des eaux usées Comportement ou mode de vie <ul style="list-style-type: none">• Adultes non immunisés et enfants de plus d'1 an voyageant en zones d'endémie• Enfants à partir de l'âge d'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 hépato-biliaires chroniques
Post-exposition	<ul style="list-style-type: none">• Entourage familial d'un cas• Communauté à risque en contexte épidémique

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 d'1 an voyageant en zones d'endémie• Enfants à partir de l'âge d'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 hépato-biliaires chroniques
Post-exposition	<ul style="list-style-type: none">• Entourage familial d'un cas• Communauté à risque en contexte épidémique

Epidémiologie du VHA

Distribution liée aux Facteurs socio-économiques



L'Europe est une zone de très faible endémicité:

Incidence <3/100000 ha (1)

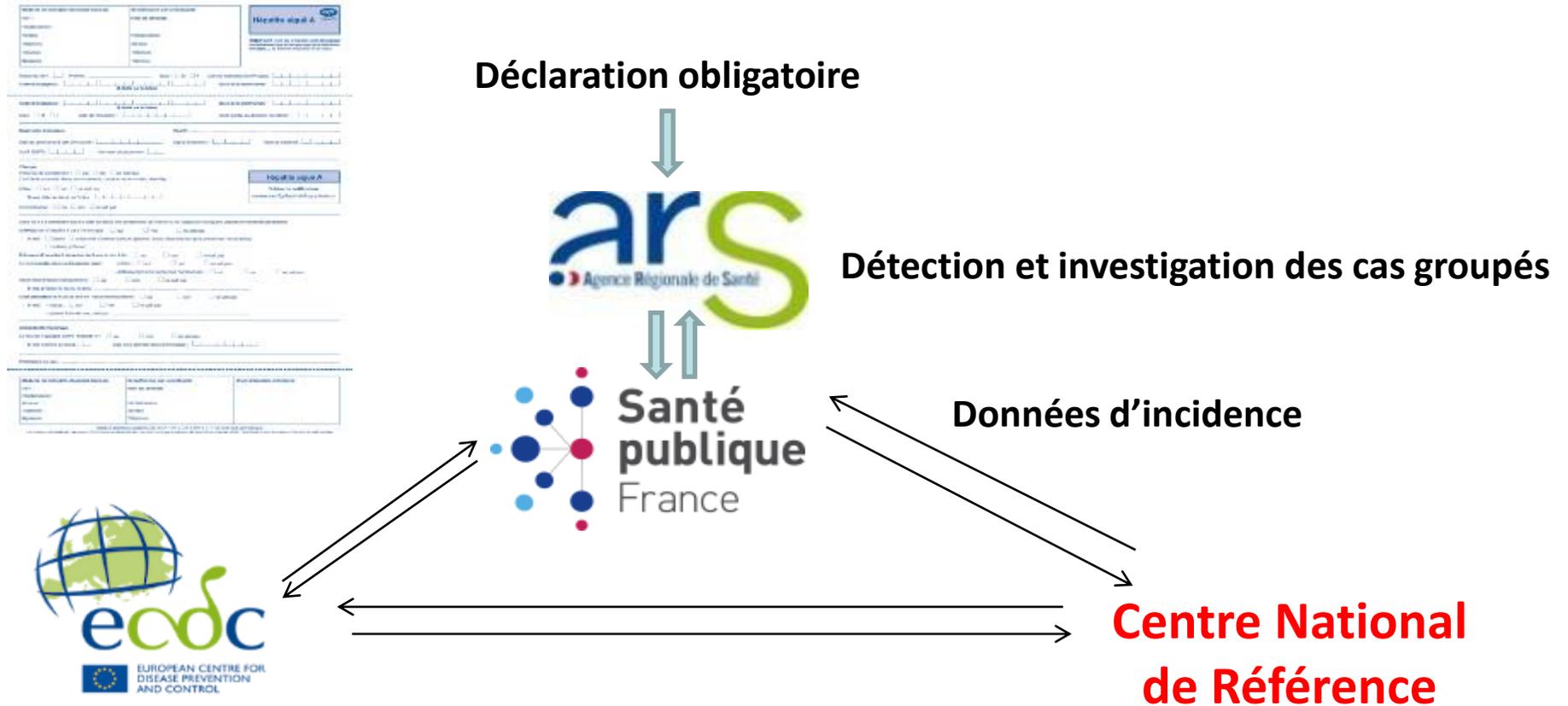
Groupes à risque : voyageurs, communautés: précaires, toxicomanes, HSH

⇒ **recommandations vaccinales**

Risque épidémique potentiel

- Alimentaire
- **À partir d'un groupe à risque insuffisamment immunisé**

Surveillance de l'hépatite A en France

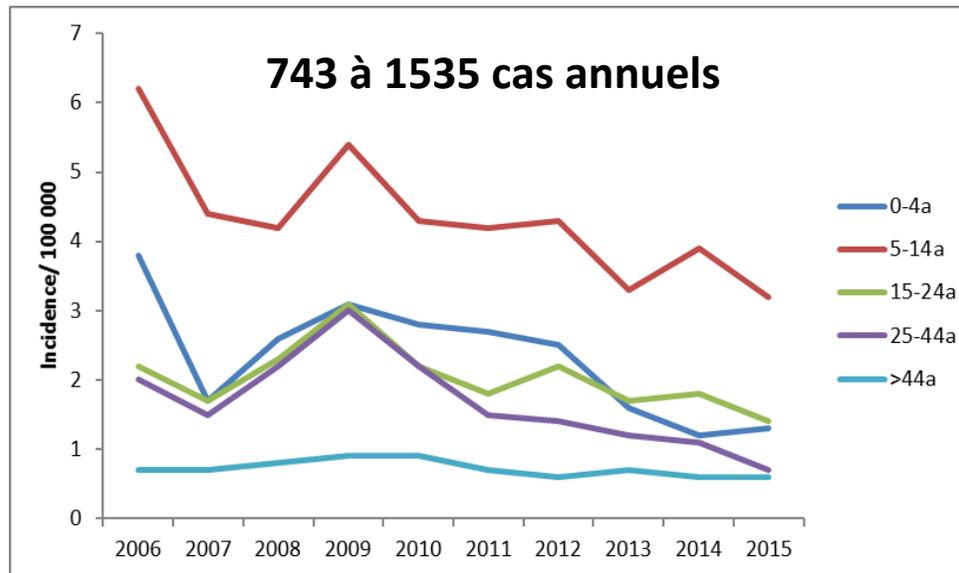


- Incidence et investigation des cas transfrontaliers
- Observatoires des souches: HAVnet

- Investigation des cas groupés
- Observatoire des souches

La France est un pays de très faible endémie

- 74% des sujets < 50 ans ne sont pas immunisés (données 2009-2010) (1)
- Déclaration Obligatoire depuis 2006: Incidence <2/100 000 ha (2)



- Estimations annuelles sur bases de données - période 2008-2013 (3)
 - Infections : 16 426 (12 658-21 384)
 - Hospitalisations : 1567 (1130-2162) et Décès : 30 (24-37)

Alerte ECDC fin 2016



RAPID RISK ASSESSMENT

**Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA
mostly affecting men who have sex with
men**

United Kingdom : occurrence of clusters of HAV with identical viral RNA sequence

Netherlands: HAV cases in MSM associated with Europride, Amsterdam 2016

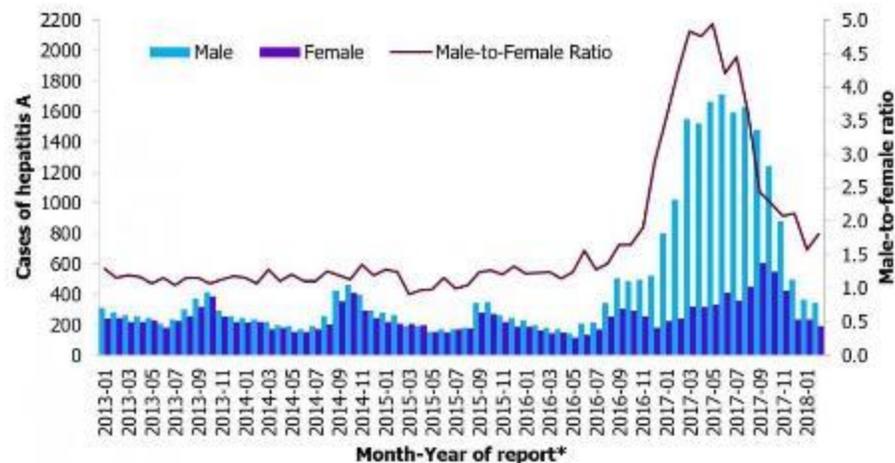
Séquences virales transmises aux pays membres via HAVnet:

Génotype IA: RIVM HAV16-090 (Europride), VRD_521-2016 (UK travel to Spain) et V16-25801

2017: Une épidémie qui a touché 21 pays de la région EU/EEA

Entre Jan. 2017 et Fev. 2018 : 17 210 cas

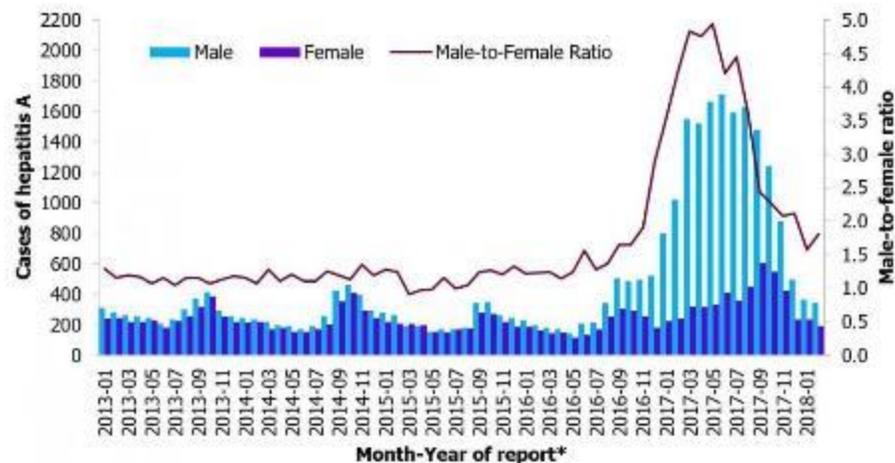
Distribution of HAV cases by gender and male-to-female ratio, Jan 2012 - Mar 2018



2017: Une épidémie qui a touché 21 pays de la région EU/EEA

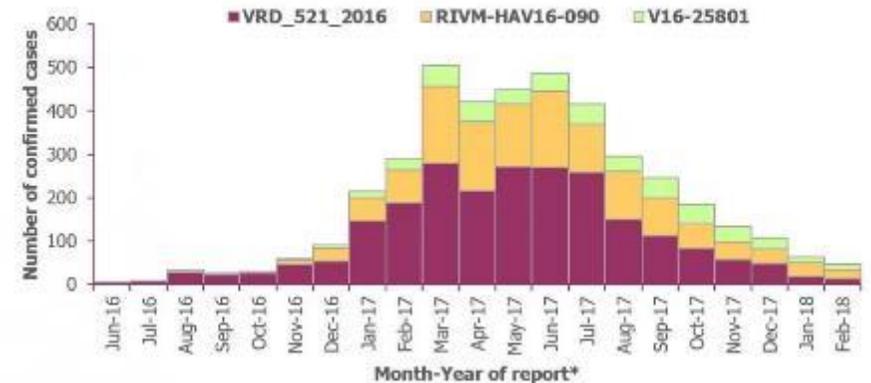
Entre Jan. 2017 et Fev. 2018 : 17 210 cas

Distribution of HAV cases by gender and male-to-female ratio, Jan 2012 - Mar 2018



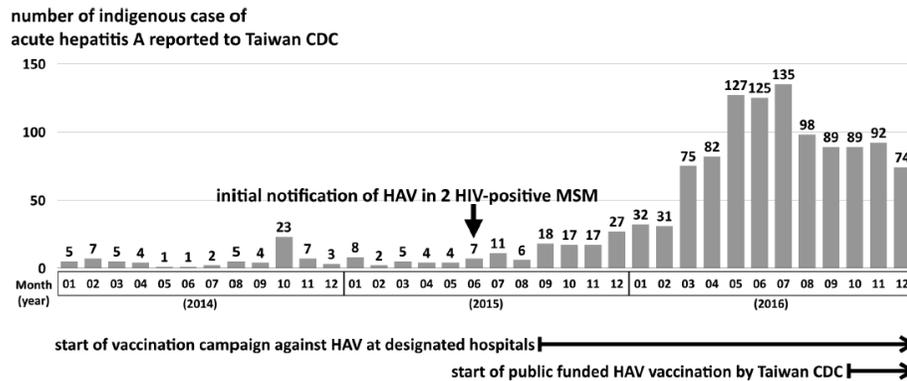
4 742 (28%) confirmés par séquençage

84% étaient infectés par l'une des 3 souches épidémiques



Rôle des voyage internationaux et des événements “gays”

Taiwan 2015-2016



Depuis 2015 >1000 cas autochtones

>70% chez HSH

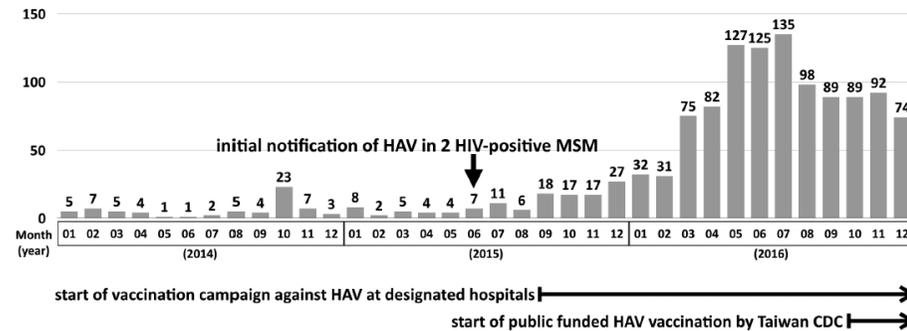
60% VIH+

>60% avec syphilis ou gonocoque

Rôle des voyage internationaux et des événements “gays”

Taiwan 2015-2016

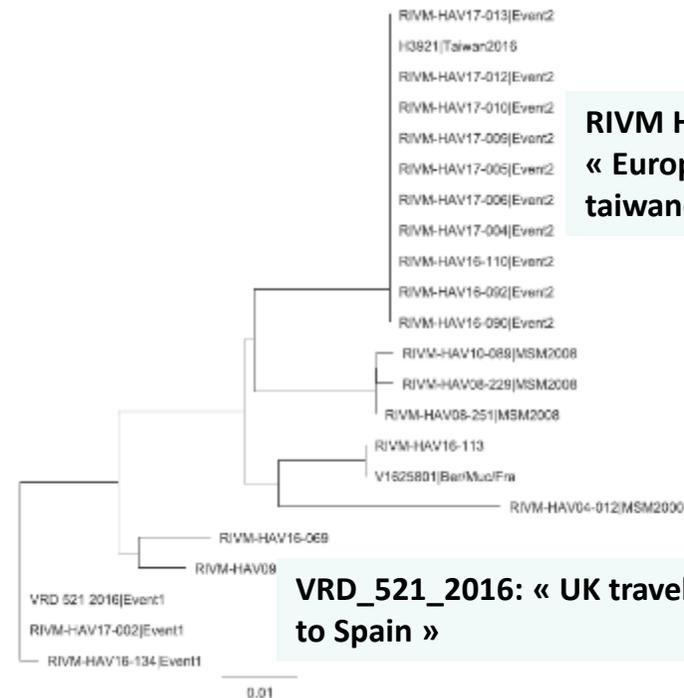
number of indigenous case of acute hepatitis A reported to Taiwan CDC



Depuis 2015 >1000 cas autochtones
 >70% chez HSH
 60% VIH+
 >60% avec syphilis ou gonocoque

Chen J Infect Dis 2017

Europride 2016



Netherland cases: Freidl, EuroSurveill 2017

L'hépatite A chez les HSH

- Epidémies rapportées depuis les années 80: souvent monophylétiques et difficiles à contenir (4 ans !)
- Facteurs de risque identifiés par des études cas-contrôle
 - Sexe anonyme, sexe en groupe, pratiques oro et digito-anales, fréquentation de saunas “gays” et darkroom
- Estimation du R0 : 1.71–3.67
- Estimation du seuil d'immunisation nécessaire : ~70%

⇒ Vaccination ciblée

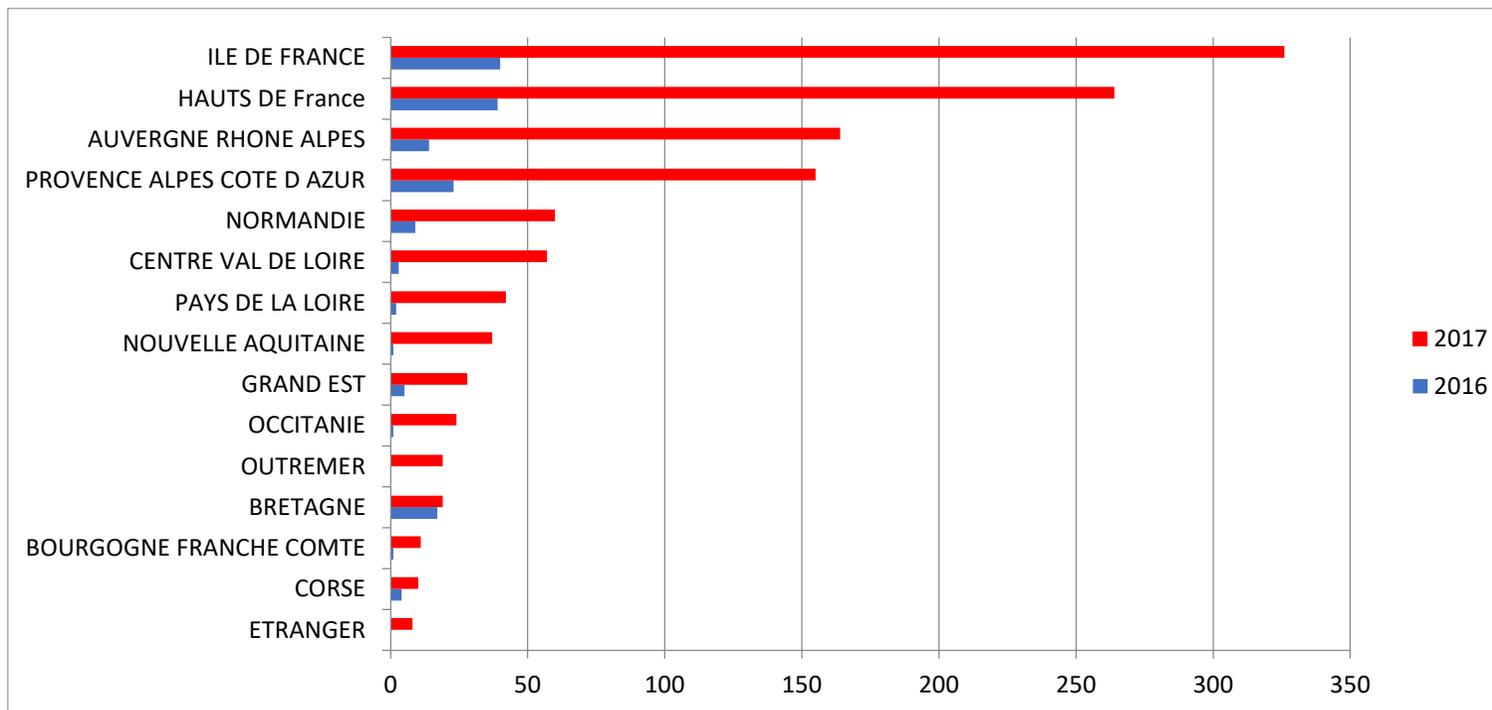
- Infection VIH fréquente: 15-60%
 - Sans sévérité accrue mais excrétion prolongée
 - Autres IST +++

⇒ Dépistage systématique

La situation française

3400 cas déclarés en 2017

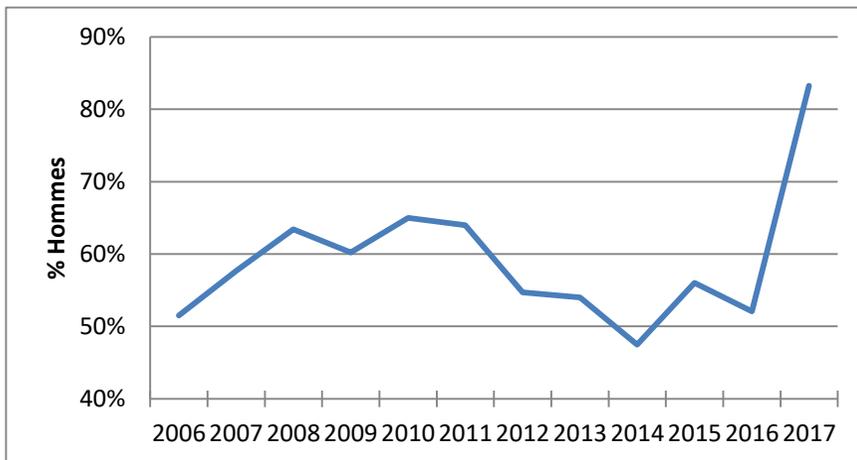
1224 cas confirmés au CNR vs. 173 en 2016



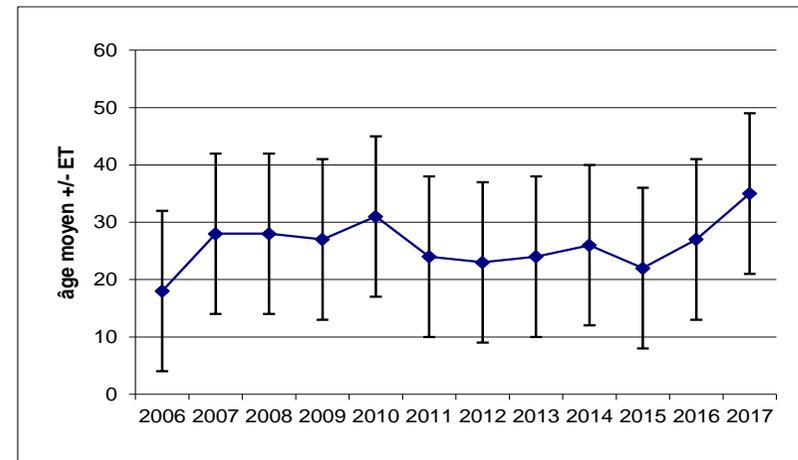
(données CNR)

La situation Française

% d'Hommes parmi les infections confirmées



Age moyen des patients avec infection confirmée

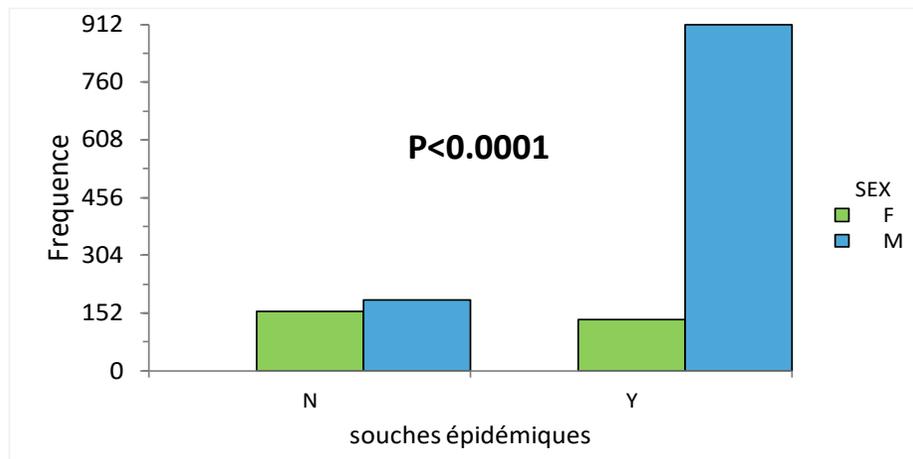


**% de cas hospitalisés
52% en 2017 vs. 43% sur 2006-2015**

(données CNR)

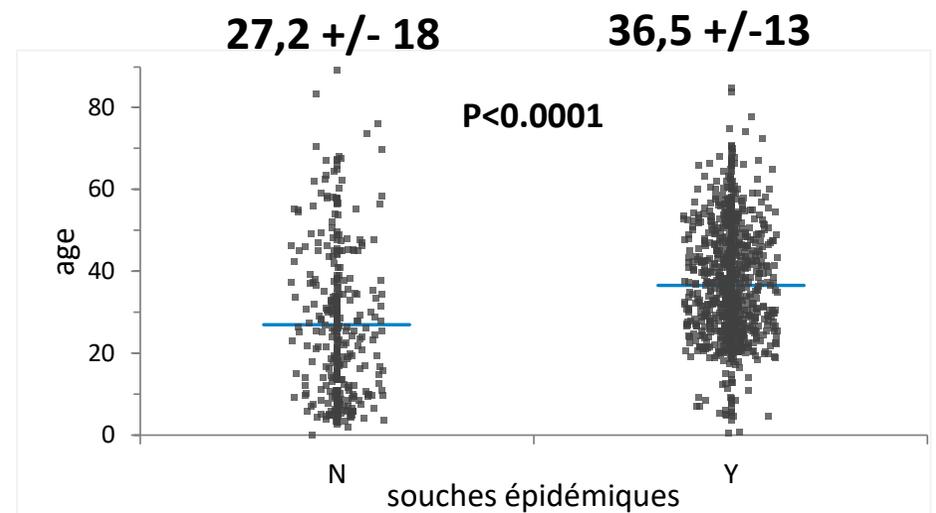
Souches non épidémiques vs souches « HSH » en 2017

Sexe



ratio H/F: 1,5 vs 6,7

Age



Souches HSH : des hommes, plus âgés

Souches non HSH: caractéristiques similaires aux autres années

Impact en transfusion

Le DGV VHA est pratiqué pour la qualification du plasma destiné au fractionnement

Impact en transfusion

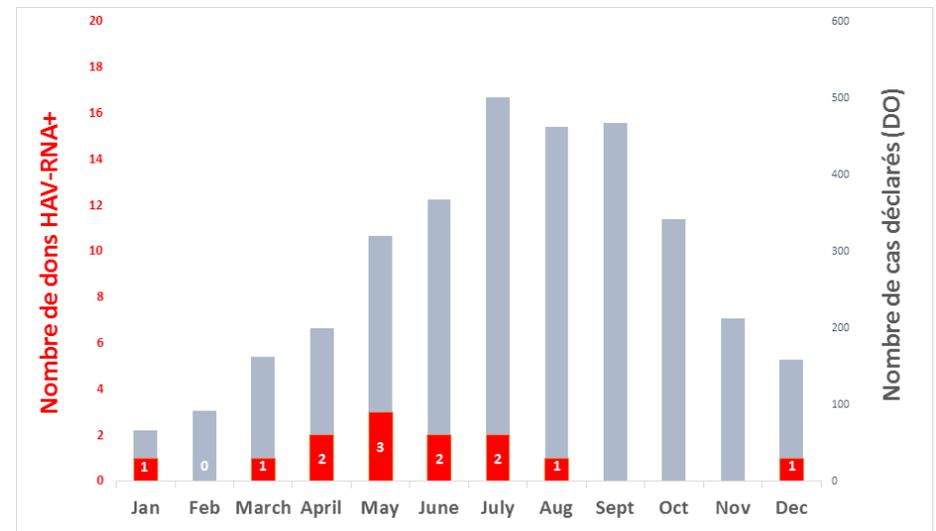
Le DGV VHA est pratiqué pour la qualification du plasma destiné au fractionnement

↑ Fréquence des dons positifs 2015-2016 vs. 2017

- 5 ⇒ 13 : $0,85/10^6$ ⇒ $4,4/10^6$
- 84% hommes (11/13); 38 ans
- 1/11 se déclare HSH
- 92% Souches "HSH" (12/13)

- 70% Phase d'incubation

Répartition des dons positifs en 2017



**1 Contamination
transfusionnelle
Sur 8 receveurs**

Mesures de contrôle

Informier et vacciner !

- Information ciblée : réseaux sociaux, clubs gays, gay apps
 - ⇒ Promotion de messages d'hygiene et de campagnes de vaccination hors les murs
 - ⇒ Vaccination gratuite

Mesures de contrôle

Informier et vacciner !

- Information ciblée : réseaux sociaux, clubs gays, gay apps
 - ⇒ Promotion de messages d'hygiène et de campagnes de vaccination hors les murs
 - ⇒ Vaccination gratuite



Mesures de contrôle

Informier et vacciner !

- Information ciblée : réseaux sociaux, clubs gays, gay apps
 - ⇒ Promotion de messages d'hygiène et de campagnes de vaccination hors les murs
 - ⇒ Vaccination gratuite

Les difficultés:

- Couverture vaccinale insuffisante
- Connaissances limitées des médecins, travailleurs sociaux et patients
- Pénurie vaccinale



Défaut de couverture vaccinale?

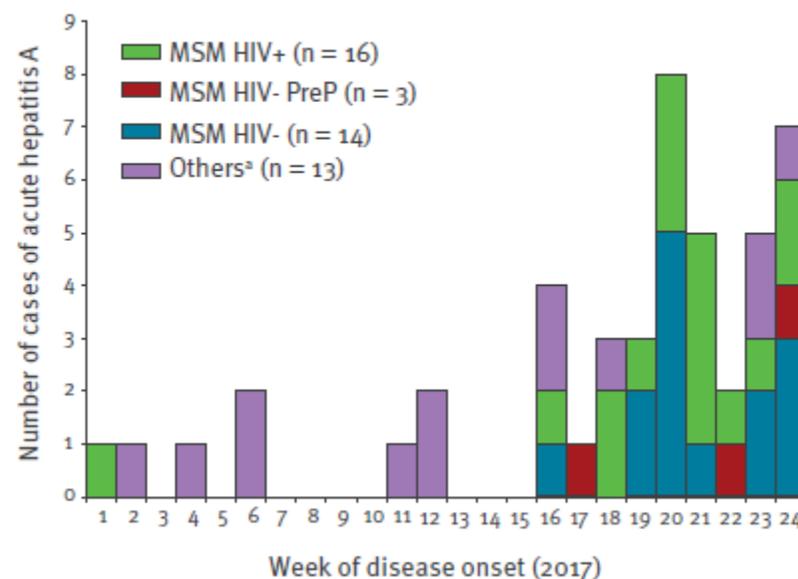
À Lyon

- 2023 HIV/HSR: 73%
⇒ tx attaque 2-4%
- 415 PrEP : 75%
⇒ tx attaque 2,7-3%

A Lille

- 1040 HIV/HSR : 73%
⇒ tx attaque 6%
- 98 PrEP: 52%
⇒ tx attaque 9%

Epidemic curve of total hepatitis A cases, January–June 2017, Lyon, France (n = 46)



Conclusions

- L'épidémiologie moléculaire permet de distinguer la fraction des cas VHA associés à une transmission au sein du groupe à risque « HSH » des autres modes de transmission
- L'épidémie en cours se surimpose à l'épidémiologie habituelle du VHA ces 10 dernières années
- Cette épidémie rappelle l'importance du respect des recommandations vaccinales : seuils cibles d'immunisation à relever; schémas à adapter en fonction des populations

Remerciements

- Réseau de laboratoires pourvoyeurs de souches
- Santé Publique France
- Agences Régionales de Santé (ARS) et Cellules inter-régionnales d'épidémiologie (CIRE)
- Service de virologie HUPS (CNR Hépatite A)