

HEPATITE A

Pr D.E ABDENNOUR Maladies Infectieuses

Faculté de Médecine de Constantine

L'hépatite A a une répartition mondiale : il y a environ 1.4 millions de cas d'infections par an. Le virus de l'hépatite A (VHA) est un hépatovirus à ARN, sans enveloppe. Le VHA n'a pas d'action cytopathogène directe ; les lésions cytolytiques sont dues à la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des hépatocytes infectés. La virémie est faible et brève, elle débute 10 j avant le début clinique de la maladie, les particules virales sont éliminées dans les selles pendant une dizaine de jours à plusieurs semaines. Il n'y a pas de forme chronique de l'hépatite A. Les formes fulminantes sont très rares. Il existe un vaccin très efficace contre l'hépatite A. C'est une affection bénigne. Les formes asymptomatiques se voient surtout chez l'enfant et les formes symptomatiques chez l'adulte. La gravité augmente avec l'âge. L'infection par le VHA est fréquente. La transmission se fait par voie féco-orale, habituellement par l'eau ou les aliments contaminés, mais aussi manuportée. L'hépatite A survient habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune. Des épidémies surviennent parfois dans des collectivités. En Algérie, 80% des jeunes de moins de 18 ans ont des Ac anti-VHA témoignant d'une infection antérieure contre le virus A.

Clinique : L'incubation est courte, de l'ordre de 2 à 4 semaines. L'hépatite A fréquente chez l'enfant est le plus souvent asymptomatique et bénigne (il existe 9 formes anictériques pour un forme ictérique). Elle est volontiers symptomatique et plus sévère chez l'adulte. Les formes ictériques sont précédées d'une phase pré-ictérique faite d'une asthénie intense, d'un syndrome le plus souvent digestif fait de nausées, vomissements, hépatalgies, parfois d'un syndrome pseudo-grippal. Dès l'apparition de l'ictère plus ou moins franc, ces signes s'atténuent puis disparaissent sauf l'asthénie. Les urines deviennent foncées, le foie augmente de taille. Après deux semaines en moyenne, l'évolution est favorable vers une guérison sans séquelles. Il n'y a pas de formes chroniques mais les rechutes sont possibles.

Sur le plan biologique, le taux de transaminases ASAT et ALAT est élevé à 20 à 30 fois la normale voire plus, bilirubine à prédominance conjuguée élevée, taux de prothrombine peut être bas à surveiller deux fois par semaine, tendance à l'hypoglycémie selon la sévérité de l'insuffisance hépatique. Le diagnostic d'hépatite A aiguë est affirmé par la présence d'anticorps anti-VHA de type IgM (technique ELISA) ou de l'ARN dans le sang ou dans les selles. Les IgM anti-VHA apparaissent rapidement dès les premiers symptômes et persistent quelques mois. Les anticorps anti-VHA de type IgG témoignent d'une infection ancienne, persistent de nombreuses années et signent une immunité à long terme.

Traitement :

Evolution spontanée vers la guérison. Il n'existe aucun signe spécifique. A la phase aiguë, préconiser le repos, l'arrêt des médicaments potentiellement hépatotoxiques (contraceptifs oraux, paracétamol...). Si tendance à l'hypoglycémie, conseiller de prendre des substances sucrées. En cas d'hépatite aiguë grave, l'hospitalisation est nécessaire pour mettre en place un traitement symptomatique de réanimation. Il existe un vaccin sûr et efficace pour la prévention de l'hépatite A. L'approvisionnement en eau potable, la qualité sanitaire des aliments, l'assainissement du milieu et le vaccin contre l'hépatite A sont des moyens efficaces de lutte contre la maladie.

HEPATITE E

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN non enveloppé, endémique à l'échelle mondiale qui touche plus de 20 millions de personnes chaque année dans le monde et est responsable de 70 000 décès par an. Il présente une grande diversité génétique avec 4 géotypes majeurs. Le VHE-1 et le VHE-2

sont des pathogènes endémiques dans les pays en développement dans lesquels l'Homme est le seul réservoir responsable d'épidémies et de cas sporadiques et dans lesquels la fourniture en eau potable et l'assainissement ne sont pas maîtrisés (contamination de l'eau par les matières fécales). Le VHE est excrété dans les selles, se transmet surtout par voie hydrique, féco-orale et peut causer d'importantes épidémies qui touchent plus souvent les adultes. Les formes graves sont plus fréquentes chez les femmes enceintes ou les personnes ayant une hépatopathie chronique sous-jacente. VHE-3 et VHE-4 sont des virus zoonotiques ; leur transmission dans les pays industrialisés s'effectue par contact direct avec des animaux infectés : le porc principalement, mais aussi le sanglier, les cervidés ou bien par consommation de viande de porc peu cuite ou crue contaminée ou via l'environnement. Le virus de génotype 3 a une distribution mondiale. Jusqu'à récemment, le génotype 4 avait été isolé uniquement en Asie (Chine, Japon). Le réservoir du virus pendant les périodes inter-épidémiques est dans l'environnement, chez les porteurs asymptomatiques du virus, et/ou les animaux infectés par le VHE (élevages de porcs...).

1- CLINIQUE :

Après une incubation de 2 à 75 jours, la phase préictérique dure en moyenne 3 à 4 jours. Elle est marquée surtout par une symptomatologie digestive à type de nausées, vomissements et douleurs abdominales. Des formes ictériques peuvent se voir au cours des épidémies. Les formes anictériques sont fréquentes. On reconnaît trois formes cliniques de l'hépatite E :

Forme aiguë : caractérisée surtout par la grande fréquence de formes asymptomatiques, environ les 2/3 des cas. Des formes sévères peuvent survenir. Les formes sévères se voient surtout chez les sujets présentant une hépatopathie chronique sous-jacente et chez les femmes enceintes avec un risque de mortalité de 15 à 20 %, notamment dans les pays en développement. L'hépatite E peut évoluer vers une forme fulminante pouvant nécessiter une transplantation hépatique et conduire au décès. Le taux de létalité a été estimé entre 1 % et 4 % chez les adultes.

Forme chronique : se voit surtout chez les sujets immunodéprimés à cause d'une maladie ou d'un traitement immunosuppresseur. On parle de VHE chronique si l'ARN est toujours détectable 3 mois après le début de l'infection (normalement, il se négative 3 semaines après le début).

Forme associée à des manifestations extra-hépatiques : des symptômes neurologiques ou rénaux peuvent s'observer au cours des formes aiguës ou chroniques. La guérison survient sans séquelles en quatre semaines environ. Le diagnostic repose sur la détection par ELISA des anticorps de type IgG et IgM anti-VHE. La méthode diagnostique de référence repose sur la PCR de l'ARN viral dans le sérum ou dans les selles.

Traitement :

Dans la plupart des cas l'évolution de l'hépatite E aiguë est spontanément favorable. Il n'y a pas de traitement antiviral. Chez les patients immunodéprimés susceptibles de faire une forme chronique, il faut traiter en priorité l'immunosuppression, ce qui favorise l'évolution vers la guérison chez un tiers des malades environ. En cas de persistance de la virémie, la ribavirine en monothérapie pendant 3 mois est indiquée. Si pas de réponse après trois mois, prolonger le traitement de trois mois supplémentaires.

Prévention : Limiter l'exposition au virus : dans les pays en voie de développement, par l'accès à l'eau potable. Un vaccin de l'hépatite E a été mis au point et est homologué en Chine, mais il n'est pas encore disponible ailleurs.

HEPATITE B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus enveloppé qui appartient à la famille des Hepadnavirus. On peut mettre en évidence la réplication du VHB et la quantifier par la mesure de l'ADN viral dans le sérum. L'hépatite B est un problème de santé mondial. Environ 2 milliards de personnes ont des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection guérie ou en cours par le virus de l'hépatite B (VHB) et 400 millions de personnes ont une infection chronique par le virus B. En Algérie, la prévalence de

l'AgHBs est de 2,5% dans la population générale. Elle est beaucoup plus élevée dans les populations à risque comme les hémodialysés ou les hémophiles.

La morbidité et la mortalité de l'hépatite B sont liées au risque de complications (insuffisance hépatique terminale ou carcinome hépato-cellulaire). Le VHB entraîne parfois des manifestations extra-hépatiques comme des atteintes cutanées, une périartérite noueuse ou une glomérulonéphrite.

Principaux modes de transmission du VHB:

- Transmission par le sang : les contacts avec le sang ou des dérivés du sang lors d'actes médicaux (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, actes invasifs, acupuncture, soins dentaires, injections avec des seringues réutilisables...) ou de toxicomanie intraveineuse (échange de seringues), ou tatouage avec du matériel mal stérilisé. Le personnel de soins est très exposé par AES.
- La transmission périnatale : soit transmission verticale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement soit transplacentaire en cas de charge virale élevée chez la mère.
- la transmission sexuelle : Fréquente car le virus est présent dans les sécrétions génitales de l'homme et de la femme
- Transmission intra-familiale ou en collectivité : La transmission se fait le plus souvent par le partage d'objets de toilette (partage de brosse à dent, lames de rasage) ou par lésions cutanées.

C. Hépatite aiguë B

L'incubation est de 6 semaines à 4 mois. Les formes asymptomatiques sont très fréquentes représentant jusqu'à 90% des cas. La proportion des cas symptomatiques ictérogènes de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge et évoluent en 4 à 6 semaines. L'ictère est précédé d'une phase pré-ictérique faite d'asthénie intense et d'un syndrome fébrile pseudo-grippal. Dès l'apparition de l'ictère, les signes généraux et fonctionnels de la phase pré-ictérique disparaissent en 48 à 72 h. L'évolution se fait vers la guérison en 4 à 6 semaines avec disparition de l'ictère et normalisation du bilan biologique. Il existe des formes cliniques : hépatite fulminante : rare (1 % des cas) et grave, avec un taux de mortalité qui demeure élevé. Dans ce cas le TP est inférieur à 30% avec des signes d'encéphalopathie allant jusqu'au coma, asterixis, syndrome hémorragique, hypoglycémie, effondrement des facteurs de la coagulation. Hépatite sévère: à évoquer devant un TP inférieure à 50% qui doit faire redoubler de vigilance car existe un risque d'évolution vers une forme fulminante.

Le diagnostic d'hépatite est posé devant un syndrome cytolytique (élévation des ALAT et ASAT 10 à 20 fois la normale), l'infection par le VHB est affirmée sur la notion de contagion et la présence de l'antigène HBs et les anticorps anti-HBc de type IgM. En cas d'ictère, la bilirubine à prédominance conjuguée est élevée, de même il y a une élévation des phosphatases alcalines et des gamma-GT. Le TP est supérieur à 60% sauf dans les formes sévères ou fulminantes et en cas de cirrhose. L'hépatite B fait partie des infections sexuellement transmissibles et doit faire rechercher systématiquement une infection par le virus VIH et les autres infections sexuellement transmissibles.

D-Hépatite chronique B

L'infection chronique est définie par un antigène HBs positif persistant plus de 6 mois. Elle est en règle générale asymptomatique (jusqu'au stade de complication : cirrhose décompensée, CHC) en dehors d'une asthénie chronique ; cela explique pourquoi la plupart des porteurs chroniques du VHB échappent au diagnostic et au traitement. Ainsi, la maladie évolue le plus souvent silencieusement et est découverte tardivement soit de manière fortuite soit au stade de cirrhose à l'occasion d'une complication.

Il existe trois phases évolutives dans l'hépatite chronique B :

- une première phase dite de « tolérance immunitaire » définie par une forte répllication du VHB (ADN VHB supérieur à 8 log UI/mL, antigène HBe détectable, anticorps anti-HBe indétectables) et une faible activité de l'hépatite (transaminases normales et lésions histologiques minimales) ;
- une deuxième phase dite de « clairance immunitaire » définie par une répllication du VHB (ADN VHB inférieur à 8 log UI/mL, antigène HBe détectable, anticorps anti-HBe indétectables) et une forte activité de l'hépatite (transaminases élevées et activité histologique prononcée, fibrose hépatique plus ou moins sévère).
- une troisième phase dite « non répllicative » définie par une faible répllication (antigène HBe indétectable, anticorps anti-HBe détectables, ADN VHB inférieur à 2 000 UI/mL) et l'absence d'activité de l'hépatite chronique (transaminases normales et absence de lésions d'activité histologique). Les patients avec une fibrose extensive ou une cirrhose sont à risque de développer un CHC. Cette troisième phase se termine par une perte de l'Ag HBs (la fréquence est de l'ordre de 1 % par an) puis une apparition d'anticorps anti-HBs (séroconversion HBs). On parle d'hépatite B résolue ou guérie.

La prescription d'immuno-suppresseurs expose les patients atteints AgHBs positif au risque de réactivation virale, parfois mortelle.

d- traitement :

E-les principes du traitement :

- éviter les facteurs potentiellement aggravants de l'hépatite (médicaments non indispensables, alcool...). Rechercher les signes de cirrhose afin d'en prévenir les complications :
- rechercher les signes d'hypertension portale (recherche de varices œsophagiennes) ;
- traitement préventif des hémorragies digestives ;
- dépistage du CHC (échographie hépatique tous les 6 mois et dosage de l'alphafoetoprotéine).

2. Principes du traitement de l'hépatite chronique B :

L'objectif du traitement est de diminuer la répllication du VHB et prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications.

stratégies thérapeutiques :

- la première est un traitement antiviral et immuno-modulateur à base d'interféron visant à obtenir une réponse virologique prolongée après l'arrêt du traitement ;
- la seconde est un traitement de longue durée, en général à vie, pour obtenir une virosuppression stable dans le temps. C'est la stratégie utilisée avec les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (entécavir, ténofovir) qui ont un seul mécanisme d'action : un effet antiviral direct sans effet immuno-modulateur.

3. Indications du traitement : Le principal facteur à prendre en compte dans l'indication du traitement est la sévérité de la maladie hépatique. Le traitement antiviral est indiqué chez les personnes ayant des transaminases élevées (supérieures à deux fois la normale), une répllication active du VHB (charge virale supérieure à 2000 UI/mL) et une fibrose hépatique modérée ou sévère et/ou une activité modérée ou sévère. Les patients avec une fibrose hépatique extensive ou une cirrhose doivent être traités quel que soit le niveau des transaminases. Toute personne porteuse du VHB avec un antécédent familial de

carcinome hépato-cellulaire doit être traitée. Les personnes devant recevoir un traitement immunosuppresseur doivent être traitées par un analogue pour prévenir une réactivation du VHB.

4. Principes de la vaccination et mesures préventives

a. Nourrissons

Il convient de veiller au strict respect de l'obligation de dépistage de l'antigène HBs (Ag HBs) pour toute femme enceinte au 6e mois de grossesse, compte tenu du risque très élevé de transmission verticale du VHB. En cas de séropositivité de la mère pour le VHB, il est recommandé une sérovaccination des nouveau-nés à la naissance. En Algérie, par Arrêté ministériel, il est demandé de veiller à ce que tout nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite virale B bénéficie d'une sérovaccination dès la naissance ou dans les douze heures suivant la naissance selon les modalités suivantes : immunoglobulines humaines anti-hépatite-B à la posologie de 30ui/kg en IM associées obligatoirement au vaccin anti-B qui doit être administré en même temps. Par ailleurs le MSPRH recommande une vaccination de tous les nourrissons en raison du bénéfice individuel à long terme. La vaccination consiste en deux injections à 1 mois d'intervalle puis rappel à 6 mois. Professionnels de santé : Conformément aux obligations réglementaires, les professionnels de santé médicaux et non médicaux (y compris les professionnels libéraux) doivent être immunisés contre le VHB.

HEPATITE D

C'est une hépatite due au virus D (ou delta) qui est un virus à ARN. Ce virus défectif qui n'a pas d'enveloppe ne se multiplie qu'en présence du virus B dont il emprunte l'enveloppe. Il n'infecte donc que les porteurs d'Ag HBs, qu'ils soient malades ou porteurs asymptomatiques. La prévalence du VHD en Algérie est de 0,87%. Il y a des formes graves, mortelles d'hépatite D notamment en cas de coinfection avec le virus B. En cas de surinfection, il y a un passage à la chronicité de l'hépatite delta avec évolution vers la cirrhose et la cancer primitif du foie. Le virus D est un virus défectif, qui n'a pas d'enveloppe et qui utilise l'enveloppe du VHB qui est l'AgHBs.

Le diagnostic d'hépatite aiguë D repose sur la présence de l'antigène delta (mais l'antigénémie est très fugace et ne dure que une à quatre semaines) et la présence des Ac anti-delta de type IgM dans le sérum, 2 à 4 semaines après le début des signes, suivis des IgG. La persistance de ces Ac signe la chronicité. Le diagnostic repose également sur la recherche de l'ARN par PCR dans le sang. La vaccination contre l'hépatite B protège contre le virus D.

L'interféron pégylé est le seul traitement de l'infection par le VHD mais son efficacité est très faible.

HEPATITE C

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN enveloppé. Il appartient à la famille des Flavivirus et comporte 6 génotypes. Les anticorps anti-VHC sont détectés par Elisa de 3^{ème} génération. L'ARN du VHC est détecté par PCR dans le sérum. Il n'y a pas de vaccin actuellement contre le VHC.

Le réservoir du VHC est strictement humain. On estime que 3 % de la population mondiale a une infection chronique par le VHC. La Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, élaborée par l'OMS, vise à dépister 90% et à traiter 80% des personnes ayant le VHC d'ici 2030. La prévalence dans la population générale en Algérie est de 2,7%. Une enquête nationale réalisée en 2005 au niveau de 6 wilayas de l'Est du pays a retrouvé une incidence de 3.47%. En Algérie le génotype 1 représente 78% des cas.

Le mode de contamination est principalement parentéral. Les facteurs de risque sont les transfusions par du sang non contrôlé, la consommation de drogue, le tatouage, l'acupuncture, la dialyse rénale, les

injections avec du matériel non stérile, le conjoint ou une personne vivant sous le même toit porteuse de VHC, les rapports sexuels sanglants.

L'hépatite chronique C évolue vers la cirrhose, le carcinome hépato-cellulaire. Les comorbidités et le vieillissement accélèrent l'évolution vers la cirrhose et les complications. L'hépatite chronique C peut se compliquer de manifestations extra-hépatiques.

A-Hépatite aiguë C : L'incubation est de 7 à 8 semaines en moyenne. La phase prodromique est rare. L'hépatite aiguë C n'est ictérique que dans 20 % des cas et asymptomatique dans 80 % des cas. Ainsi, le diagnostic à la phase aiguë est rarement fait. Les symptômes n'ont pas une grande valeur d'orientation : fatigue, nausées, hépatalgies, puis ictère et urine foncées dans les formes ictériques. L'hépatite aiguë grave est exceptionnelle. L'ARN viral est détectable dans le sérum par PCR dès la première semaine suivant la contamination. Les anticorps anti-VHC sont détectés trois mois plus tard. Les transaminases augmentent avant l'apparition des signes cliniques plus de 10 fois la normale. En cas de guérison, les transaminases se normalisent, l'ARN viral devient indétectable mais l'Elisa reste positif pendant de nombreuses années. En cas de passage à chronicité, les transaminases peuvent se normaliser ou rester modérément élevées. L'ARN viral reste détectable. Chez 80% des patients, l'infection évolue vers la chronicité.

D-Hépatite chronique C :

Le seul symptôme rapporté assez fréquemment par les patients atteints d'hépatite chronique C est une asthénie chronique. Le diagnostic est établi par une transaminasémie fluctuante, une sérologie Elisa positive et un ARN du VHC détectable pendant plus de 6 mois. L'atteinte histologique du foie faite de lésions inflammatoires et de fibrose est évaluée par PBH selon le score Métavir. Des marqueurs non invasifs de fibrose validés pour l'hépatite C peuvent être utilisés à la place de la PBH : FibroTest, FibroMètre, FibroScan.

traitement

Comme pour les autres hépatites, éviter les facteurs qui peuvent aggraver l'atteinte hépatique : médicaments non indispensables, syndrome métabolique, alcool... et prévenir les complications en cas de cirrhose : recherche d'hypertension portale par endoscopie ; traitement préventif des hémorragies digestives ; dépistage du cancer primitif du foie.

2. traitement de l'hépatite chronique C :

Nous disposons actuellement en Algérie de traitements antiviraux directs comme le sofosbuvir et l'association sofosbuvir-lédipasvir, d'autres sont attendus. Ces nouveaux traitements sont très efficaces avec un taux de réponse virologique soutenue de 90 à 95%, une très grande tolérance clinique et biologique et une amélioration des lésions histologiques (diminution du risque de cirrhose). Indications du traitement : un traitement antiviral doit être proposé à tous les patients qui ont une hépatite chronique C, naïfs ou en échec d'un précédent traitement, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme. La réponse virologique (disparition de l'ARN viral) doit être évaluée en cours de traitement et six mois après son arrêt. L'absence d'ARN viral détectable 6 mois après l'arrêt de traitement définit la réponse virologique soutenue (RVS) qui est synonyme de guérison définitive. La vaccination contre le VHB est recommandée. Il n'y a pas de vaccin contre le VHC.