

HEPATITES VIRALES B-D et C

D.E ABDENNOUR Cours 4ème Année Infectiologie
Faculté de Médecine Université3 Constantine

Les hépatites virales sont des infections systémiques qui touchent électivement le foie donnant une inflammation et une lyse hépatocytaire avec élévation des transaminases sériques.

Quand l'hépatite aiguë est symptomatique, elle détermine une phase pré-ictérique au cours de laquelle on observe des symptômes non spécifiques précédant d'environ une à deux semaines l'apparition d'un ictère. Ainsi, on peut constater de façon isolée ou associés entre eux une asthénie (constante), des céphalées, des arthralgies, des nausées et douleurs abdominales, parfois de la fièvre voire une urticaire (surtout les hépatites A, B et E). Dans certains cas, l'ictère peut faire défaut faisant errer le diagnostic. Cinq virus peuvent donner une atteinte primitive du foie : virus A, virus B, virus C, virus D ou delta et virus E. D'autres virus peuvent donner une atteinte hépatique dans le cadre d'une virémie avec atteintes viscérales multiples : virus varicello-zonaux, CMV, herpès virus...

I. Hépatite B :

a- Epidémiologie :

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, 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 extrahépatiques 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.

b- 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-ictériques 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 aiguë par le VHB est affirmée sur la notion de contagé 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.

c- 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 répliquative » 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 de l'hépatite chronique B :

- 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).

Les objectifs du traitement sont de diminuer la répllication du VHB et de prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications.

- le premier est un traitement antiviral et immuno-modulateur à base d'interféron visant à obtenir une réponse virologique prolongée après l'arrêt du traitement ;
- le second est un traitement à vie, pour obtenir une élimination virale durable. C'est l'effet obtenu avec les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (entécavir, ténofovir) qui ont un effet antiviral direct.

Le principal facteur à prendre en considération 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 hépatocellulaire doit être traitée. Les personnes devant recevoir un traitement immuno-suppresseur doivent être traitées par un analogue pour prévenir une réactivation du VHB.

4. vaccination

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 12 heures suivant la naissance selon les modalités suivantes:

immunoglobulines humaines anti-hépatite B à la posologie de 30 ui/kg en I.M associée 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.

b. Professionnels de santé : les professionnels de santé doivent être immunisés contre le VHB.

II- HEPATITE D:

C'est une hépatite due au virus D (ou delta) qui est un virus à ARN. Le virus D est un virus défectif, qui n'a pas d'enveloppe et qui utilise l'enveloppe du VHB qui est l'AgHBs donc il n'infecte 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 co-infection 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 le cancer primitif du foie.

Le diagnostic d'hépatite aiguë D repose sur la présence de l'antigène delta (mais l'antigénémie est très fugace, de une à quatre semaines). et celle des anticorps 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. Son efficacité est très faible.

III- HEPATITE C :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN enveloppé de 60 nm. Il appartient à la famille des Flavivirus et comporte 6 géotypes. 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 géotype 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.

principes du 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 :

- endoscopie haute à la recherche d'hypertension portale ;
- traitement préventif des hémorragies digestives ;
- dépistage du CHC par une échographie
- dosage de l'alphafoetoprotéine.

La vaccination contre le VHB est recommandée. Aucun vaccin n'est disponible pour le VHC.

2. traitement de l'hépatite chronique C :

Nous disposons actuellement en Algérie de traitements antiviraux directs comme le sofosbuvir et l'association sofosbuvir-lédipasvir ou daclatasvir-sofosbuvir, 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 6 mois après son arrêt. L'absence d'ARN viral détectable 6 mois après l'arrêt du traitement définit la réponse virologique soutenue (RVS) qui est synonyme de guérison définitive.