

# LES VIRUS DES HEPATITES

## OBJECTIFS

Connaitre les virus responsables des hépatites.

Connaitre les modes de transmissions.

Savoir interpréter les sérologies.

Connaitre les modes de préventions.

## INTRODUCTION

Le terme hépatite virale désigne tout processus inflammatoire du foie provoqué par des virus, particulièrement les virus A, B, C, D, E.

Une particularité remarquable des virus B, C et D est leur aptitude à donner une hépatite chronique, grevée des complications à long terme que sont la cirrhose et le cancer primitif du foie, alors que les hépatites A et E se limitent à une hépatite aiguë.

On dispose de deux vaccins, efficaces et bien tolérés : le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin contre l'hépatite A.

## 1- LE VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA)

### 1.1 - Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN de 27 nm, sans enveloppe, appartenant au genre des Hépatovirus.

Son génome est un ARN simple brin de polarité positive de 7 500 nucléotides, qui possède un cadre de lecture ouvert codant pour une protéine de 2 227 acides aminés, qui est clivée en plusieurs protéines structurales (capside) et non structurales.

Le VHA est excrété dans les selles et transmis par voie féco-orale, habituellement par l'eau contaminée.

Le VHA n'est pas directement cytopathogène : les lésions histologiques semblent être dues à la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des hépatocytes infectés.

Pendant la maladie, la présence du VHA, de son ARN ou de ses antigènes peut être mise en évidence dans le sang ou les selles.

La virémie est faible et brève, des particules virales sont éliminées dans les selles pendant une dizaine de jour.

Il n'existe pas d'infection chronique par le VHA.

Les formes fulminantes sont exceptionnelles.  
Un vaccin inactivé protège contre le VHA.

## 1.2 - Epidémiologie

L'infection par le VHA est une cause fréquente d'hépatite aiguë. La transmission se fait par voie féco-orale, habituellement par l'eau contaminée. Il existe un large réservoir dans les pays en développement.

L'hépatite A survient habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune. Des épidémies surviennent parfois dans des collectivités.

En raison de l'amélioration de l'hygiène, la population des pays développés est moins souvent en contact avec le virus ce qui explique les hépatites A survenant chez les sujets âgés. Elle reste par contre fréquente dans les pays où les mesures d'hygiène laissent à désirer.

## 1.3 - Histoire naturelle

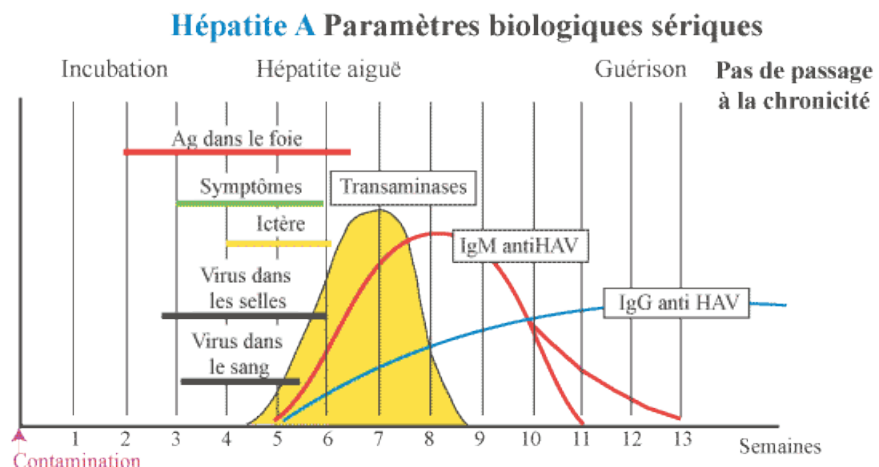
L'incubation est courte, de l'ordre de 2 à 4 semaines.

L'hépatite est le plus souvent asymptomatique et bénigne. Il existe des formes cholestatiques.

## 1.4 - Diagnostic biologique

L'examen biologique repose sur le dosage sérique des transaminases dont les chiffres sont alors habituellement supérieurs à 10 - 20 fois la normale.

Sur le plan virologique, le diagnostic virologique d'hépatite A repose sur la détection dans le sérum d'anticorps spécifiques de classe IgM par technique ELISA. La recherche d'une séroconversion en IgG anti-VHA n'est pas faite car, avec une incubation de durée moyenne de 3 à 5 semaines, le patient est vu après la séroconversion. [Ainsi, chez un individu sans signe d'hépatite, la présence d'IgG anti-VHA signe soit un contact antérieur avec le virus soit une vaccination ; cette immunité confère une protection contre l'infection.]



## **1 . 5 - Prophylaxie - Vaccination**

La prophylaxie repose sur les mesures d'hygiène liées aux maladies du péril oro-fécal.

Le vaccin inactivé (« tué ») est recommandé aux voyageurs, aux adultes non immunisés et enfants au-dessus de 1 an voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, et les personnes exposées à des risques particuliers (personnes atteintes de maladie chronique du foie, qui peut se décompenser par survenue d'une hépatite A). Ce vaccin, administré en 2 injections (0-M6 ou 12), est efficace et bien toléré.

L'immunisation passive par gammaglobulines ordinaires était recommandée avant que n'apparaisse le vaccin. Avec l'élévation du niveau de vie dans nos régions, la séroprévalence des anticorps anti-VHA diminue (d'où l'intérêt de se vacciner) et les donneurs de sang fournissent des préparations de gammaglobulines de moins en moins riches en anticorps anti-VHA. Il n'existe pas de traitement de l'hépatite aiguë autre que symptomatique.

## **2- LE VIRUS DE L'HEPATITE E (VHE)**

### **2 . I - Introduction**

L'hépatite causée par le VHE a été décrite pour la première fois en 1983. Comme pour d'autres virus des hépatites, la cible du VHE est l'hépatocyte. Sa multiplication dans les cellules du foie entraîne leur destruction et mène à une hépatite aiguë dont la sévérité est très variable.

### **2 . 2 - Caractéristiques du virus**

le virus de l'hépatite E est classé dans la famille des Hepeviridae, genre hepevirus dont il est actuellement le seul représentant. Il s'agit d'un virus sphérique, non enveloppé de 27 à 33 nm de diamètre. Le génome est de type ARN simple brin de polarité positive.

### **2 . 3 - Épidémiologie**

L'épidémiologie de l'hépatite E rejoint par certains aspects celle de l'hépatite A : transmission oro-fécale, favorisée par des conditions socio-économiques et un niveau d'hygiène faibles. En revanche, par d'autres aspects, elle en diffère. Le VHE n'est pas un virus ubiquitaire. Il est endémique en zone tropicale où des épidémies ont été décrites, touchant majoritairement la tranche d'âge 15-40 ans. Il a été suggéré que, contrairement à l'hépatite A, une immunité contre le VHE

acquise dans l'enfance puisse disparaître au fil des années, rendant possible une nouvelle infection à un âge où la maladie peut être plus sévère.

## **2 . 4 - Clinique**

La symptomatologie de l'hépatite E est semblable à celle de l'hépatite A. Un risque plus élevé de formes fulminantes chez la femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse est classiquement rapporté. Comme pour l'hépatite A, il semble qu'il existe un risque de maladie plus sévère chez le sujet âgé.

## **2 . 5 - Diagnostic biologique**

La cytolysé hépatique est marquée dès le début de la symptomatologie avec des taux d'ALAT (TGP) pouvant dépasser 2000 UI/l. Le retour à des taux normaux est observé dans un délai de 2 à 3 mois au cours de la phase de guérison..

Le diagnostic virologique d'hépatite E repose sur la détection du virus par amplification génique (RT-PCR) et sur la détection des anticorps anti-VHE IgM/IgG dans le sang (sérologie). Les Ac anti VHE de type IgG et IgM sont détectables dès le début de la symptomatologie avec un taux maximum au bout d'un mois pour décroître au bout de 2 à 6 mois pour les Ig M. Les Ig G persistent de 18 mois à plus de 10 ans. Devant un tableau d'hépatite E aiguë, les anticorps peuvent ne pas être détectés, d'où l'intérêt de rechercher alors le génome viral. Il en est de même chez les patients immunodéprimés.

## **2 . 6 - Prévention**

La prévention repose sur les recommandations classiques pour les maladies à transmission féco-orale, alimentaire ou zoonotique :

- \* hygiène : lavage des mains à la sortie des toilettes, avant de préparer les repas, après contact avec des animaux vivants ou les produits d'origine animale
- \* non consommation d'eau non traitée (eau d'un puits, de torrents etc.)
- \* cuisson à coeur des aliments destinés à être consommés cuits
- \* respect des consignes de cuisson et de consommation indiquées sur l'étiquette des produits -

# **3- LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)**

## **3 . 1 - Introduction**

L'OMS estime que sur une population mondiale de 7 milliards d'habitants, 2 milliards ont été contaminés par le VHB 257 millions de personnes vivent avec une infection chronique. En 2015, 887 000 personnes sont décédées des suites d'une infection par l'hépatite B notamment de cirrhose ou de cancer du foie.

### **3.2 - Caractéristiques virologiques**

#### **3.2 - 1- Le virus**

Le VHB est un virus enveloppé de 42 nm qui appartient à la famille des Hepadnavirus.

Son génome est un ADN de 3 200 nucléotides circulaire double brin comportant un brin long et un brin court. Il s'agit d'un génome de petite taille avec un cadre de lecture partiellement chevauchant.

Ce génome contient quatre gènes appelés S, C, P et X.

Le gène S code la « protéine majeure » de l'enveloppe et porte l'antigénicité HBs.

La région P code l'enzyme ADN polymérase nécessaire à la réplication de l'ADN viral. La fonction du gène X semble avoir un rôle oncogène..

La région C code pour un polypeptide portant les déterminants antigéniques HBc et HBe.

Le meilleur marqueur de multiplication virale est la détection de l'ADN viral (ADN VHB) dans le sérum.

#### **3.2 - 2- Les génotypes**

Les génotypes diffèrent entre eux de plus de 8% en considérant la séquence du génome complet ou de plus de 4% en considérant l'AgHBs. Il existe 10 génotypes décrits, désignés par les lettres (A, B, C, D, E, F, G, H, I et J) et ont une distribution géographique ubiquitaire.

Il existe une certaine corrélation entre les génotypes et les sérotypes, cependant elle n'est pas parfaite. Un génotype peut être associé à plusieurs sérotypes.

Dans le nord algérien, prédomine le génotype D (> à 90%).

### **3.3 - Épidémiologie**

La morbidité et la mortalité de l'hépatite B sont liées au risque d'évolution vers une cirrhose (25 %) avec le risque de complications létales (insuffisance hépatique grave ou carcinome hépatocellulaire) responsables de plus d'un million de morts par an dans le monde.

Le carcinome hépatocellulaire est un des cancers les plus fréquents dans le monde et le VHB est responsable de 75 % de ces cancers.

Il existe 4 principaux modes de contamination par le VHB :

- la transmission verticale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement ;
- les relations sexuelles, hétérosexuelles ou homosexuelles (infection sexuellement transmissible) ;
- les contacts avec du sang ou des dérivés du sang lors d'actes médicaux (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, actes invasifs, acupuncture, soins dentaires, etc.) ou de toxicomanie intraveineuse, ou tatouages ou piercing ;
- les contacts dans la famille ou dans une collectivité. La transmission se fait le

plus souvent par le partage d'objets de toilette ou par lésions cutanées. Dans les zones de haute prévalence (8 % à 20 %) (Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne, Chine et Amazonie), la contamination a généralement lieu à la naissance (transmission verticale) ou au cours des premières années de vie (transmission horizontale). Dans les zones de faible prévalence (moins de 2 %) (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie), la contamination survient surtout à l'âge adulte, essentiellement par voie sexuelle ou parentérale.

### **3.4 - Clinique**

#### **3.4 - 1 - Hépatite aiguë B**

L'incubation est longue, de 6 semaines à 4 mois.

L'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë plus ou moins sévère, voire fulminante, une hépatite chronique qui peut être active avec un risque d'évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC).

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge alors que le risque de passage à une infection chronique diminue. En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais est associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à 4 ans) d'évolution vers une infection chronique.

Inversement, lorsqu'elle a lieu après 5 ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique (30 % à 50 % des cas) et est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5 % à 10 %). L'hépatite fulminante est rare (entre 1 % et 0,1 % des cas symptomatiques). Une fois le diagnostic d'hépatite fait, l'infection par le VHB est évoquée sur la notion de contagion ou de groupe à risque. L'hépatite B fait partie des infections sexuellement transmissibles et doit faire rechercher systématiquement une infection par le virus VIH et la syphilis.

#### **3.4 - 2 - Hépatite chronique B**

L'infection chronique par le VHB est en règle générale asymptomatique (jusqu'au stade de cirrhose décompensée) ; cela explique que la plupart des porteurs chroniques du VHB ne sont pas diagnostiqués et donc non pris en charge ni traités. 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 première complication.

L'infection chronique est définie par un antigène HBs positif persistant plus de 6 mois.

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB a été schématiquement divisée en cinq phases, en tenant compte de la présence d'AgHBe, des taux d'ADN

du VHB, des valeurs de l'alanine aminotransférase (ALT) et, éventuellement, de la présence ou non d'une inflammation du foie.

### **3 . 4 - 2 – 1 Histoire naturelle**

5 phases sont définies :

**Phase 1:** infection chronique par le VHB AgHBe positif, caractérisé par la présence d'AgHBe sériques, de très hauts niveaux d'ADN et d'ALT du VHB qui persistent à des taux normaux (environ 40 UI / l].- Ces patients sont extrêmement contagieux en raison des taux élevés d'ADN du VHB.

**Phase 2:** L' hépatite B chronique AgHBe-positif est caractérisée par la présence d'AgHBe sérique, des taux élevés d'ADN du VHB et une élévation du taux d'ALAT.

**Phase 3:** L' infection chronique par le VHB AgHBe négatif, précédemment appelée phase de «porteur inactif», est caractérisée par la présence d'anticorps sériques anti-HBe, ADN du VHB indétectable ou faibles (<2 000 UI / ml) et d'ALT normaux. Une séroconversion d'AgHBs peut survenir spontanément dans 1 à 3% des cas par an.

**Phase 4:** L' hépatite B chronique HBeAg négative est caractérisée par une absence d'AgHBe sérique généralement associée à un anti-HBe détectable, et par des taux persistants ou fluctuants d'ADN du VHB sérique (souvent inférieurs à ceux des patients HBeAg positifs), ainsi que ALT fluctuantes ou constamment élevées. La plupart de ces sujets hébergent des mutants pré C. Cette phase est associée à de faibles taux de rémission spontanée de la maladie.

**Phase 5:** La phase AgHBs négatif est caractérisée par un AgHBs sérique négatif et des anticorps anti-HBc positifs, avec ou sans anticorps antiHBs détectables. Cette phase est également appelée «infection occulte par le VHB». Dans de rares cas, l'absence d'AgHBs pourrait être liée à la sensibilité du test utilisé pour la détection. Les patients dans cette phase ont des valeurs normales ALT et le plus souvent, mais pas toujours, un ADN du VHB indétectable. L'immunosuppression peut entraîner une réactivation du VHB chez ces patients.

### **3 . 4 - 2 – 2 Complications**

- **La cirrhose**

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par l'hépatite chronique. L'incidence annuelle de survenue de la cirrhose varie de 1,3 à 5,9 % et dans les études transversales sa prévalence est d'environ 20 %. On estime qu'elle survient entre 20 et 30 ans après le contage

- **Le carcinome hépatocellulaire**

Cette tumeur se développe la plupart du temps sur foie cirrhotique, qui est un véritable état précancéreux.

### **3 . 5 - Diagnostic biologique**

#### **3 . 5 . 1- Marqueurs de l'infection**

Les tests de détection des marqueurs de l'hépatite virale B font appel aux techniques ELISA ou d'immuno-enzymologie (MEIA).

##### **Antigène HBs (AgHBs)**

Appelé aussi antigène de surface ou d'enveloppe, il constitue le marqueur sérologique essentiel au diagnostic d'une infection par le VHB.

La définition d'une hépatite chronique B correspond classiquement à la persistance de l'AgHBs sur deux sérums au-delà du 6<sup>ème</sup> mois.

##### **Anticorps anti-HBs**

Ils apparaissent après guérison d'une hépatite aigüe ou vaccination.

Les résultats sont exprimés en UI/ml, le seuil de protection est de 10 UI/ml pour la population générale et 50 UI/ml pour les populations les plus exposées.

**Antigène HBc (AgHBc)** ne peut être mis en évidence dans le sérum en pratique courante.

##### **Anticorps anti-HBc totaux**

C'est l'anticorps dirigé contre l'AgHBc. Cet anticorps anti-HBc est le meilleur marqueur sérologique d'une infection récente ou ancienne par le VHB. Il peut être le seul marqueur détectable juste après la disparition de l'AgHBs et avant l'apparition des anticorps anti-HBs. Il apparaît pratiquement toujours, que l'atteinte soit symptomatique ou non et que l'évolution soit aigüe ou chronique.

##### **Anticorps anti-HBc IgM**

Les IgM anti-HBc sont détectables dès le début des symptômes à la phase d'invasion, elles persistent à un titre élevé durant toute la phase aigüe de l'hépatite B puis décroissent progressivement. Leur présence assure à priori le diagnostic d'hépatite aigüe.

##### **Antigène HBe (AgHBe)**

Il n'est retrouvé que dans les sérums positifs en AgHBs.

C'est un bon marqueur de la réplication virale. Sa présence dans le sérum est traduit une forte infectiosité.

##### **Antcorps anti-HBe**

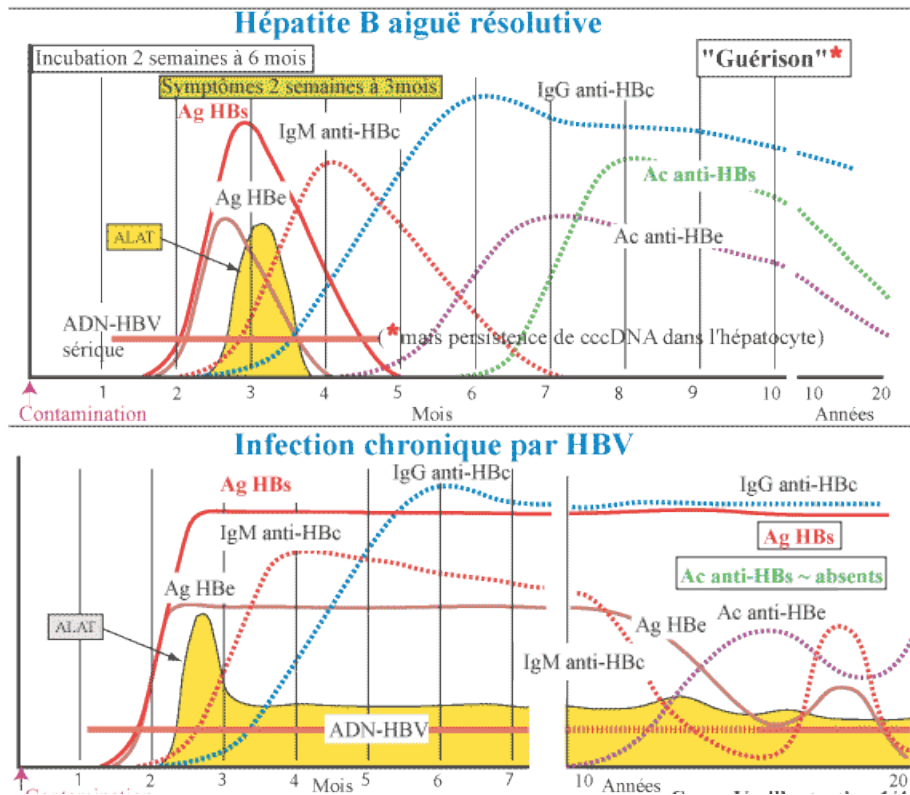
Il apparaît secondairement après la disparition de l'AgHBe.

#### **3 . 5 -2 Recherche de l'ADN du VHB**

La recherche de cet ADN se fait actuellement par des techniques de PCR en temps réel.



Il n'existe pour l'instant pas de consensus sur un seuil de positivité en ADN VHB corrélé à une situation évolutive particulière, mais il est communément reconnu qu'une charge virale en ADN VHB inférieure à 2000 UI/ml chez un patient avec transaminases normales et sans signes cliniques ne doit pas être prise en compte et ne doit pas amener à un traitement.



Évolution des marqueurs du VHB

### 3 . 6 Traitement

Le principal objectif du traitement chez les patients infectés par le VHB chronique est d'améliorer la survie et la qualité de vie en prévenant la progression de la maladie et, partant, le développement du CHC. La thérapie antivirale vise également à prévenir la transmission mère-enfant, la réactivation de l'hépatite B et la prévention et le traitement des manifestations extrahépatiques associées au VHB.

Actuellement, il existe deux options de traitement principales pour les patients CHB: un traitement avec un analogue de nucléotides (AN) ou avec de l'IFN $\alpha$ ,

actuellement pégylé (PegIFN $\alpha$ ). Les AN qui ont été approuvés pour le traitement du VHB comprennent la lamivudine (LAM), l'adéfovir dipivoxil (ADV), l'entécavir (ETV), la telbivudine (TBV), le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et le ténofovir alafénamide (TAF), peuvent être classés dans ceux associés à une barrière faible contre la résistance au VHB (LAM, ADV, TBV) et ceux ayant une barrière élevée à la résistance au VHB (ETV, TDF, TAF)

Le traitement par l'interféron peut avoir des effets secondaires notables, en particulier syndrome pseudogrippal, neutropénie et plus rarement état dépressif potentiellement dangereux (suicide) ou un dysfonctionnement thyroïdien. Les résultats sont inconstants.

Le principal avantage du traitement avec une NA puissante avec une barrière élevée à la résistance (c à d ETV, TDF, TAF) est son efficacité antivirale élevée à long terme prévisible conduisant à des niveaux indétectables d'ADN du VHB chez la vaste majorité des patients profil d'innocuité.

### **3 . 7 - Prévention**

#### **3 . 7 - 1- Les immunoglobulines**

Il existe des globulines spéciales à titre élevé d'anticorps HBs préparées à partir de donneurs sélectionnés. Elles ont deux indications :

une indication d'urgence en cas de contamination précise d'un sujet non vacciné à partir de produit sanguin provenant de sujet infecté. Qu'il s'agisse de piqûre avec du matériel souillé de sang, d'ingestion ou même de projection dans l'oeil ou sur le visage. Il y a urgence à injecter ces globulines spéciales qu'on se procure au Centre de Transfusion le plus proche. Simultanément, on commence une vaccination. la protection de la greffe de foie pour éviter la reprise de l'hépatite B.

#### **3 . 7 - 2- La vaccination**

Le vaccin contre l'hépatite B est une acquisition remarquable

Le gène de l'antigène HBs ayant été cloné dans une levure, c'est sur un vaccin de génie génétique à base d'antigène HBs recombinant que repose désormais la vaccination. L'efficacité du vaccin et son innocuité sont certaines. Le risque de sclérose en plaque (SEP) n'est qu'une rumeur sans fondement. Le vaccin se donne en 3 injections à 1 mois d'intervalle avec rappel 1 an plus tard. Il existe aussi un protocole avec 2 injections à un mois d'intervalle, protocole recommandé actuellement, puis rappel à 6 mois. Il donne des anticorps HBs (qui sont neutralisants, protecteurs) mais sans anticorps HBc.

La vaccination contre l'hépatite B est impérative pour les sujets des groupes à risques : étudiants des métiers de la santé, drogués par voie intraveineuse, partenaires sexuels et proches d'un sujet infecté aigu ou chronique, sujets à partenaires sexuels multiples, coopérants partant en zone d'endémie et bien sûr

nouveau-nés de mère dépistée porteuse d'antigène HBs.

## **4- LE VIRUS DE L'HEPATITE DELTA (VHD)**

### **4 .1 - Introduction**

Le VHD est un virus déficient qui a besoin du VHB pour se répliquer. L'infection par le VHD ne peut être qu'une co-infection simultanée avec le VHB ou une surinfection.

Le VHD est un agent infectieux très spécial car il est « nu », sans enveloppe. Le VHD est composé d'un ARN circulaire en simple brin et d'un antigène delta, fixé au génome du virus. Il a le plus petit génome de virus connu.

### **4 . 2 - Épidémiologie**

On estime que, dans le monde, environ 5% des sujets porteurs d'une infection chronique à VHB sont également infectés par le VHD, ce qui donne un total de 15 à 20 millions de personnes infectées par le VHD. La transmission est essentiellement parentérale mais elle peut s'effectuer aussi par voie sexuelle et de la mère à l'enfant.

### **4 . 3 - Clinique**

Coinfection : l'infection simultanée par le VHB et le VHD peut entraîner une hépatite modérée à sévère, voire fulminante, mais la guérison est en général complète et l'évolution vers une hépatite D chronique est rare (moins de 5% des cas des coinfections).

Surinfection : le VHD peut infecter un sujet déjà porteur d'une infection chronique par le VHB. Cette surinfection accélère à tous les âges et chez 70% à 90% des personnes l'évolution vers une forme plus grave. La surinfection par le VHD accélère de près de 10 ans l'évolution vers la cirrhose par rapport à la mono-infection par le VHB, bien que le VHD empêche la réplication du VHB.

### **4 . 4 - Diagnostic biologique**

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 parfois des IgG. Ces anticorps ne persistent que si l'infection devient chronique. La persistance des IgM anti-D est prédictive de la chronicité (bonne corrélation avec la réplication virale) et une charge virale VHD positive 6 mois après la contamination signe le passage à la chronicité.

L'hépatite D doit être recherchée dans le contexte d'un portage de l'antigène HBs et une hépatite sévère ou chronique sans signe de réplication du VHB (inhibition

de la réplication du VHB car antigène HBe et ADN viral négatifs) et inversement, ces marqueurs peuvent persister et masquer l'hépatite D.

#### **4 . 5 - Traitement**

Actuellement il n'y a aucune thérapie antivirale spécifique efficace disponible pour le traitement de l'hépatite aiguë ou chronique D. Les options thérapeutiques pour l'hépatite D chronique restent limitées, souvent à l'interféron... Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques contre le VHB ne sont pas actifs contre le VHD, mais la réponse du VHB aux traitements divers joue un rôle dans son « avenir ».

#### **4 . 6 - Prévention**

Vaccination anti-VHB.

### **5- LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)**

#### **5 . 1 - Introduction**

Selon, l'OMS, environ 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C. Pour un nombre important des personnes atteintes par la forme chronique de la maladie, l'infection évolue vers la cirrhose ou le cancer du foie. Environ 399 000 personnes meurent chaque année de l'hépatite C, la plupart du temps par cirrhose ou carcinome hépatocellulaire.

#### **5 . 2 - Caractéristiques du virus**

Le VHC est un virus à ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, doté d'une capsidie icosaédrique et d'une enveloppe qui appartient à la famille des Flavivirus. La variabilité génétique de ce virus est considérable. Elle est liée aux ratés de l'ARN polymérase qui, comme la rétrotranscriptase du HIV, est dépourvue de mécanisme de correction des erreurs. Cela définit 7 génotypes, eux-mêmes subdivisés en sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...) et, chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variants d'un même sous-type définissant une quasi-espèce.

Le génotype le plus fréquent en Algérie est le 1b (75%).

#### **5 . 3 - Épidémiologie – Histoire naturelle**

Le VHC est strictement humain. Il se transmet surtout par voie parentérale.

Dans les pays pauvres, c'est par transfusion de sang sans dépistage des donneurs ou par utilisation d'aiguilles non stérilisées. Dans les pays industrialisés, c'est surtout par partage de seringue chez les utilisateurs de drogue par voie veineuse. De ce fait, la co-infection HCV/HIV est fréquente et tout utilisateur de drogue par voie IV doit bénéficier du double dépistage HCV/HIV.

Fait important, il est des cas sporadiques (≈ 10 % à 25 % des cas) qu'on ne sait expliquer.

Les contacts sexuels ou la transmission materno-foetale (risque dans ce dernier cas d'environ 5 %) et l'allaitement interviennent très peu.

Dans les couples sérodiscordants (l'un avec, l'autre sans anticorps HCV), l'usage du préservatif n'est pas formellement recommandé, contrairement à ce qu'il en serait pour le VIH.

La transmission nosocomiale se fait principalement aux dépens des malades mais parfois aussi aux dépens des soignants : un chirurgien aurait, pour toute la durée de sa carrière un risque d'infection estimé entre 1 à 10 %.

L'incubation déterminée dans le cas des hépatites C post-transfusionnelles peut être de durée très variable (2 semaines à 6 mois) mais est en général de 2 mois.

La prévalence de l'infection dans le monde, jugée d'après la prévalence des anticorps est d'environ 1 % dans les pays occidentaux, alors qu'elle peut approcher les 10 % en Afrique, avec 170 millions de personnes infectées dans le monde.

#### **5 . 4 - Diagnostic**

Le diagnostic de l'infection repose sur la recherche des anticorps en ELISA. Les anticorps se positivent au cours du 2 mois, ce qui est encore bien long. En cas d'ELISA positif, un second sérum est analysé par une technique sérologique pour se mettre à l'abri de toute erreur intervenue sur le premier sérum (étiquetage notamment). Devant des AC Positifs, une recherche directe de l'ARN génomique par technique d'amplification génomique peut-être faite. On utilise généralement une PCR qualitative.

Ainsi, détection et quantification de l'ARN génomique viral (« charge virale ») dans le sérum sont utiles à titre diagnostic mais aussi pour décider du traitement à l'interféron et pour en suivre les effets.

Récemment un test combiné (détectant simultanément l'Ag de capsid et les Ac du VHC) a été mis au point. Il se positive avant l'apparition des anticorps, permettant de réduire la « fenêtre diagnostique ».

Le géotypage par séquençage est indispensable avant tout traitement pour déterminer le géotype.

#### **5 . 5 - Traitement**

L'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) représentait le pilier du traitement antiviral durant les 25 dernières années. Le traitement standard consistait en l'association IFN- $\alpha$  pégylé (PEG-IFN- $\alpha$ ), administré par injection SC hebdomadaire et ribavirine (RBV), administrée sous forme orale le matin et le soir, pour 24 à 48 semaines. Une réponse virologique soutenue (sustained virological response SVR) a pu être atteinte avec ce traitement chez 40–50% des patients infectés par le VHC de génotype 1 et chez 70–80% des patients infectés par le génotype 2 ou 3. Les taux de guérison, particulièrement pour les patients infectés par le génotype 1, étaient donc peu satisfaisants, la durée du traitement longue et le taux d'effets secondaires élevé. De plus, de nombreux patients avaient des contre-indications à un traitement par IFN (par exemple les patients avec une cirrhose décompensée).

Mais le traitement de l'hépatite C chronique a été révolutionné par l'introduction de nouveaux antiviraux. Ces inhibiteurs de protéase, de la protéine NS5A et de la polymérase peuvent être associés dans des traitements oraux hautement efficaces et bien tolérés sans interféron. Les premiers inhibiteurs spécifiques de la protéase virale C, le télaprévir (TVR) et le bocéprévir (BOC), ont été introduits en 2011 avec des grands espoirs. La trithérapie comprenant TVR ou BOC, PEG-IFN- $\alpha$  et RBV améliorait des taux de SVR de patients infectés par le génotype 1 sans traitement préalable de 25–30% à environ 70%, avec une durée du traitement raccourcie à 24 ou 28 semaines dans environ la moitié des cas. Une nouvelle ère a débuté en 2014 avec l'introduction de nouvelles molécules ainsi que d'autres qui sont en évaluation clinique avancée révolutionnent actuellement le traitement de l'hépatite C chronique ( le sofosbuvir (SOF), l'association de lédipasvir (LDV) et SOF ainsi que l'association de paritaprévir et ombitasvir (PTV/r et OBV; et dasabuvir (DSV).

Ces traitements permettent à présent un traitement très efficace (taux de SVR > 90%) et sans IFN de tous les génotypes avec une bonne tolérance et un traitement raccourci à 8, 12 ou 24 semaines.