

4^{ème} année médecine
2019-2020

***LES HEPATITES
VIRALES***

Pr A. MAMMERI
Professeur hospitalo-universitaire
Service des Maladies Infectieuses
CHU D'ANNABA

LES HEPATITES VIRALES

PLAN DU COURS

- I. Objectifs du cours
- II. Introduction - Généralités
- III. Hépatites aiguës
- IV. Hépatites chroniques

I. **OBJECTIFS DU COURS**

- ✓ Connaître les modes de transmissions des hépatites virales ;
- ✓ Indiquer les examens biologiques appropriés pour le diagnostic ;
- ✓ Interpréter une sérologie virale des hépatites ;
- ✓ Participer à la prise en charge des formes graves et des formes chroniques ;
- ✓ Prévenir la transmission des hépatites virales.

II. **INTRODUCTION-GENERALITES**

- ✚ Les hépatites virales ont pour origine une infection par des virus dont le tropisme principal est la cellule hépatique (par opposition à l'atteinte hépatique - inconstante-secondaire à d'autres maladies virales comme la mononucléose infectieuse ou l'herpès par exemple).
- ✚ Cinq virus d'hépatite ont été clairement identifiés : virus A à E. Il persiste toutefois un certain nombre d'hépatites post-transfusionnelles (< 10 %) et sporadiques (< 20 %) dont l'agent causal reste inconnu : hépatites nonA-nonE. Plusieurs autres virus ont été décrits au cours des dernières années mais leur responsabilité dans la survenue des hépatites nonA-nonE n'a pas été confirmée ou reste encore controversée. Le virus F décrit en 1994 a été définitivement écarté. Il n'y a pas non plus d'hépatite en rapport avec l'infection par le virus G découvert en 1996 ni avec le virus TT découvert en 1997. Les recherches actuelles concernent le virus SEN dont deux souches D et H pourraient être impliquées dans les hépatites post-transfusionnelles nonA-nonE.
- ✚ On peut grouper les hépatites virales selon :
 - ✓ **le type du génome viral** : seuls les virus de l'hépatite B (VHB) et D (VHD) sont des virus à ADN.
 - ✓ **le mode de contamination** : seuls le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE) ont une transmission oro-fécale. Le VHB et le VHD ont une contamination par voie sanguine et sexuelle. Le virus de l'hépatite C (VHC) a une transmission essentiellement sanguine.
 - ✓ **leur histoire naturelle** : il n'y a pas d'hépatite chronique due au VHA et VHE après l'infection aiguë. L'immunité après ces 2 hépatites est totale et définitive. Après plusieurs années d'évolution, l'hépatite chronique due aux virus B, C ou D peut évoluer vers **une cirrhose ou vers un hépato-carcinome**. Une cirrhose virale a les mêmes risques

de complications qu'une cirrhose de cause non virale (ictère, encéphalopathie, ascite, hémorragie digestive et carcinome hépato-cellulaire).

Physiopathologie

Le **VHA** et le **VHE** sont directement **cytopathogènes** pour l'hépatocyte. L'hépatite due au **VHB** est la conséquence de la **réaction immunitaire** secondaire à l'expression d'antigènes du VHB à la surface des hépatocytes. Il n'y a pas d'infection due au **VHD** sans **infection concomitante par le VHB** (on parle d'un **virus défectif**). Les lésions hépatiques du **VHC** sont probablement à la fois **liées à une toxicité directe du virus et à la réaction immunitaire associée**.

Epidémiologie

- ✓ Les virus des hépatites virales A, B, C, D et E sont rencontrés dans la plupart des pays du monde avec cependant une prévalence qui varie pour chaque virus d'un pays ou d'une région à l'autre. On distingue ainsi **des régions de faible, forte ou moyenne endémie**.
- ✓ **Le VHA** est ubiquitaire mais sa prévalence augmente avec un bas niveau d'hygiène donc socio-économique. **L'Afrique et l'Asie du Sud-est** sont des régions de forte endémie pour le **VHB** ; plus de 90% de la population a été en contact avec ce virus La répartition géographique du **VHD** est superposable au VHB. **Le virus de l'hépatite C** est ubiquitaire mais sa prévalence est plus importante dans certaines régions d'Afrique et d'Asie. **L'hépatite E** est surtout rencontrée en Inde mais des cas ont été décrits en Europe.

Clinique

- Après infection par le VHA, VHB, VHC, VHD ou le VHE, il existe **un délai d'incubation variable** pour chaque virus. Quel que soit le virus en cause, **l'hépatite aiguë** est le plus souvent **asymptomatique** (90% des cas). Au moment de l'hépatite aiguë, le sujet se plaint éventuellement d'une fatigue importante, d'arthralgies, de céphalées. Dans 10% des cas seulement, il existe **un ictère**. **Biologiquement**, il existe presque toujours à la phase aiguë une augmentation de l'activité sérique des transaminases au-dessus de **10 fois la normale (ALAT > ASAT généralement)**. **Le tableau clinique de l'hépatite peut-être :**
 - A. **Forme ictérique** : La forme ictérique est la plus typique mais n'est pas la plus fréquente. Elle ne représente que 10 % des cas. Elle est séparée en 4 périodes : incubation, phase pré-ictérique, ictérique, période de convalescence.
- 1) **Incubation** : Elle est d'une durée définie pour chacun des virus ; cependant, sauf en cas de contamination transfusionnelle, la date du contage n'est souvent pas facile à préciser.
- 2) **Phase pré-ictérique** : Elle dure de 2 à 15 jours environ, et les symptômes initiaux associent une asthénie, une anorexie, quelquefois des nausées et des vomissements ; 10 à 15 % des malades font un syndrome pseudo-grippal avec quelquefois des rashes urticariens, des céphalées ou des myalgies.

3) Phase ictérique :

- ✓ L'ictère s'installe progressivement. Les urines deviennent foncées. Les selles sont normales ou décolorées. Le prurit est inconstant. L'asthénie est parfois intense et un amaigrissement de quelques kg est fréquent. Il existe parfois une pesanteur de l'hypocondre droit.
- ✓ A l'examen physique, l'hépatomégalie est peu fréquente, le foie est sensible à la palpation. La rate est parfois palpable.
- ✓ La durée de la phase ictérique est variable, environ 2 semaines chez les enfants et de 4 à 6 semaines chez les adultes.

4) Période de convalescence : Elle débute lorsque l'ictère commence à s'atténuer, l'asthénie pouvant cependant persister plus longtemps.**B. Hépatite anictérique :**

- ✚ Environ 90 % des hépatites virales aiguës sont anictériques, et en l'absence du résultat du dosage des transaminases, le diagnostic peut ne pas être porté.
- ✚ L'hépatite aiguë C est en général moins sévère, moins ictérique et s'accompagne d'un taux moins élevé des transaminases que les hépatites aiguës B ou A. La fréquence des formes ictériques d'hépatite A augmente avec l'âge.

C. Hépatite cholestatique prolongée :

Dans cette forme, l'ictère est intense et prolongé. Le diagnostic peut être difficile lorsqu'on a manqué la cytolyse du début. Cette forme est plus fréquente avec le VHA

D. Hépatite à rechutes :

Au cours de l'hépatite A ou B, l'évolution peut être marquée par une ou deux rechutes c'est-à-dire réapparition de l'ictère après une phase de régression. L'évolution se fait vers la guérison.

E. Hépatite avec manifestations extra-hépatiques :

Toutes les hépatites virales peuvent se manifester par **des atteintes extra-hépatiques**, le plus souvent liées à une dysimmunité (atteinte rénale, pulmonaire ou neurologique lors d'une hépatite B ou atteinte cutanée, neurologique ou rénale pour le VHC).

F. Hépatite fulminante :

- ✚ On désigne sous le terme d'hépatite fulminante une hépatite aiguë grave (TP < 50 %) compliquée d'encéphalopathie hépatique moins de 2 semaines après le début de l'ictère survenant chez un patient n'ayant pas de maladie du foie connue. On parle d'hépatite subfulminante lorsque le délai d'installation de l'encéphalopathie est de 2 à 8 semaines après l'ictère. Malgré les progrès de la réanimation médicale, le taux de mortalité des hépatites fulminantes et subfulminantes est élevé (50 % pour l'hépatite A, 90 % pour l'hépatite B ou BD). En cas de guérison, il n'y a pas de passage à la chronicité (dans les formes B et BD). Il n'y a pas de forme grave due au VHC. La forme grave due au VHE s'observe plus souvent chez la femme enceinte.

✚ **En pratique**, la surveillance clinique (recherche de signes d'encéphalopathie) et biologique (TP) permet de dépister les hépatites graves. En cas de signes d'encéphalopathie ou de chute du TP au-dessous de 50%, une hospitalisation en milieu spécialisé est nécessaire. La surveillance des paramètres cliniques et biologiques permet de poser l'indication d'une transplantation hépatique en urgence (80% de survie à 1 an).

G. **Formes évolutives :**

L'évolution vers une forme d'hépatite chronique est possible avec les virus B, D et C et elle est le plus souvent asymptomatique.

✚ **Moyens diagnostiques**

- ❖ **Les sérologies virales** détectent la présence d'anticorps ou d'antigène viraux et ne préjugent pas des lésions présentes dans le foie. Il existe des marqueurs sérologiques spécifiques de chaque virus qui peuvent témoigner d'une infection aiguë (IgM anti-VHA ou IgM anti-HBc pour le VHB par exemple), d'une multiplication virale (Ag HBe par exemple) ou uniquement du "portage" du virus (Ag HBs par exemple).
- ❖ Parfois des techniques de **biologie moléculaire** sont nécessaires pour affirmer la présence du virus ou quantifier sa multiplication (ADN du VHB ou ARN du VHC).
- ❖ Evaluation de la fibrose dans les hépatites chroniques par méthode invasive (PBF : voir chapitre suivant de l'anatomie pathologique) ou par méthodes non invasives : Elastométrie = Fibroscan, ou par marqueurs biologiques : score APRI, Fibromètre ...

✚ **Anatomopathologie**

- ❖ **La biopsie du foie** est le seul examen permettant d'affirmer le caractère aigu ou chronique de l'hépatite. Elle est faite exceptionnellement à la phase aiguë d'une hépatite virale. Le diagnostic repose habituellement sur les critères clinico-biologiques et particulièrement virologiques.
- ❖ L'analyse histologique ne permet pas de caractériser l'agent responsable de l'hépatite (sauf utilisation d'immunomarquage). Les lésions élémentaires des hépatites aiguës sont l'infiltrat inflammatoire à cellules mononucléées et l'altération des hépatocytes. Les lésions élémentaires des hépatites chroniques sont la nécrose, la fibrose et l'infiltrat inflammatoire.

✚ **Traitement**

- ❖ La prise en charge d'une hépatite fulminante doit s'envisager dans un centre hospitalier habilité à réaliser une éventuelle transplantation hépatique en urgence.
- ❖ En cas d'hépatite aiguë, le seul conseil hygiéno-diététique est l'abstention de toute consommation de boissons alcoolisées. En ce qui concerne l'hépatite C, il est possible de traiter au stade aigu de la maladie, dans le cadre de protocole, compte tenu du risque élevé de passage à la chronicité.
- ❖ Le traitement a pour but d'éradiquer le virus afin d'éviter les complications éventuelles à long terme (cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire). Le traitement des hépatites virales B et D n'est donc indiqué que dans leurs formes chroniques et actives (donc après biopsie du foie). Il utilise des antiviraux non spécifiques des virus (interféron), par ailleurs, le traitement

de l'hépatite C est plus large avec l'arrivée sur le marché des antiviraux d'action directe avec un maximum d'innocuité et d'efficacité.

Prévention

Il existe des vaccins efficaces contre le VHA et le VHB (donc le VHD). Il n'y a pas de vaccin contre le VHC ou le VHE.

Dépistage dans la population générale

Le dépistage du VHB est obligatoire au 6^{ème} mois de grossesse, lors du bilan prénuptial, lors d'un don du sang (depuis 1971) et d'un don d'organe. Le dépistage du VHC est obligatoire lors d'un don du sang (depuis 1990) et d'un don d'organe.

III. HEPATITES AIGUËS VIRALES

1) Virologie -Epidémiologie

1. Virus A

-  Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN appartenant à la famille des picornavirus.
-  **L'incubation** est de 15 à 45 jours (moyenne : 28-30 jours). Le virus est présent en grande quantité dans **les selles** des sujets contaminés, surtout à la fin de la période d'incubation et au début de la phase prodromique.
-  **La contamination se fait par voie féco-orale**, résultant de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par les matières fécales ou de contacts directs avec des sujets infectés. Le risque de contamination dépend donc étroitement des conditions d'hygiène collective et individuelle. Les pays en voie de développement sont des régions de haute endémie où la majorité des enfants sont exposés au VHA et développent des Ac IgG antiVHA avant l'âge de 10 ans. Le mode de transmission féco-orale explique les épidémies dans les collectivités d'enfants (crèches, garderie) et les institutions psychiatriques. La consommation d'huîtres et de coquillages provenant de lieux où les eaux sont contaminées est également à l'origine d'épidémies d'hépatite A.
-  La maladie est plus courte et mieux tolérée chez les enfants que chez les adultes. La fréquence des formes ictériques augmente avec l'âge de même que le risque d'hépatite fulminante. Ce risque est de 0,1 à 0,01% des cas d'hépatite ictérique. Il n'y a pas d'hépatite chronique A.

2. Virus E

-  Il s'agit d'un virus à ARN de type calicivirus.
-  **L'incubation** est de 40 jours environ. Le virus E est éliminé dans **les selles**.
-  **La transmission se fait par voie féco-orale** (eau et aliments contaminés). Le virus E est à l'origine de larges épidémies en Inde et en Moyen-Orient où les touristes peuvent être infectés.

- ✚ L'infection aiguë par le virus E détermine souvent un ictère. Il existe un risque important **d'hépatite fulminante chez les femmes enceintes en fin de grossesse**. Il n'y a pas de passage à la chronicité.

3. Virus B

- ✚ Le virus B est un virus à ADN appartenant à la famille des Hépadnavirus.
- ✚ **L'incubation** est de 50 à 150 jours (en moyenne 3 mois). Le virus est présent **dans le sang**. Chez 90 % des sujets, la virémie disparaît après environ 3 mois. Elle devient chronique dans environ 10 % des cas. **Le virus est également présent dans les liquides biologiques** (sueurs, salive, sécrétions sexuelles) mais pas dans les selles.
- ✚ **Les modes de transmission** sont les suivants:
 - ✓ Transmission par transfusions de **sang** ou de produits sanguins : elle est devenue exceptionnelle grâce à l'exclusion des donneurs AgHBs + et Ac anti-HBc + (dépistage des donneurs de sang depuis 1971).
 - ✓ Transmission **iatrogène** par matériel non stérilisé (acupuncture, mésothérapie, soins dentaires, exploration invasive) : ce risque est prévenu par l'utilisation de matériel à usage unique et le strict respect des règles de stérilisation.
 - ✓ **Piqûre accidentelle** : la vaccination du personnel de santé est obligatoire en raison de ce risque.
 - ✓ Transmission par toxicomanie intraveineuse, tatouage, piercing
 - ✓ Transmission par contact interindividuel **hétérosexuel, homosexuel** ou non sexuel : l'usage des préservatifs prévient le risque de transmission sexuelle.
 - ✓ Transmission **verticale lors de la période néonatale** : le dépistage de l'AgHBs est systématique au 6^{ème} mois de grossesse et permet la mise en route d'une sérovaccination du nouveau-né à la naissance en cas d'infection de la mère.
- ✚ **La répartition mondiale** est très inégale. Il existe des pays de haute endémie (certains pays d'Afrique Noire, d'Asie du Sud Est, la Chine) où la contamination est générale et se produit le plus souvent au cours des premières années de la vie, et le portage chronique atteint 10 % au moins de la population. En Europe, aux USA, en Australie, 5 à 10 % de la population rencontre le virus B et le portage chronique de l'Ag HBs atteint 0,2 à 0,4 % de la population.
- ✚ **L'hépatite aiguë B guérit spontanément chez 90 % des sujets**. Les deux risques évolutifs sont **l'hépatite fulminante et l'hépatite chronique**. Le risque d'hépatite fulminante est de 1 % des formes symptomatiques. Le risque d'hépatite chronique est de 10 % avec alors un risque d'évolution vers **la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire**. Un certain nombre de sujets restent porteurs du virus sans atteinte histologique du foie. ils sont dits porteurs sains mais peuvent transmettre le virus.

4. Virus D

- ✚ Le virus D est **un virus défectif** à ARN c'est à dire dépendant du virus B pour sa réplication et son expression. Il n'est donc capable d'infecter que des porteurs de l'AgHBs ; la transmission se fait soit à l'occasion d'une infection simultanée avec le virus B (**coinfection**), soit lors d'une **surinfection** chez un malade porteur du virus B

(porteur inactif ou sujet atteint d'hépatite chronique à virus B). La contamination se fait par les mêmes voies que le virus B.

- + Il existe des régions de haute endémie comme l'Italie du Sud où la fréquence des infections D atteint plus de 20 % chez les porteurs chroniques du virus B.
- + L'hépatite due au virus D est grave. Le risque d'hépatite fulminante est plus fréquent en cas d'infection virale B et D qu'en cas d'infection virale B seule. Le risque de passage à la chronicité n'est pas aggravé au cours de la coinfection B+D, en revanche la surinfection par le virus D d'un porteur chronique du virus B se traduit dans la majorité des cas par une hépatite chronique B+D dont l'évolution se fait rapidement vers une cirrhose grave.

5. Virus C

- + Le virus C est un virus à ARN apparenté aux flaviviridae. Il a été découvert en 1989 par des techniques de biologie moléculaire. Il existe **6 génotypes** du virus C (1 à 6). Les génotypes n'influencent pas l'histoire naturelle de l'hépatite C mais ils répondent plus ou moins bien aux traitements antiviraux. **La durée de l'incubation** est en moyenne de 2 mois (extrêmes de 2 semaines à 6 mois).

- + **Les modes de transmission** sont les suivants :

- ✓ Transmission par transfusions de **sang ou de produits sanguins** : 90 % des hépatites post-transfusionnelles étaient liées au virus C avant le début du dépistage systématique des donneurs anti-HCV + en mars 1990.
- ✓ Transmission **iatrogène par matériel non stérilisé** (acupuncture, mésothérapie, soins dentaires, exploration invasive) : ce risque est prévenu par l'utilisation de matériel à usage unique et le strict respect des règles de stérilisation.
- ✓ **Piqûre accidentelle** (personnel de santé) ;
- ✓ Transmission par **toxicomanie intraveineuse, tatouage, piercing** ;
- ✓ Transmission **sexuelle** : **le risque est très faible** en dehors de facteurs de risque identifiés (rapports traumatiques ou pendant la période menstruelle, lésions génitales préexistantes le plus souvent associées à des maladies sexuellement transmissibles).
- ✓ Transmission **verticale lors de la période néonatale** : **le risque est faible** et concerne surtout les femmes en état d'immunodépression chez qui la charge virale est très élevée.

- + Depuis le dépistage des donneurs de sang, le principal mode de transmission du virus C est devenu **la toxicomanie intra-veineuse**.

- + Le risque d'hépatite chronique est de 75 %. Chez environ 20 % d'entre eux, l'hépatite chronique C évolue vers une cirrhose avec un risque de carcinome hépatocellulaire.

2) Clinique : (voir introduction-généralités)

3) Biologie

1. **Tests hépatiques** :

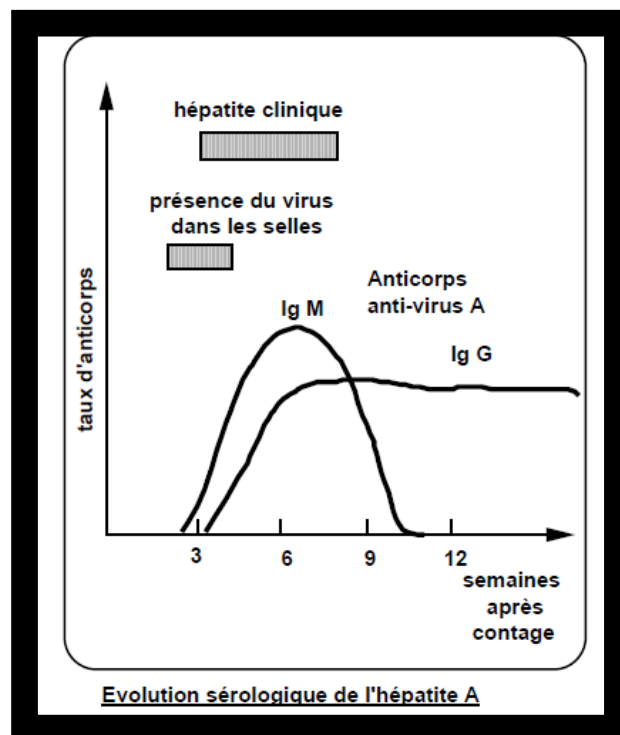
- Les résultats biologiques permettent de porter le diagnostic d'hépatite aiguë dès la phase pré-ictérique en mettant en évidence une cytolyse définie par une élévation des

transaminases généralement supérieures à 10 fois la normale, et quelquefois jusqu'à 100 fois la normale. Cette cytolysse prédomine sur les **ALAT (SGPT)**. L'activité sérique de la GGT est habituellement élevée entre 5 et 10 fois la normale; l'augmentation des phosphatases alcalines reste inférieure à 2 fois la normale, hormis les formes cholestatiques où la bilirubine est également augmentée. La décroissance rapide de la cytolysse peut rendre difficile le diagnostic tardif d'une hépatite. Le niveau de la cytolysse n'a **pas de valeur pronostique**.

2. Sérologie : L'histoire clinique, l'examen physique et les résultats biologiques ne permettent pas de préciser les virus responsables de l'atteinte hépatique. Les sérologies virales sont donc indispensables et utiles au pronostic.

✚ **Virus HVA (Fig. 1) :**

La mise en évidence d'un **anticorps IgM anti-virus A (IgM anti HA)** au cours d'une hépatite virale aiguë signe le diagnostic d'hépatite A en évolution. La présence d'un **anticorps IgG antiHA** témoigne seulement d'un **contact ancien** avec ce virus.

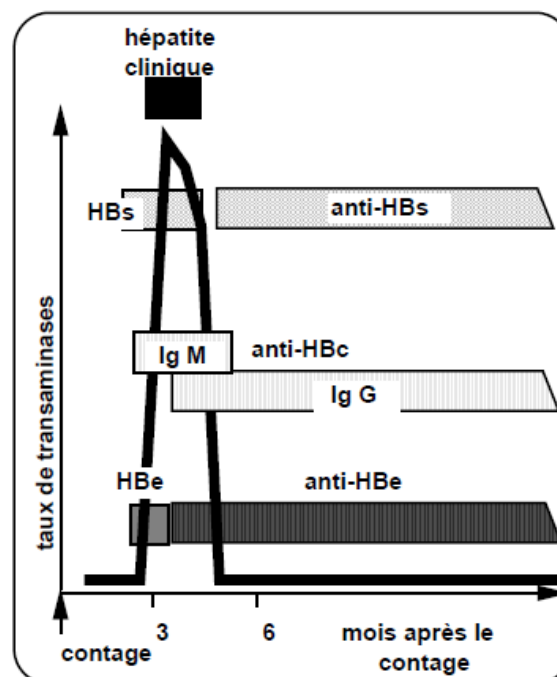


✚ **Virus de l'hépatite B (VHB) :** Plusieurs systèmes antigènes anticorps sont rattachés au virus B.

- ✓ Antigène HBs (anciennement antigène Australia) : Il s'agit d'un antigène situé à la surface du virus et produit par les hépatocytes infectés. Il est présent dans le sérum 30 à 60 jours après la contamination. Il peut y persister pendant une durée variable. La présence de l'antigène HBs dans le sérum signe l'existence d'une infection par le VHB mais insuffisante pour affirmer une hépatite aiguë B. Il faut connaître la possibilité

d'une hépatite aiguë due à un autre agent chez un porteur chronique de l'antigène HBs (virus A, virus D, médicament ou autre).

- ✓ Anticorps anti HBc de la classe IgM : Il s'agit d'un anticorps apparaissant tôt au cours de l'évolution et persistant 6 mois, il est le marqueur d'une infection aiguë récente, surtout s'il est présent à un taux élevé.
- ✓ Antigène HBe : S'il est présent, il est signe de réplication du virus et traduit en général une haute infectivité. Il existe cependant des virus B mutants qui ne synthétisent pas d'Ag HBe. L'absence d'AgHBe n'est donc pas synonyme d'absence de réplication virale B.
- ✓ Anticorps anti HBc : Il se développe chez tous les sujets infectés par le virus B et persiste indéfiniment.
- ✓ Anticorps anti HBe : La séroconversion antigène-anticorps HBe traduit en général la guérison et en tous cas une diminution du risque d'infectivité.
- ✓ Anticorps anti HBs : C'est le dernier anticorps à apparaître au cours de l'évolution d'une hépatite virale aiguë banale ; il peut devenir détectable 4 à 5 mois après le début de la maladie. Il apparaît également après vaccination.
- ✓ ADN viral : La présence d'ADN viral traduit la réplication du virus. La virémie précède la cytololyse et l'apparition de l'antigène HBs. Cette recherche n'a pas d'intérêt dans les formes aiguës. Elle devient utile soit en cas de difficulté diagnostique, soit surtout au cours des hépatites chroniques pour évaluer le niveau de réplication virale.



Evolution sérologique de l'hépatite aiguë B évoluant vers la guérison

✚ Virus de l'hépatite C (VHC) :

- L'existence d'une infection virale C peut être détectée par des tests sérologiques (sérologie de l'hépatite C). Toutefois, avec les tests actuellement disponibles, une sérologie positive de l'hépatite C n'est pas synonyme de portage du VHC : elle peut refléter une infection ancienne guérie. C'est la recherche du génome viral dans le sérum par PCR (virémie) qui permet d'affirmer le portage du virus C. Une sérologie C positive doit donc être toujours complétée par la recherche du virus dans le sang.

✚ Virus de l'hépatite D ou Delta :

- ✓ Les marqueurs sériques du VHD sont l'AgHD, les anticorps anti-HD IgM et IgG détectables par méthode immuno-enzymatique et l'ARN du VHD dans le sérum.
- ✓ Au cours de l'infection aiguë, l'Ag HD est détecté transitoirement (1 à 4 semaines) puis il est masqué par les anticorps anti-HD d'abord IgM puis IgG.
- ✓ Au cours de l'infection chronique, les IgM anti-HD peuvent persister mais ce sont l'ARN du VHD dans le sérum et l'Ag HD dans le foie qui sont actuellement considérés comme les meilleurs marqueurs d'une infection chronique.

✚ Virus de l'hépatite E :

- Le génome viral du virus de l'hépatite E a été cloné. Des tests sérologiques sont disponibles (demander sérologie de l'hépatite E).

3. **Imagerie** : L'échographie est utile seulement à titre de diagnostic différentiel. Elle ne permet pas le diagnostic d'hépatite aiguë.

4. **Biopsie hépatique** : La biopsie hépatique est inutile.

4) Diagnostic différentiel

- ✚ Une symptomatologie proche avec une élévation des transaminases peut être rencontrée au cours d'hépatites dues aux autres virus (CMV, herpès, MNI, fièvre jaune) ou au cours d'une angiocholite.
- ✚ Un médicament responsable d'une hépatite de même type doit être recherché à titre systématique (anti-inflammatoires, antalgiques, antidépresseurs).

5) Traitement

A. Curatif

- 1) **Hépatite aiguë commune** : A l'exception de l'hépatite aiguë C, aucun traitement n'est indiqué. En pratique, le repos au lit est fonction du degré d'asthénie de même que la durée d'arrêt de travail. Aucun régime alimentaire ne doit être prescrit. Il est souhaitable de supprimer l'alcool pendant la maladie et la convalescence. Les médicaments métabolisés par le foie doivent être diminués ou interrompus.
- 2) **Hépatite fulminante** : Malgré les progrès de la réanimation médicale, le taux de mortalité des hépatites fulminantes et subfulminante reste élevé. L'amélioration des résultats de la transplantation hépatique a conduit à proposer cette thérapeutique pour les hépatites fulminantes.

B. Préventif

1) Hépatite A :

- + La contamination est féco-orale et le risque dépend donc étroitement des conditions d'hygiène collective et individuelle. La prévention repose sur l'amélioration des conditions sanitaires.
- + La vaccination est disponible (vaccin inactivé de l'hépatite A Havrix®). La vaccination consiste en 1 injection intramusculaire avec un rappel 6 à 12 mois plus tard.

2) Hépatite B :

- + La prévention des hépatites post-transfusionnelles B repose sur le dépistage systématique et l'exclusion des donneurs de sang AgHBs +. L'utilisation de matériel à usage unique et la stérilisation du matériel non jetable sont obligatoires dans les milieux de santé. Des mesures identiques sont préconisées dans toutes les circonstances exposant à un risque de transmission parentérale (toxicomanie, tatouage....).
- + La vaccination représente un progrès considérable dans la prévention de l'hépatite B et de ses possibles complications (hépatite chronique, cirrhose, carcinome hépatocellulaire). Les vaccins actuellement proposés sont des vaccins recombinants (ENGERIX B® SKB, HB VAX DNA® Mérieux). Un schéma vaccinal unique en 3 injections du type 0-1-6 (2 injections à 1 mois d'intervalle, la troisième 6 mois après la première) est recommandé. Un schéma adapté à certains cas particuliers incluant 3 doses rapprochées (J0 - J7 - J21) et une quatrième dose un an plus tard peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie).
- + **Les groupes à risque (outre les professions de santé) sont :**
 - ✓ Nouveau-nés de mère porteuse de l'AgHBs ;
 - ✓ Enfants des institutions psychiatriques ou pris en charge dans les centres pour l'enfance ou la jeunesse handicapée, enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité ;
 - ✓ Personnes ayant des partenaires sexuels multiples ;
 - ✓ Toxicomanes intraveineux ;
 - ✓ Voyageurs en pays de moyenne ou forte endémie ;
 - ✓ Patients susceptibles de recevoir des transfusions multiples (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe) ;
 - ✓ Entourage d'un sujet infecté par le virus B.

3) Hépatite C :

- + La prévention des hépatites post-transfusionnelles C repose sur le dépistage systématique des donneurs de sang d'abord par la sérologie hépatite C puis par le dépistage génomique. Aujourd'hui, le risque résiduel d'hépatite post-transfusionnel est évalué à moins de 5 cas par an.
- + La prévention de la contamination chez les usagers de drogues repose sur l'information et la mise à disposition de matériel d'injection à usage unique (Stéribox®)

- ✚ Les précautions à prendre vis-à-vis de l'entourage concernant surtout le risque de transmission sanguine.

4) **Hépatite D** : La prévention de l'hépatite D est celle de l'hépatite B.

5) **Hépatite E** : La prévention repose sur l'amélioration des conditions sanitaires.
Il n'y a pas de vaccin disponible actuellement.

Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang (AES)

1- Premiers soins en urgence

Piqûre ou coupure :

- Nettoyage immédiat de la plaie à l'eau et au savon
- Rinçage
- Antisepsie avec un dérivé chloré : eau de javel à 12°chl, diluée au 1/10, dakin ou alcool à 70° ou bétadine dermique : contact d'au moins 5 mn

Projection sur muqueuse :

- Nettoyage abondant pendant 5 mn au moins, au sérum physiologique, associé à un collyre antiseptique si œil

Contact direct sur peau lésée :

- Nettoyage de la zone à l'eau et au savon
- Rinçage
- Antisepsie

2- Déclaration de l'accident de travail dans les 24H à la médecine du travail

3- Evaluation du risque infectieux : par le médecin du travail ou un médecin référent identifié (ex : infectiologue) en liaison avec le médecin du malade source.

Fonction du :

- Statut sérologique du patient source
- Profondeur de la blessure
- Type d'aiguille et geste en cause

S'informer du statut sérologique du malade source : VIH, VHC, VHB

demander sérologies VIH, VHC, VHB

Vérifier la vaccination anti hépatite B de l'accidenté : date du dernier rappel et dosage des anticorps

Si VIH positif : Prophylaxie antirétrovirale, début immédiat dans les 4H – 48H et Informer la victime sur sa durée et ses effets secondaires consentement obligatoire

4- Surveillance de l'accidenté

VIH, sérologie : À faire avant j8, à 1 mois et au 3-6 mois

VHC : transaminases J0-1-3-6 mois et sérologie j0-1-3-6 mois

Si transaminases élevées ou sérologie positive faire PCR pour VHC

VHB :

- vaccination à jour : Dosage des AC anti HBS
- Non vacciné ou immunité insuffisante : Immunoglobulines spécifiques avant 48H

Transaminases, Ag HBS J0, J3, 6mois

IV. HEPATITES VIRALES CHRONIQUES

L'hépatite chronique virale se définit biologiquement par la persistance d'une cytolysé hépatique pendant plus de 6 mois et histologiquement par l'existence de lésions hépatiques associant à un degré variable une nécrose hépatocytaire, une infiltration inflammatoire et une fibrose. L'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie hépatique est indispensable au diagnostic d'hépatite chronique. Trois virus peuvent induire une hépatite chronique : les virus de l'hépatite B, D et C.

A. Virologie – Epidémiologie :

Voir Chapitre “ Hépatites virales aiguës ”

B. Clinique :

- ✚ L'hépatite chronique virale est souvent **asymptomatique** et le diagnostic est posé fortuitement soit lors d'un contrôle systématique des tests hépatiques soit lors d'un don du sang (la recherche d'antigène HBs, d'anticorps anti-HBc, d'ARN viral C et le dosage des transaminases sont systématiques chez les donneurs de sang).
- ✚ Les symptômes sont rares et non spécifiques. Le plus fréquent est l'**asthénie**. Il peut s'y associer des douleurs modérées de l'hypochondre droit. Il n'est pas rare que la maladie soit diagnostiquée au stade de cirrhose compliquée (ictère, hémorragie digestive, décompensation oedémato-ascitique). **A l'examen physique**, il peut exister une hépatomégalie et une splénomégalie. Au stade de cirrhose, l'examen peut déceler des signes périphériques d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale.

C. Biologie :

- La principale anomalie biologique est l'élévation des transaminases généralement entre 2 et 10 fois la normale. En l'absence de cirrhose, la cytolysé prédomine sur les ALAT. Les gammaglobulines sont modérément élevées. Il peut exister également une augmentation modérée de la gamma GT. Dans les formes sévères et après la constitution d'une cirrhose, il existe des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire (chute du TP, facteur V et hypoalbuminémie).

Au total, le diagnostic d'hépatite chronique est suspecté devant une élévation persistante des transaminases (> 6 mois); en l'absence de cirrhose compliquée, les signes cliniques sont absents ou non spécifiques; le diagnostic de certitude ne peut être affirmé que par la biopsie hépatique.

D. Anatomie pathologique

- ✚ En cas d'hépatite chronique d'origine virale (B, C ou D), la corrélation entre les signes cliniques, biologiques et les lésions observées dans le foie sont mauvaises. L'analyse de **la biopsie du foie**, réalisée après anesthésie locale par voie trans-pariétale ou par voie trans-jugulaire en cas d'anomalie de la coagulation, permet d'évaluer l'importance de la fibrose et de l'activité du virus.

- ✚ **La biopsie hépatique** permet de mettre en évidence 3 signes anatomo-pathologiques caractéristiques de l'hépatite chronique:
 - ✓ **une infiltration inflammatoire** faite de cellules mononucléées qui atteint l'espace porte et envahit le lobule.
 - ✓ **une nécrose hépatocytaire** plus ou moins étendue (nécrose parcellaire ou nécrose en pont). (Cf cours d'anatomo-pathologie).
 - ✓ **une fibrose** prédominant dans l'espace porte et s'étendant dans les lobules.
- ✚ Des scores semi-quantitatifs de fibrose et d'activité orientent la décision thérapeutique et facilitent la comparaison des biopsies entre elles.
- ✚ Les 2 scores les plus utilisés en France sont le score de **Knodell** et le score de **Métavir**. Le score de Knodell évalue la nécrose péri-portale (cotée de 0 à 10), la nécrose intra-lobulaire (cotée de 0 à 4), l'infiltration inflammatoire portale (cotée de 0 à 4) et la fibrose (cotée de 0 à 4). Le score de Métavir établit un score d'activité de la maladie (A), cotée de 0 à 3, et de fibrose (F), cotée de 0 à 4.
- ✚ Ces 2 scores permettent aussi de classer schématiquement l'activité de la maladie en 3 niveaux: minime, modérée ou très active.
- ✚ A la phase initiale de la maladie, l'architecture hépatique est conservée mais l'évolution se fait plus ou moins rapidement vers la constitution d'une cirrhose.
- ✚ Actuellement, l'utilisation de plus en plus **des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose** donnent à la ponction biopsie du foie (PBF : autrefois considérée comme le « gold standart » dans le diagnostic et l'évaluation histologique des hépatites virales) un rôle accessoire. Ces méthodes sont plus codifiées surtout pour l'hépatite chronique C. Il s'agit surtout de l'élastométrie (fibroscan) ou des scores biologiques (APRI, fibromètre ...).

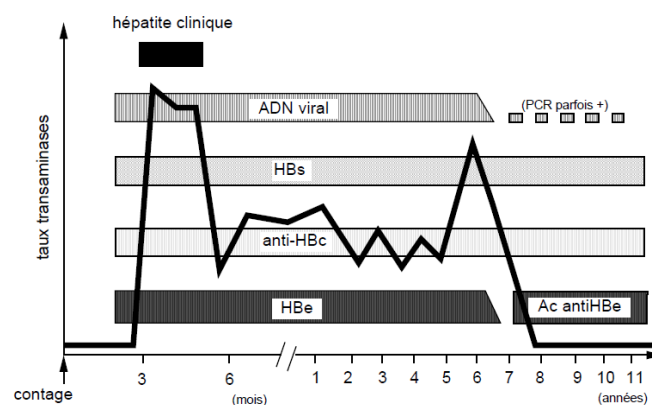
E. Diagnostic étiologique

1) Hépatite chronique virale B :

- ✚ Après une hépatite virale aiguë B, 10% des sujets deviennent des porteurs chroniques du virus B (persistance de l'antigène HBs dans le sang). L'infection chronique par le virus de l'hépatite B évolue en plusieurs phases successives. Il faut rappeler pour comprendre cette évolution que le virus B n'est pas cytopathogène et que c'est la réponse immunitaire dirigée contre les hépatocytes infectés qui est responsable des lésions histologiques.
- ✚ **La première phase est la phase de tolérance immunitaire** au cours de laquelle la réplication virale est importante (virémie B élevée dans le sérum, Ag Hbe positif) sans réponse immunitaire donc sans lésions hépatiques (transaminases normales et histologie normale ou subnormale si une biopsie était réalisée).
- ✚ **La deuxième phase est celle de la réaction immunitaire**. Elle peut permettre la clairance virale complète comme c'est le cas au cours d'une hépatite aiguë simple (lorsque la réponse immunitaire est intense, elle entraîne une hépatite fulminante) mais dans le cas particulier de l'hépatite chronique, elle est insuffisante pour éliminer tous les hépatocytes infectés et un équilibre s'installe entre la réplication virale et la

réponse immunitaire. Il en résulte des lésions hépatiques qui vont s'aggraver au fil du temps. Ces lésions évolutives se traduisent par une augmentation des transaminases et à la biopsie hépatique par une inflammation, des altérations hépatocytaires et une fibrose.

- ✚ **La troisième phase est celle de la rémission ou hépatite inactive** qui survient chez environ 5 % des malades par an. Elle est caractérisée par l'arrêt de la réplication virale (virémie B < 10 000 copies par ml, séroconversion du système e avec négativation de l'Ag HBe et apparition d'Ac antiHBe, normalisation des transaminases). A ce stade il peut exister une fibrose séquellaire plus ou moins importante parfois une cirrhose. L'évolution peut être marquée par une réactivation virale, soit par le virus sauvage (réplication virale avec Ag HBe à nouveau positif) soit par le virus mutant préC (réplication virale avec antiHBe positif). Dans les deux cas, les transaminases sont élevées et la biopsie hépatique si elle est réalisée montre des lésions évolutives.
- ✚ **Dans une quatrième phase**, l'Ag HBs peut disparaître mais le génome viral est intégré dans les hépatocytes où il peut jouer un rôle oncogène (risque de carcinome hépatocellulaire).
- ✚ **Le portage chronique inactif du virus B** (autrefois appelé portage sain) se définit par les critères suivants : AgHBs positif, transaminases normales et absence de signes de multiplication virale (Ag HBe négatif, Ac antiHBe positif et réplication indétectable par les test d'hybridation ou < 10 000 copies / ml avec les test de PCR quantitative). Dans cette situation, il n'y a pas d'indication à une biopsie hépatique sauf s'il existe des signes d'hépatopathie chronique à l'échographie (dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale) ou une thrombopénie voire une hypergammaglobulinémie qui peut le faire suspecter. Par précaution, il est recommandé de contrôler les transaminases et la virémie tous les 3 ou 4 mois pendant la première année pour ne pas méconnaître une hépatite chronique à virus mutant avec un Ag Hbe négatif qui a souvent une évolution fluctuante avec des phases de rémission séparées par des exacerbations. Au delà d'un an, une surveillance annuelle biologique et échographique est considérée suffisante sauf point d'appel clinique.



EVOLUTION SEROLOGIQUE DE L'HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE B. AgHBe+
(exemple d'un cas avec rémission spontanée après 7 à 8 ans d'évolution-
Le risque d'une réactivation ultérieure est possible avec élévation des
transaminases et réapparition de l'AgHBe et de l'ADN viral)

2) Hépatite chronique active virale B + D :

- ✚ En cas de co-infection par les virus B et D, le risque de chronicité n'est pas aggravé par rapport à une infection par le virus B seul. En revanche, la surinfection par le virus D d'un porteur chronique du virus B se traduit dans la majorité des cas par une hépatite chronique B + D dont l'évolution se fait rapidement vers une cirrhose.
- ✚ Au cours de l'infection chronique B + D, les IgM anti HD persistent. L'antigène HD dans le sérum est masqué par les Ac anti HD (formation d'immuns complexes). Ce sont la présence de l'ARN du virus D dans le sérum et l'antigène HD dans le foie qui sont actuellement considérés comme les meilleurs marqueurs de l'infection chronique.

3) L'hépatite chronique virale active C :

- Rappelons qu'environ 70 à 80% des sujets infectés par le virus C deviennent porteurs chroniques de ce virus. Le délai de survenue d'une cirrhose par rapport à la contamination varie selon les sujets de 10 à 40 ans ou plus. La médiane est évaluée à 30 ans. Certains malades dits fibroseurs rapides peuvent évoluer vers la cirrhose en 10 à 20 ans. D'autres dits fibroseurs lents ne développeront jamais de cirrhose compte tenu de la lenteur du processus fibrosant. Les facteurs qui favorisent le processus de fibrose sont l'âge (accélération de la fibrose après 50 ans), le sexe (fibrose plus rapide chez l'homme), une consommation alcoolique associée, une coinfection par le VIH et probablement le surpoids. Au cours de l'hépatite chronique C, la cytolyse est souvent modérée et fluctuante.

F. Diagnostic différentiel

- 1) **Hépatite chronique médicamenteuse** : Certains médicaments peuvent être responsables d'hépatite chronique active cirrhogène. Le méthotrexate, la papavérine, l'amiodarone, l'acide tiénilique sont parmi les principaux médicaments responsables.
- 2) **Hépatite chronique auto-immune** : ce diagnostic différentiel est très important. Le traitement de l'hépatite chronique auto-immune est la corticothérapie contre-indiquée dans les hépatites chroniques virales. Au cours de l'hépatite chronique C, l'apparition d'anticorps anti-LKM1 est possible. Il faut donc distinguer les hépatites chroniques anti-LKM1 positives d'origine auto-immune et celles liées à l'infection virale C.
- 3) **Les hépatopathies génétiques ou métaboliques** : L'hémochromatose est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes. L'accumulation de fer dans le foie conduit à la fibrose puis la cirrhose. Chez le sujet jeune, il faut aussi éliminer systématiquement l'exceptionnelle maladie de Wilson (dosage systématique de la ceruloplasmine, cuprurie et éventuellement dosage du cuivre dans le foie) et un déficit en alpha 1 antitrypsine sérique.

G. Traitement

- A. **Préventif** : La prévention des hépatites chroniques virales est celle des hépatites aiguës.

B. Curatif :

- 1) **Hépatite chronique active B** : Les molécules antivirales utilisées sont l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir, l'Entecavir et Tenofovir.
- 2) **Hépatite chronique active B + D** : L'interféron alpha inhibe la réplication du VHD et permet d'obtenir une régression de la cytolysse. Cet effet est transitoire et l'arrêt du traitement est suivi d'une rechute dans la majorité des cas.
- 3) **Hépatite chronique active C** :

- ✚ Le traitement actuel repose sur une bithérapie associant l'interféron pégylé en sous cutané 1 fois par semaine (VIRAFERON PEG®, PEGASYS®) à la prise orale de Ribavirine (800 ou 1200 mg/jour en fonction du poids REBETOL®) pendant 6 à 12 mois.
- ✚ **En Algérie, Jusqu'en 2014**, le traitement de l'hépatite chronique C, reposait sur une **bithérapie** associant IFN α -PEG et ribavirine. Avec cette bithérapie, le taux de Réponse Virologique Prolongée ou Soutenue (RVP ou RVS) était de 40 à 60 % pour les patients infectés par un VHC de génotype 1. L'arrivée du sofosbuvir en 2016 a révolutionné le traitement de l'hépatite chronique C suivi en **fin 2016** par l'association Sofosbuvir-Ledipasvir et Daclatasvir +/- Ribavirine selon le génotype (**les régimes Interféron free**).
- ✚ En cas de cirrhose virale C compliquée, une transplantation hépatique est indiquée. La réinfection du greffon par le virus C est constante et peut être responsable d'une hépatite chronique du greffon dont l'évolution paraît moins sévère que dans le cas du virus B.