

Externes de 4^{ème} Année médecine
2^{ème} rotation du 02/02/2020 au 12/03/2020

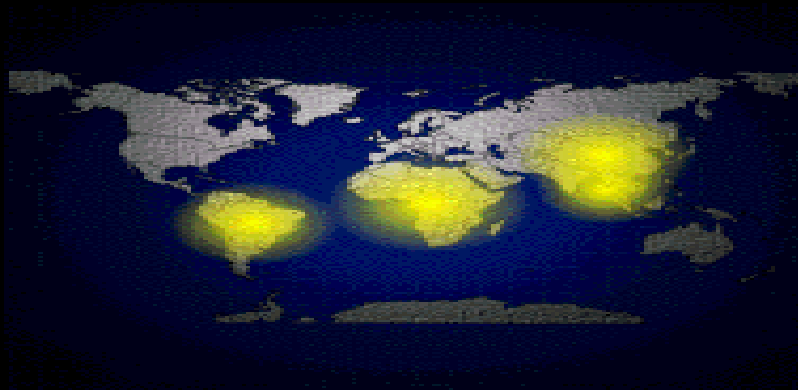
LES HEPATITES VIRALES

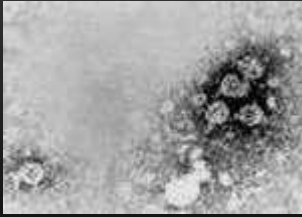
Pr MAMMERI A.

Service des Maladies Infectieuses

CHU Annaba

Hépatite B





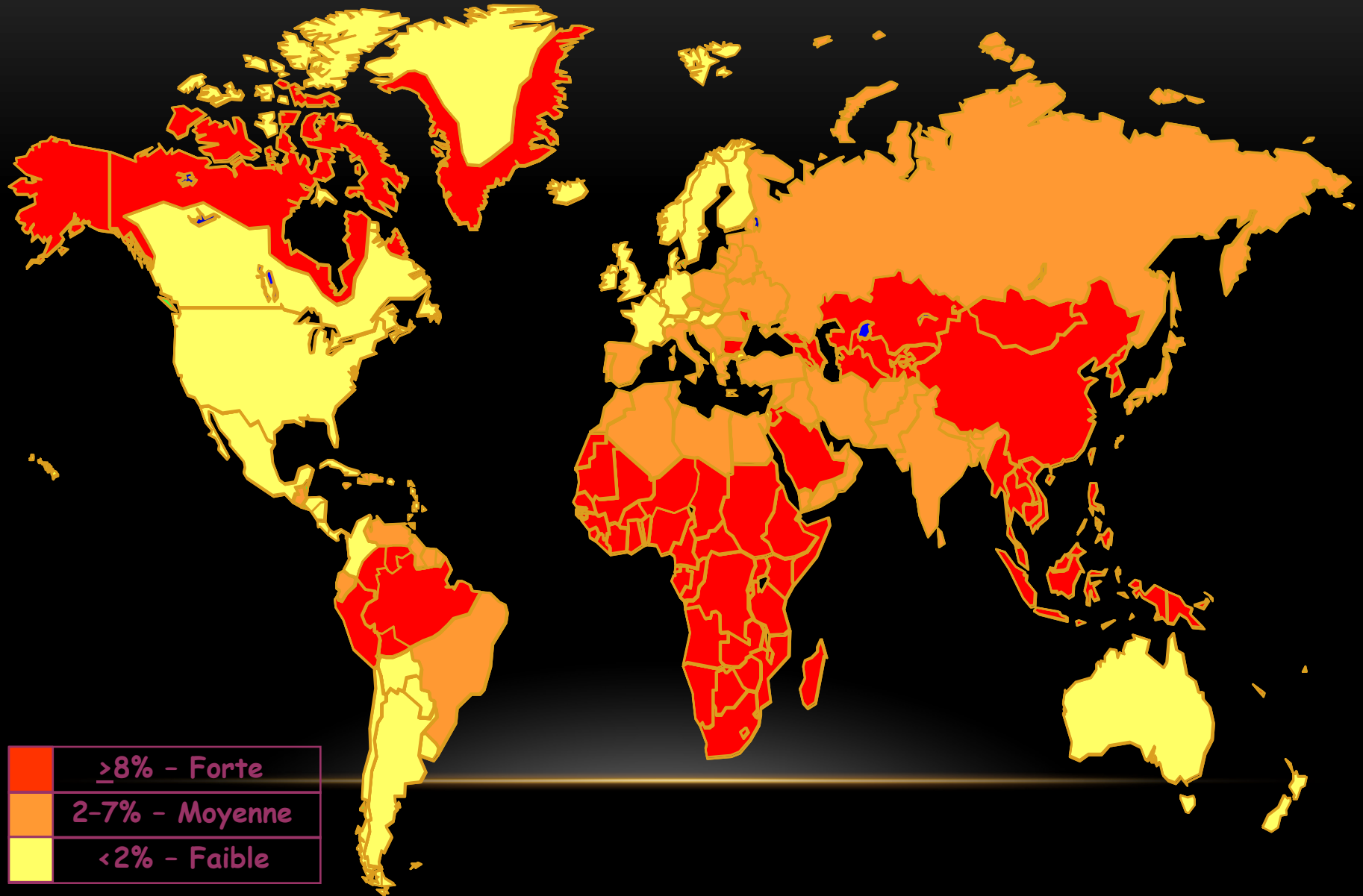
Hépatite B

- Virus à ADN ubiquitaire (dans le monde entier)
prévalence variable
- ☹ Très grande contagiosité +++
 - ☹ **risque après piqûre accidentelle : 30 à 60%**
- Transmission
 - Parentérale :
 - quantité de virus très élevée dans le sang
 - Sexuelle et salivaire : **HVB = IST +++**
 - sperme, sécrétions cervico-vaginales, salive mêlée de sang
 - Mère-enfant:
 - Risque péri-natal
 - gravité ++ => risque très élevé de chronicité chez l'enfant

Prévalence mondiale

- Prévalence élevée (Afrique et l'Asie du Sud-Est)
 - **> 8 %** de la population sont constitués de porteurs chroniques (présence de l'antigène de surface HBs).
 - 70 à 90 % de la population qui présentent des marqueurs du virus de l'hépatite B
- les zones d'endémicité moyenne (le Moyen-Orient, l'Amérique Centrale et l'Amérique du Sud).
 - **2 et 7 %** de porteurs chroniques et
 - 20 à 55 % de personnes présentant des marqueurs du virus.
- les zones d'endémicité faible, (l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale et du Nord),
 - le taux de porteurs chroniques est **inférieur à 2 %**
 - la présence des marqueurs du virus se retrouve chez moins de 20 % de la population.

Prévalence mondiale de l'infection VHB



Hépatite virale B :

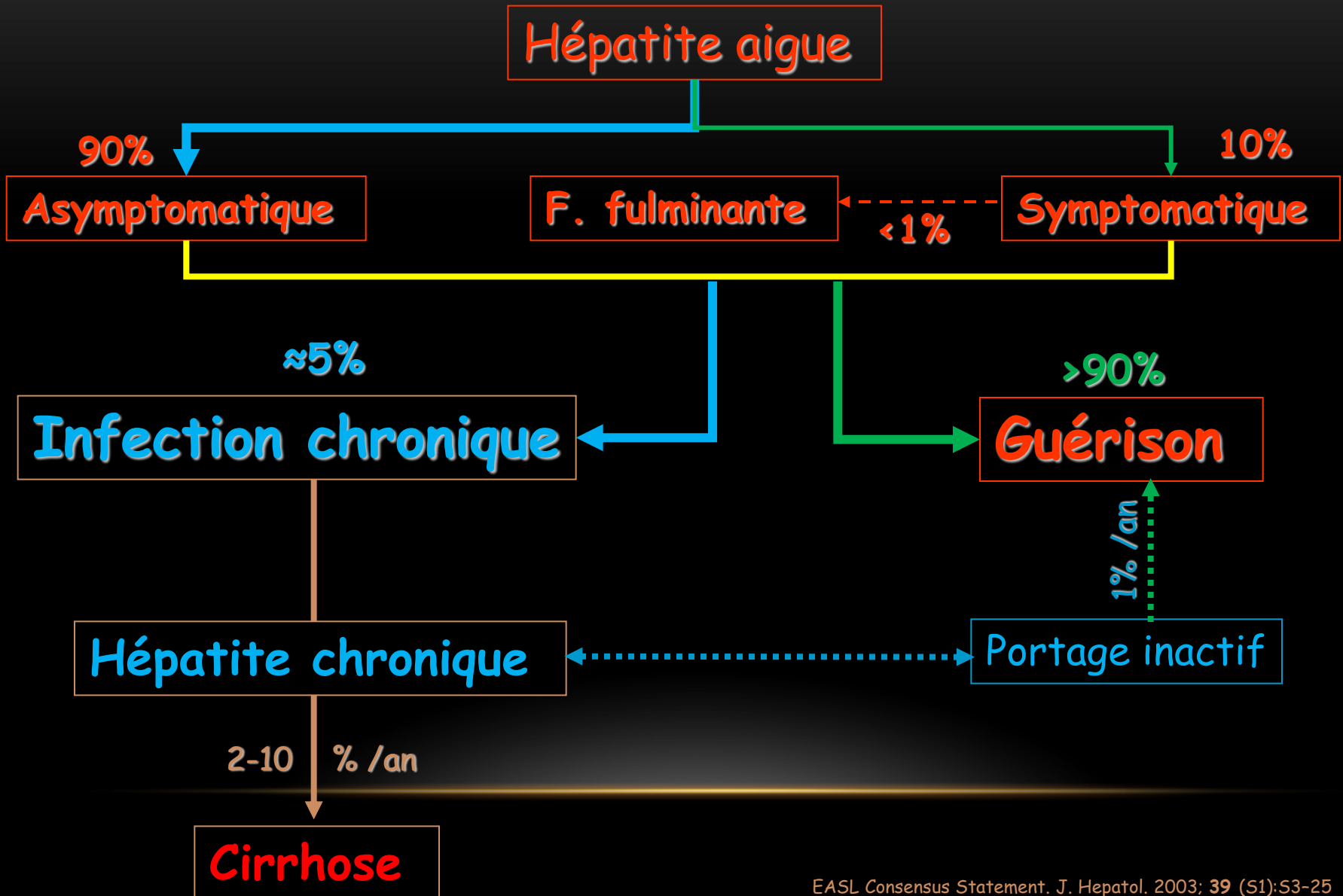
Variabilité naturelle et Épidémiologie moléculaire



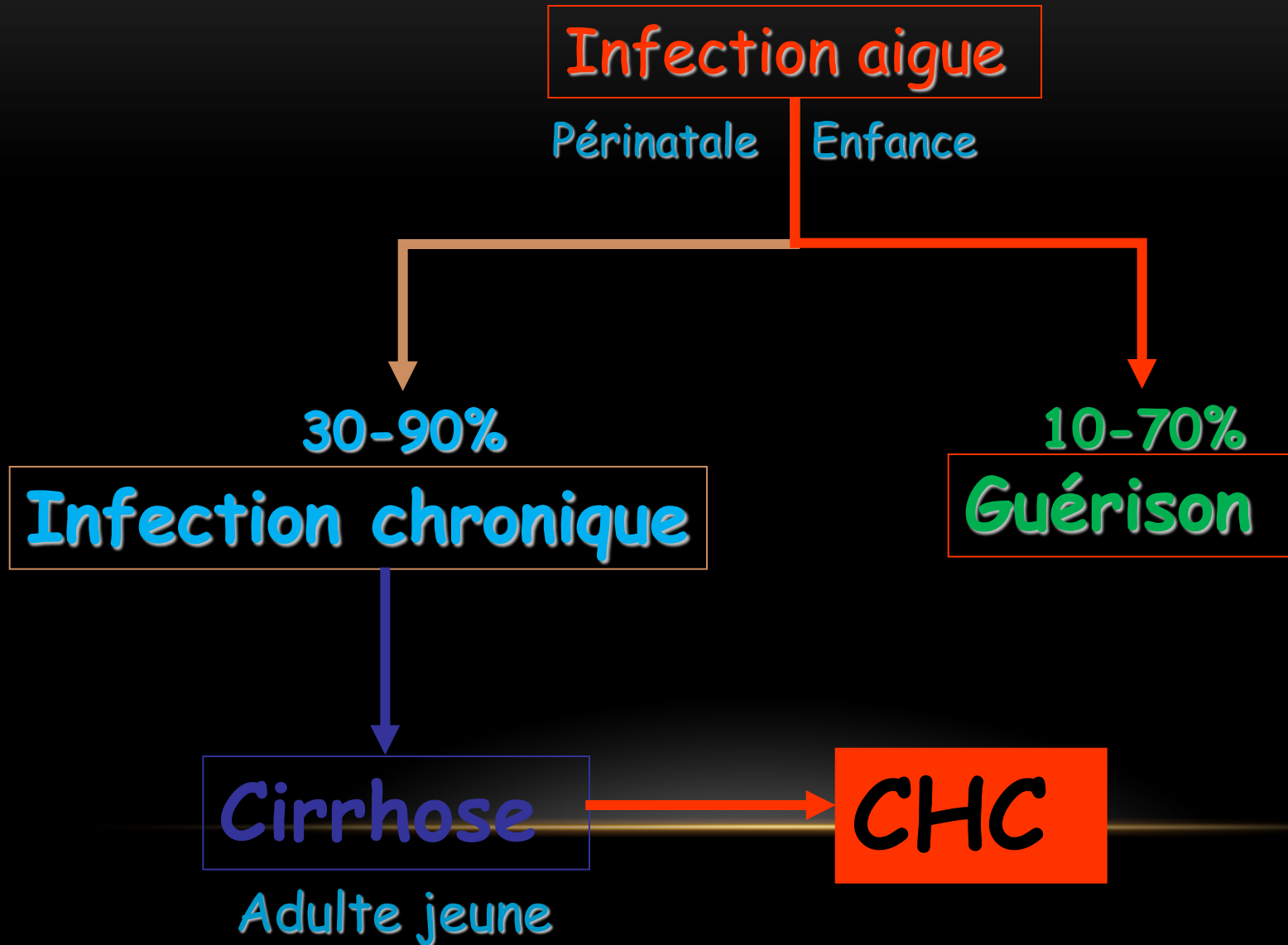
LES GROUPES À RISQUE (OUTRE LES PROFESSIONS DE SANTÉ) :

- Nouveau-nés de mère porteuse de l'AgHBs ;
- Personnes ayant des partenaires sexuels multiples ;
- Toxicomanes intraveineux ;
- Entourage d'un sujet infecté par le virus B ;
- 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) ;
- 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.

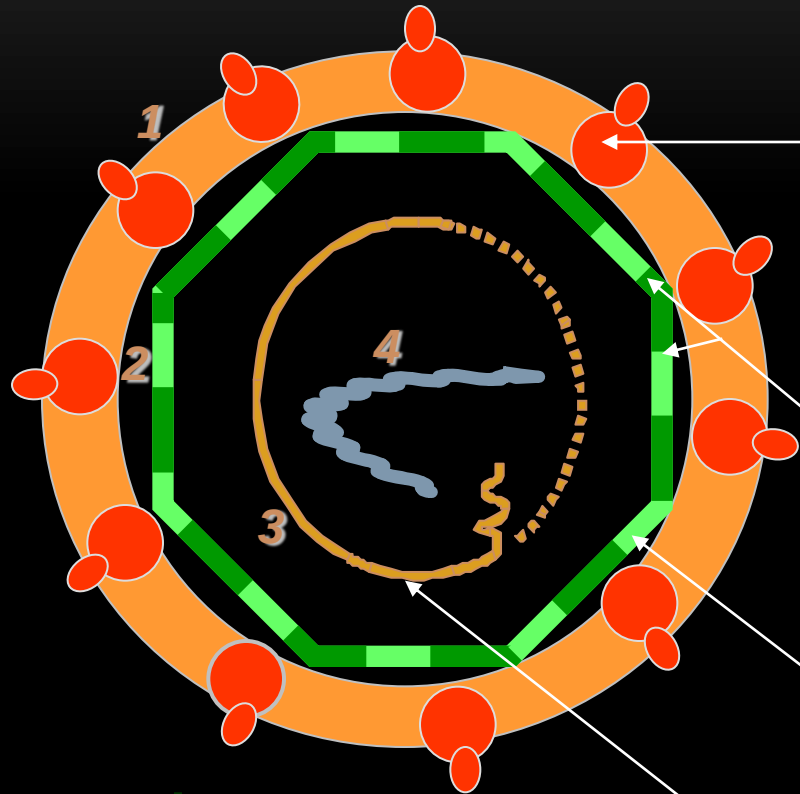
Histoire naturelle de l'infection VHB : Adulte



Histoire naturelle de l'infection VHB: **Enfant**



Marqueurs sérologiques et virologiques du VHB



1- Capsule

2- Capside

3- DNA viral

4- DNA polymérase

Marqueur

Signification

1- Ag HBs

1'-AC anti-HBs

Infection

Guérison

(immunité définitive)

2- Ag HBc

2'-AC HBc

Hépatocyte

Stigmate d'infection

(ancienne / récente)

3-AgHBe

3'-AC anti-HBe

Réplication

Non réplication

4- DNA viral

Réplication

> 100000 copie/ml

Hépatite virale B :

Diagnostic indirect

- Réaction immunologique de l'organisme +++
 - **Ac anti-HBc IgM** : infection aiguë (+/- réplication)
 - **Ac anti-HBc Totaux** (IgG) : marqueur le plus fidèle de l'infection +++
 - **Ac anti-HBe** : premier verrou immunologique
 - **Ac anti-HBs** : marqueur de résolution et de protection

Hépatite virale B :

Diagnostic direct

■ Mise en évidence du virus ou ses constituants

- Détection de **protéines virales** (ELISA +++)
 - **AgHBs** : marqueur de l'infection VHB
 - **AgHBe** : marqueur de la réplication du **virus sauvage**
- Détection du **génom viral** +++ (PCR, TMA, hybridation)
 - marqueur de réplication des **virus sauvages et mutés**

Aiguë → chronique ⁽¹⁾

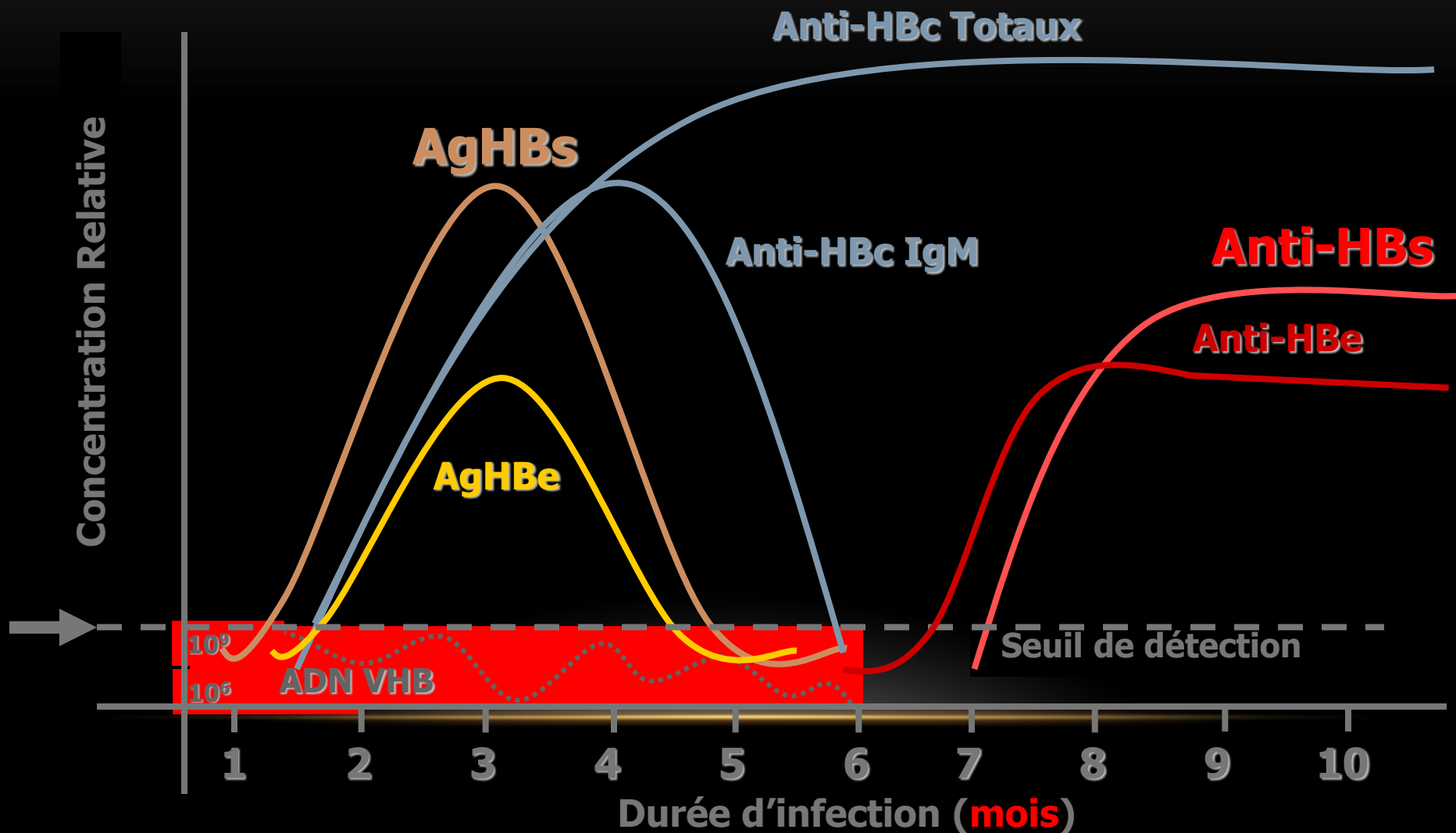
**Infection aiguë
par le virus de
l'hépatite B**

**AgHBs positif
> 6 mois**

**Hépatite B
chronique**

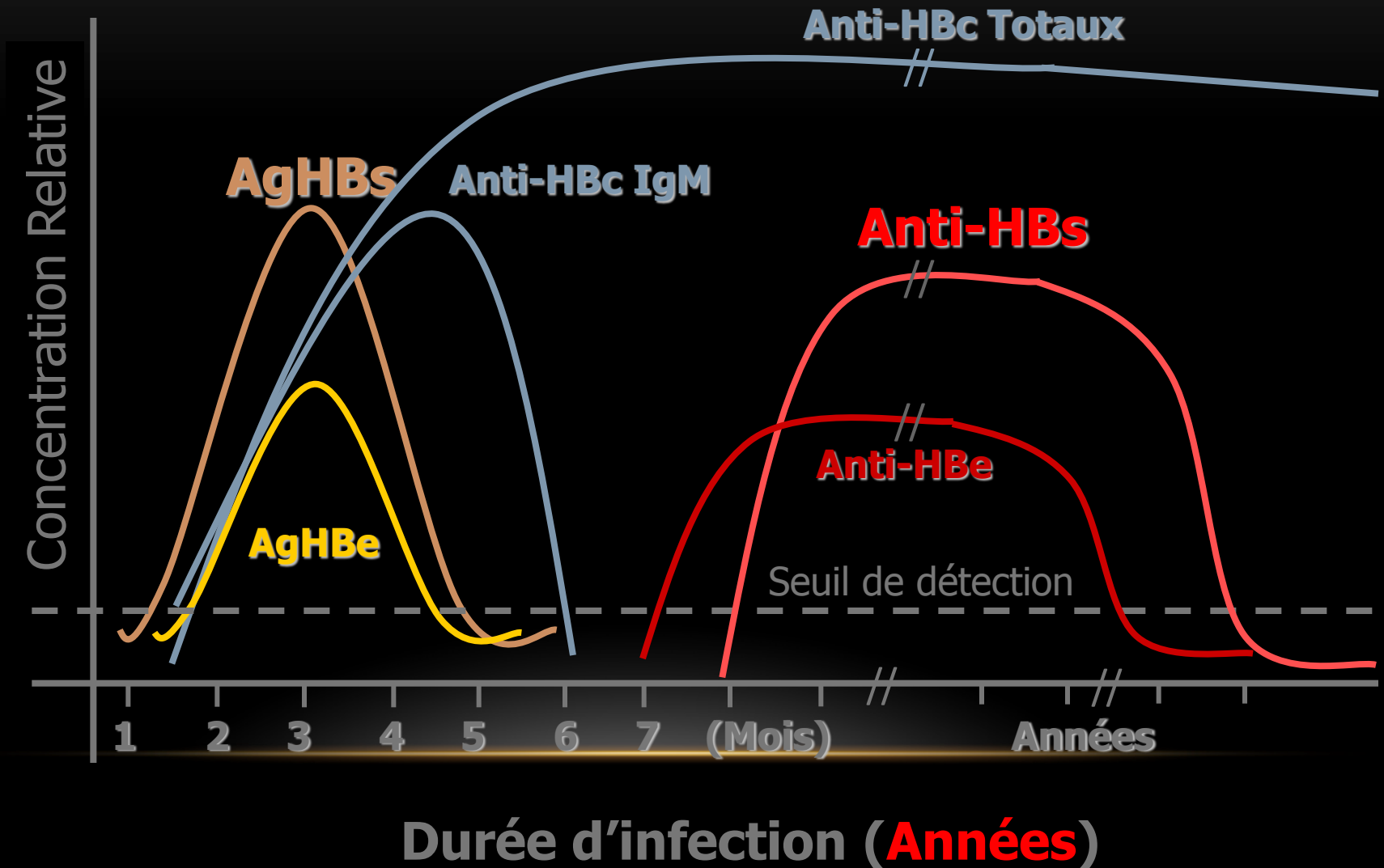
Hépatite virale B :

Histoire naturelle de l'infection résolue



Hépatite virale B :

Histoire naturelle de l'infection résolue



Hépatite virale B :

Les Anticorps anti-HBc « isolés »

■ Fenêtre Sérologique

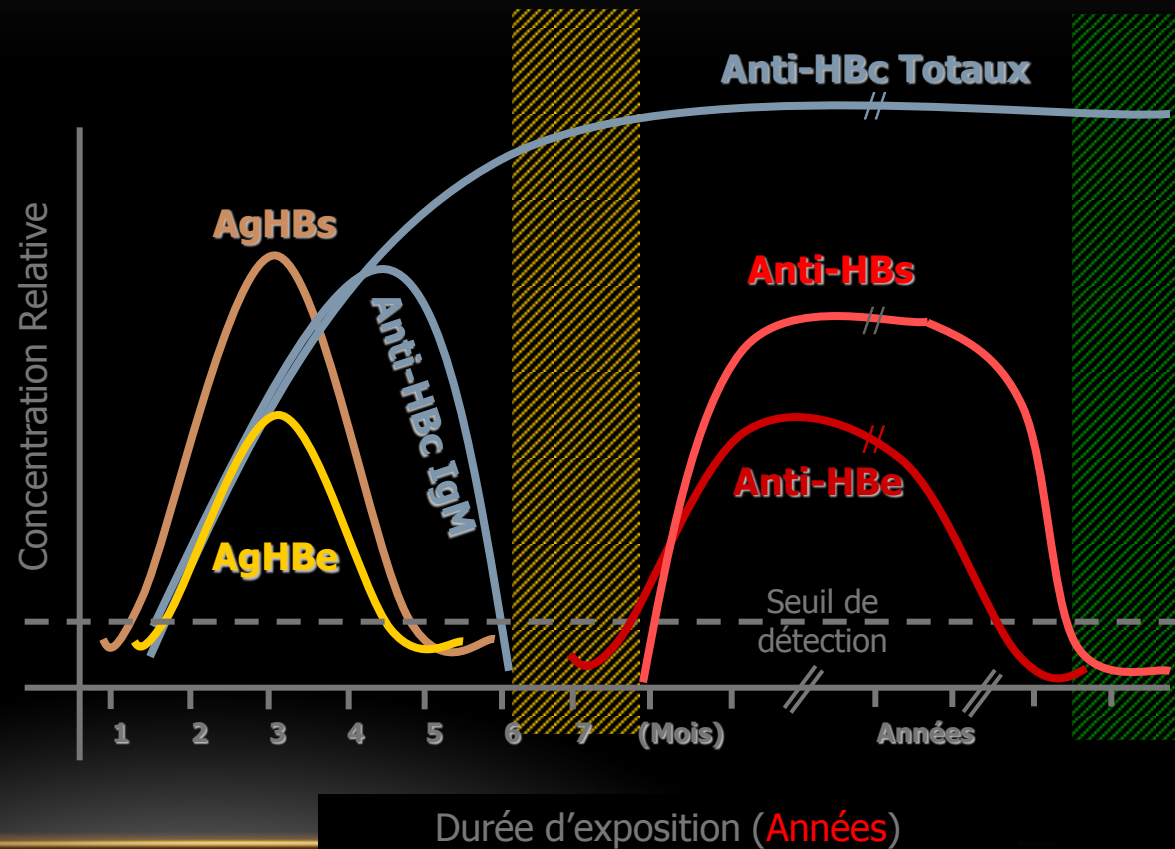
- Après Disparition AgHBs
- Avant Apparition anti-HBs

■ Immunité Ancienne

- Perte des Anti-HBs

■ Infection Chronique

- A Mutants Ag HBs VHB :
→ **Infection Occulte (rare)**
(PCR Ultra sensible +++)



Classification des hépatites B chroniques : des profils

	Tolérance immunitaire	Immuno activité Ag Hbe+ (clearance immunitaire)	Portage inactif	Hépatite chronique Ag Hbe-(réactivation)
sérologie	Ag Hbe+/AgHbe-	Ag Hbe+/AgHbe-	Ag Hbe+/AgHbe-	Ag Hbe+/AgHbe-
ALAT	Normales	Elevées	Normales	Elevées fluctuant
DNA viral	$>2.10^6 - 2.10^7$	$>2000\text{ui/ml}$	$<2000\text{ui/ml}$ $<20000\text{ui/ml}$	$>2000\text{ui/ml}$ fluctuant
Histologie hépatique	Activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose absentes ou minimes	Activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose de degrés variable	absence d'activité nécrotico-inflammatoire	Activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose modérée à sévère

Nouvelle classification des hépatites B chroniques: Phases naturelles de l'infection chronique à VHB remplacées par des profils(EASL 2017)

	Tolérance immunitaire	Immuno activité Ag Hbe+ (clearance immunitaire)	Portage inactif	Hépatite chronique Ag Hbe-(réactivation)
sérologie	Ag Hbe+/AgHbe-	Ag Hbe+/AgHbe-	Ag Hbe+/AgHbe-	Ag Hbe+/AgHbe-
ALAT	Normales	Elevées	Normales	Elevées fluctuant
DNA viral	$>2.10^6 - 2.10^7$	$>2000\text{ui/ml}$	$<2000\text{ui/ml}$ $<20000\text{ui/ml}$	$>2000\text{ui/ml}$ fluctuant
Histologie hépatique	Activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose absentes ou minimales	Activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose de degrés variable	absence d'activité nécrotico-inflammatoire	Activité nécrotico-inflammatoire et/ou fibrose modérée à sévère

Infection chronique par le VHB

Hépatite chronique B

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VHB (NOUVELLE TERMINOLOGIE, *EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER 2017*)

	Ag HBe positif		Ag HBe négatif		
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection occulte
Ag HBs	++ ↑↑	+ ↑ à ↑↑	+ (bas)	+ ↑	négatif
Ag HBe	positif	positif	négatif	négatif	négatif
ADN VHB	>10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ -10 ⁷ UI/mL	< 2 000 UI/mL	> 2 000 UI/mL	ND*
ALAT	normales	élevées	normales	élevées	normales
Maladie hépatique	0 ou minime	Modérée à sévère	0	Modérée à sévère	0 à sévère*
Ancienne désignation	Tolérant immunitaire	idem	Porteur inactif	idem	Infection occulte

Tableau 1. * Risque de cirrhose, décompensation ou carcinome hépatocellulaire minime si perte de l'Ag HBs avant la cirrhose sinon surveillance poursuivie.

Ag : antigène ; ALAT : alanine aminotransférases ; ND : non détectable ; VHB : virus de l'hépatite B.

Hépatite virale B :

Résumé des Différents profils

Hépatite Résolue

1. ATCD hépatite aiguë ou Chronique
2. AgHBs Négatif
3. Présence AchBc et AchBs ≥ 10 U/L
4. HBV DNA indétectable (PCR us ?)
5. ALAT / ASAT normales

Porteur Inactif

1. AgHBs > 6 mois
2. AgHBe (-) et Ac anti HBe (+)
3. HBV DNA < $2.10^{2/3}$ UI/ml
4. ALAT / ASAT normales
5. Anapath : signes modérés < F2

Hépatite Chronique (Virus sauvage)

1. AgHBs > 6 mois
2. AgHBe (+) et Ac anti HBe (-)
3. HBV DNA > 2.10^5 UI/ml
4. ALAT / ASAT $\nearrow$ ou N^{ale}
5. Anapath : > F2 ou <F2

Hépatite Chronique (Mutant pré C-C)

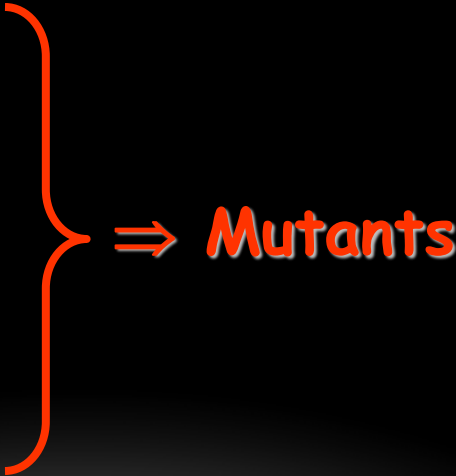
1. AgHBs > 6 mois
2. AgHBe (-) et Ac anti HBe (+)
3. HBV DNA $\geq 2.10^4$ copies/ml
4. ALAT / ASAT $\nearrow$ ou N^{ale}
5. Anapath : > F2

traitement

- ✱ Forme aiguë commune
 - Aucun traitement
- ✱ Formes fulminantes
 - Traitement symptomatique de réanimation
 - Transplantation hépatique d'urgence
- ✱ Formes chroniques
 - Traitement anti-viraux
 - ✱ Interféron alpha pégylé : Viraféron-peg®, Pégasys®
 - ✱ Lamivudine, Ténofovir, Adéfovir
 - ✱ Transplantation hépatique en cas de cirrhose sévère

Hépatite virale B :

Traitements

- Immunomodulateurs
 - Interféron α (recombinant; pégylé)
 - Thymosin α_1
 - Vaccins Thérapeutiques
- Agents antiviraux (Analogues nucléos(t)ides)
 - Lamivudine
 - Adéfovir dipivoxyyl
 - Entécavir
 - Ténofovir
 - Telbivudine*
 - Emtricitabine
 - Famciclovir
 - Autres ...

$\Rightarrow$ Mutants
- Combinaisons

Options thérapeutiques contre l'hépatite B chronique

Traitement	Dénomination commerciale	Posologie et mode d'administration
Lamivudine (LVD) ⁽¹⁾	Zeffix [®]	Comprimés, voie orale : 100 mg une fois par jour.
Adéfovir (ADV) ⁽²⁾	Hepsera [®]	Comprimés, voie orale : 10 mg une fois par jour.
Interféron pégylé α 2a (IFN α 2a) ⁽³⁾	Pegasys [®]	Injection de 180 μ g une fois par semaine pendant 48 semaines.
Entecavir (ETV) ⁽⁴⁾	Baraclude [®]	Comprimés, voie orale : 0,5 mg / 1 mg une fois par jour. Solution buvable : 0,05 mg/ml.
Telbivudine (LTd) ⁽⁵⁾	Sebivo [®]	Comprimés, voie orale : 600 mg une fois par jour.
Ténofovir (TFV) ⁽⁶⁾	Viread [®]	Comprimés, voie orale : 245 mg une fois par jour.

1. Zeffix[®] (lamivudine) Résumé des caractéristiques du produit, décembre 2007.

2. Hepsera[®] (adéfovir) Résumé des caractéristiques du produit, mars 2008.

3. Pegasys[®] (PEG-interféron α 2a), 20 juin 2008.

4. Baraclude[®] (entecavir) Résumé des caractéristiques du produit, février 2009.

5. Sebivo[®] (telbivudine) Résumé des caractéristiques du produit, février 2008.

6. Viread[®] (ténofovir) Résumé des caractéristiques du produit, avril 2008.

Hépatite virale B

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Contributors: George Papatheodoridis (Coordinator & EASL Governing Board), Maria Buti, Markus Cornberg, Harry Janssen, David Mutimer, Stanislas Pol, Giovanni Raimondo;

Reviewers: EASL Governing Board, Geoffrey Dusheiko, Anna Lok, Patrick Marcellin

Indications de traitement



ADN VHB

ADN VHB < 2000 UI/ml
ALAT < N
Histologie peu sévère



Suivi régulier

ADN VHB > 2000 UI/ml
ALAT > N
Histologie modérée



Traiter (A1)

ADN VHB > 2000 UI/ml
Histologie sévère



Traiter quelles que
soient les ALT (A1)

Prise en compte également de l'âge, de l'histoire familiale
de CHC ou de cirrhose et des manifestations extrahépatiques

Protocole Thérapeutique de Prise en Charge de l'Hépatite Virale B

Sous l'égide du Ministère de la Santé,
de la Population et de la Réforme
Hospitalière

INSP Mardi 26 juin 2018

Traitement par les analogues

-Sauf contre indication, Tous les nouveaux patients seront traités par le Ténofovir.

-Les patients déjà sous Entecavir seront switchés vers le Ténofovir si ce dernier n'est pas contre indiqué.

2-Suivi des patients sous TDF:

créatinine sérique, phosphatémie, glucosurie et protéinurie avant le début du traitement puis au moins une fois par an, et de façon plus rapprochée si le patient présente un risque d'insuffisance rénale.

VACCINATION CONTRE LE VIRUS B

GROUPES À HAUT RISQUE À VACCINER

- 1- Personnels des établissements de soins
- 2- Personnes susceptibles d'être en contact avec des patients et/ou du sang: professionnels de santé, pompiers, policiers, éboueurs, gardiens de prisons, ...
- 3- Hémophiles, dialysés, candidats à une greffe
- 4- Entourage d'un sujets infecté par VHB ou porteur de l'antigène HBs
- 5- Partenaire sexuel d'un sujet Ag HBs+
- 6- Nouveau-nés de mère porteuse Ag HBs+
- 7- Toxicomane

VACCINATION

• Plusieurs produits disponibles

- Gènevac B®
- Engérix B®
- HB Vax DNA®
- Vaccin combiné : Twinrix® (VHA et VHB)

• Schéma vaccinal

- Schéma actuel allégé : 0-1-6 mois
- Schémas rapides :
 - J0-J7-J21 rappel à 12 mois
 - J0-M1-M2 rappel à 12 mois

• Indications

- Obligatoire pour les professions exposées
- Fortement recommandée chez le nourrisson en même temps que le vaccin pentavalent
- Nouveau-né de mère porteuse de l'Ag HBs

• rappels

- Aucun si vaccination avant 25 ans
- 5 ans plus tard si vaccination après 25 ans
- Contrôle du titre des anticorps : si > 10 UI/ml protection

SÉROTHÉRAPIE

● Immunoglobuline anti-HBs

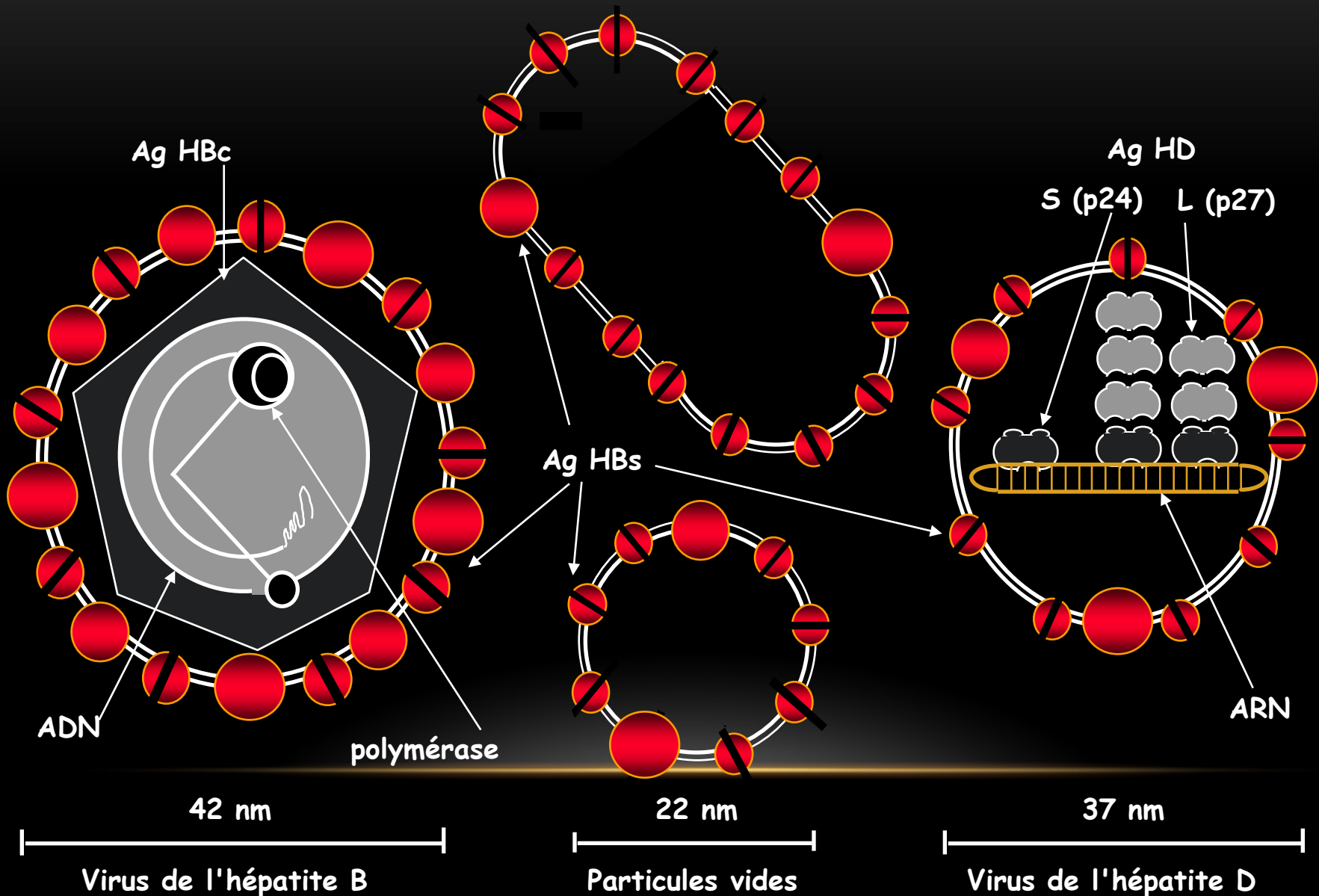
- Dans certaines situations à associer à la vaccination
 - Exposition accidentelle au sang HBs + d'un sujet non vacciné (500UI)
 - Certaine transplantation hépatique chez les sujets Ag HBs +
 - Dès la naissance nouveau-né de mère porteuse de l'Ag HBs (30UI/Kg)

HEPATITE D



Hépatite virale Delta :

Un virus satellite du VHB



Hépatite virale Delta :

Caractéristiques

Structure :

- virus défectif, incapable de se répliquer de manière autonome
 - nécessité d'un virus "helper" : HBV
 - virus à ARN monocaténaire
 - utilise comme enveloppe la protéine Ag HBs du virus HBV (permet la transmission de cellule à cellule et de sujet à sujet)
 - réplication autonome
-
- épidémiologie et mode de contamination se superposent
 - porteurs d 'Ag HBs infectés par HDV : 5%

Hépatite virale Delta : Quand la rechercher?

En pratique :

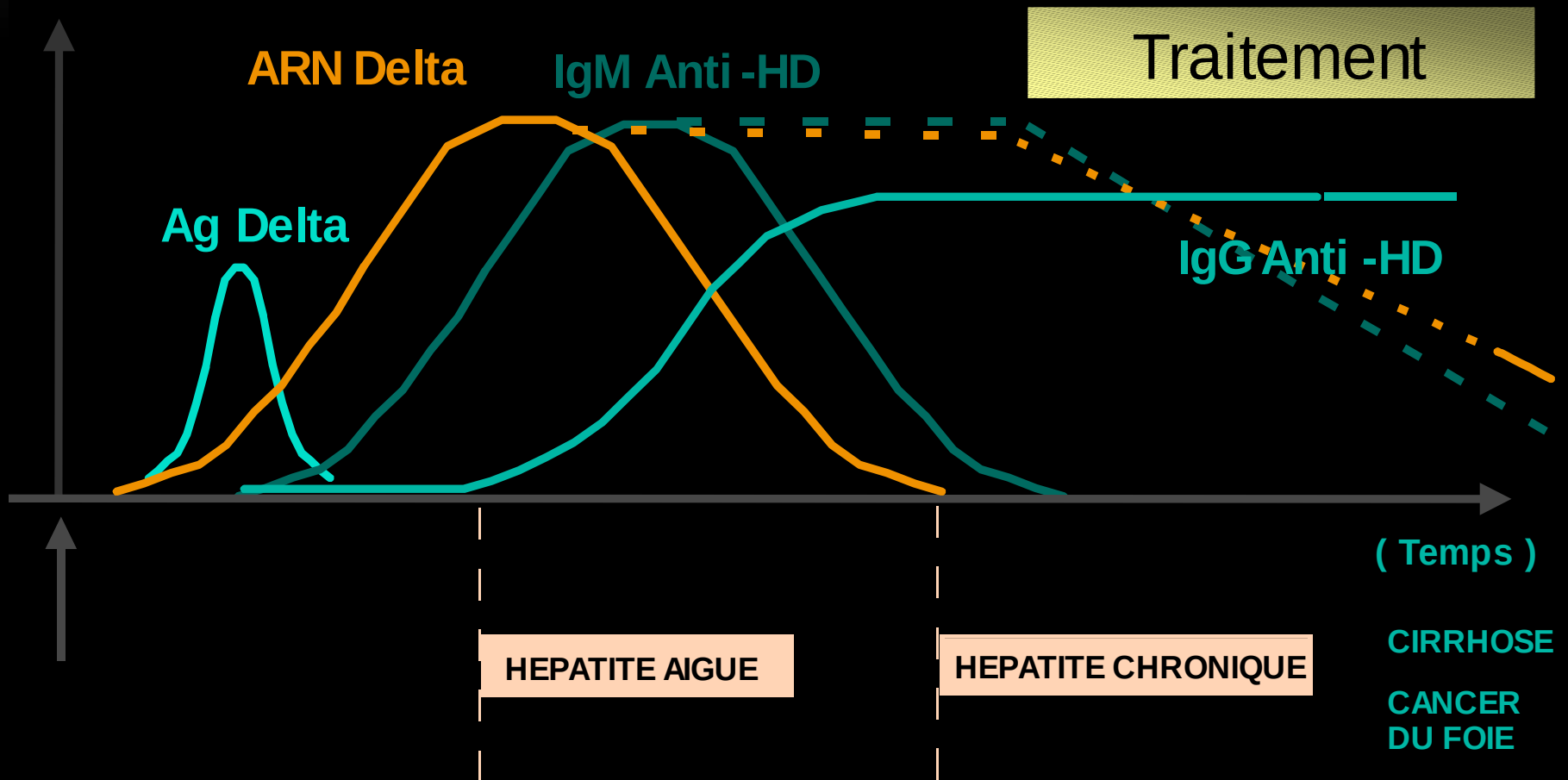
- recherche des marqueurs Delta chez tout porteur d'AgHBs

Et

- hépatite aiguë chez porteur chronique AgHBs
- hépatite aiguë sévère survenant chez un sujet à risque (toxicomane, personne venant de zone d'endémie)

Diagnostic Hépatite virale Delta :

MARQUEURS VIRAUX



Hépatite virale Delta : Prévention

L'Ag HBs étant le constituant majeure de l'enveloppe du VHD, la vaccination contre l'hépatite B protège également de l'hépatite delta.

MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION