

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



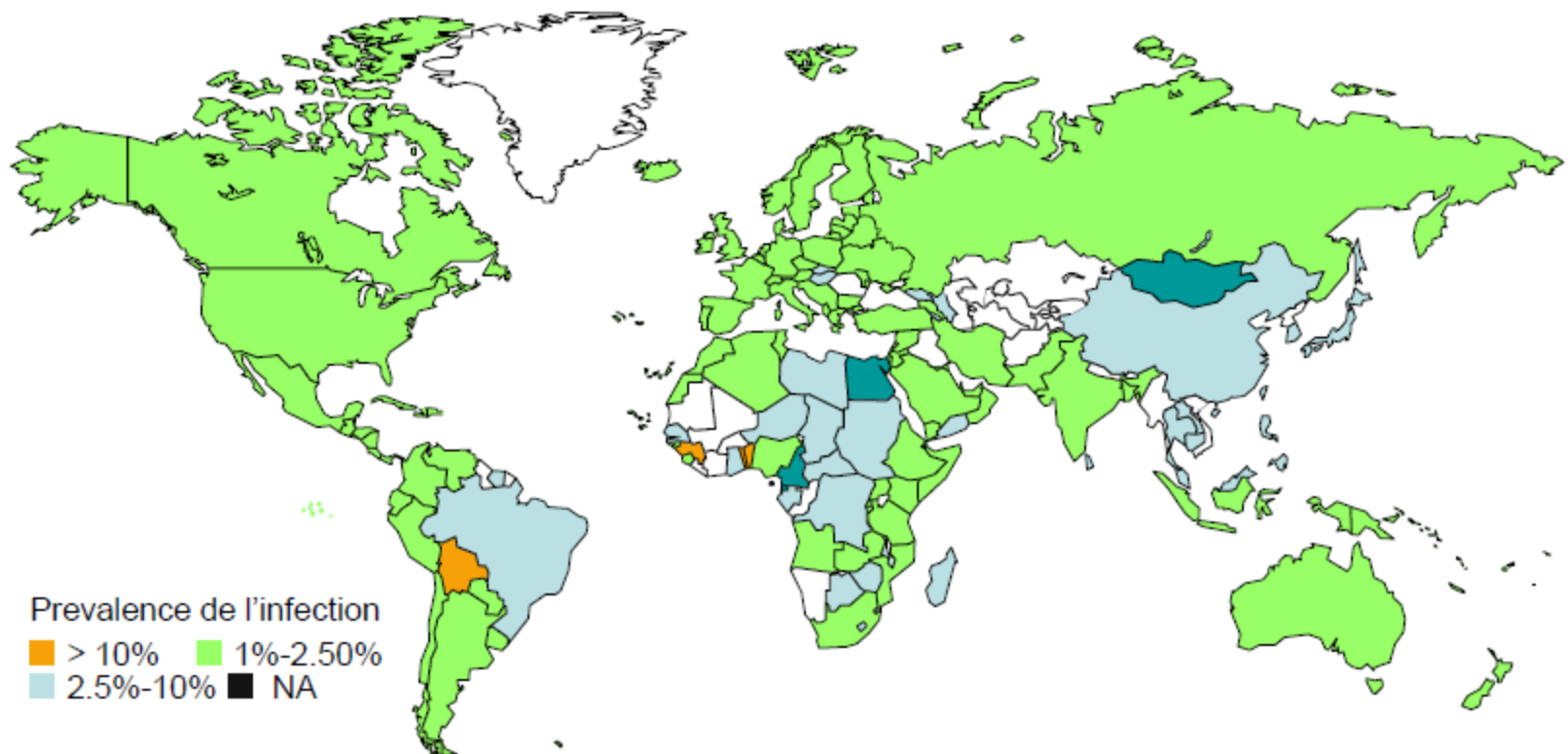
Hépatite C

Hépatite C

- **3% de la population mondiale infectée**
- **Responsable de**
 - **20% des hépatites aiguës**
 - **70% des hépatites chroniques**
- **Cause majeure de cirrhose et de CHC**
- **1ère cause de transplantation en Europe**

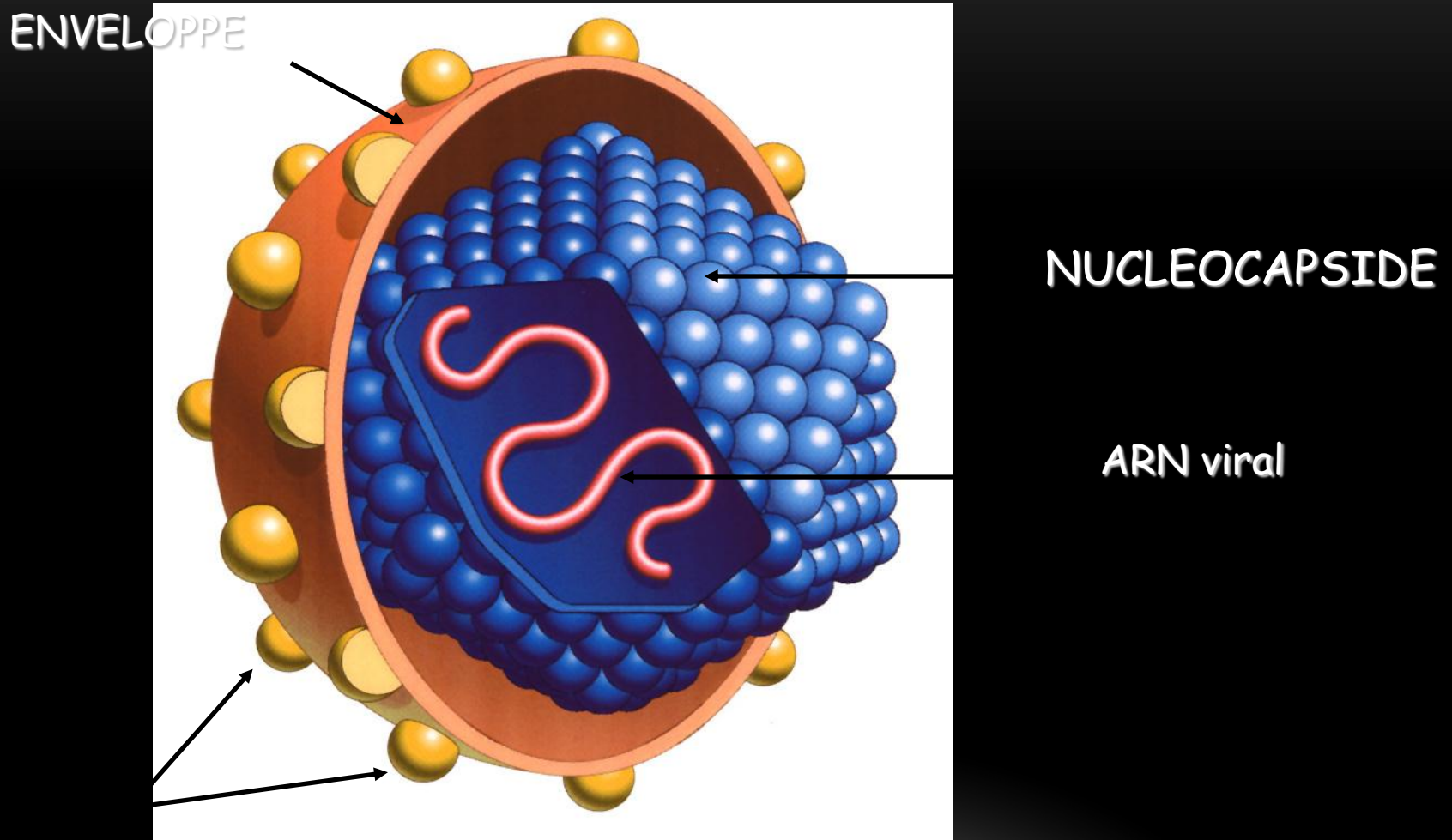
170 millions de personnes infectées par le VHC

3-4 millions de nouveaux cas / an



Hépatite virale C :

Structure

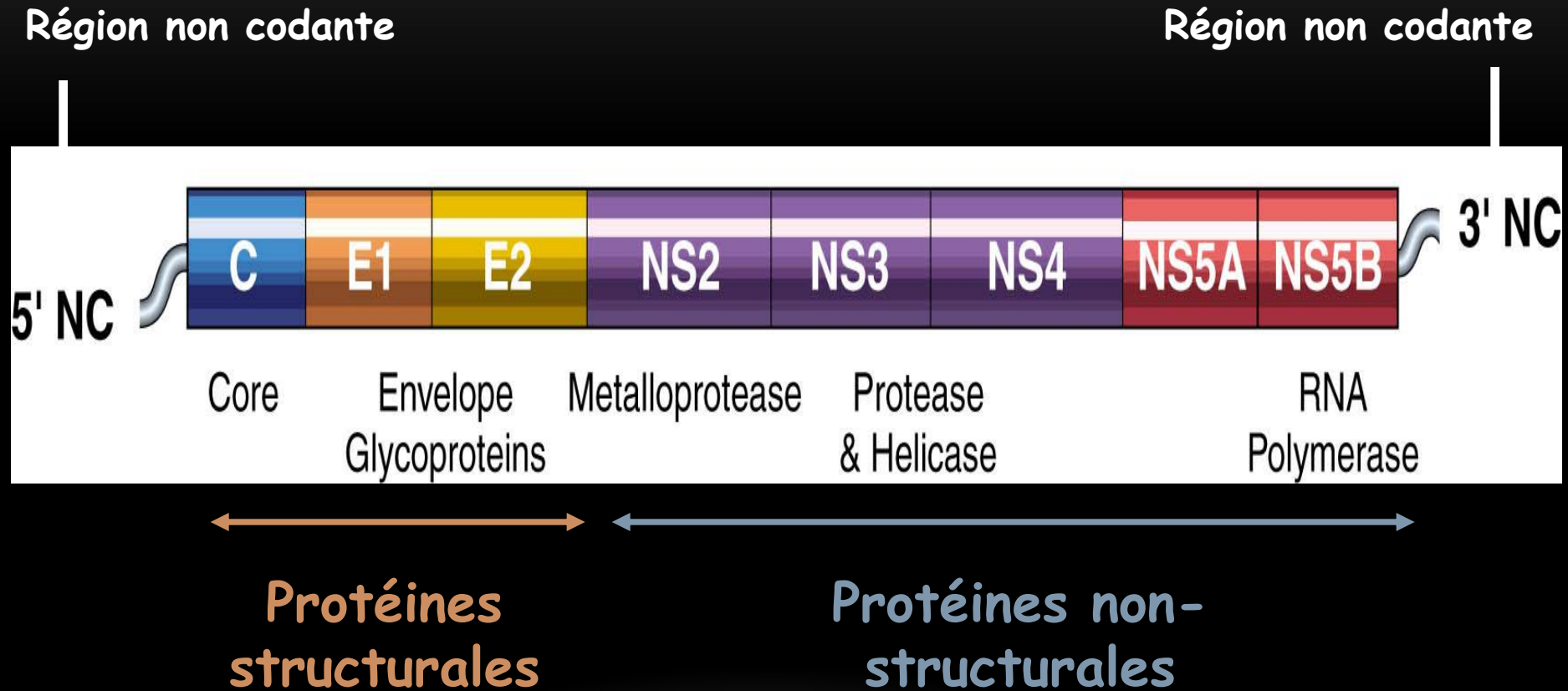


GLYCOPROTEINES
D'ENVELOPPE
E1 / E2

Diamètre de la particule : 55 à 65 nm

Hépatite virale C :

Organisation génomique



- ARN monocaténaire polarité positive ~ 9000 nucléotides
- Un seul cadre de lecture

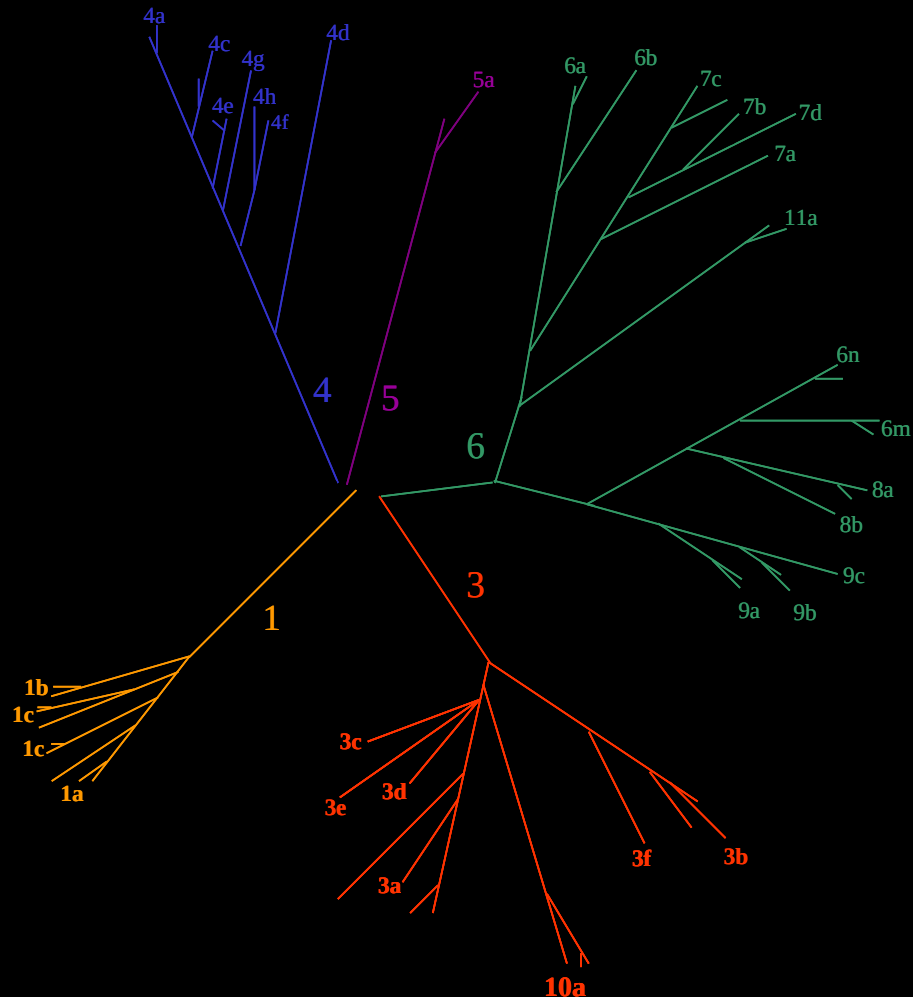
Hépatite virale C :

Variabilité génétique et classification

- Production de 10^{10} particules virales par jour
- Erreurs de la NS5B réplicase, pas d'activité auto-réparatrice
- Pression de sélection de mutants par la réponse immunitaire de l'hôte
 - présence de quasi-espèces échappant à la réponse immune
- Classification génotypique
 - 6 génotypes (1, 2, 3...), nombreux sous-types (a, b...)
 - existence de génotypes différents en fonction des pays et des groupes à risque
- Importance du génotype pour la réponse au traitement

Hépatite virale C :

Variabilité génétique et classification



➤ Classification des souches selon le degré d'homologie de leur séquence nucléotidique

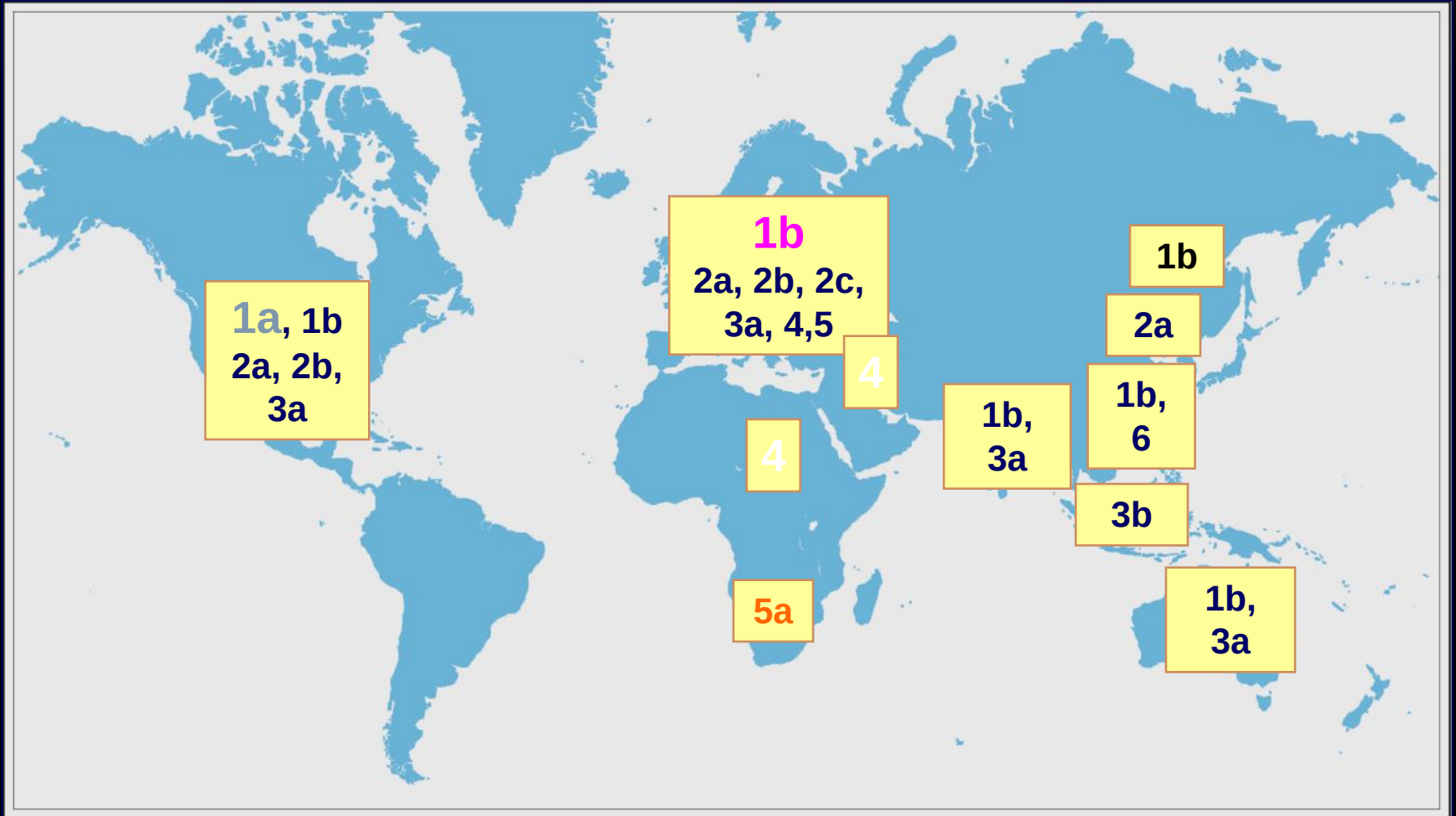
% de similarité sur le génome complet
Génotype (1 à 6) $\approx 70\%$
Sous-type (a, b...) $\approx 85\%$

(Zein et al. 2000)

(Simmonds et al. 1999)

Hépatite virale C :

Variabilité génétique et répartition



ÉPIDÉMIOLOGIE DU VHC

- **Contamination par le sang ++**
 - Transfusion sanguine
 - Toxicomanie intra-veineuse
 - Matériel mal stérilisé
- **Contamination sexuelle**
 - Quasi nulle
 - Sauf dans le cadre de la co-infection avec le VIH
- **Transmission mère-enfant**
 - Possible en période péri-natale
- **Contagiosité :**
 - risque de contamination après piqure accidentelle : 3 à 10%

HEPATITE C- Epidemiologie

Populations à risque

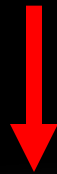
- **Transfusion, chirurgie lourde, réanimation, accouchement difficile, hémorragie digestive, soins en néonatalogie, greffe de tissu ou d'organe avant 1992**
- **Usage de drogue IV ou nasal même une fois et même il y a longtemps**
- **Hémodialysés**
- **Partenaires sexuels et entourage proche des porteurs du virus**
- **Tatouage, piercing, acupuncture avec matériel non personnel**
- **Détenus**
- **Personne ayant reçu des soins en pays de haute prévalence (Asie du SE, Moyen Orient, Afrique, Amérique du Sud)**

MODES DE CONTAMINATION : RAPPELS

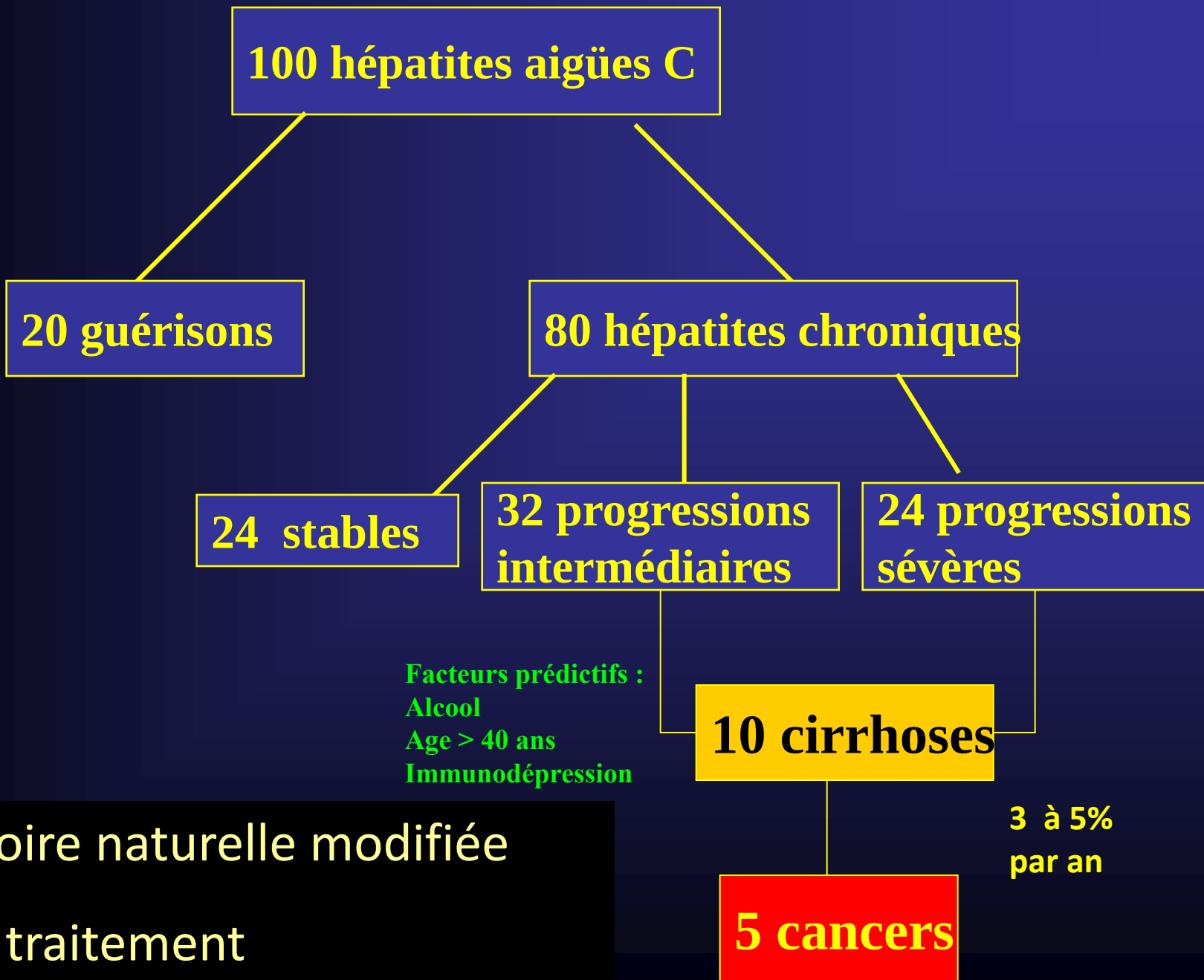
Accident d'exposition au sang	Oui
Toxicomanie IV	Oui
Piercing, tatouage	Oui
Transfusion de produits sanguins, greffe d'organe	Oui (très faible après 1991)
Hémodialyse	Possible
Endoscopie digestive	Possible
Cathétérisme vasculaire	Possible
Grossesse	Possible
Relation sexuelle	Possible
Intrafamilial (non sexuel)	Possible
Baiser	Non
Couverts, vaisselle	Non
Nourriture	Non
Eau	Non

Dépistage VHC ciblé

- 1-Toxicomanie IV actuelle / passée (*répéter le dépistage*)
- 2-Transfusés avant 1991 (ATCD chirurgie..)
- 3-Hémophiles, hémodialysés.
- 4-Enfants nés de mère atteinte d'hépatite C

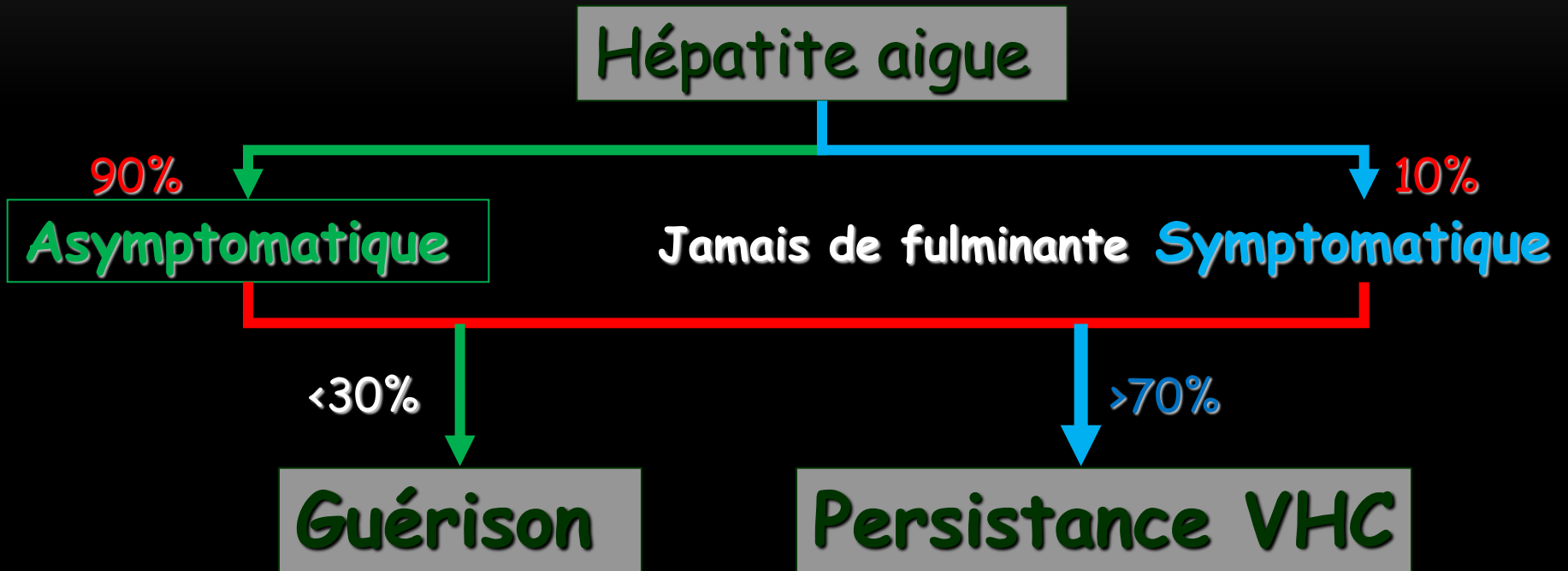


Demander sérologie virale C



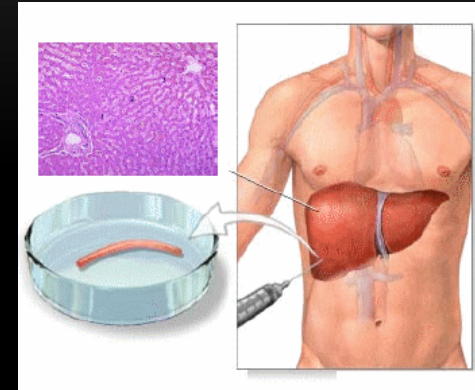
**! Histoire naturelle modifiée
par le traitement**

Histoire naturelle du VHC

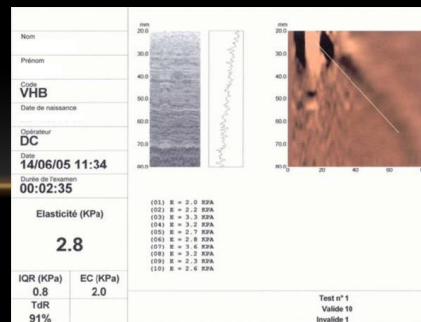


DIAGNOSTIC ET BILAN D'ÉVOLUTIVITÉ

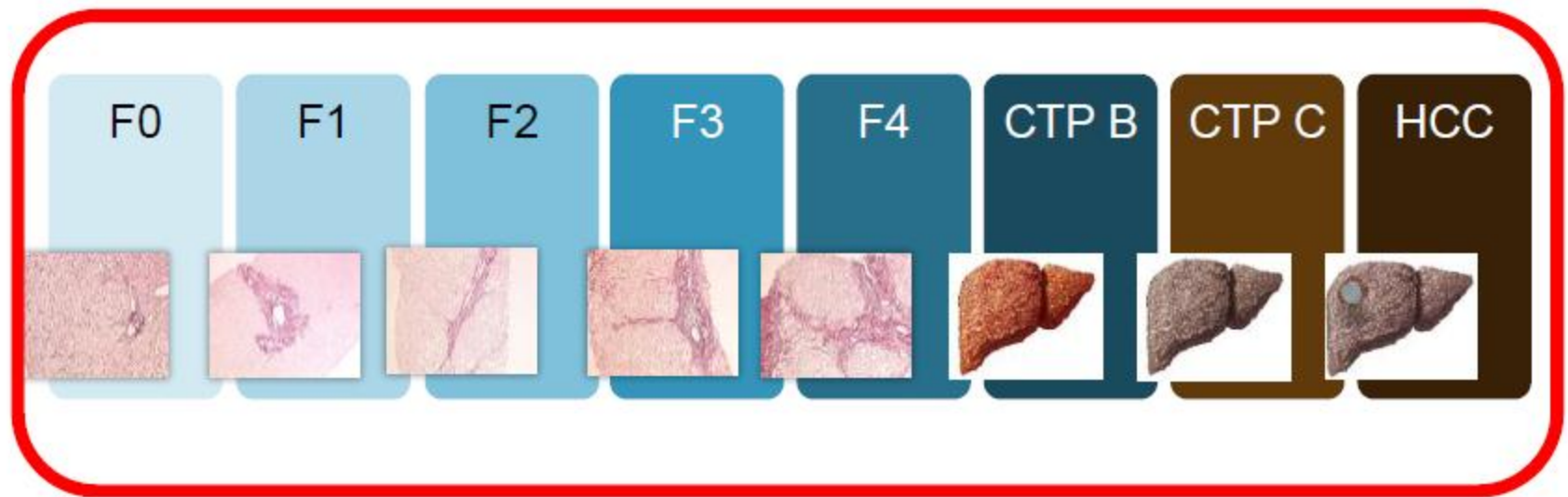
- Sérologie VHC positive
- Virémie positive (mesurée par PCR)
- Evaluation histologique des lésions hépatique :
 - 1- score d'activité (A) et
 - 2- score de fibrose (F) c'est-à-dire d'évolution vers la cirrhose.



- la ponction biopsie du foie (PBH)
- Les tests biologiques non invasifs : fibromètre, fibrotest
- Le fibroscan



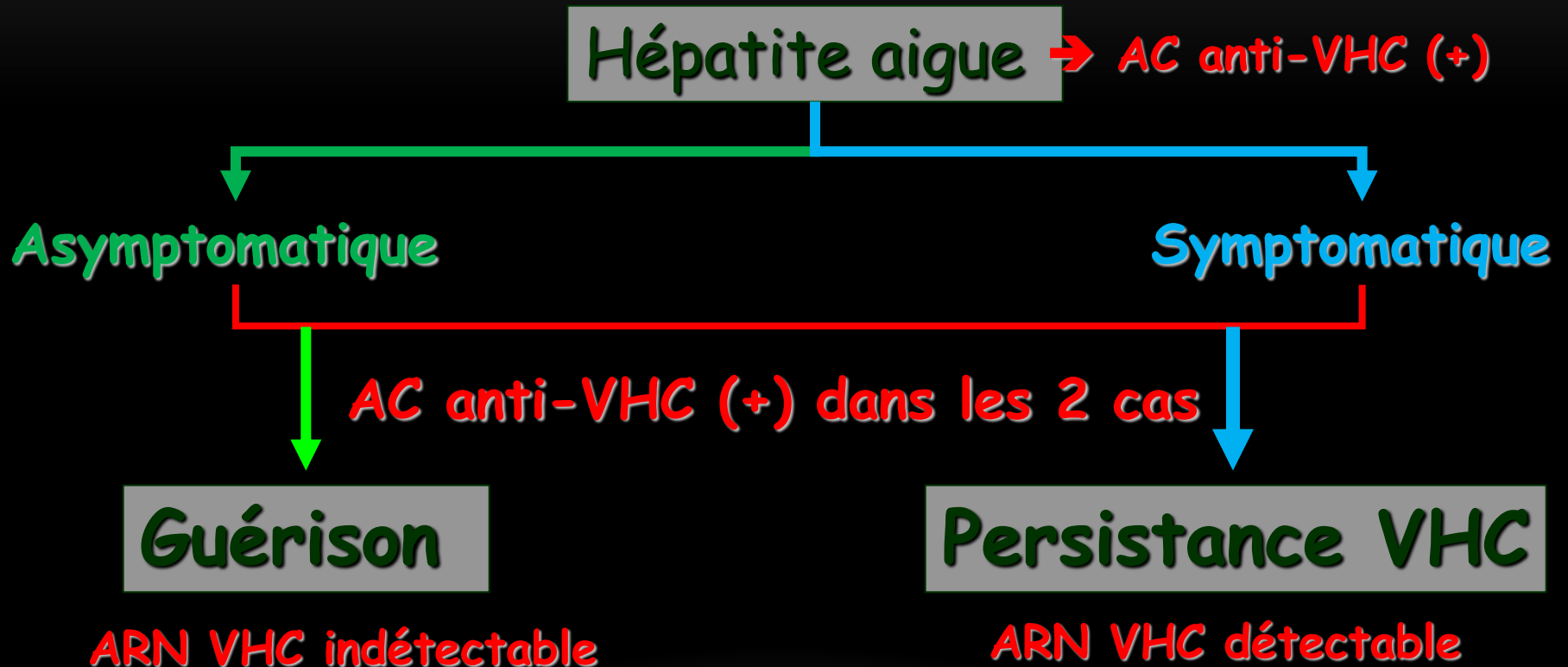
Histoire naturelle de l'hépatite C



(Adapted from Asselah T, et al. J Hepatol 2014;61:193-5)

EASL 2015 : recommendation on treatment of Hepatitis C . J Hepatol 2015

Comment faire le diagnostic d'une infection VHC ?



Dans les 2 situations AC anti-VHC (+)

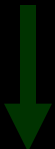


Infection ancienne
guérie

Anti-VHC(+)



Rechercher l'ARN du VHC dans le sang par PCR



ARN (-)

AC (+) → cicatrice sérologique



Portage chronique
du VHC

Anti-VHC(+)



Rechercher l'ARN du VHC dans le sang par PCR



ARN (+)

Le malade est toujours infecté

Evaluation de la Fibrose

A- Non invasives

Biologique

- 1- Marqueurs indirects :
ALAT/ASAT, GGT, TP,
Plaquettes, $\alpha 2$ Macroglobuline.
- 2- Marqueurs directs :
Ac Hyaluronique, Collagène
Laminine, Haptoglobine
- 3- Tests ou Score:
Fibrotest, Fibromètre, APRI

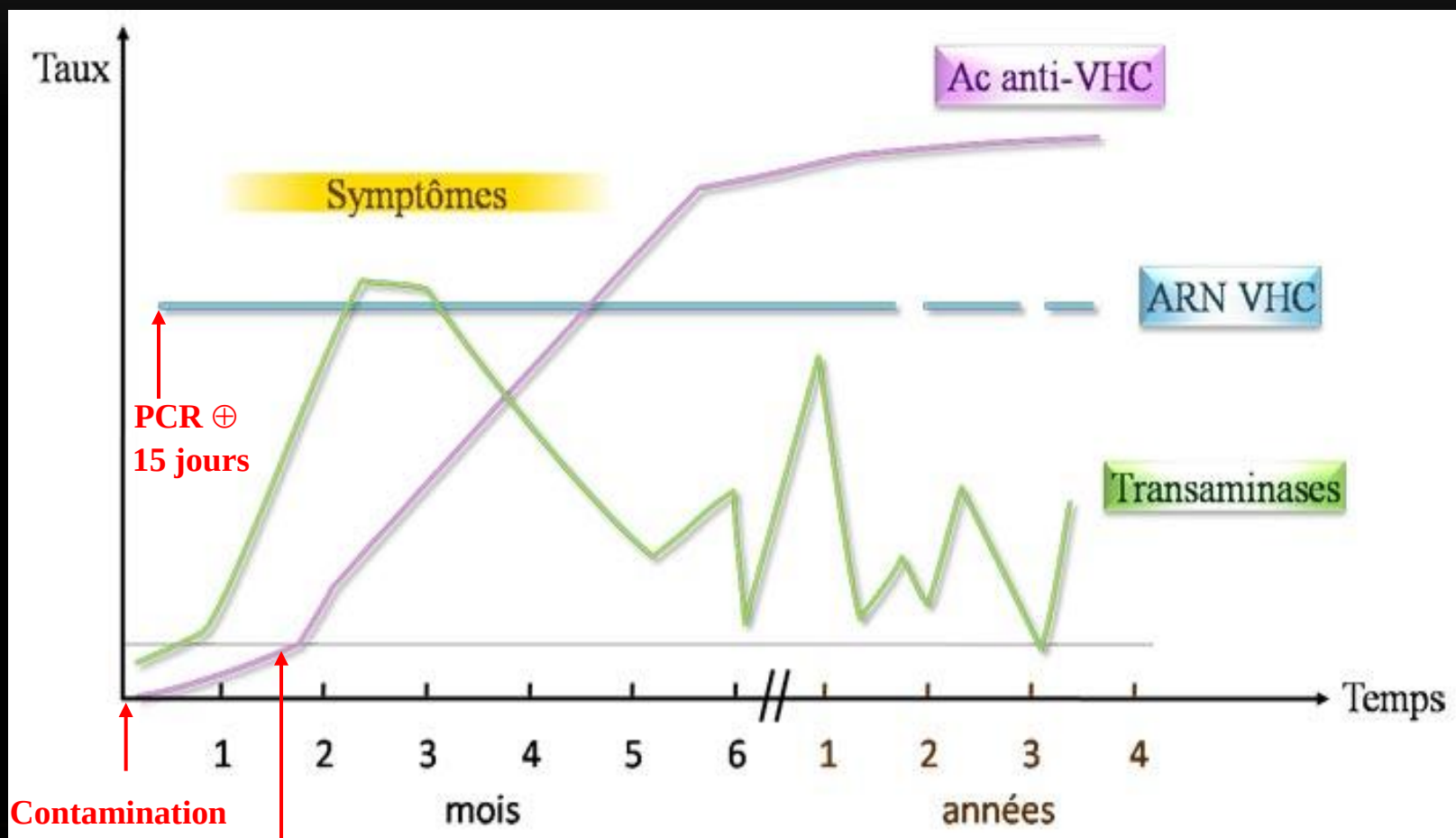
Non Biologique

Fibroscan®

B- Invasive → PBH

Dépistage Hépatite C : Comment ?

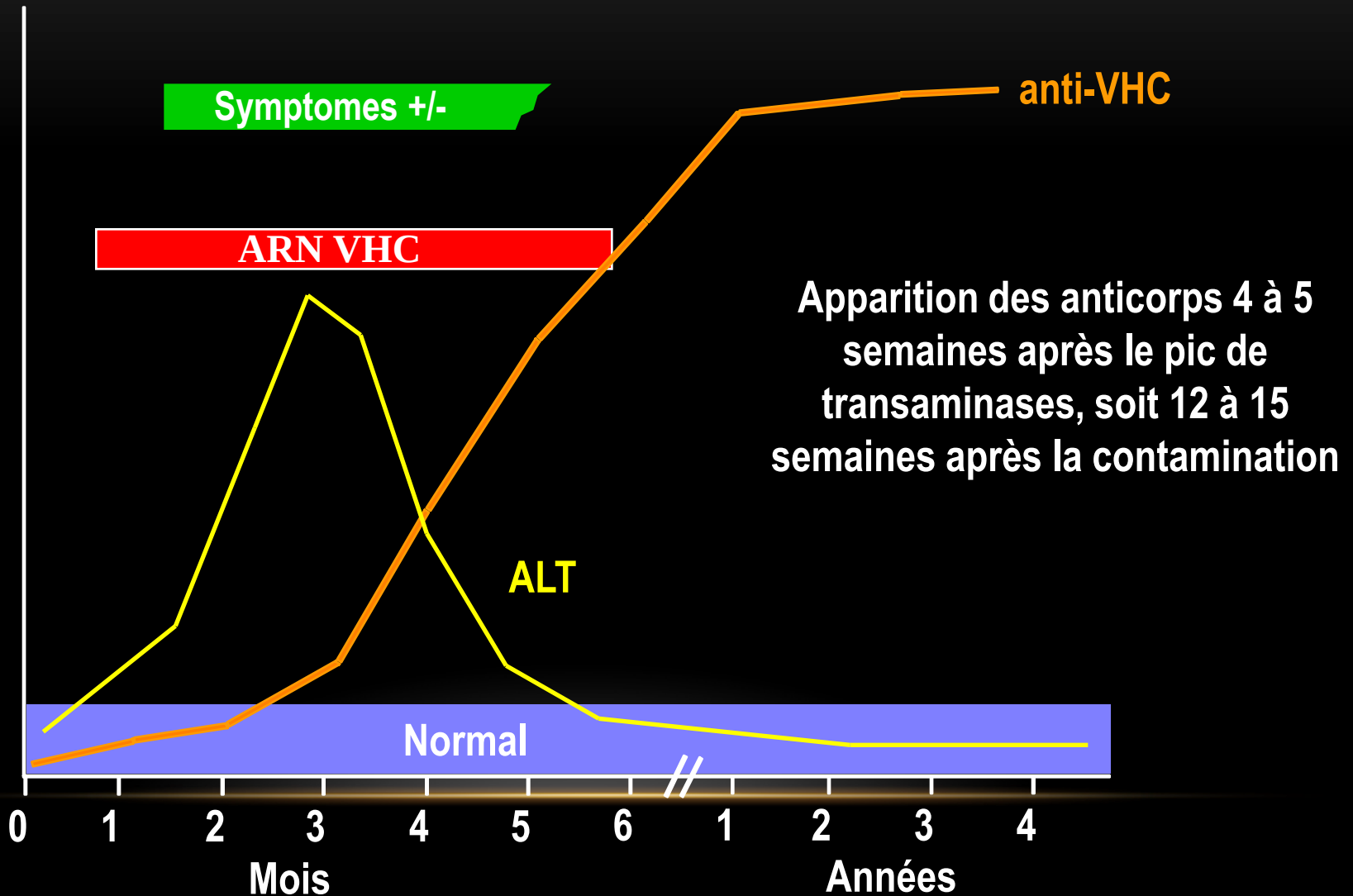
Détection du virus de l'hépatite C



Ac anti VHC ⊕
15 à 90 jours

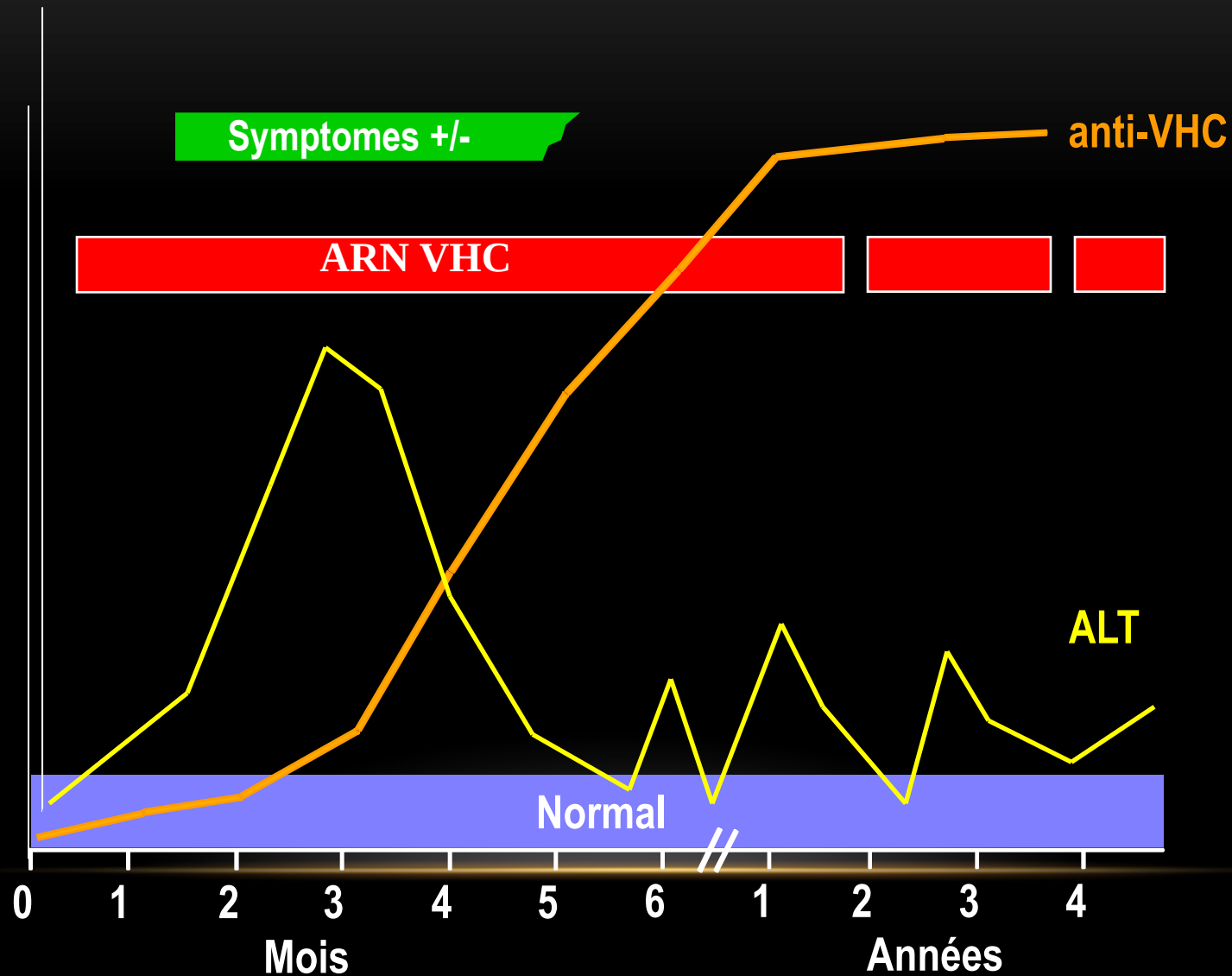
Hépatite virale C :

Diagnostic hépatite aiguë



Hépatite virale C :

Diagnostic hépatite chronique



ELASTOMÉTRIE IMPULSIONNELLE : FIBROSCAN®*

Renseigne sur degré de fibrose :

Performance diagnostique : 80 à 97%

Surveillance de la progression de la fibrose au stade de cirrhose



Limites

Obésité

Enfants

Stéatose

SCORE DE KNODELL

Tableau IV. – Classification selon Knodell [135].

Knodell's score.

Score inflammatoire	Définition de fibrose	Score	Définition
0 à 10	Nécrose périportale	0	Absence de fibrose
0 à 4	Nécrose localisée et dégénérescence intralobulaire	1	Fibrose portale
0 à 4	Inflammation portale	3	Fibrose septale
		4	Cirrhose

Dans la littérature, deux autres classifications ont été utilisées : la classification d'Ishak et al. [136] et la classification de Scheuer [137].

RESULTATS

Stade de fibrose		Grade d'activité (nécrose)			
		Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	A0	A1	A2	A3

Place de la biopsie hépatique : uniquement si discordance ou doute

RESULTATS

Stade de fibrose		Grade d'activité (nécrose)			
		Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	A0	A1	A2	A3

Place de la biopsie hépatique : uniquement si discordance ou doute

TRAITEMENT AVANT 2011

1) INTERFÉRONS PÉGYLÉS ALPHA (PEG-IFN α):

Cytokines antivirales (inhibent la réplication virale)

1/ semaine en SC (6 mois si génotype 2, 3 et 5)

12 mois si génotype 1, 4, 6

El principaux: syndrome pseudogrippal, asthénie, perte de poids, troubles psychiatriques (dépression, suicide, anxiété...), neutropénie, dysthyroïdie, réaction cutanée au site d'injection

2) RIBAVIRINE:

Analogue nucléosidique de la guanosine (effets immunomodulateurs)

2 fois /jours PO au moment des repas (6 mois si génotype 2, 3 et 5)

12 mois si génotype 1, 4, 6

El principaux: Anémie, troubles cardiaques

TRAITEMENT AVANT 2011

Inconvénients

- Problème de **tolérance**/d'observance → Arrêt du traitement dans 10 à 30 % des cas dans les 6 premiers mois
- **Durée** du traitement
- **Moindre efficacité** : Réponse virologique soutenue (RVS) sous traitement faible , à peine ≈ 55% pour les bithérapies PEG-INF/RIBA pour le génotype 1

A PARTIR DE 2011: PREMIERS AAD

- Apparition des antiprotéases de 1^{ère} génération:
BOCEPREVIR/TELAPREVIR
= inhibiteurs puissants de la sérine protéase NS3 4A du VHC génotype 1.
- Supériorité des trithérapies TÉLAPRÉVIR et BOCÉPRÉVIR, avec un gain thérapeutique de **30%** par rapport à la bithérapie en plus de la possibilité de **diminuer la durée** de traitement à **24** semaines chez près de la moitié des malades (Études de phase 3: SPRINT-2/ bocéprévir-peg-riba et étude ADVANCE/ téléprévir-peg-riba)

A PARTIR DE 2011: PREMIERS AAD

- Les pourcentages de RVS étaient significativement plus élevés dans les bras trithérapies que dans le bras bithérapie.
- **Mauvaise tolérance**: complications dermatologiques (TELAPREVIR) et de l'anémie (TELAPREVIR ou BOCEPREVIR), amplifiée par l'utilisation concomitante de la RIBAVIRINE.
- Nombreuses **interactions médicamenteuses !!!!**

LA REVOLUTION



Molécules anti-virales C



Inhibiteurs de protéase

SimePREVIR
AsunaPREVIR
DanoPREVIR
SovaPREVIR
VedroPREVIR
VaniPREVIR
ParitaPREVIR
GrazoPREVIR

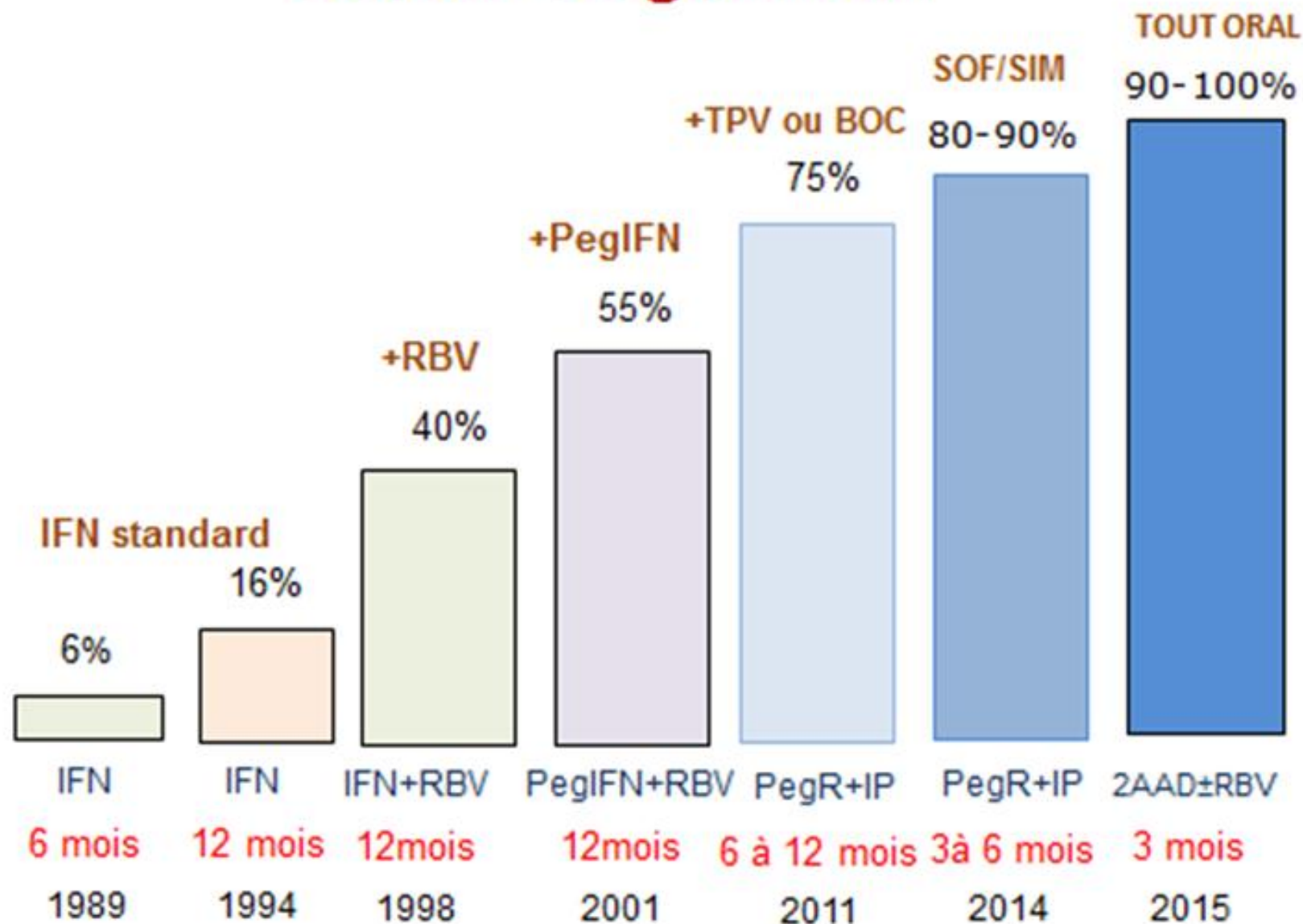
Inhibiteurs de NS5A

DaclatASVIR
LedipASVIR
OmbitASVIR
SamatASVIR
ElbASVIR
GS5816ASVIR

Inhibiteurs de NS5B

SofosBUVIR
DeleoBUVIR
DasaBUVIR
SetroBUVIR
BeclaBUVIR

Scores de guérison



AAD DE DEUXIEME GÉNÉRATION

- ✓ Meilleure efficacité, **VRS >85%** + meilleur profil de tolérance
- ✓ Pan génotypique (Sofosbuvir, daclatasvir)
- ✓ Modalité d'administration (voie, prise) +++
- ✓ Traitement de durée plus courte (3/6 mois)
- ✓ Toujours en association (biThérapie, trithérapie, quadrithérapie)
- ✓ **Possibilité de traiter sans utilisation de Ribavirine et/ou PEG-INF**
- ✓ Efficacité plus faible : génotype 3, cirrhotiques, réponse nulle à un traitement antérieur

EVITER DE TRANSMETTRE

LES RECOMMANDATIONS POUR LA VIE QUOTIDIENNE



LES PRÉCAUTIONS STANDARD

Lavage et/ou désinfection des mains	Après le retrait des gants, entre 2 patients, 2 activités. Des fiches techniques doivent décrire la technique à utiliser dans chaque cas
Port de gants Les gants doivent être changés entre 2 patients, 2 activités	Si risque de contact avec du sang ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque et piqûre et lors de manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériels souillés etc. Et Lors de tous soins lorsque les mains du soignant comportent des lésions.
Port de surblouses, lunettes, masques	Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie, manipulation de matériel et linge souillés etc.)
Matériel souillé	Matériel piquant/tranchant à usage unique: ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage sans manipulation ce matériel dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié. Matériel réutilisable: manipuler avec précautions le matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine. Vérifier que le matériel a subi un procédé de stérilisation ou de désinfection approprié avant d'être réutilisé.
Surfaces souillées	Nettoyer et désinfecter avec un désinfectant approprié les surfaces souillées par des projections ou aérosolisation de sang ou tout autre produit d'origine humaine.
Transport de prélèvements biologiques, de linge et de matériels souillés	Les prélèvements biologiques, le linge et instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être transportés dans un emballage étanche fermé.
Si contact avec du sang ou liquide biologique	Après piqûre, blessure: lavage et antisepsie au niveau de la plaie. Après projection sur muqueuse (conjonctivite): rinçage abondant.

FACTEURS DE RISQUE DE TRANSMISSION

Les facteurs qui augmentent le risque de transmission lors d'une exposition à du matériel souillé :

La virémie du patient-source est élevée

L'objet piquant est une aiguille creuse qui a pénétré dans un vaisseau sanguin

La blessure est profonde

La personne blessée ne portait pas de gants (dans un modèle *in vitro*, il a été démontré que 60% des dépôts sanguins sont éliminés par la traversée du gant)

Si plaie ou piquûre: nettoyer la plaie

Ne pas exercer de pression mais :

- Nettoyer immédiatement la plaie à l'eau courante et au savon.
- Rincer
- Réaliser l'antisepsie avec un dérivé chloré: Eau de javel diluée au 1/10 ou Dakin; à défaut alcool 70° ou bétadine dermique.

Au minimum pendant un temps de contact de 5 minutes

Si projection sur muqueuse en particulier au niveau des yeux :

Rincer abondamment :

- avec une solution antiseptique: amukine 0,06% ou collyre benzododécinum,
- avec du sérum physiologique,
- à défaut avec de l'eau.

Au minimum pendant 5 minutes

Consulter immédiatement un médecin

Déclaration d'accident du travail

**Conduite à tenir immédiate pour tout personnel exposé
Au sein des Établissements français du sang (EFS)**

Hépatite virale E

Chronic hepatitis E in the immunosuppressed:
A new source of trouble?
Bihl F, J Hepatol 2009



Persistent Carriage of Hepatitis E Virus
in Patients with HIV Infection
Dalton HR, NEJM 2009

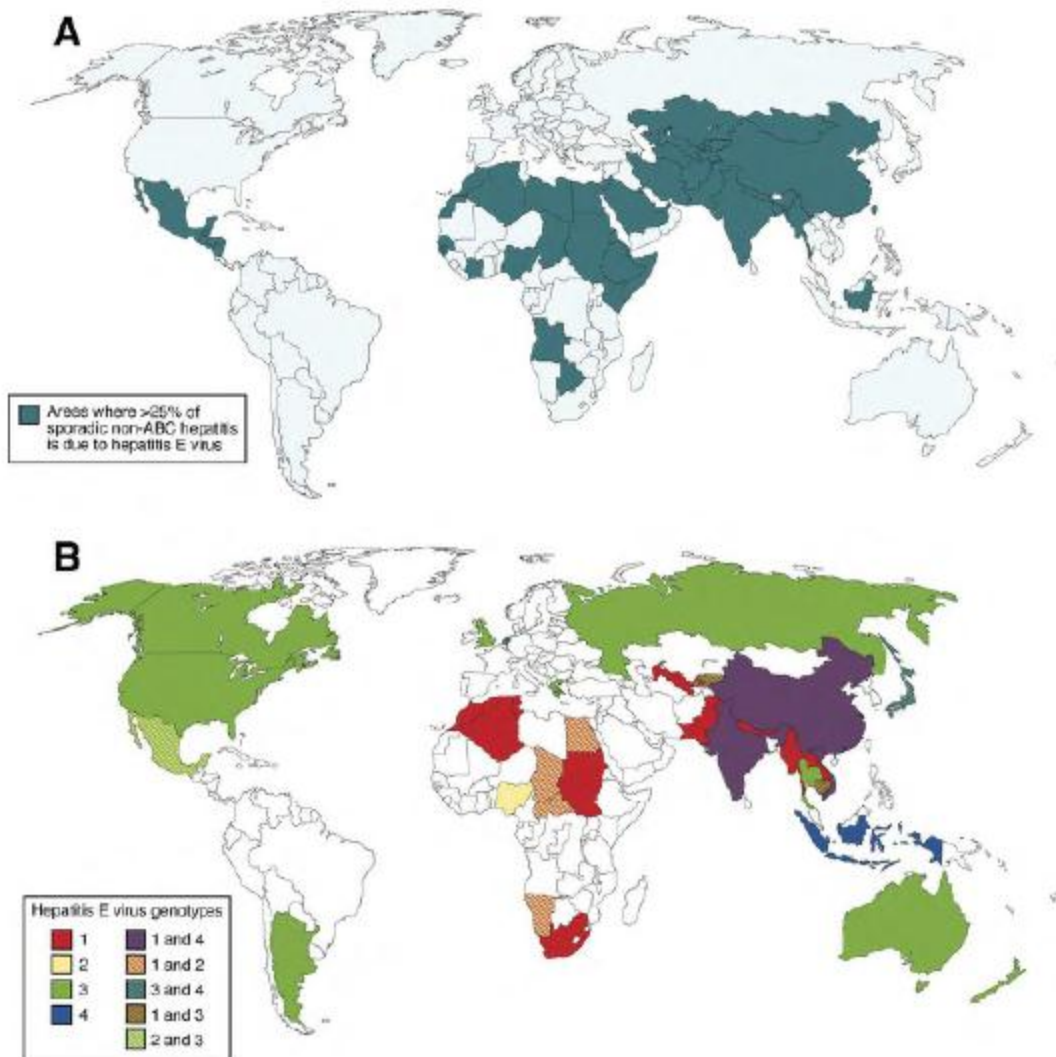
Pathogenesis and treatment of
Hepatitis E virus infection
Wedemeyer H, Gastroenterol 2012

Hepatitis E
Hoofnagle JH, NEJM 2012

Worldwide prevalence of HEV and the geographic distribution of the different HEV genotypes



Worldwide prevalence of HEV and the geographic distribution of the different HEV genotypes



Epidémiologie : Modalités de transmission

- Indirecte par ingestion d'eau contaminée par les excréments humains
- Ingestion de foie/viande de sanglier, porc et cerf cru(e) ou peu cuit(e)
- Transmission materno-fœtale par passage transplacentaire au cours du troisième trimestre
- Rare transmission par transfusion
- Zoonose : réservoir animal
 - Porcs
 - Bovins
 - Cervidés
 - Caprins
 - Ovins
 - Rats



Traitement

Hépatite chronique

- Ribavirine 600-800 mg/j
- Durée mal définie

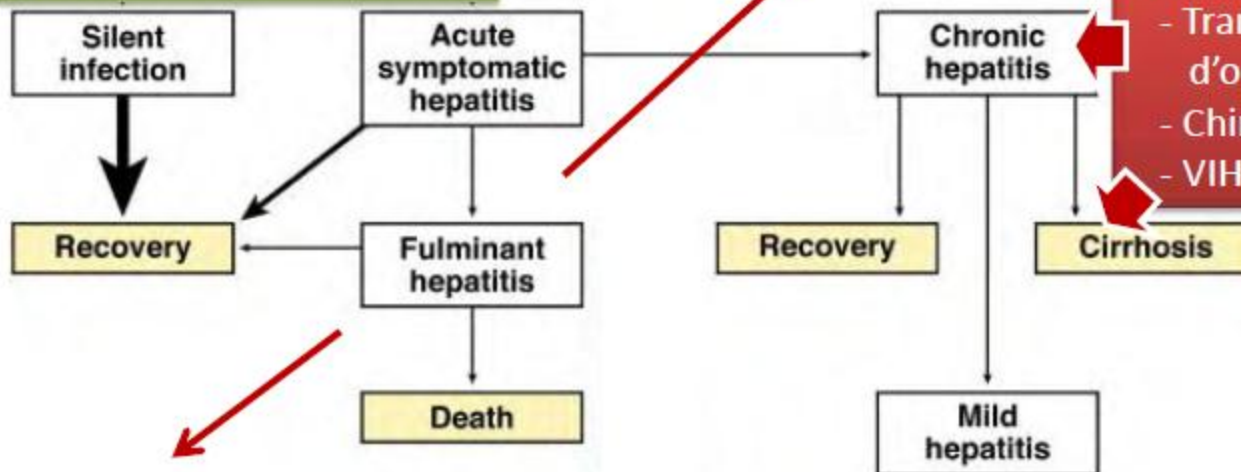
Hépatite aiguë sévère

Vaccination

Hépatites sub-fulminantes sur hépatopathie chronique sous-jacente

Immunodéprimés :

- Transplantation d'organes
- Chimiothérapie
- VIH+



Morbidité et mortalité
maternale et foétale élevée
en cas de transmission
verticale

Manifestations extra-hépatiques :

- Polyradiculonévrite, Guillain-Barré, neuropathie périphérique, ataxie et confusion
- Arthrite, pancréatite, anémie aplastique

VHE: diagnostic virologique

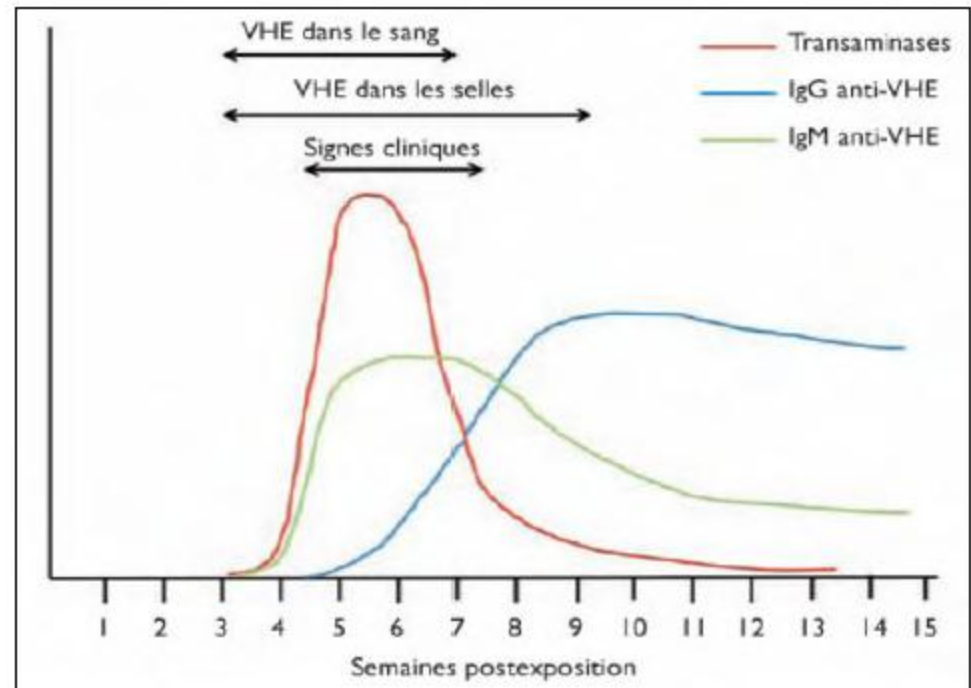
✓ Diagnostic direct

- ✓ Détection du génome viral par biologie moléculaire
- ✓ Preuve de la présence virale dans le sang ou les selles

✓ Diagnostic indirect

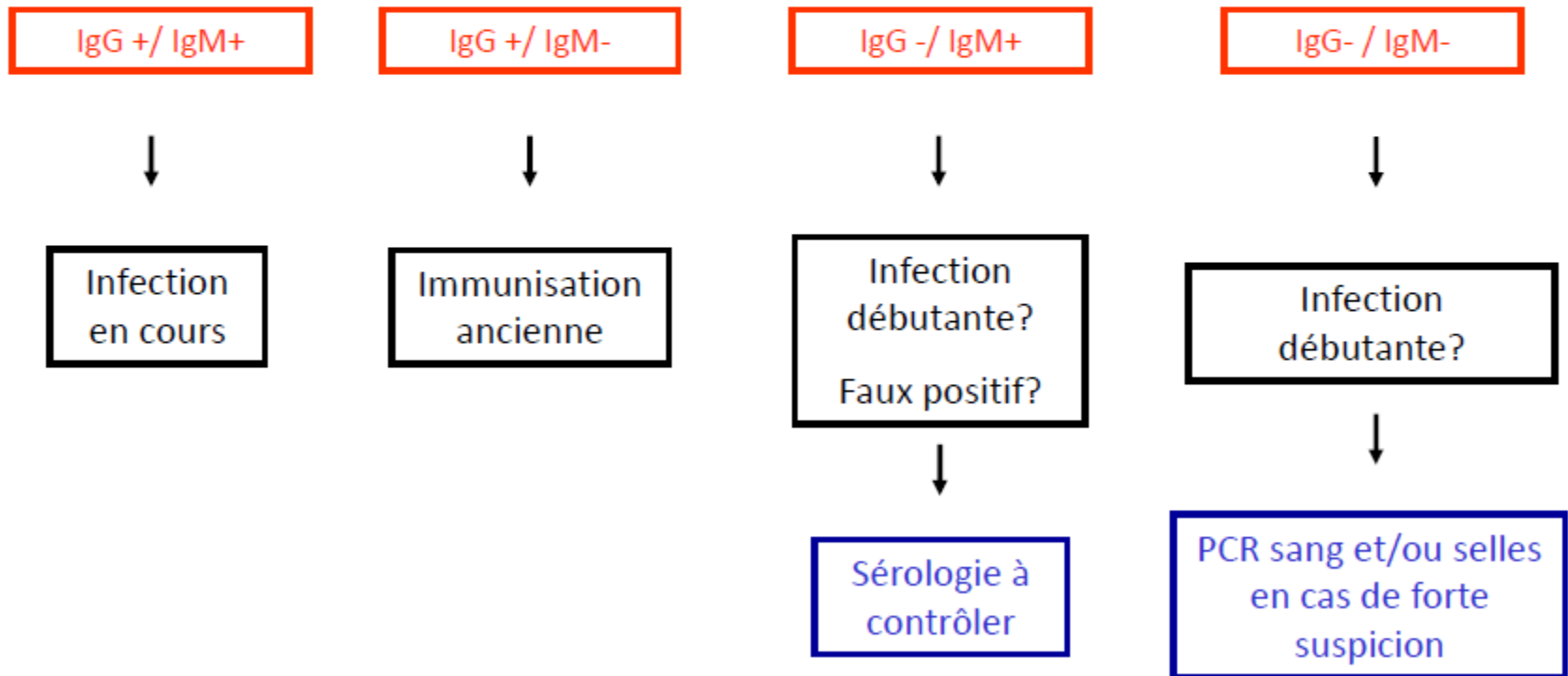
- ✓ Détection des anticorps (IgG/IgM)

✓ Evolution des marqueurs



VHE: diagnostic virologique

✓ En pratique (Avant d'aller à la charge virale)



MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION