

# Hépatites virales

## Plan :

Introduction

Virus de l'hépatite A (VHA)

Virus de l'hépatite B (VHB)

Virus de l'hépatite C (VHC)

Virus de l'hépatite D (VHD)

Virus de l'hépatite E (VHE)

## Objectifs :

- Connaître les modes de transmissions des différentes hépatites virales.
- Prescrire et interpréter les examens sérologiques utiles au diagnostic.
- Connaître les grands principes du traitement
- Maîtriser les modalités de prévention.

## **Introduction :**

Une **hépatite virale** désigne toute inflammation aiguë ou chronique du tissu hépatique après infection de l'hépatocyte par un virus.

La grande majorité des hépatites est asymptomatique. Lorsqu'elle est symptomatique, la jaunisse (ictère), est caractéristique de l'hépatite mais elle n'est pas spécifique.

Selon l'étiologie virale, on décrit principalement **les cinq hépatites virales suivantes : A, B, C, D, E.**

## **Virus de l'hépatite A**

### **1. Classification :**

Le virus de l'hépatite A est le seul représentant du **genre Hepatovirus** au sein de la famille des **Picornaviridae**.

C'est un petit virus non enveloppé (nu) à capsidie icosaédrique et dont le génome viral est un **ARN monocaténaire de polarité positive**.

Sur le plan antigénique il n'existe qu'un **seul sérotype**.

C'est un virus caractérisé par sa grande résistance notamment aux doses chlorées utilisées pour la chloration habituelle des eaux de boissons.

### **2. Epidémiologie :**

L'homme infecté constitue le réservoir du virus et la transmission du virus se **fait selon un mode fécal-oral**. Cette transmission peut être **directe** (mains sales ou contact avec les selles) ou **indirecte** par l'intermédiaire d'eaux ou de fruits et légumes souillés.

La distribution de l'hépatite A dans le monde est étroitement liée au statut socio-économique. Ainsi **la maladie est fortement endémique dans les pays en développement où les conditions sanitaires sont défectueuses**.

Dans les pays développés où l'endémicité est faible, l'hépatite A survient sous forme d'épidémies principalement **importées** par des voyageurs au retour de pays endémiques.

### **3. Pouvoir pathogène :**

L'hépatite virale A est **la plus fréquente** des hépatites infectieuses aiguës dans le monde. Après une durée d'incubation de 30 jours en moyenne, l'expression clinique de la maladie est variable : formes asymptomatiques, formes bénignes (ictère bénigne), des formes sévères pouvant entraîner une incapacité de travail de plusieurs mois, et parfois même des formes fulminantes.

**L'expression clinique et la sévérité augmentent avec l'âge** : les formes symptomatiques et sévères sont surtout observées chez l'adulte.

### **4. Diagnostic virologique au laboratoire :**

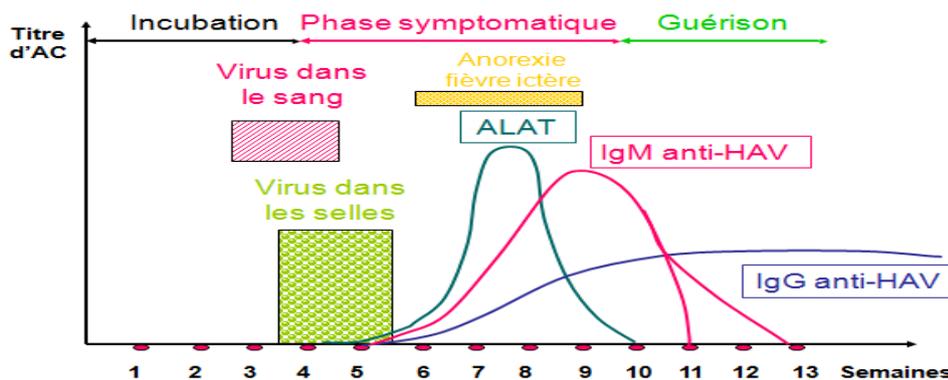
L'indication majeure du **diagnostic** au laboratoire est une hépatite aiguë. On peut aussi rechercher le **statut immunologique** d'un sujet, dans une perspective épidémiologique ou vaccinale.

**4.1. Diagnostic direct :** n'a aucun intérêt en pratique car l'excrétion du virus est maximale avant que l'ictère n'apparaisse.

**4.2. Diagnostic indirect :** le diagnostic sérologique est le diagnostic de référence.

Le dosage des anticorps de type Ig M (**IgM anti-HAV**) est le meilleur moyen de diagnostiquer l'infection aiguë.

**La recherche des IgG anti-HAV** n'a aucun intérêt dans le diagnostic de l'infection aiguë. Par contre elle est utilisée pour **établir le statut immunitaire** d'un sujet à risque **en vue d'une vaccination** : la présence d'IgG indique que le sujet est protégé contre l'infection (car les IgG persistent toute la vie après la primo-infection).



**Figure 1 :** Evolution des marqueurs d'infection par l'HVA.

## 5. Prévention :

Le respect des **mesures d'hygiène universelles** est primordial sur le plan individuel, au sein des collectivités et au sein de l'hôpital.

La prévention active repose sur **la vaccination** : utilisation d'un vaccin monovalent dirigé contre le virus de l'hépatite A. Un vaccin mixte anti-hépatite A et anti-hépatite B est également disponible.

## Virus de l'hépatite B

### 1. Introduction :

Le virus de l'hépatite B est un **virus enveloppé** qui fait partie de genre **Orthohepadnavirus** au sein de la famille des **Hepadnaviridae**. Il est à l'origine d'hépatites aiguës, voire fulminantes, d'hépatites chroniques, de cirrhoses et d'hépatocarcinomes.

### 2. Structure :

Les particules virales identifiées dans le sérum d'un sujet infecté sont de 02 types : des particules infectieuses sphériques de 42nm appelés **particules de Dane qui constituent le virion complet** ; et **des enveloppes vides** de 22 nm non infectieuses (billes et bâtonnets). C'est un virus, à **ADN circulaire partiellement bicaténaire** et à capsidie icosaédrique. Le génome est extrêmement compact et comporte 04 phases ouvertes de lecture qui se chevauchent correspondant à 04 gène principaux:

- **Le gène préS/S** : codant les 03 protéines de surface dont **l'antigène HBs**
- **Le gène pré C/C** : code **l'antigène HBe** (antigène précoce) et **l'antigène HBc** (antigène de capsidie)
- **Le gène P** code la polymérase virale
- **Le gène X** code la protéine X qui a une fonction transactivatrice sur les promoteurs de l'ADN de l'HBV.

Le séquençage complet du génome de différents isolats a permis d'identifier **08 génotypes distincts : de A à H**.

La séquence du déterminant ~~aa~~ de l'Ag HBs est à la base de la classification en sous types et sérotypes.

### 3. Epidémiologie :

03 principales voies de transmission sont formellement reconnues :

- **Transmission par le sang** : transfusion sanguine, toxicomanie par voie veineuse ;
- **Transmission sexuelle** ;
- **Transmission verticale de la mère au nouveau-né** : au moment de l'accouchement par l'intermédiaire du sang maternel contaminé.

L'hépatite B est une maladie infectieuse de répartition mondiale : on estime à plus de 350 millions le nombre de porteurs chroniques du virus dans le monde.

On distingue schématiquement **03 zones de prévalence** :

- Régions à forte prévalence ( $\times 8\%$ ) : Afrique, Asie du Sud-Est.
- Régions à prévalence intermédiaire (2-7 %) : Afrique du Nord, Italie, Japon.
- Régions à prévalence faible ( $< 2\%$ ) : Europe du Nord, Etats Unis d'Amérique.

### 4. Pouvoir pathogène chez l'homme :

Le virus de l'hépatite B est un **virus hépatotrope** (tropisme essentiellement hépatocytaire) pouvant être à l'origine **d'hépatite aigue voire fulminante ; d'hépatite chronique (avec ou sans multiplication virale) de cirrhoses, et de carcinomes hépatocellulaires**.

Le passage à la chronicité ne concerne que 5 à 10% des patients immunocompétents après une hépatite aiguë alors que ce risque est plus élevé chez le nouveau-né de mère infectée (90%) et chez le sujet immunodéprimé (50%).

### **5. Diagnostic virologique :**

Il n'existe pas de système cellulaire permettant la culture du virus de l'hépatite B.

Le diagnostic et la surveillance de l'évolution reposent sur l'étude **dans le sérum** des marqueurs de l'infection virale : **Ag HBs, Ac anti-HBs, Ag HBe, Ac anti-HBe, IgG anti-HBc, IgM anti-HBc, ADN HBV.**

❖ **Antigène HBs :** D'apparition très précoce (01 à 03 mois après contact, 02 à 06 semaine savant la clinique), sa persistance au delà de 06 mois signe l'hépatite chronique.

❖ **Anticorps anti-HBs :** apparaissent après élimination virale (signe de guérison) ou après vaccination

❖ **Anticorps anti-HBc (IgM et Ig G) :** La présence d'IgM anti-HBc signe l'infection aiguë

❖ **Système Antigène HBe/anticorps anti-HBe :**

**Ag HBe :** témoin de réplication

**Ac anti-HBe :** l'apparition d'anticorps s'accompagne d'une disparition des marqueurs de réplication (ADN viral, antigène HBe, antigène HBs) **sauf** dans les cas des mutants Ag HBe négatifs (mutants pré-C).

❖ **ADN viral :** Témoin de réplication.

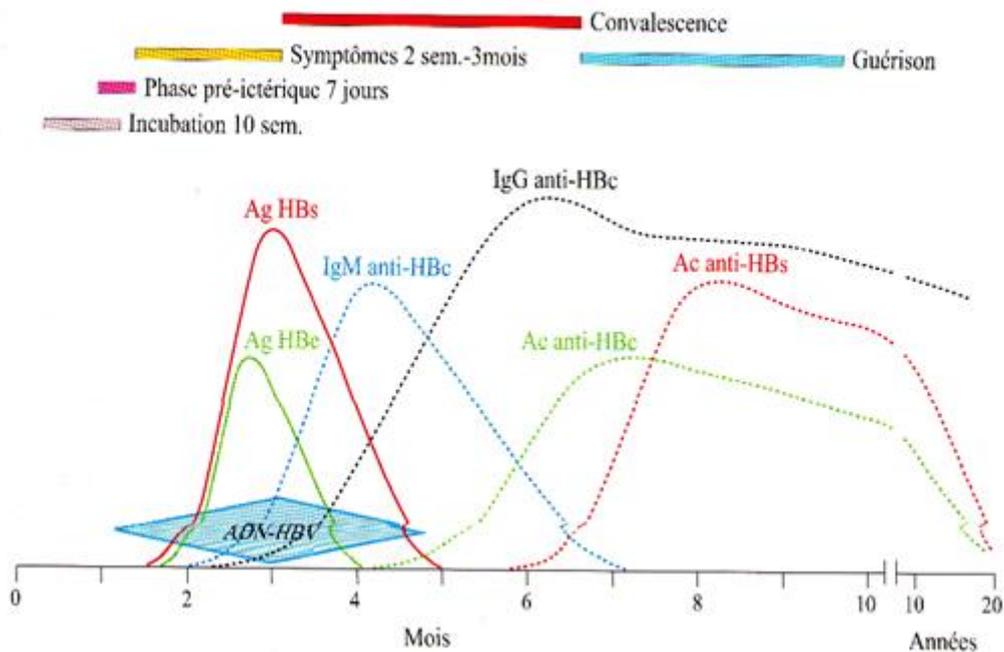
Lors des hépatites chroniques la quantification de l'ADN viral par biologie moléculaire (charge virale) a 02 **intérêts majeurs :**

- ✓ Evaluer l'efficacité des traitements antiviraux : suivi thérapeutique ;
- ✓ Marqueur nécessaire pour différencier les hépatites actives (charge virale significative) des porteurs inactifs.

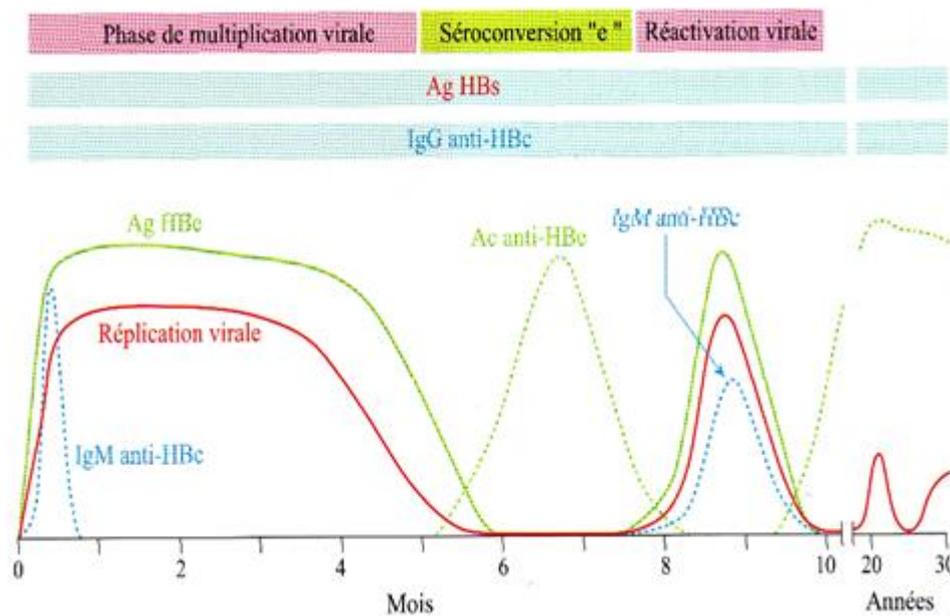
**Remarque :** L'antigène HBc n'est pas détectable dans le sang

**Tableau récapitulatif des profils sérologiques les plus fréquents au cours de l'hépatite virale B**

	Ag HBs	Ac anti-HBS	Ag HBe	Ac anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	ADN
<b>Hépatite aigüe</b>	+	-	+	-	- ou +	+	+
<b>Hépatite guérie</b>	-	+	-	+	+	-	-
<b>Hépatite chronique :</b>							
• Porteur inactif	+	-	-	+	+	-	-
• Mutant pré-C	+	-	-	+	+	-	+
<b>Réactivation (Hépatite chronique active)</b>	+	-	+	-	+	-	+



**Figure 2 :** Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au décours d'une hépatite B aigüe.



**Figure 3 :** Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B chronique.

## 6. Prévention :

**6.1. Mesures préventives générales :** reposent sur l'application de mesures universelles visant à prévenir les infections sexuellement transmissibles et les expositions au sang contaminé (matériel à usage unique, stérilisation, porte de gants).

### 6.2. Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs :

Utilisés après exposition au virus, notamment : en cas de contamination accidentelle (pique, blessure) par du sang contaminé ; chez tout nouveau-né de mère positive pour l'Ag HBs ; après transplantation hépatique chez un sujet porteur du virus.

### 6.3. Vaccination contre l'hépatite B :

**Depuis quelques années, la vaccination contre le virus de l'hépatite B est obligatoire pour tout nouveau-né en Algérie dans le cadre du calendrier national de vaccination.**

La vaccination est également indiquée chez les sujets à risque (professionnels de santé, familles de porteurs du virus ; toxicomanies par voie intra veineuse).

## 7. Traitement curatif :

L'objectif principal du traitement antiviral est la suppression durable de la multiplication virale afin de prévenir la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Plusieurs molécules antivirales sont utilisées pour le traitement :

- **Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques :** lamivudine ; adéfovir ; ténofovir, entécavir.
- **L'interféron alpha.**

## Virus de l'hépatite C

### 1. Classification- Structure :

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des **Flaviviridae**, genre **Hepacivirus**. C'est un virus à **ARN simple brin**, à capsidie icosaédrique, enveloppé.

Il existe **plusieurs génotypes** qui ont une sensibilité différente aux traitements (le génotype 1 étant le plus résistant aux antiviraux).

### 2. Epidémiologie :

#### 2.1. Prévalence de l'infection :

On estime qu'environ 180 millions personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde. On distingue schématiquement **03 zones géographiques d'endémie**:

- Les régions d'endémicité modérée (prévalence < 1 %). C'est le cas de l'Europe du Nord, et de l'Australie.
- Les régions d'endémicité moyenne (prévalence de l'ordre de 1 %) comme l'Europe de l'Ouest et les Etats-Unis.
- Les régions d'endémicité forte (prévalence × 2 %). C'est le cas de l'Europe du Sud, du Japon, de l'Afrique Noire et de l'Amérique du Sud.

#### 2.2. Modes de transmission :

La transmission se fait **essentiellement par le contact avec le sang** d'un sujet infecté : transfusion sanguine (voie parentérale), acte médico-chirurgical, toxicomanie intraveineuse, **soins dentaires**, utilisation d'ustensiles contaminés (tatouage, piercing).

D'autres modes de transmission sont responsables d'un nombre plus faible de cas : **transmission mère-enfant ; transmission sexuelle.**

### 3. Pouvoir pathogène :

Comme le virus de l'hépatite B, **le VHC est responsable d'hépatites aiguës, d'hépatites chroniques, de cirrhoses et de carcinomes hépatocellulaires.**

**L'hépatite aiguë** C guérit spontanément dans environ 20% des cas chez l'adulte (50% chez l'enfant contaminé à la naissance).

**L'hépatite chronique** : le passage à la chronicité concerne 80% des cas chez l'adulte (50 % des enfants contaminés à la naissance).

Complications : 20 % des hépatites chroniques évoluent vers une **cirrhose**, et 4-5 % des patients cirrhotiques développent annuellement un **carcinome hépatocellulaire.**

### 4. Diagnostic virologique :

#### 4.1. Diagnostic indirect : diagnostic sérologique : Mise en évidence des anticorps anti-HCV :

Deux types de tests sont actuellement disponibles pour le diagnostic sérologique de l'infection par le HCV : les **tests de dépistage** utilisés en première intention et les **tests de validation.**

- **Tests de dépistage** : il s'agit habituellement de tests ELISA.
- **Tests de validation** : ils utilisent une technique d'immunoblotting. Ils sont qualitatifs et semi quantitatifs.

Le délai d'apparition des anticorps anti- HCV est de quelques jours à plusieurs semaines (jusqu'à 02-03 mois).

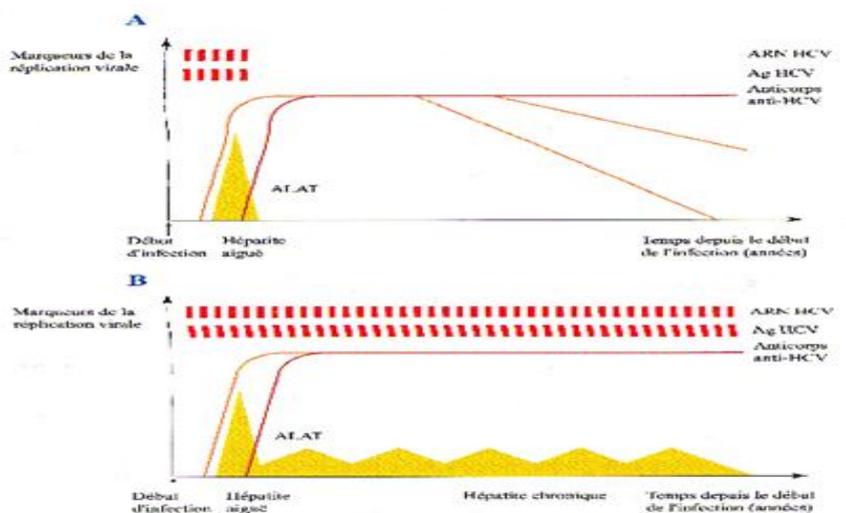
**En pratique, pour le diagnostic au laboratoire** les tests qui sont utilisés pour le dépistage de l'infection sont des tests ELISA (tests de première intention). **Ce n'est qu'en cas de positivité ou de résultats douteux de ces tests que le test de validation est utilisé** ou dans certaines circonstances comme les hépatites récentes.

Il permet alors de confirmer le diagnostic ou d'évoquer un faux positif de test de dépistage lorsqu'il est négatif.

#### 4.2. Diagnostic direct :

- ❖ **Détection et quantification de l'antigène de capside du HCV** : réduit considérablement la fenêtre sérologique en moyenne de 05 semaines. Test permettant de suivre l'évolution de la réponse thérapeutique.
- ❖ **Détection et quantification de l'ARN viral par technique de biologie moléculaire** : permettent la confirmation du diagnostic et de suivre l'évolution sous traitement antiviral.

**4.3. Détermination du génotype viral** : sur prélèvement sanguin utile pour la prise en charge thérapeutique (prise en charge et pronostic variable en fonction du génotype).



**Figure 4 :** Evolution des marqueurs d'infection par l'HCV.

A/ Hépatite aiguë C      B/ Hépatite chronique C

#### 5. Prévention :

**Il n'existe aujourd'hui aucun vaccin protecteur contre l'HCV.**

La prévention de l'infection passe principalement par : éviction des dons de sang contenant des anticorps anti-HCV et/ou l'ARN anti HCV ; utilisation de matériel à usage unique (hôpitaux, toxicomanie intraveineuse) ; respect des règles élémentaires d'hygiène et de sécurité lors de toute procédure médico-chirurgicale invasive mais aussi dans la vie courante (tatouage, acupuncture) ; la séparation des objets contenant, piquants ou coupants, lorsqu'un membre d'une famille est infecté par HCV.

## **6. Traitement antiviral :**

Le traitement de référence repose sur **l'association interféron alpha pégylé-ribavirine.**

De nouvelles molécules notamment des inhibiteurs spécifiques de **l'HCV** sont en cours de développement dont certains ont déjà été approuvés (**bocéprevir, télaprevir**).

# **Virus de l'hépatite delta ou D**

## **1. Introduction :**

C'est un **virus satellite du virus de l'hépatite B** classé dans le genre Deltavirus.

C'est un virus à **ARN monocaténaire, circulaire, de polarité négative**. La nucléocapside sphérique porte **l'Ag HD**.

**L'enveloppe virale est celle du virus de l'hépatite B (Ag HBS).**

## **2. Epidémiologie-pouvoir pathogène :**

L'infection par le HDV est **intimement** liée à l'infection par le HBV. Le HDV ne se développe que chez les patients infectés par le HBV.

La transmission se fait par **le sang contaminé** (transfusion, toxicomanie intraveineuse).

En fonction du contexte de transmission, 02 situations peuvent être observées :

- **La co-infection** : la contamination par les virus HBV et HDV survient au même moment.
- **La surinfection** : la contamination par le HDV chez un patient déjà porteur du HBV.

On estime à 5 % la proportion de porteurs de HBV infectés par le HDV.

Le HDV est un virus hépatotrope avec une atteinte aigüe voire fulminante (co-infection et surinfection) et des formes chroniques très actives (par surinfection).

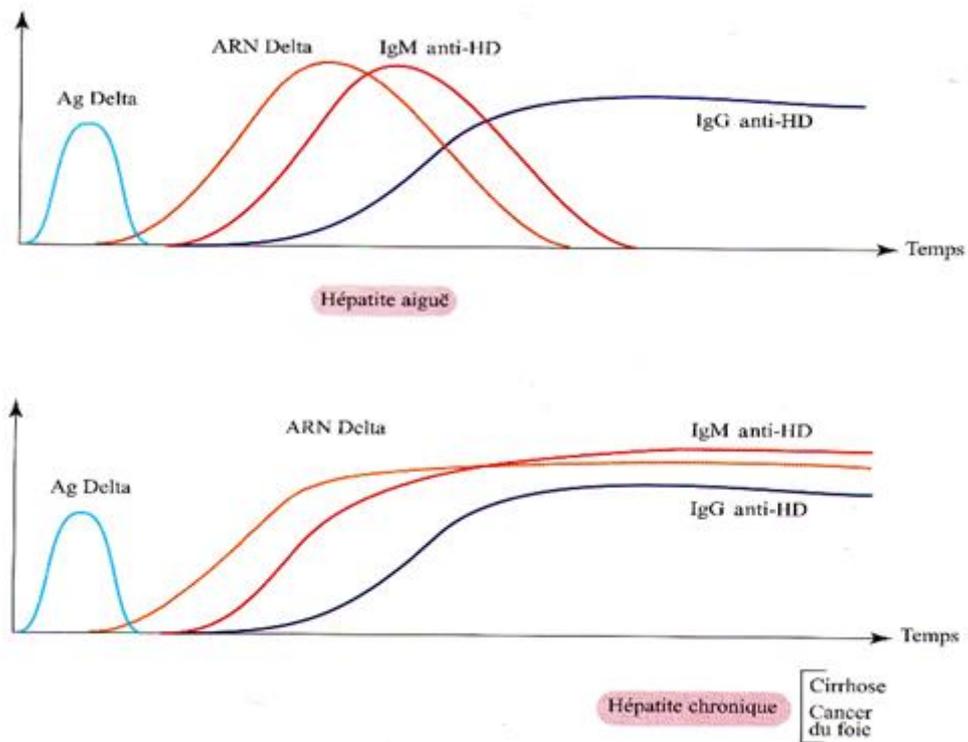
## **3. Diagnostic virologique :**

Chez un sujet Ag HBs positif, le diagnostic biologique associe **la caractérisation des marqueurs HDV et HBV**.

Ces différents marqueurs permettent de différencier une co-infection d'une surinfection, de suivre l'évolution de la maladie vers la guérison ou la chronicité, de décider la mise sous traitement du malade et d'évaluer l'efficacité du traitement.

**Le HDV est un virus non isolable en culture cellulaire. Le diagnostic virologique repose sur la détection de l'Ag HD, la détection des Ac anti-HD et la détection du génome viral.**

A l'opposé des modèles classiques d'infection virale, IgG anti-HD et IgM-antiHD sont simultanément détectées dans les hépatites B-delta chroniques.



**Figure 4 :** Evolution des marqueurs d'infection par l'HDV

#### **4. Traitement :**

Repose surtout sur l'utilisation des **interférons** (alpha ou gamma).

#### **5. Prévention :**

Repose principalement sur la **prévention de l'infection par le HBV**.

La prévention de la transmission du HBV est le seul moyen efficace de lutte contre une co-infection : elle se fait **par vaccination contre le HBV**.

La prévention de la surinfection repose sur l'amélioration des conditions sanitaires.

## Virus de l'hépatite E

### 1. Classification :

Le virus de l'hépatite E (HEV) est le **seul représentant du genre Hepevirus** classe dans la **nouvelle famille des Hepeviridae**.

C'est un petit virus d'environ 30 nm, non enveloppé à capsidie icosaédrique. Son génome est un **ARN simple brin**, non segmenté et de polarité positive.

**Il existe ainsi 4 génotypes** permettant une classification des souches affectant les mammifères.

### 2. Epidémiologie :

Le principal mode de transmission du VHE est de **type féco-oral** (transmission entérique). Le virus est véhiculé par l'eau dont la contamination fécale est à l'origine des épidémies.

L'infection par HEV comporte deux formes épidémiologiques : **de grandes épidémies** survenant exclusivement dans les régions endémiques (Asie, Afrique,

Amérique centrale) dans des situations où l'hygiène collective est insuffisante et **des cas sporadiques observés** aussi bien dans les régions endémiques que dans les régions non endémiques (pays développés ou les conditions d'hygiène sont meilleurs).

Il existe d'autres modes de transmission du VHE :

- la transmission parentérale lors de transfusion sanguine pendant la phase virémique ;
- la transmission verticale (de la mère au nouveau-né) classiquement gravissime.

### 3. Pouvoir pathogène :

Le tableau classique est similaire à celui des autres hépatites virales aiguës associant asthénie, hépatomégalie et ictère cutanéomuqueux.

Après contamination par voie entérique, l'incubation moyenne est de 40 jours.

La présentation clinique de l'infection par le VHE **est très variable** : formes asymptomatique, forme aigue ictérique, forme fulminante.

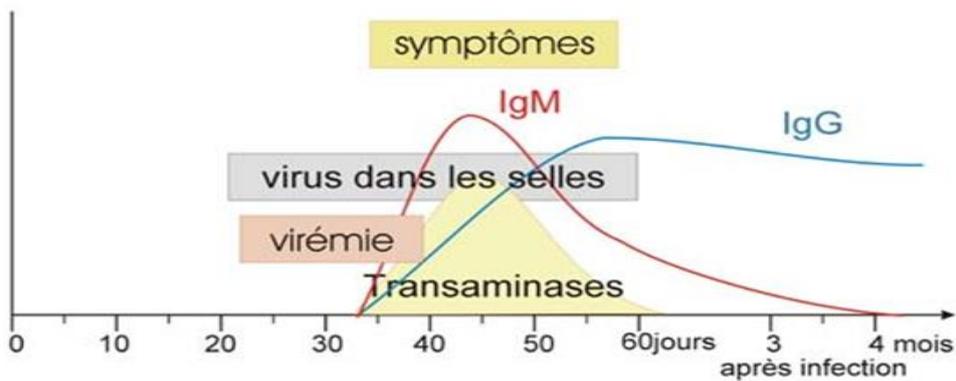
**Le taux de mortalité est très élevé (20 %) chez la femme enceinte pour des raisons encore inexplicées.**

Classiquement considérée comme constamment résolutive, des travaux récents ont montré **qu'une évolution vers la chronicité** en cas d'immunosuppression thérapeutique ou chez de sujets infectés par le VIH.

### 4. Diagnostic virologique :

Le diagnostic virologique de l'hépatite E **se réalise idéalement par la mise en évidence de l'ARN viral dans le sang et/ou les selles par des techniques de virologie moléculaire.**

En l'absence de cette possibilité la présence d'IgM dans un contexte d'hépatite aigue oriente vers le diagnostic. Un diagnostic rétrospectif peut être réalisé devant une séroconversion des IgG.



**Figure 6 :** Evolution des marqueurs d'infection par l'HEV

### **5. Traitement - prévention :**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement antiviral spécifique.

**Le traitement** de l'hépatite E est **symptomatique**. Dans les formes fulminantes une greffe hépatique peut être envisagée.

En zone endémo-épidémique, la prévention de la contamination virale repose essentiellement sur le contrôle des eaux de boisson, l'amélioration du traitement des eaux usées et la consommation d'aliments cuits.

Il n'existe pas actuellement de prophylaxie vaccinale disponible.