

Infections virales hépatiques

1 Généralités et notions communes

1.1 Définition - Etiologies

- Hépatite = maladie inflammatoire du foie se manifestant par des signes cliniques et biologiques
- Etiologies multiples :
 - Auto-immunes
 - Toxiques (4%)(dont hépatites médicamenteuses, dues à l'alcool, ...)
 - Infectieuses :
 - parasitaires : Amaebose...
 - bactériennes (1%) : *Coxsiella burnetti*, Leptospires. Rares.
 - virales (95%) → 1 ou plusieurs virus → coinfections virales.
- ✓ Virus à tropisme hépatique :
 - VHA, VHB, VHC, VHD, VHE,
 - VHG, VHF ← très rares
- ✓ Virus pouvant entraîner des hépatites :
 - CMV, EBV, HSV, virus fièvre jaune, adénovirus, entérovirus, rubéole, ebola...

1.2 Physiopathologie générale

- Pénétration du virus à partir d'une porte d'entrée :
 - Entérale/ VHA,
 - Parentérale ou sexuelle/ VHB,C et D
- Phase de virémie → foie où x° du virus (hépatocytes)
- Atteinte hépatique :
 - Action cytopathique indirecte du virus (via les LTCD8)
 - Ou implication de la réaction immunitaire → dirigée contre les hépatocytes infectés :
 - Forte et adaptée :

- ✓ hépatite **aiguë** : évolution → souvent guérison,
- ✓ hépatite suraiguë = hépatite "fulminante".

- Faible et adaptée : infections **asymptomatiques** : évolution → souvent guérison.
- Faible et inadaptée : hépatites **chroniques** : tolérance de l'organisme vis – à – vis du virus.
- Nulle : portage **chronique asymptomatique**.

→ Le mécanisme des lésions hépatiques n'est tjs pas élucidé pour tous les virus, mais le + svt, il est + la conséquence de la réaction inflammatoire de l'hôte que d'u effet cytotoxique direct du virus.

- Excrétion / transmission
- Evolution :
 - Guérison
 - Portage chronique si persistance > 6 mois (VHB et VHC) --> Complications

1.3 Clinique hépatite aiguë

- 4 formes cliniques :
 - Hépatite asymptomatique ou pauci-symptomatique (le + fréquent)
 - Hépatite aiguë
 - Hépatite fulminante
 - Hépatite chronique
- 3 phases cliniques :
 - **Phase d'incubation** : durée variable en fct du virus (15 à 120 j)
 - **Phase pré-ictérique** : Syndrome pseudogrippal ± troubles digestifs (3-15j)

Triade de Caroli : Céphalées, Arthralgies, Urticaire
 - **Phase d'état** : tableau clinico-biologique de dysfonctionnement hépatique + AEG:
 - ictère cutanéomuqueux parfois cholestatique, fébrile et prurigineux + hépatomégalie
 - décoloration des selles
 - brunissement des urines
 - Signes biologiques
 - **Formes particulières** : anictériques, manif extra-hépatiques, formes prolongées...

- **Biologie (Cf section IV) :**

- Cytolyse hépatique --> ⬆ des TA : ALAT +++++, ASAT ++
- Cholestase --> ⬆ bilirubine conjuguée
- Insuffisance hépatique (hépatite chronique++) --> ⬇ facteurs de coagulation, TP, albumine, ⬆ NH3, urée...
- Réponse immunitaire/cirrhose --> Ig, IgA, bloc beta/gamma

1.4 Evolution

- **Hépatite aiguë** --> Convalescence puis guérison

- **Hépatite fulminante** : rare

- Nécrose hépatique massive
- Risque hémorragique majeur / TP effondré (<30%)
- Encéphalopathie hépatique
 - ➔ Pronostic sombre

- **Hépatite chronique** :

- Chronique non active
- Chronique active
- Cirrhose
- Carcinome hépato-cellulaire

NB : Risque de persistance dépend du virus, de l'âge et du SI du patient

Evaluation via le score METAVIR

1.5 Hépatite chronique

Persistance pdt 6 mois ou plus après l'hépatite aiguë, les anomalies cliniques, biochimiques et/ou la détection de la présence du virus.

Le risque de passage à a chronicité dépend du virus, de l'âge au moment de l'infection et du SI du patient.

○ **Evolution :**

- HC persistante : nécrose hépatocytaire faible, mais réaction inflammatoire limitée à l'espace porte
- HC active : agressive = nécrose + R° inflammatoire → cirrhose voire CHC

2. Hépatite A (VHA)

→ La + fréquente des hépatites aiguës infectieuses dans le monde.

2.1 Le virus

○ Classification :

- Famille des *Picornaviridae*,
- seul représentant du genre *Hepatovirus*.

○ Structure :

- Génome :
 - ARN+
 - Monocaténaire
- Capside :
 - icosaédrique
 - 32 capsomères
 - Chacun composés de 4 types de protéines VP (VP1, 2, 3, 4)
- Enveloppe :
 - non enveloppé = nu → **résistance très importante** – Infectivité et survie prolongée :
 - Résistance à :
 - alcool, éther, chloroforme, ...
 - chaleur (1h à 60°C), froid
 - certaines concentrations en chlore (piscines ou eaux de boisson).
 - Inactivé par :
 - 5min à 100°C, UV
 - formol, β -propiolactone.
 - eau de Javel, Dakin,
- 1 seul sérotype – 1 seule souche vaccinale
- Plusieurs génotypes (surtt génotype 1 / homme)
- Pousse très lentement sur culture cellulaire MRC5 et peu d'ECP → Pas de culture / diagnostic

2.2 Epidémiologie

- **4 zones d'endémicité** (définies sur la prévalence des Ac anti-VHA chez les + de 20 ans) :
 - **Endémicité élevée** : Afrique, Asie, Amérique centrale, Océanie : Prévalence > 70%
 - **Endémicité intermédiaire** : Amérique du sud, méditerranée, Mexique, Chine : Prévalence 16-69%
 - **Endémicité modérée** : Europe de l'ouest, USA, Australie : Prévalence 6-15%
 - **Endémicité faible** : Pays scandinave, Japon - Prévalence < 6-15%

2.3 Transmission

- **Réservoir** = Homme sain ou malade
- **Transmission oro-fécale** → porte d'entrée digestive +++.
 - mains sales.
 - eaux contaminées.
 - aliments souillés (coquillages +++)
 - Sexuelle et parentérale = très rare (homosexuels, toxicomanes)

2.4 Physiopathologie

Une fois ingéré, le virus franchit la barrière gastrique → intestin grêle → Phase de virémie → foie où x°.

- peut donc aussi se transmettre par voie parentérale.
- Effet cytopathogène indirect via les LTCD8 et NK

Elimination intestin + bile → jusqu'à 10^9 virus / g de selles :

- contamination majeure de l'environnement + contagiosité très importante.
- survenue d'épidémies massives dans les zones d'endémicité intermédiaire.

Phase de virémie + phase d'excrétion/ selles durent environ 1 à 2 semaines et précèdent l'apparition des signes clinique de la phase d'état de 1 à 2 semaines.

2.5 Clinique

- **Incubation** : environ 30 jours, mais selon la dose infectante : 15 à 50 jours.
- **Expression variable, avec** :
 - formes asymptomatiques +++ : anictériques (90% des cas)

- formes bénignes
- formes sévères
- formes fulminantes

Les formes symptomatiques et la sévérité ↗ avec l'âge :

- enfants : > 90% forme asymptomatique.
- adultes : plus de 50% forme symptomatique.

○ Formes aiguës :

- phase pré-ictérique : 1 à 3 semaines, avec : asthénie, anorexie, vomissements, myalgies (! paracétamol !)
- ictère
- ↗ TA (cytolyse hépatique).
- évolution favorable dans > 90% des cas en 3 semaines, mais souvent convalescence prolongée avec asthénie durable +++

→ Mais pas de passage à la chronicité, ni d'hépatocarcinome.

○ Formes graves = IH (hépatites fulminantes) :

- < 0,5% des cas.
- mortalité 0,3%, mais chez > 40 ans : 2% mortalité.

2.6 Diagnostic biologique

○ Diagnostic de présomption

- Contexte (épidémie, voyage, contamination)
- Biologique :
 - MEE de ↗ TA ++, avec ↗ ALAT d'un facteur 20 à 40 (bilan d'hémostase si fulminante / TP, Albumine...)
 - Mais élévation, non corrélée à la sévérité de la maladie
 - Possible présence de cellules mononuclées atypiques (SMN)

○ Diagnostic de certitude = Sérologique +++ :

- IgM anti VHA :
 - Témoigne d'une infection en cours
 - Mee par technique d'immunocapture/ ELISA (ou radioimmunologique)

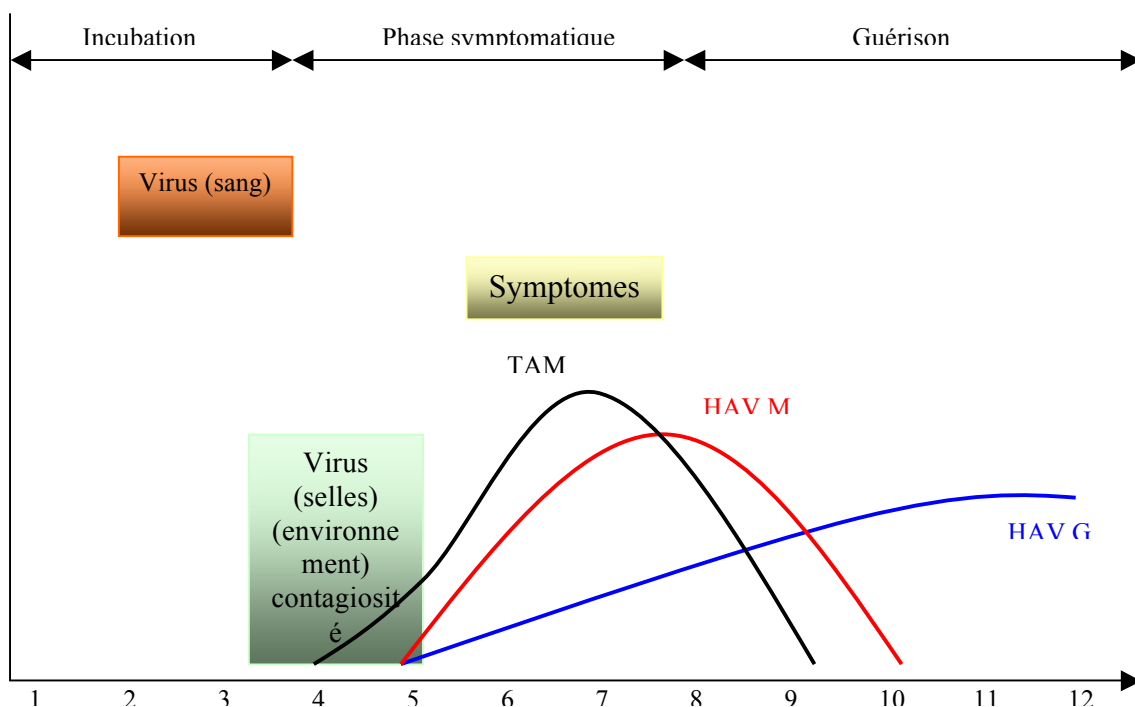
- Apparaissent en phase pré-ictérique
- Disparaissent en 3 à 6 mois

- **Ig totale antiVHA :**

- Témoignent d'une infection ancienne ou d'une vaccination
- Utile pour connaître un statut vaccinal ou enquête épidémiologique
- Mee par par technique immunoenzymatique type compétition
- Persistent toute la vie

○ **Diagnostic direct (rarement réalisé) :**

- Possible mais réservé aux labo spécialisés
- Mee par microscopie électronique à partir des selles, possible mais peu sensible
- Recherche d'Ag viraux / techniques immunoenzymatique (ELISA) ou radioimmunologique
- Mee d'ADN viral par RT-PCR ou dot-blot



2.6 Evolution et Ttt

○ **Formes simples :**

- ttt uniquement symptomatique, évolution favorable --> Repos, arrêt de travail, hydratation, antalgiques...
- éviter corticothérapie, alcool, oestroprogestatifs
- Rechute dans 10% des cas, 1 à 3 mois après

- Pas de passage à la chronicité
- **Formes graves – Hépatite fulminante :**
 - Hospitalisation en réanimation +++
 - 10% des transplantations hépatiques (= seul traitement des hépatites fulminantes).
- **Autres formes :**
 - Hépatite à rechute (30 à 90 jours après le 1^{er} épisode)
 - Formes cholestasiques
 - Hépatite auto-immune (pancréatite AI, cholécystites, Guillain barré, PTAI...)

2.7 Prévention +++

- MDO
- Mesures d'hygiène individuelle + collective (réseaux d'eau)
- **Vaccination :**
 - **Vaccin simple = HAVRIX®**
 - VTI, issue de souches mutées sur culture cellulaire MRC5, purifiées, adsorbés sur AIOH
 - Adulte : 2 injections IM à 1 mois d'intervalle → Rappel 1 an après
 - Nourrisson et enfant : 1 injection puis rappel 6 à 12 mois
 - Hautement immunogène – Séroconversion = 100% à un mois
 - Protection pour 10-20 ans, tolérance excellente.
 - **Vaccin mixte = TWINRIX® :**
 - VHA (VTI) + VHB (recombinant)
 - **Indications :**
 - Les professions à risque (professionnels de santé, stations d'épuration, militaire)
 - Les personnes à risque : hémophiles, polytransfusés,
 - Les voyageurs non immunisés en zone d'endémie.
- **Ig spécifiques anti-VHA :** séroprophylaxie de l'entourage des sujets atteints



Clinique	Fréquence (%)	
	enfants	Adultes
Formes asymptomatiques ou anictériques	90-95	25-50
Formes ictériques	5-10	50-75
Guérisons complètes	>99	
Formes chroniques	0	
Hospitalisations	17	41
mortalité	0.1	>2

3. Caractéristiques communes aux VHB, VHC, VHD

3.1 Transmission

- Par voie sexuelle
- Par voie Parentérale
- Personnes à risque :
 - polytransfusés
 - hémophiles
 - toxicomanes
 - personnel de santé
 - personnes à partenaires sexuels multiples

3.2 Distribution mondiale

- VHD :
 - bassin Méditerranéen.
 - Moyen Orient.
 - Afrique de l'Ouest.
- VHB + VHC :
 - zones de forte endémie :
 - Asie du Sud-Est,
 - Afrique intertropicale,
 - Chine.
 - zones de moyenne endémie :
 - Europe de l'Est,
 - Amérique Centrale.
 - zones de faible endémie :
 - Europe du Nord et de l'Ouest,
 - USA.

4. Hépatite B (VHB) :

4.1 Le virus et son génome

- **Classification :**

- Famille des *Hepadnaviridae*
- Genre *Orthohepadnavirus*

- **Structure :**

- **Génome :**

- **ADN**, partiellement bicaténaire, circulaire
- Petite taille (3200 nucléotides)
- 1 brin long - et 1 brin court +
- 4 gènes : S, P, C, X

- **Capside :**

- Icosaédrique
- Contient une ADN polymérase douée d'une activité transcriptase reverse (cible des antiviraux)
 - Permet de transformer l'ADN en une forme super-enroulée totalement bicaténaire
→ Transcription
- Contient une protéine kinase cellulaire

- **Enveloppe :**

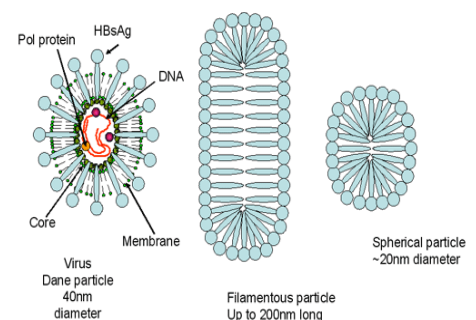
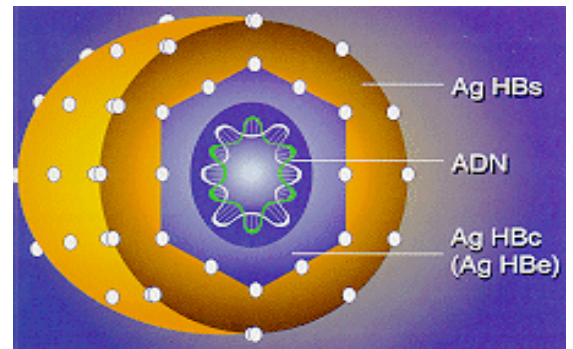
- Virus enveloppé = Fragile

- **9 génotypes – variabilité génomique :**

- A et D +++ en Europe,
- B et C +++ en Asie.
- Nb mutations notamment dans les régions préS2, S et préC

- **Formes du virus :**

- virus complet infectieux = particule de Dane (47 nm) → Ag HBs.
 - Bâtonnets
 - Sphères
- enveloppes vides (22nm) = non infectieux,
en quantité supérieure → Ag HBs en excès.



- **ADN viral = 4 gènes :**

- **gène S** = Code pour 3 protéines d'**enveloppe** :
 - Protéine S +++(Small) = Ag HBs
 - ✓ Ag HBs :
 - retrouvés dans le sérum et dans les hépatocytes
 - Témoin d'une infection en cours ou un portage chronique
 - ✓ **Ac antiHBs** : Ac protecteurs
 - **Témoin d'une guérison ou d'une vaccination (immunisation)**
 - Protéine M (medium) --> lecture en phase du gène préS2+S
 - Protéine L (Large) --> lecture en phase du gène préS1+ préS2 +S
- **gène C** : Code pour 2 protéines de **capside** :
 - Protéine C = Ag HBc
 - ✓ Ag HBc :
 - Nucléocapside
 - Forme insoluble : non retrouvée dans le sérum, mais dans les hépatocytes
 - ✓ Ac anti HBc : IgM antiHBc = 1^{er} Ac à apparaître = Témoin d'une infection récente
 - Marqueur de la datation d'une hépatite (hors chronique active)
 - Protéine E = Ag HBe
 - ✓ Ag HBe :
 - Protéine non structurale, sécrétée par la cellule infectée dans le sérum
→ témoin de la réplication
 - Lecture en phase des gènes préC+C
 - Forme soluble (Ag circulant) – retrouvé dans le sérum
 - ✓ Ac antiHBe : marqueur d'absence de réplication virale (hors mutant)
- **gène P** : Code pour la polymérase virale. activité transcriptase reverse et activité ARNseH
- **gène X** : Régulation, réplication, et oncogénicité virale.

4.2 Epidémiologie

- **Chiffres :**
 - 2 milliards de personnes sont atteintes du VHB
 - 350 millions d'infections chroniques
 - 1,5 millions de décès annuels
 - Responsable de 5 à 10% des transplantations hépatiques.
- **Répartition mondiale (virus ubiquitaire), 3 zones de prévalence de l'Ag HBs :**
 - Zones de haute endémicité : Afrique, Chine, Asie Sud – Est, ... → > 8% porteurs Ag HBs
 - Zones d'endémicité intermédiaire : Méditerranée, Amérique Sud → 2 à 7%
 - Zones de faible endémicité : USA, Europe de l'ouest et du nord, ... → < 2%
 - France : environ 100 000 porteurs chroniques.

4.3 Transmission

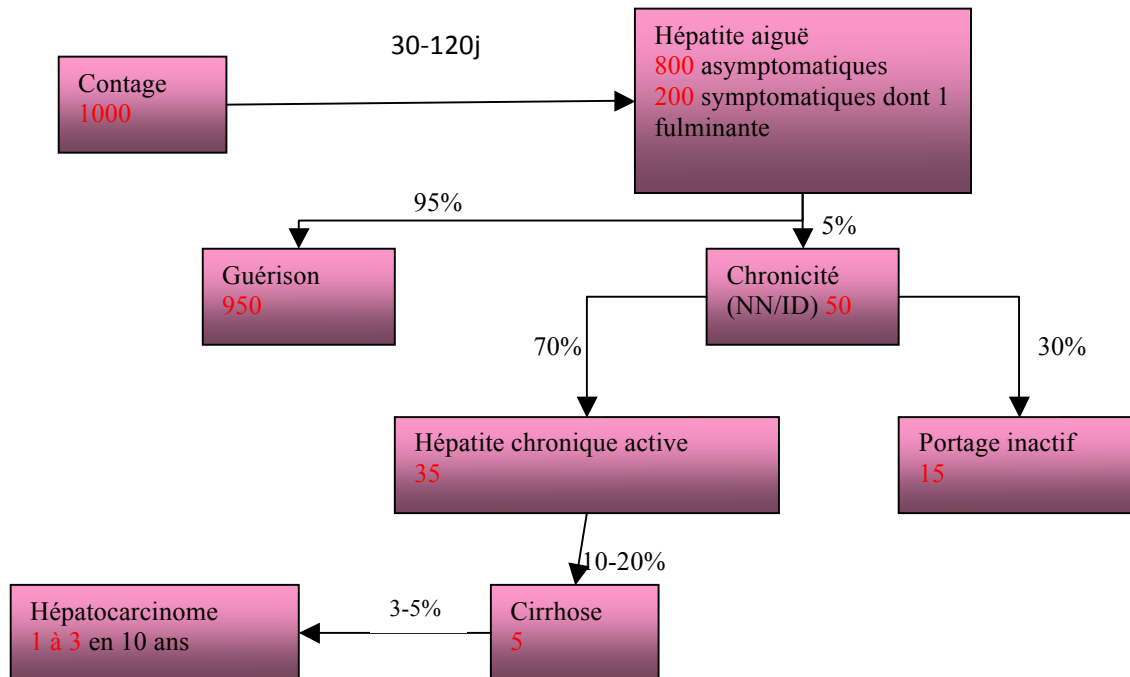
Virémie élevée dans les liquides biologiques (malades aigus ou chroniques)

→ contagiosité +++ : sang, sécrétions cervicovaginales, sperme, salive, lait, ...

- **4 modes de transmissions :**
 - **Transmission parentérale (+++) :**
 - toxicomanie IV +++
 - transfusion + produits dérivés du sang (moins maintenant)
 - Nosocomiale : activité professionnelle, soins
 - tatouages, piercings
 - contact avec plaie, muqueuses, brosse à dents, rasoir.
 - **Transmission sexuelle (+++),**
 - Notamment en zone de faible endémicité (IST)
 - Notamment chez les homosexuels.
 - **Materno-foetale (++) :**
 - En zone de forte endémicité, lorsque la mère est porteuse
 - Risque 60-100% si présence d'ADN, ou Ag
 - Transmission péri-natale ou cours de l'accouchement
 - Dépistage de l'Ag HBs obligatoire après le 6ème mois de grossesse.
 - Moins fréquent que l'hépatite E
- **Idiopathique** dans 1/3 des cas (plaies inaperçues...)

4.4 Physiopathologie – Histoire naturelle

NB : Virus peu cytopathogène par lui même.



Infection en 2 phases :

- virémie élevée et prolongée : contagion +++. Le virus est peu cytopathogène, c'est la réponse de l'hôte qui est responsable de la cytolyse
- intégration du génome à l'ADN humain : oncogène, et moins contagieux

4.5 Clinique (idem)

4.5.1 Hépatite aiguë

- **Incubation** : environ 30 -120 j, en moyenne 10 semaines
- **Expression variable, avec :**
 - formes asymptomatiques (80%)
 - formes fulminantes (0,1%)
 - Les formes symptomatiques et la sévérité ↗ avec l'âge et le statut immunitaire.
- **Formes aiguës :**
 - phase pré-ictérique = syndrome pseudo-grippal 1 à 3 sem, avec asthénie, anorexie, vomissements, myalgies.
 - ictère.

- évolution favorable dans > 95% des cas, mais souvent convalescence prolongée avec asthénie durable +++

→ Dans 5% des cas, passage possible à la chronicité puis hépatocarcinome.

- **Formes graves = IH (hépatites fulminantes)**

- 0,1% des cas, mais grave+++

4.5.2 Hépatite chronique

- Persistance des signes cliniques et de l'AgHBs 6 mois après l'infection
- Portage chronique asymptomatique (30%) : TA normales, pas de réplication virale, AgHBs+
- Hépatite chronique (70%) :
 - **Hépatite chronique active** (30%) :
 - ↗ TA, infiltrations inflammatoires + nécrose hépatocytaire dans l'espace porte ou la région péritonéale → fibrose (AgHBs+, AgHBe+, ADN VHB+)
 - évolution : → Cirrhose → K
 - **Hépatite chronique persistante** (40%) :
 - Infiltrats inflammatoires dans l'espace porte, évolution favorable en 2 à 7 ans
 - Mauvais pronostic : persistance AgHBe
 - Favorable : AgHBe/Ac-antiHBe puis AgHBs/Ac-antiHBs
- Parfois manifestations extra-hépatiques : Périathrite noueuse, glomérulonéphrite (GEM)

4.6 Diagnostic biologique

4.6.1 Diagnostic positif

- **Diagnostic de présomption :**

- Contexte (épidémie, voyage, contamination)
- Clinique
- Biologique :
 - MEE de ↗ TA +++, avec ↗ ALAT d'un facteur 5 à 30 (bilan d'hémostase si fulminante / TP, Albumine...) (ALAT > ASAT)
 - Mais élévation non corrélée à la sévérité de la maladie
 - Pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire
 - Possible présence de cellules mononuclées atypiques (SMN)

- **Diagnostic de certitude = Bilan virologique (+Biospie) :**
 - **Tests directs (Ag/ADN) :**
 - Détection (qualitatif) et quantification de l'ADN viral sérique par PCR ou Dot-Blot:
 - Evaluation de la réplication virale.
 - Confirmation du diagnostic d'hépatite chronique (sans intérêt en aigue)
 - **Surveillance** de l'efficacité des traitements
 - Détection des mutants préC par analyse de l'ADN
 - Seuil de détection : 100 à 1000 génomes/mL
 - MEE des Ag HBs + HBe sériques :
 - techniques immunoenzymatiques (ex : ELISA, RIA)
 - Un Ag Hbs +, doit être confirmé sur un **2eme prélèvement.**
 - (MEE des Ag HBs + HBc dans les hépatocytes)
 - Biopsie/coupes de foie (ex : IF).
 - **Tests indirects (sérologie) :**
 - MEE des Ac anti HBs, Hbe, Hbc (IgM et IgG) : ELISA et RIA

4.6.2 Interprétation des sérologies

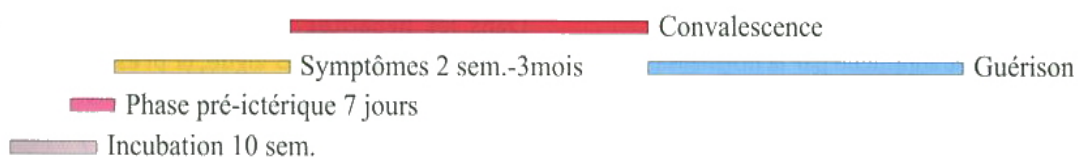
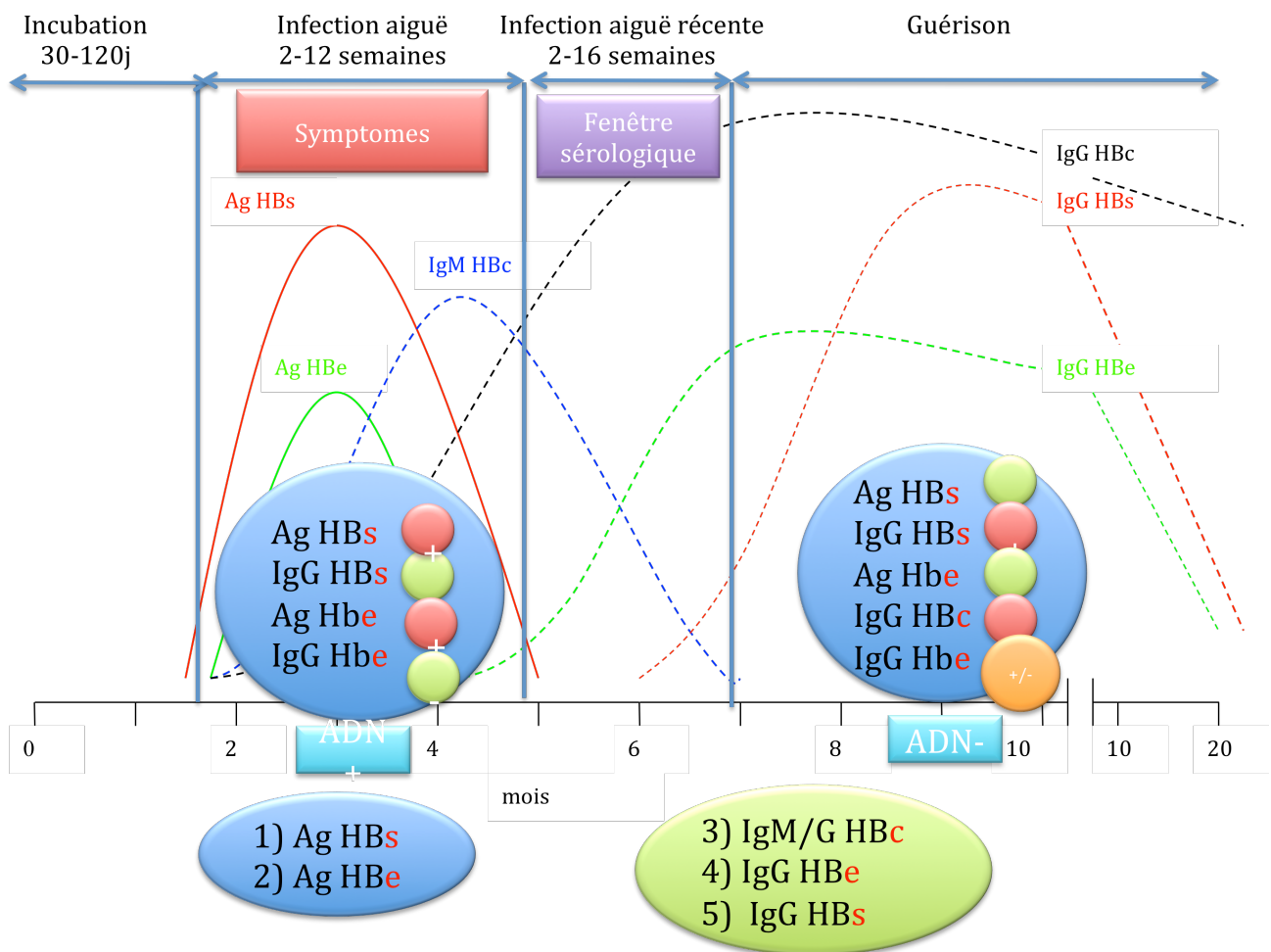
- **Hépatite aiguë à évolution favorable :**
 - Phase aiguë :
 - Apparition de l'Ag HBs = 1^{er} marqueur à apparaître (4 à 6 semaines) --> Infection en cours
 - Apparition de l'Ag HBe (Signe de multiplication viral impt)
 - ADN viral positif
 - Apparition des IgM anti HBc (Signe d'infection récente)
 - Guérison :
 - Ag HBs et HBe disparaissent
 - ADN viral se négative (baisse de la multiplication virale)
 - Séroconversion : Apparition d'IgG HBc, puis IgG HBe, puis IgG HBs (signe de guérison)
 - Statut sérologique d'un sujet guérit : IgG HBc et HBs positives (IgG HBe deviennent très faible)

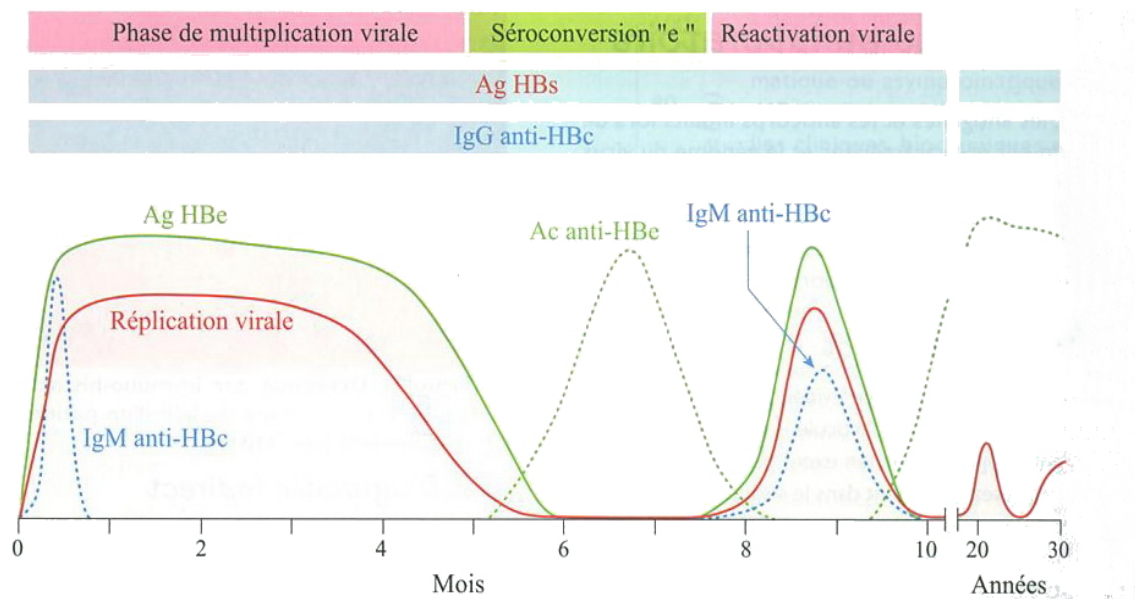
- **Vaccination :**

- Présence uniquement d'Ac HBs
- Ag, ADN et autres Ac négatifs

- **Hépatite fulminante :**

- Séroconversion très rapide
- Présence de l'Ag HBs transitoire
- Seule trace de l'infection --> IgM antiHBc et ADN+





- **Hépatite chronique** = Persistance de l'Ag HBs > 6 mois
 - **Portage inactif** (pas de réplication virale) :
 - Persistance Ag HBs > 6 mois après contamination, de façon asymptomatique. (Ag HBe -)
 - ADN-, pas de lésions à la biopsie, TA normales,
 - Présence d'IgG HBc et HBe
 - Réactivation possible (portage actif)
 - **Portage actif** (réplication active du virus = sujet contagieux !!) :
 - Persistance Ag HBs > 6 mois après contamination, symptomatique (pas d'amélioration depuis 6 mois) et de l'Ag HBe.

- ADN+, lésions à la biospie, TA élevées
- IgG HBc +
- Apparition d'IgM antiHBc, disparition des IgG HBe
- Séroconversion « e » ou « s » possible (Ag → Ac)

• **Cas particuliers :**

- Mutant pré C (Capside) = absence de production d'Ag HBe (le mutant inhibe la transcription de l'Ag HBe)
- Mutant « S » = modification de l'épitope « a » de l'HBs
- Hépatite B occulte = modification qualitative et quantitatives des protéines de surface.
- Hépatite B persistante

NB : Apparition d'Ac antiHBs, HBe = séroconversion = Guérison

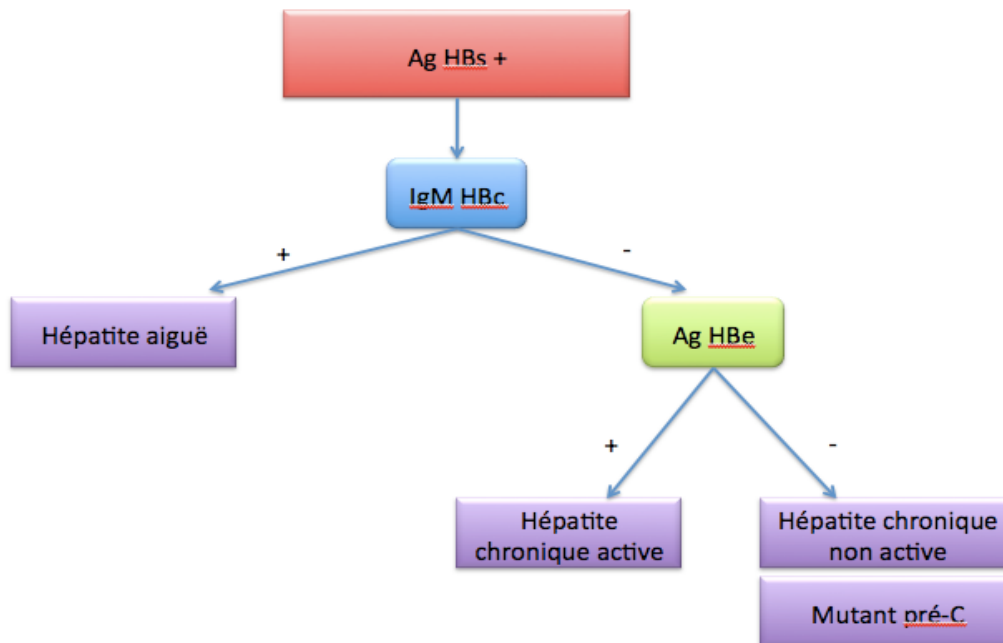
	Marqueurs sérologiques						
	Ag HBs	Anti HBs	Ag HBe	Anti HBe	Anti HBc		ADN
					G	M	
Hépatite aiguë	+	-	+	-	+/-	+	+
Hépatite guérie	-	+	-	+/-	+	-	-
Hépatite chronique :							
-Porteur inactif	+	-	-	+	+	-	-
-Séroconversion « e »	+	-	+	+	+	-	+
-Mutant pré C	+	-	-	+	+	-	+
Réactivation	+	-	+	-	+	+/-	+
Hépatite guérie	-	+/-	-	+/-	-	+	-
Vaccination	-	+	-	-	-	-	-

Récapitulatif des profils sérologiques les plus communs

Erreur ? : Hépatite guérie --> **IgG** AntiHBc et pas IgM

Pourquoi les IgG antiHBe sont ils négatifs dans une chronique active ?

4.6.2 Conduite à tenir devant un patient HBs+



4.7 Surveillance d'un hépatite chronique

- Suivi clinique : Biospie (PBR), Echographie
- Suivi biochimique : TA tous les 3 mois, **α-foetoprotéine** (/CHC)
- Suivi virologique :
 - sérologie tous les 6 mois (Ag, Ac)
 - Evolution de l'ADN viral / ttt
 - Sérologie Hépatite D
- Suivi / tolérance du ttt :
 - Amylasémie / PA / Lamivudine
- Critères de « guérison » :
 - Séroconversion IgG HBe et HBs (plus tardif), Négativation de l'ADN viral, TA normales.
 - 📉 charge virale (seuil de détection = 100 à 1 000 génomes / ml).
 - Poursuivre la surveillance jusqu'à 4 mois après le ttt, puis régulièrement

4.8 Prophylaxie et Ttt

4.8.1 Prévention :

○ Mesures générales :

- Transmission parentérale :
 - Seringue à usage unique / toxicomane +++ (STERIBOX®)
 - Prévention des AES, matériel à usage unique, stérilisation
 - Sécurisation des dons de sang et d'organes, dépistage des donneurs
 - Sécurisation des MDS
- Transmission sexuelle : Préservatif +++
- Transmission materno-fœtale :
 - Dépistage obligatoire Ag HBs
 - Immunothérapie passive + Vaccination,

○ Immunothérapie passive :

- /Ig spé anti-HBs : évite la forme fulminante !
- Indication :
 - Contamination accidentelle : sujet non vacciné avec production Ag HBs +
 - Nouveau né de mère Ag HBs + (+ vaccination) le jour même en 2 points différents)
 - Transplanté porteur du virus (+ vaccination)
 - Hémodialysés en immunoprophylaxie

○ Vaccination :

- Présentation :
 - Vaccin recombinant produit par génie génétique
 - Vaccin monovalent (Ag HBs) produit sur levure -> ENGERIX®, HBVAX®
 - Vaccin bivalent (PréS2+S), produit sur CHO --> GENEVAC B®
 - Un des rares vaccins contre un cancer humain
- Indications :
 - Obligatoire : personnel médical et paramédical
 - Conseillé aux personnes à risques : Toxico IV, famille, NN)
- Modalités :

- Nourrissons, enfants et adultes à risques = Schéma 0-1-6 en IM
 - o 1 dose à 2 mois puis 1 à 3 mois, puis 3eme dose 5 à 12 mois après
- Nourrissons de mère HBs + (Ig + 0-1-6)
 - o Immunoglobulines antiVHB dans les 24h + 1ere vaccination (2 points différents)
 - o 2eme dose à 1 mois, 3eme dose à 6 mois
 - o Schéma en 4 doses (0-1-2-6) pour les prématurés
- La vaccination induit une immunité protectrice chez 95 à 98% des vaccinés immunocompétents.
- L'immunité humorale peut être vérifiée par le dosage des anti HBs (si >10UI/l, protection)

4.8.2 Ttt Curatif :

- o **Formes aiguës** : aucun médicament (éviter les médicaments hépatotoxiques et l'alcool)
- o **Formes fulminantes** : Réa, transplantation hépatique
- o **Formes chroniques actives** uniquement !!, c'est à dire :
 - Réplication virale + = ADN viral +, Ag HBs et e +
 - Agressivité histologique à la biopsie hépatique
 - TA x2N
 → Objectif = baisse de réplication + éviter les complications

4.8.3 Antiviraux – Ttt d'une hépatite chronique active :

- o **Immunomodulateurs ou antiviraux :**
 - IFN α -2a ou 2b (voie SC ou IM, lyophilisation ou stylo ou seringue pré remplie)
 - Classique (ROFERON, INTRONA) 3 par sem pendant 4-6 mois
 - Pégylé (VIRAFERON PEG, PEGASYS) 1 admin/sem sur 12 mois (48 sem)
 - Action antivirale et immunostimulant
 - Nb EI
 - Lamivudine (3TC) = ZEFFIX --> 48 semaines
 - INTI
 - arrêt réplication virale (80% des cas) mais apparition de mutant résistant (10-25%)

- → surveillance charge virale
 - Adéfovir dipivoxil (prodrogue adéfovir – analogue nucléotidique) : HEPSERA per os, charge virale indétectable : 21% des patients
 - Vidarabine = Abandonnée et retirée du marché car neuropathies périph+++
- > NB : Bithérapies : Peg IFN + LMV parfois combiné, mais pas supérieur à monothérapie

○ Inhibiteur de la transcriptase inverse (INTI), si-coinfection VHB/VIH :

- Tenofovir VIREAD
- Emtricitabine EMTRIVA → = TRUVADA®

○ Autres analogue nucléosidiques :

- Vidarabine = Abandonnée et retirée du marché car neuropathies périph+++
- Penciclovir (prodrogue du famciclovir)

○ Autres analogues nucléosidiques en cours de développement → BARACLUDGE®

Traitement : suite

- Suppression de la commercialisation-du VIRAFERON® (IFN-2b)
- Nouvelle AMM pour le PEGASYS® (plus d'infos dans le tableau de traitement du VHC)
- Nouveauté : Entécavir ou **Baraclude®**, AMM depuis juin 2006

Ce médicament est indiqué dans les hépatites virales chroniques B (+/- D), et documentées (réplication virale, augmentation persistante des ALAT et ASAT, inflammation hépatique active, fibrose histologiquement prouvée)

L'indication est basée sur les réponses histologique, virologique, sérologique et biochimique, après 1 an de traitement sans analogues nucléosidiques ou chez les patients résistants à la lamivudine

Posologie : chez adulte > 16 ans

- 0,5 mg/jr, chez patients « naïfs » aux analogues nucléosidiques
- 1 mg/jr pour les patients résistants ou déjà traités par la lamivudine

-à adapter si insuffisance rénale (Cl créat<50ml/min)

EI : - asthénie, insomnie, céphalées

- troubles gastrointestinaux, hépatique, pancréatique

CI : - Hypersensibilité à l'entacavir ou intolérance au lactose (excipient)

-enfants

5 Hépatite C (VHC) :

5.1 Le virus et son génome

- Classification :

- Famille des *Flaviviridae*
- Genre *Hepacivirus*

- Structure :

- Génome :

- ARN +
- Monocaténaire, linéaire
- Génome de 95 000 nucléotides

- Capside :

- Icosaédrique
- Protéine C ou p21

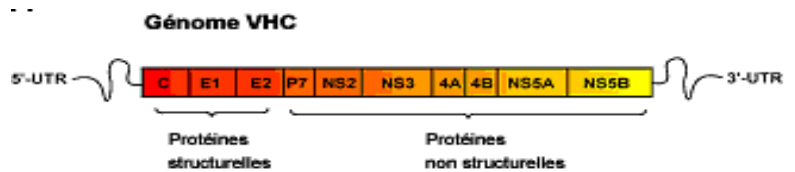
- Enveloppe :

- Virus enveloppé (60 nm de diamètre)
- Gp31, Gp70

- 6 génotypes (1 à 6), nbreux sous type (a,b,..) :

- Différentes répartition de transmission, sensibilité aux traitements.
- Grande variabilité chez un même hôte: mélange de variants appelés quasi-espèces.
- 1b--> Surtt chez les transfusés – R+ aux ttt
- 1a et 3a --> Surtt chez les toxicomanes

- Non cultivable in vitro



5.2 Épidémiologie

- Virus identifié en 1989 par biologie moléculaire.
- Anciennement hépatite « non A – non B »
- 1ère cause d'hépatites chroniques et de cirrhose en Europe et USA: 25% des causes de transplantation hépatique en France.

- **3 zones de séroprévalence :**

- Zone de forte prévalence : Europe de l'est, Asie, Afrique, Amérique du sud --> >2,5%
- Zone de prévalence intermédiaire : Europe de l'ouest, USA --> 1%
- Zone de prévalence basse : Pays scandinave, Australie, Canada, Suisse --> 0,5%

- Monde: 180 millions de personnes dans le monde
- France: 1,2% infectés = 600 000 personnes (→ 30% si VIH+) – Génotype 1b prédominant
1/3 ignore leur infection, 5 à 6000 nouveaux cas par an

5.3 Transmission

- **Parentérale / sang:+++**
 - Toxico IV+++ : 70% des nouveaux cas annuels
 - Nosocomiale++ : actes médico-chir invasifs (endoscopie, biopsies,...), soins dentaires, hémodialyse
 - Transfusion sanguine, prod dérivés du sang diminué depuis détection)
 - Acupuncture, piercing, tatouage.
 - Transmission familiale par objet contondant (rasoir, brosse à dents ...)
- **Materno-fœtale** : rare (0 à 10%) sauf si HIV + (20%)
- **Sexuelle**: exceptionnelle (rapport traumatique, règles)
- **Idiopathique** = 20%

5.4 Clinique – Histoire naturelle

- **Incubation** : 15-90j (4 à 12 semaines)
- **Hépatite aigüe** :
 - Asympto (90% des cas) ou symptômes non spé: svt inaperçu
 - Forme ictérique typique rare (10%)
 - Pas d'hépatites fulminantes (reste discuté) en absence de co-infection
 - Guérison dans seulement 20% des cas
- **Hépatite C chronique** :
 - = persistance de la réplication virale au-delà de 6 mois après l'épisode aigu
 - L'infection devient chronique dans 80% des cas chez l'adulte (50% chez l'enfant contaminé à la naissance).

- La guérison spontanée est exceptionnelle à ce stade :
 - **50 %** sont **peu actives** (peu agressives) et n'évoluent pas vers la cirrhose (ou en plus de 30 ans).
 - **30 %** sont dites **modérément actives** (transaminasémie X 5 + fatigue) et évoluent souvent vers la cirrhose (en général assez lentement dans un délai moyen de 15 à 20 ans).
 - **20 %** sont dites **très actives** et elles peuvent évoluer vers la cirrhose en - de 10 ans.

→ 3 fois sur 10, la cirrhose consécutive à une hépatite chronique C peut entraîner le développement d'un cancer primitif du foie. Il s'écoule en **moyenne une dizaine d'années** entre l'apparition de la cirrhose et celle du cancer.

- **Manif cliniques d'hépatite chronique :**

- Anomalies immunologiques (tropisme immunologique) :
 - Cryoglobulinémie mixte avec atteinte rhumatologique, rénales neuro, cutanées...
 - Glomérulonéphrite (GMP)
 - maladie auto-immune (Ac anti nucléaires...)

- **Infection néonatale :**

- Se manifeste 2 à 3 mois après l'accouchement
- 1/3 guérissent spontanément
- Diagnostic par identification de l'ARN du VHC au 12 eme mois de vie

- **Facteurs favorisant le passage à la chronicité + accélérant la survenue de la cirrhose :**

- Durée d'infection virale > 20 ans
- Age avancé au moment de la contamination
- Conso d'alcool +++ (synergie)
- Co-infection VIH (24%) ou ID

5.5 Diagnostic positif

- Diagnostic de présomption :
 - Contexte (épidémie, voyage, contamination)
 - Clinique
 - Biologique :
 - MEE de ↗ TA modérée (< 10N)
 - Mais élévation, non corrélée à la sévérité de la maladie
 - Possible présence de cellules mononuclées atypiques (SMN)
- Diagnostic positif = virologique :
 - Test direct (Ag, ARN) :
 - Détection qualitative de l'ARN viral dans le sang : RT-PCR, très sensible (seuil : 10-50 UI/L)
 - Détection d'Ag de capside HCV par ELISA
 - Test indirect (sérologie) :
 - Détection d'Ac anti-VHC par ELISA très sensible :
 - Si positif : confirmer par un 2eme ELISA ou immunoblot sur un 2eme sérum
 - Si douteux : confirmer par PCR ou immunoblot
- Examen complémentaires / Pronostic / Mise en place du ttt :
 - Evaluation de l'état de fibrose/nécrose hépatique :
 - Biopsie (PBH) : permet d'apprécier la gravité de la maladie et d'établir le pronostic de l'infection
 - Score METAVIR :
 - Signes d'activité :
 - A0 : Absence d'activité.
 - A1 : Activité minime
 - A2 : Activité modérée
 - A3 : Activité sévère
 - Signes de fibrose :
 - F0 : Absence de fibrose
 - F1 : Fibrose portale sans septa
 - F2 : Fibrose portale avec qq septa
 - F3 : Fibrose septale sans cirrhose
 - F4 : Cirrhose

- Fibrotest/ Fibroscan
- Echographie abdominale
- Charge virale sérique = RT-PCR quantitative :
 - Facteur de pronostic et de réponse au ttt
 - Suivi du ttt / durée du ttt
 - Seuil = 50-1000 UI/mL)
- Génotypage :
 - Conditionne la durée du ttt
 - Génotype 1, 4, 5, 6 --> 48 semaines de ttt
 - Génotype 2 et 3 (toxico) --> 24 semaines de ttt (bon répondeurs)
 - Méthode : Séquençage (région 5' non codante) ou hybridation (INNO-Lipa)
- Autres :
 - Marqueurs K (alpha-foetoprotéine)
 - Recher de comorbidités (co-infection VIH !)

5.6 Traitement

- Sevrage (alcool, drogues) + éducation thérapeutique + mode de vie
- Abstention thérapeutique + surveillance :
génotypes 1, 4, 5 ou 6 et ponction biopsie hépatique de bon pronostic (F0-F1-F2)
- Objectif du ttt :
 - Normalisation des TA
 - Disparition de la CV, persistante 6 mois après l'arrêt du ttt.
 - Régression des lésions histologiques
 - Guérison
- Réponses aux ttt :
 - Réponse prolongée (patient répondeur)
 - Diminution du taux des TA puis normalisation durable
 - Négativation de l'ARN viral sérique persistant au moins 6 mois après l'arrêt du ttt
 - Absence de réponse (patient non répondeur)
 - Absence de normalisation des TA

- Persistance de l'ARN viral après 6 mois de ttt
- Rechute (patient rechuteur) :
 - Normalisation des TA et négativation de l'ARN viral sérique pdt le ttt
 - Puis réascension des TA et présence d'ARN viral dans les 6 mois suivant l'arrêt du ttt
- Ttt :
 - Indications :
 - génotypes 1, 4, 5 ou 6 + CV + lésions histologiques (PBH) + TA
 - génotypes 2 ou 3.
 - En absence de CI --> vieux, FE et cirrhotiques → TH)
 - Modalités :
 - = Bithérapie IFN α pégylé + ribavirine PO
 - IFN non pégylés --> 3MU 3x/sem
 - IFN pégylés --> 1x/semaine
 - Si CI à la ribavirine --> IFN seul à dose standard, 48 semaines
 - Durée du ttt :
 - Génotype 1 et virémie forte --> 48 semaines
 - Génotype 2 et 3 --> 24 semaines

Genotype et CV	Durée ttt	Resultats PCR aux 4eme, 12 et 24 sem
Genotype 1 et forte CV	48 sem	Si PCR – à S12
Genotype 1 et CV forte	72	Si PCR + à S12 avec $\hat{=}$ de CV d'au moins de 2 log et PCR – à S24
Genotype & et faible CV	24 sem	Si PCR - à S4
Genotype & et faible CV	48	PCR + à S4 et – à S12
Genotype & et faible CV	72	PCR + à S4 et S12 avec $\hat{=}$ CV d'au moins 2 log et PCR – à S24
Genotype 2 & 3 CV faible	12 à 16 sem	PCR – à S4
Genotype 2 & 3 CV faible	24 sem	PCR + à S4 et – à S12
Genotype 2 & 3 CV forte	24 sem	PCR – à S4
Genotype 2 & 3 CV forte	48 sem	PCR + à S4 et – à S12
Genotype 4,5,6	48 sem	

- Si rechute :
 - IF + Ribavirine --> 24 semaines

- Ou fortes doss d'IFN pdt 48 semaines
- Réponse évaluée à 24 semaines de ttt et 24 semaines après l'arrêt du ttt (selon les protocoles)

- Si patient non répondeur :

- Le bénéfice d'un nouveau ttt n'est pas prouvé
- Indication de la Transplantation hépatique

→ Ajout d'EPO ou G-CSF si trouble de la NFS/ Ribavirine (mais hors AMM !!!)

5.7 Suivre thérapeutique – Surveillance (CV et TA)

- Suivi biologique :

- Transaminases :
 - Dosage tous les mois pdt le ttt
 - Dosage tous les 2 mois pdt 6 mois suivant l'arrêt du ttt
 - Dosage tous les 3 mois pdt les 6 mois suivant
 - Puis 2X/an
- NFS --> Tous les mois
- TSH tous les 3 mois
- Uricémie
- Test de grossesse

- Suivi virologique --> CV = ARN quantitatif

- Génotype 2 ou 3 :
 - CV en fin de ttt (24 semaines) et 24 semaines après
 - Si négative --> Eradication du virus dans 80% des cas --> GUÉRISON
- Génotype 1(+++), 4, 5 ou 6 :
 - CV à S12 de ttt :
 - Si baisse > 2 log --> Poursuite du ttt --> Contrôle CV en fin de ttt (S48) et 24 semaines après
 - Si baisse < 2 log --> Arrêt du ttt (pas efficace)
 - CV à 24S si persistance virale à S12
- Pour tous --> CV en fin de ttt

- Autres :

- Etat de fibrose : PBR, score METAVIR, échographie

- Alpha foetoprotéine
- Tolérance aux ttt

5.8 Prophylaxie (Cf VHB)

- Aucun vaccin (vaccination VHA et VHB conseillée)
- Dépistage sanguin (sérologie – 1991, ARN – 2000).
- Dépistage de la population.
- Prévention des AES.
- Matériel à usage unique (toxico).
- Respect des règles d'hygiène + sécurité :
 - procédures médico – chirurgicales.
 - vie courante dont intra-familiale.
- Utilisation du préservatif (période menstruelle ou lésions génitales).

	VHA	VHB	VHC
Famille Genre	Picornaviridae Hepatitis virus	Hepadnaviridae Orthohepatovirus	Flaviridae Hepacivirus
Génome	ARN+	ADN bicaténaire	ARN+
Répartition	Mondiale	Mondiale	Mondiale
<u>Transmission :</u> - Orofécale - Parentérale - Sexuelle - Maternofoetale	+++ Très rare Très rare 0	0 +++ +++ ++	0 +++ Rare + (surtt si co-VIH)
<u>Clinique :</u> - Incubation - Chronicité - Cancer - Fulminante	15-50j 0 0 +	30-120j + + +	35-84j ++ + +/-
Prévention	Hygiène Vaccin	Hygiène Ig antiHBs Vaccin IFN, Lamivudine, adéfovir, baraclude	Hygiène IFN + Ribavirine

