

Hépatites virales

Dans ce chapitre sont abordées les hépatites dus à des virus ayant un tropisme principal pour les hépatocytes. Il s'agit des hépatites virales dites "alphabétiques" : A, B, C, D (delta) et E. Au cours d'autres viroses, l'atteinte hépatique est transitoire ou minime, en général bénigne, n'évoluant pas vers le chronicité et n'étant qu'une des localisations de la maladie (voir le paragraphe 1.6).

En 2019, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), seulement 3 des 47 pays de la région Afrique étaient en voie d'éliminer l'hépatite virale, selon un classement qui est la première analyse de la prévalence de l'hépatite et de la réponse à cette maladie qui touche une personne sur 15 dans la région.

Le diagnostic d'hépatite virale, aiguë ou chronique, dans les pays à ressources limitées, est habituellement évoqué devant un ictère (élévation de la bilirubine conjuguée) ou/et une élévation marquée des transaminases (ALAT et ASAT) à plus de dix fois le taux normal (N) pour la forme aiguë et plus souvent modérée, à 1,5 N pour la forme chronique fibrosante. La prise en charge actuelle des hépatites dans les pays à ressources limitées est marquée par certains points émergents :

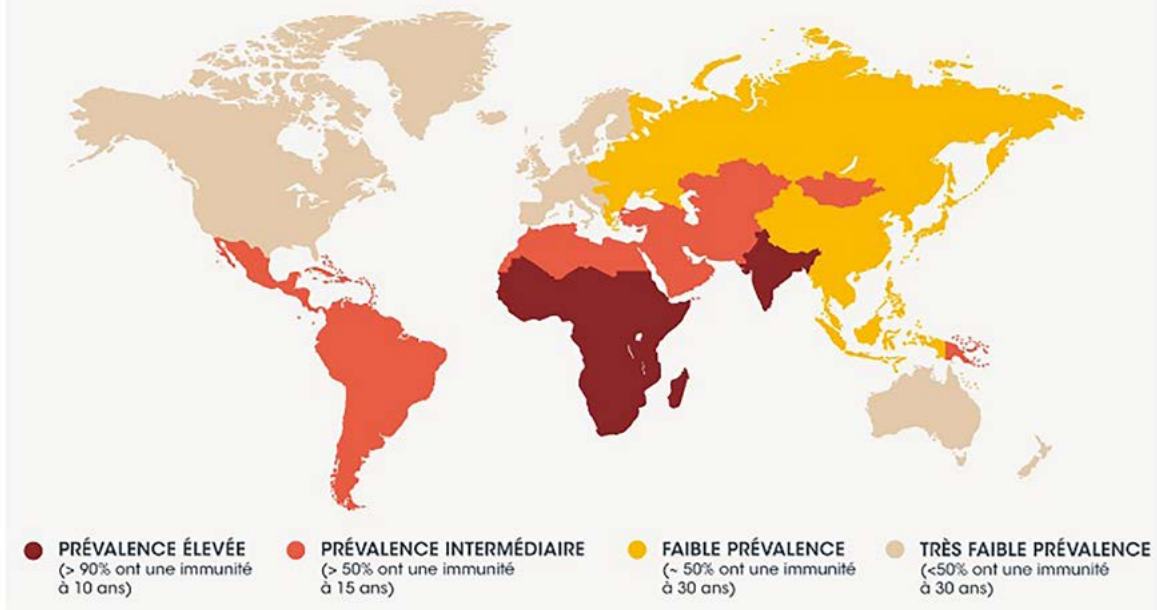
- la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) se maintient à un haut niveau en Afrique (8 %) avec 750 millions de personnes infectées par le VHB et 65 millions vivant avec une forme chronique ;
- la plupart des molécules efficaces contre le VHB y restent d'accès difficile, en dehors du contexte de la co-infection VIH-VHB alors que l'OMS considère toujours la lutte contre les hépatites virales comme l'une des quatre priorités de santé publique mondiale ; depuis l'appel de Dakar de 2011, l'OMS déploie un programme de contrôle du VHB chronique et relance la vaccination des nouveau-nés et des enfants ;
- guérir et éliminer en quelques semaines le virus de l'hépatite C (VHC) n'est plus le privilège des pays riches. Le traitement universel et l'accès en tout lieu aux molécules pangénotypiques est en cours. "L'open access" négocié avec les firmes et la fabrication locale de génériques contribuent à contrôler l'émergence du VHC de génotype 4 en Afrique tropicale et au Moyen-Orient (Égypte...).

1. Épidémiologie

1.1. Hépatite A

- Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus ARN appartenant à la famille des [picornavirus](#), hautement endémique dans les zones les plus précaires des pays à faibles revenus.
- La transmission est féco-orale, de personne à personne, et par les aliments contaminés ("péril fécal"). La transmission parentérale est exceptionnelle (tableau 1a).
- La période d'incubation est en moyenne de 28 jours (15-45 jours) et l'excrétion fécale est maximale avant la phase des symptômes (tableau 1b).
- La prévalence des anticorps spécifiques dans une population d'âge donné est en rapport direct avec le niveau d'hygiène. L'infection est cosmopolite (figure 1) avec des variations de prévalence régionales expliquant les bouffées épidémiques lors des déplacements internationaux et le risque de formes graves chez le voyageur adulte non vacciné. En Afrique et dans les pays à ressources limitées les plus pauvres, l'hépatite virale A est une infection quasi obligatoire durant l'enfance expliquant que la plupart des adultes soient naturellement immunisés. Dans les pays émergents (Asie du S-E, Inde, Brésil...), en transition sanitaire, cohabitent des populations aisées vivant dans de bonnes conditions d'hygiène dont les enfants sont peu infectés par le VHA et des populations pauvres chez qui la fréquence de l'infection et de l'excrétion fécale est élevée, risquant de contaminer les plus riches.
- Selon l'OMS, il y aurait 1,4 million de cas d'hépatite A par an dans le monde. Les épidémies peuvent provoquer des pertes économiques importantes dans les pays où l'immunité naturelle de groupe est faible ou intermédiaire (Asie, Amérique du Sud). L'hépatite A est responsable de 0,5 % des décès dus aux hépatites virales en général.

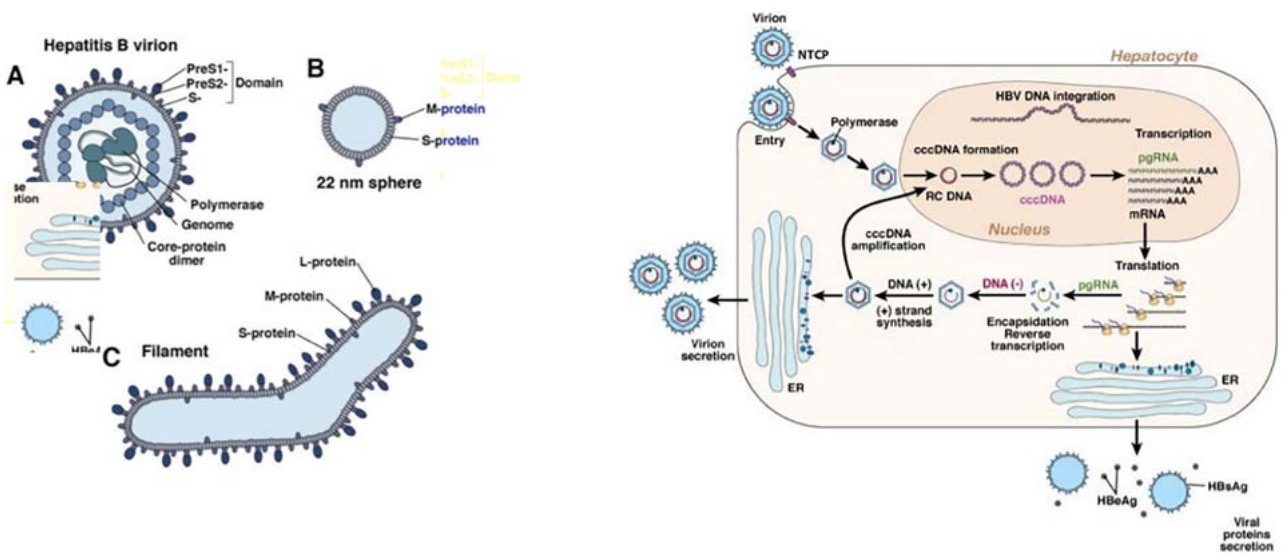
Figure 1. Prévalence mondiale de l'infection par le VHA (Sanofi Pasteur)



1.2. Hépatite B

- Le **VHB** (Hepadnavirus) est un virus à ADN (figure 2) composé de deux parties : la particule centrale (core) et l'enveloppe (surface) qui portent chacune leurs spécificités antigéniques (HBs pour la surface, HBc et HBe pour le « core ») (figure 2). Il peut s'intégrer au génome des hépatocytes et le déréguler, favorisant ainsi la survenue du carcinome hépato-cellulaire (CHC).

Figure 2. Structure et réplication du VHB

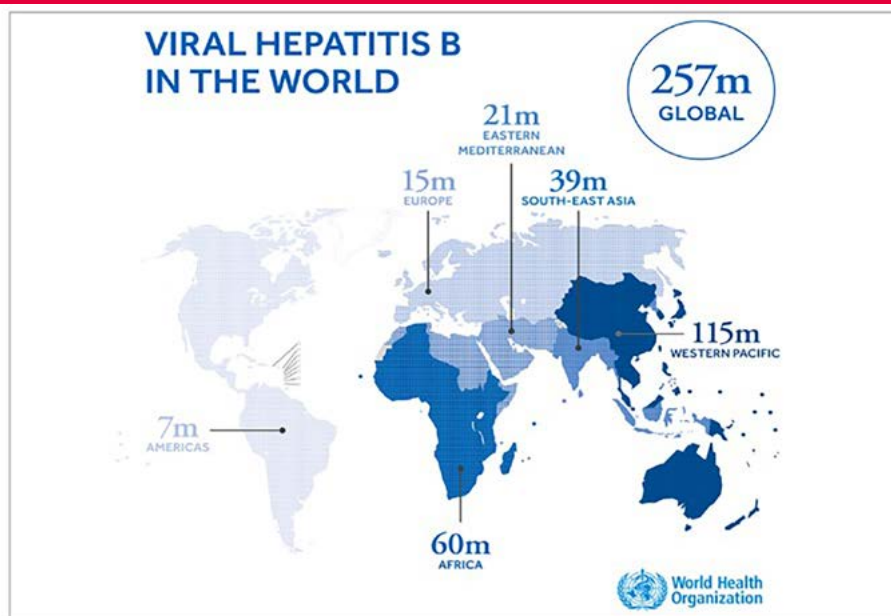


- La transmission du VHB est principalement parentérale ([transfusion](#), gestes médico-chirurgicaux ou traditionnels type circoncision ou scarification...), [toxicomanie IV](#), [sexuelle](#) et [materno-foetale](#) (tableau 1a). La transmission au nouveau-né se fait à l'accouchement et elle est d'autant plus importante que la mère a une forte charge virale de VHB. La vaccination du nouveau-né contre le VHB et l'injection éventuelle de gamma globulines spécifiques anti-VHB doivent donc être faites dès la naissance si la mère est porteuse du virus. La transmission sexuelle est limitée dans les zones d'hyperendémie, telle que l'Afrique tropicale où l'infection survient préférentiellement dans l'enfance et justifie l'introduction de la vaccination contre le VHB le plus tôt possible.

sible dans les calendriers vaccinaux des pays. La fréquence du portage chronique de l'hépatite B est plus élevée en Afrique tropicale que sur d'autres continents. D'autres facteurs de risques s'y sont substitués depuis, comme sus-cités. Le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que le VIH et représente un important risque professionnel pour les agents de santé des pays à ressources limitées.

- L'incubation est de 30 à 120 jours. L'origine de la contamination est souvent inconnue ou difficilement identifiable (tableau 1b).
- L'infection par le VHB est cosmopolite (figure 3). Environ 240 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (définie comme la positivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B pendant au moins 6 mois).
- Plus de 780 000 personnes meurent chaque année des suites d'une infection par l'hépatite B notamment de cirrhose ou de cancer du foie. Le VHB est responsable d'1,2 million de décès par an dans le monde. Les zones de forte endémicité couvrent l'Afrique (> 10 % de porteurs d'AgHBs dans la population adulte), l'Asie (8 à 10 % de porteurs chroniques) et l'Amazonie. L'endémicité est moyenne en Amérique du Sud, au Moyen-Orient et dans le sous-continent indien, les porteurs chroniques y représentant 2 à 5 % de la population.
- En Afrique, 80 % des CHC seraient imputables au virus de l'hépatite B. En 2013, 183 États Membres de l'OMS vaccinaient les nourrissons contre l'hépatite B dans le cadre de leurs calendriers vaccinaux et 81% des enfants recevaient le vaccin. Cela représente une augmentation substantielle de la couverture vaccinale par rapport à celle observée dans les 31 pays bénéficiaires en 1992, année où l'Assemblée mondiale de la Santé avait adopté une résolution préconisant la vaccination contre l'hépatite B à l'échelle mondiale. L'évaluation de la prévalence de l'hépatite B concerne aussi celle de la co-infection VIH-VHB avec ses applications diagnostiques et thérapeutiques.

Figure 3. Prévalence mondiale de l'infection par le VHB (OMS)



1.3. Hépatite C

- Le [virus de l'hépatite C](#) est un virus à ARN (VHC) dont la transmission se fait principalement par voie parentérale (tableau 1a).
- Comme pour le VHB, dans près de 35 % des cas aucun facteur de risque de contamination connu n'est retrouvé. Le VHC se transmet par contact avec le sang d'une personne infectée. La transmission fœto-maternelle, comme sexuelle, est faible mais non nulle et considérablement accrue en cas de co-infection par le VIH. Outre l'évolution génotypique qui révèle une augmentation de fréquence du génotype 4, il a été souligné que d'autres pratiques pouvaient accroître la prévalence du VHC dans les pays à ressources limitées tel que l'usage de drogues injectables, comme récemment identifié au Sénégal.
- L'incubation moyenne varie de 15 à 90 jours (tableau 1a).

- Environ 130 à 170 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le VHC et plus de 350 000 d'entre eux meurent chaque année de maladies du foie liées à l'hépatite C. La prévalence du VHC est surtout élevée en Afrique où le rôle de la transmission parentérale dans les centres de santé est évoqué (figure 4). La très haute prévalence du VHC en Egypte (22 %) est attribuée à une transmission parentérale massive lors de traitements de masse par un antibilharzien injectable durant les années 70. La répartition des génotypes (figure 5) a un intérêt épidémiologique mais l'utilisation actuelle de traitements pan génotypiques a réduit l'identification des génotypes chez les patients.

Figure 4. Taux d'incidence du VHC (OMS)

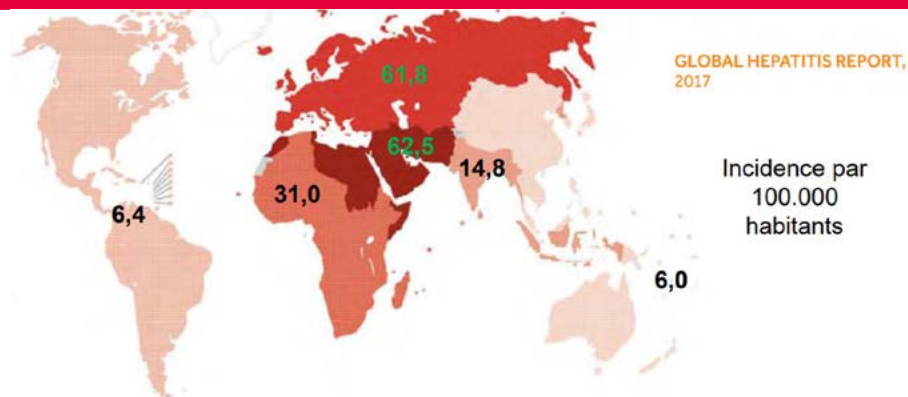
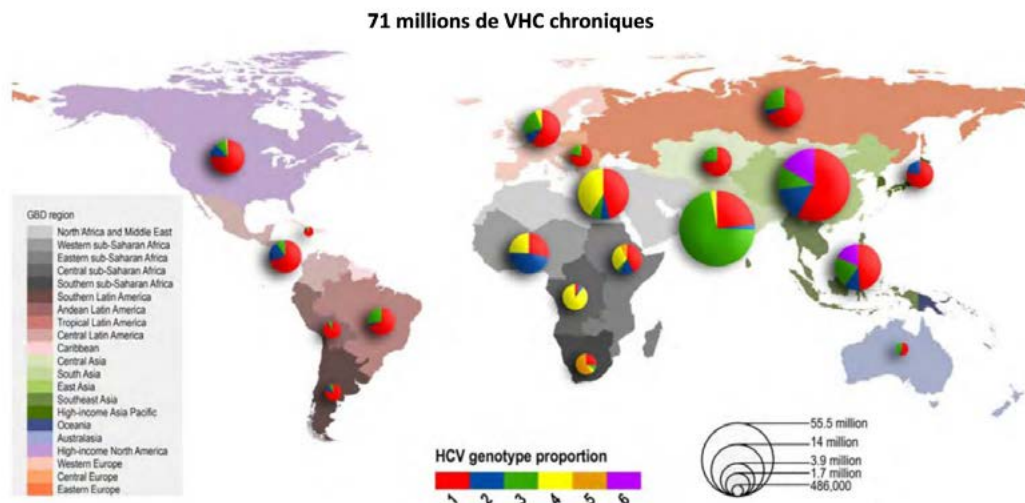


Figure 5. Répartition des génotypes du VHC (Hepatology 2015)



1.4. Hépatite D

- Le virus de l'hépatite delta ([VHD](#)) est un virus à ARN, défectif, c'est-à-dire nécessitant l'infection préalable par le VHB ou une co-transmission.
- Les modes de transmission du VHD sont les mêmes que ceux du VHB (tableau 1a).
- L'incubation est de 30 à 45 jours (tableau 1b).
- Le VHD paraît endémique dans certaines régions d'Afrique (Gabon, Sénégal, Mauritanie...). Cette infection doit être évoquée systématiquement chez un porteur de l'Ag HBs, mais l'accès au dépistage virologique est, dans les pays à ressources limitées, limité aux laboratoires de recherche.

1.5. Hépatite E

- Le virus de l'hépatite E ([VHE](#)) est un virus à ARN.

- Sa transmission est, comme pour l'hépatite A, essentiellement féco-orale, surtout hydrique (tableau 1a). La transmission interhumaine est rare. Le VHE est une zoonose avec au moins 4 génotypes (G) et 1 seul sérotype. Les G1 et G2 sont retrouvés chez l'homme alors que les G3 et G4 circulent dans plusieurs espèces animales (porc, sanglier, daim...).
- La durée d'incubation est de 10 à 40 jours (tableau 1b).
- La maladie est cosmopolite et concernerait 2,5 milliards d'individus dans le monde. Elle est présente en Afrique, en Asie et en Amérique latine (figure 6). Elle est beaucoup plus rare en Europe et en Amérique du Nord à l'exception des voyageurs venant des zones de haute endémie (figure 6). Des épidémies ont été observées en Asie centrale et en Asie du Sud-Est, en Afrique du Nord et de l'Ouest au Mexique ainsi qu'en Europe par consommation de charcuterie. En 2020, on estimait à 20 millions les nouvelles infections dans le monde dont 3,3 millions de cas symptomatiques. En 2015, les 44 000 décès par VHE représentaient 3,3 % des décès liés à l'ensemble des hépatites virales.
- Dans les zones de concentration humaine (camps de réfugiés...) sans sécurité alimentaire ni hygiène de l'eau l'hépatite virale E est endémo-épidémiques.

Figure 6. Niveaux d'endémicité de l'infection par le VHE (d'après CDC 2018)



1.6. Autres virus

D'autres virus moins hépatotropes peuvent être à l'origine de cytolysse aiguë : le [cytomégalovirus](#) (CMV), le [virus d'Epstein-Barr](#) (EBV), les [virus herpétiques](#) (HSV), les [arbovirus](#), surtout le virus de la fièvre jaune et de la dengue, les virus des [fièvres hémorragiques](#) ([Lassa](#), [Marburg](#), [Ebola](#)) et de la [rougeole](#).

2. Physiopathologie

La multiplication virale est en elle-même peu cytopathogène : c'est la réaction de l'hôte à l'infection qui explique les lésions hépatiques et, pour le VHB, l'extraordinaire polymorphisme de l'hépatite. Il est généralement admis que l'élimination des hépatocytes infectés est sous la dépendance de mécanismes immunologiques cellulaires et humoraux. La nature et la qualité de cette réponse immune obéissent à un déterminisme génétique probablement multifactoriel aboutissant schématiquement, pour le VHB, à quatre types de relation hôte/virus.

2.1. La réaction immune de l'hôte est forte

Elle se traduit par l'élimination des virus circulants et des hépatocytes infectés : c'est l'hépatite aiguë qui guérit spontanément dans 60 à 80 % des cas. La réaction peut être suraiguë, s'accompagnant d'une nécrose hépatocellulaire massive à l'origine d'hépatite fulminante souvent mortelle s'il n'y a pas de possibilité de greffe de foie.

2.2. La réaction immune de l'hôte est faible mais adaptée

L'infection reste asymptomatique et évolue vers la guérison.

2.3. La réaction immune de l'hôte est faible et inadéquate

Il s'installe une tolérance partielle combinant la réplication prolongée du VHB (Ag HBs persistant) et une destruction à bas bruit du tissu hépatique. Cette situation d'hépatite chronique peut se prolonger des mois, voire des années, en évoluant vers la cirrhose post-hépatitique (photos 1, 2 et 3). Le risque d'évolution vers la chronicité est d'autant plus important que la contamination a eu lieu tôt dans la vie, en particulier de la mère à l'enfant. C'est au cours de cette longue durée, et probablement sous la dépendance de cofacteurs (toxiques, génétiques, alimentaires), que peut se produire la transformation hépatocellulaire conduisant au CHC (figures 7 et 10). A noter que le risque de CHC dans le modèle de l'hépatite B existe même en l'absence de cirrhose. L'ingestion de flatoxines ou myxotoxines telle que l'aflatoxine B1 ou B2, moisissure se développant sur les céréales mal conservées, est un cofacteur de carcinogénèse hépatique répandu en milieu africain. Le risque de décès par cirrhose ou cancer du foie dus au virus de l'hépatite B est approximativement de 25 % chez le porteur adulte chronique si l'infection a eu lieu pendant l'enfance.

Figure 7. Taux d'incidence annuel standardisé du carcinome hépato-cellulaire (Globocan 2018)

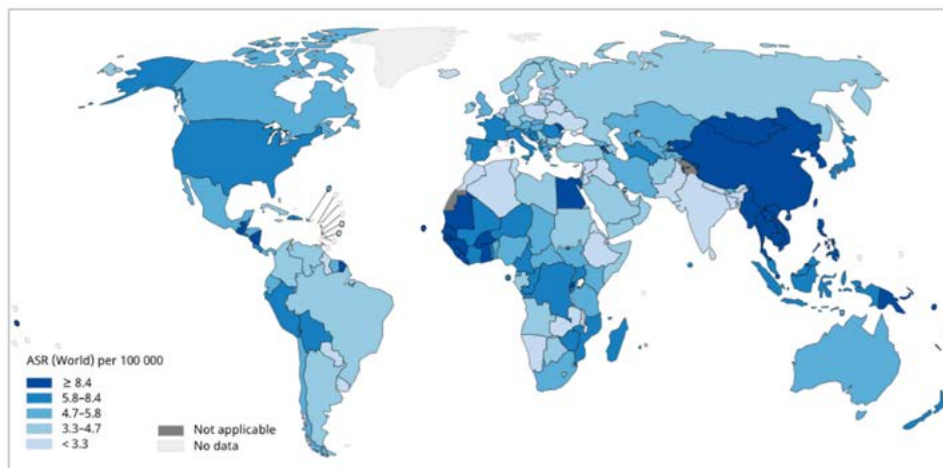
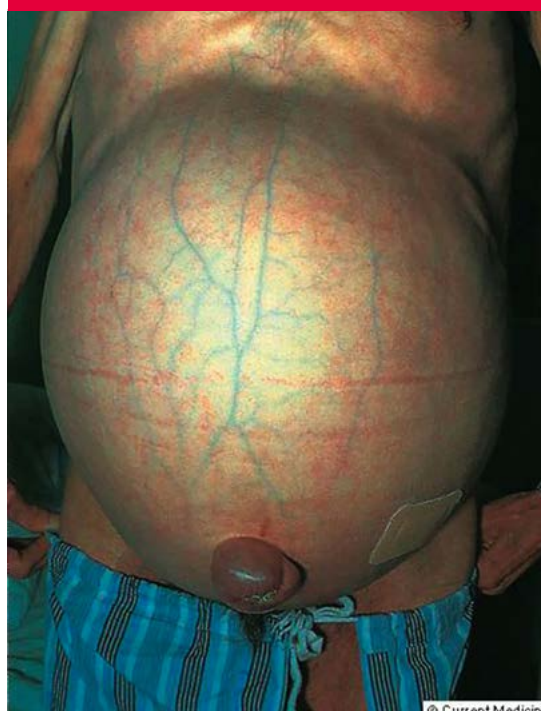


Photo 1. Cirrhose virale du foie avec hypertension portale : circulation veineuse collatérale et ascite

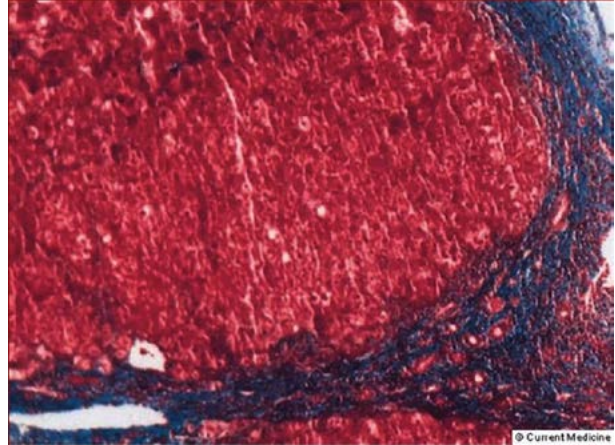


© Current Medicine

Photo 2. Cirrhose macronodulaire post hépatitique en laparoscopie



Photo 3. Cirrhose macronodulaire due au VHB : histologie de biopsie de foie



2.4. La réaction immune de l'hôte est nulle

Cette situation est celle des porteurs chroniques asymptomatiques tolérant parfaitement une réplication parfois massive du VHB. Ces porteurs chroniques sont une source importante de transmission du VHB.

3. Clinique

Les formes cliniques des hépatites virales sont peu différentes dans les pays à ressources limitées de celles observées en dehors des zones tropicales. Tous les virus (tableau 1b) sont potentiellement responsables d'une hépatite aiguë. Seuls les virus B, C et D sont à l'origine d'une évolution vers la chronicité. L'évolution chronique de l'hépatite E est exceptionnelle, observée chez des patients immunodéprimés.

Tableau 1a. Caractéristiques des hépatites virales

Hépatite	A	B	C	D	E
Voies de transmission					
Orale	+++	+	-	-	+++
Sang (parentérale, mère-enfant, usage de drogues IV...)	-	+++	+++	+++	+
Sexuelle	+/-*	+++	+**	+++	-
Produits contaminants					
Selles	++++	-	-	-	++++
Sang et dérivés	-	++++	++++	++++	-
Sécrétions génitales	-	+++	+/-**	+++	?
*sexe oro-génital, ** sexe anal traumatique (sang)					

Tableau 1b. Caractéristiques des hépatites virales

Hépatite	A	B	C	D	E
Clinique					
Incubation en semaine	2 à 4	4 à 28	> 4	4 à 12	2 à 12
Fréquence des symptômes	10 %	20 %	5 à 10 %	> 20 %	10 %
Hépatite fulminante	1/1000	1/1000	Très rare	10 %	0,4-2 % ¹
Chronicité (augmente avec l'âge et le terrain)	-	10 à 20 %	> 50 %	> 50 %	si ID
Biologie virale des hépatites					
Antigènes = Ag sériques		HBs, HBe		Ag Delta	
Anticorps = Ac sériques	Anti-VHA IgM, Ig G	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Anti-VHC	Anti-VHD	Anti-VHE
Charge virale par PCR	Sang + Selles +++	Sang +++	Sang +++	Sang +++	Sang+ Selles +++

¹ jusque 20 % en cas de grossesse

3.1. Hépatites graves

Ces hépatites fulminantes ou secondairement aggravées sont caractérisées par une mesure du taux de prothrombine inférieur à 50 % (TP < 50 %).

Hépatite aiguë sévère : TP < 50% ou INR > 1,7.

Hépatite fulminante : délai ictère - encéphalopathie hépatique < 15 jours.

Hépatite subfulminante : délai ictère - encéphalopathie entre 15 jours et 3 mois.

Le risque d'hépatite grave se retrouve plus volontiers en cas :

- d'hépatite A chez l'adulte (figure 8) ;
- d'hépatite B (figure 9) ;
- d'hépatite E chez la [femme enceinte](#) ;
- de surinfection delta d'une hépatite B ;
- de réactivation d'une infection latente par le VHB notamment en cas d'immunosuppression ou d'infection associée ([VIH](#), grossesse, chimiothérapie, tuberculose...).

Figure 8. Evolution de l'hépatite virale A chez l'adulte et l'adolescent (d'après J. Jung)

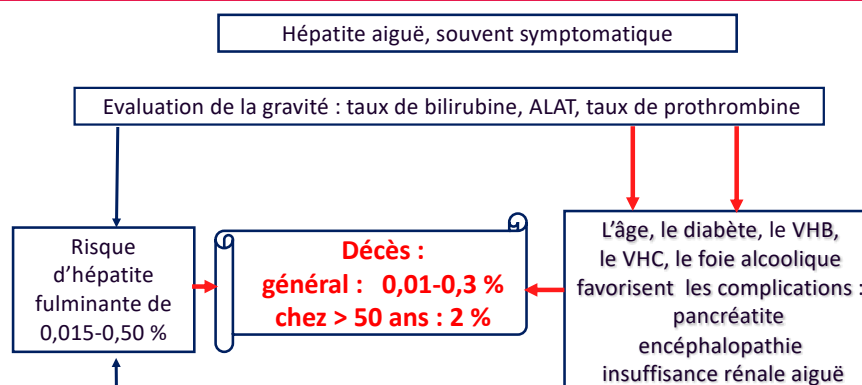
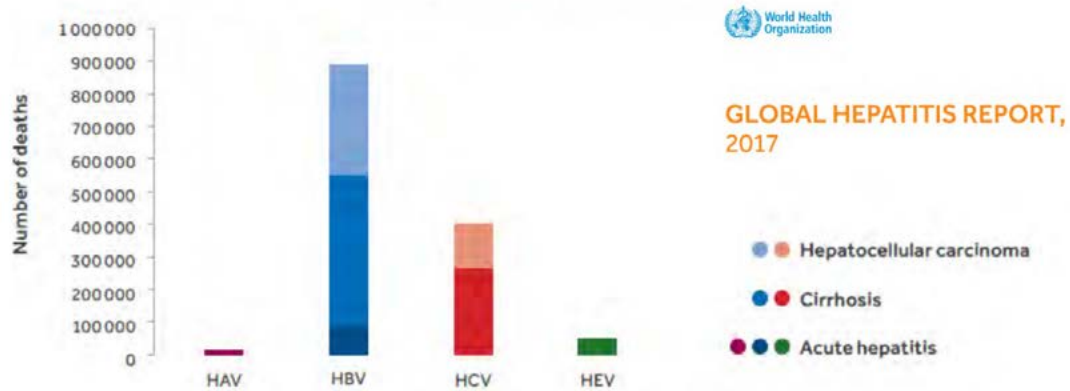


Figure 9. Principales complications des hépatites A, B, C et E (OMS)



3.2. Formes cholestatiques

Toute hépatite virale ictérogène comporte une part de cholestase. Le terme d'hépatite cholestatique correspond aux formes cliniques associant ictère, prurit intense et élévation importante des phosphatases alcalines. Le problème diagnostique est de pouvoir éliminer un obstacle sur la voie biliaire principale. L'évolution de ces formes cholestatiques est généralement lente, voire biphasique pour l'hépatite A. Le taux de passage à la chronicité n'est pas plus élevé que pour les formes non cholestatiques.

3.3. Formes ictériques

Elles s'observent dans environ 10 % des cas en cas d'infection par le VHA, le VHB et le VHC, plus fréquemment en cas d'infection par les virus E et Delta. C'est dans les formes ictériques (photo 4) que l'on observe le plus souvent des signes tels que la fièvre, l'asthénie, les arthralgies et l'urticaire. Ces symptômes peuvent être présent quelques jours avant l'ictère : c'est la phase pré-ictérique. Outre un [ictère](#), peuvent exister une hépatomégalie, une hépatalgie à la palpation, une oligurie.

Photo 4. Forme ictérique d'hépatite virale : ictère conjonctival



3.4. Formes symptomatiques diverses

Les formes anictériques sont les plus fréquentes. A l'inverse il existe, notamment dans le cas du VHB, des formes associées à une polyarthrite pouvant simuler un tableau de connectivite, de péri-artérite noueuse, à une aplasie médullaire, à une anémie hémolytique et dans le cas du VHC à une neuropathie, un livedo, une cryoglobulinémie, un sur-risque de lymphome (discuté), une augmentation de fréquence des troubles neuro-cognitifs.

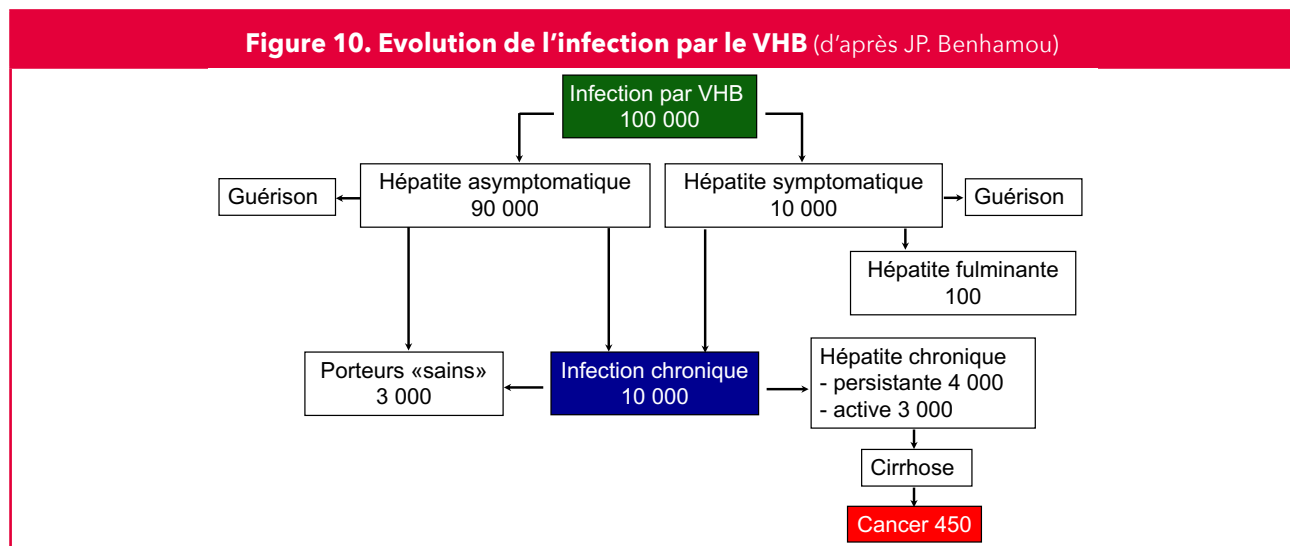
3.5. Formes prolongées ou à rechutes

Dans certains cas, l'évolution bio-clinique se prolonge jusqu'à 3 à 4 mois pour finalement guérir. Des formes bi-phasiques sont observées dans 10 à 15 % des hépatites A et 5 à 10 % des hépatites B.

3.6. Formes chroniques

Au cours des hépatites B, C et delta une évolution qui se prolonge au delà du 6^e mois (délai théorique) fait porter le diagnostic d'hépatite chronique. La plus fréquente des hépatites chroniques est l'hépatite C (50 à 70 %) dont l'évolution vers la cirrhose se fait dans 20 % des cas en 20 ans environ. Dans l'évolution de l'hépatite B, une hépatite chronique ne se développe généralement que si l'Ag HBs persiste dans le sang bien que des formes sévères de fibrose ont été décrites chez des personnes HBs - et anti HBc + (hépatite B occulte) avec une faible réplication de l'ADN du VHB. Parmi les 2 à 10 % de porteurs chroniques de l'Ag HBs, 50 à 70 % évoluent vers l'hépatite chronique B. La cirrhose expose à un risque de développement du CHC avec une incidence annuelle évaluée entre 2 et 5 % (voir le chapitre « [Infections tropicales et cancers](#) » et la figure 9). Au cours de l'infection par le VHB, le CHC peut survenir sans passage par le stade de cirrhose.

Figure 10. Evolution de l'infection par le VHB (d'après JP. Benhamou)



3.7. Co-infections

3.7.1. Co-infection VIH-VHC

Elle peut se traduire en cas d'immunodépression sévère par une maladie VHC plus grave avec un taux plus élevé de passage à la cirrhose, un délai d'apparition de la cirrhose plus court, un taux de complications une fois la cirrhose installée plus important, une moindre réponse durable à l'interféron en monothérapie quand il est encore utilisé et une charge virale VHC plus élevée qui rend compte de l'accroissement important du risque de transmission materno-fœtale du VHC en cas de co-infection avec le VIH (voir le chapitre « [Infection par le VIH et SIDA](#) »). Lorsque l'infection à VIH est dépistée et traitée tôt l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC est peu différente de celle de la monoinfection.

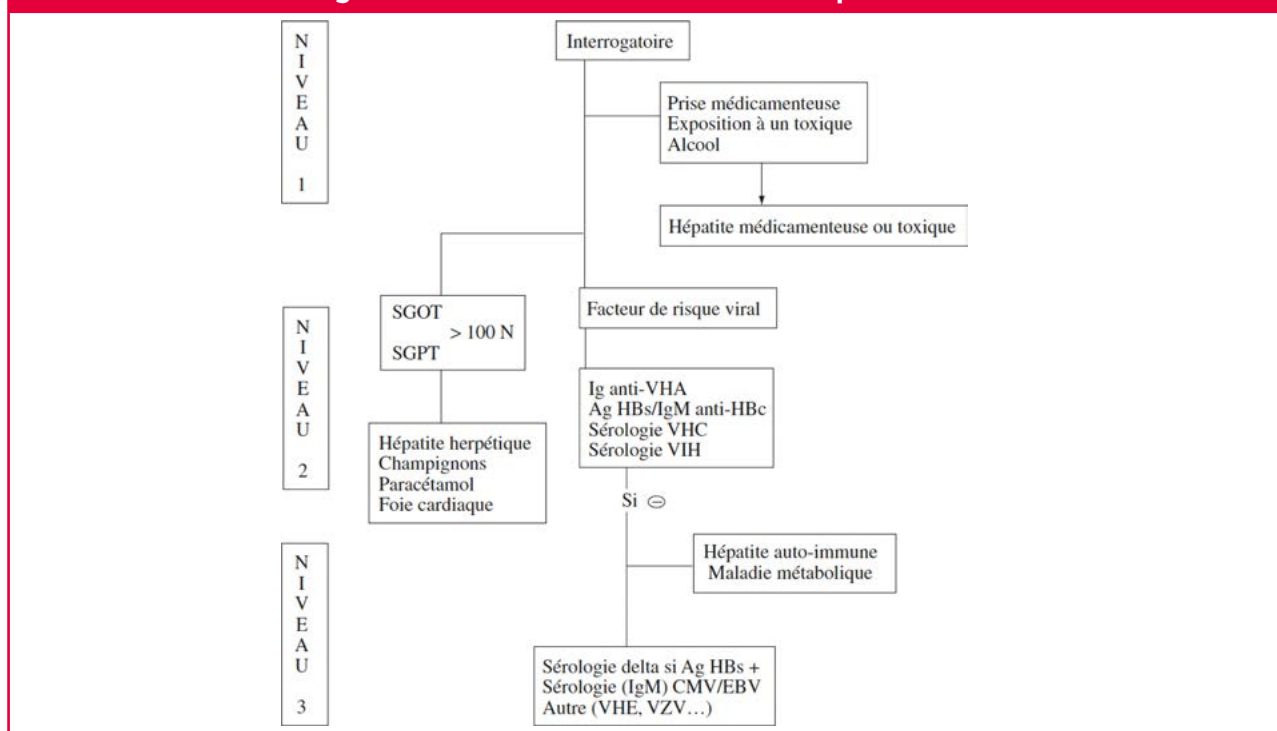
3.7.2. Co-infection VIH-VHB

Elle présente aussi certaines particularités : réactivation en cas d'immunodépression sévère chez les porteurs d'anticorps (anti-HBs+/anti-HBc+) et en cas d'antigène HBs négatif, vitesse de progression vers la cirrhose plus élevée, moindre efficacité de la vaccination corrélée avec la baisse des lymphocytes T CD4⁺ et évolution plus fréquente vers la chronicité.

4. Diagnostic

Les principaux marqueurs séro-virologiques nécessaires au diagnostic des hépatites virales sont résumés dans le tableau 1b et dans l'arbre décisionnel de la figure 11.

Figure 11. Arbre décisionnel face à une hépatite virale



4.1. Hépatite A

Le diagnostic est épidémiologique, confirmé par la présence d'anticorps anti-VHA de type IgM durant quelques semaines - mois puis de type IgG persistants.

4.2. Hépatite B

- Le diagnostic comprend des différents marqueurs sérologiques. Le diagnostic d'une infection aiguë par le VHB repose, en pratique clinique, sur la détection d'IgM anti-HBc et de l'antigène HBs s'il n'a pas encore disparu (tableau 2).

Tableau 2. Interprétation des marqueurs sérologiques de l'hépatite virale B

AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc	Diagnostic du type d'infection par le VHB
+	-	+	Infection récente ou portage chronique (si évolution > 6 mois)
-	+	-	Protection post vaccinale
-	-	-	Pas de contact avec le VHB. Indication de la vaccination selon le programme vaccinal national
-	-	+	Infection ancienne avec clairance des Ac anti-HBs (intérêt du dosage de l'ADN du VHB) ou hépatite aiguë en phase de « fenêtre » avant l'apparition d'Ac anti-HBs

- Le diagnostic de portage chronique de l'AgHBs est difficile et, en l'absence de techniques de détection de l'ADN VHB par PCR, affirmé sur la présence de l'AgHBs et la négativité du test de quantification de l'ADN VHB (niveau 3). De plus, une répllication du VHB à bas bruit peut exister chez des patients AgHBs - mais anti-HBc+.

4.3. Hépatite C

- La détection d'Ac anti-VHC dans le cadre d'une hépatite aiguë est souvent tardive (vers 12 semaines) et impose donc le recours à la PCR pour détecter l'ARN du VHC.

- Le diagnostic d'infection chronique est au mieux apporté par la recherche qualitative d'ARN du VHC par PCR qui n'est pas disponible dans nombre de laboratoires des pays à ressources limitées (transfert des prélèvements au niveau 3). Néanmoins, cette atteinte chronique est présente dans 70 à 80 % des cas et quasi systématiquement en cas d'élévation des transaminases sans autre cause toxique (tradithérapie hépato-toxique, alcool...). En l'absence de PCR, une élévation des transaminases (1,5 à 2,5 N) permet d'évoquer, en cas de sérologie VHC positive, une hépatite C chronique s'il n'y a pas de marqueurs du VHB.

4.4. Hépatite delta

Le diagnostic d'infection par le VHD, chez un sujet porteur chronique de l'AgHBs ou atteint d'hépatite chronique B, repose sur la mise en évidence dans le sérum des anticorps anti-delta et la PCR VHD rarement possible dans les pays à ressources limitées en dehors de la recherche. Néanmoins l'hépatite delta étant due à un virus défectif peut être suspectée par la présence de l'Ag Hbs, d'une cytolysse > 1,5 sans autre cause et d'un taux d'HBV DNA nul (en l'absence de co-infection VIH).

4.5. Hépatite E

Le diagnostic est difficile malgré l'existence de test ELISA permettant, dans des laboratoires de niveau 3, la mise en évidence d'anticorps neutralisants anti-VHE de type IgM. L'absence d'IgM anti-VHA permet d'évoquer le rôle du VHE au cours d'une hépatite aiguë probablement contractée par voie orale.

5. Traitement et évolution

5.1. Traitement antiviraux (tableau 3)

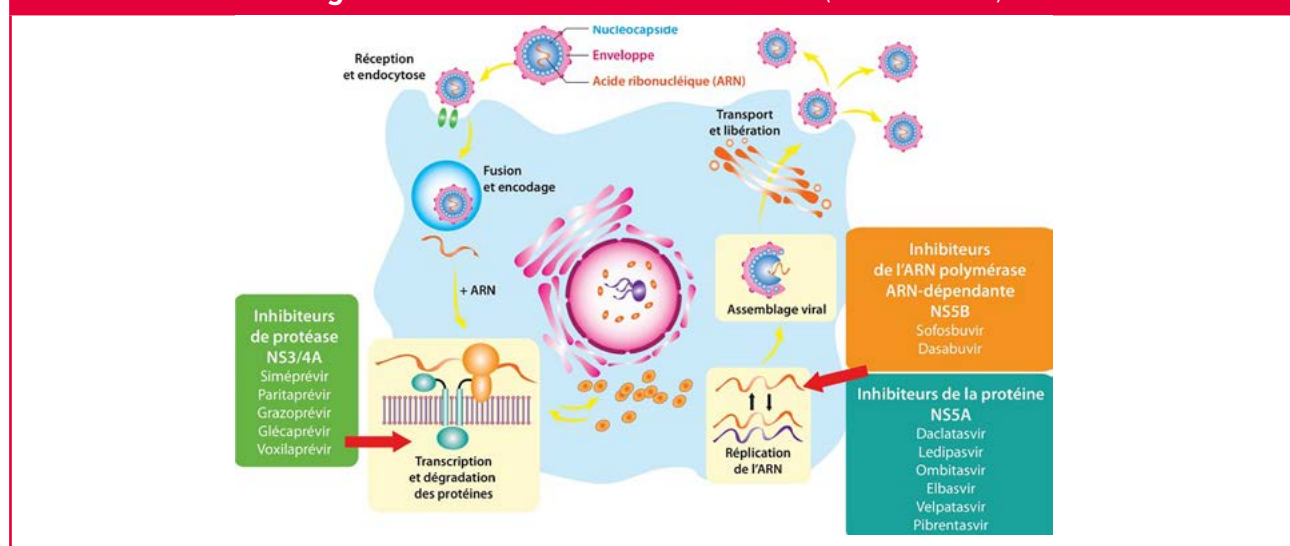
- Il n'existe pas de traitement spécifique des hépatites virales aiguës en dehors d'exceptionnels protocoles de traitement de l'hépatite C aiguë et en cas d'indication ciblée pour l'hépatite B aiguë (immunodépression augmentant le risque de chronicité). L'essentiel est de ne pas nuire, notamment par la prescription de médicaments ou de préparations traditionnelles, potentiellement hépatotoxiques. Certains produits doivent être arrêtés (alcool, œstro-progestatifs) et d'autres sont à éviter (corticoïdes).
- Le traitement des hépatites virales chroniques nécessite avant tout un certain nombre de conseils pratiques : pas de régime particulier sauf l'arrêt d'une consommation d'alcool, protection de l'entourage (vaccination pour VHA et VHB, règles hygiéniques pour VHA, VHB et VHC), protection du partenaire sexuel (VHA, VHB).
- Le but du traitement antiviral du VHB et du VHC est :
 - l'éradication virale, c'est à dire la disparition de l'Ag HBS et l'apparition des anticorps anti-Hbs pour le VHB, la négativation durable (au delà de 12 semaines après l'arrêt du traitement) de l'infection, prouvée par la PCR, pour le VHC ;
 - l'amélioration histologique, notamment avec régression de la fibrose ;
 - la prévention de l'évolution cirrhotique ;
 - la prévention de la survenue d'un CHC en cas de cirrhose et/ou de virus intégré (VHB) ;
 - la diminution de la propagation de l'infection.
- L'accès aux tests hépatiques évaluant la fibrose, non invasifs et peu coûteux (Fibrotest®, Fibromètre®, Fibroscan® ...) se généralise dans les pays à ressources limitées et facilite l'instauration et le suivi des traitement antiviraux spécifiques. La ponction biopsie hépatique reste indiquée pour les rares cas de discordance des tests non invasifs. Le score METAVIR est le plus utilisé pour évaluer et comparer les stades lésionnels avec la lettre A pour une activité variant de absente (A0) à sévère (A3) et la lettre F pour une fibrose variant de absente (F0) au stade de cirrhose (F4).
- Le traitement de l'hépatite C chronique repose sur les médicaments directement actifs contre le VHC (DAA) bloquant des étapes spécifiques de la réplication virale (figure 12) et dont l'efficacité est > 90 % (tableau 3). Le coût des ADD dans les pays à ressources limitées est en constante diminution (exemple : ravidasvir/sofosbuvir pendant 12 semaines : 300 \$US en Malaisie avec le soutien de DNDi/MSF). En 2019, 9,4 millions de traitement par ADD ont été délivrés dans le monde et l'objectif de l'OMS est de traiter 80 % des patients infectés par le VHC dans le monde d'ici à 2030. Les DDA ont rendu obsolète l'utilisation de l'interféron et/ou de la ribavirine en première ligne.

Tableau 3. Traitements des hépatites virales

Hépatite	A	B	C	D	E
Traitement					
Antiviraux spécifiques ou directs	NA ²	Tenofovir (disoproxyl / alafénamide) Lamivudine, Emtricitabine	DAA en 8-12 semaines / Guérison > 90 %. 2030 = éradication	Traiter le VHB + bulevirtide	Pas encore
Interferon pegylé	NA ²	génotype A	Non depuis 2016	+ ou - bulevirtide	NA ²
Prévention					
Réduction des inégalités sociales et dépistage ciblé ou généralisé	Pour tous et en tout lieu, ACCÈS AUX SOINS et RÉDUCTION DES RISQUES d'EXPOSITION AUX HÉPATITES				
Vaccination ciblé ou généralisée	Ciblé / endémicité	Nouveau-né, enfant, adulte	NA ²	Prévention du VHB	Vaccin en Asie
Efficacité	90 à 100 %	> 90 %	Dépister et traiter +++	Celle du VHB	Hygiène de l'eau +++

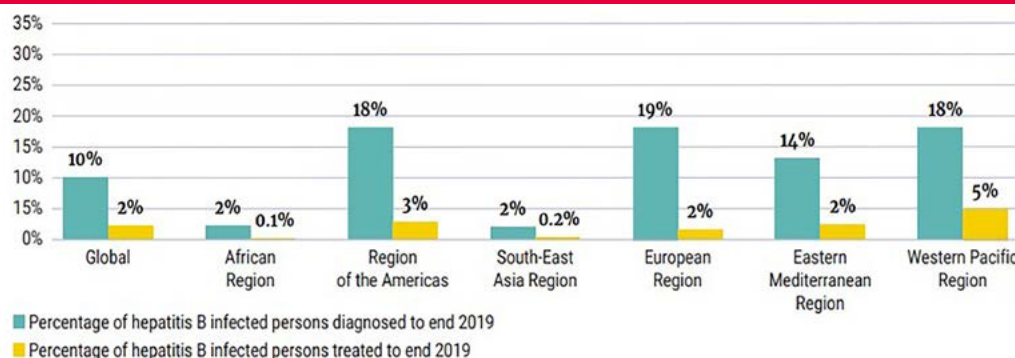
² Non appliqué

Figure 12. Cibles des traitements du VHC (source : F. Moal)



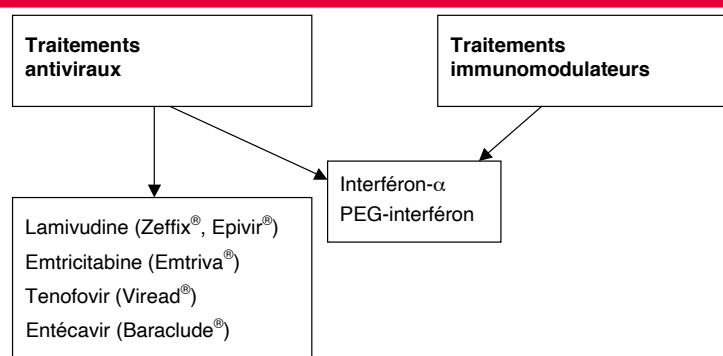
- En ce qui concerne le VHB, il est aussi idéalement nécessaire de disposer d'un dépistage de ce virus avant toute mise sous traitement antirétroviral en cas d'infection à VIH du fait des résistances acquises, notamment sous lamivudine (voir le traitement de la co-infection VIH-VHB au chapitre « [Infection par le VIH](#) »). En Afrique, faute de dépistage systématique du VHB, les traitements sont encore trop peu institués alors que la prévalence du VHB y est élevée (figure 13). En 2015, l'OMS a proposé les lignes directrices suivantes :
 - l'utilisation de quelques tests simples, non invasifs, pour évaluer le stade de l'atteinte hépatique afin d'aider à identifier ceux qui ont besoin d'être traités ;
 - la priorité du traitement pour ceux qui ont une cirrhose, le stade le plus avancé de l'affection hépatique ;
 - l'utilisation de deux médicaments sûrs et très efficaces, le ténofovir ou l'entécavir, pour le traitement de l'hépatite B chronique ;
 - l'utilisation de tests simples pour évaluer si le traitement est efficace et s'il peut être arrêté ;
 - le contrôle régulier par des tests simples pour le dépistage précoce du cancer du foie.

Figure 13. Proportion de personnes infectées par le VHB et traitées dans le monde (OMS 2021)



- Les principales molécules disponibles pour le traitement de l'hépatite B sont résumées dans la figure 14. L'OMS préconise l'utilisation de traitements par voie orale à base de ténofovir ou d'entécavir, les agents médicamenteux les plus puissants pour éliminer le virus de l'hépatite B (voir le chapitre « [Antirétroviraux](#) » et le tableau 3). Les immunomodulateurs comme l'interféron, peu disponibles dans les pays à ressources limitées, injectables et aux effets secondaires fréquents ne sont plus recommandés. Le traitement du VHB est long, parfois à vie. Le VHB étant intégré dans le génome de l'hôte, les antiviraux ne font que réduire sa réplication. Le ténofovir a surtout un intérêt en cas de coinfection VHB-VIH (la prévalence mondiale du VHB au cours du VIH/SIDA est de 7,4 %). Son coût médian en générique est d'environ 32 \$US/an. Celui de l'entécavir, générique depuis 2017, est de 5 \$US/mois.

Figure 14. Traitements de l'infection par le VHB



5.2. Évolution et pronostic

- Les enfants de moins de 6 ans infectés par le VHA sont très souvent asymptomatiques et seuls 10 % d'entre eux développent un ictère bénin. Les enfants plus âgés et les adultes sont à risque de VHA aiguë ictérique avec une sévérité augmentée avec l'âge et certaines co-morbidités (figure 8). La guérison est acquise en quelques semaines ou quelques mois. Le VHA n'évolue pas vers la chronicité. La fréquence des hépatites fulminantes augmente, cependant avec l'âge et les copathologies (figure 8).
- Plus de 80 % des adultes infectés par le VHB guérissent en éliminant le virus en 6 mois. Le risque de décès par cirrhose ou CHC est de 20 à 25 %, plus volontiers lorsque la contamination remonte à l'enfance.
- 80 % des sujets s'infectant par le VHC restent asymptomatiques. 20 % en guérissent spontanément et plus de 70 % évoluent vers la chronicité. Sans traitement antiVHC le virus expose au risque de maladie hépatique (5 à 20 %) et de cirrhose (1 à 5 %) ou de CHC.
- L'hépatite E aiguë et souvent bénigne avec toutefois, un taux de létalité de 0,5 et 4,0 %. L'hépatite fulminante est exceptionnelle sauf pour la femme enceinte qui reste menacée par un taux de létalité de 20 % au cours du 3^e trimestre de grossesse. L'évolution vers la chronicité n'a été observée que chez des immunodéprimés.
- La coinfection ou la surinfection par le VHD augmente de plus de 20 fois le risque d'hépatite fulminante et accélère l'évolution vers la fibrose hépatique. Le succès du programme d'élimination - contrôle du VHB de l'OMS éliminera le VHD. Tout dépendra des états et de leur engagement dans la santé pour tous.

6. Prévention

6.1. Mesures générales

- Amélioration des conditions d'hygiène (VHA, VHE, VHC).
- Prévention des [IST](#) (VHB).
- Prévention des [risques d'exposition au sang](#), promotion de la sécurité des [transfusions](#) et des soins ainsi que l'information sur le risque septique (VHB, VHD, VHC, VIH...) des circoncisions, scarifications et excisions (tableau 1a).

6.2. Vaccination (voir le chapitre « [Vaccinations. Séroprévention, sérothérapie](#) »)

6.2.1. Hépatite A

- La [vaccination](#) est inutile en zone de forte prévalence car l'infection précoce des enfants est bénigne et assure une immunité définitive.
- Dans les zones de moyenne prévalence, en particulier dans les pays en transition sanitaire, l'introduction de la valence VHA dans le calendrier vaccinal vise à réduire les cas chez les grands enfants et les adultes et à limiter la transmission ainsi que le risque épidémique.
- Dans les zones de faible prévalence, la vaccination est limitée aux sujets à risque (hépatopathie chronique, toxico-manes, homosexuels...) et aux voyageurs se rendant dans les pays de forte endémicité du VHA (tableau 4).

Tableau 4. Vaccination des voyageurs contre le VHA

Vaccination des voyageurs se rendant dans des pays à faible niveau d'hygiène.

Arguments pour une immunité naturelle HVA du voyageur ne nécessitant pas de vaccination : immigration de pays à faible niveau d'hygiène, séjours prolongés dans des pays à faible niveau d'hygiène, antécédent d'ictère, âge > 60 ans. Dans le doute : dosage des IgG anti-HVA.

Aucun vaccin n'est homologué pour l'enfant de moins d'un an.

La vaccination HVA d'un voyageur naturellement immunisé est sans danger.

Nom marque	Dosage Âge	Production	Voie	Schéma	Délais effic.	Efficacité	Contre Indic.	Effets second.
Havrix®	720 U : 1-15 ans 1440 U : > 15 ans	Souche HM 175 Culture cellul.	IM	J0-M6 à M12 voire 5 ans	90 % à J14	> 10 ans à vie ?	Hypersensibilité à un composant du vaccin (néo-mycine) Pas de donnée pour grossesse	Mineurs ± cytolysé hépatique modérée
Avaxim®	160 U : > 16 ans	Inactivé Souche GBM						
Tyavax®	160 U VHA + 25 µg du polysaccharide capsulaire <i>S. Typhi</i> > 15 ans	Souche GBM + Ty2 Culture cel. Inactivé	IM	J0-M6 à M12 ± M36 pour le vaccin typhoïde si indiqué	> 80 % à J14	> 10 ans pour HVA 3 ans pour typh.		
Twinrix®	360 U VHA + 10 µg AgHBs : 1-15 ans 720 U VHA + 20 µg AgHBs : > 15 ans	Culture cel. Inactivé + AgHBs		J0-M1-M6 Schéma accéléré si besoin : J0-J7-J21 et M12	± 90 % à M6 + 7 j 80 % à J14	A vie après schéma complet		

6.2.2. Hépatite B

- L'incorporation du vaccin contre le VHB dans les programmes nationaux de vaccination est une priorité mondiale recommandée par l'OMS. Le vaccin est disponible depuis 1982 et efficace à 95 % pour éviter l'infection par le VHB et ses conséquences chroniques. Il a été le premier vaccin contre l'un des cancers majeurs de l'homme. La vaccination universelle des enfants contre le VHB est un objectif de l'OMS, de l'UNICEF et de l'Alliance GAVI qui contribuent au financement des programmes de vaccination contre l'hépatite B dans les pays à ressources limitées. La vaccination contre le VHB protège aussi contre l'infection par le VHD. Le coût de la vaccination à la naissance est de moins de 0,20 \$US par enfant.
- Trois ou 4 doses sont administrées chez l'enfant selon le calendrier de vaccination national en vigueur. Dans les régions où la transmission de la mère-enfant est importante, la 1^{re} dose doit être administrée le plus tôt possible après la naissance (au mieux dans les 24 heures).
- Chez les voyageurs des pays du Nord, l'indication de la vaccination dépend surtout du type de voyage (tableau 5).

6.2.3. Il n'y a pas de vaccin contre le VHC et le VHE, la vaccination contre le VHB protège aussi contre l'hépatite delta

Tableau 5. Vaccination des voyageurs contre le VHB

Les vaccins de l'hépatite B sont composés de l'antigène HBs obtenu par recombinaison génétique :

- Enfants : Engerix® B 10 µg, HBVaxpro® 5 µg ;
- Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Engerix® B 20 µg, HBVaxpro® 10 µg

Il existe également une association combinée hépatite A-hépatite B : Twinrix enfants® (1-15 ans) et Twinrix adultes® (16 ans et plus).

Schéma vaccinal

Chez les personnes non vaccinées antérieurement

2 doses administrées à au moins un mois d'intervalle et une 3^e dose administrée entre 6 et 12 mois après la 1^{re} dose.

Chez les adolescents âgés de 11 à 15 révolus

- soit schéma classique à 3 doses ;
- soit schéma à 2 doses avec le vaccin ayant l'AMM pour cette indication (Engerix® B 20 µg), en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses et en l'absence de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B dans les six mois qui séparent les 2 doses. Ce schéma peut être utilisé chez les adolescents à condition que les 2 doses aient été administrées avant le départ (exposition au risque du virus de l'hépatite B).

Schéma vaccinal accéléré

Chez les adultes, dans certains cas particuliers où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable (départ imminent en zone d'endémie moyenne ou forte) et suivant l'AMM du vaccin Engerix® B 20 µg, un schéma accéléré peut être proposé : 3 doses (à J0, J7 et J21) en primo-vaccination avec un rappel 12 mois après la 1^{re} injection.

Associations possibles

Pas de contre-indication signalée.

Recommandations aux voyageurs

La vaccination des voyageurs contre l'hépatite virale A (tableau 4) devrait être systématique avant tout séjour en zone à risque. La sérologie pré vaccinale ne s'impose que pour éliminer une immunisation acquise ancienne (ATCD d'ictère...).

Pour éviter une hépatite virale E, il faut appliquer des règles d'hygiène alimentaire, d'hygiène des boissons et d'hygiène corporelle. Il est déconseillé aux femmes enceintes de voyager dans les zones de forte prévalence du virus de l'hépatite E.

La vaccination contre le VHB (tableau 5) est recommandée pour toute personne à risque d'exposition sexuelle ou lors des soins. Le calendrier vaccinal français cible, outre le voyage, toute personne à risque d'évolution du VHB vers la chronicité (VIH, insuffisance rénale, hépatique...).

Sites web recommandés (accès libre) pour ce chapitre :

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>

<https://www.infovac.ch>

<https://afef.asso.fr>