

HEPATITES VIRALES

Dr BENYAHIA

Faculté de médecine - Batna

➤ INTRODUCTION

- Infections systémiques : inflammation avec lésions dégénératives et cytolytiques des hépatocytes.
- Virus à tropisme hépatique : A,B,c,d,e, ... initiales du patient index (g, GB,...)
- Division épidémiologique : 2 groupes

Hépatites à transmission entérale :

Virus A (HAV) et virus E (HEV), Péril fécal

Pays sous développés ++

Absence d'évolution vers la chronicité (HVA)

Hépatites à transmission parentérale

T. sanguine, sexuelle, verticale

Virus B (**HBV**), virus C (**HCV**), virus **delta** (D),

Virus du groupe G (**HGV**) et au virus T (**TTV**).

Distribution mondiale.

HVB et HVC : véritable problème de santé publique

Evolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome.

- **Maladies à déclaration obligatoire.**
- **Il n'y pas d'immunité croisées entre ces hépatites**

➤ HEPATITES A TRANSMISSION ENTERALE

- Seuls deux virus de familles différentes (HAV et HEV)
- **Réservoir** : humain
- **Elimination** : fécale.
- **Transmission** :
- Direct : mains sales
- Indirecte par l'eau : MTH
- Pays sous développés ++
 - Hygiène individuelle et collective insuffisante
 - Alimentation en eau potable sujette à des pollutions fécales

✓ HEPATITE VIRALE A

- **Le virus A**, ARN non enveloppé, groupe des **Picornavirus**.
- **Réservoir** : homme, élimination par les selles.
- **Transmission** : **Féco-orale**
- **Directe** : mains sales (contact avec le malade, poignée de mains...)
- **Indirecte** ++: eau souillée, aliments contaminés non cuits, crudité, légumes irrigués par des eaux usées...
- Virémie brève, 1 semaine : **10^5 /ml**
- Selles : **10^9 /ml**
- **Distribution géographique** :
- **Pays développés** : très rare (personnes marginalisées, SDF ou voyage en zone d'endémie)
- **PSD** : très fréquente, Etat endémique, rares poussées épidémiques
Essentiellement infantile.
- **Endémicité Haute** : **Afrique du nord**, Indonésie, CEI
- **Endémicité Intermédiaire** : Europe du sud, Hong Kong, Singapour

- **Endémicité Faible** : Suisse, Scandinavie, Allemagne
- **Algérie** : 15 ans, 97,3% de la population a des anticorps anti-HAV.

✓ Clinique

- Asymptomatique 90% des cas.
- Maladie de l'enfant et de l'adolescent

Forme aiguë typique

- **Incubation** : silencieuse, 2 à 6 semaines
- **Phase pré-ictérique** : 1 à 2 semaines
Anorexie, nausées, vagues douleurs abdominales
Asthénie importante
+/- sd pseudo grippal : fièvre, céphalées, myalgies
- **Phase ictérique** :
Ictère, d'abord conjonctival puis se généralise en quelques jours
Selles décolorées, urines foncées
Douleur abdominale persiste, hypochondre droit
Autres signes de la phase pré-ictérique disparaissent progressivement.
Seuls persistent l'asthénie et l'anorexie.
Examen clinique : pauvre, +/- HPM, SPM
- **Evolution** : favorable en 10-15 jours.
N'évolue jamais vers la chronicité
- Immunité définitive

✓ Formes cliniques

- Forme cholestatique : cholestase intense et prolongée sans signes d'insuffisance hépatocellulaire
- Forme prolongée : persistance des signes cliniques et biologiques pendant plusieurs semaines
- Formes fulminantes ou suraiguës : sont rares

✓ Diagnostic positif

- **Els d'orientation** :
NFS : leucocytose normale, leuco-neutropénie,

+/- SMN

Atteinte hépatique :

Cytolyse hépatique : ↑↑ ALAT > ASAT

Cholestase : ↑ bilirubine mixte prédominance

directe

Insuffisance hépatocellulaire : TP bas normal (formes communes)

- **De certitude** :
Virus dans les selles : possible (ME ou IE). Sans

intérêt pratique.

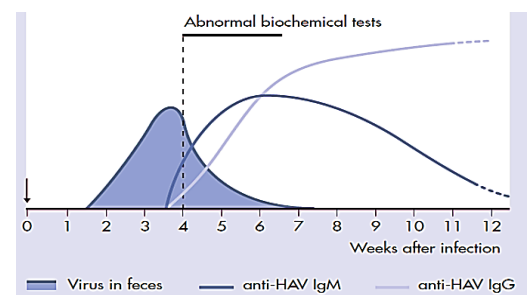
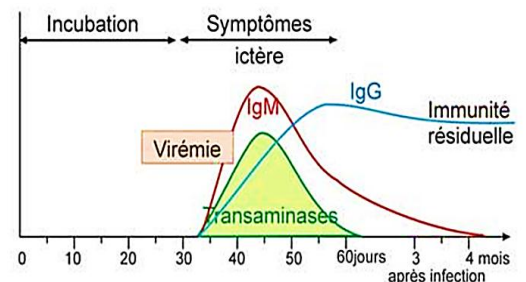
Sérologie : Ac-HAV IgM (sérum)

✓ Traitement

- Il n'existe pas de traitement spécifique.

✓ Prophylaxie

- Mesures d'hygiène individuelle et collective.
- Vaccin (HAVRIX), pays développés,
Recommandés aux voyageurs en zones d'endémie



✓ HEPATITE VIRALE E

- **VHE**, **ARN**, non enveloppé, famille : *Hepeviridae*, genre : *Hepevirus*
- Géotypes : **4** majeurs (1 – 4)
- Identifié en **1991**
- **Transmission** : féco-orale,
Aliments, eau de boisson contaminés. Inter-humaine
- **Etat endémique** : Afrique, Asie
- **Poussées épidémiques** : Inde, Népal, Birmanie. .
- **Cas sporadiques** autochtones : Pays industrialisés (+cas importés)
- **Algérie**: épidémies décrites à Sétif (1968), Médéa (1983), El Milia (1990).
- **Incubation** : 3 – 8 semaines (40 jours)
- **Tableau clinique** = hépatite A avec une différence nette :
touche surtout **les adultes**

Formes graves chez la femme enceinte (3^e T) avec forte létalité (30 – 50 %)

Chronicité : rare, Immunodéprimés

Transplantation rein, pancréas et foie

Lymphome, leucémie

- **Diagnostic** : Infection aiguë : **Ac-HEV IgM**
Infection chronique (immunodéprimé) : ARN VHE (PCR)
- **Prévention** : celles des MTH

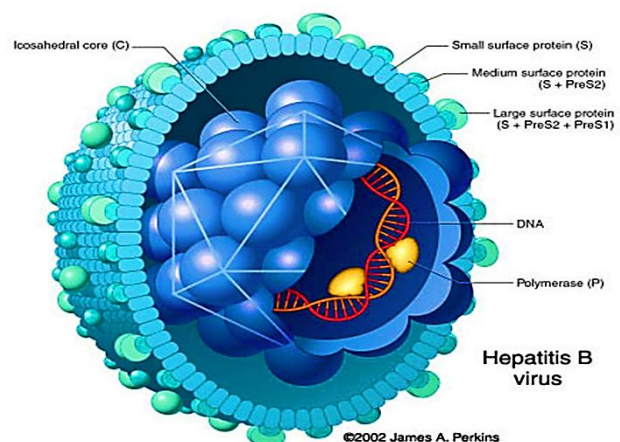
➤ HEPATITES A TRANSMISSION PARENTERALE

✓ HEPATITES A TRANSMISSION PARENTERALE

- Familles différentes
- **Transmission** : sang et dérivés, voie parentérale.
- Virémie importante et longue.
- Biologie moléculaire (méthodes diagnostiques) :
 - Virus B
 - Virus C
 - Virus Delta
 - Virus G
 - Virus TTV
- 2 virus mondialement endémiques et les plus étudiés : **HBV** et **HCV**
- Prévalence variable (niveau de sécurité transfusionnelle, sécurité des soins)

✓ HEPATITE VIRALE B

- "hépatite de la seringue ou d'inoculation"
- Mondialement répandue.
- Classiquement bénigne
 - Insuffisance hépato-cellulaire mortelle
 - Chronicité, cirrhose, cancer du foie.
- **Virus B (HBV)**, anciennement connu (1966)
- Famille : Hépadnavirus, ADN
- Virus résistant et très infectant.
- **Structure antigénique** :
 - Enveloppe** : Ag de surface (Ag HBs) détectable dans le sérum
 - Capside** : Ag HBc ou antigène de core non détectable dans le sérum
 - Ag HBe et la DNA polymérase détectable dans le sérum.



- **Réservoir**
Strictement humain : malade, porteur asymptomatique
- **Transmission parentérale :**
Virémie importante (10^8 particules virales/ml) et prolongée
Transfusion de sang et dérivés non contrôlée
Matériel d'hémodialyse : surtout les générateurs
Injections parentérales
Partage de la seringue (toxicomanie IV)
Soins dentaires
Endoscopie
Accident exposant au sang (AES)
Habitudes et rites : tatouage, piercing, scarification, rasage avec matériel utilisé
- **Transmission sexuelle :**
Secrétions génitales, sperme, sécrétions prostatiques et la salive →
Risque si rapports non protégés
L'hépatite B est une IST
- **Transmission salivaire** : brosse à dent, cure dent, baisers...
- **Transmission mère enfant**
Risque de forme grave si HVB aiguë au cours d'une grossesse et,
Risque ↑ de contamination de l'enfant : chronicité important (80-100%)
- **Distribution géographique :**
VHB mondialement répandu
Prévalence variables
- **Zone de faible endémie < 2%** : Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Australie
- **Moyenne endémie 2-7%** : Bassin méditerranéen, Moyen orient, Amérique du sud, Europe de l'Est
- **Zone de forte endémie > 7%** : Chine, Asie du Sud-Est, Afrique sub-saharienne
- **Pathogénie**

Le VHB ne provoque pas d'effet cytopathogène direct au niveau des hépatocytes. Réaction immunitaire : destruction des hépatocytes

- **Réaction forte du patient :**
Elimination des virus circulants et des hépatocytes infectés (cytolysse) : c'est l'hépatite

aiguë

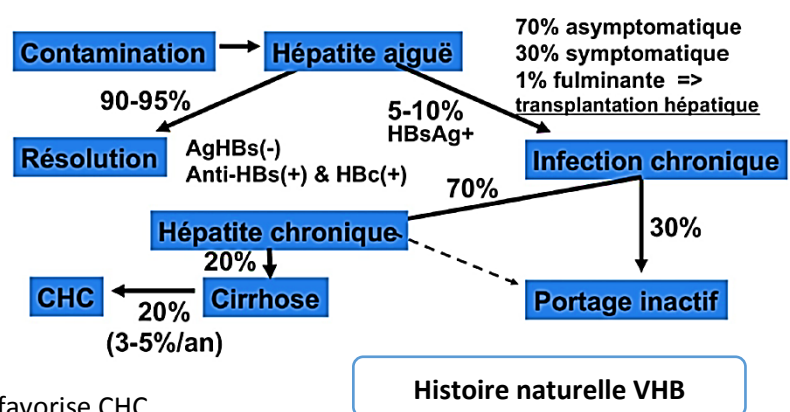
Si réaction très importante
→ destruction hépatocytaire très importante → insuffisance hépatique grave, mortelle :

C'est l'hépatite suraiguë ou fulminante

- **Réaction faible ou inadéquate**
Elimination virale lente
Destruction à bas bruit (type rejet chronique) → forme chronique, la cirrhose.

+ cofacteurs de carcinogénèse : favorise CHC.

- **Réaction nulle :**
Porteurs asymptomatiques tolérant une répllication virale



Clinique

Forme aiguë commune

- **Incubation**, plus longue, 45-180 jours
- **Période d'état** : analogue HVA, mais :
 - Signes plus marqués
 - Manifestations extra hépatiques : urticaire, arthralgies
 - Cytolyse hépatique et cholestase : + importants
 - +/- Insuffisance hépatique : TP bas
- **L'évolution**
 - En règle bénigne (quelques semaines) mais + longue que HVA
 - Cholestase et cytolysse se normalisent très lentement.
 - Disparition Ag-HBs et apparition Ac-HBs = guérison
 - Parfois : forme fulminante (tableau dramatique d'insuffisance hépatocellulaire)
 - Forme chronique

Forme Fulminante

- Rare mais très grave (pronostic vital)
- Inaugurale ou au cours d'une forme aiguë apparemment commune.
- Tableau d'encéphalopathie par insuffisance hépatocellulaire aiguë (IHA) :
- **Troubles de la conscience** (obnubilation au coma profond). Coma calme entrecoupé de périodes d'agitation, de délire
- **Syndrome hémorragique** : TP < 30%
 - Epistaxis, ecchymose aux points piqûres, hémorragie digestive (hématémèse, rectorragie), métrorragie, hémorragie cérébro-méningée.
- EGA, apyrexie, odeur ammoniacale de l'haleine
- Evolution mortelle (> 80%)

Formes Chroniques

- Persistance Ag-HBs après 6 mois d'évolution.

Forme aiguë

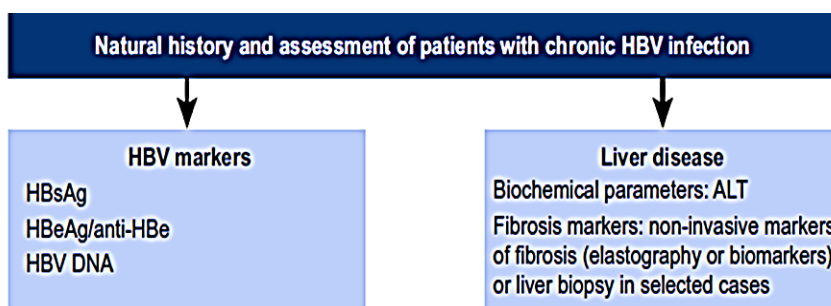
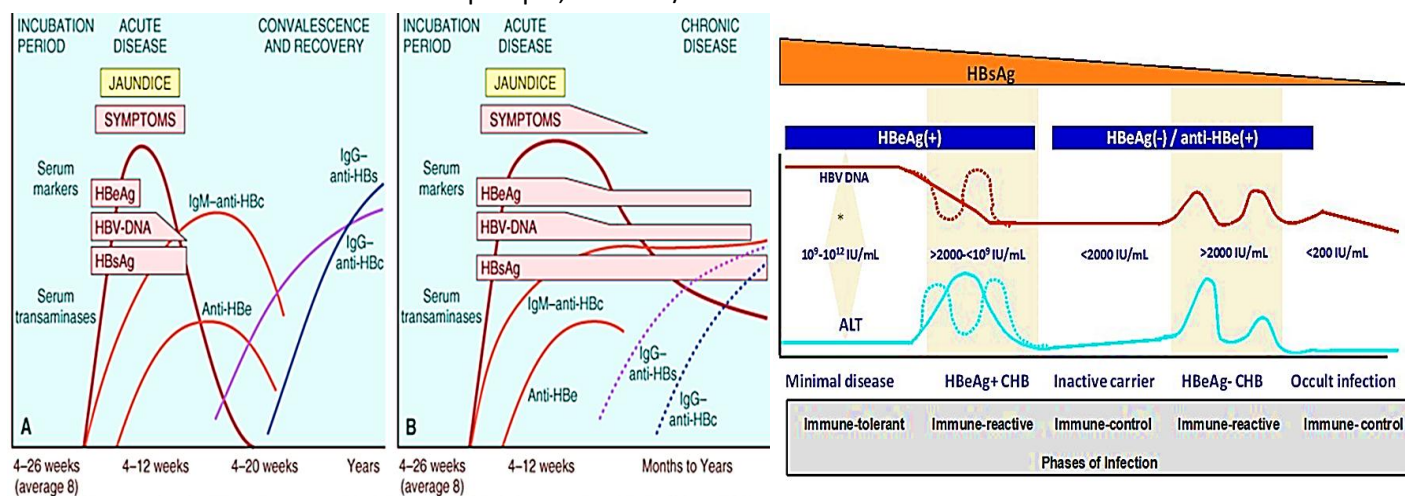
Forme asymptomatique ++

Evolutions chroniques :

- **Portage chronique d'Ag-HBs** :
 - Ag HBs +
 - ALAT normales
 - ADN viral < 2000 ui/l
 - Réactivation si immunodépression
 - Dangereux du point de vue épidémiologique (disséminateur du virus)
- **Hépatite chronique : Ag Hbe + ou -**
 - Ag HBs > 6 mois
 - ALAT N ou ↑ > 6 mois
 - ADN +
 - 2 types histologiques :
- **Hépatite chronique persistante (HCP)** :
 - Nécrose hépatocytaire parcellaire, des lésions inflammatoires sans destruction de l'architecture lobulaire.
 - ALAT ↑
 - Evolution longue mais pas de passage à la cirrhose.
- **Hépatite chronique active (HCA)** :

Nécrose hépatocytaire avec destruction de l'architecture (→ formation de nodules de régénération (cirrhose).

Evolution : cirrhose hépatique, HTP et +/- cancérisation.



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{°°}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. °°HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

Diagnostic positif :

- Examens d'orientation :**

NFS : leuco neutropénie

Cytolyse hépatique : transaminases élevées (ALAT>ASAT) > 5N → 20 N

Cholestase : bilirubinémie ↑ (bilirubine conjuguée +)

Insuffisance hépatocellulaire : TP bas, albumine sérique basse

- Examen de certitude :** marqueurs HBV

Ag-HBs et Ac-HBs,

Ag-HBe et Ac-HBe,

Ac-HBc IgM et IgG.

Infection aiguë : Ag HBs + Ac anti-HBc IgM

PCR ADN

Traitement

- **Forme aiguë commune :**
Aucun traitement n'est efficace.
Repos au lit. Régime diététique (aucun effet)
Eviter les produits hépatotoxiques : médicaments, remèdes traditionnels par les

plantes

- **Forme fulminante :**
Réanimation symptomatique
Greffe du foie proposée si confusion et facteur V < 30%
- **Forme chroniques :**
ALAT, PCR-ADN, activité nécrotico-inflammatoire (PBH, METAVIR)
Lamivudine, Interféron
Adéfovir, **Ténofovir**, **Entécavir**

Prévention

Mesures d'hygiène générale :

Objets de toilette personnels

Rapports sexuels à risque : éviter ou préservatifs

Eviter les tatouages, les piercing avec un matériel ayant déjà servi

- **Hygiène des soins et de sécurité :**

Matériel à usage unique

Stérilisation adéquate du matériel réutilisable

Dépistage des porteurs, prévention AES

- **Immunoglobulines, la vaccination :**
Ig spécifiques anti-HBs. Protection 4-5 semaines
30 ui/kg en IM (0,08ml/kg) si AES Nouveau-né d'une mère Ag-HBs
- **Vaccination**
- Recombinaison génétique à partir d'Ag-HBs purifié
- 3 inj : J0, M1, M6
- Algérie : obligatoire pour le personnel de santé
Enfant (PEV)

✓ HEPATITE VIRALE C

- VHC, RNA, Famille des flaviviridae.
- 6 géotypes.
- **Transmission :**

Principalement parentérale :

Transfusion (sang non contrôlé), toxicomanie IV, coïnfection VIH/VHC +

Matériel contaminé et mal

stérilisé : dialyse, injections, endoscopie, soins

dentaires, piqûre accidentelle, tatouage,

piercing, rasage.

Transmission sexuelle et périnatale plus

faible

Inconnu : 20 – 30 %

- **Distribution mondiale**
France 600.000 cas
Maroc 300.000 cas
Algérie 3 %

Histoire naturelle de l'hépatite C

D'après : Chen SL, Morgan TR. Int J Med Sci 2006 ; 3 : 47–52.



*symptomatique dans 20–30% des cas; CHC: carcinome hépatocellulaire

D'après Chen SL, Morgan TR. Int J Med Sci 2006;3:47–52

- Hépatites aiguës (20%) , hépatites chroniques, CHC

Clinique

- **Incubation** : silencieuse, 4-12 semaines (→ 26 semaines)
- **Asymptomatique** (90 %), dépistage fortuit.
- **Tableau clinique** : idem VHB et VHA, la cytolysé n'est pas très importante
Formes fulminantes : exceptionnelles
- **Evolution** :
- **Guérison** : 15% des cas, à 6 mois :
ALAT normales
ARN-VHC négative.
- **Chronicité** : **85% des cas.**
- Cirrhose du foie et hépatocarcinome.

Diagnostic Positif

- **Sérologie** : délai séroconversion tardifs : 12-15 semaines, ou plus
Ac-VHC : ELISA 3G (2 tests)
- **PCR** : Amplification génique
Si sérologie douteuse → PCR qualitative (test de confirmation)
- **Génotypage**
Si traitement envisagé, indications thérapeutiques
- **Charge virale** / RT-PCR
PCR quantitative : nb copies ARN
Facteur pronostique de réponse au traitement
Marqueur de suivi

Traitement

Bilan d'évolutivité

ALAT

Charge virale

PBH (score METAVIR) : A0 – A3, F0 – F4

Moyens

INTERFERON α ou pégylé

RIBAVIRINE

AAD : Sofosbuvir /Simeprevir/Ledipasvir Sofosbuvir / Daclatasvir

Indications

Hépatite aiguë

Hépatite chronique : \geq A2 ou F2

Cirrhose compensée

Transplanté

MOYENS

- **Premières molécules : IFN et Ribavirine**

Génotype 1 et 4

pegIFN 180 μ g/sem + Ribavirine 1000 -1200mg/j
48 semaines, 72 semaines

Génotype 2 et 3

- pegIFN 180 μ g/sem + Ribavirine 800mg/j
- 24 semaines

2. Inhibiteurs de protéase :

Bocéprevir

Télaprevir

Nouveaux traitements

Tableau 3. Médicaments de l'hépatite C.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Simeprevir Sovaprevir Vedroprevir Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir ABT-493
Inhibiteurs de NSSA	Daclatasvir Ledipasvir Samatasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Odalasvir MK-8408 ABT-530

Inhibiteurs de NSSB	
Nucléosidiques ou nucléotidiques	Sofosbuvir IDX20963 ACH-3422 MK-3682
Non-nucléosidiques	Dasabuvir

Médicaments	Présentation	Posologie
Ribavirine	Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir (Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir (Daklinza®)	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir (Exviera®)	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour

➤ INDICATIONS

Protocole thérapeutique en Algérie

Instruction n°9 du 17.11.2016

- Régime thérapeutique

Sofosbuvir 400 mg : 1 cp / j

Sofosbuvir / Ledipasvir (400/90 mg) : 1 cp/j

Ribavirine 200 mg : 1000 mg / 1200 mg (< ou >75 Kg)

VHC

Protocole thérapeutique en Algérie

Instruction n°9 du 17.11.2016

Sofosbuvir / Ledipasvir (Sofoled®)	
Génotypes 1, 4, 5, 6	
Absence de cirrhose (F0, F1, F2, F3)	12 semaines
F4 : Cirrhose compensée	24 semaines ou 12 semaines associé à Ribavirine
IR minime et modérée Cl > 30 ml/mn	Même posologie
Hépatite aigue	6 semaines Coinf VIH : 12 semaines

Sofosbuvir / Ribavirine	
Génotype 2	
Absence de cirrhose (F0, F1, F2, F3)	12 semaines
F4 : Cirrhose compensée	16 ou 24 semaines
Génotype 3	
Absence de cirrhose Cirrhose compensée	24 semaines

➤ HEPATITE VIRALE DELTA

- **VHD**, virus à ARN
- Virus défectif utilisant l'enveloppe du virus B pour se répliquer
- Transmission : voie sanguine
- Infection simultanée VHB / VHD
- Surinfection VHD sur VHB ou une coinfection
- Clinique : aggrave une forme commune augmente le risque de chronicité.
- Diagnostic : Ac-VHD IgM.
- **Vhg, TTv**
- Découverts récemment par la biologie moléculaire
- Transmission : voie sanguine.
- Pouvoir pathogène non encore défini.