

## HEPATITE AIGUE

### OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Connaître les modes de transmission des différentes hépatites virales
- Prescrire et interpréter les examens sérologiques utiles au diagnostic.
- Connaître les grands principes du traitement et de la surveillance des hépatites
- Connaître les modalités de prévention.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

### I/ INTRODUCTION

- L'hépatite aiguë est définie par une inflammation hépatique dont la durée est inférieure à 6 mois.
- **Les causes** les plus fréquentes: les infections virales et les médicaments
- **Infections virales: dues aux :**
  - Virus hépatotropes alphabétiques :A.B.C.D.E
  - Virus non hépatotropes non alphabétiques: HSV, EBV, CMV...
- **Intérêt:** -problème de sante publique
  - polymorphisme anatomo-clinique et évolutif.
  - diagnostic facile: virologique; PCR
  - pronostic a court terme; parfois grave
  - à moyen et long terme: risque d'évolution vers : HVC/CIRRHOSE/CHC
- **La prise en charge comporte :** traitement, prévention et vaccination

### II/ VIROLOGIE-EPIDEMIOLOGIE

#### 1/ HEPATITE A :

- VHA est un virus a ARN ; appartient à la famille de picornaviridae et n'a pas d'enveloppe.
- Incubation:4semaines.
- Viremie:breve;et très faible.
- VHA sont présents dans les selles10jrs après l'inoculation.
- Diagnostic: AC anti-VHA type IgM si infection aigue et Ac anti-VHA type IgG si immunisation.
- Fréquent en Afrique; Inde; Amérique centrale

#### 2/ HEPATITE B :

- ❖ **VHB est un virus à ADN** enveloppé appartient à la famille des hépadnaviridae
- ❖ **Le génome contient 4 gènes :**
  - Gene S: code pour la protéine de l'enveloppe ou de surface et porte l'AgHbs.
  - Gene C: code pour polypeptides du core AgHbc et AgHbe.
  - Gene P: code pour L'ADN polymérase.
  - Gene X: code la protéine X
- ❖ **Zones de haute endémie: Asie; Afrique de sud.**
- ❖ **10<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde.**
- ❖ **Histoire naturelle de l'infection aigue par le VHB**
  - Incubation:**1-3 mois
    - AgHbs apparait 1 mois après le contage.
    - AgHbc se trouve dans l'hépatocyte.
    - Ac anti-Hbc \*type IgM signent l'infection aigue.
    - \*type IgG sont durables.
  - Ac anti Hbs apparaissent en dernier signent la guérison.
  - Ag Hbe signent l'infectiosité.
  - Ac anti Hbe signent que l'infection est réduite.
- ❖ **Diagnostic:** Sérologie: Ag Hbs , Ac anti Hbc type IgM et PCR: ADN viral.

### 3/ HEPATITE C :

- Virus à ARN de la famille des flaviridae: enveloppe. 6 géotypes.
- Fréquent en: Japon; Europe du sud ; Afrique.
- prévalence: 0.5-2% dans le monde.
- Diagnostic:
  - Ac antiVHC PAR test ELISA 3ème génération
  - PCR: ARN viral.

### 4/ HEPATITE DELTA (D):

- **Le virus D (ou virus delta)** est un virus défectif qui dépend du virus B pour sa multiplication
  - **Virus à ARN** de la famille des viroïdes; l'enveloppe est constituée de AgHbs entourant un noyau constitué de l'ARN viral.
  - **Histoire naturelle :**
    - \*soit **coinfection: VHB-VHD**: hépatite aiguë résolutive dans 90%.
    - \*soit **surinfection VHB**: évolution vers une hépatite chronique dans 90%.
  - **Diagnostic:** - CO-INFECTION : AgHbs+ et Ac anti Hbctype IgM+ et Ac anti delta+
    - SUR-INFECTION : AgHbs+. Ac antiHbc type IgM- et Ac anti delta +
- Population à risque : surtout toxicomanes.

### 5/ HEPATITE E :

- L'infection par le VHE est exceptionnelle
- Virus à ARN, appartenant à la famille des calciviridae; sans enveloppe.
- Il n'évolue jamais vers la chronicité
- diagnostic: Ag VHE dans les selles  
Ac anti VHE type IgM

### III/ MODE DE CONTAMINATION (ou de transmission)

- Hépatite A et E : transmission oro-fécale
- Hépatite C : transmission sanguine
- Hépatite B et D : transmission sanguine/ -sexuelle /mère-enfant

### IV/ DIAGNOSTIC

- ❖ Le diagnostic d'une hépatite virale repose sur :
  - **La notion de contag**
  - **Le dosage des transaminases :**
    - en cas d'hépatite aiguë: la cytolysse est > 10 fois la normale (si HVC, la cytolysse peut être < 10 x la normale).
  - **Tests sérologiques (Ac) et/ou PCR (génom viral).**
- ❖ Le diagnostic est facilement évoqué devant un ictère.  
Cependant l'hépatite aiguë est dans plus de 80 % des cas asymptomatique en dehors d'une asthénie et est souvent associée à une élévation importante des transaminases (> 10N).

### A/ FORME TYPIQUE ICTERIQUE

- Phase d'incubation:

VHA: 2- 6 Semaines	VHB: 1.5-3 MOIS	
VHE: 2- 6 Semaines	VHC: 1-3 MOIS	VHD: 1.5-6 MOIS
- Phase pré-ictérique: 5-15jrs: 5-15JRS  
Syndrome pseudo-grippal+ou- éruption cutanée, fièvre, asthénie, anorexie, troubles digestifs (Diarrhée, nausées, vomissements douleurs abdominales.  
Parfois syndrome de caroli : arthralgie; urticaire; céphalée.
- Phase ictérique: 2 – 6 semaines.  
Marquée par un ictère progressif.  
Cytolyse; cholestase; insuffisance hépato-cellulaire.
- Phase de convalescence: Régression de l'ictère et de l'asthénie.

## **B/ FORMES CLINIQUES**

- 1-forme asymptomatique: Dg posé lors d'un bilan systématique.
- 2-forme anictérique.
- 3-forme cholestatique: surtout les virus A-E.
- 4-forme douloureuse.
- 5-forme avec manifestation extra-hépatique: rare au cours des HVA
  - \*articulaire et neuromusculaire: polyradiculonévrite; multinévrite.
  - \*hématologiques: anémie hémolytique; pancytopenie
  - \*cardiaque: péricardite;
  - \*dermatologique: urticaire
- 6-forme prolongée.
- 7-forme fulminante: HV aigue grave avec signes neurologique voir un coma

## **V/ HEPATITE VIRALE AIGUE A VIRUS NON HEPATOTROPES**

- **Hépatite à EBV:** asymptomatique: survenant au cours des mononucléoses infectieuses  
Fièvre; angine ; polyadénopathie. L'ictère est rare  
Diagnostic: MNI test; AC anti Ag capside
- **Hépatite à CMV:**
  - Chez l'immunocompétent: souvent asymptomatique  
Diagnostic: Ac antiCMV type IgM
  - chez l'immunodéprimé: symptomatique, atteinte multi-viscérales
- **Hépatite herpétique:** survient surtout chez le nouveau-né; l'immunodéprimé et femme enceinte
- **Hépatite due au virus de la varicelle-Zona, adénovirus, coxsackie virus,...**

## **VI/ AUTRES CAUSES DES HEPATITES AIGUES**

Médicamenteuses, toxiques, ischémique, alcoolique, maladie de Wilson,...

## **VII/ CAT devant une hépatite aigue**

### **A/ Mesures générales à la phase aiguë**

- Repos
- Il faut éviter tout médicament hépato-toxique ou neurosédatif (paracétamol, sédatif, anti émétiques, neuroleptiques, etc.) qui peuvent aggraver l'hépatite aiguë et favoriser l'apparition d'une forme fulminante.
- Arrêt d'alcool
- Mesures d'hygiène pour éviter la contamination de l'entourage en cas d'hépatite A ou E.
- Enquête et dépistage chez l'entourage
- Sans attendre, il faut débiter une immunoprophylaxie pour le sujet contaminé dans le cas de l'hépatite B.
- TRT symptomatique: anti émétique; anti spasmodique;

### **B/ Recherche de signes de gravité:**

La sévérité des hépatites est définie par l'importance de l'insuffisance hépatique clinique et biologique.

- **L'hépatite aiguë sévère est définie par une hépatite aiguë associée à une insuffisance hépatique sévère (souvent ictérique) définie par un INR > 1,5 ou un TP < 50 %.** Elle peut rester asymptomatique ou paucisymptomatique. À ce stade, le patient doit être hospitalisé dans une unité spécialisée en hépatologie.
- **Une hépatite aiguë fulminante est définie par l'apparition de troubles neurologiques liés à l'encéphalopathie hépatique**(troubles du sommeil, somnolence, astérisis, coma) par insuffisance hépatique associée à une diminution du TP : < à 20 % chez les sujets de moins de 30 ans et < à 30 % chez les sujets de plus de 30 ans.

Risque de mortalité élevée, nécessite le transfert en urgence dans un centre de transplantation hépatique

## **C/ TRAITEMENT SPÉCIFIQUE**

### **❖ Hépatite B:**

- Pas de TRT curatif.
- Médicaments disponibles : les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques

(lamivudine, adéfovir, entecavir, ténofovir) et les immuno-modulateurs (interféron pégylé).

- L'objectif du traitement est de diminuer la réplication du VHB afin de diminuer l'activité de l'hépatite chronique B et de prévenir l'évolution vers la cirrhose et le CHC
- Ce traitement n'est pas indiqué dans l'hépatite aigue sauf si forme sévère en attente d'une transplantation hépatique.

#### ❖ **Hépatite C:**

- TRT permet la guérison à >90% des cas
- Antiviraux directs par voie orale (Sofosbuvir, daclatasvir, sofosdac).
- Durée de TRT :  
En cas d'hépatite virale aigue et hépatite virale chronique : 3 mois.  
En cas de cirrhose : 6 mois.

#### ❖ **Hépatite Delta:**

- L'interféron pégylé est le traitement de référence, d'une durée minimale de 48 semaines.

### **D/ TRT DE L'HEPATITE FULMINANTE:**

- Mesures de réanimation
- Expansion volémique: Perfusion IV d'albumine.
- Transplantation hépatique: **le seul TRT radical**

### **E/ TRAITEMENT PREVENTIF:**

#### • **VHA:**

- Hygiène individuelle
- Précaution concernant les selles, décontamination des toilettes
- Vaccination contre le VHA

#### • **VHE:**

- Mesures d'hygiène
- pas de vaccin

#### • **VHC:**

- Il n'existe aucun vaccin contre le virus de l'hépatite C.
- Certaines mesures peuvent réduire le risque de contamination:
- Port des gants chez personnel soignant.
- Évitez d'utiliser le rasoir ou la brosse à dents d'une autre personne, ou de prêter les vôtres.
- Lors de tatouage, de piercing ou d'acupuncture, vérifiez que le personnel utilise du matériel correctement stérilisé ou jetable.

#### • **VHB :**

- Arrêt d'alcool
- Matériel médical à usage unique
- Rapports sexuels protégés
- Vaccination :
- 2 types de vaccins: engerix; genhevac
- Calendrier vaccinal:-NNE:2- 4- 11mois  
-enfant adulte: M0-M1-M6

#### • **VHD :**

- Même mesure de protection comme le VHB
- pas de vaccin mais la vaccination contre le VHB protège contre l'infection delta.

### **F/ QUI VACCINER ? VHB**

Personnel médical et para médical, hémodialysés, transplantés d'organe, cirrhose antiHbs, hémophilie, homosexuels, polytransfusés, entourage familial d'un Hbs +, militaires et voyageurs en zones d'endémie

## **HEPATITE CHRONIQUE**

### **OBJECTIFS PEDAGOGIQUES**

- Savoir faire le diagnostic.
- Connaître les différents étiologies.
- Savoir prescrire et interpréter les examens sérologiques utiles au diagnostic.
- Connaître les grands principes du traitement et de la surveillance des hépatites chroniques

### **I/ DEFINITION**

Lésion hépatique nécrotique et inflammatoire persistante et progressive d'évolution chronique (plus de 6 mois) susceptible de conduire à la fibrose et à la cirrhose.

L'activité (évolutivité) se traduit par :

- Activité clinique : existence de symptômes en particulier l'ictère
- Activité biochimique : degré d'élévation ALAT
- Activité histologique : intensité de la nécrose hépatocytaire et de l'infiltration inflammatoire

### **II/ ETUDE CLINIQUE**

- Souvent asymptomatique
- Parfois des symptômes : asthénie+++, douleurs de l'HCD, ictère, prurit, HPM, SPM

### **III/ ETUDE BIOLOGIQUE**

- Transaminases (ALAT et ASAT) +++: le taux est 2 à 10 x la normale, ALAT>ASAT.
- Bilirubine, PAL, GGT, gamma globulines : normaux ou modérément élevés.
- TP, facteur V et Albuminémie : le plus souvent normaux mais peuvent diminuer en cas d'insuffisance hépatocellulaire

### **IV/ ETUDE MORPHOLOGIQUE**

- Echographie : souvent normale mais peut parfois retrouver une HPM ou des signes d'HTP
- Fibroscopie digestive haute : parfois des signes d'HTP (varices oeso-gastriques, gastropathie hypertensive)

### **V/ ETUDE HISTOLOGIQUE**

- Ponction biopsie du foie(PBF): l'examen de référence qui confirme le Dg.
- Tests non invasives (alternative à la PBF) : tests sanguins (Fibrotest, Fibromètre), Fibroscan (élastomètre).

### **Lésions anatomopathologique des hépatites chroniques :**

#### **1/ Lésions élémentaires**

##### **1.1 Infiltration inflammatoire :**

- mononuclée (lymphocytes et plasmocytes)
- Elle prédomine dans l'espace porte et la région péri portale

##### **1.2 Nécrose hépatocytaire :**

- Nécrose Focale : nécrose en foyers péri lobulaire
- Nécrose Parcellaire (Piecemeal necrosis) : nécrose péri portale au contact de l'espace porte détruisant la lame bordante
- Nécrose En pont (Bridging necrosis) : nécrose pénètre dans le lobule intéressant les travées hépatocytaires et formant alors des ponts entre les espaces portes et la veine centrolobulaire
- Nécrose intra lobulaire : touche les hépatocytes situées à l'intérieure même du lobule

##### **1.3 Fibrose :**

Début dans région portale → péri portale → fibrose en pont (reliant espace porte et veine centrolobulaire)

## 2/ Evaluation des lésions histologiques → score de Métavir :

Grade	Activité	Fibrose
0	Absente : A0	Absente : F0
1	Minime : A1	Portale/ péri portale sans septas : F1
2	Modérée : A2	Portale et péri portale + rares Septas : F2
3	Sévère : A3	Portale et péri portale +Nombreux septas : F3
4	Sévère : A4	Fibrose diffuse (cirrhose) : F4

## 3/ Lésions d'orientation étiologique

### • Hépatite B :

- Hépatocytes en verre dépoli : présence dans le cytoplasme hépatocytaire de l'AgHbs
- Noyaux sableux : présence intra nucléaire de l'AgHbc

### • Hépatite C :

Infiltrat inflammatoire portale /Lésions des canaux biliaires /Stéatose macrovésiculaire

### • Hépatite médicamenteuse :

- Infiltrat inflammatoire à polynucléaire éosinophile
- présence de petits granulomes
- Lésions des petits canaux biliaires

### • Hépatite auto-immune :

- Infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes
- Hépatocytes disposés en rosette

### • Maladie de Wilson : dépôts intra hépatocytaire de cuivre

## VI/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

### 1. Eliminer hépatite aigue

### 2. Eliminer hépatopathie chronique ou cirrhose :

- Métaboliques : hémochromatose
- Choléstatique : CBP, CSP
- Hépatopathie alcoolique,
- Vasculaires : Syndrome de Budd Chiari, foie cardiaque, maladie veino-occlusive
- Granulomatose hépatique : sarcoïdose, tuberculose
- Infectieuses : bactérienne, parasitaire, virale à virus non hépatotrope

## VII/ EVOLUTION

- Risque d'évolution vers la cirrhose et vers le carcinome hépato cellulaire (CHC).
- La vitesse de constitution d'une cirrhose dépendent de :
  - La cause de l'hépatite chronique
  - Les comorbidités : intoxication alcoolique, syndrome métabolique...etc.

## VIII/ DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET PEC THERAPEUTIQUE

### 1/ HEPATITE VIRALE

➤ **HEPATITE VIRALE B** : virus à ADN double brin appartenant à la famille des Hepadnavirus

#### Les marqueurs du diagnostic virologiques :

- **Ag Hbs** : marqueur d'infection : on parle d'hépatite chronique B si persistance de l'Ag Hbs > 6mois
- **Ac anti Hbs** : marqueur de guérison (immunité définitive)
- **Ag Hbc** : retrouvé dans les hépatocytes mais ne circule pas dans le sang et donc ne peut pas être détecté
- **Ac Hbc** : marqueur de stigmata d'infection (récente «de type IgM » / ancienne « de type IgG »)
- **Ag Hbe** : marqueur de réplication virale
- **Ac Hbe** : marqueur de non réplication virale
- **ADN viral** : marqueur de réplication virale (détecté par PCR)

## **Histoire naturelle de l'hépatite chronique B : 3 PHASES**

### **• Phase de réplication virale (tolérance immunitaire) :**

- Ag Hbs (+) / Ag Hbe (+) / Ac antiHBe (-) / charge virale ( $> 10^7$  UI/mL) / ALAT (normal) / Contagiosité : forte

### **• Phase de séroconversion (clairance immunitaire) :**

Ag Hbs (+) Ag HBe (+/-), Ac antiHBe (+) charge virale ( $10^4 - 10^7$  UI/ml) ALAT (élevé)

### **• Phase de non réplication virale (portage inactif) :**

Ag Hbs (+) Ag HBe (-) Ac antiHBe (+) charge virale ( $< 2000$  UI/mL) ALAT (normal) / Contagiosité: faible

### **❖ Deux évènements sont possibles :**

- Guérison : Ag HBs disparaît, Ac anti-HBs (+)

- Réactivation : réapparition de l'antigène HBe et de l'ADN HBV.

En même temps que les transaminases s'élèvent, le malade devient fortement contagieux

## **Traitement de l'HVB chronique:**

• Pas de TRT curatif.

• But : stopper la réplication virale, prévenir l'évolution vers la cirrhose et le CHC.

• Médicaments disponibles : les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (lamivudine, adéfovir, entecavir, ténofovir) et les immuno-modulateurs (interféron pégylé).

• Indiqué si : ALAT  $> 2x$  normale et charge virale (ADN VHB  $> 20000$  UI/ml et score de Métavir  $\geq A2$  et/ou F2

• Durée de TRT : jusqu'à disparition de l'ADN du VHB et séroconversion AgHBe pour l'hépatite B chronique (en général 2 ans) traitement à vie en cas de cirrhose.

## **Prévention :**

• Vaccination

• Immunoprophylaxie par les gamma globulines si : inoculation accidentelle, accouchement de Nouveau né (mère Hbs+), relation sexuelle non protégée.

## **➤ HEPATITE CHRONIQUE VIRALE D**

• Virus à ARN simple brin, c'est un virus défectif qui nécessite la présence du VHB pour pouvoir se multiplier

• Contamination selon deux modes :

- Co-infection VHD-VHB: Ac anti D (+) /Ac anti Hbc type IgM (+)

- Surinfection aigue: Ac anti D (+) /Ac anti Hbc type IgM (-)

• La vaccination contre le VHB protège contre le VHD

## **➤ HEPATITE VIRALE C**

• Virus à ARN simple brin appartenant à la famille des Flavivirus

• Il en existe 7 génotypes du VHC avec plusieurs sous types

• **Les marqueurs du diagnostic virologiques :**

- Ac anti VHC : mais ne différencie pas entre une infection actuelle et une infection guérie

- ARN viral par PCR: Dg de certitude.

• **Traitement de l'HVC**

**But :** Eradiquer le VHC, stopper l'évolution vers la cirrhose et prévenir les complications

**Moyens thérapeutiques :**

• Antiviraux à action directe par voie orale (Sofosbuvir + lédirasvir / Sofosbuvir + daclatasvir): taux d'éradication  $> 90\%$

## **2/ Hépatites médicamenteuse:**

- Rares,  $< 2\%$  H. CH

Traitement prolongé (au moins 6 mois)

-Principaux médicaments responsables:

l'acide acétylsalicylique, Amineptine, chlorydrate de papavérine, dantrolène, Halothane, Isoniazide, Méthyl dopa, Nitrofurantoïne, Paracétamol, phénylbutazone, Prophythiouracil, Sulfamides, acétaminophène, clométacine, diclofénac, glifanane, oxyphénisatine, etc.

## **Mécanisme d'hépatotoxicité:**

- Effet toxique direct
- Réponse immuno-allergique.

### **Evolution :**

Régression lente des lésions après arrêt du traitement

### **3/ MALADIE DE WILSON**

- Maladie génétique autosomique récessive liée à une mutation du gène ATP7B situé sur le chromosome 13
- Elle entraîne une accumulation anormale du Cuivre dans le foie et dans plusieurs autres organes
- Survient souvent à l'enfance ou chez l'adulte jeune.
- **Eléments du Diagnostic:**
  - Signes d'hépatopathie : ictère, asthénie, HPM, HTP
  - Troubles neurologiques.
  - Anneau cornéen de Kayser-Fleicher visible au fond d'œil.
  - Néphropathie tubulaire.
  - Contexte familial.
- **Biologie:**
  - Syndrome de cytolyse
  - Anémie hémolytique
  - ceruloplasmine basse.
  - cuprurie élevée.
  - cuprémie basse.
- **Anapath:** corps de Mallory + stéatose + dosage pondéral du Cuivre élevée +++
- **TRT:** TRT étiologique : Chélateurs de cuivre: D-penicillamine et TRT des complications de l'hépatopathie.

### **4/ Hépatite auto-immune :**

- D'étiologie inconnue, caractérisée par:
  - Histologie : Piecemeal necrosis
  - Biologie : Hypergammaglobuline  $\geq 1,5$  x la normale et positivité des Auto-anticorps  $> 1/80$
- Diagnostic : (d'élimination)
  - Marqueurs Viraux négatifs
  - Absence d'exposition au sang, éthanol, drogues
  - Rechercher maladies auto-immunes associées : thyroïdite, PR, CBP, CSP, Diabète, MICI, cœliaque,...

- **Plusieurs types:**

**Type 1:** Ac anti nucléaires et Ac anti muscle lisse positifs ( $> 1/80$ )

**Type 2:** Anti-LKM-1, anti-LC1 positifs

- **Traitement**

Corticothérapie: TRT d'attaque pendant 1 mois

Immunosuppresseur: Azathioprine, TRT d'entretien pendant 2 à 3 ans.