

HEPATITES VIRALES

SIGNES – DIAGNOSTIC - TRAITEMENT

1. GENERALITES

1.1. Définition : Inflammation du parenchyme hépatique associée à

une nécrose hépatocytaire et parfois à une cholestase, due aux virus hépatotropes ou alphabétiques A, B(+/-D), C et E.

1.2. Intérêt :

-Epidémiologique: fréquence élevée dans le monde, véritable problème de santé publique surtout en Afrique

-Pronostique : IHC, évolution possible vers la chronicité pour certains virus avec risque de survenue de cirrhose et CHC

-Thérapeutique: prévention possible(hygiène alimentaire et au travail, sécurité transfusionnelle, vaccination pour certains virus), efficacité des anti Nucléos(t)iques et des Anti viraux à Action Directe(AAD).

1.3. Caractéristiques virologiques et épidémiologiques :

1.3.1. **VHA :**

- Virus à ARN, famille des *Picornaviridae*
- Transmission féco-orale
- Faible prévalence dans les pays à niveau d'hygiène élevé, mais dans les pays à faible niveau d'hygiène (Afrique, Asie) près de 100% des enfants rencontrent le virus avant l'âge de 20 ans.
- Formes graves exceptionnelles
- Pas de passage à la chronicité

1.3.2. **VHB :**

- Virus à ADN, famille *Hepadnaviridae*
- Transmission : proportionnelle au taux d'ADN

- Sang et ses dérivés
- Voie sexuelle
- Transmission verticale (+++ notre contexte) : Afrique, Amérique du sud et Moyen-Orient (15à20%)
- Transmission horizontale non sexuelle
- Trois zones d'endémicité
 - Forte endémicité : portage Ag HBs > 8% de la population générale. (Afrique inter tropicale, Chine, Asie du Sud Est). 50% de la population mondiale vit dans une zone de prévalence élevée. Il ya 2milliards de contaminés par le VHB dans le monde(15 à 25% décèdent par cirrhose ou cancer de foie)
Mali : 9-16% selon les études.
 - Endémicité intermédiaire : Ag HBs 2 à 8% de la population générale : pays du bassin de la méditerranée
 - Faible endémicité : Ag HBs < 2% de la population générale (Amérique du Nord...)
- 3 systèmes antigène-anticorps :
 - Ag HBs – Ac anti HBs
 - Ag HBc – Ac anti HBc
 - Ag HBe – Ac anti HBe

(Schéma de la particule de DANE)
- Le VHB est plus contagieux que le VHC et le VIH. Il reste vivant hors du corps humain durant 7 jours. Il a 10 génotypes(A-J), le risque de cirrhose et de CHC est grand avec les génotypes C,D et F.
- 7 – 10% de passage à la chronicité
- Il existe 5 phases d'hépatite chronique B :
 - + **Infection chronique à Ag HBe+** (ancienne terminologie : Immunotolérant) : Ag HBe+, Ag HBs élevé, ADN du VHB > 10⁷ UI/mL, ALAT normales, activité histologique absente/minime, fibrose : F0
 - + **Hépatite chronique à Ag HBe+**: Ag HBe+, Ag HBs

élevé/intermédiaire, ADN du VHB 10^4 - 10^7 UI/mL, ALAT élevées, activité histologique modérée/sévère, fibrose : F0-F4

+ **Infection chronique à Ag HBe –** (ancienne terminologie :

Porteur inactif) : Ag HBe–, Ag HBs < 1000 UI /mL, ADN du VHB < 2000 UI/mL(seuil de 20000UI/mL toléré), ALAT normales, activité histologique absente, fibrose : F0-F1

+ **Hépatite chronique à Ag HBe –** : Ag HBe–, Ag HBs

intermédiaire, ADN du VHB > 2000 UI/mL, ALAT élevées, activité histologique modérée/sévère, fibrose : F0-F4

+ **Infection occulte** : Ag HBs –, +/- **Ac anti HBs +**, ALAT normales, ADN du VHB sérique le plus souvent indétectable, ADN ccc présent dans le foie.

1.3.3. VHC :

- Virus à ARN, famille *Flaviviridae*
- Transmission :
 - Sang et ses dérivés
 - Transmission sexuelle et verticale possibles mais rares (↗en cas d'immunodépression 15-20%)
- Prévalence estimée 1 à 2% dans les pays occidentaux, Mali 2 à 3% chez les donneurs de sang
- Fréquent passage à la chronicité environ 65%
- 08 géotypes : 1 à 8

1.3.4. VHD :

- Virus à ARN, famille *Viroïdes*
- Virus défectif, a besoin du VHB pour sa réplication
- Son génome code pour une protéine : l'antigène delta.
- L'ARN et la protéine delta sont contenus dans une enveloppe constituée d'antigène HBs.

- Transmission :
 - Sang et ses dérivés
 - Transmission sexuelle
 - Transmission verticale
- Deux modalités de contamination
 - Coïnfection
 - Surinfection
- Prévalence : 1% dans les pays occidentaux, Mongolie 83%, Benin 24%, Mauritanie 20%, Mali 10%
- 08 génotypes : 1-8
- Passage à la chronicité

1.3.5. VHE :

- Virus ARN, famille *Hepeviridae*
- Transmission
 - Féco-orale
 - Possible transmission verticale, nosocomiale
- Sévit essentiellement en Afrique, Amérique du Sud, Asie
- Passage à la chronicité chez l'immunodéprimé

1.4. Mécanisme physiopathologique

- Lésions hépatiques induites par un mécanisme immunitaire :
 - Immunité cellulaire
 - Production de cytokine
- Effet cytopathogène viral direct évoqué

2. SIGNES:

2.1. TDD : Hépatite ictérique aiguë commune de l'adulte

2.1.1. CDD:

- ✓ **Syndrome pseudo-grippal**
- ✓ **Douleur HCD**
- ✓ **Ictère**
- ✓ **Hépatomégalie**

2.1.2. Etude clinique :

Phase de début ou phase pré-ictérique :

- Incubation: 2 à 24 semaines selon les virus
- Σpseudo grippal : fièvre, frissons, céphalées, dx ostéo-articulaires et musculaires,
- Signes digestifs: Anorexie, nausées, dx épigastriques ou de l'HCD, diarrhée ou constipation
- Asthénie +++
- Urticaire
- TRIADÉ DE CAROLI: AUC(Arthralgie, Urticaire, Céphalées)
- Durée: 3 à 10 jours

Phase d'état ou phase ictérique

Signes généraux

- Asthénie persiste à ce stade
- Anorexie
- Amaigrissement de 2 à 3 kg

Signes fonctionnels : généralement absents à ce stade.

Signes physiques

Inspection:

- Ictère +/- foncé (motif de consultation)
- Urines foncées,

- selles +/- décolorées
- Lésions de grattage

Palpation:

- Sensibilité de l'hypochondre droit ou l'épigastre
- Hépatomégalie inconstante : modérée, élastique, sensible
- Splénomégalie dans 25% des cas

Percussion:

- Dx à l'ébranlement du foie

Auscultation: normale

TR: systématique, appréciation des selles

Signes para cliniques

- **Biologie :**

- Transa ↑ entre 10 et 100N prédominant sur les ALAT
- Bilirubinémie ↗ prédominant sur la fraction conjuguée
- PA et GGT ↗ si cholestase
- TP et facteur V normaux ou modérément ↘
- Marqueurs viraux:
 - VHA: ARN VHA, Ac anti VHA+
 - VHB: AgHBs+ , Ac antiHBc type IgM+
 - Coïnfection B et D: AgHBs+, **Ac antiHBc IgM+** Ac anti VHD+,
ARN VHD+
 - Sur infection: AgHBs+ , **Ac anti HBc IgM-** , Ac anti VHD IgM +,
ARN VHD+
 - VHC: ARN VHC +, Ac anti VHC+

-VHE: ARN VHE +, Ac anti VHE +

- Morphologie:

- ✓ Echographie abdominale: Systématique, Appréciation des organes pleins sus mésentériques (normale, hépatosplénomégalie)

-PBH: non indiquée

2.1.3. Evolution :

- Guérison spontanée, mais rare en cas d'hépatite C et D de surinfection
- Hépatite fulminante
- Passage à la chronicité pour VHB ± D et VHC surtout, mais aussi VHE si immunodépression: par persistance de transaminases élevées et de la virémie au delà de 6 mois.

2.2. Formes cliniques :

2.2.1 Formes asymptomatiques:

Découverte fortuite devant une cytolysé.

2.2.2 Formes anictériques

Tous les signes sauf ictère

2.2.3 Formes à rechute:

Réapparition des signes après normalisation(VHB).

2.2.4 Formes pseudo chirurgicales

Simulent une angiocholite

2.2.5 Formes cholestatiques:

- ✓ Ictère intense
- ✓ Selles décolorées, Urines foncées
- ✓ Prurit généralisé
- ✓ BC ↗, GGT et PA franchement ↗

✓ Echographie: absence de dilatation des voies biliaires.

2.2.6 Formes prolongées

✓ Anomalies biologiques > 6 semaines.

✓ Surtout si hémopathie maligne ou insuffisance rénale

✓ Guérison en 2-3 mois.

2.2.7 Formes avec manifestations extra digestives:

✓ Articulaires: arthralgie voire polyarthrite

✓ Neurologiques: polyradiculonévrite, méningite, méningo-encéphalite

✓ Hématologiques: anémie, purpura thrombopénique, aplasie médullaire

✓ Autres: péricardite, pleurésie, pancréatite, thyroïdite, péri artérite noueuse.

2.2.8 Formes sub fulminantes, fulminantes (atrophie jaune aiguë du foie = syndrome

De **Rokitansky-Frerichs**, développement d'une IHC).

Clinique : - Fœtor hépatique, Astérixis,

- Troubles de la conscience d'aggravation progressive aboutissant au coma,

- Syndrome hémorragique.

Biologie :

-TP et facteur V bas

- Cytolyse majeure

2.2.9 Formes selon le terrain:

➤Formes de l'enfant:

Même aspect que chez adulte mais passage fréquent du VHB à la chronicité.

➤ Forme de l'immunodéprimé:

Passage fréquent du VHB et du VHE à la chronicité, Interaction VIH et virus B et C

Transmission verticale et sexuelle ➤ du VHC.

➤Formes de la femme enceinte:

- Pas de risque d'embryopathie ou de fœtopathie
- Mais risque de transmission materno-fœtale
- VHB: la contamination a lieu surtout lorsque l'hépatite B aiguë est survenue au 2^e ou 3^e trimestre, lorsque la mère a une hépatite chronique, risque corrélé positivement avec la charge virale au moment de l'accouchement.
- VHC: ce risque est fonction de la charge virale, la contamination pendant la période post natale est exceptionnelle, l'allaitement n'est pas contre indiqué
- VHE: fréquence des formes graves d'hépatite E avec une mortalité atteignant 20%.

2.2.10. Formes chroniques:

Transaminases élevées pendant plus de 6 mois.

- ❖ HVB: Ag HBs +, Ac anti HBc Ig G+
- ❖ HVB+HVD: Ag HBs+,Ac anti HBc Ig G+ ,ARN VHD+ et Ac VHD Ig G+

❖ HVC: Ac anti VHC+, ARN VHC+

❖ HVE: Ac anti VHE+, ARN VHE+

Evolution potentielle: cirrhose/CHC

Intérêt d'évaluer la fibrose(biopsies → classification METAVIR ou fibrotest, fibromètre, fibroscan, Apri, FIB-4)

2.2.11. Formes occultes du VHB :

-Recherche de l'AgHBs négative, +/- **Ac anti HBs +**

-Rechercher d'autres marqueurs : Ac anti HBc, Ag HBe, ADN viral

2.2.12. Coïnfection VHB/VHC:

- Prévalence: 10%
- Sérum: ARN VHC+ avec ADN VHB-(90%) et ADN VHB+ avec ARN VHC-(10%)
- Evolution plus rapide vers cirrhose/CHC
- Sensibilité à l'interféron ↘, réactivation VHB ↗

3. **DIAGNOSTIC :**

3.1. **Positif**

- Notion de contagé
- Succession phase pré ictérique et phase ictérique
- Transaminases élevées +++ (élément de certitude d'hépatite)
- Origine virale rapportée par les marqueurs viraux

3.2. **Différentiel**

3.2.1. Hépatite alcoolique : interrogatoire, cytolysé prédominant sur ASAT, signes d'imprégnation alcoolique.

3.2.2. Médicamenteuse

- Interrogatoire
- Eliminer autres causes

3.2.3. Hépatite toxique : amanite phalloïde, phosphore blanc. Interrogatoire, éliminer autres causes

3.2.4. Foie de choc et foie cardiaque : contexte clinique, imagerie

3.2.5. Paludisme : GE et frottis, sérologie parasitaire

3.2.6. Hépatite auto immune : Ac spécifiques

3.2.7. Stéatose hépatique et autres surcharges : Biopsie hépatique

3.2.8. Virus systémiques : Contexte clinique, sérologies spécifiques

4. TRAITEMENT :

4.1. Curatif

4.1.1. Buts

- Améliorer les symptômes et la qualité de vie
- ↓ l'infectiosité, ↓ la charge virale
- Prévenir la progression de la maladie hépatique vers la cirrhose, l'insuffisance hépatique, le CHC
- Eradiquer le virus signant la guérison(VHC)
- A défaut : prévenir, stabiliser , parfois faire régresser les lésions histologiques hépatiques

4.1.2. Moyens et méthodes :

- Mode de vie :
 - Régime alimentaire libre, guidé par les désirs du malade
 - Sevrage alcoolique
 - Eviter tout médicament non indispensable
 - Repos non strict
- Réanimation :

- Hydratation
- Antibiothérapie (prévention infection chez le malade ayant eu plusieurs gestes)
- Lactulose
- Médicamenteux :
 - Analogues nucléos (t) idiques : posologie et effets secondaires :
Lamivudine(Zeffix® cp: 100mg /j per os), Entécavir (Baraclude® : 0,5 mg/j), Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg/j(TDF : Viréad®), Tenofovir alafenamide 25 mg/j(TAF), Ribavirine 200mg
 - IFN pégylé : posologie, effets secondaires
 - 2 variétés α 2a (Pegasys) , α 2b (Viraferon peg)
 - Dose:** α 2a : 180 μ g 1x/sem en s/c
 - α 2b : 1,5 μ g/kg/sem en s/c
 - **Anti viraux d'action directe(AAD)** : Simeprevir 150 mg, Grazoprevir, Sofosbuvir 400 mg, Dasabuvir 250 mg, Ledipasvir 90 mg, Velpastavir, Daclatasvir 30 ou 60 mg....
 - **Bulévirtide 2 mg en s/c + IFN peg ou en monothérapie(News)**
 - **Bepirovirsen 300 mg/sem(News)**
- Chirurgicaux : Transplantation hépatique

4.1.3. Indications :

- Hépatites aiguës :
 - Mode de vie
 - Surveillance clinique et transaminases toutes les semaines pendant 4 semaines puis tous les 15 jours jusqu'à normalisation
- Hépatite aiguë sévère : analogues nucléos(t)idiques
- Hépatite fulminante : réanimation – transplantation
- Hépatites chroniques : si fibrose et nécrose significatives
 - **VHB : les indications thérapeutiques sont guidées par l'ALAT, la sévérité de l'hépatopathie, l'ADN, le terrain**

- ADN-VHB > 2000 UI/mL, ALAT > N **et** A ≥ 2 et/ou F ≥ 2
 - ADN-VHB > 20000 UI/mL et ALAT > 2N
 - Ag HBe+ et ALAT N et ADN très élevé si > 30 ans
 - Cirrhose si ADN-VHB détectable
 - ATCD familial de cirrhose ou de CHC
 - Manifestations extra hépatiques
 - analogues nucléos (t) idiques ou Peg IFN
 - Si coïnfection VIH-VHB : 2 analogues nucléosidiques à la fois actifs sur le VIH et VHB + 1 analogue non nucléosidique ou 1 antiprotéase.
 - **VHD** : Peg IFN +/- Bulévirtide
 - **VHC** : Peg IFN + ribavirine, AAD(accès universel)
 - **VHE** : réduire l'immunodépression
- La ribavirine est le traitement de choix , 10–12 mg/kg par jour pendant 3 mois

4.1.4.Surveillance

Surveillance de la tolérance

- Clairance de la créatinine, phosphoremie, protéinurie et glycosurie tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois, si le risque rénal est faible.
- Chez tous les autres patients, cette surveillance doit être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 9 mois puis tous les 6 mois
- Clairance de la créatinine, NFS

Surveillance de l'efficacité

- CV VHB, transa tous les 3 mois jusqu'à ce que la CV devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du tt est bonne.
- Ag HBs et des anticorps anti-HBs/an
- Devant l'augmentation confirmée de plus d'un log 10 de la CV du VHB, une résistance au tt doit être recherchée et l'observance vérifiée.
- CV du VHC 3 mois après la fin du tt

4.2. Préventif

- **VHA :**
 - Hygiène
 - Vaccination pour sujet se rendant en zones d'endémie
 - Vaccination recommandée si hépatite chronique C(risque accru d'IHC)
 - Schéma : 0,6(mois)
- **VHB :**
 - Sécurité transfusionnelle
 - Matériel à usage unique, décontaminer le matériel réutilisable
 - Port de gants
 - Rapports sexuels protégés
 - Administration d'Immunoglobulines anti HBs si exposition
 - Vaccination surtout à la naissance
 - Schéma : 0,1,6(mois), il existe le schéma accéléré
- **VHC :**
 - Sécurité transfusionnelle
 - Hygiène sur lieu de travail
 - Matériel à usage unique
- **VHD :** prévention du VHB
- **VHE :** hygiène

CONCLUSION :

Problème de santé publique

Complications graves

Rôle de la prévention, vaccination contre VHB à la naissance