

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de*

*la Recherche Scientifique*

*Université Aboubakr Belkaid -Tlemcen-*

Faculté de Médecine

Département de pharmacie



*Mémoire de fin d'étude*

Thème

# *Hépatite*

*Présenté par :*

☞ *M<sup>lle</sup> Mouna Naima*

☞ *M<sup>lle</sup> Mokhtari Ilhem*

☞ *M<sup>lle</sup> Khodja Amina*

☞ *M<sup>lle</sup> Kellouche Fatima Zohra*

*Encadré par :*

☞ *Dr. B. Benabadji*

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2009/2010**

## Plan du travail:

### I. Introduction

- 1/- Généralités
- 2/- Anatomie du foie
- 3/- Physiologie du foie
- 4/- Physiopathologie du foie

### II. Première partie : bibliographie

#### L'hépatite

##### 1/ Définition

##### 2/ Types de l'hépatite

#### Chapitre I : l'hépatite virale

- Définition
- Historique
- Infections à transmission entérale: Hépatites A et E
  1. L'hépatite A
  2. L'hépatite E
- Infections à transmission parentérale: Hépatites B et D
  1. L'hépatite B
  2. L'hépatite D
- Infections à transmission parentérale: Hépatites C et G
  1. L'hépatite C
  2. L'hépatite G
- Autres virus hépatotropes
- Epidémiologie

#### Chapitre II : les autres types d'hépatites

- L'hépatite alcoolique
- L'hépatite médicamenteuse et toxique
- Hépatite auto-immune

### III. Deuxième partie : diagnostic

#### Chapitre I : les hépatites virales

- Diagnostic de l'hépatite C

A/ Diagnostic sérologique

B/ Diagnostic moléculaire

C/ Utilisation des tests dans le suivi des patients

- Diagnostic de l'hépatite G
- Diagnostic de l'hépatite B

A/ Outils diagnostiques du virus de l'hépatite B

B/ Utilisation des tests pour le diagnostic et le suivi des infections par le VHB

C/ Co-infection par le VHD

- Diagnostic des hépatites A et E

#### Chapitre II : les autres types d'hépatites

➤ Diagnostic de l'hépatite alcoolique

A) Histologie

B) Forme mineure

C) Forme majeure

➤ Diagnostic de l'hépatite médicamenteuse et toxique

➤ Diagnostic de l'hépatite auto-immune

### IV. Troisième partie : traitement et prévention

A- Traitement

1. Traitement des hépatites virales
2. Traitement de l'hépatite alcoolique
3. Traitement de l'hépatite médicamenteuse et toxique
4. Traitement de l'hépatite auto-immune

B- Prévention des hépatites virales

### V. Conclusion

# *Introduction*

## ***1/- Généralités***

Le foie est l'un des organes les plus importants pour le bon fonctionnement de l'organisme. Il assure plusieurs fonctions métaboliques et régulatrices en plus d'être une partie vitale du système digestif.

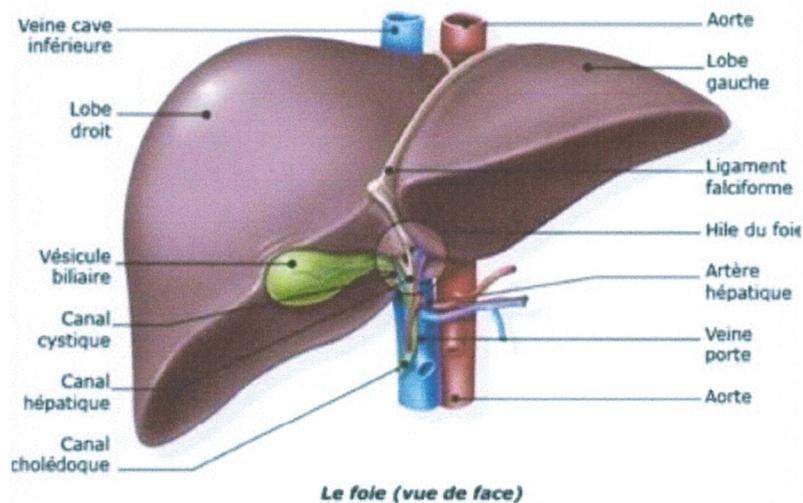
Le mot grec pour foie est « hepar » c'est pourquoi les mots médicaux associés au foie commencent souvent par « hépato » ou « hépatique ». Les Grecs considéraient que le foie était le siège des émotions. Ils pratiquaient « l'hépatoscopie » au cours de laquelle on sacrifiait des bœufs ou des chèvres pour examiner leur foie afin de déterminer la réussite ou l'échec de leurs campagnes militaires. Les Grecs considéraient donc le foie comme l'organe le plus étroitement en contact avec les divinités.

Le foie est un organe très intéressant, aussi bien par sa taille que par le rôle qu'il assure au niveau physiologique. Sa situation lui permet d'accomplir des fonctions indispensables à la vie, c'est aussi un organe silencieux car le plus souvent son atteinte ne donne lieu à aucun symptôme et le diagnostic est avant tout biologique.

## ***2/- Anatomie du foie :***

Le foie a la forme d'un demi ovoïde orienté transversalement. La partie droite est la plus volumineuse, elle est de forme arrondie. La partie gauche est aplatie et effilée à son extrémité. Le foie est de couleur rouge brunâtre, de consistance ferme. Il est constitué d'un parenchyme friable mais qui est rendu résistant par la présence d'une capsule fibreuse qui l'entoure (la capsule de Glisson).

Le foie est situé dans l'étage sus-mésocolique. Il occupe l'hypochondre droit, une grande partie de la région épigastrique et il déborde sous l'hypochondre gauche. Le foie est presque entièrement situé sous les côtes. Il reçoit par la veine porte du sang veineux venant du tube digestif. Ce sang est épuré dans le foie et retourne au système cave inférieur par les veines sus-hépatiques.



### **3/- Physiologie du foie :**

Le foie est l'organe central du métabolisme humain. C'est également la plus grosse glande du corps (il pèse 1400 g). L'une de ses principales fonctions est la digestion par production de la bile, un liquide alcalin vert. Ce liquide circule de la veine hépatique centrale vers la veine porte, puis vers la vésicule biliaire où il est stocké avant d'être secrété dans le duodénum. Autre fonction importante du foie : l'absorption du glucose et le stockage des glucides sous forme de glycogène en vue de leur utilisation ultérieure par l'organisme. En outre, il assure le traitement des graisses et des acides aminés, le stockage des vitamines, la synthèse des facteurs de la coagulation et la détoxification de nombreux médicaments. La quasi-totalité de ces fonctions sont assurées par un type de cellules appelées hépatocytes, ou plus simplement cellules hépatiques.

### **4/- Physiopathologie du foie**

Le foie peut être atteint par de nombreuses affections qui se traduisent toutes par un certain nombre de symptômes communs, plus ou moins marqués. Ce sont la douleur, l'ictère ou jaunisse, le gros foie ou hépatomégalie, l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique. Les affections hépatiques les plus courantes sont les hépatites toxiques ou infectieuses, les abcès du foie, les affections parasitaires, les cirrhoses, les stéatoses, l'obstruction des voies biliaires et le cancer du foie.

Aussi, le foie peut subir les effets d'une insuffisance cardiaque (foie cardiaque), d'une lésion vasculaire d'une maladie générale ou de la grossesse.

*Première partie :*  
*bibliographie*

# L'hépatite

## 1/ Définition :

L'hépatite (hepat du grec hepar, hepato : foie et ite du grec : itis, itidis : suffixe qui désigne l'inflammation) désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie. Les formes les plus connues étant les formes virales (notées de A à G) et alcoolique. Mais l'hépatite peut aussi être due à certains médicaments ou à un trouble du système immunitaire de l'organisme.

L'hépatite est dite aiguë lors du contact de l'organisme avec le virus et chronique lorsqu'elle persiste au-delà de 6 mois après le début de l'infection. L'hépatite peut évoluer ou non vers une forme grave ou fulminante, une cirrhose ou un cancer. Une hépatite grave peut mener à la destruction du foie et, sauf transplantation hépatique, à la mort.

La grande majorité des hépatites est asymptomatique c'est-à-dire ne présente aucun symptôme. Cependant, il existe des symptômes qui ne sont pas spécifiques tels que la fatigue, les nausées, la fièvre, la perte d'appétit, les maux de tête, les urines foncées et les douleurs ostéoarticulaires. La jaunisse (ictère) est caractéristique de cette maladie mais elle n'est pas spécifique.

Les hépatites ont plusieurs origines, les différents groupes de personnes à risque sont:

- Les voyageurs (hépatites A, B et C), lors de comportements à risque tels que consommation d'aliments et d'eau contaminés et lors de rapports sexuels non protégés.
- Les toxicomanes (hépatites B, C et D) lors d'utilisation d'aiguilles souillées.
- Les personnes immunodéprimées (sidéens,...)
- Les alcooliques
- Les personnels de santé
- Les polytransfusés
- Les hémodialysés
- Les personnes ayant des comportements sexuels à risque (non protégés, par exemple).

L'hépatite peut être de causes multiples, notamment virales, et revêtir des formes différentes :

- La chronicité :

Le terme de chronique a rapport avec le temps. Ainsi, l'hépatite chronique s'inscrit dans la durée, précisément lorsque le virus persiste dans l'organisme après la phase aiguë (c'est-à-dire plus de 6 mois).

Des hépatites virales, seules les hépatites A et E n'évoluent jamais vers la chronicité. En revanche, les hépatites B, C, et dans une moindre mesure la D (en surinfection avec la B), peuvent devenir chroniques et évoluer vers des formes plus graves (cirrhose ou cancer du foie). Les virus des hépatites B et C sont les principales causes d'hépatites chroniques. Pendant la phase aiguë, il arrive que le virus soit éliminé définitivement de l'organisme, c'est la guérison spontanée. Mais malheureusement, dans 80 % des cas pour le VHC et dans 10 % pour le VHB, ces virus réussissent à "faire leur trou". Ainsi, au fil du temps, l'hépatite s'installe et devient chronique. Le virus persiste dans l'organisme et peut provoquer des lésions hépatiques.

○ L'hépatite chronique plus ou moins active :

Le virus infecte les cellules du foie, les hépatocytes, que le système immunitaire reconnaît et détruit. Plus le nombre de cellules touchées est important, plus les tissus du foie sont endommagés et plus l'hépatite est active. L'inflammation chronique du foie pendant des années, voire des décennies, peut déboucher sur une fibrose et une cirrhose.

En effet, dans certains cas, l'hépatite chronique peut évoluer vers la cirrhose, avec alors, un risque plus rare de cancer primitif du foie.

○ La fibrose :

Elle découle de la réparation, par le foie lui-même, de ses tissus, qui prennent alors un aspect fibreux, d'où ce nom de fibrose. La fibrose débute lorsque " le tissu fibreux s'étend et que la réparation tissulaire laisse la place à une cicatrisation excessive ".

○ La cirrhose :

Elle concerne statistiquement 15 à 20 % des patients atteints d'une hépatite C chronique active ; 80 à 85 % donc, n'évolueront pas vers la cirrhose. Une fois constituée, la fibrose, peut au fil du temps s'aggraver et aboutir à la cirrhose. " La cirrhose est une mutilation et une désorganisation architecturale des lobules hépatiques ", avec des nodules de régénération entourés de fibrose. Les symptômes principaux en sont l'asthénie (fatigue), et des signes liés à des complications : l'amaigrissement, l'ascite et œdèmes (rétention d'eau), les hémorragies digestives et l'insuffisance hépatique. L'ensemble de ces complications peut mener au décès en l'absence d'une prévention efficace.

Les hépatites chroniques médicamenteuses peuvent également produire des cirrhoses.

○ Le cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire :

En cas de cirrhose constituée, 20 % des patients atteints d'hépatite C chronique active risquent d'évoluer vers un carcinome hépatocellulaire ou tumeur du foie. Le cancer primitif du foie prend son origine dans le foie, par opposition aux métastases hépatiques d'un cancer initialement extra-hépatique.

○ L'hépatite fulminante virale ou non-virale :

C'est la forme gravissime de l'hépatite aiguë, non seulement par ses complications cliniques mais aussi par son caractère d'urgence. L'insuffisance hépatique qui en résulte entraîne une encéphalopathie aboutissant au coma et, éventuellement, au décès. Si le foie est entièrement détruit, une transplantation hépatique est nécessaire en urgence.

Les hépatites virales sont les principales responsables de ces hépatites fulminantes, même si l'on ne peut identifier la cause de 40 % d'entre elles.

## **2/ Types de l'hépatite**

- \* Hépatite virale ;
- \* Hépatite alcoolique ;
- \* Hépatite médicamenteuse ;
- \* Hépatite toxique ;
- \* Hépatite auto-immune ;
- \* Hépatite due aux troubles métaboliques ;
- \* Hépatite choléstatique ;
- \* Hépatite due à la déficience en alpha 1-antitrypsine
- \* Stéatohépatite non-alcoolique

# Chapitre I : l'hépatite virale

## ➤ Définition:

Les hépatites virales regroupent les infections provoquées par des virus se développant aux dépens du tissu hépatique. Les virus, une fois inoculés à l'organisme, infectent alors préférentiellement les cellules du foie aussi appelées hépatocytes. Les cellules infectées se voient alors obligées de participer au métabolisme viral, à savoir fabriquer sans fin des copies du virus en question. L'hépatocyte, gonflé par une production non régulée de virus, finit par exploser, caractérisant ainsi la cytolysse hépatique, avec les perturbations de bilan hépatique habituelles.

Bien que les hépatites A, B et C soient toutes regroupées sous le terme d'hépatite infectieuse (parce qu'elles causent toutes trois des lésions du foie) les virus sont bien différents, ainsi que leurs modalités de transmission, la gravité de la maladie et son potentiel évolutif.

Les virus des hépatites n'ont été isolés que tardivement à la fin du XX<sup>e</sup> siècle. On décrit les cinq hépatites virales suivantes : **A, B, C, D** et **E**. L'existence des virus F et G est encore largement hypothétique et la liste n'est pas encore close.

## ➤ Historique

L'hépatite virale est une maladie de l'antiquité. La jaunisse épidémique est mentionnée dans le Talmud et Hippocrate a fait la première description de la maladie au IV<sup>e</sup> siècle avant J.C. Des épidémies de jaunisse ont ravagé les populations au cours du moyen âge et la jaunisse, en temps de guerre, était un important fléau responsable d'une grande morbidité en Europe. Cependant, la nature infectieuse de la maladie n'a été reconnue qu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. La première description de l'hépatite B date de 1885 quand Lurman, un officier de santé publique à Brême en Allemagne, a fait un rapport détaillé sur une épidémie de jaunisse qui est apparue dans le personnel d'une compagnie, vacciné contre la variole, avec un vaccin produit à partir de sérum humain. Ce rapport est remarquable car il indique clairement l'exposition parentérale comme le mode vraisemblable de transmission.

Dans la première moitié de XX<sup>e</sup> siècle, des études épidémiologiques ont identifié plusieurs groupes à risque pour une forme d'hépatite d'incubation longue, chez les patients vus dans les services de maladies vénériennes ou de tuberculose et chez les personnes ayant reçu des transfusions sanguines ou du sérum provenant de malades. Des efforts pour identifier l'agent causal avaient alors échoué.

Etant donné l'importance de l'hépatite dans l'armée, des études de transmission avaient été effectuées chez des volontaires, à la fin des années 1930 et avaient activement poursuivies au cours de la seconde guerre mondiale. Ces études ont fourni les premières informations sur l'infectivité, le mode de transmission et les propriétés des agents responsables de l'hépatite; elles ont suggéré la nature virale de la maladie et ont indiqué que deux agents distincts, sans immunité croisée, étaient responsables pour les épidémies dans l'armée. Mac Galloway a introduit la terminologie maintenant classique du virus de l'hépatite A (VHA) et du virus de l'hépatite B (VHB), il a été démontré que les fèces étaient responsables de l'hépatite A (hépatite infectieuse), par voie orale ; la période d'incubation était de 15 à 30 jours. Le sérum de la phase aiguë était capable d'induire l'hépatite B (hépatite sérique), après plusieurs mois lorsqu'il était administré par voie parentérale mais non par voie orale. Cette observation a conduit à la conclusion que l'hépatite A avait une période d'incubation courte et était transmise par voie féco-orale alors que l'hépatite B avait une incubation longue et était transmise par voie percutanée.

Des études de transmission aux volontaires ont été développées par Krugman et ses collaborateurs à la fin des années 1950 et au début des années 1960 : ils utilisèrent alors pour la première fois le dosage de transaminases sériques pour reconnaître l'hépatite anictérique. Leurs études ont grandement contribué à notre compréhension des caractéristiques des deux hépatites virales (identifiées par Krugman comme la souche MS1 responsable de l'hépatite A et la souche MS2 responsable de l'hépatite B). Les principaux résultats de leurs études étaient la démonstration que l'hépatite B pouvait être transmise par des voies non parentérales, conduisant au développement des mesures de prévention, telle que la démonstration de la protection contre l'hépatite B par l'inoculation de VHB inactivé par la chaleur.

Quand la découverte majeure est survenue, le terrain était déjà préparé. La découverte de l'antigène Australia, maintenant appelé antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) par Blumberg et ses associés au milieu des années 1960, et la mise en évidence par Prince et Coll. de son association spécifique avec l'hépatite B, représentent le début de l'ère contemporaine dans le domaine de l'hépatite. Une recherche intensive a conduit rapidement à l'identification de la particule virale complète, à la mise en évidence de la complexité de son antigénicité et à son potentiel oncogénique, au clonage et au séquençage de son génome ADN et plus tard au développement d'un vaccin efficace et fiable.

La recherche sur l'hépatite B constitue le début d'un domaine inattendu. En 1977, une discordance dans l'étude par l'immunofluorescence des antigènes du VHB dans le foie a conduit Rizzetto et ses collaborateurs à la découverte de l'antigène delta qui par la suite a été

rapporté à nouveau virus à ARN, appelé le virus de l'hépatite delta (VHD). L'infection par ce nouvel agent nécessite la présence de virus de l'hépatite B. Le VHD a des propriétés voisines de celles des ARN infectieux des plantes supérieures plutôt que celle de virus à ARN.

Les leçons tirées de la recherche sur l'hépatite B ont également aidé pour la découverte du VHA. Grâce à des techniques d'immunohistologie avec microscopie électronique, déjà appliquées à la détection de l'antigène de capsid de VHB, Feinstone et Coll. identifièrent le VHA en 1973, à l'intérieur d'immunocomplexes obtenus à partir des fèces. Ces immunocomplexes réagissaient avec du sérum d'un patient convalescent d'une hépatite A. La forte immunogénicité de l'antigène exprimé par le VHA a permis le développement de tests diagnostiques spécifiques. L'utilisation de ces tests s'est généralisée au cours de la seconde moitié des années 1970, complétant les tests diagnostiques du VHB dans le diagnostic différentiel de l'hépatite virale.

### *Le présent*

Comme cela arrive souvent en médecine, le succès de la recherche scientifique conduisit à de nouveaux problèmes encore plus complexes.

Quand les tests sérologiques de l'hépatite A et de l'hépatite B furent disponibles, il apparut que ces deux virus n'expliquaient pas toutes les hépatites virales puisque de nombreux patients n'avaient pas les marqueurs pour ces deux virus. Ainsi, apparut le concept d'un autre agent responsable d'un autre type d'hépatite virale. Elle fut appelée hépatite non A-non B pour souligner le fait qu'il s'agissait d'un diagnostic d'exclusion sans critère spécifique.

L'ampleur du problème fut essentiellement mise en évidence dans le domaine de la transfusion sanguine. Dans une période d'augmentation considérable des applications de la transfusion sanguine, l'incidence de l'hépatite était de l'ordre de 5 à 10 p.100 chez les receveurs malgré le contrôle pratiquement complet de l'hépatite B.

Encouragées par les découvertes récentes sur le VHB et le VHA, plusieurs équipes s'engagèrent dans la recherche sur l'hépatite non A-non B. Cependant, jusqu'à récemment, ces efforts pour identifier le ou les agents étiologiques de l'hépatite non A-non B échouèrent. Toutefois, les observations épidémiologiques et cliniques apportèrent des informations cruciales sur les différents aspects de la transmission et de la pathologie de l'hépatite non A-non B post-transfusionnelle. Il devint clair que l'infection pouvait survenir sporadiquement en l'absence de contact avec le sang, qu'une proportion de 1 à 2 p.100 des sujets étaient porteurs du virus, que l'hépatite non A-non B avait une propension particulière à évoluer vers la chronicité. Une prévention de l'hépatite non A-non B post transfusionnelle fut efficacement

développé grâce à des marqueurs indirects. On prit alors conscience qu'une autre forme d'hépatite non A-non B de type épidémique, ressemblant à l'hépatite A, car survenant sous la forme de grandes épidémies, était transmise par voie féco-orale et n'entraînait pas de forme chronique.

La découverte de virus responsable de l'hépatite non A-non B de type parentéral fut le résultat d'un travail de recherche long et méticuleux avec l'utilisation de techniques sophistiquées de biologie moléculaire. Plusieurs milliers de clones d'ADN complémentaire, obtenus grâce à du sérum contenant l'agent viral furent systématiquement analysés. Houghton et ses collaborateurs identifièrent ainsi un clone correspondant à une partie d'un génome viral. Les résultats préliminaires indiquèrent que le virus non A-non B avait un génome ARN d'environ 10 000 nucléotides, voisin de celui des flavivirus. Ce nouveau virus fut appelé virus de l'hépatite C (VHC), un test diagnostique fut rapidement développé.

Ainsi à la fin des années 1980, 5 virus responsables d'hépatite avaient été identifiés. Trois d'entre eux (VHA, VHB et VHD) étaient complètement caractérisés. La caractérisation de quatrième virus (VHC) était en cours. L'identification de cinquième virus responsable de l'hépatite non A-non B épidémique, désigne virus de l'hépatite E (VHE), allait rapidement se faire.

Actuellement, il ne peut être déterminé avec certitude si ces 5 virus sont responsables de la totalité des hépatites virales. Cependant, ils expliquent la grande majorité des cas, dont l'étiologie était encore inconnue il y a un quart de siècle.

### ➤ Infections à transmission entérale: Hépatites A et E

Deux virus hépatotropes, le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE) présentent une transmission orofécale. Ils ne sont jamais responsables d'hépatites chroniques mais peuvent induire des affections aiguës et même, dans un petit nombre de cas, des hépatites fulminantes. Certains paramètres ont été identifiés comme des facteurs aggravants, tels que l'âge pour l'hépatite A ou la grossesse pour l'hépatite E.

La dissémination de ces deux virus dépend grandement des conditions d'hygiène ce qui conditionne la définition des groupes à risques et explique la distribution des zones d'endémicité.

## ***1. L'hépatite A***

### **➤ Virus de l'hépatite A**

Le virus de l'hépatite A (VHA) est classé dans le genre *hepatovirus* ou *heparnavirus* de la famille des *Picornaviride*. Ce virus non enveloppé, de 21 à 32 nm de diamètre, présente une capsidie à structure icosaédrique dépourvue de lipides ou de glycoprotéines. Le génome est un ARN simple brin de polarité positive d'une taille d'environ 7,5 kilobases (kb). Le VHA se réplique dans le cytoplasme des hépatocytes où l'antigène viral apparaît 1 à 2 semaines après inoculation et persiste jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine. Les virions synthétisés sont entraînés vers l'intestin par la bile et dans la circulation générale par le sang des sinusoides hépatiques et des veines centrolobulaires.

Les souches virales d'origine humaine diffèrent par les séquences nucléotidiques de leur génome, comme il a été montré en utilisant l'analyse PCR (polymerase chain reaction) pour déterminer la séquence partielle de certaines régions du VHA. Trois génotypes ont pu être différenciés. Néanmoins, les différentes souches conservent le même site immunodominant, de nature conformationnelle, porté par les protéines de capsidie. Ceci explique qu'une seule souche vaccinnante puisse protéger contre toutes les souches connues actuellement chez l'homme.

### **➤ Mode de diffusion**

Le VHA utilise principalement la voie orale pour pénétrer dans l'organisme humain. Il traverse l'estomac sans dommage, est absorbé dans l'intestin grêle, et gagne le foie par la veine porte. Il n'y a actuellement pas d'arguments pour admettre une répllication oropharyngée ou intestinale de ce virus, qui se multiplie dans le foie avant de rejoindre l'intestin. L'excrétion fécale débute au cours de la 2<sup>ème</sup> semaine de l'incubation, augmente ensuite jusqu'à l'apparition des premiers symptômes (phase des prodromes), puis décroît rapidement après le développement de l'ictère. Elle atteint 10<sup>8</sup> doses infectieuses/g de selles durant la phase silencieuse et non spécifique de la maladie.

De même, les sujets infectés asymptomatiques excrètent également des virions et jouent donc un rôle important dans la diffusion de VHA. L'ARN viral peut être détecté jusqu'à 2 semaines après le début de l'ictère au cours d'hépatites patentes, lors des rechutes d'hépatites à rebonds et pendant plusieurs mois chez des prématurés infectés asymptomatiques. Une excrétion chronique du VHA infectieux n'a cependant jamais été observée chez l'adulte.

Le virus peut être détecté dans le sang au cours de la semaine des prodromes et la quantité de virions circulants a été estimée à 10<sup>3</sup> doses infectieuses/ml. La présence de l'ARN viral est

Chine. La transmission interhumaine (contact direct de personne à personne) est également rare.

La transmission parentérale est possible puisqu'il existe une virémie transitoire pendant la phase prodromique mais elle est exceptionnelle. Une transmission nosocomiale chez les hémodialysés a également été évoquée.

Une des caractéristiques principales du VHE par rapport aux autres virus hépatotropes est la possibilité de transmission de l'animal à l'homme. L'existence probable d'un réservoir animal est connue depuis plus de 10 ans. Des anticorps dirigés contre le VHE ont été mis en évidence chez de nombreuses espèces animales sauvages ou domestiques (singes, rats, chiens, vaches, cochons, moutons, chèvres, poulets). La transmission du VHE après ingestion de viande de cerf ou de sanglier cru ou mal cuite a récemment été démontrée, y compris en France.

#### ➤ **La pathogenèse**

La pathogenèse de l'infection est imparfaitement connue. Absorbé par voie digestive, le VHE se répliquerait dans un site primaire, probablement intestinal puis gagnerait le foie par la veine porte. Il se réplique alors dans le cytoplasme des hépatocytes et probablement des cellules épithéliales biliaires. Les virions sont ensuite rejetés dans les canalicules biliaires et éliminés dans les selles. Cette excrétion fécale débute 4 à 6 jours avant l'apparition de l'ictère, diminue rapidement, puis disparaît en 2 à 3 semaines. Une virémie peut être mise en évidence dès le début des symptômes et persiste quelques jours après.

La cytolysse hépatique traduirait la réponse immunitaire cytotoxique de l'hôte et non un effet direct viral. En effet, la virémie précède de plusieurs jours les manifestations biochimiques et histopathologiques.

#### ➤ **Signes et symptômes**

Les formes asymptomatiques sont probablement fréquentes et estimées à près de la moitié des cas. Les formes symptomatiques ressemblent beaucoup à celle de l'hépatite A. Après une incubation de 15 à 50 jours, les prodromes associent de façon inconstante, une asthénie fébrile et des troubles digestifs pendant 3 à 7 jours. Le syndrome ictérique ne diffère pas de celui que l'on observe dans les autres hépatites virales et régresse au bout de 1 à 2 semaines. Les manifestations extrahépatiques et les rechutes sont exceptionnelles.

Les formes fulminantes sont plus nombreuses que dans l'hépatite A. Le taux de mortalité chez les adultes est de 1 à 3 %, soit 10 fois celui de l'hépatite A. Il atteint même 20 % chez la femme enceinte pour des raisons encore largement inexplicées.

Aucune forme chronique n'a été décrite en zone d'endémie.

### ➤ Infections à transmission parentérale: Hépatites B et D

Le mieux connu des virus hépatotropes est le virus de l'hépatite B (VHB), il peut s'intégrer au génome humain et est responsable d'affection chronique susceptible de provoquer une cirrhose et une dégénérescence en carcinome hépatocellulaire. Une co-infection ou une surinfection par le virus de l'hépatite D (VHD), virgule dont le pouvoir pathogène et la réplication nécessitent l'emprunt de la capsid du VHB, représente un facteur hautement aggravant du pronostic clinique.

#### **1. L'hépatite B**

L'hépatite B est une hépatite virale due à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et entraînant une inflammation du foie. C'est un problème majeur de santé à l'échelle mondiale et la forme la plus grave des hépatites virales. Elle est extrêmement infectieuse et se transmet par les rapports sexuels ou le contact avec du sang ou des liquides organiques infectés.

Quoique le VHB puisse infecter les personnes de tous âges, les jeunes adultes et les adolescents courent le plus grave risque. Le VHB attaque directement le foie, provoquant une maladie grave, des lésions hépatiques et dans certains cas la mort. Bien qu'il n'y ait pas de remède pour l'hépatite B, il existe un vaccin sûr et efficace pour prévenir la maladie.

#### ➤ **Le virus de l'hépatite B (VHB ou HBV)**

Il est très différent du virus de l'hépatite A, tant pour sa structure que par son pouvoir pathogène.

Il expose au risque d'hépatite fulminante, d'hépatite chronique active, de cirrhose et de cancer primitif du foie.

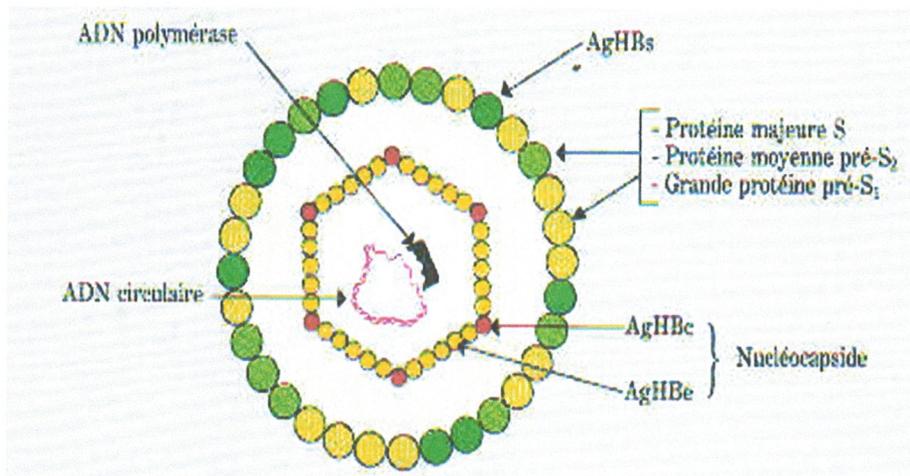
La période d'incubation varie de 45 à 180 jours, mais la moyenne est de 60 à 90 jours, la durée pouvant augmenter ou diminuer selon la gravité de l'infection.

#### Structure du virus

Il est classé parmi les *Hepadnaviridae* en raison de son tropisme hépatique et de la nature d'ADN de son génome.

Celui-ci est un ADN circulaire, bicaténaire, de petite taille, associé à une ADN polymérase ADN-dépendante. La capsid ou core qui contient le génome est faite d'antigène HBc (c pour capsid) ; elle a 27 nm de diamètre, elle est entourée d'une enveloppe non membranaire formée de lipides cellulaires et de protéine virale appelée antigène HBs (s pour surface).

En cas d'infection les synthèses virales produisent un excès d'antigènes HBs qui s'auto-assemblent en tubules et sphérules de 22 nm de diamètre et dépourvus de génome viral (ces enveloppes vides, dépourvues d'ADN ne sont pas infectieuses et entraînent une immunisation anti-HBs).



### Virus de l'hépatite B (particule de Dane)

L'antigène HBc, associé à la capsid, ne passe pas tel quel dans le sérum mais s'y trouve excrété sous une forme tronquée qui est l'antigène HBe.

Le virus infectant est comme toujours la particule virale complète, appelé particule de Dane (représente la particule infectieuse), de 42 nm de diamètre, où la nucléocapside est entourée d'antigène HBs. Les particules de Dane sont très minoritaires par rapport aux sphérules et tubules d'antigènes HBs en excès (108 versus 1013 particules/ml de sérum). Le virus est résistant (il résiste à l'éther, à une température de 56° C, pendant 30 minutes).

Pour pallier la petitesse du génome, les protéines virales sont codées dans des cadres de lecture partiellement chevauchants. Ce sont le gène S pour l'antigène HBs (subdivisé en préS1 préS2 et S), le gène C pour l'antigène HBc (subdivisé en préC et C) et pour l'antigène HBe, le gène P pour l'ADN polymérase virale et le gène X pour une protéine transactivatrice. Donc 4 gènes au total.

L'antigène HBs est le principal marqueur sérique d'infection. Il est présent dans le cytoplasme des hépatocytes. L'antigène HBc associé à la capsid ou core, présent dans le noyau, n'apparaît pas libre dans le sérum malgré sa présence dans les particules de Dane. C'est l'antigène HBe, le produit de sécrétion, tronqué, de l'antigène HBc qui apparaît dans le sérum, sa présence dans le sérum témoignant d'une infection active.

### ➤ **Mode de diffusion**

La contagiosité du virus de l'hépatite B est liée à sa présence dans la plupart des liquides biologiques des sujets infectés. On retrouve des quantités importantes de particules virales dans la circulation sanguine avec, chez un porteur chronique la présence de  $10^8$  à  $10^9$  virions par ml. Ceci souligne l'extrême infectivité du sérum lorsque l'infection virale est en phase de réplication, qu'il s'agisse d'une infection aiguë ou chronique. On retrouve aussi des quantités importantes de virions dans les sécrétions sexuelles avec environ  $10^7$  virions par ml. D'autre part, le virus se retrouve dans des proportions similaires dans la salive des patients infectés. On peut retrouver aussi de l'ADN viral dans les urines, le lait maternel et dans une moindre mesure dans les larmes, la sueur et les selles, ceci va donc influencer sur les modalités de transmission virale et indique que la voie sanguine n'est pas la seule à prendre en compte. Si l'on compare la contagiosité à celle d'autres virus comme le virus de l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience acquise (VIH), on s'aperçoit qu'en moyenne, on retrouve  $10^6$  particules virales par ml chez les patients infectés par le VHC et seulement une à deux particules pour les patients infectés par le VIH. Ceci va donc déterminer le risque de contamination accidentelle par piqûre souillée, qui est de l'ordre de 30 % pour le VHB, 3 % pour le VHC et 0,3 % pour le VIH. Le risque de contamination par voie sexuelle peut varier de 30 à 80 % pour le VHB et de 0,1 à 10 % pour le VIH.

Le virus de l'hépatite B est un virus relativement résistant: il résiste pendant 10 heures à  $60^\circ\text{C}$  et pendant 5 mn à  $100^\circ\text{C}$ . Après un tel traitement thermique, le pouvoir infectieux est supprimé alors que le pouvoir immunogène de l'antigène HBs est conservé.

Le virus de l'hépatite B est généralement résistant à l'éther, à l'alcool à  $90^\circ$  et à la congélation pendant plusieurs années. Le virus peut aussi persister dans le milieu extérieur et garder son pouvoir infectieux pendant plusieurs jours.

Pour la décontamination de matériel ou objets contaminés, on pourra utiliser un traitement thermique: la chaleur sèche en poupinelle pendant une heure à  $170^\circ\text{C}$  ou la chaleur humide en autoclave (15 mn à  $121^\circ\text{C}$  ou 20 mn à  $98^\circ\text{C}$ ) permet d'inactiver le pouvoir infectieux du virus. Des moyens chimiques peuvent être employés, comme l'utilisation d'eau de Javel à 10 % (hypochlorite de sodium) pendant 2 heures, de l'oxyde de bethilène à 5 % pendant 30 mn ou du glutaraldéhyde pendant 2 heures.

### ➤ **Pathogénie**

Le virus de l'hépatite B interfère d'abord avec les fonctions du foie en se répliquant dans les hépatocytes. Au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B, la réponse immunitaire hépatocellulaire est responsable à la fois des lésions hépatiques et de l'élimination du virus.

Bien que la réaction d'immunité naturelle ne joue pas un rôle important dans ces processus, la réponse immunitaire adaptée, en particulier celle des cellules T cytotoxiques spécifiques du virus (CTLs), contribue à la formation de la plupart des lésions hépatiques associées à l'infection par le VHB. En tuant les cellules infectées et en produisant des cytokines antivirales capables d'éliminer le virus de l'hépatite B des hépatocytes viables. Bien que l'atteinte hépatique soit initiée et réalisée par les CTLs, les cellules inflammatoires non spécifiques d'un antigène peuvent aggraver les lésions immunopathologiques induites par les CTL, et l'activation des plaquettes sur le site de l'infection peut faciliter l'accumulation des CTLs dans le foie.

### ✓ Infection aiguë

L'hépatite B aiguë est peu fréquente, elle se caractérise par un syndrome pré-ictérique (coloration jaune de la peau et des muqueuses par défaillance d'une enzyme hépatique). Elle survient après une période d'incubation de 2 à 3 mois. L'hépatite B aiguë se présente sous différentes formes :

- une forme asymptomatique ou anictérique : 70% des cas environ.
- une forme symptomatique : 30% des cas environ. Les sujets sont atteints d'ictère, ils ont les urines foncées, des selles normales ou décolorées... La maladie commence par une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs mal systématisées, le tout évoquant un état grippal ainsi que des troubles digestifs, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, l'ictère apparaît plus tard permettant d'affirmer le diagnostic. On note parfois un prurit comme dans toutes les formes d'hépatite dont il peut être le premier signe. La maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive.
- une forme fulminante: 1 à 2% des cas environ. Les patients présentent des taux de prothrombine <45% et des signes neurologiques d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90% des cas.

### ✓ Infection chronique

L'effet cytopathogène du virus lui-même est peu important. Les lésions hépatiques sont, en réalité, dues à un ensemble de réactions immunologiques à médiation principalement cellulaire. La destruction des hépatocytes par le système immunitaire conduit à la libération d'enzymes hépatiques, comme l'Alanine Amino Transférase (ALAT) et l'Aspartate Amino Transférase (ASAT). L'augmentation des taux de transaminases sériques est donc facilement détectable et signe une cytolysé hépatique importante. Dans le cas d'une hépatite chronique

active, la réaction immunologique est dirigée contre les hépatocytes où a lieu la réplication virale et qui expriment à leur surface les antigènes HBc et HBe. L'absence d'efficacité absolue des thymocytes cytotoxiques peut être liée :

- soit à une action déficiente des lymphocytes T helpers spécifiques de l'antigène HBc.
- soit à une expression trop faible des molécules du CMH de classe I.
- soit à une expression membranaire insuffisante de l'antigène HBc car masqué par les anticorps anti-HBc.

L'infection chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois après la contamination virale. Elle est le plus souvent asymptomatique. Le plus courant des symptômes étant une asthénie, qui peut être due à de multiples causes. Ainsi, l'infection au VHB est très souvent découverte tardivement et de manière fortuite. Par exemple, lors d'un don du sang, d'une grossesse ou d'un bilan sanguin. Le portage chronique du VHB est confirmé par l'absence d'anticorps anti-HBc. L'hépatite chronique est caractérisée histologiquement par des lésions hépatiques associant nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose.

Le passage à la chronicité est inversement proportionnel à l'âge auquel survient l'infection. Ce risque est majeur quand l'infection survient avant l'âge de 5 ans (90% des enfants infectés avant l'âge d'un an, et 30% à 50% des enfants infectés entre un an et quatre ans, vont développer une infection chronique).

Classiquement, une infection chronique par le VHB sauvage évolue en 3 phases successives.

#### **\*Première phase : multiplication intense du VHB**

Sur le plan de la sérologie, cette phase est caractérisée par la présence des marqueurs de réplication virale dans le sérum, à savoir ADN du virus et antigène HBe. Cette phase dure de une à plusieurs années.

#### **\*Deuxième phase : phase dite de séroconversion HBe**

C'est la phase au cours de laquelle la réponse immunitaire s'intensifie. Il y a diminution, puis disparition dans le sérum des marqueurs de réplication virale, d'abord l'ADN puis l'antigène HBe. L'activité de la maladie hépatique est à ce moment très forte et peut conduire à des lésions sévères : fibrose extensive, voire cirrhose.

#### **\*Troisième phase :**

Elle ne survient pas dans tous les cas. Elle est caractérisée par l'absence des marqueurs de réplication et la présence de l'anticorps anti-HBe. Toutefois, bien que l'ADN ne soit plus détectable dans le sérum par les techniques d'hybridation classiques, il persiste une faible multiplication détectable par PCR. Durant cette phase, l'activité de la maladie hépatique est

faible, voire nulle. Mais, il peut se reproduire une réactivation pendant cette phase.

Ces 3 phases ont en commun la présence de l'antigène HBs dans le sérum.

### ✓ Évolution

#### - Évolution vers la cirrhose

La cirrhose représente environ 20 % des évolutions naturelles des hépatites chroniques. Une forte consommation d'alcool, supérieure à 20 grammes par jour pour les femmes et supérieure à 30 grammes par jour pour les hommes, est un facteur de risque important dans le développement d'une cirrhose.

#### - Évolution vers l'hépatocarcinome

Le virus de l'hépatite B est un puissant carcinogène. Le risque de développer un hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les porteurs du virus de l'hépatite B. Après vaccination contre le VHB, il a été démontré une diminution de la fréquence d'apparition de carcinomes hépatocellulaires.

Plusieurs mécanismes, directs et indirects, ont été suggérés pour l'induction de l'hépatocarcinogénèse par le VHB. Les mécanismes indirects incluent les lésions, comme la nécro-inflammation et la fibrose, induites par une infection du foie par le VHB.

Le génome du VHB ne renferme pas d'oncogène. L'intégration du génome viral peut parfois activer l'expression d'oncogènes cellulaires contrôlant la multiplication cellulaire, par mutagenèse insertionnelle. Dans des tumeurs hépatiques associées au VHB, l'activation de certains facteurs de croissance a pu être montrée. La dérégulation de facteurs suppresseurs de tumeurs a aussi été mise en évidence dans certains cas.

## **2. L'hépatite D**

L'Hépatite D est une maladie provoquée par un petit virus à ARN circulaire (virus de l'hépatite delta ou virus de l'hépatite D, HDV). Le HDV est considéré comme un sous virus satellite, car il ne peut se propager qu'en présence d'un autre virus, le virus de l'hépatite B (HBV). La transmission du HDV peut se produire soit par le biais d'une infection simultanée par le HBV (co-infection) soit par infection d'une personne déjà porteuse du virus de l'hépatite B (surinfection). Qu'il s'agisse d'une co-infection ou d'une surinfection le HDV est responsable de complications plus graves qu'en cas d'infection par le VHB seul. Parmi ces complications on cite une probabilité plus élevée de développer une insuffisance hépatique dans les infections aiguës et un risque accru de développer un cancer du foie dans les

infections chroniques. En combinaison avec le virus de l'hépatite B, l'hépatite D est responsable du plus haut taux de mortalité de toutes les hépatites virales soit 20%.

#### ➤ **Le virus de l'hépatite D**

Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un pseudo-virus à ARN découvert en 1977 (Rizzetto et coll.) et tout à fait unique dans le monde animal. Dans un premier temps, l'antigène delta, mis en évidence dans le noyau d'hépatocytes de malades atteints d'hépatite chronique B, avait été considéré comme un nouvel antigène du virus de l'hépatite B.

Le génome du HDV se présente sous la forme d'un simple brin d'ARN circulaire et fermé, enroulé dans le sens négatif. En raison d'une séquence de nucléotides qui est à 70% auto-complémentaire, le génome du HDV forme une structure d'ARN partiellement à double brin qui est décrit comme une structure en bâtonnet. Avec un génome d'environ 1700 nucléotides, le HDV est le plus petit "virus" connu capable d'infecter des animaux.

La réplication du VHD débute par l'adhérence et la pénétration du virion dans l'hépatocyte et comporte trois étapes successives. Il s'agit d'un mécanisme de réplication extrêmement fin puisqu'il permet dans un premier temps d'amplifier la réplication virale dans la cellule infectée sans qu'il y ait excrétion de l'ARN viral et dans un deuxième temps de ralentir la réplication virale, probablement pour favoriser la survie de la cellule infectée, tout en permettant l'excrétion des virus néoformés dans la cellule infectée. Le VHD a une réplication autonome, sans intervention d'aucun facteur du VHB (à l'opposé des ARN et virus satellites qui utilisent les enzymes de réplication de leurs virus auxiliaires, le VHD se réplique sans aucun facteur de VHB, dont le rôle se limite à fournir une enveloppe à son génome).

Mais en l'absence d'infection concomitante par le VHB, génératrice d'enveloppe, l'ARN du VHD ne peut pas être excrété de la cellule.

#### ➤ **Modes de contamination**

Que ce soit en zone de forte ou de faible endémie, l'agent delta se transmet selon les mêmes voies que le VHB en raison de son association obligatoire avec ce dernier. La transmission par inoculation parentérale directe implique un risque d'infection delta post-transfusionnelle. Ce risque est actuellement négligeable avec les méthodes sensibles de détection de l'HBs Ag utilisées chez les donneurs de sang.

#### ➤ **Manifestations cliniques de la coinfection**

L'infection simultanée aiguë par le VHB et le VHD se présente habituellement comme une infection aiguë par le VHB seul. Parfois (25 % des cas), deux pics de transaminases sont observés mais ne semblent pas toujours en rapport avec une réplication séquentielle des 2 virus.

Dans les cas habituels, l'infection par le VHD guérit normalement, et l'agent disparaît obligatoirement puisque ce dernier ne peut se répliquer sans l'aide du VHB. Dans ces conditions, la réplication du virus s'éteint avec la disparition du virus B. Ainsi l'infection simultanée par le VHB et le VHD ne semble pas augmenter le risque de passage à la chronicité. En revanche, si l'hépatite B devient chronique, l'infection par l'agent delta peut durer tant que persiste le virus B.

Enfin la coinfection augmente le risque d'hépatite fulminante dont la prévalence peut atteindre 21 à 50 %. On explique ce phénomène par l'effet cumulatif des lésions hépatiques provoquées par les 2 virus.

### ➤ Infections à transmission parentérale: Hépatites C et G

La grande majorité des hépatites chroniques non B sont imputables à un flavivirus, le virus de l'hépatite C (VHC) identifié en 1989. Ce virus présente un taux très élevé de mutations, ce qui explique sa capacité à résister à l'élimination par le système immunitaire. D'autres virus hépato- tropes, ont été décrits récemment, en particulier un autre flavivirus appelé GBV-C ou virus de l'hépatite G (VHG). Le rôle pathogène de ce virus apparaît faible mais demande à être précisé car sa prévalence semble relativement importante d'après les données préliminaires obtenues chez les donneurs de sang.

#### **1. L'hépatite C**

L'hépatite C est une maladie infectieuse transmissible par le sang et due au virus de l'hépatite C (VHC ou HCV en anglais), qui s'attaque au foie. [L'infection se caractérise par une inflammation du foie (l'hépatite) qui est souvent asymptomatique, mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose (fibrose cicatricielle du foie) et un cancer du foie.

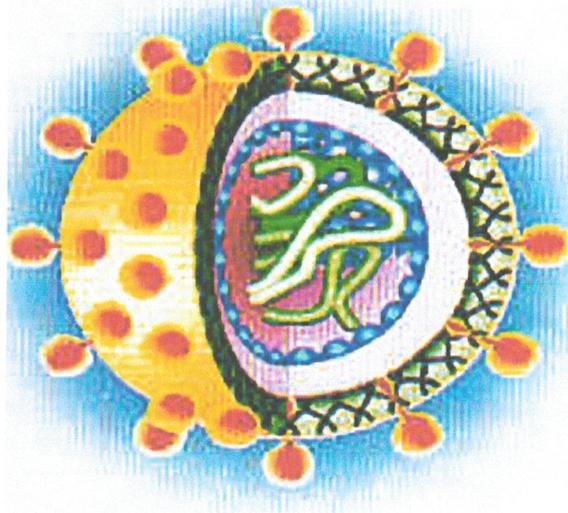
Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet par contact de sang à sang. Il n'existe aucun vaccin disponible contre l'hépatite C. Les symptômes de l'infection peuvent être contrôlés médicalement et, chez une certaine proportion des patients, le virus peut être rendu indétectable par l'administration de médicaments anti-viraux au long cours. Bien que la prise en charge médicale précoce soit utile, les personnes atteintes d'une infection par le VHC ne présentent souvent que des symptômes bénins et, par conséquent, ne sont pas demandeuses d'un traitement. On estime que 150 à 200 millions de personnes dans le monde sont infectées

par le virus de l'hépatite C essentiellement par la transfusion de sang qui n'a pas été soumis à un dépistage et la réutilisation d'aiguilles et de seringues non stériles.

### ➤ Virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des *Flaviviridae*. Les ressemblances que ce virus à ARN enveloppé présente avec les deux autres genres de la famille, flavivirus et pestivirus, l'ont fait désigner comme un nouveau genre, caractérisé par sa capacité à induire des infections chroniques.

Répertoriée parmi les hépatites non A, non B, l'hépatite C fut ensuite distinguée de l'hépatite E dont la transmission est essentiellement entéro-orale.



### Virus de l'hépatite C

L'identification de l'agent étiologique de l'hépatite C est relativement récente puisqu'elle date de 1989 (Choo et coll., 1989). Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus a été identifié par son génome, grâce à la biologie moléculaire, sans isolement de la particule virale elle-même.

C'est là le problème majeur que pose le VHC: malgré de nombreuses tentatives, il est toujours impossible de le cultiver de façon efficace *in vitro*. Le génome du VHC est monocaténaire.

C'est un brin positif d'ARN d'environ 9,5 kilobases. Il consiste en deux régions non codantes aux extrémités 5' et 3' qui entourent la partie codante représentant un cadre unique de lecture. Le VHC, comme tout virus à ARN, est soumis à une forte fréquence de mutations, supposées également réparties le long du génome. Ces mutations observées ne concernent toutefois que celles compatibles avec la survie du virus, localisées dans des séquences non responsables de fonctions vitales. Le pourcentage de mutations le plus élevé (20 à 40 %) est identifié dans la

région codant pour les deux protéines d'enveloppes E1 et surtout E2. La capacité de mutation du VHC chez un seul individu résulte en une distribution du génome en quasi espèces, c'est-à-dire en un certain nombre de virus de séquence identique accompagnés de virus contenant soit la séquence initiale, soit d'autres séquences très proches les unes des autres. Cette dérive se produit de façon séquentielle au cours de l'infection chez un même individu et chaque protéine correspondante peut induire une réponse immunitaire spécifique. Ainsi, les épitopes émergeant séquentiellement ne sont pas reconnus par les anticorps synthétisés vis à vis des épitopes précédents. C'est le mécanisme par lequel le virus échappe à la surveillance immunitaire et peut induire une infection chronique.

Actuellement, on distingue trois groupes génétiques majeurs pour le VHC et six sous-groupes, mais ceci ne représente que partiellement la réalité et il serait très important d'obtenir des classifications plus précises afin de parfaire les diagnostics existant actuellement.

#### ➤ **Mode de diffusion**

Le VHC peut se répliquer dans les cellules hépatiques mais aussi dans des cellules lymphoïdes telles les lymphocytes circulants B et T et les monocytes. Cette localisation du virus dans les cellules mononuclées du sang montre que cette population peut constituer le réservoir du virus dans les cas où la virémie est basse et même indétectable. Elle pourrait également être impliquée dans les différentes pathologies secondaires liées à l'infection chronique par le VHC.

En ce qui concerne les origines de la contamination, on admet qu'elle est due à une transfusion sanguine dans plus d'un tiers des cas (plus de 200 000 personnes) et dans 30 % des cas, à une expérience de toxicomanie intraveineuse.

Dans un tiers des cas on ne peut faire la preuve de l'origine de la contamination mais on suspecte dans de nombreuses circonstances, des contaminations occultes de type nosocomial liées à des injections, en l'absence de matériel à usage unique dans le passé, soins médicaux divers, acupuncture. Le rôle de la contamination sexuelle est de faible importance mais il existe, de même que la transmission verticale mère enfant, qui est également rare.

Celle-ci est facilitée en cas de co-infection VIH et d'hépatite chronique chez la mère, on estime que le risque de contamination entre partenaires sexuels ou de mère à l'enfant est inférieur à 3 % dans chaque cas. La distribution du virus en fonction de l'âge confirme ces données. En effet, en dehors des groupes à risque, il y a peu de séropositifs chez les sujets de moins de 30 ans et beaucoup chez les sujets de plus de 60 ans.

## ➤ Signes et symptômes

Le virus peut rester plusieurs années à l'état latent. Le patient est alors ce qu'on appelle un porteur sain, c'est-à-dire qu'il n'a aucun symptôme, mais peut transmettre la maladie. Le danger est que de nombreux patients sont infectés par le virus sans le savoir, et peuvent donc contaminer leurs proches. D'où l'importance du dépistage en cas de risque encouru.

Quand la maladie se déclare, elle peut avoir plusieurs conséquences : une cirrhose (affection chronique du foie). Le virus favorise également le cancer du foie (10% des cas).

Les premières études de charge virale chez onze porteurs asymptomatiques de l'hépatite C ont montré que la charge virale dans le plasma sanguin variait de 100/mL à 50 000 000/mL.

### ○ Hépatite C aiguë

Après la contamination et une phase d'incubation d'environ sept semaines survient la phase aiguë de l'infection.

La phase de l'hépatite C aiguë désigne la période allant du début de l'infection jusqu'au six premiers mois. Cette phase est asymptomatique (sans symptôme) dans 60 à 70% des cas.

Chez une minorité de patients on retrouve des symptômes non spécifiques, tels qu'une perte de l'appétit, un état de fatigue, des douleurs abdominales, un état pseudo grippal, un prurit ou un ictère. La durée des symptômes est, en règle, inférieure à 3 mois.

Le virus de l'hépatite C est habituellement détectable dans le sang une à trois semaines après le début de l'infection, et les anticorps contre le virus apparaissent généralement en moins de 3 à 12 semaines.

Au cours de cette phase :

- environ 20 à 30 % des personnes infectés éliminent spontanément le virus, comme en témoigne la normalisation des tests hépatiques (enzymes hépatiques), tels que l'Alanine amino transférase (ALAT) et l'Aspartate amino transférase (ASAT), ainsi que la disparition du plasma de l'ARN du VHC (phénomène connu sous le nom d'élimination *spontanée* du virus).
- environ 70 à 80 % des personnes infectés évoluent vers une hépatite C chronique, c'est-à-dire, une infection persistant plus de 6 mois.

Les formes gravissimes, dites « fulminantes », sont rarissimes.

### ○ Hépatite C chronique

L'hépatite C chronique est définie par une infection persistant depuis plus de six mois.

Cliniquement, cette maladie est souvent asymptomatique (sans symptômes) et est généralement de découverte fortuite.

L'évolution naturelle de l'hépatite chronique C varie considérablement d'une personne à l'autre. Pratiquement toutes les personnes infectées par le VHC présentent des signes

d'inflammation à la biopsie hépatique, toutefois, le taux de progression vers la cicatrisation des lésions du foie (fibrose) montre une grande variabilité selon les individus.

L'évolution sans traitement se fait :

- dans un tiers des cas vers une hépatite chronique modérément active ou très active qui peut aboutir à une cirrhose en 10 à 20 ans. Parmi ces cas, certains développeront un carcinome hépatocellulaire, ou cancer primitif du foie ;
- dans un autre tiers vers une hépatite chronique peu active qui peut soit ne pas évoluer, soit aboutir à une cirrhose après 30 ans ;
- Le reste des patients semblent avoir une fibrose qui progresse si lentement qu'ils ont peu de chance de développer une cirrhose dans le cours normal de leur vie.

L'évolution de l'infection dépend de facteurs aggravants tels que l'âge, le sexe (chez les hommes la progression de la maladie est plus rapide que chez les femmes), la consommation d'alcool, la stéatose hépatique, l'excès de poids, la co-infection par le VIH (associée à une nette augmentation du taux de progression de la maladie) et le type de virus (parmi les 6 génotypes identifiés).

Les symptômes évocateurs d'une maladie du foie sont généralement absents jusqu'à la cicatrisation des lésions hépatiques.

Toutefois, l'hépatite C est une maladie systémique et les patients peuvent présenter une grande variété de manifestations cliniques allant de l'absence totale de symptômes à une maladie avérée, jusqu'au développement d'une maladie hépatique avancée. Les signes et les symptômes associés à une hépatite C chronique, sont une fatigue, une perte de poids importante, un état pseudo-grippal, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, une fièvre peu élevée et intermittente, des démangeaisons, des troubles du sommeil, des douleurs abdominales (en particulier dans le quadrant supérieur droit), des troubles de l'appétit, des nausées, de la diarrhée, des troubles dyspeptiques, des troubles cognitifs, des troubles dépressifs, des maux de tête, et des sautes d'humeur.

Lorsque l'hépatite C chronique a atteint le stade de cirrhose, les signes et les symptômes qui peuvent apparaître sont généralement provoqués par une altération des fonctions hépatiques ou une augmentation de la pression dans la circulation sanguine intra-hépatique, une affection connue sous le nom d'hypertension portale. Les signes et les symptômes d'une possible cirrhose du foie sont l'ascite (accumulation de liquide dans la cavité péritonéale de l'abdomen), des ecchymoses et une tendance aux saignements, des douleurs osseuses, des varices oesophagiennes (dilatation des veines, en particulier à la jonction de l'estomac et de

l'œsophage), l'émission de selles graisseuses (stéatorrhée), un ictère, et un syndrome de déficience cognitive connu sous le nom d'encéphalopathie hépatique.

L'hépatite C chronique, davantage que d'autres formes d'hépatite, est souvent diagnostiquée en raison de manifestations extra-hépatiques associées à la présence du virus de l'hépatite C qui sont maintenant bien connues. Parmi ces manifestations on peut rencontrer une thyroïdite (inflammation de la thyroïde) avec hyperthyroïdie, une hypothyroïdie, une porphyrie cutanée tardive, une cryoglobulinémie (une forme de vascularite) et une glomérulonéphrite (inflammation des reins), en particulier une glomérulonéphrite membranoproliférative.

## **2. L'hépatite G**

Un virus de la même famille que le virus de l'hépatite C a été récemment identifié chez des sujets atteints d'hépatite postransfusionnelle. Ce virus est nommé virus de l'hépatite G (VHG) ou virus GBV-C. Le virus GBV-C fut identifié lors d'études sur la caractérisation d'un agent infectieux décrit par Deinhart et coll. (1967). Cet agent, dénommé GB, fut découvert par transmission expérimentale d'une hépatite à des singes marmousets à partir du sérum d'un patient ictérique dont les initiales étaient G.B. Des agents dénommés GBV-A et GBV-B ont été identifiés chez les singes infectés expérimentalement mais pas ou très rarement chez l'homme. Par contre, un agent similaire dénommé GBV-C fut, par la suite, mis en évidence chez l'homme. Parallèlement, Linnen et coll. (1996) ont découvert chez l'homme un agent dénommé virus de l'hépatite G (VHG).

L'analyse du génome de ces deux agents GBV-C et VHG indique qu'il s'agit de deux souches du même virus, et que celui-ci n'est pas un nouveau sous type du virus de l'hépatite C, mais appartient à la même famille.

### **➤ Virus de l'hépatite G**

Le virus de l'hépatite de type G est un virus à ARN simple brin de polarité positive. Il possède des gènes structuraux E1 et E2 et des gènes non structuraux

NS1 à NS5. Ce virus, proche du virus de l'hépatite C, appartient à la famille des flavivirus.

Toutefois, l'analyse génomique des différentes souches isolées montre que le gène core est absent ou incomplet. Ces caractéristiques plaident en faveur soit d'un virus peu infectieux du fait de son incapacité à produire des virus complets, soit en faveur d'un virus défectif qui se réplique en présence d'un virus proche comme le virus de l'hépatite C, soit enfin la possibilité que le virus de l'hépatite G soit un virus qui ne nécessite pas la présence d'une nucléocapside pour former une particule infectieuse.

### ➤ **Modes de transmission**

Le virus se transmet par le sang ou les produits sanguins infectés.

Le VHG/VGB-C peut se transmettre par le partage d'articles personnels contaminés et par d'autres comportements analogues (transmission parentérale). Il peut aussi être transmis par une mère à son nouveau-né lors de l'accouchement (transmission verticale) ou par diverses activités sexuelles.

### ➤ **Signes et symptômes**

Contrairement aux autres virus de l'hépatite, le VHG/VGB-C ne cause de symptômes dans pratiquement aucun cas.

### ➤ **Caractéristiques cliniques**

La proportion de personnes porteuses se situe entre 2 % et 5 %.

Cause des infections persistantes pouvant durer jusqu'à 9 ans chez 15 % à 30 % des adultes.

Les sujets infectés par le VHG/VGB-C sont souvent coinfectés par d'autres virus, comme le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Il n'y a guère de preuve que l'hépatite G cause de graves maladies du foie, quel que soit l'âge. Il se peut que le VHG/VGB-C ne soit pas un véritable virus de l'hépatite.

### ➤ Autres virus hépatotropes

Un virus dénommé virus de l'hépatite F a été identifié en Inde par Deka et coll.

(1994) chez des sujets atteints d'hépatite non-A, non-B de type épidémique.

Les résultats décrits par ces auteurs n'ont pas été confirmés, et il est peu vraisemblable que le virus décrit soit à l'origine des hépatites observées.

Toutefois, l'existence d'un virus non-A, non B responsable d'hépatites épidémiques semble probable puisqu'au moins une épidémie d'hépatites non-A, non-B observée dans les Iles Andaman (Inde) n'était pas due au virus de l'hépatite. Ces infections semblent toutefois très rares.

En plus des infections par le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus (CMV) et l'échovirus 25 qui peuvent être responsables d'ictère, certaines hépatites, en particulier des hépatites fulminantes de type non A, non-E, ont été associées à une infection par le parvovirus humain. De plus, il apparaît qu'environ 1/3 des patients atteints d'érythèmes infectieux résultant d'une infection par le parvovirus B19 ont des signes d'hépatite. Le parvovirus B 19 est présent chez 0,15 % des donneurs de sang. Si ces résultats récents sont confirmés, il sera peut-être envisagé, dans l'avenir, de faire le dépistage de ce virus chez les donneurs de sang.

### ➤ Epidémiologie

L'épidémiologie des hépatites virales doit être interprétée en fonction des modes de transmission du virus en cause. Pour un virus donné, le risque de transmission et donc la capacité de dissémination dans une population dépendent de facteurs intéressant le virus lui-même et ses relations avec l'hôte (infectivité, distribution dans l'organisme et mode d'excrétion dans le milieu extérieur) et de la prévalence des porteurs de virus dans la population considérée.

A la phase aiguë, les virus des hépatites ont une phase de virémie (sang contagieux pendant cette phase) plus ou moins longue: très courte pour le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite E (VHE) prolongée pour le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). Pour le VHB et encore plus pour le VHC, il existe un portage chronique de l'infection avec virémie. De ce fait, les virus ayant une phase de virémie longue ou prolongée (VHB, VHC et VHG) représentent un risque plus important de transmission par le sang que les autres, ce d'autant que la maladie est très souvent asymptomatique. Pour le VHB, cette remarque s'applique aussi pour les liquides biologiques autres que le sang (la salive, les sécrétions vaginales et le sperme).

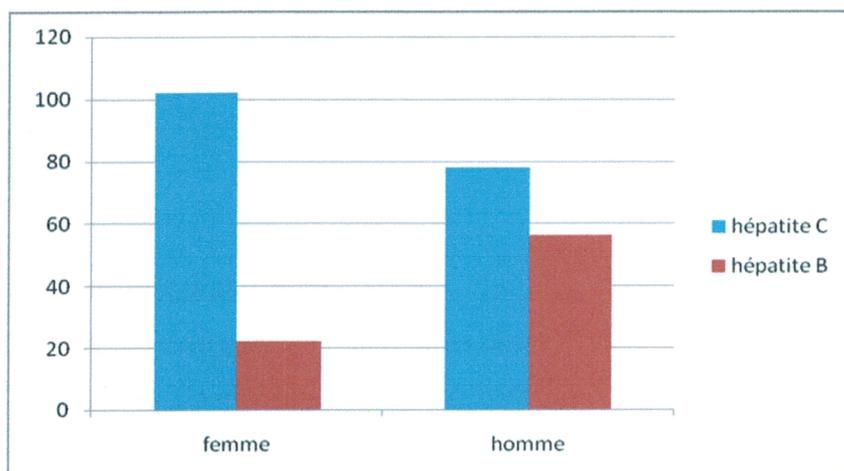
Pour le VHA, le virus est excrété dans les selles avec un maximum une semaine avant le début des symptômes et jusqu'à une semaine après le début de l'ictère. De ce fait le risque de transmission est limité dans le temps mais est plus élevé avant que la maladie ne soit reconnue.

**Statistiques obtenus à partir du service de gastrologie de CHU de Tlemcen pour l'année 2009 concernant les hépatites B et C:**

***Statistiques en fonction du sexe:***

	femme	Homme
hépatite C	102	78
hépatite B	22	56

***Transformation en histogramme:***



***Statistiques en fonction d'âge :***

âge	0_10	10_20	20_30	30_40	40_50	50_60	60_70	>70
hépatite C	1	2	16	28	54	19	27	17
hépatite B	0	4	5	19	25	20	4	1

# Chapitre II : les autres types d'hépatites

## ➤ *L'hépatite alcoolique:*

### 1/- Définition

Lésion du foie secondaire à une intoxication chronique par l'alcool. Cette variété d'hépatite est susceptible d'évoluer vers la destruction du tissu hépatique si l'intoxication se poursuit. Il s'agit d'une étape nécessaire à la cirrhose du foie. L'hépatite alcoolique isolée c'est-à-dire sans cirrhose est rare. Elle s'observe chez environ 1 à 3 % des personnes consommant de l'alcool de façon excessive (30 g d'alcool par jour pour une femme, 40 g pour un homme). À titre d'exemple un verre de vin à 10 degrés correspond à 10 g d'alcool. Généralement l'hépatite alcoolique est associée à une cirrhose du foie. Quand l'hépatite alcoolique ne s'accompagne pas d'une cirrhose du foie elle est quelquefois asymptomatique c'est-à-dire que le patient ne présente aucun symptôme.

Pour mieux comprendre cette affection il s'agit tout d'abord de distinguer l'hépatite alcoolique de forme majeure et celle de forme mineure.

#### ○ **L'hépatite alcoolique aiguë majeure : danger !**

Cette hépatite majeure est assez. Elle est due à une intoxication alcoolique massive et son évolution peut être gravissime : la toxicité indirecte de l'alcool peut endommager sérieusement, voire tuer les cellules du foie, entraînant éventuellement la mort de la personne. On diagnostique une forme grave d'hépatite alcoolique lorsque le patient présente des symptômes tels que la fièvre, des douleurs au niveau du foie, une jaunisse ou une hépatomégalie (augmentation du volume du foie, palpable sous le rebord costal droit).

#### ○ **L'hépatite alcoolique de forme mineure : une affection plutôt fréquente**

La prise d'alcool en quantité importante (il n'y a pas de doses définies, les réactions à l'alcool étant variables selon les individus) peut entraîner des hépatites chroniques plus ou moins émaillées d'épisodes aigus et aboutir à une cirrhose (maladie chronique et irréversible du foie). Il faut savoir d'ailleurs que l'alcoolisme est responsable d'environ 50 % des cirrhoses.

#### ○ **Conséquences sur la santé de l'hépatite alcoolique**

Les conséquences varient bien évidemment en fonction de la sévérité de la destruction du foie. Mais il faut retenir qu'une hépatite alcoolique peut entraîner la mort, rapidement ou après plusieurs années d'évolution cirrhotique.

## **2/- Symptômes**

- \*Anorexie (perte d'appétit) ;
- \*Amaigrissement important ;
- \*Douleurs de l'hypochondre droit (zone située en dessous des côtes à droite) parfois très violentes ;
- \*Asthénie (fatigue importante) ;
- \*Hyperthermie autour de 38 à 39 °C qui dure depuis plusieurs mois parfois ;
- \*Présence de vomissements contenant du sang.

## **3/- Les mécanismes**

Les mécanismes de l'hépatite alcoolique ne sont pas bien connus. L'atteinte hépatique peut-être en rapport avec la toxicité directe de l'acétaldéhyde qui est produit lors de la dégradation de l'alcool dans le foie. Elle peut-être aussi secondaire à une réaction du système immunitaire, comme en témoigne l'activité de certains globules blancs - polynucléaires neutrophiles, lymphocytes - au cours de cette complication. En effet de nombreux travaux démontrent que les mécanismes de l'hépatite alcoolique font intervenir des phénomènes inflammatoires.

## **4/- Anatomopathologie**

L'hépatite alcoolique comprend la stéatose macro-vésiculaire associée à une réponse inflammatoire diffuse à l'agression par l'alcool et à la nécrose (souvent focale) ; une cirrhose constituée peut aussi être présente.

Les corps (hyalins alcooliques) de Mallory sont composés d'inclusions intracytoplasmiques d'une protéine fibrillaire, présentes à l'intérieur des hépatocytes ballonnés ; ces cellules contiennent peu ou pas de graisse. A la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, les corps de Mallory apparaissent sous la forme de masses irrégulières de matériel rouge pourpre. Bien que caractéristiques de l'hépatite alcoolique, les corps de Mallory sont aussi retrouvés dans certains cas de maladie de Wilson, de cirrhose indienne infantile, de cirrhose succédant à un court-circuit chirurgical de l'intestin grêle et de carcinome hépato-cellulaire. Localement se développe un infiltrat polymorphe en réponse aux hépatocytes nécrotiques et contenant des corps de Mallory. Des lésions veineuses se développent également, telles qu'une importante fibrose entourant les veinules sus-hépatiques et appelée nécrose fibrosante hyaline ou fibrose centrale hyaline. Cette lésion peut provoquer une hypertension portale avant que la cirrhose ne soit constituée, et peut être le premier signe de cirrhose. La fibrose veineuse seule (comme cela se produit dans la maladie occlusive veineuse) peut conduire au développement d'une hypertension portale sans cirrhose manifeste.

L'hépatite alcoolique, avec son infiltration cellulaire inflammatoire diffuse et sa nécrose, est souvent considérée comme l'étape intermédiaire entre la stéatose hépatique et la cirrhose. L'accumulation hépatique de fer est observée chez les alcooliques ayant un foie normal, stéatosique ou cirrhotique, mais son incidence est < 10 %. Le fer est déposé dans les cellules du parenchyme et les cellules de Kupffer. Il n'y a pas de relation avec la quantité de fer contenue dans la boisson alcoolisée consommée ou l'ancienneté de l'alcoolisme. Les stocks de fer corporels ne sont pas augmentés de manière significative.

### ➤ *L'hépatite médicamenteuse et toxique*

#### **1/- Introduction**

Une atteinte hépatique peut suivre l'inhalation, l'ingestion ou l'administration parentérale d'un grand nombre d'agents pharmacologiques et chimique. Ceux-ci comprennent des toxines industrielles (par exemple, le tétrachlorure de carbone, le trichloréthylène et le phosphore jaune), les toxines thermostables octapeptides bicycliques de certaines espèces *Aminata* et *Galerina* (poison de champignons hépatotoxiques) et, plus communément, des agents pharmacologiques utilisés en thérapeutique médicale.

#### **2/- Mécanismes de toxicité**

Tous les patients présentant un ictère ou une altération des tests biochimiques hépatiques doivent être soigneusement questionnés sur l'exposition à des agents chimiques utilisés au travail ou à domicile et sur les médicaments de prescription médicale ou d'autoprescription. Les drogues hépatotoxiques peuvent léser le foie directement, par exemple via des radicaux libres ou via un intermédiaire métabolique, qui entraînent une peroxydation des membranes lipidiques causant une atteinte cellulaire hépatique. D'un autre côté, la drogue ou son métabolite peuvent déformer les membranes cellulaires ou d'autres molécules cellulaires, ou encore bloquer des voies métaboliques ou porter atteinte à l'intégrité cellulaire. De telles lésions, à leur tour, peuvent conduire à une nécrose des hépatocytes, à une atteinte des canaux biliaires produisant une cholestase ; ils peuvent inhiber les voies de mobilisation des lipides, inhiber la synthèse protéique ou atteindre l'oxydation mitochondriale des acides gras, ce qui entraîne une accumulation de graisse (stéatose).

#### **3/- Types d'hépatotoxicité**

Deux types majeurs d'hépatotoxicité chimique ont été reconnus :

- une toxicité directe ;
- une toxicité de type idiosyncrasique.

La plupart des drogues, qui sont insolubles dans l'eau, subissent une série d'étapes de transformations métaboliques, culminant en une forme hydrosoluble appropriée pour l'excrétion rénale ou biliaire. Ce processus débute avec une oxydation ou une méthylation initialement dues à la médiation des fonctions oxygénases du cytochrome P450 (réaction de phase I), suivies par la glucuronidation ou la sulfation (réaction de phase II) ou l'inactivation par le glutathion. La majorité de l'hépatotoxicité des drogues est due à un métabolite toxique de la phase I, mais la déplétion en glutathion, empêchant l'inactivation des composés miscibles par la glutathion S-transférase, peut aussi y contribuer.

Une *hépatite toxique directe* survient avec une régularité prévisible chez les individus exposés à des agents comme le tétrachlorure de carbone et le paracétamol et est dose-dépendante. La période de latence entre l'exposition et l'atteinte hépatique est habituellement courte (souvent quelques heures), bien que les manifestations cliniques puissent être retardées de 24 à 48 heures. Les agents entraînant une hépatite toxique sont généralement des poisons systémiques, sinon ils sont convertis dans le foie en métabolites toxiques. Les hépatotoxines directes produisent des anomalies morphologiques qui sont relativement caractéristiques et reproductibles pour chaque toxine. Par exemple, le tétrachlorure de carbone et le trichloréthylène produisent, de façon caractéristique, une nécrose centrolobulaire zonale, alors que le phosphore jaune entraîne typiquement des lésions périportales. Les octapeptides hépatotoxiques de l'amanite phalloïde produisent habituellement une nécrose hépatique massive. La dose létale de la toxine est d'environ 10 mg, soit la quantité d'un seul chapeau de ce champignon. La tétracycline, quand elle est administrée en intraveineux à des doses supérieures à 1,5 g/j conduit à une stéatose microviséculaire hépatique. L'atteinte hépatique, qui n'est souvent que l'une des facettes de la toxicité produite par les hépatotoxines directes, peut ne pas être reconnue avant l'apparition de l'ictère.

Dans *les réactions idiosyncrasiques médicamenteuses*, la survenue d'une hépatite est habituellement peu fréquente et imprévisible, non dose-dépendante, est pouvant survenir à tout moment pendant ou peu après l'exposition au produit. Des manifestations extrahépatiques d'hypersensibilité, comme un rash, des arthralgies, une fièvre, une leucocytose et une éosinophilie surviennent chez environ un quart des patients ayant des réactions médicamenteuses hépatiques idiosyncrasiques ; ces observations et l'imprévisibilité de ces réactions sont en faveur de l'hypothèse que cette catégorie de réactions médicamenteuses est d'origine immunologique. Cependant de récentes observations suggèrent que, dans la plupart des cas, même les réactions idiosyncrasiques représentent une hépatotoxicité directe, due aux métabolites du médicament et non au composé intact. Même le

prototype des réactions d'hépatotoxicité idiosyncrasique, l'hépatite à l'halothane ou à l'isoniazide, fréquemment associé à des manifestations d'hypersensibilité, est maintenant reconnu comme lié à des métabolites toxiques qui endommagent directement les cellules hépatiques. On pense actuellement que la plupart des réactions idiosyncrasiques résultent de différences dans la réactivité métabolique à des agents spécifiques ; la susceptibilité de l'hôte est due à la cinétique de la génération des métabolites toxiques qui diffèrent selon les individus. Parfois cependant, les caractéristiques cliniques d'une réaction allergique (éosinophilie tissulaire importante, auto-anticorps, etc.) sont difficiles à ignorer. Des modèles *in vitro*, dans lesquels la cytotoxicité lymphocytaire peut être démontrée contre des hépatocytes de lapin altérés par une incubation avec le médicament potentiellement toxique, ont été décrits. De plus, plusieurs exemples d'hépatotoxicité médicamenteuse sont associés à l'apparition d'auto-anticorps, incluant une classe d'anticorps contre les microsomes de rein et de foie, les anti-LKM2, dirigés contre une enzyme du cytochrome P450. De façon similaire, dans des cas sélectionnés, il a été montré qu'un médicament ou son métabolite pouvaient se lier à un composant cellulaire de la cellule hôte pour former une haptène ; la réponse immunitaire à ce «néo-antigène »est supposée jouer un rôle dans la pathogénie de l'atteinte hépatique. Ainsi certains subdivisent-ils l'hépatotoxicité idiosyncrasique médicamenteuse dans les catégories hypersensibilité (allergie) et «métabolique». A part quelques exceptions, une vraie allergie médicamenteuse est difficile à prouver dans la majorité des cas d'atteinte hépatique médicamenteuse idiosyncrasique.

### ➤ *Hépatite auto-immune*

L'hépatite auto-immune est une maladie complexe et délicate à diagnostiquer, qu'on trouve souvent en conjonction avec une autre maladie biliaire, parfois seule.

#### **1/- Définition**

L'hépatite auto-immune se définit comme une maladie inflammatoire chronique du foie de cause inconnue, pouvant survenir à tout âge. En l'absence de traitement, cette inflammation peut être responsable de nécrose, de fibrose et de cirrhose. L'hépatite auto-immune est associée presque toujours à des anomalies de l'immunité sous forme d'auto-anticorps, d'augmentation des gammaglobulines sériques. Dernière caractéristique : la sensibilité de l'inflammation hépatique aux médicaments immuno-suppresseurs, tout particulièrement aux corticostéroïdes.

## 2/- Cause et pathogénie de la maladie

La ou les causes de la maladie sont inconnues. Autrement dit, pour faire le diagnostic, les causes habituelles d'inflammation hépatique doivent être écartées. On estime actuellement que le mécanisme déclenchant l'apparition de l'hépatite auto-immune nécessite des facteurs déclenchants et un terrain de susceptibilité génétique particulier. Les **facteurs déclenchants** sont très probablement des virus. Les arguments sont les suivants :

- de nombreux virus en particulier les virus hépatotropes (ceux qui se multiplient dans le foie) déclenchent fréquemment des phénomènes d'auto-immunité ressemblant aux phénomènes d'auto-immunité observés dans l'hépatite auto-immune ;
- certains cas d'hépatite auto-immune vrais sont précédés d'infections virales telles que la rougeole, les infections à cytomégalovirus ou à Epstein Baar virus mais aussi des infections par le virus de l'hépatite A ou C ;
- d'autres facteurs déclenchants classiques sont les médicaments. En effet, certains médicaments ont été rendus responsables d'atteinte hépatique mimant tout à fait une hépatite auto-immune. Cela a été le cas en particulier de l'oxyphenisatine, médicament utilisé dans le traitement de la constipation, certains médicaments hypertenseurs, le plus connu ayant été l'acide tienilique, médicament retiré du commerce depuis plusieurs années pour cette raison. Plus récemment, certaines statines, certains antibiotiques, certains anti-inflammatoires ont été tenus pour responsables d'atteintes hépatiques mimant les hépatites auto-immunes. Cependant, dans toutes ces situations, l'arrêt du médicament a toujours été accompagné de la régression des signes d'hépatite auto-immune.

Le deuxième facteur important dans le déclenchement de la maladie est la **susceptibilité génétique**. L'un des systèmes qui contrôle l'immunité est le système des gènes HLA (Human Leucocyte Antigen). Il s'agit d'un ensemble de gènes, présents sur le chromosome 6 au sein d'un complexe dit « complexe majeur d'histocompatibilité ». Ce système présente une variabilité génétique considérable. Il comporte une très grande quantité de gènes codant pour des protéines, dont le rôle est de présenter au système immunitaire (les lymphocytes, les macrophages), les molécules appartenant à des virus, des bactéries ou des xénobiotiques. Autrement dit, si la protéine ou un peptide HLA caractéristique d'un individu est incapable de présenter correctement au système immunitaire un peptide d'origine microbienne, la réaction immunitaire ne se fera pas ; de ce fait, l'inflammation ne se produira pas. En revanche, la situation inverse peut être imaginée, certains individus ont des molécules HLA très performantes capables de présenter des peptides microbiens au système immunitaire. Dans

cette situation, le système immunitaire répondra de façon optimale et permettra l'élimination définitive du peptide microbien. Dans les situations intermédiaires, on peut imaginer que l'antigène microbien sera présenté de telle manière que la réaction du système immunitaire sera déclenchée mais insuffisante pour éliminer définitivement l'antigène. Dans cette situation, une réaction inflammatoire chronique se crée : c'est l'**hépatite auto-immune chronique**. Certaines molécules HLA (dites HLA DR3, DR4) sont typiquement associées à l'hépatite auto-immune. Le groupe HLA DR3 est associé fréquemment à des hépatites sévères, les molécules HLA DR4 à des hépatites moins sévères. Le système immunitaire lui-même – indépendamment des molécules HLA – a un rôle crucial. Un système immunitaire paralysé tel que l'on le voit dans certains déficits immunitaires, primitifs ou acquis (du fait de l'administration d'une chimiothérapie, d'un traitement immuno-suppresseur) protège contre le déclenchement de l'auto-immunité. Des arguments récents sont apportés par des études in vitro et in vivo montrant que certaines populations de lymphocytes appelés CD4+ CD25+, lymphocytes régulateurs pourraient être en cause dans la survenue d'auto-immunité. Cela a été montré dans une maladie auto-immune comme le lupus érythémateux disséminé et également l'hépatite auto-immune.

### **3/- Caractéristiques cliniques**

L'hépatite auto-immune est plus fréquente chez les femmes que les hommes. Cependant, elle survient dans les deux sexes, touchant tous les groupes ethniques survenant aussi bien dans l'enfance qu'à l'âge adulte.

- ✓ La forme aiguë : caractérisée par une asthénie, un ictère, des arthralgies. C'est une forme fulminante ou sub-fulminante.
- ✓ La forme souvent peu ou pas symptomatique : découverte à la suite d'un bilan biologique systématique.
- ✓ Les maladies auto-immunes associées sont fréquentes (15%) :
  - dysthyroïdies
  - colites ulcéreuses (16%)
  - polyarthrites
  - diabète
  - anémie hémolytique
  - maladie coeliaque.

*Deuxième partie :*  
*diagnostic*

# Chapitre I : les hépatites virales

## ❖ *Diagnostic de l'hépatite C:*

La mise en évidence d'une infection par le VHC est souvent effectuée chez des sujets ne présentant aucun symptôme d'atteinte hépatique. Ceci implique que l'utilisation des tests disponibles, sérologiques ou basés sur la caractérisation du matériel nucléaire, doit se faire en éliminant au maximum le risque de faux négatifs quand la recherche a pour but d'éviter tout risque de diffusion du virus et celui de faux positifs quand il s'agit de poser un diagnostic.

### **A. Diagnostic sérologique**

Les tests sérologiques permettant la mise en évidence d'anticorps anti VHC totaux se classent en tests de dépistage et tests de validation. De plus, des tests permettant la détection d'IgM anti-VHC ont été récemment développés.

#### 1/ Tests de dépistage

Les tests les plus couramment utilisés en première ligne sont de type immunoenzymatiques (Elisa) sur microplaques ou sur billes de polystyrène. Les antigènes viraux utilisés sont des protéines virales recombinantes ou des peptides synthétiques qui diffèrent, suivant les tests, par leur longueur, leur structure et la localisation des régions du génome viral qui les codent. La plupart des tests utilisent des antigènes viraux permettant la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes structuraux (antigènes de capsid) et des épitopes non structuraux. La sensibilité et la spécificité des tests Elisa sont difficiles à évaluer en l'absence de test de référence, qu'il s'agisse d'un test sérologique, qui utiliserait des protéines virales naturelles ou natives, ou de la recherche d'ARN viral par amplification génomique (*polymerase chain reaction* ou PCR). En effet, certains malades peuvent avoir une détection d'ARN viral positive par PCR, en l'absence d'anticorps décelables. Ceci est surtout observé chez les sujets immunodéprimés ou hémodialysés ou, de façon transitoire, à la phase aiguë de l'infection, avant la séroconversion. A l'inverse, certains malades peuvent avoir des anticorps sériques en l'absence d'ARN viral détectable, soit parce qu'ils ont guéri d'une infection aiguë et gardent des anticorps résiduels, soit parce que le niveau de la réplication virale est inférieur au seuil de détection de la PCR. Dans ce dernier cas, la recherche d'ARN viral est le plus souvent positive dans le foie.

## 2/ Tests de validation

Le manque de spécificité des tests de première génération (tests de dépistage) a été à l'origine du développement de tests dits de « validation ». Ces tests, aujourd'hui de deuxième ou de troisième génération, sont fondés sur une technique d'immunoblotting (le RIBA pour *Recombinant Immunoblot Assay* en est un exemple), permettant la détection semi-quantitative des anticorps. Les antigènes utilisés sont des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques. Ils associent des antigènes structuraux (antigènes de capsidite et, parfois, d'enveloppe) et non structuraux, ainsi que des contrôles de spécificité et de sensibilité. Les tests de validation permettent de détecter la présence de plusieurs anticorps spécifiques du VHC. Dans certains cas, un seul anticorps est détecté. Le test est alors considéré comme « indéterminé ».

## 3/ Recherche d'IgM anti-VHC

Un test permettant la détection d'anticorps sériques anti-capsidite du VHC de type IgM a été récemment développé.

La sensibilité de ce test n'est pas connue avec précision. Sa spécificité semble satisfaisante. En particulier, la présence de facteur rhumatoïde, fréquente au cours des hépatites chroniques C, n'entraîne pas de faux-positifs de ce test. L'intérêt de la détection de ces anticorps pour le diagnostic d'hépatite aiguë C semble limité, puisque leur présence est inconstante au cours des infections aiguës et fréquente (de l'ordre de 50 % pour les IgM anti-capsidite) au cours des hépatites chroniques. La présence d'IgM anti-capsidite du VHC pourrait être liée au génotype viral et pourrait être associée à l'absence de réponse soutenue à long terme après traitement par l'interféron alpha. L'intérêt pratique de la recherche d'IgM anti-capsidite du VHC reste cependant mal défini.

## 4/ Limites des tests sérologiques

Les tests sérologiques actuels jouent un rôle primordial dans le dépistage et le diagnostic des infections par le VHC, mais ils ont un certain nombre de limites:

- \*Ils n'ont pas de signification en matière de réplication virale et témoignent simplement d'un contact du sujet avec le VHC;
- \*La séroconversion est souvent tardive au cours de l'hépatite aiguë C, de telle sorte que l'infection aiguë par le VHC risque d'être méconnue;
- \*Il existe des hépatites chroniques C séronégatives, exceptionnelles chez les sujets immunocompétents, mais relativement fréquentes chez les sujets immunodéprimés et les hémodialysés;

\*En présence de plusieurs étiologies possibles d'une maladie aiguë ou chronique du foie, le test sérologique ne permet pas d'établir le rôle du VHC dans l'hépatopathie;

\*Certains profils sérologiques sont difficiles à interpréter, en particulier quand deux tests de dépistage sont discordants ou quand un test de validation est indéterminé.

Ces limites rendent indispensable l'utilisation de tests virologiques « directs » reflétant la réplication du VHC dans l'organisme. Au cours des infections par le VHC, les antigènes viraux sont présents en quantités très faibles dans les fluides et les tissus et ne peuvent être détectés par les méthodes usuelles. Les seuls tests directs disponibles à ce jour sont donc les tests moléculaires, fondés sur la recherche de l'ARN du VHC.

### **B. Diagnostic moléculaire**

Le niveau de réplication du VHC est faible. La virémie est en moyenne de  $10^5$  génomes/ml, alors qu'elle est en moyenne de  $10^7$  à  $10^8$  génomes/ml au cours des infections par le VHB. Dans ces conditions, la détection de l'ARN du VHC dans le sérum ou les tissus à, jusqu'à présent, essentiellement reposé sur la technique d'amplification génique par PCR. Des techniques alternatives ont été proposées récemment.

#### *1/ Détection de l'ARN viral*

La PCR permet de fabriquer, au cours d'une réaction cyclique et grâce à l'utilisation d'enzymes thermostables, des copies de l'ARN viral qui sont des ADN double-brins. Ces ADN double brins synthétisés en quantité très importante deviennent alors facilement détectables par les techniques usuelles. Depuis peu il est aussi possible d'obtenir et de détecter des copies de l'ARN viral simple brin, enfin les techniques les plus récentes qui sont encore en cours de mise au point utilisent la méthode des ADN branchés sur l'ARN viral permettant de le visualiser par chimioluminescence et de le quantifier.

L'avantage principal de la PCR est sa grande sensibilité. La PCR peut cependant être à l'origine de résultats faussement positifs ou négatifs. Les résultats faussement positifs sont liés à des contaminations.

Le risque de résultats faussement négatifs est souvent sous-estimé. La PCR, bien que très sensible, à un seuil, variable selon la technique utilisée, au dessous duquel une faible réplication ne pourra être détectée. De plus, la PCR peut souffrir d'un manque de reproductibilité pour les virémies faibles. Enfin, des « inhibiteurs » des enzymes de la réaction peuvent être présents dans les échantillons testés.

La détection de l'ARN du VHC peut également être réalisée dans le foie et les cellules mononuclées du sang. Les cellules mononuclées pourraient jouer un rôle de « réservoir » du VHC dans certaines circonstances pathologiques.

## 2/ Quantification de l'ARN viral

La quantification de l'ARN du VHC, c'est à-dire la mesure de la concentration en génomes viraux dans un fluide ou dans un tissu, est censée refléter le niveau de la réplication virale dans l'organisme ou dans l'organe étudié. En fait, tous les génomes détectés ne correspondent pas à des particules virales infectieuses: la quantification de l'ARN du VHC surestime probablement l'importance de la production de virions infectieux. Elle permet cependant une appréciation indirecte de l'importance de la réplication virale qui trouve surtout son intérêt si elle est répétée au cours du temps.

Plusieurs techniques ont été développées dans les laboratoires de recherche.

Elles étaient essentiellement fondées sur une amplification par PCR du génome viral et utilisaient soit des dilutions sériées, soit une amplification compétitive avec des « standards internes ».

Les industriels ont récemment proposé des méthodes standardisées de quantification de l'ARN du VHC. La technique la plus largement évaluée à ce jour est la technique des ADN branchés (Quantiplex<sup>®</sup> HCV RNA 1.0, Chiron Diagnostics). La quantité d'ARN viral présente dans un prélèvement est calculée en comparant le résultat obtenu à une courbe standard établie pour chaque technique, à partir de génomes viraux synthétiques présents en quantité connue. Le report sur la courbe de la luminescence observée pour un prélèvement donné permet de déduire la charge virale correspondante, opération réalisée par un logiciel spécifique. Cette méthode a fait la preuve d'une très grande reproductibilité. Récemment, il est apparu que la technique pouvait sous-estimer la charge virale dans les prélèvements contenant des virus de génotype 2 ou 3. La nouvelle génération du test (Quantiplex<sup>®</sup> HCV RNA 2.0) ne présente plus cet inconvénient.

## 3/ Détermination du génotype viral

Les techniques de génotypage sont fondées sur une amplification initiale par PCR de l'ARN viral. Les méthodes de PCR différentielle consistent en une amplification réalisée dans la région du génome codant pour la capsid virale à l'aide de plusieurs couples d'amorces, spécifiques des principaux types et sous-types viraux. Ces méthodes sont contraignantes car elles obligent à réaliser une réaction par génotype étudié et pour chaque sérum testé. Elles ont, en outre, tendance à surestimer les infections mixtes, du fait d'amplifications non spécifiques relativement fréquentes.

### C. Utilisation des tests dans le suivi des patients

Les figures 1 et 2 résument les propositions d'utilisation des méthodes diagnostiques dans le suivi des patients ayant une sérologie C positive ou douteuse.

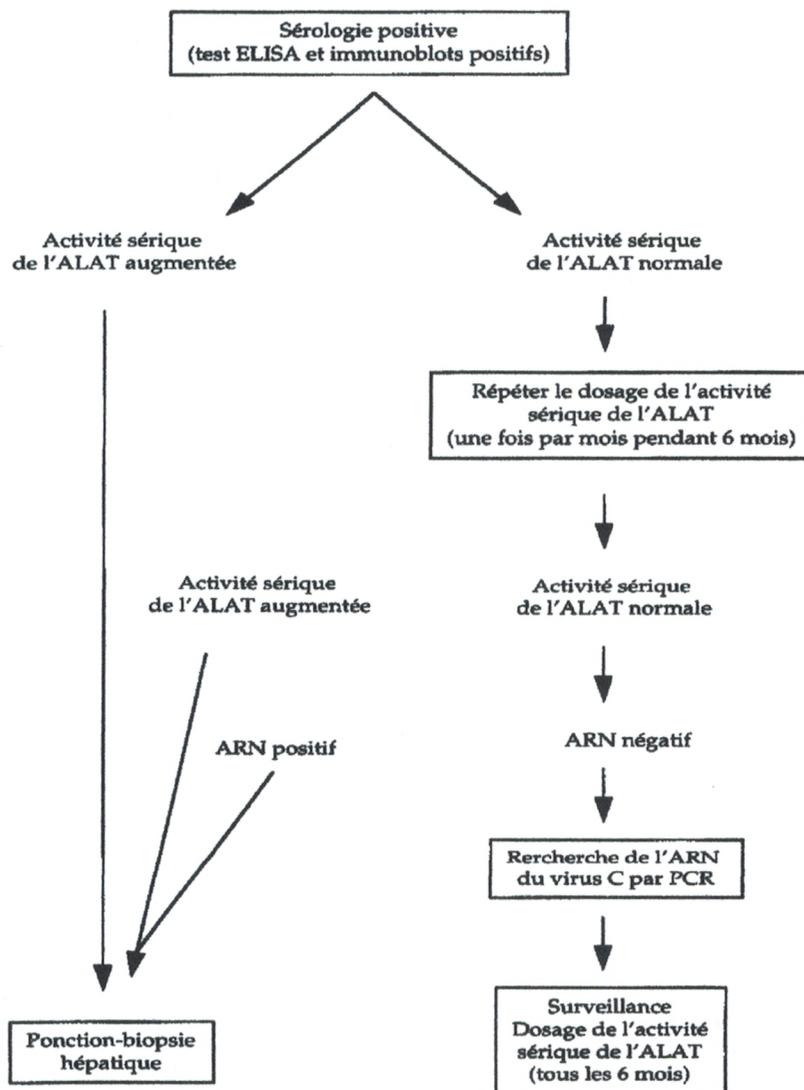
- ***Hépatite aiguë***

L'infection aiguë par le VHC se traduit souvent par une simple élévation de l'activité sérique des aminotransférases, en l'absence d'autre cause d'hépatite aiguë. L'apparition des anticorps anti-VHC (séroconversion) est souvent retardée par rapport à l'épisode aigu. L'augmentation de sensibilité des tests de troisième génération a permis de raccourcir le délai de détection des anticorps. Avec ces tests, le délai moyen de séroconversion après la première élévation de l'activité sérique des aminotransférases chez un malade non immunodéprimé est de 4 à 5 semaines.

Les premiers anticorps détectés sont habituellement ceux dirigés contre l'antigène de capside du virus. Chez un malade immunodéprimé, l'apparition des anticorps est souvent retardée et les tests peuvent être indéterminés ou négatifs. Dans les cas d'hépatite aiguë séronégative (avant la séroconversion ou chez un malade immunodéprimé) ainsi qu'avant la survenue de l'hépatite après une possible contamination par le VHC, seule la recherche d'ARN viral dans le sérum par PCR permet le diagnostic. L'ARN viral est détectable quelques jours après la contamination, toujours avant la fin de la première semaine. Cette détection précède donc l'hépatite aiguë qui survient le plus souvent après une incubation de 4 à 12 semaines.

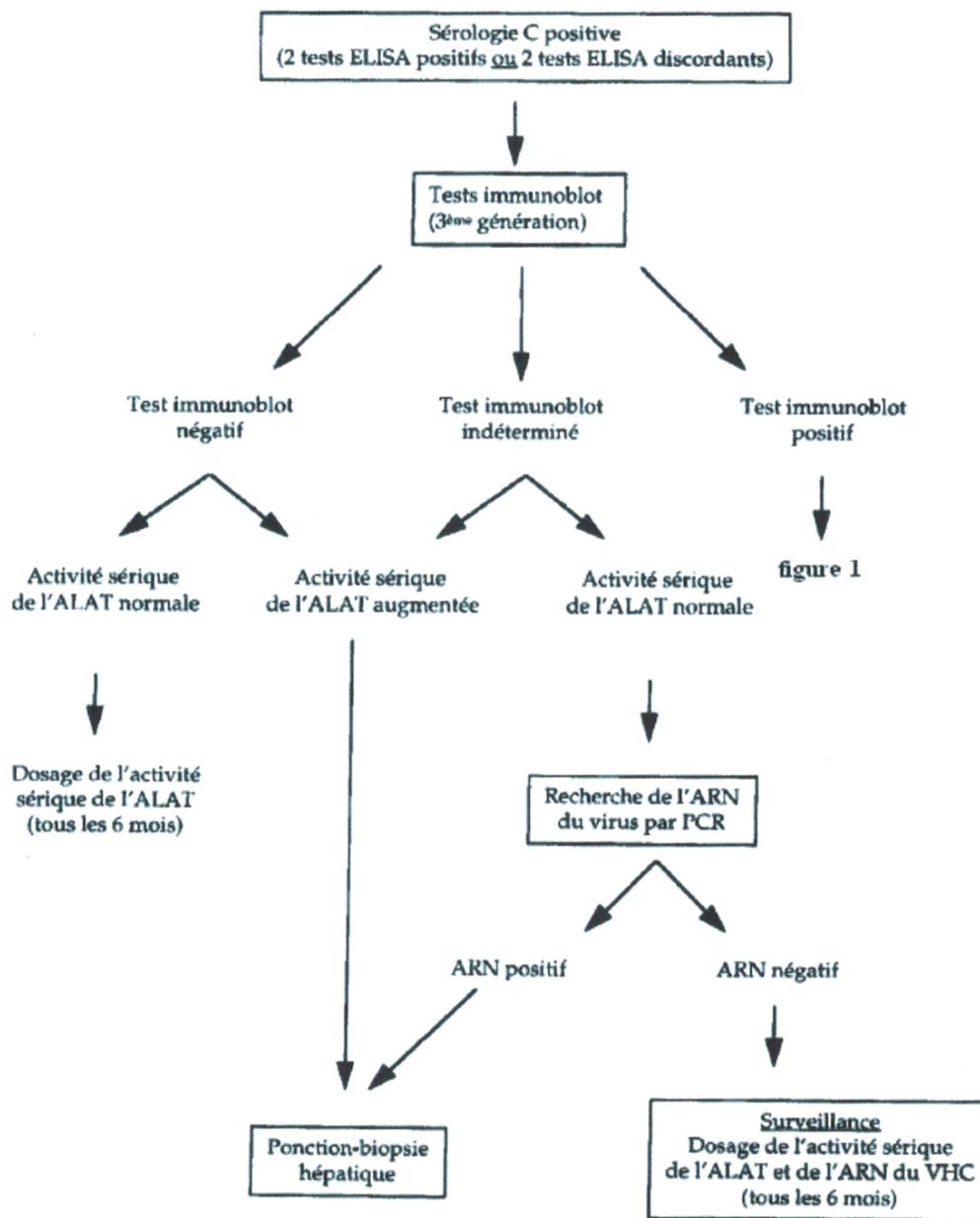
L'ARN du VHC reste détectable pendant l'épisode aigu et ne disparaît du sérum qu'en cas de guérison, au bout de quelques semaines.

Des études basées sur la recherche d'ARN viral au cours d'hépatites fulminantes non-A, non-B ont montré que le VHC était rarement en cause dans les hépatites fulminantes.



**Figure 1: Proposition d'arbre décisionnel devant une sérologie C positive (d'après Pawlotsky et coll., 1996a). ALAT: alanine aminotransférase; VHC : virus de l'hépatite C; PCR: polymérisase chain réaction).**

En revanche, la survenue d'une hépatite fulminante chez un malade ayant une co-infection B-C semble plus fréquente.



**Figure 2: Proposition d'arbre décisionnel devant une sérologie C douteuse (d'après Pawlotsky et coll., 1996). ALAT: alanine aminotransférase; VHC: virus de l'hépatite C; PCR: polymerase chain réaction.**

En cas de guérison spontanée d'une hépatite aiguë C, l'activité sérique des aminotransférases se normalise progressivement et la recherche d'ARN viral dans le sérum devient négative en quelques jours à quelques semaines. En revanche, les tests sérologiques se modifient peu au cours du temps (les anticorps dirigés contre la capsid persiste plusieurs années après la guérison).

- ***Hépatite chronique***

Chez les malades ayant développé une infection chronique, les anticorps anti-VHC sont détectables par les tests Elisa dans la quasi totalité des cas en l'absence d'immunosuppression. Les tests de validation confirment habituellement le diagnostic. Cependant, des discordances sont parfois observées entre deux tests de dépistage, ou bien le test de validation peut être indéterminé en l'absence d'immunosuppression associée. Dans ces cas, la mise en évidence de l'ARN viral par PCR est utile pour confirmer le diagnostic d'infection par le VHC.

Chez les malades immunodéprimés et chez les hémodialysés, la sérologie est souvent négative ou indéterminée. La réactivité sérologique peut même fluctuer parallèlement au niveau d'immunité du malade. On constate alors des « séroconversions » et des « séroréversions ». Chez les malades non immunodéprimés, en revanche, l'hépatite chronique séronégative est exceptionnelle. Dans tous ces cas, la recherche d'ARN viral par PCR est habituellement positive.

Une virémie C est détectable chez 90 à 95 % des sujets ayant des anticorps sériques anti-VHC lorsque l'activité sérique des aminotransférases est élevée et que l'examen histologique du foie met en évidence une hépatite chronique. La recherche d'ARN viral dans le sérum est donc inutile pour le diagnostic d'infection chronique par le VHC. En cas de recherche d'ARN viral négative, il peut s'agir d'une virémie faible, inférieure au seuil de détection de la technique, ou fluctuante. La réplication virale persiste chez les malades infectés par le VHC et ayant une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

Des cas de malades ayant un examen histologique du foie normal malgré la détection persistante d'une virémie C ont été rapportés. Dans d'autres études, au contraire, la présence d'ARN du VHC était toujours associée à des lésions d'hépatite chronique.

#### ❖ ***Diagnostic de l'hépatite G:***

Le rôle des agents viraux « flavi-like » GBV-B et GBV-C ou virus de l'hépatite G (VHG) récemment identifiés devra être évalué. La technique actuelle pour le diagnostic des infections à VHG est la détection de l'ARN viral par RT-PCR. Toutefois, aucun test n'est encore disponible commercialement, et il s'agira de réactifs coûteux, difficiles à diffuser largement. Sachant qu'il existe au moins 5 sous-types de VHG, des recherches sont en cours sur la mise au point de tests sérologiques, fondés sur l'utilisation de protéines recombinantes ou de peptides de synthèse. A ce jour, les résultats sont contradictoires et de fiabilité discutable.

L'approche la plus prometteuse utilise la protéine d'enveloppe E2 et la détection d'anticorps anti-E2 devrait permettre d'identifier les individus préalablement exposés au VHG. Une étude récente montre que la réponse anticorps anti E2 est associée à une perte de virémie détectable, et pourrait donc être utilisée comme marqueur de guérison de l'infection par le VHG.

### ❖ *Diagnostic de l'hépatite B:*

Le plus souvent, les tests sont utilisés pour poser un diagnostic étiologique devant une hépatite aiguë ou chronique et pour rechercher l'existence d'une co-infection ou d'une surinfection par le virus de l'hépatite D. Il est primordial, à la suite d'une détection positive, de déterminer les différents paramètres essentiels à l'orientation du clinicien dans ses décisions thérapeutiques.

#### *A. Outils diagnostiques du virus de l'hépatite B*

L'hépatite B est actuellement celle pour laquelle existe un maximum de tests permettant la mise en évidence de marqueurs très représentatifs des différents cas de figure possibles pour un sujet ayant rencontré le virus ou ses composants (tableaux 1 et 2).

**Tableau 1: Marqueurs sérologiques de l'hépatite B aiguë.**

Phases de l'infection	Marqueurs sérologiques
Phase de réplication	Ag HBs + et Ag Hbe + Anti-HBc + et IgM anti-HBc + Anti-HBs -
Phase d'élimination (fenêtre sérologique)	Ag HBs - Anti-HBc + et IgM anti-HBc + Anti-HBs - PCR-VHB +
Guérison	Ag HBs - Anti-HBc + PCR-VHB -

PCR: *polymerase chain reaction*; VHB: virus de l'hépatite B; Ag: antigène.

**Tableau 2: Marqueurs sérologiques et biologiques de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB).**

Formes virologiques	Marqueurs virologiques	Biochimie
VHB sauvage Ag HBe +	Ag HBs + Anti-HBc + Ag HBe + Ag pré-S1 + ADN-VHB + (Génostic®)	ALT normales • tolérance immunitaire • IgM <sup>1</sup> anti-HBc - ALT augmentées • rupture de tolérance • IgM <sup>1</sup> anti-HBc +
VHB sauvage Ag HBe +	Ag HBs + Anti-HBc +  Ag HBe -/Anti HBe + Ag pré-S1 - ADN-VHB - (Génostic®, bDNA) PCR-VHB +/-	ALT normales (tous les 3 mois pendant au moins 1 an)  IgM <sup>1</sup> anti-HBc -
VHB muté Ag HBe-	Ag HBs + Anti-HBc + Ag HBe -/Anti HBe + Ag pré-S1 + ADN-VHB fluctuant PCR-VHB +	ALT fluctuantes  IgM <sup>1</sup> anti-HBc fluctuantes

PCR: *polymerase chain reaction*; ALT: alanins amino-transférase; ADN: acide désoxyribonucléique; VHB: virus de l'hépatite B; Ag: antigène. <sup>1</sup>: IgM recherchées par méthode ultrasensible.

- Systeme antigène-anticorps HBs

L'antigène HBs est détecté dans le sérum environ 1 à 3 mois après la contamination. Il s'agit en général du premier marqueur d'infection virale retrouvé dans le sang.

L'antigène HBs est produit en quantité très importante par les hépatocytes, des concentrations allant jusqu'à 500 µg/ml pouvant alors être détectées. Il existe un excès d'antigène HBs par rapport au nombre de virions réellement présents dans la circulation, excès du à la production de particules virales vides. Cet excès d'antigène HBs circulant pourrait d'ailleurs être impliqué dans des phénomènes d'immuno-tolérance.

Il existe actuellement des tests quantitatifs de détection de l'antigène HBs, notamment en technique IMX. Une étude réalisée sur un groupe de 88 patients porteurs chroniques du VHB a indiqué que la concentration d'antigène HBs est corrélée de façon positive avec la concentration de l'ADN viral circulant.

La détection quantitative d'antigène HBs pourrait donc représenter un marqueur indirect de réplication virale.

La négativation de l'antigène HBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs rendent compte de l'élimination virale et de la guérison sérologique. Lors de la vaccination contre le virus de l'hépatite B, l'apparition d'anticorps anti-HBs traduit l'efficacité vaccinale et la protection contre le VHB. Des titres supérieurs à 10 mU/ml sont généralement considérés comme un indice de séroprotection, et de protection complète lorsqu'ils sont supérieurs à 100 mU/ml.

- Anticorps anti-HBc

Les anticorps anti Hbc apparaissent de façon précoce au cours de l'infection, soit de façon concomitante, soit 2 à 3 semaines après l'antigène HBs en cas d'infection aiguë. La présence d'anti-HBc de classe IgM va permettre d'affirmer le caractère récent et aigu de l'infection. De nouveaux tests sont actuellement disponibles pour la détection ultrasensible de ces anticorps anti-HBc de type IgM, soit en test IMX (Abbott), soit en test ELISA (Sorin). Ils permettent de détecter des IgM anti HBc en cas d'infection chronique par le VHB.

Actuellement, il n'est toujours pas certain que la fluctuation de taux faibles d'IgM anti-HBc puisse être corrélée avec l'intensité de la réplication virale ou bien avec la sévérité histologique de l'hépatopathie. Certaines études ont pu montrer une corrélation entre le taux d'IgM anti HBc et la présence d'une réplication virale active et de l'expression cytoplasmique de l'antigène HBc dans le foie. De même, il existe une différence significative dans le taux d'IgM anti-HBc chez les patients atteints d'hépatite chronique et chez les porteurs asymptomatiques du VHB. Les premiers ont tendance à avoir plus d'IgM anti HBc détectés par les techniques ultrasensibles que les porteurs asymptomatiques du VHB.

- Système antigène-anticorps HBe

La détection de l'antigène HBe sérique demeure un marqueur indirect de l'existence d'une réplication du virus de l'hépatite B. Classiquement, la séroconversion anti HBe avec élimination de l'antigène HBe se traduit par la diminution de l'ADN viral sérique et des titres d'antigène HBs. Cependant, la présence d'anticorps anti-HBe ne permet pas d'affirmer la négativation complète de la réplication virale puisque des variants antigène HBe négatifs peuvent émerger au moment de la séroconversion anti HBe. L'apparition de ces variants, qui correspondent probablement à des variants d'échappement à la réponse immunitaire, représente l'un des mécanismes de la persistance virale. Au cours des infections chroniques par le virus de l'hépatite B, le système antigène anticorps HBe va permettre une distinction entre une infection par un virus sauvage (antigène HBe positif) et une infection par un variant antigène HBe négatif (anticorps anti-HBe positif).

- ADN viral sérique

La détection de l'ADN viral dans le sérum permet le diagnostic d'une réplication virale. L'ADN viral est détecté de façon classique par des techniques d'hybridation moléculaire ou technique de *spot test*. Il s'agit d'une technique semi-quantitative qui permet d'apprécier la quantité d'ADN viral et donc l'intensité de la réplication virale. Le seuil de détection par ces techniques est d'environ 1 à 5 pg/ml.

La présence d'ADN du VHB dans le sérum est globalement corrélée à l'activité de l'ADN polymérase virale et reflète la production de virions complets infectieux par le foie et donc l'intensité de la réplication virale. Grâce à ces techniques de diagnostic moléculaire de la réplication virale, on a pu mettre en évidence des discordances entre la sérologie HBe et l'ADN viral. Ainsi, 10 à 20 % des porteurs chroniques du VHB positifs pour les anticorps anti HBe ont une réplication virale détectable par les techniques classiques d'hybridation moléculaire. Cette discordance est maintenant très bien expliquée par l'émergence de variante « antigène HBe négatifs » qui conservent une capacité de réplication intacte.

Des tests commerciaux sont actuellement disponibles pour la détection de l'ADN viral de façon quantitative (test Genostic, Abbott, test Murex): leur sensibilité est d'environ 1pg/ml. Ces tests sont très intéressants pour surveiller l'évolution de la réplication virale au cours de l'histoire naturelle de l'infection chronique et au cours des traitements antiviraux. La PCR permet une détection très sensible des molécules d'ADN viral circulantes, de l'ordre de 10 à 100 particules de VHB par ml de sérum.

Elle peut être adaptée à la détection du VHB dans le sérum, le foie et les cellules mononuclées du sang. Cependant, les tests PCR actuels ne permettent pas la quantification exacte des produits d'amplification. Des tests de diagnostic quantitatifs ultrasensibles sont en cours de mise au point. Par contre, la PCR peut être utilisée pour établir un diagnostic qualitatif comme l'analyse des génotypes viraux et des mutations ponctuelles dans la région Pré-C.

Très récemment, sont apparues des techniques de mesure de l'ADN viral par un test d'ADN branché (Quantiplex, Chiron), qui ne repose pas sur l'amplification du génome viral mais sur l'amplification du signal détecté. Ces techniques ont l'avantage d'être quantitatives et de reposer sur un test de chimioluminescence qui permet donc d'éviter l'emploi de sondes radioactives.

Ces tests peuvent détecter environ  $0,7 \times 10^6$  génome équivalent par ml. La sensibilité augmentée de ces techniques et le caractère quantitatif de la détection permettent de faire le diagnostic d'une réplication virale de faible intensité, notamment chez les patients atteints

d'une infection par un variant antigène HBe négatif et de surveiller la réplication virale au cours des traitements antiviraux.

- Antigène Pré-S1

L'antigène Pré-S1 est retrouvé sur l'enveloppe des particules virales complètes infectieuses et pourrait donc représenter un marqueur de réplication virale. Un test radio-immunologique de détection de l'antigène Pré-S1, reposant sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'épitope Pré-S1, impliqué dans la reconnaissance de l'hépatocyte, a pu être mis au point.

Ce test a permis de montrer que l'expression de cet antigène est corrélée de façon significative avec l'intensité de la réplication virale chez les patients présentant une hépatite B chronique agressive. Le rapport antigène Pré-S1/antigène HBs permet d'obtenir une estimation semi-quantitative de l'antigène Pré-S1 qui reflète l'intensité de la réplication virale détectée par l'ADN polymérase virale et la situation clinique. Ainsi, un rapport antigène Pré-S1/antigène HBs > 10 % est retrouvé chez 90 % des patients atteints d'hépatite chronique agressive associée à une réplication virale, même de faible intensité. Un rapport antigène Pré-S1/antigène HBs < 10 % est retrouvé chez 90 % des porteurs asymptomatiques du virus de l'hépatite B ne présentant pas de réplication virale détectable par les techniques classiques. D'autre part, une autre étude a permis de montrer avec un autre test que le titre de l'antigène Pré-S1 est corrélé de façon positive et significative avec la concentration d'ADN viral détecté par des techniques d'hybridation en phase liquide. Ceci confirme donc bien que la détection de l'antigène Pré S1 représente un marqueur indirect mais pertinent de réplication du VHB. Il faut souligner qu'il n'est pas évident que la détection de l'antigène Pré S2 par un test radio immunologique et par un test Elisa représente un marqueur de réplication virale.

***B. Utilisation des tests pour le diagnostic et le suivi des infections par le VHB***

Il est actuellement important de redéfinir les différents profils sérologiques en intégrant les informations nouvelles concernant les marqueurs viraux et la variabilité génétique du virus de l'hépatite B. Ceci devrait permettre, en pratique quotidienne, de réaliser un diagnostic approprié et de prendre les décisions thérapeutiques qui en découlent (figure 1).

➤ Hépatite aiguë

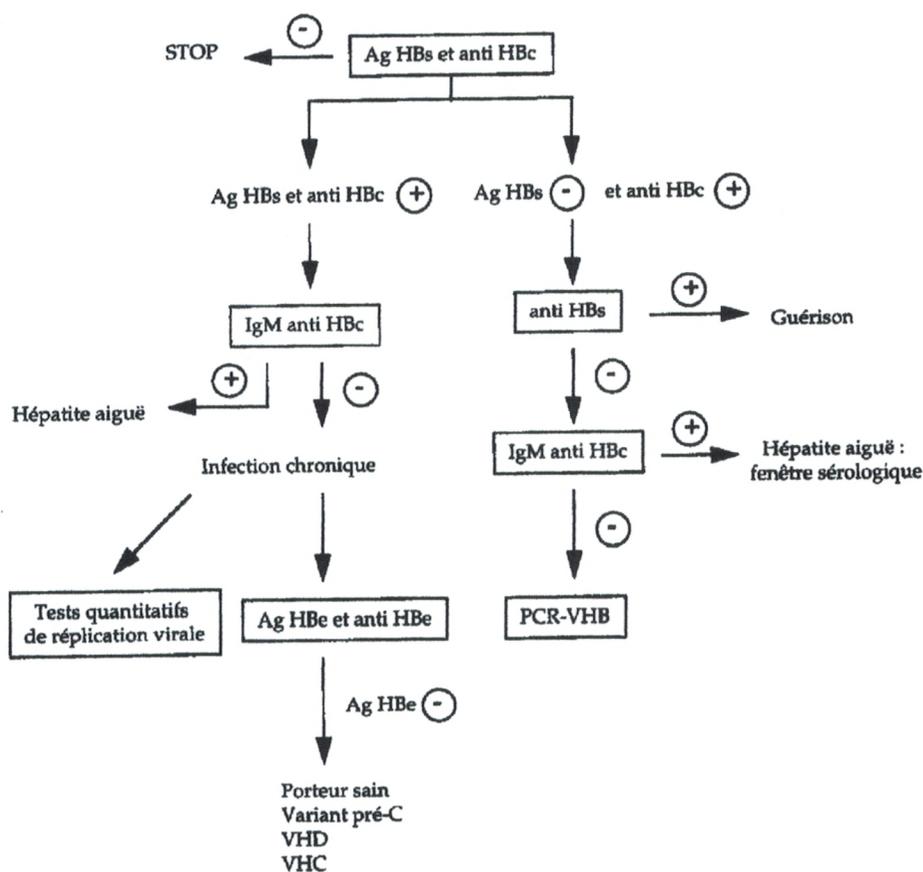
L'infection virale aiguë est démontrée par la présence d'antigènes HBs et d'anticorps anti-HBc. Il est nécessaire de pouvoir distinguer entre une infection récente et une exacerbation survenant chez un porteur chronique. Ceci peut être réalisé en recherchant de façon quantitative les IgM anti-HBc: la valeur seuil de ce test permettra de distinguer de façon précise les infections chroniques des infections aiguës. Les hépatites B prolongées sont

diagnostiquées par la persistance de transaminases élevées, pendant une période supérieure à 6 semaines mais inférieure à 6 mois. Il s'agit d'un groupe de patients qui doit être surveillé attentivement et traité de façon adéquate.

En effet, il est actuellement prouvé que lorsque l'antigène HBe et l'ADN du VHB persistent, les chances de guérison spontanée sont pratiquement inexistantes. Par contre, initié à ce stade de l'infection, dans ces situations, le traitement par l'*interféron* se révèle hautement efficace et permet d'éviter la chronicité.

Le profil d'immunité contre le virus de l'hépatite B après une infection naturelle est donc caractérisé par la présence simultanée d'anticorps anti-HBs et d'anti HBc. La présence d'anticorps anti Pré-S1 peut parfois être détectée, notamment dans la phase aiguë de l'infection, avant l'apparition des anticorps anti-HBs.

En cas de vaccination, on ne retrouvera en fait que la présence d'anticorps anti-HBs et éventuellement l'anticorps anti Pré SI en fonction du type de vaccin.



**Figure 1: Arbre diagnostique d'une hépatite B.**

ADN: acide désoxyribonucléique; VHC: virus de l'hépatite C; PCR: polymérase chain réaction.

### ➤ Hépatite chronique

Le diagnostic d'hépatite chronique est défini par la présence d'AgHBs et l'absence d'IgM anti-HBc. Dans le cas d'infection par le virus sauvage, l'antigène HBe est positif. La réplication virale (détection de l'ADN VHB ou d'ADN polymérase virale sérique, présence de protéines Pré S1) est témoignée par les techniques conventionnelles.

Dans le foie, on retrouve de l'antigène HBs cytoplasmique et membranaire associé à de l'antigène HBc de localisation le plus souvent nucléaire. En cas de séroconversion anti HBe, l'apparition d'anticorps anti HBe est associée à l'annulation de l'activité de l'ADN polymérase virale sérique, à la diminution significative de l'ADN viral dans le sérum, qui ne devient délectable que par les techniques de PCR plus sensibles. L'antigène Pré S1 diminue de façon progressive et le rapport antigène PréS1/antigène HBs devient inférieur à 10 %. Dans le foie, seul persiste l'antigène HBs cytoplasmique et la détection de l'antigène HBc finit par se négativer.

Le deuxième type d'infection virale chronique est provoqué par un variant « antigène HBe négatif » qui peut être associé à différents types de mutations dans la région Pré-C. Ces mutations annulent l'expression de l'antigène HBe sans altérer les capacités de réplication du VHB. Toutefois, la réplication du VHB est en général faible et fluctuante. D'ailleurs, l'ADN viral, lorsqu'il est recherché par les techniques d'hybridation moléculaire classique, est négatif dans environ 50 % des cas. Ceci souligne bien l'intérêt de nouveaux tests de réplication virale beaucoup plus sensibles. Ainsi, on peut détecter la réplication virale par les techniques d'ADN branché chez environ 80 % des patients atteints d'une infection par un variant antigène HBe négatif.

La détection de l'antigène Pré S1 et l'estimation du rapport antigène Pré-S1/antigène HBs permet, si celui-ci est supérieur à 10 %, de diagnostiquer l'infection par un VHB mu. On peut aussi rechercher des IgM anti-HBc par des techniques ultrasensibles qui, lorsqu'elles sont positives, permettront alors d'affirmer le diagnostic. Bien entendu, le diagnostic définitif d'une infection par le VHB muté reposera sur la détection des mutations après amplification par PCR de la région Pré-C et hybridation avec des sondes oligonucléotiques spécifiques. La détermination du génotype viral peut également permettre d'aider à poser le diagnostic. En effet, les patients affectés par un génotype A du VHB auront toutes les chances de ne pas être infectés par un virus mutant dans la région Pré C. En revanche, les patients infectés par un génotype D/E ou B/C et positifs pour les anticorps anti-HBe seront à haut risque de voir développer et émerger un variant antigène HBe négatif et donc de voir persister l'infection virale et l'hépatopathie chronique.

Le portage asymptomatique du VHB se caractérise par la présence d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBe. L'ADN viral ne peut être détecté ni par les méthodes classiques, ni par la technique de l'ADN branché. De même, les IgM anti HBc sont négatives par recherche ultrasensible et le rapport antigène Pré-S1/antigène HBs est inférieur à 10 % dans 90 % des cas.

La détection de l'antigène Pré-S1 permet donc dans 90 % des cas de faire un diagnostic différentiel entre une infection par le VHB muté ou un portage symptomatique du VHB.

### *C. Co-infection par le VHD*

La recherche du VHD est importante à réaliser chez les sujets déjà porteurs du VHB car une co-infection ou une surinfection par le virus défectif est un pronostic très défavorable dans l'évolution de l'infection. Si l'infection chronique par le VHB est connue, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une séroconversion pour les marqueurs du VHD. Sans la connaissance d'une sérologie VHB antérieure, le diagnostic repose sur la mise en évidence des marqueurs du VHD: antigène VHD à la phase précoce de l'infection, puis anticorps anti VHD et antigène HBs, en l'absence d'IgM anti-HBc (témoignant d'un contact ancien avec le VHB). Il existe des tests ELISA sensibles permettant de détecter les IgM ou les immunoglobulines totales anti-VHD. Des techniques de PCR peuvent également être utilisées pour détecter une infection évolutive dans le foie et le sérum.

Les anticorps spécifiques du virus de l'hépatite D sont délectables dès la deuxième semaine suivant la contamination chez 38 % des patients. Dans tous les cas où le virus défectif est présent, on a également des anticorps anti HBc. Lorsqu'il y a simultanément des IgM anti-VHD et anti-HBc, il s'agit d'une co-infection qui exprime souvent une hépatite fulminante, et il semble qu'un tiers de ces hépatites attribuées au VHB soient dues à la co-infection par le VHD. Par contre, en présence de très peu (ou pas du tout) d'IgM anti-HBc et éventuellement de l'antigène HBs, il s'agit d'une surinfection.

Toutefois, le VHD inhibant la réplication du VHB, l'antigène HBs peut être indétectable pendant la phase aiguë de la surinfection, et parfois même pendant plusieurs mois. La présence d'IgM de haut poids moléculaire signe une infection récente et, dans ce cas, le virus lui-même peut être détecté en même temps que ces immunoglobulines. Lorsque la chronicité s'installe, les anticorps de type IgM persistent au delà de 6 semaines, mais ils sont de bas poids moléculaire et on peut déceler dans le sérum la présence de l'antigène delta (un marqueur de la réplication virale). Il est donc important d'effectuer plusieurs tests successifs de détection d'IgM car si leur disparition indique l'élimination du virus, leur persistance signe un état chronique.

### ❖ *Diagnostic des hépatites A et E*

En absence d'ictère, le diagnostic d'hépatite se fait par dosage des transaminases (ALAT). La présence dans le sérum d'immunoglobulines (Ig) de type M dirigées contre le VHA est le signe d'une hépatite A en cours. Ces IgM sont décelables en principe pendant les 3 ou 4 mois qui suivent l'infection et peuvent persister jusqu'à 6 mois chez un nombre important de sujets. La recherche d'IgM anti VHA doit se faire pour toutes les hépatites aiguës, surtout s'il existe des facteurs de risque. La présence d'IgG anti VHA indique que le sujet a été immunisé. Le diagnostic direct de l'hépatite E est effectué par détection du virus dans les selles, la première semaine après le début de l'ictère. Si de nombreuses techniques peuvent être utilisées telles que l'immunomicroscopie électronique, ou la recherche d'antigènes viraux par des techniques immunoenzymatiques, seule la recherche de l'ARN viral par RT-PCR est d'une sensibilité suffisante. Cette technique constitue une méthode diagnostique de référence d'une infection par le VHE. Toutefois, la technique de routine est la recherche d'anticorps anti-VHE par des tests ELISA. Des épitopes de type conformationnel, très conservés entre différentes souches de VHE, devraient permettre de détecter toutes les infections. D'autres épitopes, de type linéaire, sont plus variables et conduisent à des variations antigéniques suivant les souches.

Pour un diagnostic sérologique, il est souvent nécessaire d'utiliser plusieurs tests. La détection des IgM anti-VHE permet d'établir le rôle étiologique du virus, mais elle ne détecte que 10 à 90 % des infections aiguës, sauf pour les tests utilisant des pseudo-capsides virales, qui identifient près de 100 % des infections. Il existe également des tests utilisant des peptides de synthèse correspondant à la partie antigénique de la protéine mineure de capsid.

# Chapitre II : les autres types d'hépatites

## ➤ *Diagnostic de l' hépatite alcoolique*

### A) Histologie :

Définie par l'association de :

\**Lésions des hépatocytes* : ballonnisation, nécrose acidophile.

\**Infiltrat inflammatoire* à prédominance de polynucléaires.

Prédomine en région centrolobulaire ++.

Possibilité :

\*\*De corps de Mallory.

\*\*De fibrose péricellulaire, sinusoidale, voire périvénulaire (autour des veines centrolobulaires).

### B) Forme mineure (la plus fréquente) :

#### 1) Clinique

-Asymptomatique le plus souvent.

-Rarement douleurs de l'hypochondre droit, ictère modéré, fièvre.

-Classiquement hépatomégalie régulière, consistance un peu ferme, parfois sensible.

#### 2) Biologie

*Cytolyse modérée* : prédominant sur les ASAT (ASAT/ALAT >1) de 2 à 5 x N.

*Induction enzymatique* : augmentation des GGT, bien plus que les transaminases.

*Cholestase* : élévation possible de la bilirubine, modérée, à prédominance conjuguée rarement augmentée, < 2 x N.

Ni insuffisance hépatocellulaire, ni syndrome mésenchymateux.

### C) Forme majeure (grave) :

#### 1) Clinique

\*Asthénie, anorexie de quelques semaines avec amaigrissement souvent important.

\*Ictère très fréquent, souvent majeure, avec urines foncées, selles peu ou pas décolorées, prurit rare.

\*Possibilité de douleurs abdominales, de fièvre à 38.5° trompeuses.

\*Possible hépatomégalie ferme, régulière, parfois sensible. Souvent foie de cirrhose.

\*Fréquents signes d'insuffisance hépatocellulaire avec ascite.

## 2) Biologie

\*Cytolyse, induction enzymatique rarement plus importante que dans la forme mineure.

\*Cholestase surtout avec élévation majeure de la bilirubine conjuguée, à prédominance conjuguée, PALc normales ou peu augmentée.

\*Insuffisance hépatocellulaire avec chute du TP (sans effet de la vitamine K), du facteur V, hypoalbuminémie.

\*Fréquence de l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, parfois majeure, pseudo-leucémogènes (> 30 000, exceptionnellement 100 000).

## 3) Imagerie

Aucun signe d'hépatite alcoolique.

### ➤ *Diagnostic de l'hépatite médicamenteuse et toxique*

Les réactions idiosyncrasiques conduisent à un profil morphologique qui est plus variable que ceux produits par les toxines directes ; un seul agent est souvent capable de causer une variété de lésions, bien que certains profils tendent à prédominer. En fonction de l'agent en cause, une hépatite idiosyncrasique peut entraîner des tableaux cliniques et morphologiques indiscernables de ceux d'une hépatite virale (par exemple avec l'halothane) ou peut simuler cliniquement une obstruction des canaux biliaires avec des signes morphologiques de cholestase. Les cholestases médicamenteuses vont des formes modérées à des formes de plus en plus sévères :

1) petite cholestase avec lésions hépatocellulaires limitées (par exemple : œstrogènes, androgènes substitués en 17 $\alpha$ ) ;

2) cholestase inflammatoire (par exemple, phénothiazine, amoxicilline-acide clavulanique, oxacilline, ester d'érythromycine) ;

3) cholangite sclérosante (par exemple, infusion intrahépatique de l'agent chimiothérapeutique floxuridine dans les métastases hépatiques de cancer du colon) ;

4) disparition des canaux biliaires ou paucité des voies biliaires ou cholestase «ductopénique», similaire à celle observée dans le rejet chronique suivant une transplantation hépatique (par exemple, carbamazépine, chlorpromazine, agents antidépresseurs tricycliques).

Des altérations morphologiques peuvent aussi inclure une nécrose hépatique en pont (méthyldopa...) ou, rarement, des granulomes hépatiques (sulfamides...).

Certaines drogues entraînent une stéatose macro-ou microvésiculaire ou une stéatohépatite qui, dans certains cas, a été liée à un dysfonctionnement mitochondrial et à une peroxydation

lipidique. Une hépatotoxicité sévère associée à une stéatohépatite, résultant probablement d'une toxicité mitochondriale, est reconnue comme relativement fréquente chez les patients ayant une infection par le VIH et recevant un traitement antirétroviral avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse (zidovudine, didanosine...) ou des antiprotéases (indinavir, ritonavir...).

Toutes les réactions hépatiques adverses aux drogues ne peuvent être classées de type toxique ou idiosyncrasique. Par exemple, les contraceptifs oraux, qui combinent des composés oestrogéniques et progestatifs, peuvent dégrader les tests hépatiques et parfois entraîner un ictère. Cependant, ils n'entraînent pas de nécrose ou de stéatose, les manifestations d'hypersensibilité sont généralement absentes et la susceptibilité au développement d'une cholestase induite par les contraceptifs oraux paraît être génétiquement déterminée.

D'autres exemples d'hépatotoxicités génétiquement déterminées ont été identifiés. Par exemple, approximativement 10p.100 de la population a un caractère autosomique récessif associé à l'absence de l'enzyme 2D6 du cytochrome P450 et une diminution de l'activité de l'enzyme débrisoquine 4-hydroxylase. Il en résulte que ces sujets ne peuvent métaboliser certains composés comme la désipramine, le propranolol et la quinidine et sont donc à risque augmenté d'hépatotoxicité.

Les hépatites médicamenteuses étant souvent un diagnostic présomptif et beaucoup d'autres maladies donnant un tableau anatomoclinique similaire, une relation causale entre l'utilisation d'un médicament et une atteinte hépatique peut être difficile à établir. La relation est plus convaincante pour les hépatotoxines directes qui conduisent fréquemment à une atteinte hépatique après une courte période de latence. Des réactions idiosyncrasiques peuvent être reproduites dans certains cas, quand une réintroduction, après une période asymptomatique, entraîne une récurrence des signes, symptômes et anomalies morphologiques et biochimiques. La réintroduction est toutefois souvent éthiquement discutable car des réactions sévères peuvent survenir.

### ➤ *Diagnostic de l'hépatite auto-immune*

L'hépatite auto-immune peut être diagnostiquée dans diverses circonstances.

Schématiquement, le diagnostic se pose devant l'élévation fluctuante et chronique de l'activité sérique des transaminases. L'augmentation sérique des transaminases a été notée parce qu'un examen de sang systématique a été effectué ou parce que certains symptômes ont attiré l'attention, tels qu'une fatigue. Dans 10 à 15% des cas, les patients se présentent avec une atteinte hépatique importante caractérisée par une jaunisse et une augmentation considérable de l'activité sérique des transaminases et un taux de prothrombine bas faisant suspecter une hépatite fulminante. L'hépatite auto-immune est un diagnostic d'exclusion mais qui doit être évoqué à chaque fois devant une élévation des transaminases car méconnaître ce diagnostic peut être fatal pour le patient, alors qu'un diagnostic précoce, compte tenu de l'efficacité des corticostéroïdes et des immuno-suppresseurs, entraîne la guérison. Chez un patient ayant une élévation chronique modérée des transaminases, le diagnostic repose sur les 3 éléments suivants :

- il n'existe aucune cause habituelle à cette élévation de transaminases : pas de prise de médicaments, pas de prise de toxiques, pas de maladie virale connue en particulier, les marqueurs des hépatites virales B et C sont absents, il n'y a pas de maladie métabolique génétique (déficit en alpha 1 antitrypsine, maladie de Wilson, hémochromatose, ... ) ;
- il existe une élévation des gammaglobulines et en particulier des immunoglobulines G au dessus de 1,2 fois la limite supérieure de la normale du laboratoire. Cependant, dans 10% des cas, cette augmentation n'est pas notée ;
- il existe des autoanticorps chez la majorité des patients. Deux faits importants doivent être notés. Ces autoanticorps sont détectés par des méthodes d'immunofluorescence effectuées dans certains laboratoires spécialisés. Les autoanticorps détectés par immunofluorescence sont les anticorps antinucléaires, les anticorps anti-muscle lisse, les anticorps anti-LKM (ou anticorps anti-liver kidney microsome). La méthode d'immuno-fluorescence détecte également les anticorps anti-mitochondries. Certains anticorps ne sont pas détectés par les méthodes d'immunofluorescence. Autrement dit, certaines techniques particulières doivent être utilisées. Ces anticorps sont les anticorps dits anti-SLA pour « Soluble Liver Antigen ». Ces anticorps sont détectés par des méthodes Elisa ou de Western Blot. Dans 10% des cas, ces anticorps sont les seuls à être détectés dans les hépatites auto-immunes. Donc, des résultats négatifs par

immuno-fluorescence ne signifient pas nécessairement l'absence d'hépatite auto-immune.

En fonction de ce type d'anticorps, de l'âge de survenue, il est possible de distinguer 2 grands types d'auto-immune :

**L'hépatite de type 1** caractérisée par la présence d'anticorps anti-actine, d'anticorps anti-SLA. Ce type d'hépatite auto-immune survient à tout âge mais tout particulièrement chez l'adulte. La réponse au traitement par les corticostéroïdes est très fréquente.

**L'hépatite auto-immune de type 2** se caractérise par la présence d'anticorps dirigés contre le réticulum endoplasmique (anticorps anti-liver microsome ou LKM et anticorps anti-liver cytosol). Ce type d'hépatite survient quasi exclusivement chez l'enfant, exceptionnellement après la puberté. La maladie est en général plus sévère et répond moins bien à l'administration de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. Si le diagnostic d'hépatite auto-immune est tardif, une cirrhose peut s'installer (état irréversible du foie caractérisée par une fibrose hépatique importante et une désorganisation de l'architecture qui rend le foie incapable de fonctionner normalement) ou une hépatite grave pouvant entraîner la mort. Dans ces deux situations, la transplantation hépatique devient le seul recours à court ou à long terme.

La **biopsie hépatique** est un examen essentiel dans le diagnostic de l'hépatite auto-immune, nécessaire pour le diagnostic initial, les lésions sont en effet caractéristiques : elles se situent dans le lobule hépatique, tout autour de l'espace porte et crée ce que l'on appelle une hépatite interface encore appelée piecemeal necrosis. La persistance de l'inflammation dans l'espace porte et dans la zone péri-portale est le seul élément qui permet de juger de la durée du traitement (traitement à vie ou non).

**10 à 15% des cirrhoses biliaires primitives sont associées à des signes évidents d'hépatite auto-immune.** La reconnaissance de ces formes est essentielle car leur traitement repose à la fois sur le traitement de la cirrhose biliaire primitive par l'acide ursodésoxycholique et par le traitement de l'hépatite auto-immune par des corticostéroïdes ou des immuno-suppresseurs.

Les **critères diagnostiques de cette variante** sont les suivants :

- en premier lieu, il s'agit des critères principaux d'hépatite auto-immune, à savoir élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale, et ceci malgré un traitement continu par l'acide ursodésoxycholique ;
- élévation des immuno-globulines supérieure à 20 g/l ou la présence d'anticorps anti-muscle lisse sous la forme d'anticorps antiactines ou d'anticorps antiSLA ;
- existence d'une hépatite interface caractéristique de l'hépatite auto-immune.

Tous les critères de cirrhose biliaire primitive doivent être réunis, à savoir :

- un syndrome biochimique de cholestase (élévation des phosphatases alcalines supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale) ;
- la présence d'anticorps antimitochondries ;
- l'existence d'une cholangite destructrice lymphocytaire lors d'examen histopathologique du foie.

Le plus souvent, les deux maladies s'expriment en même temps. Plus rarement, l'hépatite auto-immune survient quelques mois à plusieurs années après le diagnostic de cirrhose biliaire primitive. Dans ce cas, le diagnostic d'hépatite auto-immune est souvent méconnu, l'évolution étant considérée comme une aggravation de la cirrhose biliaire primitive, justifiable de transplantation hépatique.

**L'hépatite auto-immune est associée à une cholangite sclérosante primitive dans 10 à 20% des cas.** Cette situation est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Le diagnostic ne peut être porté que s'il existe, lors de la cholangiographie ou lors de l'IRM des voies biliaires, des lésions fibro-oblitératives visibles. Cela implique que toute hépatite auto-immune doit avoir dans son bilan initial et lors de son suivi une IRM des voies biliaires. Cette notion est récente. L'attitude est justifiée car l'IRM des voies biliaires est un examen simple et non invasif, contrairement à la cholangiographie per-endoscopique qui était le seul possible il y a quelques temps.

*Troisième partie:*  
*traitement et prévention*

# *A/- Traitement*

## *1) Traitement des hépatites virales*

### **Hépatite A et E**

Il n'y a pas de forme chronique. Pendant la phase aiguë, aucun traitement antiviral n'est requis. Un traitement pour les symptômes qui peuvent accompagner l'hépatite (nausées, etc.) peut être nécessaire. Il doit toutefois être prescrit après examen médical.

Pendant cette phase, si le patient constate qu'il saigne plus facilement, par exemple en se brossant les dents, il convient de l'adresser à son médecin traitant pour contrôler les facteurs de coagulation. Ces derniers étant en partie synthétisés par le foie, ils peuvent manquer si l'hépatite est importante. Il n'y a pas de restrictions sur le plan alimentaire.

La personne devrait toutefois éviter les repas lourds et gras et ne manger que ce qui lui fait envie.

Après la phase aiguë, qui peut induire une fatigue transitoire importante, une période de convalescence est indiquée. Ensuite, la vie peut être reprise comme avant. Il n'y a pas de restriction alimentaire et l'exercice physique est repris normalement.

En cas d'hépatite A à évolution grave (hépatite fulminante), une transplantation peut être nécessaire.

### **Hépatite B (et D) aiguë**

Chez la plupart des adultes atteints d'une hépatite B aiguë, la maladie guérit sans complications. Ils ne nécessitent donc aucun traitement médicamenteux. Dans le cas (rare) d'une hépatite B aiguë à évolution grave (hépatite fulminante) avec une atteinte importante de la fonction hépatique, le patient doit être hospitalisé. Une transplantation est parfois nécessaire.

### **Hépatite B (et D) chronique**

L'indication pour le traitement d'une hépatite B chronique ne devrait être posée que par des centres spécialisés, car de nombreux facteurs entrent en ligne de compte. Le but du traitement antiviral est de supprimer de manière durable le virus de l'hépatite B et de normaliser les valeurs hépatiques. Ces dernières jouent un rôle important dans le choix du traitement. Une biopsie hépatique n'est pas absolument nécessaire.

Les médicaments suivants qui sont disponibles sur le marché: lamivudine (Zeffix), telbivudine (Sebivo), entecavir (Baraclude), sont tous des analogues nucléotidiques ; adefovir (Hepsera), un analogue nucléotidique et interféron pégylé (Pegasys, Pegintron).

### Interféron pégylé

L'interféron est une protéine physiologique naturelle qui active les défenses de l'organisme et empêche ainsi la multiplication des virus. La réponse immunitaire du corps est donc renforcée. L'interféron pégylé est un interféron dont la molécule d'origine a été couplée à une chaîne latérale de polyéthylène glycol, ce qui ralentit sa vitesse de diffusion et d'élimination dans l'organisme, de sorte qu'une seule injection par semaine suffit. L'interféron pégylé présente un taux de succès plus important et a moins d'effets secondaires que l'interféron classique.

La guérison (éradication virale) de l'hépatite B chronique est rare (< 5%). Elle s'observe par la séroconversion Ag HBs/anti-HBs. Il est toutefois indispensable que le traitement soit instauré avant l'apparition d'une cirrhose.

Lamivudine, adefovir, telbivudin, entecavir et tenofovir: ces antiviraux sont des substances chimiques de structure très semblable à celle des séquences du matériel génétique viral. Dès lors, le virus confond ces substances avec ses séquences génétiques d'origine, mais à la différence de celles-ci, il ne peut plus se multiplier après avoir intégré un analogue nucléosidique ou nucléotidique. Ces médicaments sont très efficaces, bien tolérés et peuvent être administrés sous forme de comprimés, contrairement à l'interféron. Mais, du fait de la longueur des traitements, ils ont tendance à perdre de leur efficacité au fil des ans, suite au développement plus ou moins rapide d'une résistance. Cette dernière dépend du médicament lui-même et de facteurs individuels. Les risques de résistance et les avantages doivent être soupesés avec soin. En cas de résistance, les thérapies combinées sont nécessaires.

L'introduction de traitements combinés (une approche analogue à celle du VIH) dès le début du traitement est actuellement discutée.

### Hépatite C aiguë

L'hépatite C aiguë est en général découverte fortuitement, car elle se présente le plus souvent de manière asymptomatique.

Une hépatite C aiguë symptomatique guérit spontanément dans environ 50% des cas, c'est-à-dire que la virémie (ARN du VHC) n'est plus détectable après 6 mois. Ce taux de guérison spontanée est inférieur en cas d'hépatite C aiguë asymptomatique (environ 30%).

L'hépatite C aiguë répond très bien à un traitement d'interféron alpha. Il faut attendre 3 mois avant de l'envisager. Son indication est posée par un centre spécialisé.

### **Hépatite C chronique**

Le traitement actuel de l'hépatite C chronique repose sur l'association d'interféron pégylé et de Ribavirine.

L'interféron pégylé est injecté en sous-cutané une fois par semaine, soit par un professionnel, soit par le patient formé à ce geste.

Les comprimés de Ribavirine doivent être avalés deux fois par jour à 12 heures d'intervalle, avec les repas.

Il existe deux types d'interféron pégylé sur le marché (interféron pégylé alpha 2a et interféron pégylé alpha 2b). Il n'existe actuellement aucune étude comparative directe pour ces deux options et le choix s'opère selon des critères individuels, le mode d'administration (le type de seringue n'est pas le même pour les deux médicaments) et les coûts.

Le génotype et la charge virale déterminent la durée du traitement : de 24 à 48 semaines chez les personnes VIH négatives.

La charge virale (virémie, ARN du VHC) est mesurée au début du traitement, après un mois, trois mois et à la fin du traitement. Trois cas de figure sont possibles : traitement achevé, traitement à interrompre en l'absence de résultats, traitement à poursuivre.

Génotypes 1 et 4 : 48 semaines en général. Si la charge virale n'est pas négative à 3 mois ou n'a pas baissé d'au moins 2 log (d'au moins 100 fois), le traitement est interrompu, car les chances de réussite sont trop faibles par rapport aux risques (effets secondaires).

Génotypes 2 et 3 : 24 semaines en cas de faible virémie. En cas de virémie élevée et de non réponse virale à la 24<sup>ème</sup> semaine, le traitement dure 48 semaines.

Le dosage de la virémie à un et trois mois n'est pas indispensable, mais il sert à soutenir la motivation des patients qui en ont souvent besoin en raison des effets secondaires du traitement. Une virémie négative déjà après un mois de traitement est en effet un très bon indicateur de la chance de réussite pour autant que le patient prenne bien sa médication pendant toute la durée du traitement.

Dans un stade avancé, si le foie a une cirrhose ou un cancer, il se peut que l'unique traitement soit une transplantation du foie.

## 2) Traitement de l'hépatite alcoolique

Le traitement des formes *mineures* et *modérées* : pas de traitement spécifique

Le traitement des formes *sévères* justifient un traitement spécifique

### ✓ Prise en charge commune

- Arrêt de l'intoxication alcoolique
- Prévention des complications du sevrage
- Bilan de la toxicité digestive et extra digestive de l'intoxication chronique
- Surveillance
  - GGT ½ normalisation en quelques semaines
  - VGM normalisation en quelques mois

### ✓ Traitements spécifiques

- Corticoïdes
- Soutient nutritionnel
- Pentoxifylline TRENDAL
- Infliximab REMICADE
- Etanercept ENBERL (Récepteur soluble TNF alpha)
- Autres traitements (Colchicine ; Vit E.)
- Transplantation hépatique

#### 1/ Corticoïdes

\*Intérêt thérapeutique

- Effet anti inflammatoire et anti fibrosant
- Diminue le taux sanguin d'ICAM-1 impliqué dans le chimiotactisme hépatique des PN
- Augmente la production d'albumine

#### 2/ Assistance nutritionnelle

\*Intérêt thérapeutique

- Correction des carences
- Renforce la perméabilité aux endotoxines
- Association corticoïde + assistance nutritionnelle:
  - Meilleure tolérance de la corticothérapie
- Modalités
  - 30 Kcal/kg/j
  - 1 gr/kg/j protéine

- Voie :
  - orale ou entérale
  - Parentérale avec réserve = risque infectieux

### 3/ Pentoxifylline (TRENDAL\*)

- Inhibiteur des phosphodiésterases
- Diminue la viscosité sanguine
- 400mg x 3 / j
- Inhibition de TNF alpha
  - directe (diminue la transcription de l'ARNm)
  - Indirect (diminue la production des cytokines Il-8, Il-6...)

### **3) Traitement de l'hépatite médicamenteuse et toxique**

Le traitement des maladies hépatiques toxiques et médicamenteuses est largement symptomatique, sauf lors de l'hépatotoxicité au paracétamol. Chez les patients présentant une hépatite fulminante liée à l'hépatotoxicité d'une drogue, une transplantation hépatique peut être salvatrice. L'arrêt de l'agent suspecté est indiqué au premier signe de réaction adverse. Dans le cas des toxines directes, l'atteinte hépatique ne doit pas occulter l'attention sur les dommages aux reins et à d'autres organes qui peuvent aussi menacer la survie.

Le traitement du surdosage en *paracétamol* comporte un lavage gastrique, un traitement symptomatique et une administration orale de charbon activé ou de cholestyramine pour prévenir une absorption de la drogue résiduelle. Aucun de ces agents n'apparaît être efficace s'il est donné plus de 30 minutes après l'ingestion de paracétamol ; s'ils sont utilisés, le lavage gastrique doit être fait avant que d'autres agents ne soit administrés oralement. Les risques d'une hépatotoxicité possible, probable et hautement prévisible peuvent être dérivés d'un nomogramme des concentrations plasmatiques de paracétamol en fonction du nombre d'heures depuis l'ingestion, rapidement disponible dans les unités d'urgence. Chez les patients avec des taux sanguins de paracétamol élevés (>200µg/ml mesuré à 4h ou >100µg/ml à 8h après l'ingestion), l'administration de composés sulfhydryles (cystéamine, cystéine ou N-acétylcystéine) apparaît réduire la sévérité de la nécrose hépatique. Ces agents agissent en fournissant un réservoir de groupe sulfhydryle pour lier les métabolites toxiques ou en stimulant la synthèse et la réplétion du glutathion hépatique. Le traitement doit être débuté dans les 8 h suivant l'ingestion mais peut être efficace même s'il est donné tardivement, 24 à 36 h après l'overdose. Une administration plus tardive de composés sulfhydryles a un intérêt

incertain. L'utilisation en routine de la N-acétylcystéine a substantiellement réduit la survenue d'hépatotoxicité fatale au paracétamol. Quand elle est donnée oralement, la N-acétylcystéine est diluée pour constituer une solution à 5 p. 100. Une dose charge de 140mg/kg est administrée, suivie par 70 mg/kg toutes les 4 h pour un total de 15 à 20 doses. Quand un patient est pris en charge avec une hépatotoxicité potentielle au paracétamol, le centre antipoison local doit être contacté. Le traitement peut être arrêté quand les taux plasmatiques de paracétamol indiquent que le risque de lésions hépatiques est bas.

Les survivants des overdoses aiguës de paracétamol n'ont habituellement aucunes séquelles hépatiques. Chez quelques patients, une administration prolongée ou répétée de paracétamol à doses thérapeutiques apparaît avoir conduit au développement d'une hépatite chronique et d'une cirrhose.

#### ***4) Traitement de l'hépatite auto-immune***

Le traitement de l'hépatite auto-immune repose sur l'administration de prednisolone seule ou en combinaison avec l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. Ces deux derniers médicaments permettent une diminution rapide et un arrêt de la corticothérapie.

L'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont le traitement de fond de la maladie. Il permet d'éviter les complications au long cours de la corticothérapie, en particulier l'ostéoporose. Les doses initiales de prednisone sont en moyenne de 20 à 50 mg par jour, et de 1 à 2 mg par kilo de poids corporel chez l'enfant. Lorsque la combinaison des corticoïdes et de l'azathioprine est utilisée, en traitement de fond, les doses journalières sont de l'ordre de 10 mg et 50 à 200 mg. Une fois la normalisation des transaminases et des immunoglobulines obtenue, la corticothérapie peut être arrêtée (généralement après deux ans de traitement) et l'azathioprine et le mycophénolate mofétil doivent être poursuivis généralement à vie à doses respectives de 50 à 200 mg par jour et à 1 à 2 g par jour pour éviter une récurrence. Dans les situations où il existe une résistance à la corticothérapie, l'administration de ciclosporine peut être tentée. Elle a permis d'obtenir des rémissions complètes.

## *B/- Prévention des hépatites virales*

### ***Observer les règles d'hygiène générale***

Les hépatites A (et E) se transmettent par les excréments humains. Une bonne hygiène permet d'éviter les infections (toilettes, vaisselle, hygiène corporelle, etc.).

### ***Développer la « vigilance sanitaire »***

Le sang peut toujours être contaminé par le VIH ou les virus hépatiques. Il doit donc toujours être considéré comme potentiellement infectieux. Il faut être très vigilant, même s'il s'agit d'infimes traces de sang (même sèche, et pas seulement en cas de consommation par voie intraveineuse).

### ***Se laver les mains***

Avoir les mains propres est une condition importante pour prévenir les infections de toutes sortes.

### ***Safer Sex***

Préservatif de bonne qualité

### ***Se faire vacciner***

La vaccination contre les hépatites A et B peut être aussi bien active que passive. Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C.

-La vaccination *passive* consiste à inoculer des anticorps contre le virus de l'hépatite A ou le virus de l'hépatite B.

\*Ses avantages : la protection est immédiate et une administration post-exposition peut être efficace.

\*Son désavantage : elle ne dure que quelques mois, car le système immunitaire de la personne vaccinée n'a pas appris à fabriquer lui-même les anticorps en cas de besoin.

-La vaccination *active* consiste à injecter des antigènes, c'est-à-dire des agents inactifs ou des constituants viraux produits par génie génétique qui incitent le corps à produire les anticorps nécessaires.

\*Son avantage : le système immunitaire de la personne vaccinée peut produire de nouveaux anticorps en tout temps si nécessaire.

\*Ses désavantages : la protection n'est pas immédiate (il faut 2 à 3 semaines à l'organisme pour produire les anticorps nécessaires), la vaccination doit avoir été effectuée assez tôt avant l'exposition (cependant bien des personnes ne se doutent pas à l'avance qu'elles risquent d'être exposées). Enfin, pour garantir une protection à long terme, les vaccins doivent être répétés à intervalles déterminés : deux fois dans le cas de l'hépatite A, trois fois dans le cas de

l'hépatite B. Il existe des vaccins combinés contre l'hépatite A et contre l'hépatite B. En principe, la première dose de vaccin est suivie d'une deuxième et d'une troisième dose, respectivement à un et à six mois.

Leur tolérance est bonne et leur efficacité excellente ( $\geq 90\%$ ). Bien qu'une vaccination complète soit vivement recommandée, une seule dose de vaccin permet déjà de réduire sensiblement le risque de transmission.

### ***Se soumettre aux examens médicaux***

L'infection hépatique passe souvent inaperçue (forme asymptomatique). Plus l'infection est détectée à un stade précoce, plus les chances d'amélioration ou de guérison sont grandes. Il est donc important de se soumettre aux examens médicaux.

### ***Se faire traiter***

L'hépatite peut également être traitée chez les patients consommateurs de drogues.

Un encadrement sérieux est capital pour le succès du traitement.

Attention : dans le cas de l'hépatite C, les réinfections sont possibles.

*Conclusion*

Maladie sexuellement transmissible, la plus répandue et la plus meurtrière sur la planète, l'hépatite B affecte 2 milliards d'individus dans le monde. Actuellement, on estime qu'environ 350 millions de personnes atteintes d'hépatite B chronique. Cette maladie, qui est à l'origine de 2 millions de décès par an, représente la deuxième cause de cancer après le tabac. Ces chiffres effrayants peuvent être évités par la vaccination systématique des nouveaux-nés. 116 pays dont l'Algérie, la Tunisie, le Maroc et la France ont intégré sur la liste des vaccinations le vaccin contre l'hépatite B, ce dernier reste malheureusement hors de portée des pays pauvres où le virus est le plus présent.

Un autre virus inquiète encore plus les autorités de santé, c'est l'hépatite C, une maladie qui évolue de façon silencieuse et insidieuse pendant des années avant de s'exprimer sous forme de cirrhose ou de cancer du foie. Selon les estimations de l'OMS, 3% de la population mondiale serait infectée par ce virus. 70% des personnes contaminées développeront une hépatite chronique et seront susceptible d'infecter leurs proches. Le virus de l'hépatite C se transmet principalement par voie sanguine. Jusqu'aux années 90, il s'est propagé par les dons de sang, mais ce problème semble aujourd'hui réglé. En revanche, il faut être extrêmement vigilant sur certaines pratiques à haut risque telles que l'utilisation des seringues à usage multiples, mauvaise stérilisation de matériel d'endoscopie ou de chirurgie (soins dentaires, circoncision...), pratique de tatouage ou du piercing avec du matériel non jetable.

En Algérie, Pour optimiser la qualité de prise en charge des malades atteints d'hépatites virales dont le nombre dépasse les 320 000 pour l'hépatite C et environ un million pour d'hépatite B, la caisse nationale des assurés sociaux s'est engagée à rembourser les médicaments des hépatites virales dont le traitement coûte plus de 144 millions de centimes par malade. En plus du coût de traitement, les malades déboursent de leur poche près de 50.000 de dinars pour les frais des examens complémentaires et 50 000 autres pour des examens de suivi. Il convient de noter qu'un budget de 3 milliards de dinars a été alloué pour le dépistage et la prise en charges des hépatites durant l'an 2008.

Et pour conclure, il faut mieux prévenir que guérir car la prise en charge des malades coûte cher à l'état.

## Références bibliographiques :

- BENHAMOU, Jean-Pierre ; BIRCHER, Johannes ; INTYRE, Neil ; RIZZITO, Mario ; RODES, Juan. *Hépatologie clinique*. France: Flammarion, 1993.
- BOUREL, Michel. *Hépatologie*. France : marketing, 1991.
- DOMART. A ; BOURNEUF. J. *Nouveau Larousse médical*. Paris : Libraire Larousse, 1981.
- BEGUE, Pierre ; BERTHELOT, Pierre ; BRECHOT, Christian. *Hépatites virales*. France. 265p.
- ADER, J-L ; CARRE, F ; DINH-XUAN, A-T ; et al. *Abrégés de physiologie*. 2<sup>ème</sup> édition. France : Masson, 2006. 433p.
- BRAUNWALD ; FAUCI ; HAUSER ; KASPER ; LONGO ; JAMESON. *Principe de médecine interne*. 15<sup>ème</sup> édition. Paris : Flammarion, 2002. 2630 p.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis / sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood : a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
- Larrey D. Hépatites aiguës médicamenteuses. Imputabilité et aspects cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19 : B57-62.
- exp.gen@free.fr
- www.google.fr

Bonjour Impression  
07 JUL 2010

