

République algérienne démocratique et populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

Institut National d'Enseignement Supérieur des Sciences Médicales

Université Aboubekr Belkaid

*Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji
Service des maladies infectieuses
Pr. BENTCHOUK*

Rapport de stage d'internat

LES HEPATITES VIRALES B et C

Réalisé par : Mostefaoui Mohamed Amine

Supervisé par : Pr BENTCHOUK

Période de stage : 01 /10/ 2013 au 31/12/2013

Année universitaire : 2013 - 2014

Dédicaces et remerciements

*Je remercie le **BON DIEU** le tout puissant de m'avoir accordé la santé ; et le courage d'arriver au terme de ce travail.*

*Je remercie le professeur. **BENCHOUK**
Chef de service pour son accueil chaleureux, pour son sens de responsabilité et pour m'avoir aidé à accomplir mon stage dans les meilleures conditions.*

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse Considération et ma profonde admiration pour toutes vos Qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner Ma profonde gratitude.

*Un remerciement particulier et sincère au Dr. **BRAHIMI** pour l'attention particulière qu'elle a apporté à ce modeste travail, Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond Respect.*

Je remercie également les maîtres assistants, les assistants, les résidents et les généralistes pour leurs conseils précieux leur générosité, leur pédagogie et leur constante prédisposition à m'assurer la meilleure des formations.

Je remercie aussi le personnel paramédical et administratif qui a eu l'amabilité de me faciliter la tâche durant ce stage.

Merci

SOMMAIRE

A. Partie théorie :

I. Introduction

II. Données Epidémiologiques des Hépatites Virales B et C :

- Prévalence
- Mode de contamination
- Réservoir
- Populations à risques
- Facteurs de risques

CHAPITRE 1 : Hépatite virale B

I. Introduction

II. Rappel historique

III. Epidémiologie

A. Virus de l'hépatite B

B. Modalités de transmission

IV. Physiopathologie

V. Etude clinique :

1) Histoire naturelle de l'infection virale B

2) Hépatite virale B aigue

TDD : hépatite virale B aigue commune de l'adulte immunocompétent.

- incubation, phase pré-ictérique phase Ictérique, Phase de régression.
- Formes cliniques
- Diagnostic différentiel
- Evolution

3) Hépatite virale B chronique :

- mode de révélation
- Signes cliniques
- Manifestations extra hépatiques.
- Phases d'évolution : Immunotolérance / Immuno-élimination
Latence virale
- Portage inactif de l'Ag HBs

- Evolution et complications

- 4) Hépatite fulminante
- 5) Coinfection par le virus de l'hépatite Delta (D)
- 6) Co-Infection avec le VIH.
- 7) Hépatite virale B et grossesse

VI. Diagnostic Positif

- A. Eléments épidémiologiques
- B. Clinique
- C. Para clinique :
 - Examens Biochimiques
 - Examens Sérologique / virologique
 - Histologie

VII. TRAITEMENT

A. Traitement Curatif

1. But du traitement
2. Armes thérapeutiques :
 - ✓ Antiviraux
 - ✓ Traitement symptomatiques
 - ✓ Transplantation hépatique
3. Indications thérapeutiques

B. Traitement Préventif

CHAPITRE 2 : Hépatite virale C

I. Introduction

II. Rappel historique

III. Epidémiologie :

A. Virus de l'hépatite C

B. Modalités de transmission

IV. Physiopathologie

V. Etude Clinique

A. Histoire naturelle de l'infection virale

B. Clinique

1. TDD : hépatite aigue : Clinique, évolution (guérison, chronicité)
2. Hépatite virale C chronique
3. Co-infection avec le HIV
4. Hépatite virale C, Grossesse et allaitement

VI. Diagnostic Positif

A. Eléments épidémiologiques

B. Clinique

C. Para clinique

- ✓ bilan d'orientation
- ✓ Bilan de confirmation

VII. Pronostic

VIII. Traitement :

A. But du traitement

B. Traitement anti viral :

- 1) Traitement antiviral
- 2) Surveillance et gestion des effets secondaires
- 3) Traitement symptomatiques
- 4) Nouvelle perspective
- 5) Nouveau traitement en Algérie

C. Indications :

- 1) Bithérapie
- 2) Cas particuliers : Grossesse et allaitement

Co-infection avec le HIV

Insuffisance rénale chronique terminale.

IX. Prévention

X. Conclusion

I. Introduction :

Le terme d'hépatite est appliqué à une large catégorie d'entités cliniques et pathologiques, qui résultent de lésions hépatiques d'origine infectieuses (virales et bactérienne) et non infectieuses (alcool, prises de substances illicites, prescriptions médicamenteuses).

Le terme « hépatite virale » doit être réservé aux maladies associées aux virus ayant un véritable hépatotropisme avec, comme manifestation prédominante, une hépatite clinicobiologique.

En une vingtaine d'années, les progrès dans la connaissance des hépatites virales ont été considérables.

L'alphabet des virus hépatotropes s'est élargi, et aux virus A et B se sont ajoutés les virus C, D, E et G. Cette liste n'est pas exhaustive puisque l'existence de virus non-A, non-B, non-C, non-D, non-E, non-G est fortement suggérée par les hépatites aiguës ou chroniques pour lesquelles aucun marqueur traditionnel ou nouvellement identifié d'infection n'est trouvé, même en utilisant des techniques aussi sensibles que l'amplification génomique.

Ces techniques sensibles ont permis d'identifier de nouveaux virus (transfusion-transmitted virus : TTV ou SEN-virus) dont l'importance physiopathologique est modeste, voire nulle.

Aux infections virales B qui étaient à tort considérées comme un problème ne concernant que des populations à risque (représentant néanmoins 375 millions de sujets dans le monde), se sont additionnées les infections virales C qui posent un problème ubiquitaire touchant 170 millions de personnes, pour lesquelles, dans un quart des cas, aucun facteur de risque viral n'est objectivé.

Seuls les virus C et B (B-Delta) peuvent être responsables d'hépatite chronique

Les hépatites virales sont aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Les rapides progrès dans leurs stratégies diagnostiques et thérapeutiques rendent illusoire tout texte qui se voudrait exhaustif.

Le pari est dorénavant double :

- améliorer les prises en charge curatives des hépatites virales.
- développer les prophylaxies en favorisant par exemple les recherches visant à fabriquer un vaccin contre le virus de l'hépatite C (VHC) qui, à l'instar du vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB), permettra de prévenir la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire qui est, en fréquence, le huitième cancer mondial.

Les hépatites virales B et C sont des maladies le plus souvent asymptomatiques pendant la plus grande partie de leur évolution.

Le dépistage revêt une importance primordiale pour les détecter et éventuellement les traiter avant l'évolution vers la cirrhose et ses complications : carcinome hépatocellulaire (CHC) et insuffisance hépatique.

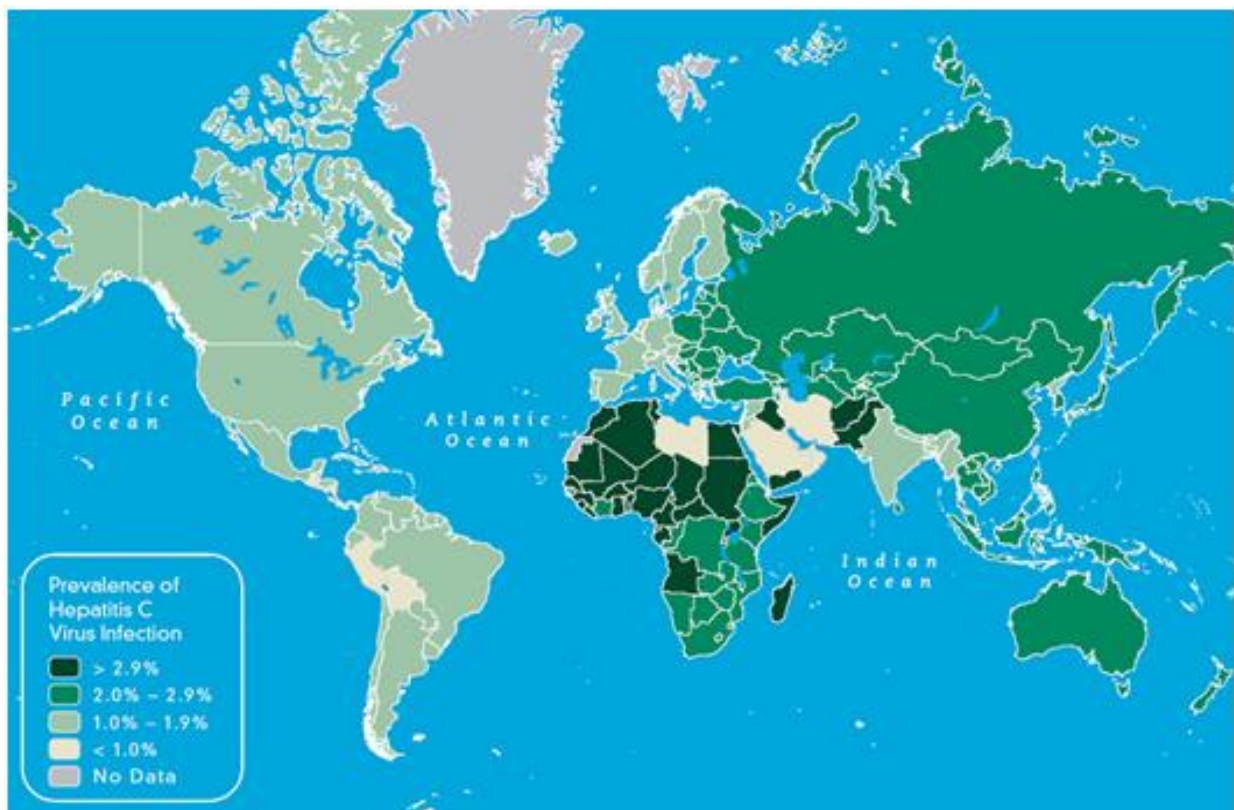
II. Données Epidémiologiques des Hépatites Virales B et C :

II. 1 Prévalence :

➤ A l'échelle mondiale :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2012 :

- 170 millions de personnes sont touchées par le VHC dans le monde.
- Environ 150 millions d'entre elles sont infectées chroniquement par le virus de l'hépatite C.
- Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C.
- 3 à 4 millions de personnes infectées chaque année.



Taux de prévalence du virus de l'hépatite C par pays. 2011.

Centers for control Disease and prévention

Dans le monde, on estime à 2,5 milliards le nombre de personnes infectées ou ayant été infecté par le virus de l'hépatite B (VHB), soit 1/3 de la population mondiale.

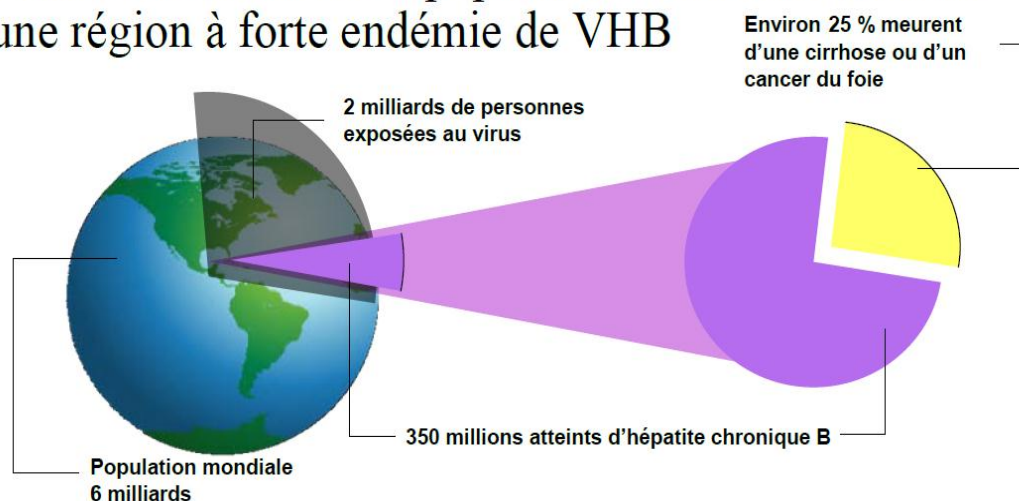
Parmi eux, 350 à 400 millions de personnes souffrent d'une hépatite chronique.

L'infection par le virus B est responsable de plus de 0,5-1 millions de décès par an et représentent actuellement 5-10% des cas de transplantation. Les patients non traités atteints de cirrhose décompensée ont un mauvais pronostic avec une probabilité de survie de 14-35% à 5 ans. L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire liée au VHB chez les patients est élevée, allant de 2% à 5% lorsque la cirrhose est établie.

Le pourcentage de personnes infectées varie selon la zone géographique et il existe schématiquement 3 zones.

Le VHB : Une forte prévalence dans le monde^(1,2)

- Près de la moitié de la population mondiale vit dans une région à forte endémie de VHB



500.000 à 1.200.000 décès chaque année dus à des complications du VHB dans le monde

1. Lavanchy D; Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measure; *J Viral Hepatitis* 2004; 11: 97-107.
2. WHO. World Health Organization, Department of communicable Disease Surveillance and response. Hepatitis B. 2002; 1-76.

Prévalence du VHB dans le monde

Une personne sur douze dans le monde est porteuse du virus de l'hépatite B ou C, d'après l'OMS.

✚ **L'hépatite B est la 10eme cause de mortalité dans le monde.**

✚ **Plus d'un million de personnes à travers le monde meurent chaque année.**

✚ **Le virus de l'hépatite B est 100 fois plus contagieux que le VIH**

En raison des modes communs de transmission VHC, VHB VIH, la prévalence des co-infections est élevée :

- ✓ 40 % des patients infectés par le VIH sont co-infectés par le VHC
- ✓ 8 % d'entre eux sont porteurs de l'antigène HBs.

➤ **En Afrique :**

L'Initiative Panafricaine de Lutte contre les Hépatites (**IPLH**) propose de s'interroger sur les chiffres de prévalence et de décès liés aux hépatites en Afrique.

Les chiffres de prévalence relevés par l'IPLH (L'Initiative Panafricaine de Lutte contre les hépatites) B et C montrent en effet des taux particulièrement élevés, avec plus de 31 millions de porteurs chroniques pour les seuls pays africains francophones (ces pays représentant moins d'un tiers de la population du continent africain).

Sur la base des chiffres de l'OMS (250 millions de porteurs chroniques VHB et 140 millions de porteurs chroniques VHC à l'échelle mondiale), les premières estimations de l'IPLH pour le continent africain représentent près du tiers de ces porteurs chroniques estimés, alors que le continent africain ne compte que pour 15% de la population mondiale.

En Afrique, on distingue deux zones de prévalence différentes : d'une part l'Afrique Sub-saharienne qui fait partie des zones de haute endémicité où la prévalence de l'infection est de 8 à 20% pour l'Ag HBs et de 70 à 95% pour l'Ac anti-HBc ; d'autre part l'Afrique du nord (Maghreb) qui fait partie des zones de moyenne endémicité où la prévalence de l'infection est de 2 à 7% pour l'Ag HBs et de 16 à 55% pour l'Ac anti-HBc.

Ces différences de prévalence entre ces deux zones s'expliquent par des différences dans les modes de contamination et la mise en œuvre des mesures de prévention (schémas de vaccination des nouveau-nés, implantation des programmes de vaccination, couverture vaccinale).

Au Cameroun, les hépatites virales touchent cinq fois plus de personnes que le VIH. Ils seraient environ 4,5 millions de Camerounais à être atteints de cette maladie.

➤ Le Maghreb :

Variable d'un pays à l'autre en fonction de la population. Ce tableau représente un comparatif établi par l'OMS en Octobre 2012

Maghreb :

Pays	Total p opulation (1)	Prévalence Hep B (2)	Prévalence Hep C (2)	Prévalence VIH (2)	Espérance vie (3)	Budget Santé (4) (en % du PIB)	Date 1ère vaccination Heb B	Taux de vaccination HepB	Lien vers plan national
Algérie	34,895,000 habitants (2009, OMS)	0,88 % (ANS, 2010)	0,21 % (ANS, 2010)	0,06 % (ANS *, 2010)	71/74 (2009, OMS)	5,8 % (2009,OMS)	A la naissance	95 % (2010, Unicef)	
Maroc	31,993,000 habitants (2009, OMS)	1,8 %	1,3 %	0,1 % (2010, Unicef)	71/75 (2009, OMS)	5,5 % (2009,OMS)	A la naissance	98 % (2010, Unicef)	
Mauritanie	3,2 (2011)	18	< 1	0,7 (2011)	57	2,8 (2011)	A la naissance		
Tunisie		4,9 %	1,2 %				A la naissance		

L'Afrique du nord (Maghreb) qui fait partie des zones de moyenne endémicité où la prévalence de l'infection est de :

- ✓ 2 à 7% pour l'Ag HBs
- ✓ 16 à 55% pour l'Ac anti-HBc.

➤ **En Algérie :**

Les professeurs Berkane Saadi, de l'EHS Bologhine et Debzi Nabil du CHU Mustapha Bacha, ont animé le 8 janvier 2012, une conférence-débat au forum d'El Moudjahid.

L'Algérie pays considéré comme «émergent» en pleine transition épidémiologique appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de l'Ag HBs :
[1]

- 2,16% dans la population générale.
- Estimation des porteurs chroniques de VHB ; 763 000 (réservoir de transmission).
- Taux d'incidence est passé de 0.33 à 0.44 cas pour 100 000 habitants en 2011
- 1,09% chez le donneur de sang.
- 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte.
- 10,5% chez les hémodialysés.

Il existe 8 génotypes désignés de **A** à **H**, en Algérie :

- 89% des patients sont AgHBe négatif.
- les génotypes D et A prédominent représentant 94% et 5% respectivement.

La prévalence des anticorps anti-VHC, en Algérie, est de : 1%

- Taux d'incidence est passé de 0.09 à 0.16 cas pour 100 000 habitants en 2011
- 0,49% chez le donneur de sang.
- 23,8% chez les hémodialysés.
- 31% chez l'hémophile.
- Dans la population générale, elle serait d'au moins 1%.
- Estimation des sujets porteurs d'Ac anti VHC ; 350 000
- 75% (262 500) présente une positivité de l'ARN du VHC.

Il existe au moins 6 génotypes dans le monde avec prédominance des génotypes 1, 2 et 3.

En Algérie le génotype 1 représente 78% des cas :

- Le VHC génotype 1b avec 88.7% est le plus fréquent dans la région nord-est de l'Algérie.
- Le génotype 2 est rare 8.5%.
- A l'ouest Algérien les génotypes 2 (45%) et 1 (41%) sont les plus fréquents.

Séroprévalence B et C en Algérie

	AgHbs	Ac anti-VHC
Don de sang (ANS)	1,09% (2007)	0.49% (2008)
Population Générale	2,18% (Enquête Nationale 1998)	1% ?
Enquête régionale (2005) Est du pays (6 wilaya)	1,53%	3,46%
Hémodialysés: n=7503 (Enquête Nationale 2009)	10,5%	23,9%

(ANS: Agence Nationale du Sang)

Séroprévalence B et C en Algérie selon l'Agence nationale du Sang

- ❖ Les hépatites ont été déclarées **Priorité de Santé Publique** par l'OMS, à l'instar du VIH, de la tuberculose et du paludisme, au lendemain de la 3ème journée mondiale de lutte contre les hépatites en mai 2010 et de la 63e Assemblée mondiale de la santé organisée à Genève.
- ❖ Les chiffres estimés de mortalité pour ces 4 priorités sont les suivants au niveau mondial (estimations relevées en août 2013) :
 - **VIH : 1, 800,000 (2010, OMS)**
 - **Tuberculose : 1, 400,000 (2011, OMS)**

- Hépatites : 950,000 (600,000 pour l'hépatite B et 350,000 pour l'hépatite C, selon l'OMS)
- Paludisme : 660,000 (2010, OMS)

La date du 28 juillet a été retenue pour la Journée mondiale contre l'hépatite, date de naissance du professeur Baruch Samuel Blumberg, Prix Nobel et découvreur du virus de l'hépatite B

L'hépatite: Réfléchissez À Nouveau		
Prise de conscience	INFORMÉ ? PAS AU COURANT ?	L'hépatite virale tue 1,5 million de personnes par an à travers le monde. C'est autant de personnes que le VIH/SIDA.
	INFORMÉ ? PAS AU COURANT ?	L'hépatite virale est la cause principale du cancer du foie. Le cancer du foie est au deuxième rang des cancers qui tuent.
	VOUS VOUS SENTEZ BIEN ? VOUS EN ÊTES SÛR ?	Les symptômes de l'hépatite virale sont souvent invisibles. Faites-vous tester.
Prévention	À L'ABRI DES DANGERS ? EN DANGER ?	Il est possible d'éviter l'hépatite virale. Connaître les risques.
Traitement	TRAITÉ ? TRAITABLE ?	Il est possible de traiter l'hépatite virale. Tout le monde mérite d'avoir cette chance.
Vaccin	PROTÉGÉ ? VULNÉRABLE ?	Il est possible de prévenir l'hépatite virale. Vaccinez vos enfants.
	PROTÉGÉ ? VULNÉRABLE ?	Protégez contre l'hépatite virale. Le vaccin est efficace.
Stigmatisation	ACCEPTÉ ? REFUSÉ ?	La stigmatisation tue. Ne faites pas de discrimination.
	ACCEPTÉ ? REFUSÉ ?	L'hépatite virale ne fait pas de discrimination. Pourquoi en feriez-vous.
Rencontres sportives	ESPRIT D'ÉQUIPE ? SPECTATEUR ?	Il est possible de vaincre l'hépatite virale. À vous de jouer votre rôle.

Les messages-clés de la Journée mondiale contre l'hépatite 2014

II. 2 Modes de Contaminations :

a. Hépatite virale B :

Le VHB est approximativement cent fois plus infectieux que le VIH et dix fois plus que le VHC,

La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et maternofoetale.

Le sang, tout liquide corporel teinté de sang et les sécrétions génitales sont potentiellement infectieux (Schiffman, 2010).

Il en va de même pour les liquides céphalo-rachidiens (LCR), synovial, pleural, péritonéal, péricardique et amniotique (Henderson *et al*, 2010).

Il n'y a aucun risque de transmission du virus par l'air ambiant ni par les insectes.

L'antigène du virus de l'hépatite B a été retrouvé dans le lait maternel, mais l'allaitement n'augmenterait pas le risque d'infection chez l'enfant.

Le risque est cependant plus important si la mère, au moment où elle allaite son enfant, a des crevasses ou des saignements autour des mamelons mais, si le nouveau-né est rapidement protégé contre le VHB après sa naissance, il n'y a aucune contre-indication à l'allaitement (AAP, 2012).

Les selles, l'urine, les crachats, la salive, la sueur et les larmes ne sont pas considérés comme infectieux, sauf s'ils sont teintés de sang (CDC, 2008a).

On a retrouvé de l'AgHBs dans quelques-uns de ces liquides, mais en trop petite quantité pour transmettre l'infection (CDC, 2008a).

Toutefois, selon les Centers for Disease Control and Prévention (CDC), la salive est considérée comme infectieuse lorsqu'une morsure entraîne un bris de la peau (CDC, 2008a).

Le sang contient la plus grande concentration du virus et il est donc le liquide le plus infectieux

Le virus de l'hépatite B peut se transmettre :

- directement, d'une personne infectée à une autre personne ;
- indirectement, lorsqu'un objet contaminé sert d'intermédiaire pour transmettre le virus d'une personne infectée à une autre personne.

Il est établi que le virus peut survivre plus de sept jours dans l'environnement (MSSS, 2011).

La transmission peut se faire :

- par contact de sang passant à travers la peau à l'occasion :
 - d'une piqûre ou d'une blessure liée à l'utilisation de drogues par injection s'il y a partage de seringues, d'aiguilles ou d'autre matériel servant à l'injection. Selon l'Organisation mondiale de la santé, entre 8 000 000 et 16 000 000 d'infections causées par le VHB seraient attribuables à des injections non sécuritaires chaque année.
 - d'une piqûre ou d'une blessure liée à un tatouage, à un perçage corporel, à un perçage d'oreilles, à l'électrolyse, à l'acupuncture et pendant tout traitement ou dans toute situation où des aiguilles sont utilisées pour percer la peau
 - d'une blessure avec un objet tranchant souillé de sang,
 - d'une piqûre accidentelle avec une aiguille contaminée. Dans ce cas, le risque de transmission, si la source est infectée, est estimé entre 1 et 6 % lorsque la source est AgHBe négative, et entre 22 et 31 % lorsque la source est AgHBe positive (Henderson *et al.* 2010). Ce risque est en relation avec la charge virale en Circulation dans le sang de la personne source,
 - d'un contact avec des plaies cutanées fraîches, de l'eczéma, des gerçures, des abrasions ou des petites coupures souvent inapparentes,
 - d'une morsure entraînant un bris de la peau (risque pour la personne qui mord et celle qui a été mordue).
- par relations sexuelles vaginales, anales et orales ainsi que par partage de jouets
- par contact de sang avec des muqueuses (yeux, lèvres, bouche et intérieur du nez) lié à des éclaboussures.

- d'une mère à son nouveau-né, surtout pendant l'accouchement – le risque de transmission étant de 70 à 90 % si la mère est AgHBe positive et de 10 % si la mère est négative (CDC, 2008a).

Précisons ici que le risque de transmission au cours de la Grossesse se situe à moins de 5 %.

b. Hépatite virale C :

La transmission se fait majoritairement par voie sanguine. [2]

1. Lors de l'usage de drogues par voie intraveineuse (même unique et ancien) avec échange de seringues ou partage de matériel servant à la préparation de l'injection. On estime que 70 % des usagers de drogue par voie injectable sont contaminés par le VHC.
2. Lors d'une transfusion de sang ou de produits dérivés.

La transfusion a été un important facteur de contamination jusqu'en 1991. Sont donc essentiellement concernés les personnes polytransfusées, les hémophiles, mais aussi les hémodialysés et les transplantés d'organes. Depuis 1991, un test de dépistage obligatoire du VHC, associé à un dosage des transaminases.

3. La transmission sexuelle du VHC est rare :
 - Lors de rapports entraînant des saignements des muqueuses.
 - En cas de co-infection avec le VIH.
 - Lors de rapports sexuels pendant les règles avec une femme porteuse du virus.
4. La transmission entre personnes vivant sous le même toit est très rare. Elle peut éventuellement se produire par des objets de la vie quotidienne sur lesquels il y a du sang de la personne contaminée par le VHC (ciseaux, rasoirs, brosse à dents, coupe-ongles. . .).
5. Transmission mère-enfant :
Quand seul le VHC est en cause le risque de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 3 %.

En revanche, quand le VHC est associé à une infection à VIH, le risque de transmission de la mère à l'enfant peut atteindre environ 20 %.

- Si l'enfant est contaminé, le virus sera éliminé avant 1 an dans 40 % des cas.
- 35 % des enfants évolueront vers une hépatite chronique minime.
- les 25 % restants seront atteints de formes pouvant entraîner des complications graves (cirrhose, cancer).
- S'agissant de l'allaitement et bien que les études ne soient pas toutes concordantes, le risque semble extrêmement faible voire nul.

6. Transmission au cours d'accident d'exposition au sang (AES)

Elle concerne le personnel de santé ou toute personne qui se pique accidentellement avec une aiguille ayant été en contact avec le sang d'une personne contaminée par le VHC. Le risque est évalué à environ 3 %.

7. Autres modes de transmission

15% des cas peuvent être liés à un séjour à l'hôpital et/ou à des actes médicaux invasifs (ex : endoscopies digestives, dialyse,..).

La contamination peut être liée à une décontamination insuffisante du matériel employé (cathéters, endoscopes, pincés à biopsie, etc.), du fait d'une connaissance encore insuffisante des méthodes d'éradication du VHC.

De même, la transmission du VHC est possible si les conditions d'hygiène réglementaires ne sont pas respectées lors de :

- soins dentaires.
- acupuncture, mésothérapie.
- rasage.
- tatouages, piercings, percement d'oreilles.

II. 3 Réservoir :

a. Hépatite virale B :

- ✓ Ubiquitaire.
- ✓ trois zones : [3]

- ✚ Zone de faible prévalence : Europe de l'ouest et du nord, Amérique du Nord, Australie
- ✚ Zone de moyenne prévalence : bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique centrale et du sud, Europe de l'est, ex-URSS.
- ✚ Zone de forte prévalence : Chine, Asie du sud-est, Afrique subsaharienne.

b. Hépatite virale C :

- ✓ Ubiquitaire
- ✓ 170 millions de personnes infectées par le virus de l'hépatite C dans le monde
- ✓ Trois zones :
- ✚ Zone de basse prévalence : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse.
- ✚ Zone de prévalence intermédiaire : Europe de l'ouest, Etats-Unis.
- ✚ Zone de forte prévalence : Europe de l'est, Asie, Afrique, Amérique de sud.

II. 4 Population a Risque :

- Les personnes qui adoptent des comportements à risque peuvent contracter une hépatite.
- Les professionnels de la santé courent un risque plus élevé que les autres personnes de contracter l'hépatite B et C, parce qu'ils sont appelés à manipuler fréquemment des seringues, des aiguilles, des objets coupants et des produits dérivés du sang ayant pu être contaminés.

- Les préposés à la manutention d'aliments ou de liquides susceptibles d'avoir été contaminés par le virus de l'hépatite A courent un risque élevé de contracter l'infection.
- Les personnes ayant reçu une transfusion de sang, de tissus ou d'organes avant 1990 peuvent avoir été infectée par le virus de l'hépatite C. Des tests servant à dépister ce virus dans les produits sanguins sont maintenant utilisés ; ils réduisent les risques de contracter la maladie au moment d'une transfusion sanguine à 1 sur 100 000.
- Les individus ayant reçu des facteurs de coagulation sanguine, principalement les hémophiles, avant 1992 peuvent avoir été exposés au virus de l'hépatite C.
- Les personnes recevant des traitements d'hémodialyse courent plus de risque de contracter l'hépatite B ou C.
- Les nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B ou C peuvent contracter l'infection, mais cela reste plutôt rare.
- Les personnes atteintes d'une maladie du foie (hépatite virale, cirrhose . . .), celles qui consomment beaucoup d'alcool ont plus de risques.
- Personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuellement transmissible récente.
- Voyageurs en pays de forte endémie.
- Détenus.
- Candidats à une greffe.
- Personnes adeptes du tatouage ou du piercing.

II. 5 Facteurs De Risque :

➤ Les principaux facteurs de risque de l'hépatite B comprennent :

- le fait d'avoir des rappports sexuels sans préservatif ;
- le fait d'avoir des rapports sexuels avec plus d'un partenaire ou avec un partenaire qui a ou bien a eu plusieurs partenaires, ou qui consomme ou a consommé des drogues administrées par voie intraveineuse.
- le fait de partager des aiguilles, des drogues par intraveineuse et l'attirail pour l'injection des stupéfiants.
- le fait d'être transfusé ou traité avec du sang ou des produits sanguins.
- le fait de se faire tatouer ou percer.
- le fait d'avoir un emploi (un agent de santé par exemple) qui expose au sang ou à d'autres liquides organiques.
- le fait de voyager ou de vivre dans des régions ayant des taux élevés d'infection à VHB (notamment l'Asie du Sud-Est, le bassin de l'Amazonie en Amérique du Sud, les îles du Pacifique, le Moyen-Orient).
- Personnes ayant une infection par le **VIH**.
- Personnes ayant une élévation (même minime) des transaminases ALAT (SGPT)
- Personnes ayant une asthénie importante prolongée et inexplicée
- Personnes ayant un antécédent de jaunisse non expliqué

➤ Les principaux facteurs de risque de l'hépatite C comprennent :

- le fait de partager des aiguilles, des drogues par intraveineuse et l'attirail pour l'injection des stupéfiants.
- le fait d'avoir reçu une transfusion de sang infecté ou un traitement avec des produits sanguins infectés.
- l'hémodialyse.
- le fait d'avoir un emploi (un agent de santé par exemple) qui expose au sang ou à d'autres liquides organiques.
- infection virale C chez un proche.
- antécédents de transfusion, de chirurgie, d'examen invasifs, d'endoscopie digestive, de biopsie, de ponction lombaire ou pleurale, de soins après un accident, de piqûres, d'accouchements multiples ou d'interruption de grossesse.

CHAPITRE 1

**HEPATITE VIRALE
B**

I. Introduction :

L'hépatite B est une maladie infectieuse d'origine virale qui se traduit par une inflammation au niveau du foie, causée par le virus de l'hépatite B (VHB).

Le virus de l'hépatite B est le seul virus provoquant une hépatite virale chronique contre lequel on dispose d'un vaccin.

Elle est extrêmement infectieuse et se distingue par une contagiosité particulièrement élevée ;

- ✓ 100 fois supérieure à celle du VIH,
- ✓ quoique le VHB puisse infecter les personnes de tous âges, les jeunes adultes et les adolescents courent le plus grave risque.

La gravité potentielle de l'hépatite B est constituée par le risque d'évolution vers une hépatite chronique B qui peut se compliquer d'une **cirrhose** et d'un **cancer du foie** .

La grande majorité (90 %) des personnes infectées éliminent rapidement le virus : soit l'hépatite reste sans symptômes, soit elle se déclare sous forme d'une hépatite aiguë. Pour les 10 % restant, l'hépatite B devient chronique et peut entraîner des complications graves.

L'hépatite B est la cause de 80 % des cancers du foie.

Chaque année, insuffisance hépatique, cirrhose et cancer du foie sont responsables de près de 600 000 morts dans le monde.

Un vaccin contre cette maladie est disponible depuis 1982. Il est efficace à 95%. Il s'agit du premier vaccin mis au point contre l'un des principaux enjeux de santé publique.

II. Rappel Historique :

En mars 1942 ; une épidémie foudroyante expédie par dizaines de milliers les soldats de l'armée américaine dans les hôpitaux militaires. Ils présentent tous une jaunisse, une grande fatigue avec des douleurs aux articulations.

À la surprise des experts, l'épidémie s'est déclenchée au même moment dans différentes villes des États-Unis, là où sont stationnées les troupes, ne frappant que les militaires qui ont reçu, trois mois et demi plus tôt, un vaccin contre la fièvre jaune fabriqué à partir de sang humain prélevé sur des volontaires d'écoles de médecine.

Le 15 avril 1942, le médecin commandant en chef du service de santé ordonnera la suspension immédiate de toute vaccination contre la fièvre jaune ainsi que le rappel et la destruction des lots en circulation. L'épidémie de jaunisse continuera jusqu'en juin, touchant des malades vaccinés peu de temps avant l'interdiction, puis disparaîtra comme par enchantement au cours des mois suivants. Trois cent trente mille militaires auront été contaminés par l'agent infectieux de la jaunisse dissimulé dans le vaccin.

En 1952, la revue *Jama* (vol.149) précisera que 28 000 d'entre eux ces soldats avaient contracté une hépatite virale après avoir reçu le vaccin et que 62 en étaient morts. Le 13 mars 1954, *Le Concours médical* confirmera ces faits qui ne seront jamais repris.

En 1985, des épidémiologistes de plusieurs instituts américains lancent une vaste étude auprès de mille vétérans de la Seconde Guerre mondiale. Les analyses de sang révéleront la présence du virus de l'hépatite B chez 97 % des hommes ayant reçu le vaccin contaminé de 1942 contre 13% chez ceux ayant reçu un lot pur.

Ainsi, la plus grande épidémie d'hépatite B jamais enregistrée dans le monde occidental sur une période aussi courte a donc été déclenchée par la main de l'homme et qui plus est par un vaccin !

[4]

(Source : Lurman A. (1885) Eine icterus epidemic. (In German). Berl Klin Wochenschr 22:20–3.)

La publication de Lurman, aujourd'hui considérée comme un exemple classique d'étude épidémiologique, a prouvé que la contamination lymphatique était à l'origine de l'épidémie.

Plus tard, de nombreux cas similaires ont été signalés suite à l'introduction, en 1909, des aiguilles hypodermiques qui ont été utilisées et réutilisées de nombreuses fois, pour l'administration de Salvarsan pour le traitement de la syphilis.

Bien que l'existence d'un virus ait été soupçonnée depuis les travaux de McCallum en 1947, Dane et ses collaborateurs découvrent en 1970 les particules du virus au microscope électronique. Au début des années 1980 le génome du virus a été séquencé et les premiers vaccins ont été expérimentés.

Le virus n'a été découvert qu'en 1963, quand Baruch Blumberg, un généticien travaillant alors au National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis, a mis en évidence une réaction inhabituelle entre le sérum d'individus polytransfusés et celui d'un aborigène australien. Il pensa avoir découvert une nouvelle lipoprotéine dans la population autochtone qu'il désigna sous le nom d'antigène « Australia ». (Connu plus tard sous le nom d'antigène de surface de l'hépatite B, ou AgHBs).

En 1967, après plusieurs études, Blumberg publia un article montrant la relation entre cet antigène et l'hépatite. Le nom d'antigène HBs fut, par la suite, imposé pour désigner cet antigène. Blumberg reçut en 1976 le prix Nobel de médecine pour la découverte de cet antigène et pour la conception de la première génération de vaccins contre l'hépatite.

III. Epidémiologie :

A. Virus de l'hépatite B :

1. Classification de l'agent pathogène :

Le virus de l'hépatite B (HBV) constitue le plus petit virus animal enveloppé à acide désoxyribonucléique (ADN de 3200 paires de bases).

Le VHB est le prototype d'une famille de virus hépatotropes à (ADN) :

Les Hepadnaviridae.

Les caractéristiques de ce virus sont :

- ✓ sa haute spécificité d'espèce,
- ✓ de type cellulaire (hépatocyte).
- ✓ Sa structure génomique particulière avec un mécanisme de réplication asymétrique impliquant une activité transcriptase inverse.

Comme son nom l'indique, ce virus est hépatotropes.

Dans le cas du VHB, d'autres cellules que les hépatocytes peuvent être infectées *in vivo*, même si elles semblent beaucoup moins permissives et en faible nombre.

Des protéines ou des acides nucléiques du VHB ont ainsi été détectés dans les cellules rénales, pancréatiques et spléniques, dans les canaux biliaires ainsi que dans les cellules mononuclées (lymphocytes B et T et monocytes) du sang.

Le VHB est également présent à plus faible concentration dans la salive, l'urine et les selles.

“ *Point important* ”

Caractéristiques du virus de l'hépatite B

- Plus petit virus animal à ADN (acide désoxyribonucléique)
- Virus enveloppé
- HBV appartient à la famille des Hepadnaviridae
- Haute spécificité d'espèce (homme et chimpanzé)
- Sa cellule cible majeure est l'hépatocyte
- Sa structure génomique est particulière : ADN partiellement double brin ouvert
- Son génome viral comporte quatre cadres de lecture chevauchants
- Sa réplication implique une activité transcriptase inverse de la polymérase virale

2. Structure :

Le Virion complet (42 nm) est composé d'une nucléocapside : ADN Virale associé aux protéines du core du HBV (AgHBc) et d'une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérées les protéines de surface du HBV (AgHBs).

Le VHB, comme le Virus de l'Hépatite C (VHC), peut survivre à la dessiccation contrairement au VIH.

Le VHB est encore infectieux après sept jours de dessiccation, alors que le VHC reste infectieux pendant quelques semaines.

Il résiste également à des procédés de stérilisation à température insuffisante.

Le virus de l'hépatite B est un virus polymorphe dont l'une des caractéristiques réside dans la production par les cellules infectées de différents types de particules, en effet, en plus des virions, on retrouve dans le sérum des patients des particules sous-virales non infectieuses.

Ces derniers ont un diamètre de 22 nm et existent sous deux formes :

Sphérique ou filamenteuses, ces particules sont vides et composées uniquement d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les protéines virales de surface.

Elles sont produites en large excès dans le sérum des malades infectés ;

10³ à 10⁶ fois plus nombreuses que les virions, et pourraient jouer le rôle de leurre pour le système immunitaire de l'hôte infecté.

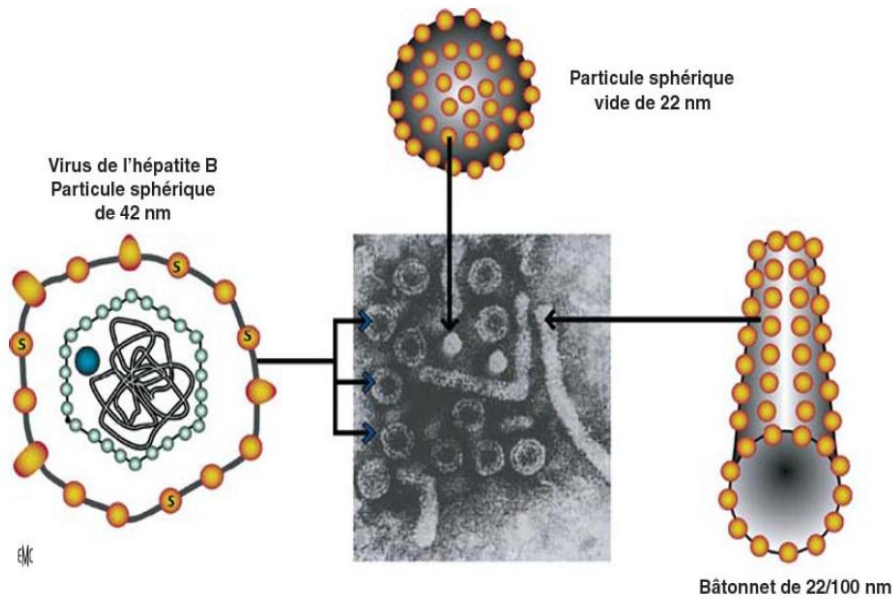
➤ **La Particule de Dane :**

Correspondant aux particules virales complètes et infectieuses, est constituée d'une enveloppe lipoprotéique, provenant du réticulum endoplasmique de la cellule infectée, et de trois glycoprotéines virales portant le déterminant de l'antigène de surface ; AgHBs,

Cette enveloppe entoure une nucléocapside de 28 nm portant l'antigène de capsid ; AgHBc.

Elle est constituée d'environ 200 molécules de protéines et dans laquelle se trouve le génome du virus sous forme d'un ADN circulaire et partiellement bicaténaire.

[5]



Particules Virales observées en microscopie électronique, une forme infectieuse (particule sphérique de 42 nm de diamètre) Et deux formes vides

Source : EMC. Virus de l'hépatite B : 90-55-0110

Caractères physico-chimiques

sang: pendant plusieurs semaines, sur les surfaces: au moins 7 jours à 25°C.

Désinfectants : sensible à l'hypochlorite de Na,
à l'éthanol à 70 %,
au glutaraldéhyde à 2 %,
au formaldéhyde.

Inactivation par des moyens physiques :

*il est stable à 37°C pendant 60 mn et à moins 50°C pendant des années.

*Il est détruit à une température supérieure ou égale à 60°C.

*L'exposition de produits sanguins aux U.V. ne détruit pas l'Ag HBs.

Infectiosité : Dose infectieuse inconnue mais 1 ml de sang infecté contient de 10² à 10⁹ virions environ.

3. Génome :

Le génome du HBV est un ADN circulaire partiellement double brin et non fermé de manière covalente.

Il est composé ; d'un brin complet **L** (long) négatif (-) et un d'un brin incomplet **S** (short) positif (+).

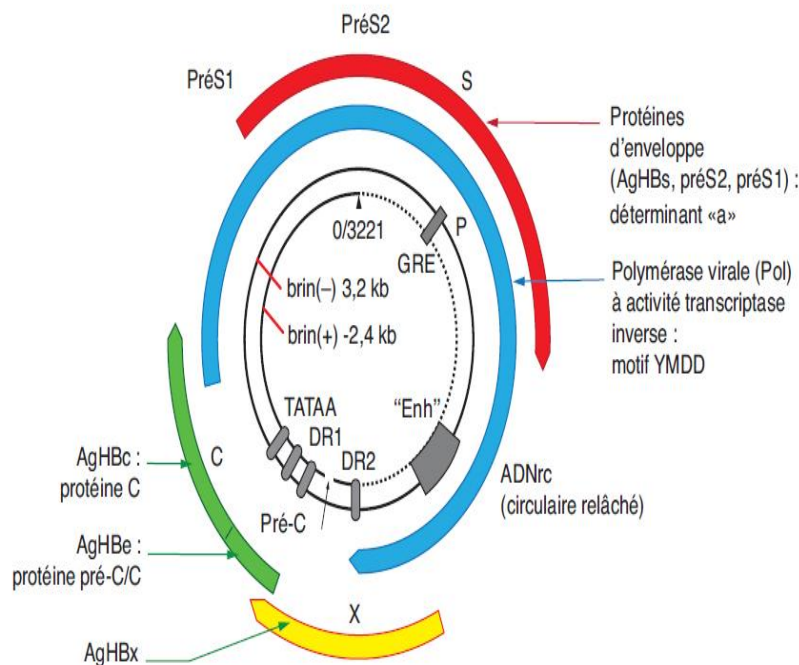
L'extrémité 5' du brin (+) chevauche les deux extrémités du brin (-) assurant ainsi la circularisation du génome.

Cet ADN circulaire mais relâché est appelé ; ADNrc.

Le brin (-) contient non seulement la totalité du patrimoine génétique du virus mais également une courte redondance terminale.

Parmi tous les virus animaux, cette structure physique du génome est unique, car elle est le résultat de la stratégie de répllication virale qui passe par une étape de transcription inverse.

Une autre particularité du HBV est que le génome virale possède quatre cadres de lecture ouverts chevauchants : **S**, **C**, **P** et **X**, tous situés sur le brin (+)



Organisation génomique du virus de l'hépatite B (HBV, Hepatitis B Virus). Le génome HBV est un génome à acide désoxyribonucléique (ADN) de 3200 nucléotides comportant quatre phases de lecture ouverte codant pour les principales protéines virales : protéine C (AgHBc), protéine pré-C/C (AgHBe), protéines d'enveloppe (AgHBs, préS2, préS1), polymérase virale (Pol) à activité transcriptase inverse, protéine X (AgHBx). La position des éléments de régulation est indiquée. GRE : *glucocorticoid responsive element* ou élément de réponse aux glucocorticoides; Enh : *enhancer* ou amplificateur d'expression; DR : *direct repeat* ou répétition directe; TATAA : boîte «TATA». Le déterminant «a» code pour les anticorps neutralisants anti-HBs induits par la vaccination. Le motif YMDD est situé au niveau du site actif de la Pol.

Source : EMC Virologie hépatite B : 7-105-B-30

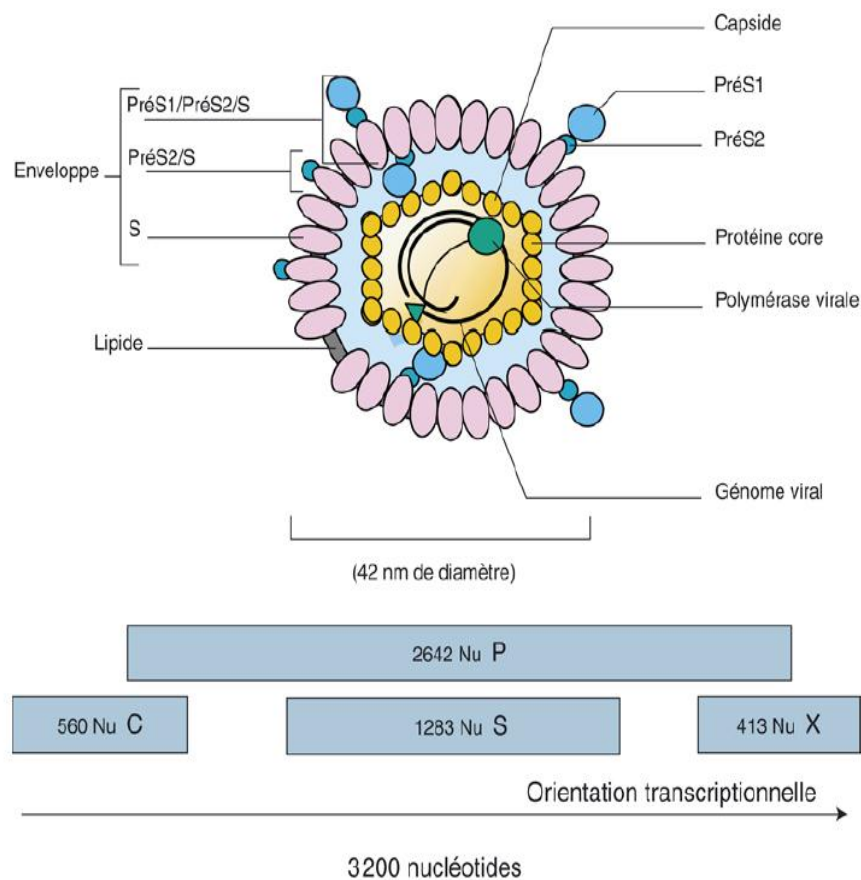
Le gène P qui code pour la polymérase virale (Pol) a activité transcriptase inverse couvre 80% du génome et chevauche, au moins partiellement tous les autres cadres de lecture.

La fin du gène X qui code pour la protéine X chevauche le début de C.

Cette capacité génétique est aussi augmentée par le fait que les quatre cadres de lecture codent en fait pour sept protéines virales distinctes, ainsi le virus augmente sa complexité génétique en jouant sur les sites d'initiation de la transcription des acides ribonucléique messagers (ARNm), et l'utilisation de codons d'initiation (ATG) alternatifs de la synthèse protéique pour générer plusieurs protéines à partir du même cadre de lecture.

De plus les éléments de régulations (promoteurs et enhanceurs) chevauchent eux aussi des cadres de lecture :

❖ *Cette extrême complexité est expliquée par la petite taille du génome du HBV, mais impose également des contraintes quant aux variations que le génome peut tolérer. [6]*



Structure du virus de l'hépatite B
 Source : EMC VIRUS HEPATITE B, biologie clinique

4. Protéines Virales :

➤ *Polymérase virale (Pol)*

La polymérase virale, codée par le cadre de lecture P, est une protéine d'environ 850 acides aminés, C'est à la fois une polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse) et ADN-dépendante (ADN polymérase).

➤ *AgHBc et l'AgHBe* [7]

Ces deux protéines sont codées par le cadre de lecture C.

- ❖ **L'AgHBc** : forme la capsid du virus. C'est une protéine de 183-185 acides aminés, avec un poids moléculaire apparent de 22 kDa. Elle possède une queue C-terminale très basique, composée de quatre motifs de plusieurs résidus arginine.

Ce domaine basique permet des interactions entre la capsid et l'ARN ou l'ADN viral encapsidé.

Elle contient des sites de localisation nucléaire, ce qui permet de diriger l'ADN viral vers le noyau lors de l'infection d'un hépatocyte.

L'AgHBc est très immunogène, et l'apparition d'anticorps (Ac) anti-HBc est le premier marqueur de l'infection aiguë par le VHB.

L'anti-HBc **persiste très longtemps**, plus longtemps que l'anti-HBs et même après résolution de l'infection,

Cependant, ces anticorps ne sont pas neutralisants, et leur présence peut donc être le signe d'une infection ancienne résolue, d'une infection aiguë en cours ou d'une infection chronique.

- ❖ **L'AgHBe** : est une protéine de 25 kDa, les déterminants antigéniques de l'AgHBc et de l'AgHBe sont essentiellement conformationnels.

L'AgHBe peut prendre une conformation différente de celle de l'AgHBc. On a donc un système AgHBe/anti-HBe distinct du système AgHBc/anti-HBc.

L'AgHBe n'est pas essentiel pour le cycle répliatif du VHB.

Néanmoins, la présence de l'AgHBe semble être intimement liée à la phase de répliation active du virus.

La séroconversion vers un état anti-HBe marque, en général mais pas toujours, la fin de la réplication virale active et le début de la résolution de l'hépatite.

❖ *Protéines PréS1, PréS2 et AgHBs*

Ces trois protéines sont codées par le cadre de lecture S et elles forment, avec une bicouche lipidique d'origine cellulaire, l'enveloppe des particules virales.

- **L'AgHBs** : est le constituant majeur de l'enveloppe. Lors de l'infection aiguë, la persistance de l'AgHBs circulant pendant plus de 6 mois est le signe que l'infection évolue vers la chronicité.

L'AgHBs est la base des vaccins qui peuvent aussi incorporer la protéine PréS2, voire les trois antigènes de surface.

Malgré son importance médicale et vaccinale, sa structure secondaire et surtout tertiaire n'est pas connue avec exactitude.

Une propriété intéressante de l'AgHBs est que seul, in vivo ou en culture cellulaire, il peut s'assembler pour former des particules qui sont sécrétées, expliquant l'excès de particules d'enveloppes vides qu'on trouve chez les patients.

- **La protéine PréS2** : Elle n'est pas essentielle pour la morphogenèse des particules virales et elle se trouve en quantités variables selon le mode de préparation des particules. D'ailleurs, le DHBV ne possède qu'une grande région PréS.
- **La protéine PréS1** : La protéine PréS1 est essentielle pour la formation des particules virales infectieuses.

Elle est quasiment absente dans des particules d'enveloppes vides et sa détection dans le sérum des patients est un bon indicateur de la quantité des particules infectieuses circulantes.

Sa partie N-terminale participe dans la reconnaissance des hépatocytes par les virions.

➤ *AgHBx*

L'AgHBx est instable avec un temps de demi-vie très court et il est difficile de le mettre en évidence lors des infections à VHB.

La réalité de son existence a été démontrée par le fait qu'un grand nombre de patients ont des Ac anti-HBx.

Il est soupçonné aussi d'être impliqué dans le développement des cancers de foie chez les patients chroniquement infectés.

5. Réplication :

Le cycle de vie du virus de l'hépatite B est complexe.

L'hépatite B est l'un des rares virus connus en dehors des rétrovirus qui utilise la transcription inverse dans le cadre de son processus de réplication.

Le virus parvient à se fixer sur la cellule en se liant à un récepteur situé sur la surface de la cellule et entre par endocytose.

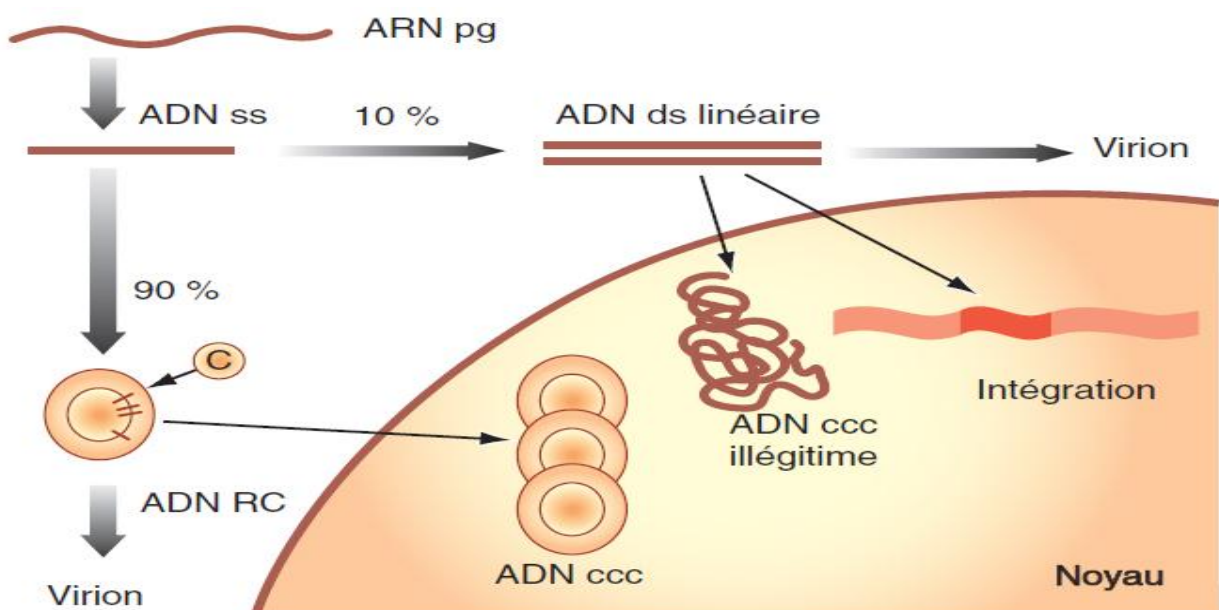
Parce que le virus se réplique sous l'action de l'ARN commandé par une enzyme de la cellule hôte, l'ADN du génome viral doit être transféré dans le noyau de la cellule hôte par des protéines appelées chaperons moléculaires.

La partie partiellement bicaténaire de l'ADN viral devient alors totalement double brin et se transforme en anneau fermé d'ADN (cccDNA) super enroulé qui sert de matrice pour la transcription de quatre ARNm viraux.

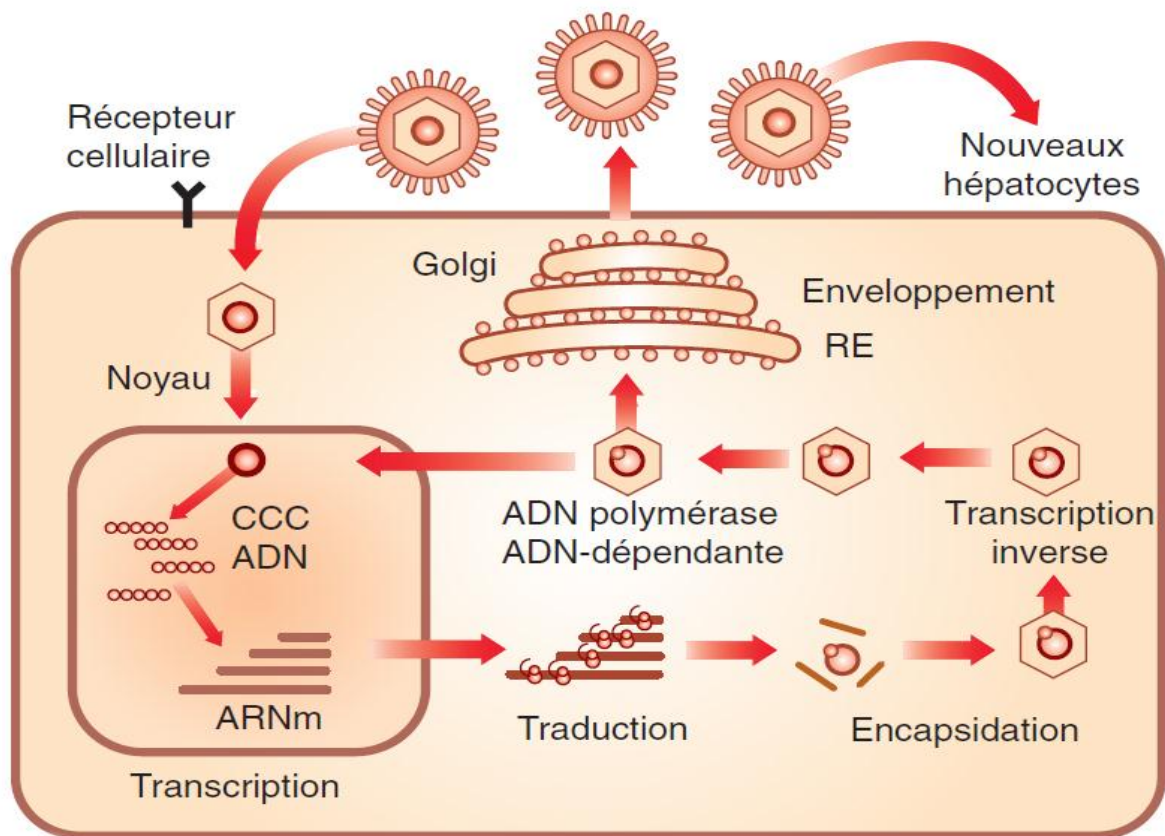
Le plus grand ARNm, (qui est plus long que le génome viral), est utilisé pour faire de nouvelles copies du génome et pour fabriquer la capside du noyau de protéines et l'ADN polymérase virale.

Ces quatre transcriptions virales subissent un traitement supplémentaire pour former des virions qui sont libérés par la cellule ou retournent dans le noyau et son recyclées pour produire d'autres copies [8].

Le long ARNm retourne ensuite vers le cytoplasme où la protéine P du virion synthétise l'ADN par l'intermédiaire de son activité de transcriptase inverse.



Réplication du génome viral



Cycle de réplication du virus de l'hépatite B (VHB)

Après pénétration dans l'hépatocyte, le génome viral est transporté vers le noyau où il est transformé en acide désoxyribonucléique (ADN) super enroulé (ADNccc) qui sert de matrice pour la transcription des acides ribonucléiques (ARN) messagers viraux.

Ces ARN messagers sont traduits en protéines virales. L'un de ces ARN, l'ARN pré-génomique (pg), est encapsidé avec la polymérase virale qui débute la transcription inverse, en ADN de polarité négative.

L'activité RNaseH permet de dégrader la matrice ARN. L'ADN de polarité négative sert alors de matrice pour la synthèse de l'ADN de polarité positive. Les nucléocapsides peuvent alors être, soit recyclées vers le noyau pour amplifier initialement le taux d'ADN super enroulé nucléaire, ou le maintenir à un état stable, soit enveloppées et excrétées sous forme de virions infectieux qui peuvent infecter de nouveaux hépatocytes.

La chronicité de l'infection est assurée, à l'échelon d'une seule cellule, par l'absence d'effet cytopathique du VHB et la persistance, de façon prolongée, de l'ADN super enroulé.

La diversité génétique du VHB est à l'origine de la distinction de huit génotypes viraux dénommés de **A** à **H**. [9]

Ces génotypes ont un intérêt épidémiologique puisqu'ils présentent une répartition géographique distincte.

Le génotype **A** est principalement présent en Europe du Nord et en Afrique.

Le génotype **D** est prévalent dans le Bassin méditerranéen.

Les génotypes **B** et **C** sont principalement retrouvés en Asie.

Le génotype **E** est rencontré en Afrique, alors que le génotype **F** est retrouvé en Amérique du Sud et en Polynésie.

Il y a pour l'instant peu de données épidémiologiques concernant le génotype **G** et le génotype **H**.

Plusieurs études ont analysé l'impact clinique potentiel des génotypes viraux en termes de sévérité de la maladie hépatique. Certaines n'ont pas montré de relation particulière avec le degré évolutif de l'hépatopathie.

En revanche, plusieurs études réalisées en Asie semblent suggérer un effet différentiel des génotypes **B** et **C**, le génotype **C** semblant être associé au développement plus rapide de carcinomes hépatocellulaires et ce dans des populations présentant (a priori) les mêmes caractéristiques en termes de durée d'infection et d'exposition à l'aflatoxine.

L'impact des génotypes viraux sur la réponse aux traitements antiviraux a aussi été analysé, une étude avait montré que chez les patients infectés par un mutant pré-core, ceux infectés par un génotype **A** avaient une meilleure réponse à l'interféron alpha que les patients infectés par un génotype **D**. [10]

Les différences entre les génotypes affectent la gravité de la maladie, son cours évolutif, les risques de complications, et la réponse au traitement et peut-être à la vaccination.

B. Modalités de Transmission :

La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et maternofoetale.

Elle est liée aux transfusions sanguines, aux injections intraveineuses (essentiellement chez les toxicomanes), aux relations sexuelles avec une personne infectée par le virus, ou encore au passage transplacentaire ou lors de la délivrance en cas de transmission mère-enfant.

D'une manière générale, le VHB est transmis par les sécrétions et par le sérum. La durée d'incubation varie de 1 à 3 mois. La répartition des porteurs chroniques du VHB, permet de distinguer de grandes variations de fréquence : l'hépatite B est particulièrement fréquente chez les toxicomanes, chez les homosexuels et chez les prostituées.

Ces « populations à risque » sont les mêmes que pour l'infection par le VIH : environ 90 % des sujets infectés par le VIH ont également été exposés au VHB puisqu'ils ont des anticorps (anti-HBs et anti-HBc) qui témoignent d'une infection antérieure ; de plus, environ 10 % des sujets infectés par le VIH sont Ag HBs positifs et donc infectés par le virus B.

La transmission verticale du VHB est un facteur très important de la dissémination du virus dans des régions comme l'Asie. Une femme enceinte infectée au 3^e trimestre de la grossesse peut transmettre le virus à son enfant ; on admet que cette transmission se fait essentiellement au moment de l'accouchement par contamination par le sang.

Ce risque de transmission est d'autant plus fort que la mère a des signes de multiplication du virus B : Ag HBe, ADN du VHB dans le sérum, activité ADN polymérase.

Ce fait a donc deux implications essentielles : la recherche de l'Ag HBs doit être systématique au cours d'une grossesse ; chez une femme porteuse de l'Ag HBs au 3^e trimestre de la grossesse, on doit organiser une prévention de l'hépatite chez le nouveau-né : Ig et vaccination.

Le risque de portage chronique du virus est en effet particulièrement élevé chez le nouveau-né infecté à la naissance (30 à 90 % des cas).

En Afrique, la transmission se fait essentiellement par voie horizontale dans la petite enfance.

Si de nombreux mécanismes sont potentiellement envisageables, cette transmission est principalement due à l'allaitement, et à un passage transcutané du VHB par des égratignures.

IV. Physiopathologie :

La réponse immunitaire et en particulier l'immunité cellulaire serait à l'origine de la lésion hépatocytaire.

Les antigènes cibles sont les antigènes viraux (Ag HBc et à un moindre degré Ag HBs) exprimés sur la membrane des hépatocytes en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

Si la réponse immunitaire reste essentielle dans la détermination de la lésion hépatique, il existe des mécanismes de toxicité directe suggérés par des arguments expérimentaux (transgénèse et transfection de lignées cellulaires) et cliniques

Cette physiopathogénie explique la variabilité des lésions hépatiques dont la gravité varie suivant les individus :

- ✓ Une hépatite aiguë bénigne reflète une réponse immunitaire adaptée entraînant la nécrose des hépatocytes infectés et l'élimination du virus ;
- ✓ une hépatite aiguë fulminante témoigne d'une réponse immunitaire trop forte induisant une destruction hépatocytaire massive.

Les lésions hépatocytaires sont principalement dues à l'attaque des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 positifs reconnaissant principalement les épitopes de capsid, mais aussi de l'enveloppe virale, présentés par les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les lymphocytes T cytotoxiques, de même que les cellules *Natural killers* (NK) et les cellules NKT produisent des cytokines de type TH1 comme l'interféron gamma qui inhibe de façon puissante la réplication du VHB, de façon indépendante de la lyse hépatocytaire.

Ces deux mécanismes conjoints peuvent être à l'origine du contrôle de l'infection virale par la réponse immune. [11]

Lorsque la réponse immune cellulaire médiée par les lymphocytes T CD4 est insuffisamment vigoureuse, ceci aboutit à la génération d'une destruction chronique des hépatocytes insuffisante pour éliminer toutes les cellules répliquant le génome viral et permettant ainsi la perpétuation de la réplication virale et des lésions.

Ceci est donc à l'origine des lésions d'hépatite chronique qui, par la suite, peuvent évoluer vers la cirrhose.

Il était montré, chez les patients atteints d'hépatite B chronique et traités par lamivudine ou adéfovir, que le traitement antiviral, en abaissant la charge virale de façon significative, pouvait être à l'origine de la restauration des réponses immunitaires cellulaires spécifiques du VHB. [12]

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.

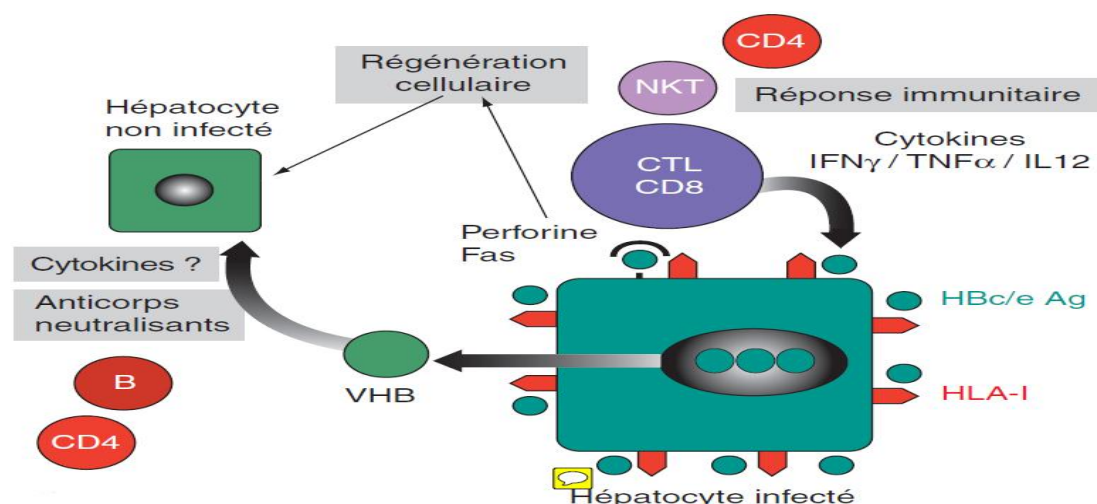
➤ Phase d'immunotolérance

Cette première phase est caractérisée par une tolérance immunitaire et une réplication virale active.

Sur le plan sérologique, les caractéristiques sont une concentration en ADN viral très élevée (10⁷-10¹² copies/ml), la présence de l'antigène viral HBe (AgHBe – marqueur de la réplication du VHB), une concentration en transaminases normale ou très légèrement élevée.

Sur le plan histologique, les lésions hépatiques sont habituellement absentes ou minimales.

Cette phase peut durer de 10 à 30 ans chez les sujets infectés et est fréquemment retrouvée chez les enfants contaminés par transmission maternofoetale.



Immunopathologie des hépatites B. L'élimination des cellules infectées dépend de l'intrication de nombreux facteurs : activité cytolytique des lymphocytes CD8, sécrétion de cytokine antivirale de type TH1 par les lymphocytes CD8, activité des cellules CD4⁺, neutralisation de l'infection virale par des anticorps neutralisants circulants, régénération cellulaire permettant de remplacer les cellules infectées par des hépatocytes non infectés. IFN : interféron ; TNF : *tumor necrosis factor* ; IL : interleukine.

➤ Phase immunoactive

L'activation du système immunitaire conduit à l'élimination progressive des cellules infectées.

Sur le plan sérologique, les caractéristiques sont une concentration en ADN viral élevée (10⁶-10¹⁰ copies/ml) et fluctuante, la présence de l'AgHBe, une concentration en transaminases qui fluctue, mais qui peut également persister à un niveau élevé (supérieure à trois fois la normale).

Sur le plan histologique, on observe une nécro inflammation hépatique importante associée le plus souvent à une fibrose modérée ou sévère.

Dans 10-20 % des cas, cette hépatite chronique AgHBe positive peut aboutir à une cirrhose.

Cette phase immunoactive peut durer de quelques mois à plus de 10 ans.

C'est au cours de cette phase qu'il **est nécessaire de débiter** un traitement antiviral.

➤ Phase de portage viral inactif

Lorsque, spontanément ou sous l'effet de traitements antiviraux, le système immunitaire contrôle l'infection virale, cela conduit à une phase de réplication virale faible, voire indétectable (état de portage inactif de l'antigène viral de surface HBs ou AgHBs) qui se caractérise par une phase de clairance de l'AgHBe (séroconversion).

La vitesse d'apparition de cette séroconversion dépendrait du sexe, de l'âge, de l'activité biochimique de l'hôte et du VHB.

Sur le plan sérologique, les caractéristiques sont une concentration en ADN viral faible (< 10⁵ copies/ml), la présence d'anticorps anti-HBe associée à une absence d'AgHBe, une concentration en transaminases normale.

Sur le plan histologique, la séroconversion de l'AgHBe amorce une diminution graduelle de la fibrose sur plusieurs mois ou années pouvant conduire à une rémission spontanée.

Cependant, des hépatocytes comportant le génome viral intégré dans leur génome cellulaire peuvent être à l'origine d'une oncogenèse viro-induite ;

Le développement de l'hépatocarcinome étant plus particulièrement favorisé en cas de cirrhose préétablie.

➤ Réactivation virale

Du fait de la persistance du génome viral sous forme épisomale dans les hépatocytes, certains porteurs inactifs de l'AgHBs peuvent développer une réactivation virale soit spontanément (dans 20-30 % des cas), soit après immunosuppression active.

La réactivation de la réplication virale peut se produire sous l'impulsion d'un virus sauvage qui conduit à une séroréversion de l'AgHBe.

Cette quatrième phase se caractérise sur le plan sérologique par une concentration en ADN viral modérée et souvent fluctuante (10⁴-10⁸ copies/ml).

On observe une nécro-inflammation modérée ou sévère, associée à une concentration en alanine aminotransférase élevée et souvent fluctuante, avec une fibrose de sévérité variable (hépatite chronique AgHBe négative).

De tels épisodes de réactivation peuvent être multiples et soutenus et induire un endommagement hépatique progressif, voire une décompensation (échec de la réparation hépatique conduisant à une perte des fonctions hépatiques).

“ *Point important* ”

virus a tropisme hépatocytaire

**Intensité du conflit virus-réponse immunitaire
détermine la gravité de l'infection et le
polymorphisme de l'hépatite B**

lymphocytes T : destruction des cellules infectées

**lymphocytes B : production AC neutralisant les virus
circulant**

IV. 1 Variabilité du génome viral :

- **Mécanismes de la variabilité du génome viral**

La polymérase du VHB ne possède pas d'activité de correction (exonucléase 3'-5'), ce qui est à l'origine d'un taux de mutation d'environ 2×10^{-4} changements nucléotidiques par site et par an.

L'infection chronique par le VHB se caractérise donc par la présence d'une quasi-espèce virale composée de nombreuses variantes, puisque l'on estime qu'environ 10⁹ variantes seraient produites chaque jour chez un patient typique.

L'évolution de la quasi-espèce virale est dynamique et va dépendre des différentes pressions de sélection exercées sur le virus et les hépatocytes infectés au cours de l'histoire naturelle de l'infection virale.

- **Pressions de sélection exercées sur la réplication**

Le VHB répliquant son génome via une transcriptase inverse sujette à un taux d'erreurs spontanées sans activité de correction.

Des mutations génomiques apparaissent de façon spontanée au cours de la réplication virale et ont tendance à s'accumuler au cours du temps.

Des phénomènes de sélection de mutants peuvent être observés dans certaines situations particulières.

Sur le plan clinique, on distingue plusieurs types de pression de sélection :

La réponse immune spontanée dirigée contre l'AgHBe et les épitopes de capsidie : lors de la séroconversion anti-HBe, les mutants pré-core peuvent émerger.

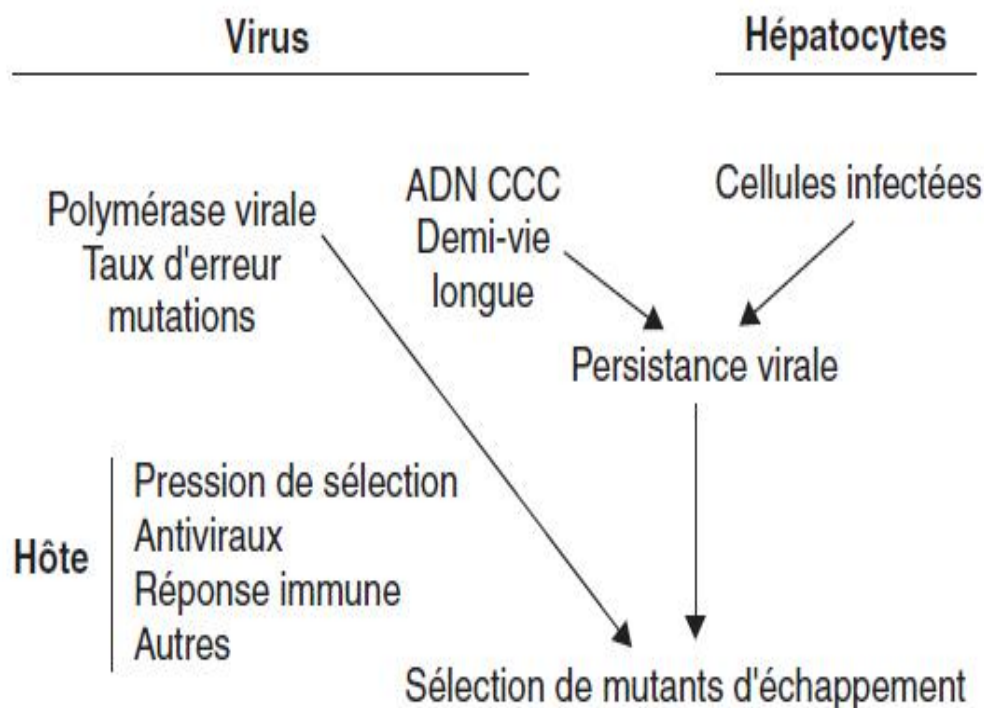
Il peut s'agir, soit de mutations dans le promoteur du core à l'origine d'une diminution de l'expression de l'AgHBe, soit de mutations de type codon stop dans la région pré-core à l'origine de l'arrêt de l'expression de l'AgHBe.

Ces mutations n'affectent pas la protéine de capsidie et ne sont pas létales pour la réplication virale et permettent donc l'émergence de ces mutants sous la pression d'une réponse immune anti-HBe.

La réponse immune anti-enveloppe : qu'il s'agisse d'une réponse immune induite par la vaccination, de la transmission passive d'Ac anti-HBs dans le cadre de la prophylaxie de l'infection du greffon hépatique, ou de la réponse anti enveloppe

spontanée, des mutants d'échappement à cette réponse immune ont été observés et peuvent expliquer la persistance d'une répllication virale en présence d'Ac anti-HBs.

Les traitements antiviraux utilisant des inhibiteurs puissants de la polymérase virale de type analogues de nucléoside peuvent être à l'origine de la sélection de mutants résistants, comme cela a été montré avec la lamivudine, le Famciclovir ou l'Adéfovir.



Mécanismes impliqués dans la persistance virale et les mutants d'échappement. Ces mécanismes reposent principalement sur la longue demi-vie des hépatocytes et la longue demi-vie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) superenroulé du virus de l'hépatite B assurant la persistance virale. Le taux d'erreur spontanée de la polymérase virale est à l'origine de la variabilité génétique virale. Les pressions de sélection naturelle ou thérapeutique vont permettre de sélectionner des mutants d'échappement.

Source : **E M C, Virologie de l'hépatite B**

IV. 2 Principaux variant du virus de l'hépatite B :

➤ Mutants pré-core

Les mutants pré-core sont associés à un profil sérologique particulier : malgré l'apparition ou la présence d'Ac anti-HBe, on note la persistance d'une répllication virale, c'est-à-dire d'un ADN viral circulant associé à des transaminases élevées et à la progression de la maladie hépatique.

Classiquement, on distingue plusieurs profils clinico-virologiques.

Généralement, ces infections par un mutant pré-core sont associées à une plus longue durée de l'infection virale et de ce fait, on retrouve une grande prévalence de cirrhose à l'histologie hépatique pouvant atteindre jusqu'à 40 % des patients

Le type de mutation est dépendant du génotype viral.

Le génotype D est principalement associé à des mutations de type codon stop dans la région pré-core en raison de contraintes génomiques structurales au niveau de la région pré-core et du signal d'encapsidation.

Les mutations du promoteur du core sont indépendantes du génotype viral.

Bien que les niveaux de répllication virale observés in vivo soient généralement plus faibles que dans la forme classique de l'infection virale, nécessitant donc l'utilisation de tests sensibles de détection de l'ADN viral.

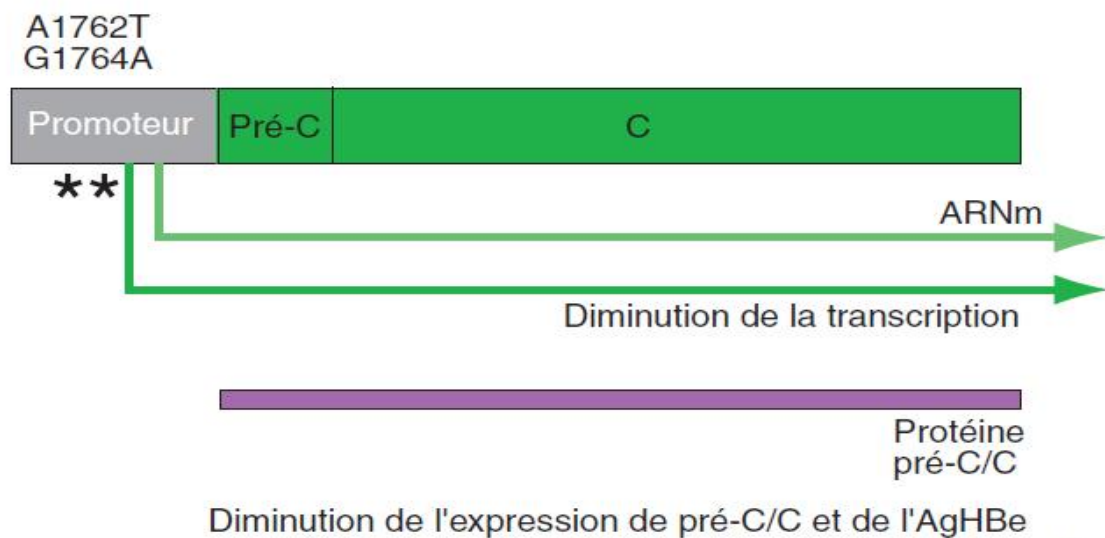
Ce phénomène n'est pas retrouvé in vitro en culture cellulaire où des taux de répllication virale ne sont généralement pas significativement abaissés par rapport aux virus sauvages.

Ceci pourrait indiquer, soit l'importance de mutation additionnelle dans d'autres régions du génome viral pour expliquer ces différences de phénotypes, soit le rôle de la réponse immune dans la diminution de la répllication virale.

Certaines observations ont suggéré que les mutants pré-core pourraient être associés à des hépatites fulminantes.



A



B

Mutants pré-core du virus de l'hépatite B.

A. Mutants de la région pré-core.

B. Mutants du promoteur du core. ARNm : acide ribonucléique messager.

Source : E M C, 7-015-B-30 Virologie de l'hépatite B

a. Mutants de résistance aux antiviraux :

Le développement de nouvelles molécules antivirales inhibant de façon spécifique et très puissante l'activité transcriptase inverse du VHB s'est malheureusement accompagnée de la sélection de mutants résistants.

En effet, les cinétiques d'élimination virale sont lentes lors de traitements par adéfovir ou lamivudine du fait de la longue demi-vie des cellules infectées et de l'ADN superenroulé, de la charge virale élevée dans l'organisme infecté, et du renouvellement hépatocytaire

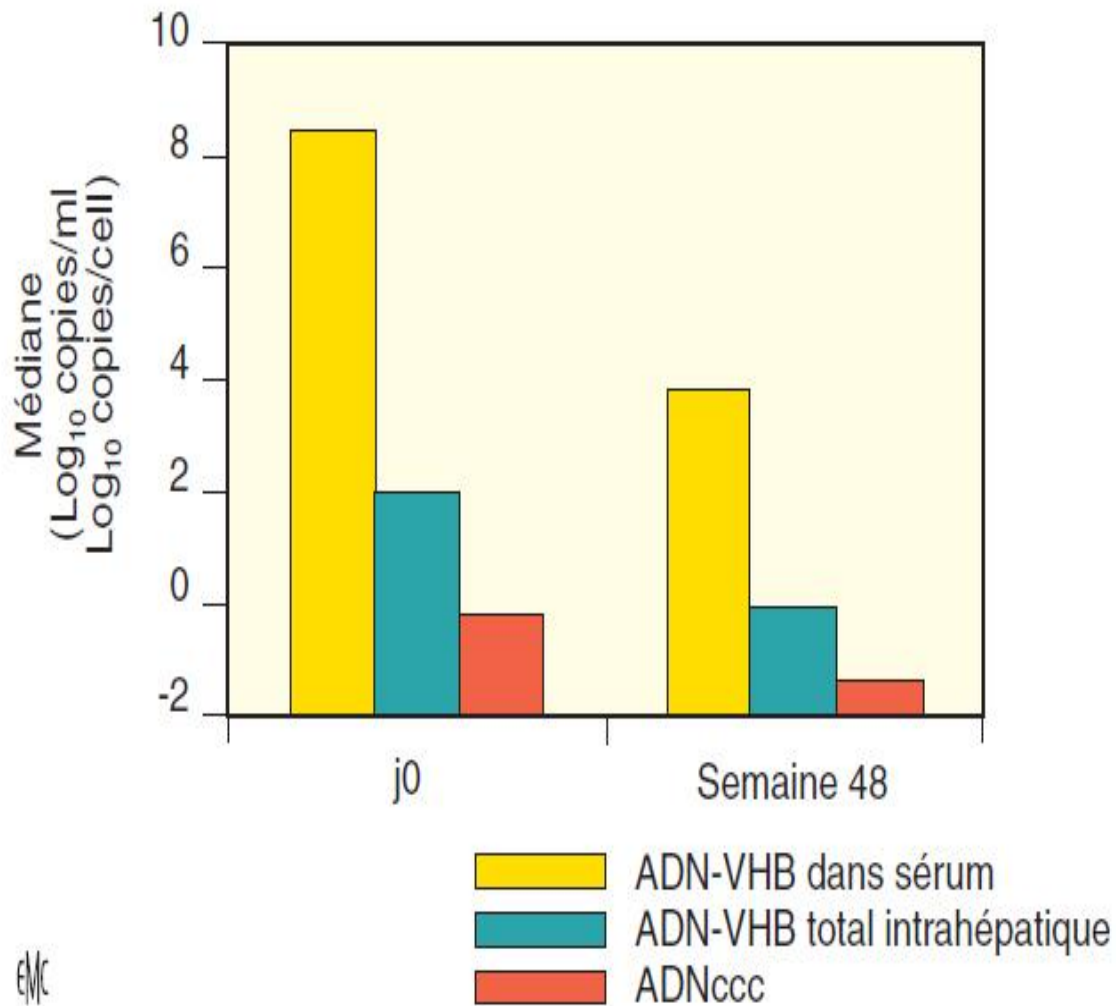


Figure 10. Réduction de la charge virale sérique intrahépatique par l'adéfovir dipivoxil. Dans une étude récente, nous avons montré que la baisse de la charge virale sérique était d'environ 3,5 à 4 log après 48 semaines de traitement, mais que les cinétiques d'élimination virale intrahépatique étaient plus lentes, avec une baisse de charge virale de seulement 2 log pour l'ADN viral total intrahépatique et d'environ 1 log pour l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral superenroulé intrahépatique. Ceci souligne la difficulté d'élimination de l'ADN viral superenroulé au cours des traitements antiviraux.

Source : E M C, Virologie de l'hépatite B

V. Etude clinique :

V. 1 Histoire Naturelle de l'infection Virale B :

Après une hépatite aiguë, ictérique dans environ 10 % des cas, la guérison est la règle à l'exception des hépatites fulminantes (**1 % environ**) ou chroniques.

La fréquence des hépatites chroniques liées au VHB varie considérablement suivant les pays :

- par exemple, l'antigène de surface du virus (AgHBs) a été détecté dans le sérum de seulement **3 %** de malades australiens atteints d'hépatite chronique active
- il est identifié chez **50 à 60 %** des malades dans certains pays d'Asie (Corée, Chine du Sud) et dans le Bassin méditerranéen (Italie du Sud, Grèce, Afrique du Nord) [14].
- En France, d'une façon générale, le portage chronique du virus survient dans l'évolution d'environ **5 à 10 %** des hépatites aiguës B de l'adulte. Il est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né et chez les patients Immunodéprimés.
- Les hommes deviennent plus souvent porteurs chroniques du virus que les femmes, dans un rapport de **4/1** environ.
- Le portage chronique du VHB n'est pas constamment synonyme d'hépatite chronique [15].
- Environ **30 %** des porteurs chroniques sont des porteurs « sains », C'est à- dire n'ayant pas d'hépatopathie histologique : ces patients ont une Activité normale des transaminases, des marqueurs viraux témoignant de L'absence de multiplication virale (présence d'anticorps anti-HBe, ADN du VHB absent du sérum) et un foie histologiquement normal.
- Cependant, l'absence d'histologie hépatique ne permet qu'un diagnostic de présomption du portage sain : **10 à 20 %** des patients ayant les caractéristiques biologiques et virologiques du porteur sain ont en fait une Hépatite chronique.

- **70%** des porteurs chroniques du VHB développeront une hépatite chronique dont 20 % évolueront vers la cirrhose [16]. Celle-ci expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire de l'ordre de 3 à 5 % [17].
- Après une phase de multiplication active du VHB durant 5 à 20 ans, la multiplication cesse spontanément : une séroconversion Ag HBe/anti-HBe contemporaine d'une disparition de l'ADN du VHB sérique survient avec une probabilité de 15 % par an chez un porteur chronique.
 - Cette séroconversion spontanée, parfois bruyante, voire fulminante, coïncide généralement avec la constitution de la cirrhose.
 - La maladie devient alors inactive avec possibilité de clairance de l'Ag HBs et pourtant le risque de carcinome hépatocellulaire persiste.
 - Tant que l'Ag HBs est présent, des « réactivations », des reprises de la multiplication virale, sont possibles, spontanées ou favorisées par une immunosuppression.

Lorsqu'un sujet entre en contact avec le virus de l'hépatite B, il est soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité.

Ce risque est majoré par une infection associée par le virus de l'hépatite D et peut-être le virus de l'hépatite C.

Le risque d'évolution vers la chronicité est très différent selon l'âge au moment de la contamination ;

- ✓ Il est de 90% lorsque la contamination survient à la naissance ou dans la petite enfance
- ✓ et de 5 à 10% lorsque la contamination survient chez l'adolescent ou l'adulte.
- ✓ L'évolution vers la chronicité est marquée par la persistance de l'antigène HBs dans le sérum et la situation diffère selon que ce marqueur est associé à l'absence ou à un faible taux de réplication virale (par exemple inférieur à 10^5 copies/ml de sérum ou au contraire à la présence d'une réplication virale significative (par exemple supérieure à 10^5 copies/ml de sérum).

“*Point important*”

1. Alors que l'incubation est en moyenne de 3 mois (2 semaines à 6 mois), l'antigène HBs apparaît dans le sang un mois en moyenne après le contage, donc avant l'augmentation des transaminases ALAT et l'ictère.

Il persiste environ deux mois et c'est au cours de la convalescence qu'il disparaît dans les formes habituelles qui guérissent (9 formes ictériques sur 10), mais il persiste chez les porteurs chroniques .

2. L'antigène HBc est masqué par l'antigène HBs et n'est pas détecté par les tests usuels .

3. Les anticorps apparaissent après les antigènes.

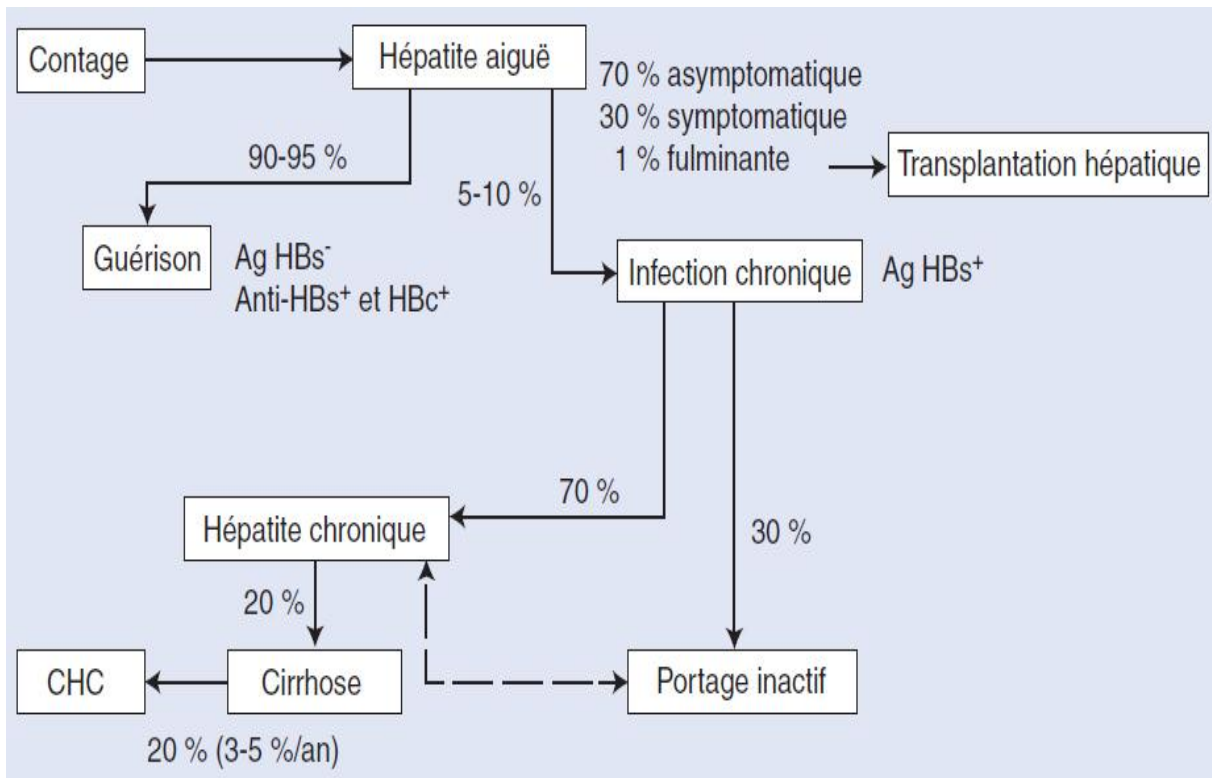
Ce sont d'abord les anti-HBc. Les IgM HBc, fugaces, signent l'infection aiguë, tandis que les IgG HBc sont très durables, probablement toute la vie.

Les anti-HBs apparaissent les derniers, durant la convalescence, mais ils persistent des années voire toute la vie. C'est un signe de guérison.

Ce sont des anticorps neutralisants. Ils manquent chez les porteurs chroniques.

Entre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition des anticorps HBs il peut y avoir une fenêtre où le diagnostic d'infection récente ne peut être porté que sur la présence des anticorps IgM anti-HBc ou de l'ADN viral sérique.

4. Quant à l'antigène HBe, il a une signification pronostique. Il apparaît en phase aiguë. Sa disparition est de bon pronostic, comme l'apparition des anticorps correspondants.



Histoire naturelle de l'infection virale B

	Ag HBs	Ac HBs	Ac HBc	Ag HBe	Ac HBe	ADN du VHB
VHB - hépatite aiguë ⁽¹⁾	+	-	+ (IgM)	+	-	+
Hépatite aiguë guérie ⁽²⁾	-	+	+ (IgG)	-	+	-
Porteur inactif de l'Ag HBs ⁽²⁾	+	-	+	-	+	-*
Hépatite chronique ⁽¹⁾ (VHB sauvage)	+	-	+	+	-	+
Hépatite chronique ⁽¹⁾ (mutant pré-C)	+	-	+	-	+	+**
Cirrhose ⁽¹⁾ active	+	-	+	+	-	+
Cirrhose inactives ⁽²⁾	±	±	+	-	+	-

Principaux profils sérologiques et virologiques de l'histoire naturelle de l'hépatite B

* Négatif en hybridation standard mais positif dans 90 % des cas par polymérase Chain réaction ;

** Réplication faible et fluctuante.

(1) : activité sérique augmentée des aminotransférases.

(2) : activité sérique normale des aminotransférases.

V. 2 Hépatite Virale B aigue :

TDD : Hépatite aigue virale B commune de L'adulte

Immunocompétent

L'hépatite virale 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 (hépatite sérique) de :
45 à 180 jours, en moyenne 60-90 jours.
- L'hépatite B aiguë se présente sous différentes formes :
 - **une forme asymptomatique** ou **anicterique** : 70 % des cas environ.
 - **une forme symptomatique** : 30 % des cas environ.

Avec Cytolyse ; 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.

Parfois, un prurit est noté 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, mais la gravité est variable pouvant aller jusqu'à l'**hépatite fulminante**.

- **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.

+ Hépatite Virale Aigue B commune dans sa Forme Ictérique de l'adulte Immunocompétent :

L'hépatite virale B aiguë passe le plus souvent inaperçue. Environ 90 % des personnes infectées ne présentent pas ou peu de symptômes. 10 % auront un ictère.

1. L'atteinte évolue en 5 phases :

a. Une phase d'incubation : 40-140 jours

b. Une phase pré ictérique :

+ Représente (50%).

+ Prodromique 3 à 8j.

+ un syndrome pseudo grippal (50%) ; marqué par :

- fièvre élevée,
- frissons,
- céphalées,
- myalgies, arthralgies.
- Une asthénie intense est quasi-constante.
- des troubles digestifs (50%) : anorexie, nausées, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, diarrhée ou constipation.
- parfois un érythème maculo-papuleux ou un urticaire.
- La classique **triade de Caroli** = céphalée + arthralgie+ urticaire.

NB : Ce tableau pré-ictérique n'est pas du tout spécifique et le diagnostic n'est le plus souvent pas fait à ce stade. Pourtant Le bilan hépatique montrerait une hypertransaminémie.

c. Une phase ictérique : 2-3semaines

Signes fonctionnels : Ictère cutaneo muqueux

Urines foncées «porto».

Disparition des prodromes

Persistance de l'asthénie

La phase Ictérique est caractérisée par un **ictère** :

- d'installation progressive,
- maximal en 1 à 2semaines
- avec disparition des symptômes de la phase pré ictérique en dehors de l'asthénie.

Les signes de **cholestase** lui sont associés de façon variable :

- Prurit,
- Urines rares et foncées, et décoloration des selles.



Ictère

L'examen rapporte une hépatomégalie sensible dans la majorité des cas (hépatalgie) et une splénomégalie dans le 1/3 des cas,

Quelques angiomes stellaires peuvent être rarement observés.

d. Une phase de régression :

- + 3-6 semaines.
- + Marquée par la disparition progressive des signes cliniques.
- + L'ictère décroît progressivement.
- + L'appétit revient petit à petit et le patient retrouve son poids de base.
- + L'asthénie disparaît peu à peu.

Cependant, il n'est pas rare de voir les sujets se plaindre d'une asthénie

Pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois après la disparition de
L'ictère.

e. Une phase de convalescence :

L'organisme par son système immunitaire va, comme dans la plupart d'autres infections virales, éliminer les cellules infectées tout en développant des anticorps.

Après une hépatite virale B aiguë, **90 à 95 %** des patients guérissent spontanément, et **5%** si infection à la naissance.

- + 3 à 6 mois.
- + Marquée surtout par une asthénie isolée.
- + Une augmentation des transaminases persistant pendant plusieurs semaines.
- + Reprise de la diurèse.

2. Manifestations extra hépatiques de l'hépatite aiguë :

Les manifestations extrahépatiques les plus fréquentes de l'hépatite aiguë sont cutanées et articulaires :

- à type d'urticaire ou de macules.
- et articulaires (atteinte faite plus d'arthralgies que d'arthrite constituée).
- Une atteinte cutanée plus rare et particulière est l'acrodermatite papuleuse ou syndrome de **Giannotti Crosti** qui survient chez l'enfant, et associe :

Des lésions papuleuses prédominant au niveau de la face et des membres, mais épargnant le tronc

- Il existe des manifestations plus rares :
 - ✓ en particulier neurologiques, incluant des mononévrites.
 - ✓ et des **syndromes de Guillain et Barré**.
 - ✓ ainsi que des atteintes cardiaques à type de péricardite.



Acrodermatite papuleuse

Éruption d'apparition rapide de petites papules roses

3. Evolution des marqueurs sériques au cours de l'hépatite aigue :

Dans les formes symptomatiques (qui ne représentent que 10 % des cas), Biologiquement on observe alors une augmentation importante des transaminases sériques, qui peuvent atteindre entre **10 et 100** fois la limite supérieure de la normale.

L'activité des phosphatases alcalines (PAL) est en général normale.

Le taux de prothrombine (TP) est normal ou modérément abaissé, en tout cas toujours supérieur à **50 %** en l'absence d'évolution sévère.

➤ Syndrome de cytolyse :

- Augmentation des alanines aminotransférases (**ALAT**)
- Augmentation des aspartates aminotransférases (**ASAT**)
- **ALAT>ASAT** ce rapport a une grande importance.

➤ Syndrome de choléstase :

- hyper bilirubinémie conjugué,
- élévation du gamma-GT, et des PAL.

➤ Syndrome d'insuffisance hépato cellulaire :

- À rechercher **TP** et *facteur V* et l'albuminémie qui sont en règle absent ou modéré.

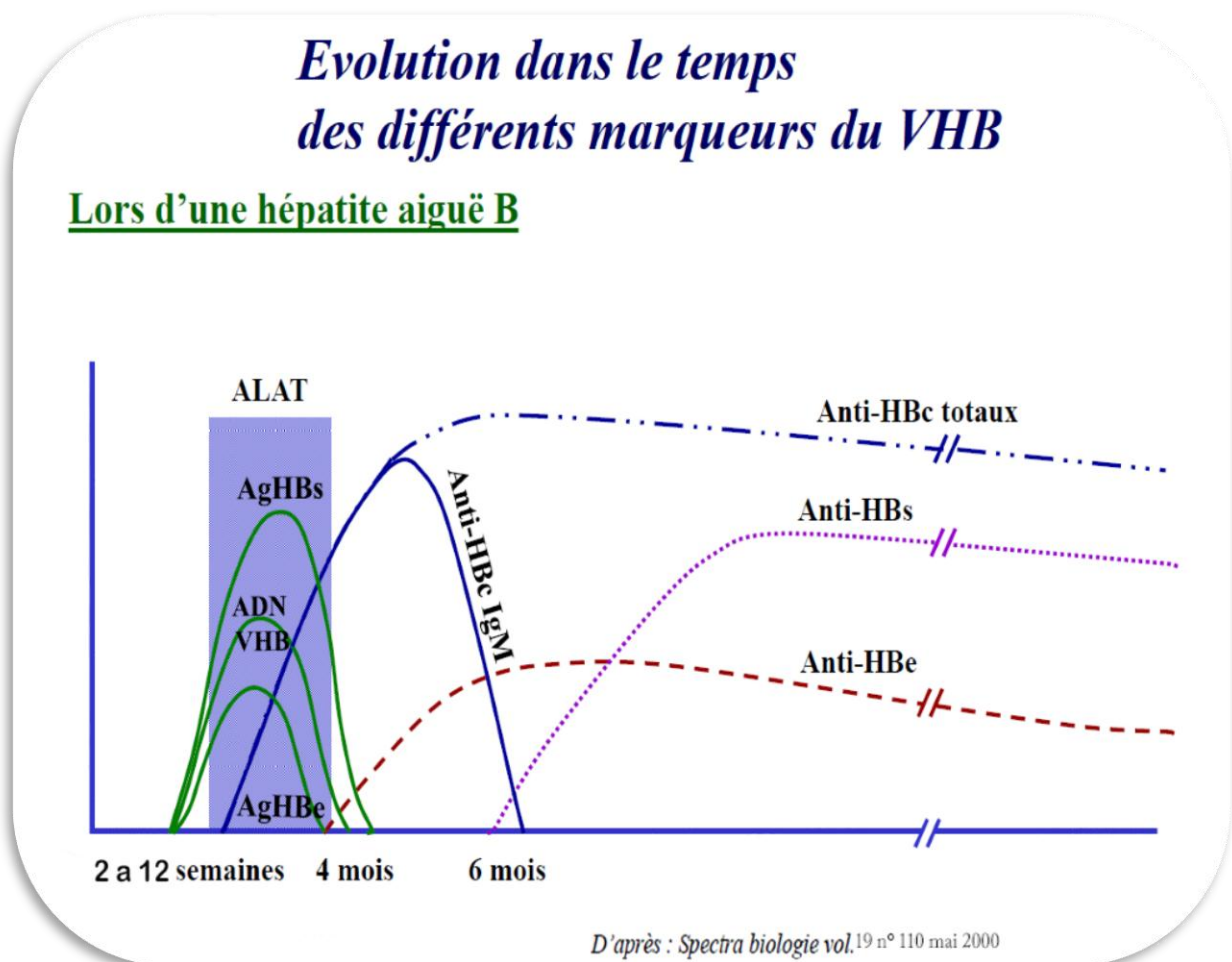
➤ L'évolution virologique de l'hépatite aiguë B :

- L'antigène HBs (qui peut être détecté 3 semaines environ avant les signes cliniques) est présent dans le sérum, ainsi que les anticorps anti-HBc de type IgM (les plus précoces) présents à un titre élevé.
- Les anticorps anti-HBc de type IgM peuvent dans certains cas être seuls présents lorsque l'antigène HBs a déjà disparu du sérum.

L'existence d'une augmentation des transaminases associée à un anticorps IgM anti-HBc permet de poser le diagnostic d'une hépatite B aiguë

- La détermination de l'antigène HBe et de l'anticorps anti-HBe ainsi que le dosage de l'ADN du virus de l'hépatite B ne sont pas utiles au stade d'hépatite B aiguë.

- L'évolution est marquée dans plus de 90 % des cas par une disparition rapide de l'antigène HBs, puis par l'apparition d'anticorps anti-HBs neutralisants qui apportent une immunité définitive.
- Les anticorps anti-HBc de type IgM disparaissent et seuls vont persister les anticorps antiHBc IgG et les anticorps anti-HBs.
- Le taux de ces anticorps diminue lentement et après de nombreuses années il ne subsiste qu'un anticorps anti-HBs ou anti-HBc. Ce profil sérologique est celui d'une infection par le virus de l'hépatite B, ancienne et guérie



4. Formes Cliniques :

a. formes asymptomatiques :

Rôle important dans la dissémination de l'infection.

Ces formes asymptomatiques sont **majoritaires**, ne se manifeste par aucune manifestation clinique, ni désordre biochimique détecté, et ne se traduisant que par l'apparition des marqueurs d'infection dans le sérum

b. Formes anictériques :

Les symptômes cliniques, en particulier l'asthénie et les arthralgies, sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère.

Les anomalies biochimiques, en particulier l'augmentation des transaminases, sont identiques, à l'exception évidemment de l'hyper bilirubinémie.

c. Formes choléstatiques :

Au cours de toute hépatite virale ictérogène, il existe évidemment un certain degré de cholestase.

On réserve le nom d'hépatite virale choléstatique aux cas où la cholestase est intense, avec ictère foncé, prurit, élévation importante des phosphatases alcalines.

Une hépatite choléstatique peut survenir secondairement à une forme commune. La cholestase prédomine et la cytololyse peut même avoir disparu posant alors d'éventuels problèmes diagnostiques avec les cholestases extra hépatiques.

L'évolution de ces formes est généralement lente en 3 à 4 mois, mais la guérison est habituellement complète.

d. Formes prolongées et formes à rechute :

Dans certains cas, l'évolution peut se prolonger au-delà de la 6e semaine et durer 3 à 4 mois, parfois jusqu'à 12 mois, pour finalement évoluer vers une guérison complète.

Ces formes prolongées, généralement avec un ictère discret, sont particulièrement fréquentes chez les sujets atteints d'hémopathie maligne ou d'insuffisance rénale et chez les malades traités par hémodialyse ou par immunosuppresseurs.

Le risque d'évolution vers une hépatite chronique est alors élevé, en dehors des infections par le VHA et le VHE.

Dans d'autres cas, après une guérison complète ou presque complète, survient une rechute au cours de laquelle les signes cliniques et les anomalies biochimiques réapparaissent.

Rarement, une troisième ou exceptionnellement une quatrième rechute peuvent survenir. Ces formes à rechute peuvent évoluer vers une guérison complète.

Les formes biphasiques sont observées dans 10 à 15 % des cas d'hépatite A et 5 à 10 % des hépatites B ou C.

Elles sont encore plus fréquentes en cas de co-infection par le VHB et le VHD où le premier pic correspond à l'hépatite B et le second à l'hépatite D.

e. Formes avec manifestations extrahépatiques :

Les manifestations extrahépatiques sont rarement au premier plan, mais peuvent précéder l'atteinte hépatique.

Elles témoignent des réactions immunologiques face au virus :

➤ Les manifestations neurologiques :

Fréquentes et peuvent survenir à n'importe quel moment de l'évolution :

- syndrome de Guillain Barré.
- méningo encéphalite.
- Myélite.
- neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs crâniens.

➤ Manifestations hématologiques :

Une aplasie médullaire.

Les anémies hémolytiques (déficit méconnu en G6PD).

➤ les manifestations cardio-respiratoires :

- une pleurésie
- myocardite ou péricardite (surtout observées lors des hépatites fulminantes).

➤ Manifestations rénales :

- La glomérulonéphrite par dépôts de complexes immuns circulants.

➤ Manifestations articulaires :

- un épanchement articulaire compliquant des arthralgies intenses.
- une véritable périartérite noueuse complique parfois une hépatite B chronique

5. Diagnostic différentiel :

- Hépatites dues aux autres virus hépatotropes : d'où l'intérêt du contexte épidémiologique et la sérologie
- Hépatites médicamenteuses : à rechercher systématiquement
- Hépatites alcooliques ou toxiques
- Hépatites infectieuses non virales.
- Forme choléstatique : tumeur biliopancréatique, lithiase de la voie biliaire.
- Forme pseudo chirurgicale : Cholécystite aigue, budd-chiari

6. Evolution :

Après une hépatite aiguë, ictérique dans environ 10 % des cas, la guérison est la règle à l'exception des hépatites fulminantes (1 % environ) ou chroniques.

➤ **Hépatite Chronique :**

C'est la complication la plus fréquente. Une hépatite est dite chronique si elle n'est pas guérie après 6 mois.

➤ **Cirrhose :**

La cirrhose correspond à une production excessive de « cicatrices » dans le foie, formées à la suite d'agressions répétées (par des toxines, par des virus, etc.).

Ces « barrières fibreuses » finissent par entraver la libre circulation du sang dans l'organe.

De 20 % à 25 % des hépatites chroniques évoluent vers la cirrhose si le traitement n'agit pas pleinement ou s'il n'est pas bien suivi.

➤ **Cancer du Foie : carcinome hépatocellulaire 6%**

Il s'agit de la complication ultime d'une cirrhose.

Précisons cependant qu'un cancer du foie peut aussi résulter d'un cancer localisé dans un autre organe qui s'étend au foie par des métastases.

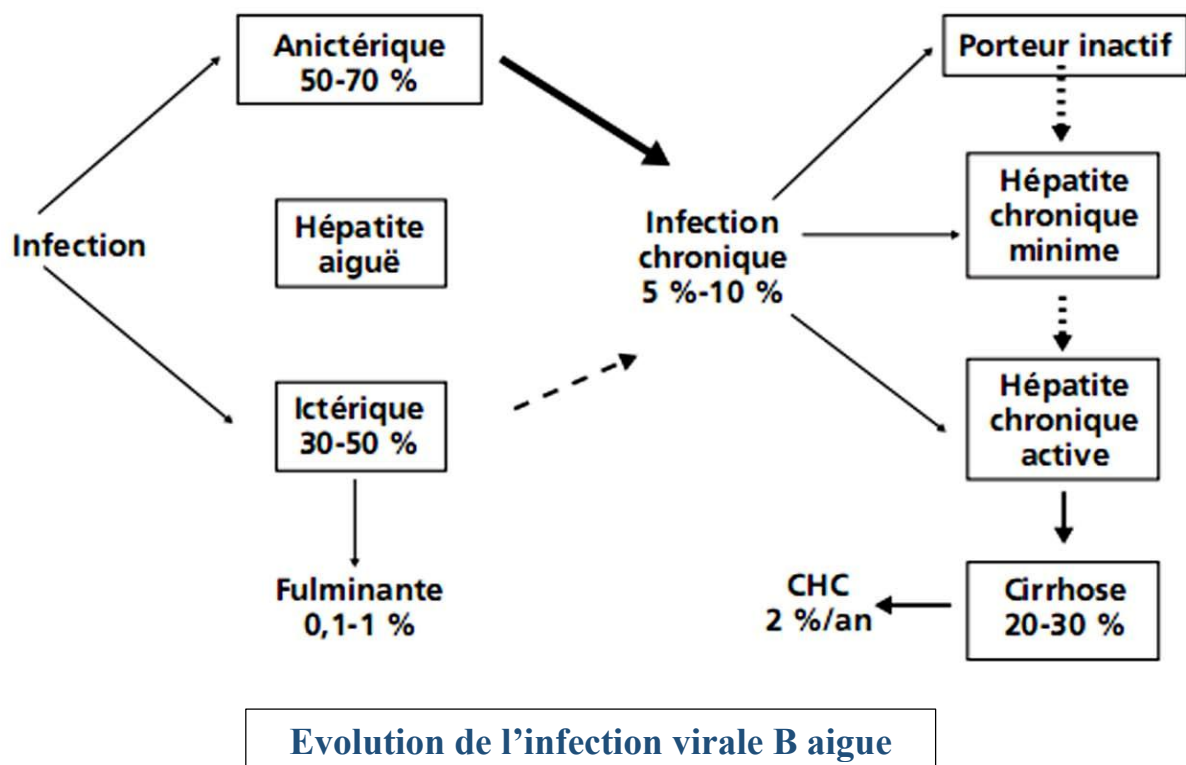
Les hépatites B et C, ainsi que l'hépatite toxique causée par une consommation excessive d'alcool sont les plus susceptibles d'évoluer vers un cancer.

➤ Hépatite Fulminante :

Très rare, l'hépatite fulminante se caractérise par une insuffisance majeure du foie, qui ne peut plus remplir ses fonctions.

Une destruction massive des tissus du foie se produit et une transplantation d'organe est nécessaire.

Surtout chez des personnes atteintes d'hépatite B ou d'hépatite toxique.



V. 3 Hépatite Virale B chronique :

❖ Passage à la chronicité

L'infection chronique par le VHB est classiquement définie par la persistance de l'Ag HBs, 6 mois après l'hépatite Aiguë

Le problème principal de l'infection virale B, est celui du portage chronique de l'antigène **HBs**.

Il survient dans :

- ✓ 0,5 à 10 % des cas chez l'adulte immunocompétent.
- ✓ souvent chez les enfants infectés tôt dans la vie (jusqu'à 90 %).
- ✓ (30 à 100 %) chez les immunodéprimés ;
(Hémodialysés, transplantés et autres patients sous immunosuppresseurs, Patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine VIH...).

En l'absence de sérovaccination néonatale, plus de 70 % des enfants nés de mères infectées développent une infection chronique.

À côté de l'âge à la contamination et des situations d'immunosuppression patentes, les facteurs influençant le passage à la chronicité sont principalement immunogénétiques mais restent discutés.

Il a été suggéré que le passage à la chronicité était associé à l'absence d'**HLA DR2** et à la présence d'**HLA DR7** (*human leucocyte antigen DR 7*).

Des études comparatives ont montré que l'absence de passage à la chronicité était associée à une forte réponse immune cellulaire dirigée contre les antigènes **HBc** et **HBe** avec un profil de **type Th1**. [18]

Le fait que le passage à la chronicité soit moins fréquent en cas d'hépatite aiguë symptomatique renforce cette hypothèse.

Elle est caractérisée par son **polymorphisme** incluant le portage inactif de l'antigène HBs, les variations de la réplication virale au cours du temps, alternant arrêts spontanés de la multiplication virale et épisodes de réactivation, ou une évolution possible vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, et ce parfois malgré l'arrêt spontané et durable de la multiplication virale, voire la disparition de l'AgHBs ou même l'apparition des anticorps anti-HBs.

Une infection aiguë ou chronique par le VHB peut se compliquer d'une co-infection par le virus de l'hépatite delta (D)

L'hépatite B est une MST ;

Il faut rechercher systématiquement après avoir prévenu le patient

Une infection par le VIH et une syphilis

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.

Lorsque l'Ag HBs est détecté de façon prolongée dans le sérum, le portage peut être « **inactif** » chez un tiers des patients ou s'accompagner d'une hépatite chronique liée à une réplication virale.

A. Etude clinique :

1 Mode de révélation :

- Une hépatite virale B chronique est le plus souvent asymptomatique, révélée par un bilan sanguin systématique, de suivi (Dosage des transaminases, sérologie virale).
- Si symptômes, ils sont peu spécifiques.
- L'asthénie est le symptôme le plus fréquent ; elle est parfois intense.

2 Clinique :

- L'examen clinique, chez un porteur chronique de l'hépatite B, est normal, si ce n'est l'existence d'une asthénie modérée dans certains cas.
- Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. Ce sont :
 - une petite fièvre,
 - une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie),
 - des poussées ictériques
 - symptômes d'allure pseudo-grippale : céphalées, douleurs articulaires et musculaires,

- mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées
- et des manifestations extra-hépatiques, dues aux dépôts de complexes immuns (ex : péri artérite noueuse).
- En cas de cirrhose, on peut retrouver des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale.
- Le diagnostic est parfois fait à un stade tardif ou au stade de complications :
 - ✚ de cirrhose.
 - ✚ d'ascite.
 - ✚ d'hémorragie digestive.
 - ✚ voir de cancer.

3. Manifestations extra hépatiques et hépatite virale B chronique :

Les deux manifestations extrahépatiques principales au cours de l'hépatite chronique sont :

- **la périartérite noueuse**
- **Glomérulonéphrite extra membraneuse.**

Le VHB est responsable de **20 à 50 %** des périartérites noueuses.

La périartérite survient le plus souvent dans la première année d'évolution avec une multiplication virale active.

Il s'agit d'une maladie sévère avec :

- des manifestations générales (fièvre, myalgies, douleurs abdominales),
- et une atteinte multiviscérale neurologique, cardiaque, rénale et cutanée rendant compte d'une **mortalité précoce de 10 à 30 %**.

La glomérulonéphrite extramembraneuse est l'atteinte rénale la plus fréquente liée au VHB.

Dans les zones de haute endémie c'est la cause la plus fréquente de glomérulonéphrite extramembraneuse.

Elle se manifeste dans 2 tiers des cas par un syndrome néphrotique.

B. Phases d'évolution de l'hépatite virale B chronique :

L'infection chronique par le virus B évolue en trois phases.

Phase d'Immunotolérance, Phase d'immuno - élimination

Phase de latence virale

1) La première phase d'« immunotolérance » :

- ✓ Réplication virale intense
- ✓ Ag HBe positif
- ✓ ADN viral détectable (> 10⁵)
- ✓ Pas de lésions hépatiques

De durée variable (quelques mois à plusieurs années), est marquée par une multiplication active du virus, des transaminases normales et l'absence de retentissement hépatique significatif.

Durant cette phase, la contagiosité du malade est importante.

2) La deuxième phase de « rupture de tolérance immune» ou d'immuno - élimination :

- ✓ Réponse immune intense
- ✓ Lésions hépatiques
- ✓ Ag HBe positif
- ✓ ADN viral détectable (> 10⁵)

Est marquée :

- ✓ par la multiplication active du virus,
- ✓ des transaminases anormales.
- ✓ et un retentissement hépatique significatif avec hépatite active pouvant aboutir à la constitution d'une cirrhose dans 10 à 20 % des cas.

Cette phase peut se terminer par l'arrêt progressif et spontané de la multiplication virale ; elle est parfois associée à une accentuation de la nécrose hépatocytaire avec élévation transitoire des transaminases, vraisemblablement due à la réponse immunitaire cytotoxique.

L'incidence annuelle de la clairance de l'antigène HBe est d'environ 10 à 15 %.

Les anticorps anti-HBe apparaissent dans 60 % des cas.

Les facteurs déterminant l'apparition de la séroconversion HBe sont inconnus.

Les sujets ayant une séroconversion HBe sont plus âgés et ont une infection plus ancienne.

Après la séroconversion, une multiplication virale résiduelle détectable par **PCR** reste présente **6 à 12** mois après l'épisode dans plus de 80 % des cas, expliquant une possible réactivation ultérieure.

La majorité des sujets ayant eu une séroconversion HBe restent porteurs de l'Ag HBs.

L'arrêt spontané de la multiplication virale coïncide souvent dans le temps avec la constitution de la cirrhose. Ainsi, la survenue d'une « exacerbation biochimique et histologique » au cours de l'hépatite chronique peut-elle être liée à différentes causes :

- ✓ arrêt spontané de la multiplication virale (15 % par an),
- ✓ réactivation virale B (15 % par an),
- ✓ surinfections virales en particulier par le VHD (aujourd'hui rares) ou le VHC.

La séroconversion HBe/anti-HBe ne concerne bien sûr que les infections par un virus « sauvage ».

Au cours des infections par un « mutant pré-C », cette phase d'immuno-élimination aboutit de la même façon à une réduction significative ou à un arrêt de la multiplication virale, avec les mêmes bénéfices (inactivation de l'activité nécrotico-inflammatoire, stabilisation ou réduction de la fibrose) et les mêmes risques (réactivations, carcinome hépatocellulaire) que ce qui est observé au cours des infections par un virus sauvage.

Rappelons que sur le plan épidémiologique et clinico-biologique, ce qui distingue l'infection par un virus sauvage ou un virus mutant pré-C

(Mutations introduisant un codon stop dans le gène core ou son promoteur) sont :

- ✚ la fréquence croissante des infections Ag HBe₋ (80 % contre 20 % pour les infections Ag HBe₊) ;
- ✚ l'âge plus élevé et la plus grande fréquence de cirrhose au cours des infections Ag HBe₋ ;
- ✚ une charge virale moindre au cours des infections Ag HBe.

3. Troisième phase d' « inactivation » ou Phase de latence virale :

➤ *Immuno-élimination efficace = portage « inactif »*

- Ac anti-HBe positif, Ag HBe négatif
- ADN viral indétectable ou très bas (< 10⁵)
- Transaminases normales
- Possibilité de séroconversion Ag HBs -- Ac anti-HBs
- Possibilité de réactivation.

➤ *Virus mutant : mutation de la région pré-C*

- Ac anti-HBe positif, Ag HBe négatif
- ADN viral détectable
- Transaminases anormales

Le sujet peut toujours être porteur chronique de l'antigène HBs, mais la multiplication virale et sa conséquence, l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique, ont disparu.

L'incidence annuelle de séroconversion HBs, définie par l'apparition de l'anticorps HBs varie de 0 à 1 % selon des études ; elle s'accompagne d'une amélioration nette en termes d'activité histologique et d'une disparition complète de la multiplication virale.

Cette séroconversion HBs ne met pas totalement à l'abri de réactivations ultérieures en cas d'immunosuppression, ni en cas de survenue de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose constituée. [19]

Les différents génotypes du VHB ne semblent pas significativement influencer l'histoire naturelle de l'infection virale B, mais cela reste encore discuté.

C. Portage inactif de l'antigène HBs :

Environ un tiers des porteurs chroniques de l'Ag HBs sont des porteurs inactifs (antérieurement appelés porteurs sains).

La définition stricte du « portage sain » de l'Ag HBs, implique les 5 caractéristiques suivantes :

- 1) absence de symptôme clinique ;
- 2) absence d'anomalie biologique, et notamment une activité sérique des aminotransférases normale de façon répétée (au moins 2 dosages à 1 mois d'intervalle).
- 3) présence des anticorps anti-HBe sériques et absence de détection de l'ADN viral par les techniques usuelles d'hybridation ;
- 4) un foie histologiquement normal et l'absence de détection de l'antigène HBc en immunohistochimie dans les hépatocytes ;
- 5) enfin, absence d'infection associée par les virus de l'hépatite D (VHD) ou C (VHC).

Cette définition permettait de distinguer les porteurs « **sains** » des porteurs « **asymptomatiques** » pouvant avoir une hépatopathie chronique ou une multiplication virale persistante. Ces incertitudes sur le caractère « sain » du foie et sur les risques de réactivation virale ou de complications hépatiques ont fait préférer de façon récente le terme de « porteurs inactifs » du VHB. [20]

La supériorité de cette nouvelle définition est qu'elle permet d'inclure tous les patients sans préjuger, parfois à tort, de la cinétique de leur infection virale et du retentissement hépatique antérieur de cette infection au moment où le patient est vu en consultation.

Ces porteurs inactifs incluent :

- ✚ les anciens porteurs sains.
- ✚ des patients ayant une réplication intermittente.
- ✚ des patients ayant spontanément (ou avec un traitement antiviral) arrêté leur réplication virale.

Du fait de la difficulté de distinguer ces 3 populations en l'absence de données évolutives par une seule mesure ponctuelle de l'ADN-VHB circulant par PCR, il est logique de proposer une surveillance, au moins annuelle, de ces patients.

Cette surveillance peut comporter une biologie standard (transaminases, α -foetoprotéine), une PCR quantitative, une échographie hépatique et des tests non invasifs de fibrose

D. Evolution et complications :

1) La cirrhose :

La cirrhose est un événement crucial dans l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B, car ses complications propres d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire sont en grande partie responsables de la morbidité et de la mortalité liées à cette infection. [21]

L'incidence annuelle de survenue de la cirrhose varie de 1 à 6 % et dans les études transversales, sa prévalence est d'environ 20 %.

On estime qu'elle survient en moyenne entre 20 à 30 ans après le contage.

La survenue d'une cirrhose B ou de lésions sévères est un événement rare chez l'enfant, en particulier du fait de phénomènes de tolérance pour les infections acquises en période néonatale et périnatale, mais il existe un risque d'aggravation après l'adolescence avec survenue possible d'un carcinome hépatocellulaire dans les zones de forte endémie.

Le risque de survenue de la cirrhose est indépendamment associé :

- à une activité histologique initiale importante,
- une multiplication virale persistante
- et un âge avancé, ce dernier reflétant probablement la durée de l'infection.

L'évolution vers la cirrhose semble aussi associée à l'existence d'épisodes de réactivation antérieurs.

Les autres facteurs associés à une évolution vers une hépatopathie plus sévère

Sont :

- l'immunodépression,
- la surinfection virale par le VHD ou le VHC
- et la présence de virus mutant pré-C, qui témoigne lui aussi d'une infection de durée plus ancienne ayant permis la sélection de ce Mutant et l'extinction du virus sauvage associé à la présence de l'Ag HBe.

❖ **Le rôle favorisant de l'alcool dans la survenue d'une cirrhose chez des sujets ayant une hépatite chronique B est indiscutable.**

2) Carcinome hépatocellulaire :

Le carcinome hépatocellulaire est le *huitième cancer*, par ordre de fréquence, dans le monde et le plus répandu dans certaines régions d'Afrique et d'Asie.

Il survient dans plus de 80 % des cas sur une cirrhose sous-jacente.

Le plus souvent chez les sujets de sexe masculin.

L'association entre les infections par le virus de l'hépatite B et le carcinome hépatocellulaire est suggérée par l'augmentation d'incidence de ce cancer dans les zones d'endémie virale B, et par les études cas contrôles montrant que les sujets porteurs de l'antigène HBs ou d'anticorps anti-HBc avaient plus fréquemment un carcinome hépatocellulaire que les patients sans marqueur viral, avec un risque relatif de 10 à 300 dans les zones d'endémie.

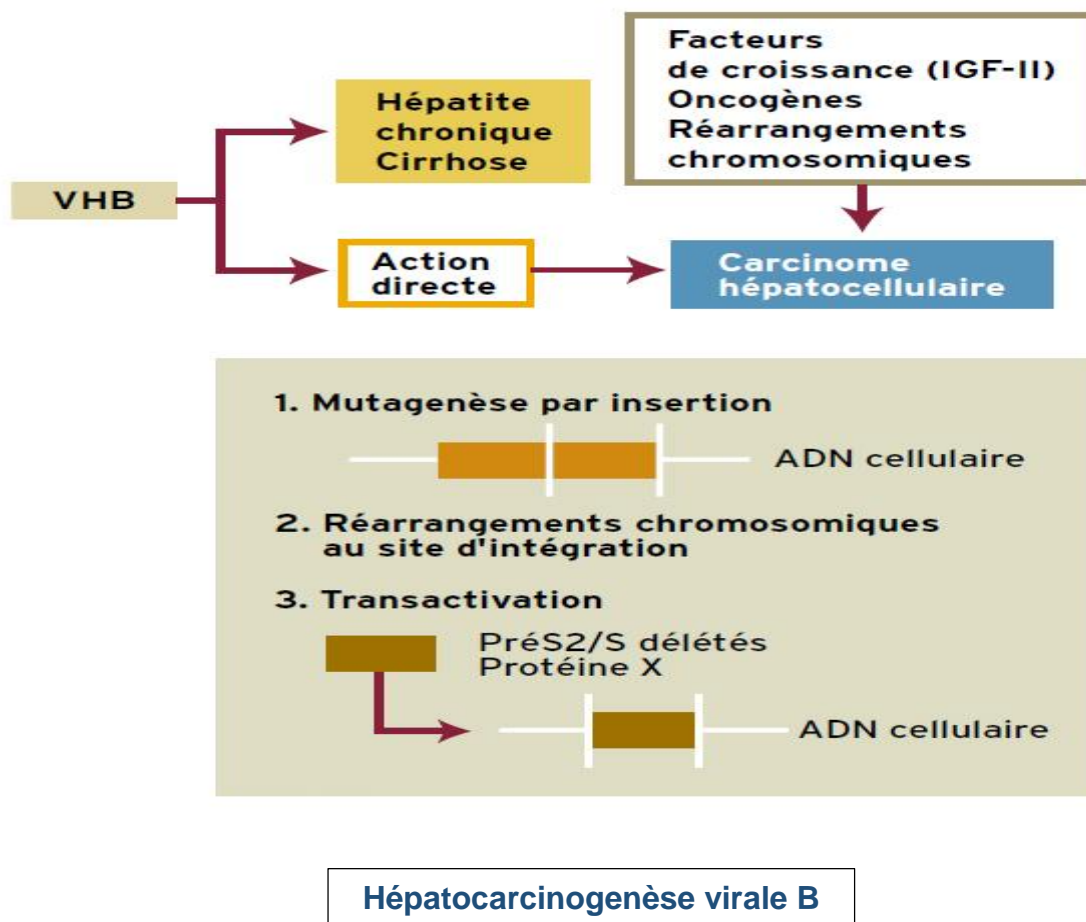
Enfin, les études prospectives, notamment à Taïwan, et les modèles animaux d'infections par les *Hepadnavirus* (particulièrement le virus de l'hépatite de la marmotte), confirment l'association entre les infections par le VHB et le carcinome hépatocellulaire. [22]

Ce risque est lié non seulement à la cirrhose, mais aussi à des effets directs du VHB incluant des mécanismes de mutagenèse insertionnelle et de transactivation de gènes cellulaires par les protéines virales X et préS2/S.2

Bien que les mécanismes d'hépatocarcinogenèse virale B soient acquis, il est probable qu'ils interagissent avec d'autres facteurs étiologiques : l'alcool, le virus de l'hépatite C ou la cirrhose elle-même.

Le risque relatif de survenue d'un carcinome hépatocellulaire en cas d'alcoolisme chronique est triplé.

L'association entre cirrhose et carcinome hépatocellulaire explique la nécessité d'un dépistage précoce par l'échographie Et le dosage d' α -foetoprotéine tous les 4 mois en cas de cirrhose.



E. Evolution des marqueurs sériques :

1. Portage asymptomatique :

Un tiers des porteurs chroniques sont des porteurs asymptomatiques.

Les transaminases sont normales.

Il existe des anticorps sériques anti-HBe.

L'ADN viral est absent ou en quantité extrêmement faible, détectable uniquement par PCR.

La surveillance de ces patients doit comporter annuellement le dosage des transaminases, et la recherche des marqueurs de réplication virale : antigène HBe et anticorps anti-HBe (et ADN sérique si possible) pour surveiller une éventuelle reprise de la multiplication virale.

2. Hépatite chronique :

Deux tiers des patients porteurs de l'antigène HBs vont développer des lésions d'hépatite chronique.

L'évolution se fait schématiquement selon trois phases de durées variables.

➤ La première phase :

Qui dure de quelques mois à quelques années est une phase de tolérance immunitaire.

Elle est marquée par une multiplication active du virus avec un taux d'ADN sérique élevé et la présence d'antigène HBs dans le sérum.

➤ La deuxième phase :

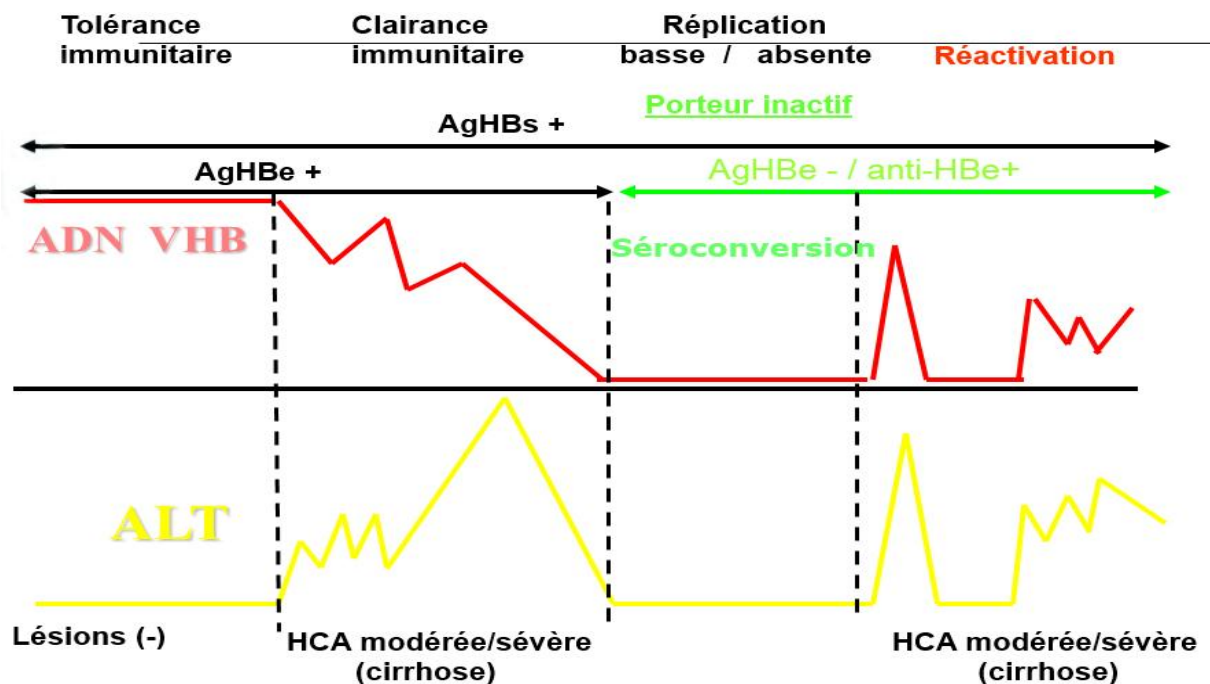
Est une phase d'immuno-élimination caractérisée par une flambée de la réponse immune, elle provoque l'arrêt de la multiplication virale et génère les lésions histologiques d'hépatite chronique.

On observe une élévation transitoire, parfois très importante des transaminases et la séroconversion antigène HBe/ anticorps anti-HBe, c'est-à-dire la diminution de l'antigène HBe jusqu'à sa disparition et l'apparition des anticorps anti-HBe.

La troisième phase : est une phase de latence virale, résultant de l'immuno-élimination, marquée par l'absence des marqueurs de la multiplication virale. L'antigène HBs a disparu, l'ADN sérique aussi, et l'anticorps anti-HBe est présent.

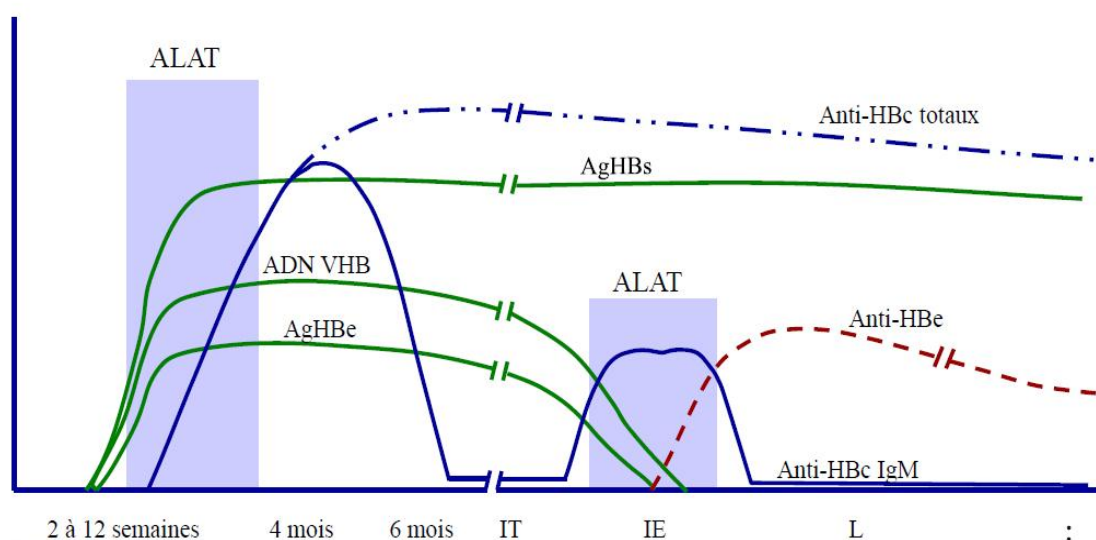
Cependant, lorsqu'une cirrhose s'est développée au cours de la phase précédente, elle peut évoluer vers des complications et exposer le malade à la survenue d'un carcinome hépato-cellulaire.

Des épisodes de réactivation virale sont possibles, apparaissant soit spontanément, soit provoqués par des traitements immunosuppresseurs.



Cinétique des marqueurs sériques au cours d'une hépatite virale B chronique

Lors d'une hépatite chronique liée à un virus dit « sauvage »



Evolution dans le temps des différents marqueurs du VHB lors d'une hépatite virale B chronique liée à un virus dit : sauvage

V. 4 Hépatite Fulminante :

Ces formes sont caractérisées par un taux de prothrombine de moins de 50 % de la normale, compliqué par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique.

Celle-ci peut survenir à tous les moments de l'évolution d'une hépatite aiguë dont la symptomatologie était jusqu'alors banale.

Si l'encéphalopathie survient :

- dans les 2 semaines suivant l'apparition de l'ictère, on parle d'hépatite **fulminante**.
- si elle survient dans les 2 semaines à 3 mois après le début de l'ictère, on parle d'hépatite **subfulminante**

A. Symptomatologie :

À la suite d'une phase préictérique usuelle apparaît une hépatite aiguë sévère avec ictère, foie cliniquement normal ou petit, et hypertransaminasémie souvent supérieure à 50 fois la valeur normale.

Un ralentissement de l'activité électrique cérébrale peut être noté, parfois aggravé par les médicaments (antalgiques, antiémétiques, sédatifs) abusivement prescrits pour les symptômes préictérique.

L'encéphalopathie hépatique survient et évolue en trois stades de gravité croissante :

- **stade I** : avec l'astérisis,
- **stade II** : avec un syndrome confusionnel.
- **stade III** : avec un coma de profondeur variable avec :
 - ✚ fréquente agitation inaugurale et hypertonie oppositionnelle.
 - ✚ Un œdème cérébral accompagne le coma et expose à une hypertension intracrânienne aiguë avec ses risques d'engagement et de mort cérébrale.
 - ✚ La destruction massive des hépatocytes s'accompagne d'un ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique, d'une hypertransaminasémie majeure.

- ✚ Une hypercinésie cardiocirculatoire insensible au remplissage vasculaire, une hypovolémie
- ✚ une insuffisance rénale fonctionnelle est fréquente.
- ✚ Il existe habituellement une diminution majeure des facteurs **II, V, VII et X** dont les taux sont inférieurs à 25 %.
- ✚ Il apparaît parfois des ecchymoses, des hémorragies gingivales ou nasales et des hémorragies digestives ; ce syndrome hémorragique est dû en partie au défaut de synthèse des facteurs de coagulation fabriqués par le foie, en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire.
- ✚ Dans quelques cas il se développe une ascite de volume modéré.

B. Evolution :

❖ **Son pronostic est extrêmement sévère.**

Le traitement est d'abord étiologique mais il consiste dans la plupart des cas en une transplantation hépatique en urgence.

V. 5 Co-Infection avec le virus de l'hépatite (delta) D :

Le VHD a été isolé en Italie en 1977.

C'est un très petit virus à RNA, avec 1700 nucléotides soit 1,7 kb, c'est le plus petit génome de virus de mammifère.

Il semble avoir une action cytotoxique responsable d'hépatites aiguës, parfois graves, et d'hépatites chroniques actives.

La prévalence du VHD est endémique sur le pourtour méditerranéen.

Les infections par le VHD semblent évoluer de façon endémique en Italie, en Amérique du Sud et certaines régions d'Afrique noire ; elles sont plus rares en Asie.

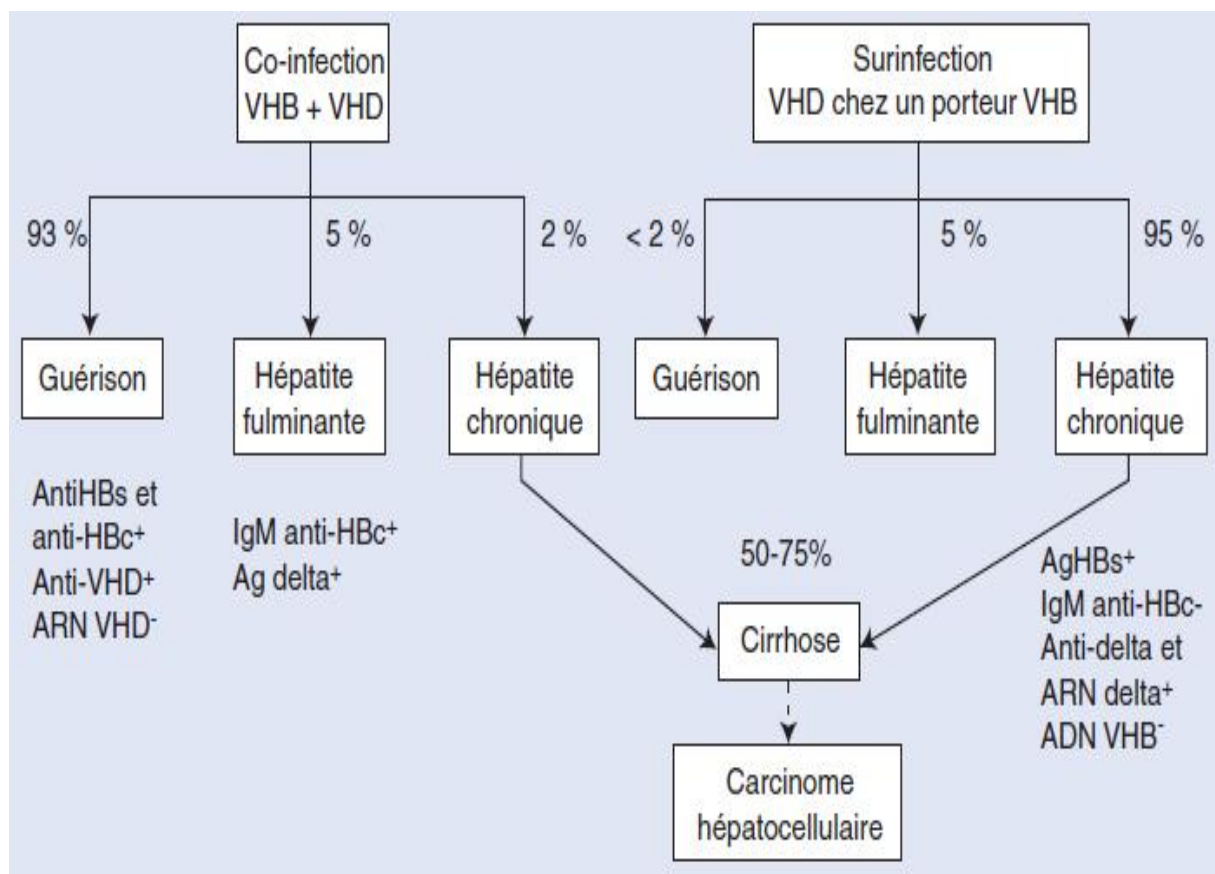
Le VHD est un virus « **défectif** » : sa multiplication dans les hépatocytes nécessite la présence du virus B.

Il a été récemment montré in vitro que la présence d'un hépadnavirus n'était en fait pas constamment indispensable à la propagation de l'infection par le VHD.

Huit génotypes différents de VHD sont décrits en 2005.

Deux situations épidémiologiques différentes rendent compte de l'infection delta Il peut s'agir :

- soit d'une infection simultanée par les deux virus (co-infection) : celle-là guérit habituellement en l'absence d'hépatite fulminante risque de 5%.
- soit d'une surinfection par le VHD chez un porteur chronique du virus B : celle-là est habituellement responsable d'une hépatite chronique active liée au VHD dans 95 % des cas, usuellement plus sévère qu'une infection liée au seul VHB, et s'associant à un arrêt de la multiplication virale B.



**Arbre décisionnel.
Résumé de l'histoire naturelle de l'infection virale delta**

L'évolution est généralement marquée par une résolution de l'hépatite et seuls 5% des patients Co-infectés évoluent vers la chronicité.

La surinfection évolue en phase aiguë vers l'hépatite fulminante dans près de 10% des cas.

De plus, elle entraîne dans 60 à 70% des cas une hépatite chronique active avec évolution rapide vers la cirrhose.

On se protège du virus Delta par vaccination contre l'HBV !

- La Co-infection VHB-VHD débutant simultanément est évoquée si IgM anti HBc positif.
- Si Surinfection : infection par le VHD chez un porteur chronique du VHB ; est évoquée si IgM anti HBc négatif.
- L'hépatite delta touche les toxicomanes, les homosexuels et les hémophiles qui n'ont pas été vaccinés contre le virus B.
- La co-infection par l'hépatite D augmente le risque de cirrhose et de cancer du foie.

V. 6 Co-Infection VIH - VHB :

L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B. Elle multiplie par 5 le risque de passage du stade aigu au stade chronique, en comparaison a des patients mono-infectés par le VHB.

Il ne semble globalement pas y avoir de retentissement du VHB sur l'évolution immuno-virologique de l'infection par le VIH.

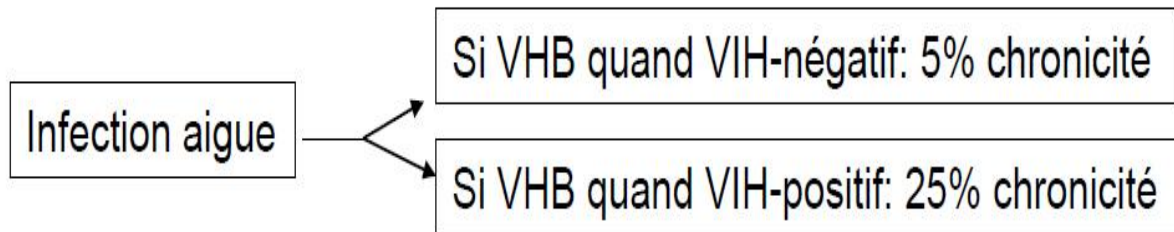
Cependant, un essai clinique a montré que lors des phases d'interruption du traitement antirétroviral, il existait une diminution des CD4 et une augmentation de la charge virale VIH plus importants chez les patients co-infectés VIH-VHB que chez les patients mono-infectés par le VIH.

L'infection par le VIH augmente :

- ✓ le risque de passage à la chronicité de l'infection à VHB,

- ✓ la réplication virale B
- ✓ la fréquence de la réactivation virale B responsable d'une poussée d'hépatite.

Elle accélère l'évolution de la fibrose hépatique et, de ce fait, majore la mortalité.



Effet de l'infection VIH sur la co-infection VHB

- Prévalence co-infection 10%
- ↗ chronicité si VIH < VHB
- ↗ [HBV DNA]
- ↘ réponse immune
- ↗ épisodes de réactivation
- ↗ VHB occulte ?
- ↗ progression vers la cirrhose
- Hépatite de réactivation immune possible
 - Début HAART sans TDF, 3TC/FTC
 - Interruption HAART
 - Résistance VHB 3TC/FTC
- Réponse médiocre à la vaccination

V. 7 Hépatite virale B et Grossesse :

Le VHB, virus à acide désoxyribonucléique (ADN), n'est pas tératogène.

En cas d'hépatite active, il existe alors une indication à traiter par interféron (ou lamivudine en deuxième intention).

Ces traitements étant contre-indiqués durant la grossesse, il faut prévenir la patiente de repousser sa grossesse en cas de désir de grossesse.

Si la grossesse est en cours, le risque dépend du profil sérologique de la mère (charge virale VHB par PCR).

Le risque d'hépatite fulminante due au VHB et celui d'infection chronique ultérieure n'est pas augmenté par la grossesse.

Le taux d'accouchement prématuré et de transmission maternofoetale est plus élevé en cas d'hépatite maternelle au cours du deuxième ou du troisième trimestre.

En cas de grossesse, le virus peut être transmis par voie verticale, La transmission à lieu le plus souvent lors de l'accouchement et après l'accouchement.

- **Il n'existe aucune recommandation particulière de suivi clinique ou échographique de la grossesse en cas d'hépatite aiguë B.**
- **En revanche, il est indispensable d'orienter la patiente vers une hépatologue et de surveiller l'évolution des marqueurs sérologiques (transaminases, Ag HBs, ADN viral et Ac HBs) dans les semaines qui suivent.**

De plus, il convient d'éviter un travail prolongé ainsi que les procédures invasives prénatales (électrodes sur le cuir chevelu, prélèvements de sang fœtal à des fins de test de pH ou de lactates).

On ne considère pas que la césarienne offre une protection contre la transmission verticale.

Les enfants nés de mères porteuses du virus (Ag HBs positif et Ac anti-HBc positifs) ont un risque important de contamination.

En l'absence de séroprophylaxie, le risque de transmission est de plus de 90 % si l'ADN viral est positif (supérieur à 100 000 copies) et entre 10 % et 20 % des cas s'il est négatif (inférieur à 10 000 copies).

La majorité des enfants ayant contracté l'hépatite B à la naissance reste anictériques, ne développe pas de signes d'hépatite aiguë, mais demeure positif pour l'Ag HBs durant de longues années.

Le développement ultérieur de maladies hépatiques chroniques ou de carcinome hépatocellulaire chez ces enfants est possible.

La prévention du risque de transmission maternofoetale repose sur une prise en charge adaptée de l'enfant à la naissance, qui permet d'éviter 80 % des infections et 90 % des états de porteurs chroniques.

Elle consiste en une injection d'immunoglobulines dans les 12 heures, une vaccination dans les 7 jours suivant la naissance avec rappel à 1 et 6 mois.

En fonction du stade et de l'évolution de l'hépatite aiguë B, il faut expliquer, voire déconseiller ou proscrire l'allaitement maternel.

- **De plus, la survenue d'une hépatite aiguë B chez tout membre du foyer familial d'une femme enceinte non immunisée vis-à-vis du VHB est une indication fortement recommandée à la sérovaccination immédiate de la future mère et à la sérovaccination de l'enfant à la naissance.**

VI. Diagnostic Positif :

A. Eléments Epidémiologiques :

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.

B. Clinique :

L'examen clinique, chez un porteur chronique de l'hépatite B, est normal, si ce n'est l'existence d'une asthénie modérée dans certains cas.

Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. **Ce sont :**

- une petite fièvre,
- une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie),
- des poussées ictériques
- (symptômes d'allure pseudo-grippale : céphalées, douleurs articulaires et musculaires, mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées)
- et des manifestations extra-hépatiques, dues aux dépôts de complexes immuns (ex : péri artérite noueuse).
- En cas de cirrhose, on peut retrouver des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale.

HÉPATITE B AIGÜE :

- **Cas confirmé** : *Présence des deux conditions suivantes :*

Manifestations cliniques suggérant une hépatite aiguë (ex : ictère, urines foncées. . .) ou une augmentation des enzymes hépatiques AST ou ALT. et détection sérologique d'IgM anti-HBc et d'AgHBs

Ou

Nourrisson chez qui on a décelé la présence d'AgHBs né d'une mère AgHBs positive.

- **Cas probable** : *Présence des quatre conditions suivantes :*

- manifestations cliniques suggérant une hépatite aiguë (ex. : ictère, urines foncées) **OU** une augmentation des enzymes hépatiques AST ou ALT ;
- détection sérologique d'AgHBs ;
- Recherche négative d'IgM anti-VHA et anti-VHC ;
- aucune autre cause apparente.

HÉPATITE B PORTEUR CHRONIQUE :

Cas confirmé : *Présence d'une des deux conditions suivantes :*

1. détection à deux reprises d'AgHBs ou d'ADN du virus de l'hépatite B à au moins 6 mois d'intervalle

OU

2. en l'absence de manifestations cliniques d'hépatite aiguë, détection d'AgHBs et recherche négative d'IgM anti-HBc.

C. Para - Clinique :

1. Examen Biochimique :

- ❖ Au cours d'une hépatite aiguë symptomatique, les transaminases peuvent être très élevées, de 10 à 100 fois la normale. mais, au début de l'infection chronique, les transaminases sont normales ou modérément élevées (un à cinq fois la normale), dans ce cas, les alanine-aminotransférases (ALAT) sont souvent supérieures aux aspartate-aminotransférases (ASAT).
- ❖ D'autres marqueurs biochimiques sont recherchés, permettant d'évaluer l'atteinte hépatique, comme les :
 - ✚ gamma-glutamyl transpeptidases,
 - ✚ les phosphatases alcalines.
 - ✚ la bilirubine conjuguée (cholestase hépatique),
 - ✚ l'albumine (activité hépatocytaire).

2 cas de figure :

1. Les ALAT élevées

- Poursuite du bilan pour décision thérapeutique

2. Les ALAT normales, se méfier car :

- L'ALAT peut fluctuer.
- La normalité de l'ALAT s'affirme sur au moins 3 dosages consécutifs pendant 6 mois
- **70%** des malades à ALAT normales de façon persistante ont des lésions minimales à modérées.
- **10%** des malades présentant des ALAT normales peuvent avoir une fibrose évoluée (\geq F2).

- L'hypertransaminasémie survient dès la période pré-ictérique, où elle est souvent maximale ; après le maximum de l'ictère, les transaminases tendent à décroître progressivement ; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois.
- L'importance de l'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.
- La bilirubinémie varie évidemment en fonction de l'ictère mais ne dépasse que rarement 200 $\mu\text{mol/l}$ et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes choléstatiques.
- Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes Choléstatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie.
- L'activité de la gamma-glutamyl-transpeptidases est modérément élevée.
- Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombique sont peu perturbés dans les formes communes ; dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels.

2. Diagnostique sérologique, virologique :

Le diagnostique est essentiellement *Virologique*.

- Le diagnostic spécifique d'hépatite virale à VHB repose sur la détection de certains marqueurs sériques :

✚ anticorps : IgG anti-HBs, IgG anti-HBe, IgM et IgG anti-HBc

✚ antigènes HBs et HBe

✚ ADN du VHB

La détection des antigènes se fait via des tests RIA (Radio Immuno Assay).

La recherche d'ADN du VHB sérique se fait par des techniques d'hybridations moléculaires (PCR).

L'antigène de surface de l'hépatite B (*AgHBs*) est le plus souvent utilisé pour le dépistage de cette infection, Il est le premier antigène viral détectable à apparaître au cours de l'infection.

Toutefois, au début de l'infection, cet antigène peut ne pas encore être présent et il peut être indétectable plus tard dans le cours d'évolution de l'infection car il est éliminé par le patient.

Pendant le cours de l'évolution naturelle d'une infection, l'*AgHBe* peut être éliminé, et des anticorps contre l'antigène «e» (*anti-HBe*) apparaîtront immédiatement après. Ce changement est généralement associé à une baisse spectaculaire de la réplication virale.


Si l'hôte est en mesure de contrôler l'infection, l'*AgHBs* deviendra indétectable et sa disparition sera suivie par l'apparition d'anticorps IgG contre l'antigène de surface de l'hépatite B et contre l'antigène du core, (*anti-HBs* et *IgG anti-HBc*).

Une personne négative pour l'AgHBs, mais positive pour les anticorps anti-HBs a, soit guéri d'une infection antérieure, soit été vaccinée auparavant.

Les personnes qui restent *AgHBs* positifs pendant au moins six mois sont considérés comme porteurs du virus de l'hépatite B.

Les porteurs du virus peuvent développer une hépatite B chronique, qui se traduira par un taux sérique élevé de transaminases et une inflammation du foie, révélée par la biopsie.

Plus récemment, les tests PCR ont été développés pour détecter et mesurer la quantité d'acide nucléique viral dans des échantillons biologiques. Ces tests servent à mesurer la charge virale et sont utilisés pour évaluer le statut infectieux d'une personne et de choisir le traitement à suivre.

	DIAGNOSTIC DIRECT		DIAGNOSTIC INDIRECT	
	Antigène	Génome viral	Anticorps totaux ou IgG	IgM
 Hépatite B	Ag HBs Ag HBe	ADN du VHB	Ac anti-HBs Ac anti-HBe Ac anti-HBc	IgM anti-HBc

Marqueurs virologiques disponibles pour le dépistage, le diagnostic et le suivi virologiques des hépatites virales B

L'évolution sérologique d'une infection par le VHB est schématiquement la suivante :

- L'Ag HBs est détecté environ 3 semaines avant les signes cliniques et disparaît généralement dans le mois suivant ; sa persistance au-delà de 2 mois fait craindre le passage à la chronicité de l'infection virale.
- L'anti-HBs est détecté de façon retardée (1 à 6 mois).
- L'anticorps anti-HBc apparaît dès le début de la symptomatologie et persiste pendant la phase d'infection aiguë puis pendant la phase de guérison.

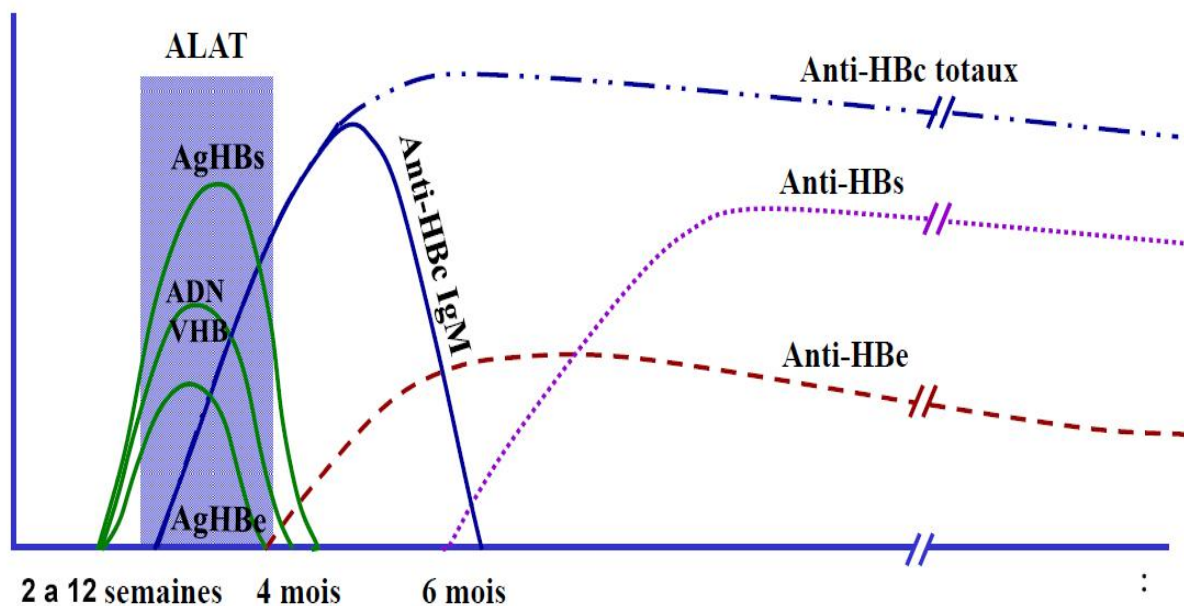
La présence de l'anticorps anti-HBc à lui seul ne permet donc pas de distinguer une infection en cours et une guérison.

- L'intérêt de la recherche de l'anticorps anti-HBc est de diagnostiquer l'hépatite B pendant la « *fenêtre* » sérologique, une période schématiquement située entre le deuxième et quatrième mois après le début des signes cliniques où l'Ag HBs a disparu et où l'anticorps anti-HBs n'est pas encore détecté.

Dans cette situation, seul l'anticorps anti-HBc témoigne de l'infection par le VHB.

- L'Ag HBe, dans les infections liées à un virus sauvage, apparaît peu avant l'ictère et disparaît rapidement après le début des signes cliniques.
- L'anticorps anti-HBe apparaît plus précocement que l'anticorps anti-HBs.
- Le problème pratique est de surveiller un malade atteint d'une hépatite aiguë pour dépister un portage chronique du virus.

Au stade d'une hépatite aiguë banale, la recherche de l'Ag HBe et de l'anticorps anti-HBe n'apporte cependant pas de renseignement supplémentaire.



Evolution dans le temps des différents marqueurs du VHB, Lors d'une hépatite aiguë B

a) Diagnostique sérologique de l'Hépatite aiguë B

En pratique, les 4 marqueurs suivants, Ag HBs, anticorps anti- HBc totaux, immunoglobuline (Ig) M anti-HBc, et anticorps anti-HBs, doivent être prescrits en première intention devant toute suspicion d'hépatite aiguë B. La mise en évidence de l'ADN du VHB n'est pas utile pour le diagnostic d'infection aiguë.

En cas de présence certaine ou possible d'AgHBs, une nouvelle détermination doit être réalisée sur un deuxième prélèvement, différent du premier.

La présence simultanée d'Ag HBs et d'IgM anti-HBc dans un contexte d'hépatite aiguë signe avec certitude le diagnostic d'hépatite aiguë B.

La présence d'anticorps anti-HBc totaux en l'absence d'Ag HBs et d'anticorps anti-HBs est possible lors de la phase de convalescence qui précède la guérison sérologique. Dans ce cas, la présence d'IgM anti-HBc permet le diagnostic, confirmé par l'apparition ultérieure des anticorps anti- HBs. Toutefois, des IgM anti-HBc sont parfois décelables, le plus souvent à un faible titre, chez les patients ayant une infection chronique.

Le diagnostic différentiel dépend alors de l'anamnèse et des données cliniques.

- La disparition de l'Ag HBs est le critère sérologique de guérison d'une hépatite aiguë B. Elle est habituellement suivie, après 2 à 4 mois, par l'apparition des anticorps anti- HBs (séroconversion HBs).

La persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois définit l'hépatite chronique.

	Précoce	Aigu	Etat	Conva- lescence	Conva- lescence	Infection guérie	Infection ancienne	Infection ancienne
Ag HBs	+++	+++	+++	±	-	-	-	-
Ac anti-HBc	+	+	+	+	+	+	+	+
Ac anti-HBc IgM	-	++	++	+	±	-	-	-
Ac anti-HBs	-	-	-	-	-	+	+	±
Ag HBe	++	++	++	±	-	-	-	-
Ac anti-HBe	-	-	-	+	+	+	±	-
ADN viral	++	++	++	++	±	±	-	-

Les marqueurs d'une hépatite B aiguë

b) Diagnostique sérologique de l'Hépatite chronique B

Devant des signes cliniques (asthénie, ictère...) ou biologiques (élévation de l'activité sérique des transaminases) d'hépatite chronique.

- Les tests sérologiques renseignent sur le statut virologique de l'infection, mais ne permettent pas d'évaluer la gravité de la maladie.
- Seule la ponction-biopsie hépatique ou les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique et de poser les indications du traitement antiviral.

Diagnostic. En cas de suspicion d'hépatite chronique B, la recherche de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBs et des anticorps anti-HBc doit être réalisée en première intention.

- ❖ Le portage chronique du VHB est caractérisé par la persistance depuis plus de 6 mois de l'antigène HBs en l'absence d'anticorps anti-HBs.
- ❖ Les anticorps anti-HBc sont également présents.
- ❖ La recherche quantitative de l'ADN du VHB par méthode moléculaire doit alors être systématiquement réalisée.

	Immuno tolérance	Immuno élimination	Latence	Réactivation	Mutant pré-Core	Mutant Ag HBs ??
Ag HBs	++	++	++	++	++	++
Ac anti-HBc	+	+	+	+	+	+
Ac anti-HBc IgM	-	±	-	±	-	-
Ac anti-HBs	-	-	-	-	-	+
Ag HBe	+	+	-	±	-	± ou +
Ac anti-HBe	-	-	+	±	+	± ou +
ADN viral	+++	++	± ou +	++	++	++
Transaminases	normales	élevées	normales	élevées	élevées	variables

Les marqueurs d'une hépatite B chronique

c) Interprétation courante des marqueurs d'infection par le VHB :

L'interprétation des marqueurs usuels d'infection par le VHB est la suivante :

- ✚ l'absence de tout marqueur d'infection (Ag HBs, anti-HBs et anti-HBc) reflète l'absence de rencontre antérieure avec le virus, justifiant une vaccination.
- ✚ la présence des anticorps anti-HBs et anti-HBc correspond à une situation de protection immunitaire conférée par une infection ancienne et guérie, souvent passée inaperçue.

- ✚ la présence isolée des anti- HBs témoigne d'une réponse efficace à une vaccination contre le VHB mais peut aussi correspondre à une infection ancienne et guérie avec clairance spontanée des anti-HBc.
- ✚ la présence isolée des anti-HBc correspond le plus souvent à une infection ancienne et guérie avec clairance spontanée des anti-HBs et exceptionnellement à la phase de « fenêtre sérologique » d'une hépatite aiguë (le plus souvent associée à une hypertransaminasémie).
- ✚ La présence de l'Ag HBs est synonyme d'infection par le VHB : les tests sérologiques (IgM anti-HBc, Ag HBe, anti-HBe, ADN du VHB, transaminases), voire la biopsie hépatique, ou les tests non invasifs de fibrose, selon le contexte, permettront de trancher entre infection aiguë et chronique, multiplication virale persistante ou non, hépatite chronique et portage sain.

Profil	Stade
ALAT : normal Ag HBs (+) , Ag HBe (+) DNA ↑↑↑	Immunotolérance
ALAT : ↑↑ Ag HBs (+) , Ag HBe (+) DNA ↑	Immuno élimination
ALAT : normal Ag HBe(-) Ac HBe (+) DNA : <10 ⁵	Portage Inactif Ou Mutant C

CAS DE FIGURES HEPATITE B CHRONIQUE

3. Examen Hématologique :

Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée.

Assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

L'atteinte hématologique comme le taux de prothrombine ou la numération plaquettaire peut marquer l'insuffisance hépatocellulaire.

4. Histologie :

L'hépatite virale aiguë habituelle n'est jamais une indication à la biopsie hépatique.

Les lésions déterminées par l'hépatite virale sont représentées par des altérations des hépatocytes et une réaction inflammatoire.

Les altérations des hépatocytes sont la ballonnisation et la dégénérescence acidophile.

Les hépatocytes ballonnés sont des cellules dont la taille est augmentée, dont la forme est arrondie et dont le cytoplasme est clair et spumeux.

La dégénérescence acidophile est caractérisée par la disparition de la basophilie normale du cytoplasme.

Dans les formes plus graves, les lésions sont plus étendues ; elles peuvent s'étendre entre un espace porte et une veine centrolobulaire ou entre deux veines centrolobulaires : on parle alors de nécrose en pont (*bridging necrosis*).

On a attribué à la nécrose en pont une signification pronostique fâcheuse car on estimait qu'elle annonçait une évolution vers une cirrhose.

La réaction inflammatoire est faite, d'une part, d'une hyperplasie généralisée des cellules de Kupffer, plus nombreuses et plus grosses que normalement, et, d'autre part, d'une infiltration du parenchyme par des cellules mononuclées, lymphocytes ou plasmocytes.

➤ Les lésions retrouvées dans le foie lors d'une hépatite B chronique

- ✚ **nécrose des hépatocytes**, parcellaire, péri portale, mais aussi lobulaire,
- ✚ **inflammation lympho plasmocytaire** essentiellement portale et péri portale, mais aussi lobulaire, qui avec la nécrose définit l'activité,
- ✚ **fibrose** allant de l'élargissement portal à la **cirrhose**.

VII. TRAITEMENT :

A. Traitement Curatif :

1. But du traitement :

Le traitement curatif a pour but d'inhiber la réplication virale, afin d'éviter une évolution de l'infection virale vers la cirrhose et le CHC.

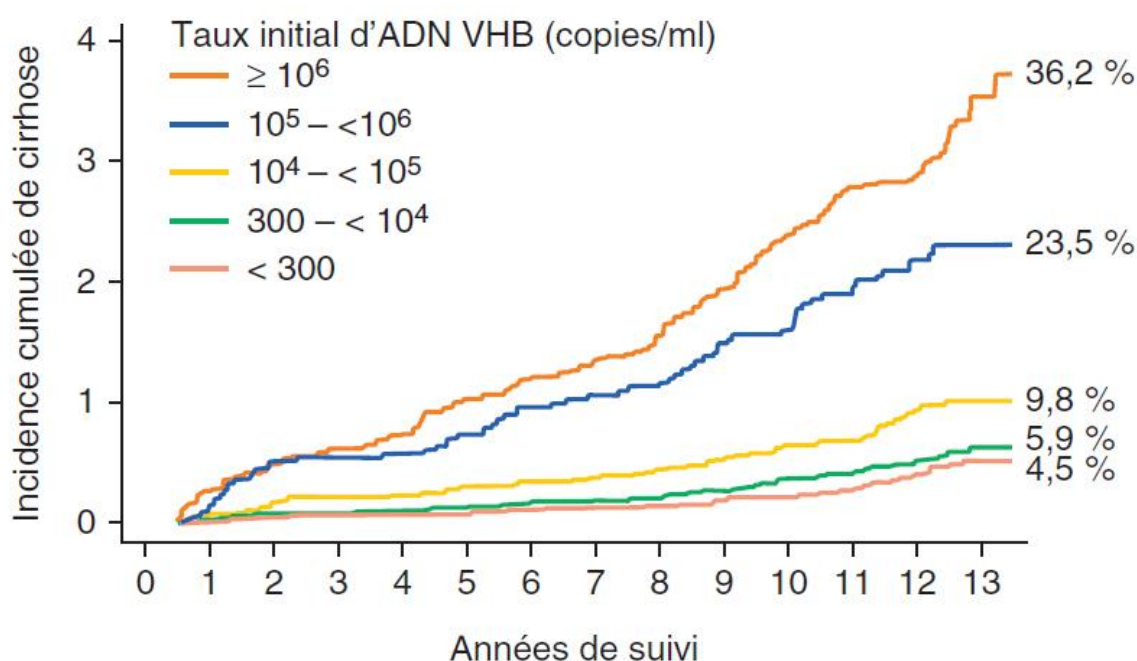
La thérapie de l'infection chronique par le VHB doit faire face à plusieurs difficultés :

- la persistance du génome viral en grand nombre sous forme épisomale stable (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes infectés ;
 - la demi-vie longue des hépatocytes ;
 - l'apparition de souches virales résistantes à certains traitements.
-
- En conséquence, le traitement d'une infection chronique au VHB ne peut être envisagé qu'à long terme, l'inhibition de la réplication virale devant être maintenue sur une période suffisamment longue pour que la totalité de la population d'hépatocytes infectés soit ciblés.
 - L'évaluation du bénéfice histologique ne peut cependant être estimée que par la biopsie hépatique et les marqueurs non invasifs (Fibro-test®, Actitest®, Fibroscan®).
 - Des critères biologiques, sérologiques et virologiques permettent de Juger l'efficacité d'un traitement antiviral et d'assurer son suivi.
Une réponse complète à un traitement antiviral associe :
 - ✚ une indétectabilité de l'ADN du VHB,
 - ✚ une séroconversion anti-HBe.
 - ✚ et une normalisation de l'activité des transaminases.

- ❖ Des réponses dissociées sont fréquemment observées avec en particulier l'indéteçtabilité de l'ADN du VHB et la normalisation de l'activité des ALAT sans séroconversion HBe. Chez les patients ayant une hépatite chronique liée à un mutant PréC, cependant la classique séroconversion anti-HBe ne peut être utilisée comme critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

De plus, dans l'histoire naturelle de cette maladie, il existe des fluctuations spontanées de l'activité des transaminases et de l'ADN du VHB.

- ❖ **Le but optimal reste la disparition de l'AgHBs, signant la résolution de l'infection virale même si celle-ci reste rarement observée au cours du traitement antiviral.**



Impact de la réplication virale B sur le risque de survenue de cirrhose.

Le traitement antiviral de première intention repose sur le *peginterféron alfa-2a* pendant 24 à 48 semaines, qui a l'avantage d'une seule injection hebdomadaire au lieu de 3 pour l'interféron alfa.

L'efficacité du *peginterféron alfa-2a* est comparable à celle de l'interféron alfa qui entraîne une disparition prolongée de l'AgHBe dans 20 à 40 % des cas.

D'autres antiviraux sont utilisés en seconde intention : *adejovir dipivoxil* et *lamivudine* lorsque le traitement initial est insuffisamment efficace ou en raison de ses effets indésirables.

En cas d'atteinte hépatique décompensée, la transplantation hépatique est le seul traitement efficace de manière durable.

Objectifs principaux du traitement curatif

- + Diminution de l'ADN du VHB en dessous de **100 000 copies/ml** pour l'hépatite chronique **Ag HBe positif**, en dessous de **10 000 copies/ml** pour l'hépatite chronique **Ag HBe négatif**.
- + Obtention d'une séroconversion **HBe** si hépatite Ag HBe positif, et (plus rare) d'une séroconversion **HBs**.

2. Armes Thérapeutiques :

a. Antiviraux

1. Analogues Nucléosidiques et Nucléotidiques :

Les analogues Nucléosidiques, et nucléotidiques, sont administrés sous forme de prodrogues. Les kinases cellulaires vont les phosphoryler dès leur entrée dans la cellule et ainsi former le principe actif.

Dès lors, les analogues nucléosidiques entrent en compétition avec les substrats naturels de la polymérase. Si cette dernière incorpore un analogue antiviral, l'élongation de la chaîne d'ADN en cours de synthèse se trouve bloquée.

La drogue ne possède pas la structure chimique permettant de former une liaison phosphodiester avec le nucléotide suivant (absence de -OH en 3').

Il existe une meilleure affinité de ces analogues antiviraux pour l'ADN polymérase virale que pour la polymérase cellulaire, qui n'est pas encore expliquée.

Cependant, la sélectivité n'est pas absolue et les effets secondaires provoqués par ces drogues s'expliquent en partie par leur action sur les enzymes cellulaires.

➤ **Lamivudine :**

La lamivudine (2',3'-didéoxy-3'-thiacytidine, 3TC) est un puissant inhibiteur nucléosidiques de la [transcriptase inverse](#) .

- La lamivudine est administrée par voie orale, et elle est rapidement absorbée avec une biodisponibilité supérieure à 80 %
- La posologie est de 100 mg/j.
- La réponse augmente avec la durée du traitement :
À 1 an ADN VHB indétectable 44 %, séroconversion antiHbe 16 %, qui augmente à 35 % après 5 ans de traitement. Il existe une amélioration Histologique.
- En traitement de maintenance chez les cirrhotiques, la lamivudine réduit l'incidence des complications et du CHC.
- La réponse est moins durable qu'avec l'interféron.
- Après l'arrêt du traitement, réactivation virale chez 37 % à 1 an et 49 % à 2 ans et réapparition de l'ADN dans 50 % des cas à 1 an.

Chez les patients AgHBe- l'impact thérapeutique est le même. On note une apparition rapide et fréquente de résistance par mutation ; YMDD, qui augmente avec la durée du traitement : 23 % après 1 an pour se stabiliser à 70 % après 4 ans.

L'apparition d'une résistance à la lamivudine entraîne une reprise de l'activité de la maladie avec augmentation des ALAT, dégradation histologique et augmentation de la fréquence des complications.

Les données récentes qui semblent indiquer que la lamivudine peut favoriser l'apparition d'une résistance à l'entécavir incitent à ne plus l'utiliser si on a la possibilité de prescrire les drogues plus récentes.

Le problème réside dans le mode d'action de cette molécule. En effet, la lamivudine inhibe la polymérase mais n'a pas d'action sur la formation initiale d'ADN superenroulé et le maintien du pool de cet ADN dans les hépatocytes
La lamivudine a un excellent profil de tolérance.

➤ **ARA-AMP :**

Ce composé, l'adénine arabinoside monophosphate, est un analogue de l'adénosine et inhibe également l'activité de l'ADN polymérase.

Il est peu sélectif de l'ADN polymérase virale, il s'est révélé très toxique.

➤ **Famciclovir :**

Est la prodrogue du penciclovir.

Le penciclovir est un nucléoside analogue de la désoxyguanosine.

Après absorption orale, le famciclovir est transformé en penciclovir par des enzymes hépatiques et digestives.

Le famciclovir est surtout utilisé dans la lutte contre les virus de l'herpès (HSV-1 et HSV-2), du zona (VZV) et le virus Epstein-Barr (EBV).

➤ **Adéfovir :**

L'adéfovir appartient à une famille récente de drogues antivirales, les phosphonates de nucléotides acycliques.

La forme active di-phosphorylée de l'adéfovir inhibe les virus à ADN et certains rétrovirus.

Le PMEApp, le métabolite actif du PMEAs, est un inhibiteur compétitif du désoxy-ATP, substrat naturel de la polymérase du VHB.

Le PMEApp inhibe également les polymérases de VHB mutants résistants à la lamiduvine ou au famciclovir.

Dans l'hépatite chronique, il en améliore l'évolution et rend indétectable l'ADN viral dans 40 % des cas.

- La posologie est de 10 mg/j.
- Cette molécule est efficace aussi bien chez les patients naïfs que résistants à la lamivudine.
- Pour les patients AgHBe+ : ADN VHB indétectable pour 26 % à 48 semaines et amélioration histologique chez 53 %.

- Une estimation de la séroconversion antiHBe de 12 % à 1 an, 33 % à 2 ans et 46 % à 3 ans.
- Environ 18 % des patients deviennent résistants à l'adéfovir après 4 ans, alors qu'environ un tiers des sujets résistants à la lamivudine et traités en monothérapie par l'adéfovir ont une réponse antivirale nulle ou partielle.
- Chez les patients AgHBe- une efficacité similaire a été démontrée avec Indéteçtabilité de l'ADNVHB dans 51 % des cas, ALAT normales chez 72 % et amélioration histologique chez 64 % à 1 an.
- Il n'a pas été décrit de toxicité rénale à la dose de 10 mg/j à 1 an.
- Cependant, à 3 ans, on observe une augmentation réversible de la créatinine chez 2,5 % des patients.
- Il n'y a pas d'évaluation chez des patients ayant une fonction rénale altérée au départ et il convient de rester prudent notamment chez les patients âgés ou cirrhotiques décompensés chez qui on peut observer une augmentation de la créatinine dans 31 % des cas à 2 ans.

➤ **Entécavir :**

L'entécavir est un analogue de la cyclopentylguanosine et inhibe spécifiquement la polymérase du VHB.

Cette molécule a une action inhibitrice à la fois sur la synthèse du brin L- et sur celle du brin S+.

Son effet sur les polymérases cellulaires est faible.

Il s'agit d'un L-nucléoside analogue de la thymidine, qui inhibe spécifiquement l'activité de la polymérase du VHB.

Les premiers essais cliniques indiquent une plus grande efficacité de cette molécule par rapport à la lamiduvine, concernant la baisse de la charge virale.

- La posologie est de 0,5 mg/j chez le patient naïf et de 1 mg/j chez le patient résistant à la lamivudine.

- Il s'agit d'un médicament très puissant, supérieur à la lamivudine et à l'adéfovir en termes de rapidité d'action et de suppression de l'ADN VHB aussi bien chez les AgHBe+ qu'AgHBe-.
- Il est efficace chez les patients résistants à la lamivudine.
- À 1 an de traitement chez les patients AgHBe+ on observe un ADN VHB indétectable chez 69 %, une séroconversion antiHbe chez 21 % et une amélioration histologique chez 72 %.
- À 2 ans ADN VHB indétectable chez 81 %.
- Chez les patients AgHBe-, ADN VHB indétectable chez 91 %, normalisation des ALAT 84 % et amélioration histologique 70 %. Apparition de résistance chez 1,9 % à 1 an et 9 % à 2 ans exclusivement chez des patients ayant déjà deux mutations de résistance à la lamivudine.
- *Le profil de tolérance est excellent.*

➤ **Ténofovir :**

Le ténofovir est une molécule proche de l'adéfovir, c'est un analogue de la didésoxy-adénosine.

Il inhibe la polymérase du VHB et du VIH, même dans les formes résistantes à la lamiduvine.

L'efficacité du ténofovir a été démontrée dans les cas d'hépatites chroniques et chez des sujets Co-infectés par le VIH et le VHB.

Effets secondaires et Tolérance des analogues nucléosidiques et Nucléotidiques :

La tolérance à long terme doit être systématiquement évaluée : plus que les risques neuromusculaires rapportés principalement avec la telbivudine (et surtout en cas d'association avec l'interféron) voire d'acidose lactique, seront surveillés, prévenus et traités par le respect des bonnes pratiques cliniques, les risques rénaux et osseux.

- Acidose lactique et entécavir : Tous les analogues peuvent être responsables de mitochondriopathies à l'origine d'acidose lactique. Une surveillance accrue des sujets ayant une cirrhose sévère traités par Entécavir avec l'évaluation régulière de la lactatémie. Enfin, de rares cas d'acidose lactique ont aussi été rapportés avec la lamivudine ou le ténofovir.
- Tumorogénicité et entécavir : L'entécavir a été associé, dans les études toxicologiques précliniques, à la survenue de tumeurs malignes (www.fda.gov/medwatch).
- Rein et analogues : Les problèmes néphrologiques associés au VHB portent moins sur les atteintes rénales observées au cours de L'infection virale B que sur les risques notamment rénaux des analogues Nucléotidiques prescrits au long cours.

Tous les analogues (lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir et telbivudine) sont éliminés principalement par voie rénale avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active.

Ceci explique que la fonction rénale préexistante conditionne leur posologie qui devra être réduite pour des clairances de la créatinine inférieures à 50 ml/min. La diminution de posologie est aisée pour les formulations orales de lamivudine ou d'entécavir.

Pour les autres, on recommandera :

- ✓ un comprimé par jour lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 80 ml/min.
- ✓ Un comprimé tous les deux jours lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 50 et 79 ml/min.
- ✓ Un comprimé tous les trois jours lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 49 ml/min.
- ✓ Un comprimé par semaine chez l'hémodialysé.

Sont également à prendre en compte des morbidités rénales préexistantes au traitement qui incluent le diabète, l'hypertension artérielle, le vieillissement, l'infection par le VIH, des épisodes d'insuffisance rénale aiguë, les néphropathies préexistantes et les prises de médicaments néphrotoxiques autres que les antiviraux et notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les diurétiques, etc.

- **Néphrotoxicité des analogues nucléotidiques** : Les analogues Nucléotidiques sont indiscutablement néphrotoxiques avec une toxicité in vitro vis-à-vis des cellules humaines du tube proximal en culture, Principalement observée avec le cidofovir mais aussi avec l'adéfovir plus Qu'avec le ténofovir.
Le risque rénal principal du ténofovir et de l'adéfovir est la survenue d'un Syndrome de Fanconi.
- **Atteinte osseuse et ténofovir** : Des ostéopénies (voire D'exceptionnelles ostéomalacies) ont été rapportées lors des traitements au long cours par ténofovir.
- **Myopathies et neuropathies associées aux analogues** : Des cas de myopathies et de neuropathies ont été décrits avec la telbivudine.
Les études à trois ans ont montré la survenue d'une augmentation de la Créatine phosphokinase (CPK) de grade 3 ou 4 chez 1,4 % des malades traités Et également de myalgies ou d'une myosite chez 1,4 % des malades.

Des cas de neuropathies ont également été décrits avec la telbivudine.

Le risque semble augmenté par l'association avec l'interféron pégylé.

En effet, une fréquence de 0,28 % était rapportée dans les études cliniques de la Telbivudine en monothérapie contre 18,75 % en association avec l'interféron.

- **Lors d'un traitement à l'ARA-AMP** : il peut se développer une neuropathie périphérique, autrement dit, des lésions aux nerfs périphériques pouvant provoquer des engourdissements, des picotements voire une perte de mobilité.

D'une manière générale, les traitements à base d'analogues nucléosidiques peuvent provoquer des nausées, maux de tête, vomissements, diarrhées, étourdissements...

2. Interférons :

- **Interféron alpha :**

L'interféron alpha (IFN α) est une cytokine naturellement produite par le système immunitaire.

Au cours des hépatites B chroniques, il existe un défaut de production de l'IFN α par les cellules mononuclées qui pourrait être lié à un effet inhibiteur du virus lui-même.

L'IFN α a un effet antiviral sur l'infection par le VHB via deux mécanismes :

- ✓ Il a un effet antiviral direct et rapide en inhibant les ARN viraux
- ✓ et en activant des enzymes ayant une activité antivirale, la 2'5' oligoadénylate synthétase et une protéine kinase.

La 2'5'oligoadénylate synthétase polymérise 3 à 5 molécules d'ATP par une liaison 2'-5'. Les oligonucléotides ainsi formés vont activer une RNase, qui va fragmenter les ARN messagers.

La protéine kinase, activée par l'IFN α , phosphoryle une sous-unité du facteur d'initiation eIF-2 (eucaryotic Initiation Factor), qui en temps normal, fixe l'ARNt-Met initiateur. Le complexe d'initiation est ainsi bloqué, tout comme le [ribosome](#) sur l'extrémité de l'ARNm à traduire. Le facteur eIF-2 n'est pas recyclable, la synthèse protéique est bloquée.

Cet effet de la kinase sur les ARNm viraux est valable sur les ARNm cellulaires. La cellule infectée est donc vouée à mourir.

De plus, l'IFN α augmente l'efficacité de la réponse immunitaire vis-à-vis des cellules hépatiques infectées, en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I. Il stimule également l'activité des [lymphocytes T helpers](#) et des [cellules NK](#) (Natural Killer).

La destruction des cellules hépatiques infectées, lors d'un traitement à l'interféron α , conduit donc à une libération du contenu cellulaire dans la circulation, d'où un pic du taux plasmatique des transaminases, ALAT et ASAT.

L'infection conjointe par le VIH semble diminuer l'effet antiviral de l'interféron.

➤ **Interféron pégylé :**

Il existe actuellement deux types d'IFN pégylés :

IFN pégylé α -2a et IFN pégylé α -2b.

Il s'agit d'IFN alpha auxquels on a attaché un groupement polyéthylène glycol permettant d'allonger la demi-vie de la molécule.

En effet, cette modification chimique augmente le poids moléculaire de la molécule, diminuant ainsi sa clearance rénale.

Cette pégylation de l'IFN alpha a également optimisé sa pharmacocinétique et a permis de rendre son administration hebdomadaire.

L'activité antivirale de l'IFN pégylé est identique à celle de l'IFN α .

Une réponse prolongée et durable après l'arrêt du traitement par l'interféron n'est observée que chez 30 % des patients en moyenne.

- ✓ Après traitement de 48 semaines à la dose de 180 μ g par semaine et évaluation à 6 mois post-traitement, on obtient :
 - Chez les patients AgHBe+ : ALAT normales 41 %, ADN VHB indétectable 14 %, séroconversion antiHbe 32 %, séroconversion AntiHbs 3 %.
- ✓ Les résultats sont les meilleurs chez les patients ayant un taux d'ALAT élevé et un ADN VHB plus bas au départ.
- ✓ Chez les patients AgHBe - : ALAT normale 59 %, ADN VHB indétectable 19 %, séroconversion antiHbs 3 %.

<u>PEG-IFN α2a</u>	<u>PEG-IFN α2b</u>
Taille: 40kDa	Taille: 12kDa
Structure: branché	Structure: linéaire
Dose fixe	Dose adaptée au poids
Clairance hépatique	Clairance rénale

Caractéristiques des INF-Peg

- **Effets secondaires :**
- *Fréquents (>5%) mais peu sévères et réversibles à l'arrêt :*
 - Syndrome pseudo grippal,
 - asthénie, amaigrissement
 - troubles du sommeil,
 - irritabilité

- chute de cheveux,
 - sécheresse cutanée
 - cytopénies
- Rares mais graves (1 à 5% à anticiper !) :
- Syndrome dépressif 10% avec risque de TS
 - Dysthyroïdie
 - Infections sévères

b. Transplantation Hépatique :

- Indiquée soit en cas de cirrhose sévère (CHILD C),
- Soit en cas de carcinome hépatocellulaire (lésion unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm chacun).

3. Indications Thérapeutiques :

1. Traitement de l'hépatite virale B aigue :

Il n'y a pas de traitement des hépatites virales aiguës communes.

Le repos strict, des mesures hygiéno-diététiques et un régime alimentaire sont à instituer.

Sont à éviter :

- La corticothérapie, formellement contre-indiquée car elle risque de favoriser le passage à la chronicité.
- L'alcool.
- Les oestroprogestatifs qui sont classiquement arrêtés pendant 3 à 6 mois.
- Tous les médicaments non-indispensables doivent être arrêtés

La place des traitements antiviraux dans le traitement des hépatites aiguës reste difficile à préciser.

Les hépatites B évoluent vers la chronicité dans 2 à 5 % des cas, ce qui pose la question d'un éventuel traitement antiviral.

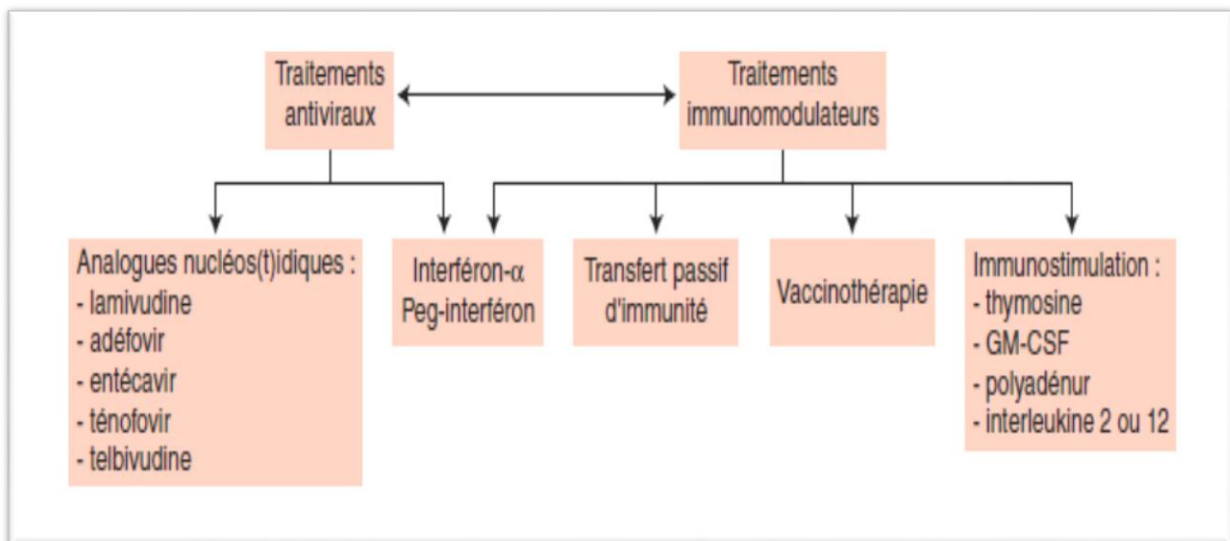
Dans les formes prolongées avec réplication persistante au-delà de 2 mois d'évolution exposant à un risque de 100 % d'évolution vers la chronicité, L'interféron a ou b semble avoir sa place puisqu'il permet 80 % d'éradication du VHB si le traitement est entrepris tôt.

2. Traitement de l'hépatite virale B chronique :

2. 1 Indications thérapeutiques dans l'hépatite chronique B :

Du fait de la physiopathogénie principalement immunomédiée de l'hépatite chronique B, deux types de traitement, éventuellement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB :

- + les antiviraux (pour réduire l'expression des antigènes viraux)
- + et les immunostimulants (pour améliorer une lymphocytotoxicité suboptimale et permettre la clairance des hépatocytes infectés)



Stratégies (antivirale et/ou immunomodulatrice) envisageables pour le traitement de l'infection chronique virale B

+ ***L'indication au traitement de l'hépatite B chronique nécessite la présence des éléments suivants :***

- un ADN du VHB supérieur à $>10^5$ génomes/ml.
- une histologie hépatique montrant une hépatite chronique avec activité modérée à sévère.

- des transaminases élevées (au moins deux fois la norme pendant 3–6 mois, pour l'hépatite HBe Ag positive, ou 6–12 mois pour l'hépatite HBe Ag négative).
- ✚ Il y a aussi, en dehors de la transplantation hépatique, une indication à un traitement préventif ou préemptif chez des porteurs de l'Ag HBs exposés à un risque de réactivation, par exemple à une immunosuppression (transplantés rénaux, allogreffes de moelle, patients devant recevoir une chimiothérapie anticancéreuse ou sujet récemment infecté par le VIH.

2. 2 Evaluation Préthérapeutique :

L'évaluation pré thérapeutique sera **clinicobiologique, sérovirologique et échographique**.

La détection de l'ADN du VHB et sa quantification sont essentielles pour le diagnostic, la décision de traitement et le suivi des patients.

Les autres causes de maladie hépatique, incluant les co-infections avec le virus de l'hépatite delta, le virus de l'hépatite C et/ou le VIH mais aussi les autres maladies hépatiques alcooliques, auto-immunes, dysmétaboliques doivent être recherchées systématiquement.

Une ponction biopsie hépatique (PBH) est habituellement recommandée pour déterminer le degré de la nécrose, de l'inflammation et de la fibrose puisque l'histologie hépatique peut être une aide à la décision de débiter un traitement antiviral. Elle est indiquée pour déterminer l'indication à un traitement. Elle est aussi utile pour évaluer d'autres causes de maladie hépatique comme la stéatose.

2. 3 Stratégie Thérapeutiques :

✚ **Tenter Interféron Peg alpha 2a :**

- Surtout si facteur prédictif de bonne réponse
- 48 semaines

✚ **Analogues pendant plusieurs années**

- Entécavir ou Ténofovir
- Objectif : Charge Virale indétectable à S12

✚ **Si échec : bithérapie**

✚ **Bithérapie d'emblée à discuter en cas de fibrose sévère Au moins 6 mois après séroconversion HBe / HBs.**

✚ **Durée du traitement :**

➤ Interféron PEG :

- AgHBe + : 24 semaines.
- AgHBe - : 48 semaines.

➤ Lamivudine / Adéfovir / Entécavir

- Pas de durée établie, à vie ?
- à 6 mois après séroconversion HBe.

➤ VHB-VHD

- Interféron au long cours

B. Traitement Préventif :

Elle repose sur la vaccination, mais aussi sur la détection des porteurs de virus et sur certaines mesures destinées à empêcher la diffusion de ce dernier.

Ainsi le dépistage chez tout donneur de sang a entraîné une baisse très sensible de ce mode de contamination de même les programmes d'échanges de seringues chez les toxicomanes.

Dans certains cas, une immunothérapie par injection d'immunoglobulines spécifiques chez le sujet récemment contaminé peut prévenir la survenue de l'hépatite.

1. Vaccination :

Depuis 1982, on peut éviter l'infection grâce à un vaccin. Le vaccin contre l'hépatite B ne guérit pas les porteurs chroniques, mais il est efficace de 90 à 95 % pour prévenir l'apparition de cet état.

Le vaccin anti-VHB est aussi le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible et peut être considéré comme le premier vaccin contre un cancer.

2. Population cibles :

- ❖ le personnel de santé exerçant en collectivité.
- ❖ les nourrissons, les adolescents,
- ❖ les personnes exposées à un risque de contamination par leur activité ou leur état de santé (professionnels de santé, tatoueurs, perceurs, dialysés, candidats à la transplantation...),
- ❖ ou par leur mode de vie (partenaires multiples, toxicomanes...),
- ❖ et dans certains pays à risque.
- ❖ Le dépistage est obligatoire chez les femmes enceintes à 6 mois de grossesse.

3. Schéma de la vaccination anti-VHB :

❖ Le schéma initialement prévu était le suivant :

- Trois injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première et la troisième se fait cinq mois après la seconde ;
- rappel un an après la première injection ;
- rappels tous les cinq ans.

❖ Le schéma actuellement recommandé est le suivant :

- Deux injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première ;
- rappel six mois après la première injection ;
- pour les personnes vaccinées avant l'âge de 25 ans et non exposées professionnellement, aucun rappel ultérieur ni aucun contrôle sérologique n'est préconisé.

Engérix B :

Vaccin contenant l'antigène HBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans les cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Il existe deux présentations de ce vaccin :

- ✓ **Engerix B20®** pour l'adulte.
- ✓ **Engerix B10®** pour le nourrisson et l'enfant de moins de 15 ans.
- 2 ou 3 injections à 1 mois d'intervalle, et rappel à 1 an.
- Elle est efficace pendant 5 ans et protège aussi contre le virus D.
- une séro vaccination : nouveau-né de mère porteuse du virus, contact accidentel (piqûre septique).
- En cas d'hépatite B, une enquête doit être menée au sein de la famille et les personnels doivent être systématiquement vaccinés.
- La prophylaxie post-exposition repose sur l'administration d'immunoglobulines.

Pour les sujets vaccinés contre l'hépatite B : l'administration d'immunoglobuline dépendra du taux des anticorps anti-HBs

- **si > 10 UI/l, absence d'immuno prophylaxie**
- **si < 10 UI/l, rappel du vaccin + immunoglobulines si le sujet source est HBs positif ou inconnu.**
- Recommandations pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans non antérieurement vaccinés :
 - ✓ Soit un schéma classique à 3 doses, qui respecte un intervalle de 1 à 2 mois entre les 2 premières injections et de 5 à 12 mois entre les 2ème et 3ème injections
 - ✓ Soit un schéma à 2 doses avec un intervalle de 6 mois entre les 2 doses (ENGERIX B ®, 20 µg ou GENEVAC B ® 20 µg)

4. Echec de la Vaccination :

Les non ou faibles répondeurs sont :

- les personnes âgées : l'efficacité du vaccin décroît avec l'âge (ceci est notable dès 40 ans) ;
- les individus séropositifs au VIH, les personnes immunodéprimées ;
- les sujets atteints de défaillance rénale chronique (dialysés) qui peuvent répondre moins bien et exigent des doses plus importantes de vaccin ou des injections plus fréquentes ;
- les individus alcooliques ;
- les personnes HLA DR3+ ou DR7+ : cette non-réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires.

Il faut savoir que le tabagisme et l'obésité sont aussi des facteurs favorisant la non-réponse au vaccin.

Les non-répondeurs devraient recevoir des immunoglobulines contre l'hépatite B (HBIG) au cas où elles seraient ultérieurement exposées au virus de l'hépatite B

Le soignant non répondeur doit être informé de

- ***Son statut de non-répondeur à la vaccination***
- ***Du risque de contamination par le VHB.***
- ***De l'importance du respect des précautions universelles.***
- ***De la prise en charge impérative en cas d'AES***
- ***Recherche en urgence du statut VHB de la source***
- ***Immunoglobulines spécifiques si patient AgHBs+ ou inconnu.***

Amélioration de la vaccination anti-VHB pour les non ou faibles répondeurs :

Un vaccin à base d'antigènes de surface PréS2 et S produit par la levure induit des titres en anticorps protecteurs après 2 injections chez 80 à 91 % des sujets qui n'avaient pas été protégés auparavant avec un vaccin « conventionnel ».

Un autre vaccin renfermant les antigènes PréS1, PréS2 et S (vaccin Hepa-Gene-3) a été testé sur des sujets souffrant d'insuffisance rénale et non-répondeurs au vaccin classique. Au bout d'un an, 70 % d'entre eux avaient des titres d'anticorps protecteurs. D'autres approches existent et sont en cours de recherche comme les vaccins à base d'ADN plasmidique.

5. Vers un vaccin à ADN ? :

Ce type de vaccin est basé sur une injection directe d'ADN nu (sans vecteur protéique ou lipidique associé) par voie intramusculaire ou intradermique.

L'ADN est capturé par des cellules et le génome viral est exprimé par celles-ci. La protéine correspondante est donc synthétisée par les cellules. Un des avantages majeurs d'un tel vaccin est l'expression à long terme de l'antigène, ce qui pourrait permettre d'obtenir une réponse immunitaire plus soutenue et plus durable et donc permettre de supprimer les injections de rappel. Un autre avantage est la synthèse *in vivo* de l'antigène et sa présentation sous forme de peptides antigéniques associés aux molécules CMH de classe I, permettant d'induire une réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD8+.

L'injection d'ADN chez l'homme suscite des interrogations concernant le devenir de cet ADN injecté et la possibilité de son intégration dans un chromosome des cellules hôtes. Si cela était le cas, une mutagénèse insertionnelle serait possible.

Le choix de l'injection d'un tel vaccin au niveau de cellules musculaires n'est pas arbitraire. En effet, les cellules musculaires sont post-mitotiques et donc, l'absence de divisions favorise peu les intégrations.

CHAPITRE 2

HEPATITE VIRALE
C

I. Introduction :

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.

L'existence du virus de l'hépatite C (VHC) avait été suspectée devant la persistance des hépatites post-transfusionnelles malgré la mise en place de tests sérologiques pour dépister les infections par le virus de l'hépatite B (VHB).

Le VHC a été le premier virus identifié par des techniques de biologie moléculaire. Clonage moléculaire d'une banque d'expression et identification par immuno-marquage à l'aide d'anticorps de patients présentant une hépatite d'étiologie inconnue.

II. Rappel Historique :

Au milieu des années 1970, Harvey J. Alter, responsable de la section des maladies infectieuses au département de médecine transfusionnelle des *National Institutes of Health* (NIH), a démontré avec son équipe que la plupart des cas d'hépatite post-transfusionnelles n'étaient pas dus au virus de l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B.

Malgré cette découverte, les efforts de recherche coordonnés au niveau international pour identifier le virus responsable de cette maladie, initialement baptisée « hépatite non A non B » (*NANBH* en anglais), sont restés sans résultat pendant une décennie.

En 1987, Michael Houghton, Qui-Lim Choo, et George Kuo de la *Chiron Corporation*, en collaboration avec le D^r DW Bradley du CDC, ont utilisé une nouvelle approche de clonage moléculaire pour identifier l'organisme inconnu.

En 1988, l'existence du virus a été confirmée par Alter qui a vérifié sa présence chez un groupe de patients atteints d'hépatite non A non B.

En avril 1989, la découverte du virus, connu maintenant sous le nouveau nom de virus de l'hépatite C (VHC), a fait l'objet d'une publication dans deux articles de la revue *Science*.

Chiron a déposé plusieurs brevets sur le virus et ses méthodes de diagnostic sérologique.

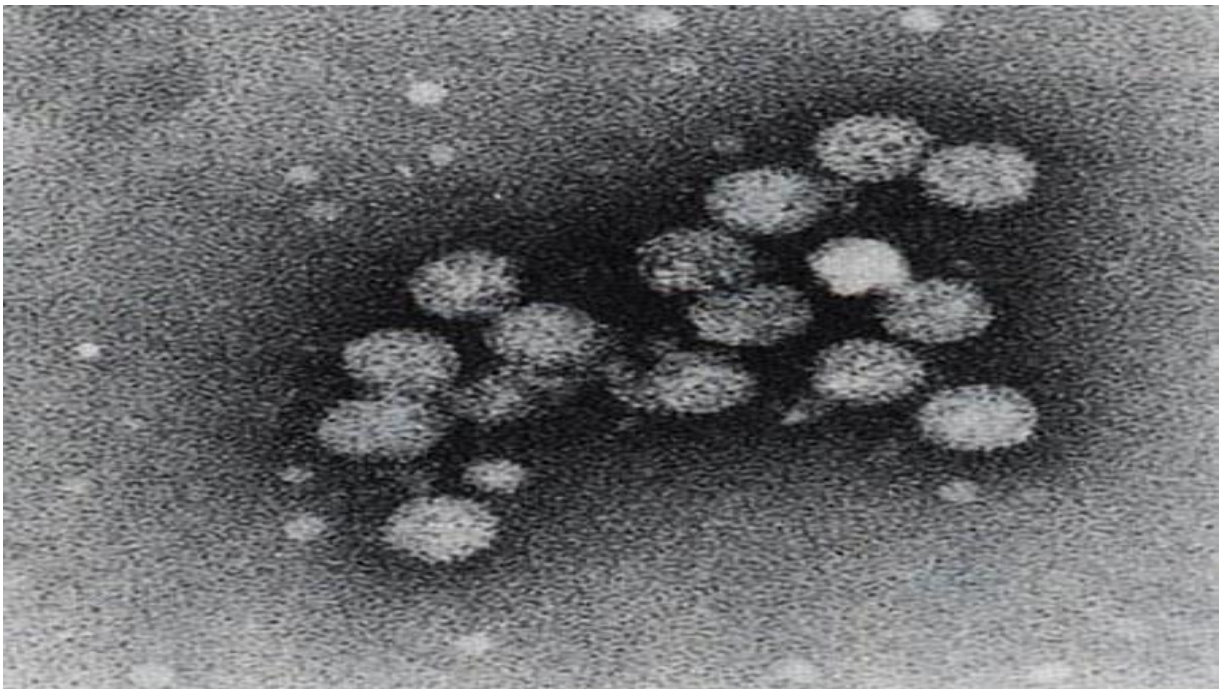
Une demande de brevet concurrente déposée par le CDC a été abandonnée en 1990 après que Chiron a payé 1,9 million de dollars au CDC et 337 500 USD à Bradley.

En 1994, Bradley a poursuivi Chiron, pour faire invalider le brevet, se considérant lui-même comme Co-inventeur, et demandant à recevoir des dommages et intérêts et des royalties. Il a renoncé en 1998 après avoir perdu devant une cour d'appel.

En 2000, les docteurs Alter et Houghton ont reçu le prix Lasker pour leurs travaux novateurs qui ont abouti à la découverte du virus de l'hépatite C et au développement de méthodes de dépistage permettant de réduire les risques d'hépatite post-transfusionnelle aux États-Unis de 30 % dès 1970 et à le réduire à un niveau proche de zéro en 2000.

En 2004, Chiron a obtenu 100 brevets dans 20 pays atteints par l'hépatite C et a poursuivi avec succès devant les tribunaux de nombreuses entreprises qui avaient utilisé illégalement son procédé.

Les scientifiques et les concurrents se sont plaints que la société entravait la lutte contre l'hépatite C en exigeant des redevances trop élevées pour utiliser sa technique.



Virus de l'hépatite C

III. Epidémiologie :

A. Virus de l'hépatite C :

1. Classification de l'agent pathogène :

Le VHC appartient à la famille des Flaviviridae, il constitue à lui seul un nouveau genre : les Hepacivirus, en plus de ceux des Pestivirus et des Flavivirus.

Le genre Hepacivirus est constitué de six génotypes différents (de 1 à 6), eux-mêmes subdivisés en plusieurs sous-types (identifiés par les lettres, a, b, c, etc.).

Famille	Genre/groupe	Membre-type	Caractérisation
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Virus de la fièvre jaune	ARN monocaténaire
	<i>Pestivirus</i>	Virus de la diarrhée bovine virale 1	enveloppé de polarité positive
	<i>Hepacivirus</i>	Virus de l'hépatite C	Gènes structuraux en 5'
	?	Virus GB (GBV) A, B, C	

Le virus de l'hépatite C au sein de la famille des *Flaviviridae*

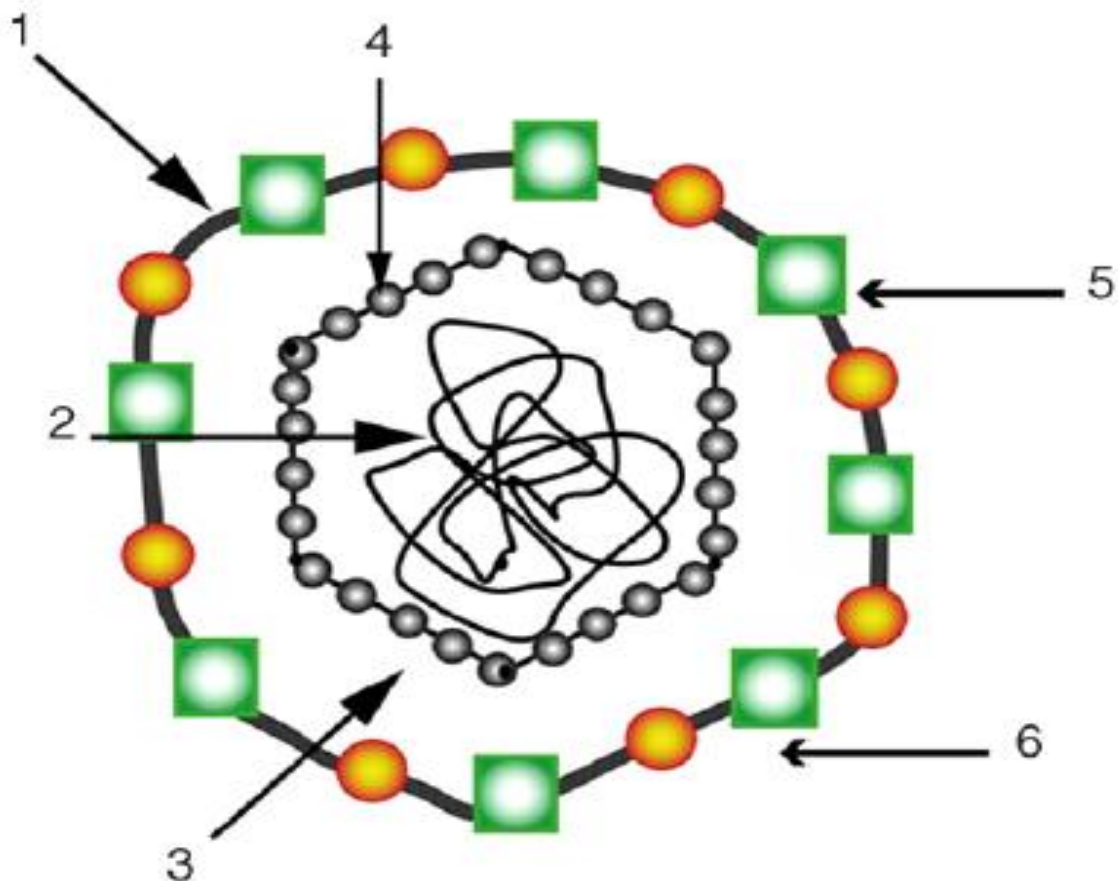
2. Structure :

Le VHC est un petit virus de 55 à 65 nanomètres de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique.

Enveloppé, ayant une capsidie icosaédrique et un ARN de polarité positive de 9 400 à 9 600 nucléotides.

- Son ARN est simple brin. Il est entouré d'une capsidie protéique Icosaédrique comportant 32 capsomères comme le virus Polio.

- Cette capside est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire sur laquelle sont insérées 2 protéines distinctes d'information virale, E1 et E2 organisées en complexes dimériques.
- Il contient deux régions non codantes (NC) aux deux extrémités 5' et du génome, et une large phase ouverte de lecture codant pour une pré protéine de 3010 à 3030 acides aminés en fonction des géotypes.
- Cette poly protéine est clivée en protéines structurales et non structurales par des enzymes virales et cellulaires.
- La densité de la particule virale dans le sérum analysé par Ultracentrifugation en gradient reflète l'hétérogénéité de ces particules circulantes pouvant être des capsides non enveloppées, des virions libres ou associés à des macromolécules, en particulier des B-lipoprotéines, ou des anticorps.



Structure du virus de l'hépatite C. Virus enveloppé dont la capside est icosaédrique. Sur l'enveloppe virale sont ancrées deux glycoprotéines E1 et E2. La capside est formée d'un assemblage multimérique de protéines C. L'ARN (acide ribonucléique) est monocaténaire linéaire. 1. Enveloppe ; 2. ARN viral ; 3. capside ; 4. antigène du core ; 5. glycoprotéines d'enveloppe E1 ; 6. glycoprotéines d'enveloppe E2.

Structure du virus de l'hépatite C

3. Tropisme :

Le tropisme du VHC ne se limite pas seulement au tissu hépatique.

Des séquences d'ARN du VHC ont été détectés par PCR et Hybridation in Situ dans les cellules mononuclées B et T, de même que des cellules de la lignée monocyttaire.

Récemment il a été suggéré que le système nerveux central (tissu cérébral) de même que les muqueuses orales soient le siège de la réplication du VHC. Notamment par la mise en évidence de brins d'ARN génomique négatifs dans ces tissus.

Ces observations suggèrent qu'à côté du site principal hépatique, il existe des Réservoirs Secondaires du VHC, responsables de manifestations extra hépatiques et à l'origine des mécanismes de genèse de Variant et de la persistance virale, et de la réinfection des foies greffés après transplantation.

Le leucotropisme du virus de l'hépatite C est un facteur favorisant le pouvoir pathogène viral. Bien que l'infection des leucocytes ne soit que peu (ou pas) productive comparée à celle des hépatocytes, l'impact sur les fonctions immunomodulatrices de ces cellules pourrait être important.

4. Génome :

Le génome du VHC est constitué d'un ARN monocaténaire, de polarité positive, d'une taille de 9600 nucléotides environ. Les régions non codantes (NC) situées aux extrémités 5' et 3' du génome encadrent une phase de lecture unique qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés environ.

➤ **Région 5' non codante 5'NC :**

L'extrémité 5' dénommée région non codante 5'NC n'est pas traduite, d'une longueur de 341 nucléotides.

C'est la région la plus conservée du génome et surtout contient un site interne d'entrée du ribosome essentiel pour l'initialisation de la traduction de la polyprotéine.

➤ **Région 3' non codante 3'NC :**

Structure tripartite. Cette région serait capable de fixer différentes protéines cellulaires notamment le PTB (polypyrimidine tract binding protein) et stimuler l'activité IRES.

➤ **Région codant les protéines virales :**

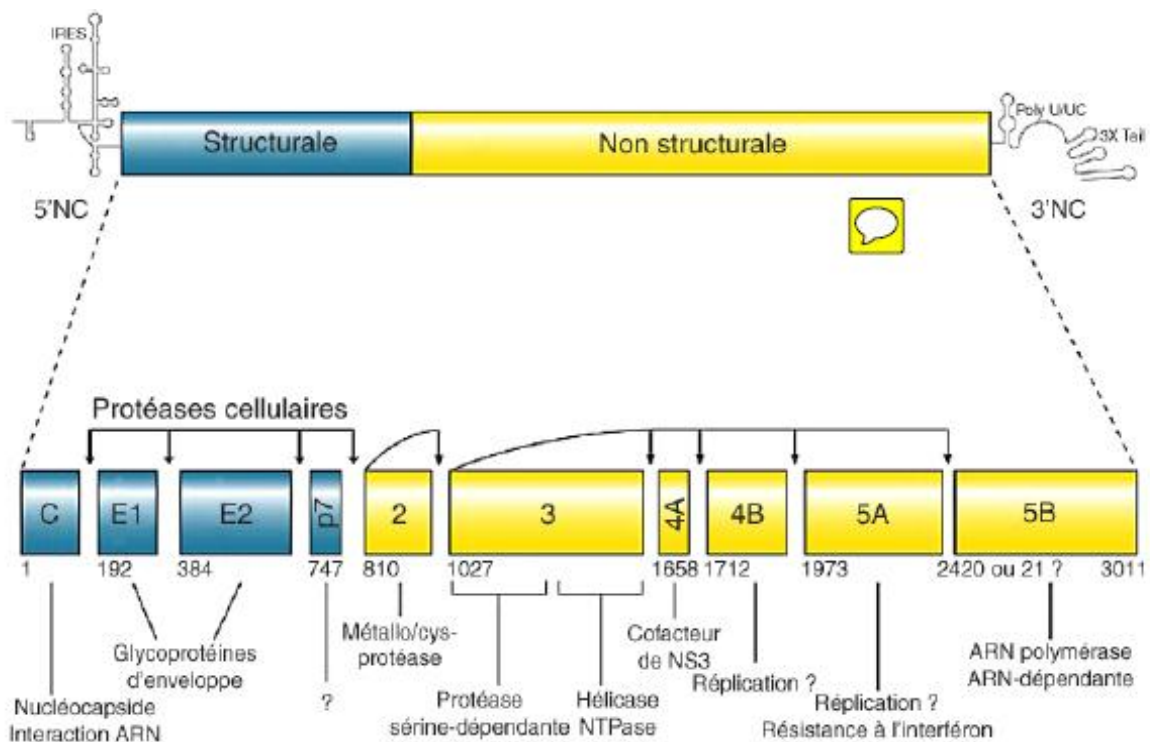
Le génome du VHC possède une seule phase de lecture ouverte ORF de 9030 à 9099 nucléotides qui codent pour une polyprotéine.

Cette dernière est clivée pendant et après sa traduction par des protéases structurales de capsid C d'enveloppe E1 et E2 et une protéine appelée P7, et les protéines fonctionnelles non structurale (NS2, NS3, NS4 et NS5).

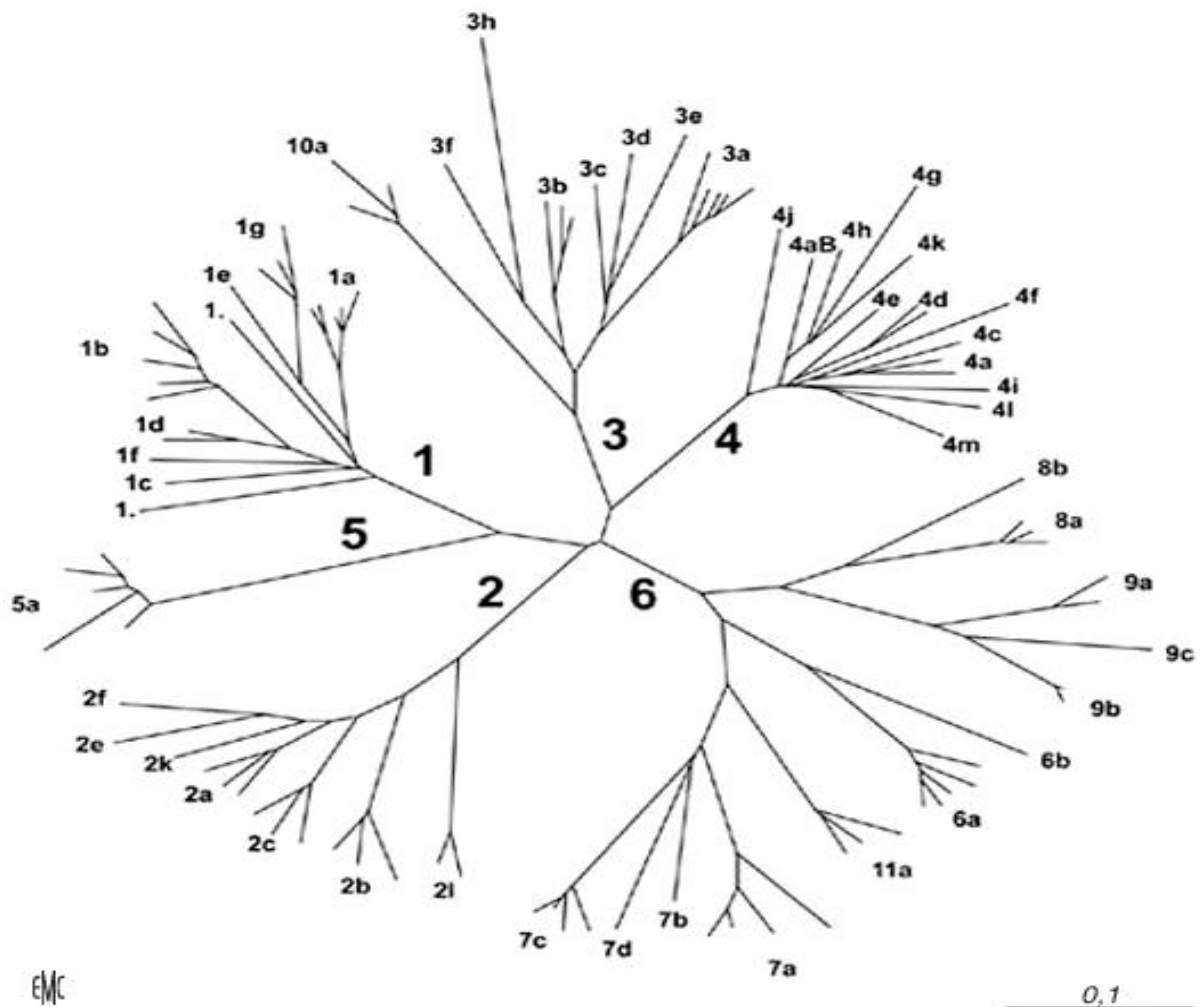
Il existe six principaux génotypes, noté de **1 à 6**, et de nombreux sous-types. Ces génotypes ne sont pas responsables d'évolutions significativement différentes de l'hépatite.

Ils ont par contre une importance dans la réponse aux traitements :

- ✓ Les génotypes **2** et **3** répondent mieux que les **1** de manière démontrée, et certainement mieux que le **4**. C'est pour cela que le traitement des génotypes **2** et **3** ne dure que 24 semaines alors qu'il est de 48 semaines pour le **1**.
- ✓ Pour le **4**, on a moins de recul du fait de son apparition récente.



Structure du génome du virus de l'hépatite C



Arbre phylogénique des différents types de virus de l'hépatite C

5. Protéines virales :

La polyprotéine virale traduite directement à partir du génome du VHC est clivée en protéines structurales et non structurales par des enzymes virales et cellulaires.

➤ La protéine F :

Elle est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la capsid, appelée aussi ARFP pour *alternative Reading frame protein*, ou protéine F pour *frameshift* ; sa fonction reste à ce jour peu connue.

➤ **Les protéines d'enveloppe :**

Sur l'enveloppe virale sont ancrées deux Glycoprotéines E1 et E2 associées en hétérodimères contenant des régions hypervariables. Ces protéines d'enveloppe semblent interagir avec la tétraspanine CD81 (présentée comme l'un des récepteurs potentiels au VHC).

➤ **La protéine p7 :**

Elle est localisée au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine E2. C'est un polypeptide très hydrophobe exclusivement membranaire du réticulum endoplasmique dont la fonction semble être, après polymérisation, la formation de canaux ioniques potentiellement impliqués dans la morphogénèse et la sécrétion du VHC.

➤ **La région C-terminale de la polyprotéine du VHC :**

Code les Protéines non structurales, La plupart d'entre elles ont une activité enzymatique et sont nécessaires à la réplication de l'ARN viral :

- NS2 : Aurait une fonction métabolique de clivage entre NS2 et NS3
- NS3 : De poids moléculaire 70 daltons, c'est la protéine majeure de réplication du virus avec une activité protéolytique intense, ce qui en fait un candidat de choix à un traitement spécifique antiviral.
- NS4 : scindée en 2 sous-unités NS4a et b, cette région joue un rôle d'activation de la réplication en s'associant à l'activité de la région NS3
- NS5 : Elle aussi est scindée en NS5a et b. la sous-région a serait impliquée aussi dans la résistance à l'interféron ; la sous-région b est très conservée et serait en fait la polymérase du virus.

6. Réplication :

Le virus de l'hépatite C se cultivant difficilement in vitro, une des grandes étapes de l'histoire de l'infection par le VHC a été l'établissement d'un système permettant une réplication d'ARN viraux plus ou moins efficace dans une lignée cellulaire d'hépatocarcinome humain 10 ans après l'identification du VHC,

(Le système réplicon.)

Ce système a connu son apogée en 2005 après obtention d'un clone permettant la réplication complète du VHC (souche JFH-1).

- L'entrée du virus dans la cellule se fait très probablement par un processus d'endocytose médié par un ou plusieurs récepteurs spécifiques.
- À ce jour, plusieurs candidats récepteurs sont décrits dont le principal est probablement la **tétraspamine CD81** dont l'un des partenaires cellulaires, EWI-wint, bloquerait l'entrée virale en cas de surexpression.

- D'autres candidats comme le récepteur « **scavenger** » de classe B type I, le récepteur des lipoprotéines de faible densité (rLDL), le récepteur aux asialoglycoprotéines ainsi que les molécules DC-SIGN semblent également impliqués dans le processus complexe d'entrée du virus.

- Après endocytose du VHC, fixé à son récepteur, la fusion des membranes se ferait au niveau des endosomes tardifs à pH acide.

- La nucléocapside est alors relarguée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée.

- Le génome viral est ainsi mis à la disposition de la machinerie cellulaire de traduction.

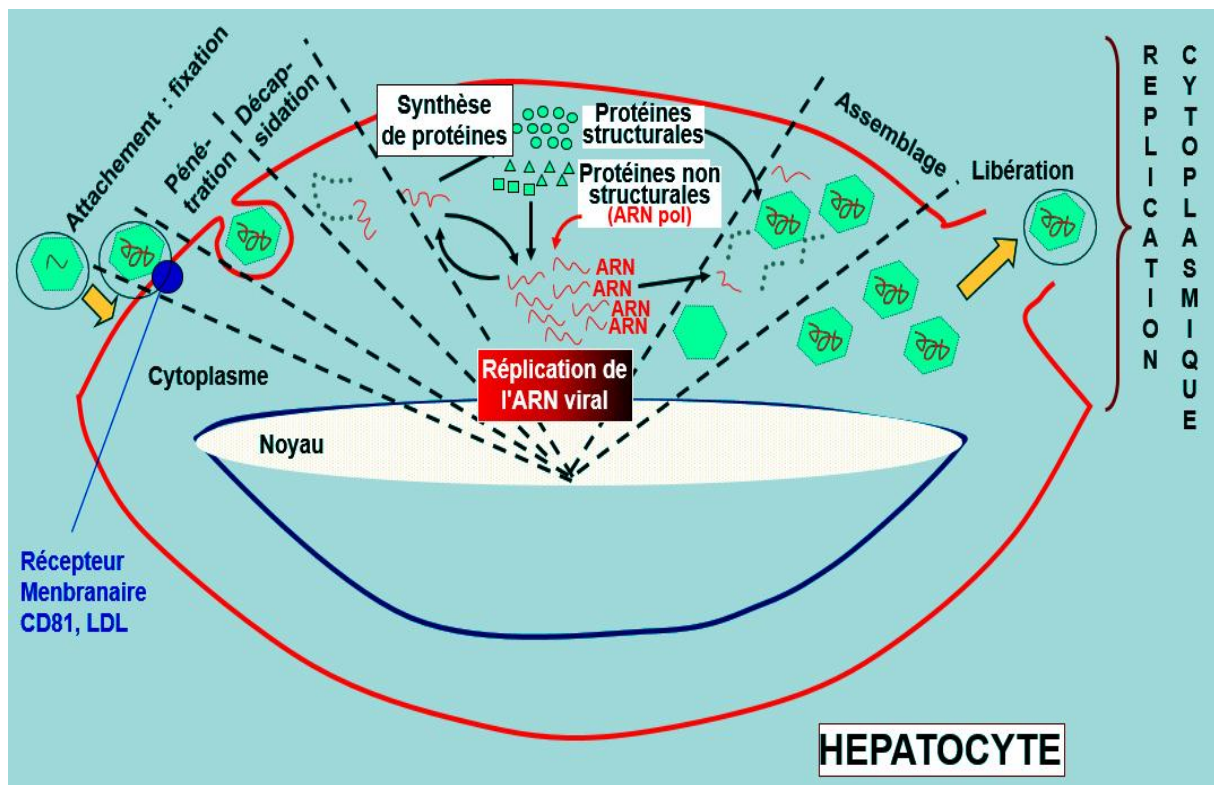
- En effet, l'ARN viral est directement traductible en polyprotéine qui, après clivage donne les différentes protéines du VHC. Cet ARN viral sert également de matrice pour la synthèse de brins d'ARN de polarité négative grâce à l'action d'une ARN polymérase ARN-dépendante (codée par NS5B).

- Le brin négatif sert de matrice pour la synthèse des brins d'ARN positifs, les brins d'ARN de polarité positive sont utilisés comme ARN messagers permettant la synthèse des protéines ou comme ARN génomiques ultérieurement encapsidés et enveloppés pour constituer des particules virales infectieuses.

- La formation de particules virales du VHC se fait dans la membrane du réticulum endoplasmique et l'appareil de sécrétion de l'hépatocyte.

- Ces organelles sont par ailleurs spécialisées dans la synthèse des lipoprotéines de très faible densité (VLDL).
- L'association des virions VHC circulants avec des lipoprotéines suggère qu'il y a probablement une interconnexion entre ces deux voies de synthèse. Ces lipoprotéines seraient capables de s'associer aux particules virales et favoriseraient la pénétration cellulaire en interagissant avec leurs récepteurs spécifiques.
- Cette étroite interaction entre le VHC et le métabolisme lipidique est également illustrée par l'association préférentielle de gouttelettes Lipidiques intracellulaires à proximité du site de réplication virale et de la localisation des protéines de capsid du VHC.

L'ensemble de ces interactions pourrait être à l'origine de la stéatose hépatique souvent observée au cours de l'infection chronique par le VHC (en particulier avec le génotype 3 de ce virus).



Cycle de réplication du HCV

7. Caractères Physico-Chimiques :

➤ Résistant aux UV.

Survivrait plusieurs semaines à l'extérieur de l'hôte dans du sang séché. Une étude réalisée en 2010 a évalué la viabilité du VHC dans différents types de seringues. La survie du virus varie selon le type de seringue et la température, pouvant atteindre plusieurs semaines.

➤ Sensibilité aux désinfectants :

Les données sur la sensibilité du VHC aux désinfectants sont limitées. Etant donné que le VHC est un virus enveloppé, les mesures générales d'inactivation contre le virus de l'hépatite B peuvent s'appliquer au VHC :

- ✓ hypochlorite de sodium 1 %,
- ✓ éthanol 70 %,
- ✓ glutaraldéhyde à 2 %,
- ✓ formaldéhyde.

➤ Infectiosité :

- ✓ Dose infectieuse inconnue.
- ✓ Dépend de la charge virale (ARN du VHC).

B. Modalités de transmission :

La transmission du virus de l'hépatite C (VHC) est parentérale, c'est-à-dire qu'il se transmet par une autre voie que celle du tube digestif.

Dans les pays développés, 90 % des personnes porteuses d'infection chronique par le virus de l'hépatite C ont été infectées par la transfusion de sang ou de produits sanguins non testés ou par usage de drogues par injection ou de drogues par inhalation.

Dans les pays en développement, les premières sources d'infection par le VHC sont le matériel d'injection non stérilisé et la transfusion de sang ou de produits sanguins mal testés.

Toute pratique, activité ou situation qui implique un contact de **sang à sang** peut potentiellement être une source d'infection par le VHC. Le virus peut se transmettre par voie sexuelle, mais cette éventualité est rare et, en général, ne se produit qu'en cas d'association avec une **MST** (comme le **VIH**) ce qui augmente la probabilité de contact avec le sang. Plusieurs activités et plusieurs pratiques ont été identifiées comme des sources potentielles d'exposition au virus de l'hépatite C.

Toute personne qui peut avoir été exposée au virus de l'hépatite C dans une ou plusieurs de ces circonstances devrait subir des examens pour dépister une éventuelle hépatite C

a. Utilisation de drogues par voie injectable :

Les personnes qui utilisent ou ont utilisé des drogues en injection intraveineuse ainsi que celles qui sont impliquées dans le circuit de fourniture de drogues illicites sont plus exposées à contracter l'hépatite C parce qu'ils peuvent partager les aiguilles ou d'autres ustensiles utilisés par les toxicomanes (y compris les réchauds, le coton, les cuillères, l'eau, etc.), qui peuvent avoir été contaminés par du sang infecté par le virus de l'hépatite C.

b. Usage de drogues par voie nasale :

Les chercheurs ont suggéré que la transmission du VHC pouvait être possible par inhalation nasale de drogues illégales comme la cocaïne et les cristaux de méthamphétamine lorsque les pailles (contenant des traces de mucus et de sang) sont partagées entre les utilisateurs.

c. Produits Sanguins :

La transfusion sanguine, l'administration de produits sanguins, ou la transplantation d'organes avant la mise en œuvre du dépistage du VHC est un facteur de risque d'hépatite C en voie de régression.

Par conséquent, ceux qui reçoivent du sang ou des produits sanguins avant la mise en œuvre du dépistage du VHC dans les dérivés du sang ont été exposés au virus.

Les produits sanguins comprennent les facteurs de coagulation (pour les hémophilies), les immunoglobulines, les plaquettes et le plasma.

La transmission par du matériel médical mal stérilisé reste une réalité dans les pays en voie de développement.

d. Exposition au cours de soins médicaux ou dentaires :

Les personnes peuvent être exposées au virus de l'hépatite C par l'intermédiaire d'instruments médicaux ou dentaires mal stérilisés. Parmi le matériel qui peut être souillé par du sang contaminé, s'il est mal stérilisé, on compte les aiguilles ou les seringues, le matériel d'hémodialyse, les instruments dentaires et d'hygiène bucco-dentaire, etc. L'utilisation de techniques scrupuleuses de stérilisation et d'élimination du matériel usagé peut réduire le risque d'exposition iatrogène au virus de l'hépatite C pratiquement à zéro.

e. Exposition professionnelle au Sang :

Les professionnels des soins médicaux et dentaires, les intervenants de premiers secours (par exemple, les pompiers, les ambulanciers, le personnel des services médicaux d'urgence, les agents des services de police), les militaires et les combattants peuvent être exposés au virus de l'hépatite C par le biais d'une exposition accidentelle au sang à l'occasion de piqûres accidentelles ou d'éclaboussures de sang sur les yeux ou des plaies ouvertes. Les mesures universelles de protection contre les risques de tels accidents permettent de réduire très sensiblement le risque d'exposition au VHC.

f. Exposition au sang au cours de loisirs :

Les sports de contact et d'autres activités, peuvent entraîner une exposition par contact accidentel de sang à sang, source potentielle d'exposition au VHC.

g. Exposition Sexuelle :

La transmission sexuelle du VHC est considérée comme une éventualité rare (moins de 5 % des cas). Des études montrent que le risque de transmission sexuelle dans les relations hétérosexuelles monogames est extrêmement faible, voire nul. Le CDC ne recommande pas l'utilisation de préservatifs entre partenaires vivant en couple monogame stable (lorsqu'un des partenaires est positif et l'autre est négatif). Toutefois, en raison de la forte prévalence de l'hépatite C, ce risque faible est susceptible de se traduire par un nombre non

négligeable de cas transmis par voie sexuelle. Les rapports sexuels avec pénétration vaginale comporteraient un risque plus faible de transmission par rapport aux pratiques sexuelles qui impliquent un risque plus élevé de traumatisme des muqueuses ano-génitales .

h. Piercings et tatouages :

Les articles de soins personnels tels que rasoirs, brosses à dents, ciseaux à ongles, et d'autres instruments de manucure ou pédicure peuvent être facilement contaminés par du sang. Le partage de ces objets peut conduire potentiellement à une exposition au VHC.

Le VHC n'est pas propagé par simple contact comme étreintes, baisers, partage de nourriture ou d'ustensiles de cuisine.

i. Transmission verticale (mère à enfant) :

La transmission de l'hépatite C de la mère à l'enfant a bien été décrite, mais elle se produit relativement rarement et uniquement chez les femmes qui sont positives pour l'ARN du VHC au moment de la délivrance, le risque de transmission dans ce contexte étant d'environ 6 %.

Comme pour la transmission par voie sexuelle il est directement proportionnel à la virémie (quantité de virus circulant). Parmi les femmes qui sont séropositives à la fois pour le VHC et pour le VIH au moment de l'accouchement, le risque de transmission au nouveau-né d'hépatite C est d'environ 25 %.

Le risque de transmission verticale du virus de l'hépatite C ne semble pas être associé à un mode particulier d'accouchement ou à l'allaitement. Une césarienne ne semble donc pas prévenir le risque de transmission.

Curieusement, il est nettement plus élevé si le nouveau-né est une fille

IV. Physiopathologie :

Le VHC infecte environ 400 millions de personnes, ce qui correspond à plus de 3 % de la population mondiale [23].

Un effet cytotoxique direct du virus semble possible mais non démontré si ce n'est dans de rares situations d'immunosuppression.

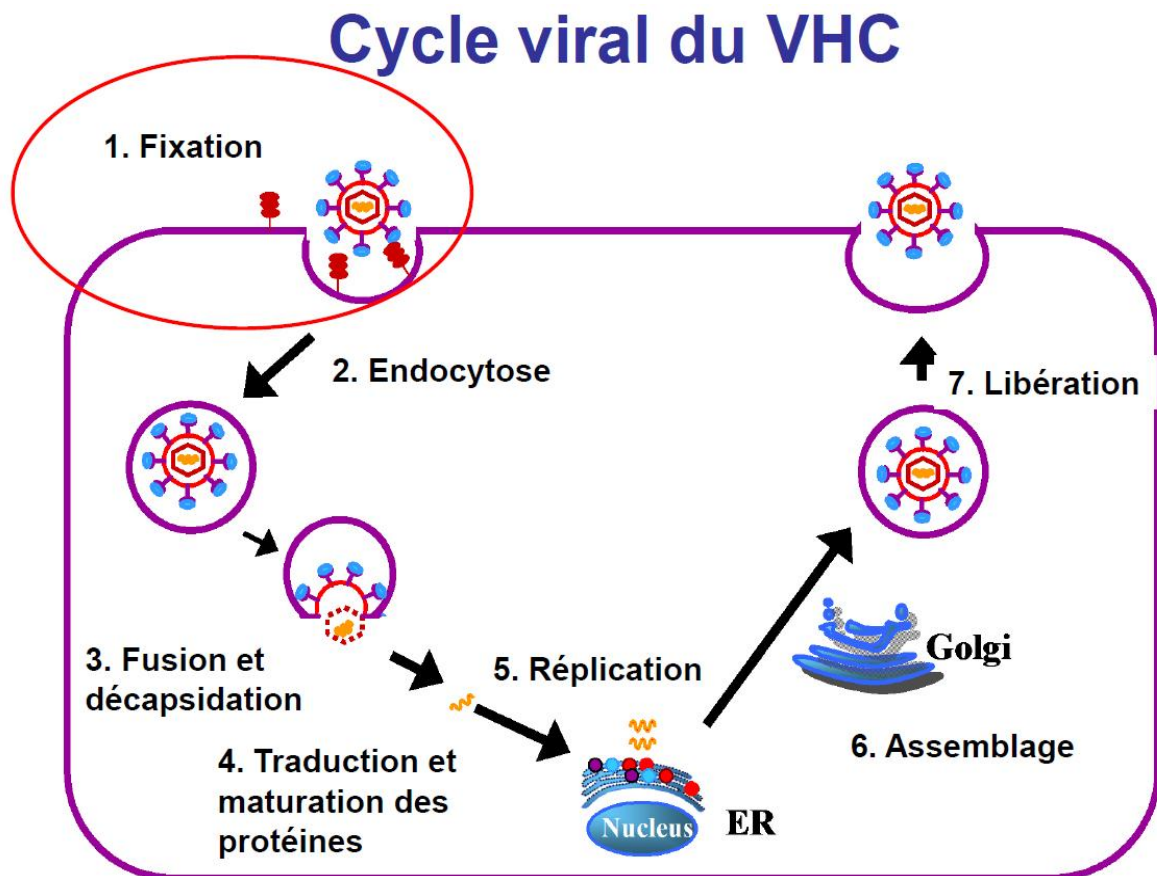
L'impact de la réponse immunitaire dans les mécanismes de persistance ou de clairance virale ou dans la genèse des lésions hépatiques est inconnu.

L'infection chronique se développe malgré une forte réponse immune polyclonale Humorale et cellulaire : contrairement à l'infection virale B, une réponse lymphocytotoxique n'est pas associée à la clairance virale.

Les mécanismes de la multiplication virale sont incomplètement connus : il n'y a pas d'intermédiaire ADN ; la multiplication se fait à partir d'un brin ARN (-) (dont la présence signerait la réplication virale) en un brin (+).

La production quotidienne de virions est estimée à 10¹² particules virales au cours de la phase chronique de la maladie.

Ce niveau élevé de réplication associé à une absence de correction des erreurs de transcription aboutit à l'émergence de nombreux variants viraux. Ainsi, il existe 6 génotypes principaux et une centaine de sous-types du VHC. De plus, chaque malade infecté peut héberger plusieurs clones viraux apparus au cours de la réplication virale initiale ou secondairement acquis, appelés quasi-espèces.



En dehors de la situation pathogénique particulière des hépatites fibrosantes Choléstatiques, le VHC semble être très faiblement cytopathique.

Des altérations morphologiques de l'architecture cellulaire, témoins d'une atteinte cytopathique, sont en effet observées dans un petit nombre de cellules hépatiques. De plus, la sévérité de l'atteinte hépatique n'est pas liée au niveau de la charge virale.

La persistance virale semble en fait plutôt due à l'impuissance de la réponse immune antivirale de l'hôte à éradiquer le virus, malgré sa capacité réelle à en limiter la réplication.

En résumé, la persistance virale apparaît comme l'élément clé de l'installation du processus de destruction tissulaire lié à l'hépatite chronique.

➤ *Cinétique de la réplication virale*

Le niveau de réplication particulièrement élevé du VHC au cours de l'infection aiguë est compatible avec une saturation des capacités de la réponse immune b.

La charge virale décroît alors progressivement jusqu'à éradication complète du virus dans 20 à 30 % des cas et jusqu'à une valeur variable, mais stable en cas d'installation d'une hépatite chronique. Un état d'équilibre des cinétiques de réplication et d'élimination du virus s'établit dans ce cas. Une modélisation mathématique de ces cinétiques a permis d'estimer à 2,7 heures la demi-vie moyenne d'une particule virale dans la circulation générale, en accord avec une production et une clairance virales de 1012 particules par jour.

Ces considérations sont d'une grande utilité pour la compréhension des différents types de réponses au traitement antiviral et dans la définition des durées optimales de celui-ci. Ainsi, l'effet du traitement sur la cinétique de réplication virale montre une élimination biphasique et parfois triphasique du virus.

➤ *Variabilité génétique du VHC*

L'extrême variabilité génétique du génome viral est la seconde caractéristique essentielle du VHC. Elle est la conséquence de l'absence de système de correction des erreurs de réplication de l'ARN polymérase virale.

Chez le malade infecté, le VHC circule sous la forme d'un mélange de variants viraux apparentés définissant une distribution en "quasi-espèces". Plusieurs quasi-espèces peuvent être isolées chez un même malade et cette hétérogénéité évolue au cours de la maladie.

Ce phénomène confère au VHC un avantage considérable en termes de survie, car la présence simultanée chez un même individu de multiples séquences virales et la rapidité de génération de nouveaux variants permettent la sélection rapide des mutants les mieux adaptés à l'environnement immunologique mis en place par l'hôte.

➤ **Mécanismes immunitaires**

L'infection persiste alors qu'une réponse immune cellulaire et humorale se développe. De nombreuses études ont exploré les diverses hypothèses physiopathologiques. Elles sont essentiellement le fait de mesures in vitro et leur validité reste parfois difficile. Il est vraisemblable que les différents mécanismes s'intriquent pour aboutir à l'échec des réponses immunes à contrôler la réplication du virus et sa propagation hépatique.

➤ **Réponse non spécifique à l'infection**

La première barrière non spécifique de défense de l'organisme contre le VHC intervient au cours des premiers jours de l'infection. Le rôle des cellules lymphocytaires NK, des neutrophiles, des macrophages et celui de la sécrétion précoce de cytokines dans le contrôle de l'infection restent mal connus. Des arguments indirects suggèrent que l'infection pourrait être évitée à un stade très précoce.

➤ **Réponse humorale anti-VHC**

Durant la phase initiale aiguë de l'infection, une immunité humorale vis-à-vis du VHC est détectée par les tests immuno enzymatiques, mettant en évidence une production d'anticorps spécifiques

En résumé, la réponse humorale spécifique du VHC, bien qu'associée à un certain pouvoir neutralisant, n'est pas suffisante à protéger vis-à-vis d'une réinfection ou à éviter la dissémination du virus au cours de l'infection aiguë.

- ❖ L'infection par le VHC est caractérisée par une interaction entre le virus et la réponse immune de l'hôte infecté. La réponse immune joue un rôle majeur au cours de la phase aiguë pour assurer la clairance du virus et la guérison spontanée dans 20 à 30 % des cas environ, mais elle ne protège pas d'une éventuelle réinfection, malgré la production d'anticorps neutralisants.
- ❖ Le développement de l'hépatite chronique intervient alors malgré des réponses lymphocytaires T CD4 + et CD8 + spécifiques du VHC fortes et compartimentalisées au niveau hépatique.
- ❖ L'hépatite chronique est liée à la persistance d'une réplication virale partiellement contrôlée par la réponse immunitaire spécifique qui s'associe à une production abondante de cytokines tissulaires de type Th1, mais également de cytokines pro-inflammatoires et de multiples médiateurs de la réponse inflammatoire non spécifique à l'origine de la fibrose hépatique.

V. Etude Clinique :

A. Histoire naturelle de l'infection Virale C :

- La contamination est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation de 30 à 100 jours.
- Dans 80 % des cas les patients ne guérissent pas spontanément et l'hépatite devient chronique.
- L'histoire naturelle de l'hépatite C est caractérisée par le développement d'une réaction inflammatoire chronique, dite hépatite chronique active, consécutive à l'agression virale.
- Ceci entraîne la production de fibrose par un mécanisme complexe impliquant les cellules étoilées du foie.
- La fibrose se développe progressivement évoluant par cinq stades de F0 à F4 et peut mener à la cirrhose (F4) puis au cancer.

Le syndrome pré ictérique (arthralgies, rash cutané ou fièvre) est observé chez moins de 20 % des patients et l'ictère chez environ 10 % des patients.

Le caractère le plus souvent asymptomatique de l'hépatite aiguë rend compte du fait que le diagnostic d'infection virale C est habituellement fait à un stade d'hépatite chronique.

Après l'hépatite aiguë, le risque principal de l'infection virale C, est l'évolution vers la chronicité observée chez à peu près 80 % des patients.

Ceci signifie qu'environ 20 à 40 % des patients vont guérir spontanément, la guérison est affirmée :

- ✓ par des transaminases durablement normales,
- ✓ la présence, habituellement prolongée, des anticorps anti-VHC contrastant avec l'impossibilité de détecter l'ARN du virus dans le sérum.

De tels sujets peuvent être considérés comme guéris et ne relèvent d'aucune prise en charge diagnostique ou thérapeutique.

Dans la situation inverse d'infection persistante, chez environ 15 % des patients, Les transaminases pourront être normales : pour distinguer les patients virémiques à transaminases normales des patients guéris non virémiques, il est recommandé de chercher la présence ou l'absence de l'ARN du VHC.

Les patients ayant une infection chronique ont, dans environ 85 % des cas, une Hypertransaminasémie persistante souvent modérée associée aux anticorps anti-VHC, et l'ARN viral C est constamment détectable.

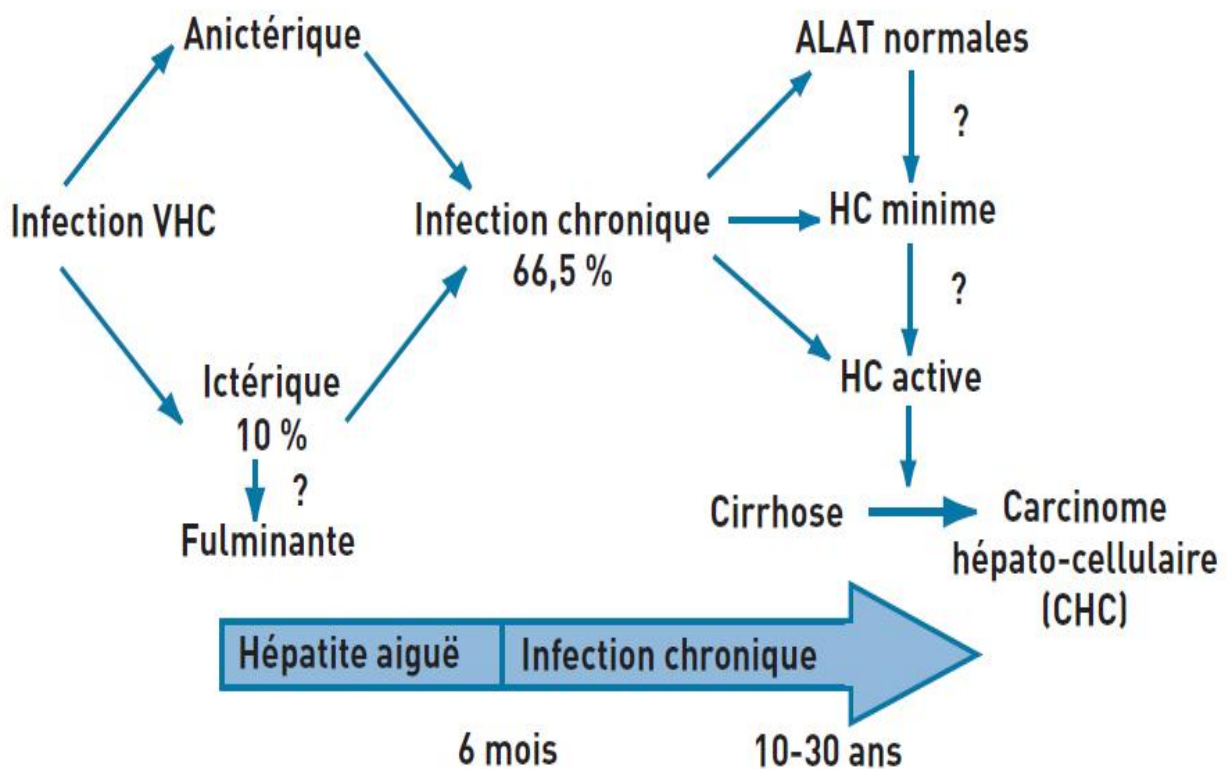
Dans toutes les situations où l'ARN viral C est détecté, il importe alors d'évaluer l'impact hépatique de l'infection virale C :

- soit par des tests non invasifs (biochimiques, le Fibrotest® principalement, ou morphologiques, l'élastométrie ou FibroScan ® principalement),
- soit par une biopsie hépatique qui permet d'apprécier l'activité de l'hépatopathie, sa sévérité et de préciser au mieux les indications thérapeutiques.

Si cette recherche est positive, signant l'infection chronique, une biopsie hépatique sera réalisée, montrant dans la moitié des cas des maladies hépatiques minimales et dans l'autre moitié des maladies hépatiques plus actives avec des scores de Knodell ≥ 5 , pouvant justifier un traitement.

L'histoire naturelle de l'infection virale C justifie une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce afin d'éviter la cascade évolutive :

- de l'hépatite aiguë à l'hépatite chronique,
- de l'hépatite chronique à la cirrhose
- de la cirrhose au carcinome hépatocellulaire.



Résumé de l'histoire naturelle de l'infection virale C

❖ **Globalement, la durée médiane de progression vers la cirrhose est de 30 ans.**

- Un tiers des sujets ont une durée médiane de progression de moins de 20 ans.
- et un tiers ne parvient jamais à la cirrhose.
- Parmi les cirrhotiques, l'incidence du CHC est de 3 % par an et le risque de décompensation est de 30 % en 10 ans.
- La vitesse de progression de la fibrose présente une grande variabilité individuelle. Elle est exponentielle et s'accélère nettement à partir de F2, stade clé dans l'évolution.
- Les facteurs associés à une progression plus rapide de la fibrose sont :
 - ✚ l'existence d'une fibrose hépatique,
 - ✚ l'âge du sujet,
 - ✚ l'âge au moment de la contamination,
 - ✚ le sexe masculin,
 - ✚ la consommation d'alcool,
 - ✚ le syndrome métabolique (diabète, résistance à l'insuline, stéatose),
 - ✚ la co-infection VIH et l'immunodépression.
 - ✚ Le génotype et la charge virale n'ont pas d'influence sur la progression de la fibrose.

Un certain nombre de manifestations extrahépatiques peuvent compliquer l'évolution de l'infection virale C.

Il s'agit principalement de manifestations auto-immunes (cryoglobulinémie mixte, glomérulonéphrite membranoproliférative, Syndrome de Sjögren, hépatite auto-immune de type II, lichen plan ...) ou générales telles que la porphyrie cutanée tardive sporadique de type I.

Un certain nombre d'arguments suggèrent une association entre les thyroïdites auto-immunes (notamment d'Hashimoto) et l'infection virale C justifiant la recherche d'une affection thyroïdienne sous-jacente silencieuse dans la prise en Charge de tous les patients ayant une infection par le VHC.

B. Clinique :

TDD : hépatite virale C aigue commune de l'adulte immunocompétent.

1. Hépatite Virale C aigue :

L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente dans la plupart des cas. Son histoire naturelle est donc surtout connue dans les cas symptomatiques ou en cas de suivi systématique après transfusion de sang ou de produits dérivés du sang.

Le déroulement de l'infection aiguë peut être résumé comme suit :

- Après la contamination et une phase d'incubation d'environ 07 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'aux six premiers mois.
Cette phase est asymptomatique 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,**
 - ✓ **des nausées.**
 - ✓ **des vomissements.**
 - ✓ **un état pseudo grippal,**
 - ✓ **un prurit**
 - ✓ **ou un ictère.**
 - ✓ **La durée des symptômes est en générale, inférieure à 3 mois.**

a) étude clinique :

Phase pré-ictérique : 3 à 8 jours marquée par

- Syndrome pseudo grippal dans 50 % des cas : céphalées
Myalgies
Arthralgies
T°>38 –
Asthénie
- Troubles digestifs 50 % cas : anorexie
Nausées
Douleurs épigastre ou hypochondre droit
Troubles transit
- érythème maculo-papuleux ou urticaire
- Triade de Caroli : céphalées + arthralgies + urticaire

Phase ictérique :

- Ictère : installation progressive, maximum en 8 jours, intensité variable
- Disparition des signes de la phase pré ictérique sauf asthénie
- signes de cholestase : prurit, urines rares et foncées, selles décolorées
- Hépatomégalie sensible dans la majorité des cas,
- parfois splénomégalie.

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.

a. l'ARN du VHC est le premier marqueur détectable dans le sérum, 7 à 21 jours après la contamination ;

b. l'augmentation de l'activité des aminotransférases sériques, souvent supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (mais moins importante qu'en cas d'hépatite aiguë A ou B) survient au-delà du 15e jour, souvent au-delà de 4 semaines, après la contamination ;

c. les symptômes cliniques, en particulier l'ictère, ne sont observés que dans 10 % des cas, 2 à 12 semaines après la contamination et disparaissent rapidement ;

d. les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination ;

Cette séroconversion est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë, la positivité de l'ARN viral sérique, habituelle à ce stade, ne permettant pas à elle seule de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique.

L'hépatite aiguë C n'est jamais fulminante en l'absence de cofacteurs ; sa survenue pourrait être favorisée par l'existence d'un portage chronique de l'AgHBs [24].

La guérison de l'infection aiguë est définie par l'absence d'ARN du VHC détectable dans le sérum.

La guérison serait plus fréquente chez les malades ayant eu un ictère.

À l'inverse, la positivité persistante de l'ARN du VHC dans le sérum traduit l'évolution vers une infection chronique.

Chez certains malades, l'ARN du VHC devient transitoirement indétectable dans le sérum avant de réapparaître de façon permanente.

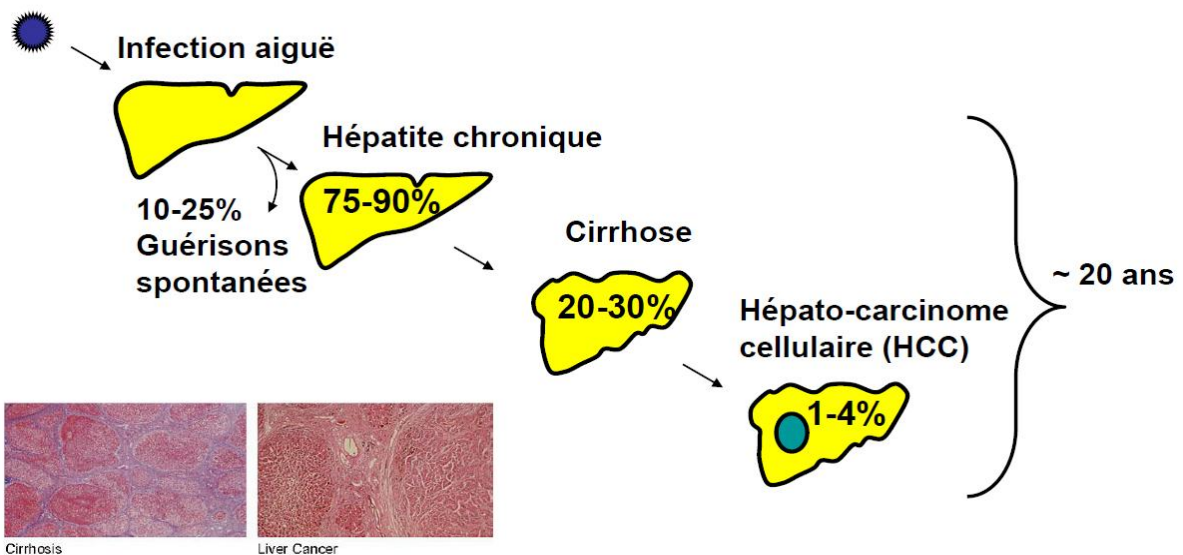
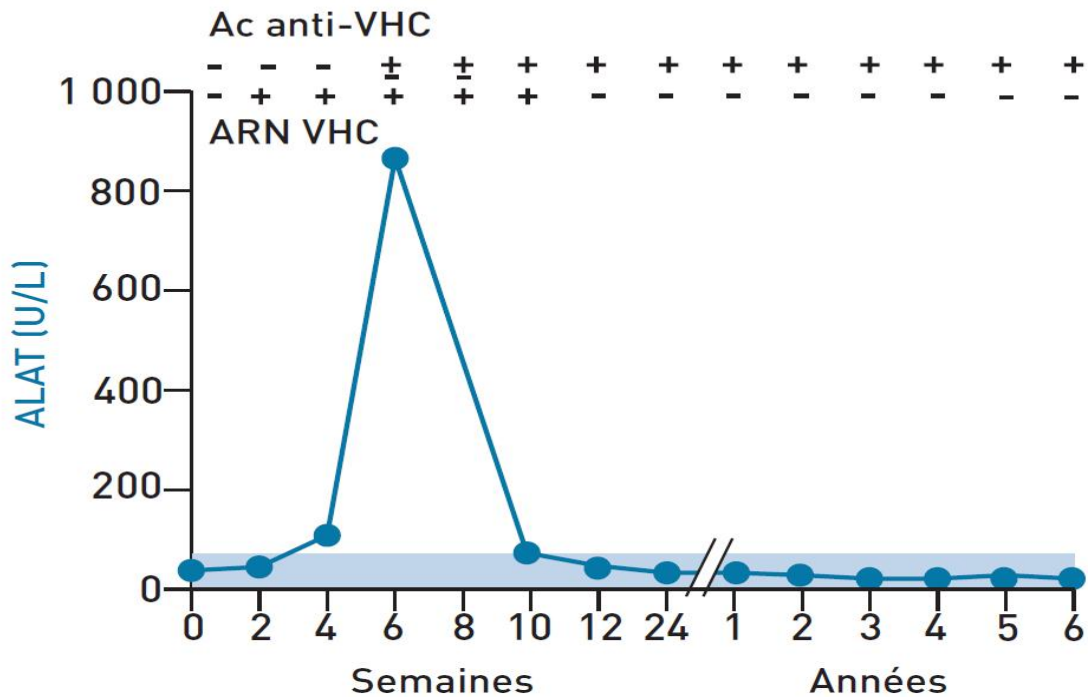
La normalisation de l'activité des aminotransférases sériques est fréquente malgré la persistance de l'infection, de l'ordre de 15 %, et ne permet donc pas de conclure seule à la guérison.

b) évolutions :

- environ 20 à 30 % des personnes infectées éliminent spontanément le virus, comme en témoigne la normalisation des niveaux des enzymes hépatiques telles que l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT), ainsi que la disparition du plasma de l'ARN du VHC (phénomène connu sous le nom d'élimination « spontanée » du virus).
- Les Forme Cirrhogène 20 à 30% après 10 ans à 20 ans
- Carcinome hépatocellulaire 1 à 5 % par an.

- environ 70 à 80 % des personnes infectés évoluent vers une hépatite C chronique, c'est-à-dire, une infection persistant plus de six mois.

Hépatite aiguë C évoluant vers la guérison



⇒ L' hépatite chronique progresse plus rapidement chez les patients âgés, chez les hommes, chez les patients ayant un co-facteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire, chez les patients ayant une co-infection VIH-VHC

Evolution de l'infection par le VHC

c) Diagnostic Différentiel :

- Hépatites dues aux autres virus hépatotropes : d'où l'intérêt du contexte épidémiologique et la sérologie
- Hépatites médicamenteuses : à rechercher systématiquement
- Hépatites alcooliques ou toxiques
- Hépatites infectieuses non virales.
- Forme choléstatique : tumeur biliopancréatique, lithiase de la voie biliaire.
- Forme pseudo chirurgicale : Cholécystite aigue, budd-chiari.

2. Hépatite Virale C chronique :

La chronicité de l'infection virale signant la persistance du VHC est définie par une PCR du VHC positive plus de 6 mois après le début de l'infection.

Lorsque l'épisode aigu est passé inaperçu (majorité des cas), le diagnostic de l'infection chronique par le VHC est souvent fortuit ou tardif.

2. 1 Etude Clinique :

A. Mode de révélation :

- Une hépatite virale C chronique est le plus souvent asymptomatique, révélée par un bilan sanguin systématique, de suivi (Dosage des transaminases, sérologie virale).
- Le diagnostic est souvent fortuit ou tardif.
- Si symptômes, ils sont peu spécifiques.
- L'asthénie est le symptôme le plus fréquent ; elle est parfois intense.

B. Signes Cliniques :

Les signes cliniques 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,
- diarrhée,
- des troubles dyspeptiques,
- des troubles cognitifs,
- des troubles dépressifs,
- des maux de tête,
- et des sautes d'humeur.

C. Manifestations Extra hépatiques Associées à l'infection chronique :

Les manifestations extra hépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite C doivent être connues et reconnues du fait de leur grande fréquence et de leur polymorphisme.

1) Les cryoglobulinémies mixtes :

La production d'une cryoglobulinémie mixte (CM) représente la plus fréquente des manifestations extra hépatiques associées au VHC.

Les CM sont des complexes immuns circulants qui précipitent à froid et se re-solubilisent au réchauffement.

Elles sont définies par leur typage immunochimique selon la classification de Brouet :

- ✓ **type I** (immunoglobulines monoclonales),
- ✓ **type II** (immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines Polyclonales)
- ✓ **type III** (immunoglobulines polyclonales).

Seules les CM de type II (20-65%) et III (35-80%) sont associées à l'infection par le VHC [25].

2) Les néphropathies glomérulaires :

Parmi les différents types de néphropathie glomérulaire chronique décrits au cours de l'infection par le VHC, les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sont de loin les plus fréquentes.

Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire membrano-proliférative, d'évolution chronique, entrecoupée d'épisodes aigus.

Cette néphropathie présente quelques particularités :

- ✓ Infiltration intra glomérulaire par des lymphocytes, thrombi endoluminaux dus à la précipitation de la cryoglobuline, vascularite intra-rénale.
- ✓ Cette glomérulonéphrite membrano-proliférative est associée dans 80 à 90% des cas à une CM de type II IgM kappa, qui peut apparaître en cours d'évolution.

3) Les vascularites systémiques de type périartérite noueuse :

A côté des vascularites cryoglobulinémiques touchant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre, il existe d'authentiques observations de vascularites Touchant les vaisseaux de moyen calibre, de type périartérite noueuse (PAN).

La prévalence des anticorps anti-VHC chez les patients ayant une périartérite noueuse est de 5 à 12%.

Chez un patient infecté par le VHC, la distinction entre une vascularite de type PAN ou de type cryoglobulinémique peut être difficile, d'autant que les manifestations cliniques sont souvent proches.

Les patients avec une

PAN présentent toutefois plusieurs différences :

- ✓ altération sévère de l'état général.
- ✓ avec d'importants signes systémiques (fièvre, amaigrissement).
- ✓ mono neuropathie sévère sensitivomotrice multifocale bien plus souvent que polyneuropathie sensitive modérée distale.
- ✓ hypertension artérielle parfois maligne.
- ✓ angéite cérébrale.
- ✓ douleurs abdominales ischémiques.
- ✓ micro anévrysmes hépatiques ou rénaux.
- ✓ syndrome inflammatoire plus marqué.
- ✓ insuffisance rénale.

La biopsie neuromusculaire objective alors des signes de vascularite nécrosante touchant les artères de moyen calibre avec un infiltrat inflammatoire composé de cellules mononuclées et de polynucléaire autour et dans la paroi vasculaire [26].

4) Syndrome sec et syndrome de Gougerot-Sjögren :

Les données initiales suggérant un lien entre VHC et Gougerot-Sjögren, reposaient sur la forte association de ces deux pathologies avec les cryoglobulinémies mixtes essentielles, et un certain tropisme salivaire du VHC. Cette hypothèse initiale avait été renforcée par la première étude de Haddad et coll. qui rapportait une sialadénite lymphocytaire chez 57% des patients infectés par le VHC *versus* 5% d'un groupe de sujets témoins.

Toutefois, seulement 1/3 des patients avaient une xérostomie, aucun n'avait de xérophtalmie ou d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB.

5) Les lymphoproliférations B malignes :

De nombreuses études ont analysé la prévalence de l'infection par le VHC au cours des hémopathies malignes, en particulier les lymphomes non hodgkiniens (LNH) de type B.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'un LNH de type B de bas grade ou de grade intermédiaire avec atteinte extra-ganglionnaire et hépatosplénique.

Dans les autres hémopathies malignes telles la maladie de Hodgkin, les hémopathies malignes non lymphoïdes, les lymphomes T, et les lymphomes du MALT, la prévalence des anticorps anti-VHC est inférieure à 5%.

6) Le diabète non insulino-dépendant :

Les études prospectives ont montré une prévalence plus importante de diabète non insulino-dépendant (DNID) chez les patients infectés par le VHC (14-33 %) comparés à des patients infectés par le virus de l'hépatite B (7-12%) et à des sujets non infectés par le VHB ou le VHC (6-11%) [56-58].

Il conviendrait sans doute de réévaluer ces données dans le cadre des syndromes métaboliques, comprenant insulino-résistance, dyslipidémies et stéatose hépatique, chez les patients infectés par le VHC, d'autant que des interférences avec la fibrogénèse hépatique sont possibles.

Les mécanismes favorisant la survenue de l'insulino-résistance et du diabète chez les patients infectés par le VHC restent encore peu clairs. Le TNF-alpha et la protéine core du VHC pourraient jouer un rôle important [27].

7) Les thrombopénies :

La présence fréquente d'une thrombopénie chez les patients infectés chroniquement par le VHC, peut relever de plusieurs mécanismes :

Atteinte périphérique (hypersplénisme, thrombopénie auto-immune par anticorps Anti-plaquettes ou anticorps anti-phospholipides, ARN du VHC dans les plaquettes),

Ou atteinte centrale (ARN du VHC dans les mégacaryocytes, lymphoprolifération Maligne, diminution de la production hépatique de thrombopoïétine).

Au cours des purpuras thrombopéniques immunologiques, la présence d'anticorps anti-VHC est retrouvée chez 10 à 19% des patients.

8) Le prurit :

Le prurit est le principal signe cutané (10-15 %), associé à des lésions non spécifiques telles que xérose, prurigo ou excoriations.

Ce prurit n'est pas corrélé à la présence d'une cholestase biologique, ni à un traitement par Interféron Alpha ou Ribavirine.

9) Les porphyries cutanées tardives :

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une pathologie rare caractérisée par une anomalie du métabolisme des porphyrines, liée à un déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase.

Plusieurs facteurs jouent un rôle favorisant ou déclenchant les manifestations

Cliniques des PCT sporadiques :

Alcool, soleil, œstrogène, médicaments, surcharge martiale, et infections virales.

Plusieurs études de prévalence venant du sud de l'Europe (Italie, Espagne, France) ont objectivé la présence d'anticorps anti-VHC et d'ARN du VHC dans le sérum de patients présentant des formes sporadiques de PCT (58 à 100 %).

Réciproquement, au cours de l'infection chronique par le VHC, la survenue d'une PCT reste un évènement rare, avec une prévalence inférieure à 5% voire 1%.

10) Les auto-anticorps :

De nombreux auto-anticorps sont retrouvés chez les patients infectés par le VHC. Le facteur rhumatoïde est le plus fréquent, fortement associé à la présence d'une CM (38-68% en présence *vs* 30% en l'absence) ou de manifestations articulaires (54% en présence *vs* 27% en l'absence).

Les autres auto-anticorps fréquemment retrouvés sont :

- ✓ Anticorps antinucléaires (17-41%),
- ✓ Anticorps anti-muscle lisse (9-40%),
- ✓ Anticorps anti-thyroglobuline (8-13%),
- ✓ Anticorps anti-cardiolipine (3-44%),
- ✓ Anticorps anti-cellule endothéliale (41%).
- ✓ Anticorps anti-LKM1 sont retrouvés chez 3-6% des patients infectés par le VHC.

11) Les thyroïdites :

Les thyroïdites auto-immunes ont fait l'objet de plusieurs études, sans qu'il y ait de lien clairement démontré entre VHC et thyroïdite auto-immune.

Il semble toutefois, d'après les récentes méta-analyses, que la prévalence des anticorps antithyroïdiens soit plus élevée chez les patients infectés par le VHC (15%) soit significativement plus élevée que dans la population générale (12%).

Les patients infectés par le VHC auraient également une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie (9%) que les sujets témoins (3 %).

Ce qui demeure certain est que la présence d'anticorps antithyroïdiens avant le traitement par Interféron alpha augmente d'un facteur 4 le risque de survenue d'une hypo ou hyperthyroïdie, sous traitement, d'autant plus qu'il s'agit de patients de sexe féminin.

Le dosage de la TSH et des anticorps antithyroïdiens doit donc être systématique avant traitement antiviral.

**MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES ASSOCIÉES À L'INFECTION PAR LE VIRUS
DE L'HÉPATITE C (VHC), AVEC LEUR PRÉVALENCE (%)
AU SEIN DE POPULATIONS INFECTÉES**

<p>1. <i>Atteintes extra-hépatiques liées au VHC</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Cryoglobulinémies mixtes [36-55 %]• Neuropathie périphériques [9-45 %]• Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives [4-6 %]• Fatigue [35-67 %]• Arthralgies-myalgies [23-35 %]• Syndromes secs [9-67 %]• Production d'auto-anticorps : antinucléaires [17-41 %], anti-cardiolipine [3-44 %], anti-muscle lisse [9-40 %], anti-thyroglobuline [8-13 %], anti-LKM1 [3-6 %]• Vascularites systémiques de type périartérite noueuse [1-2 %]• Lymphoproliférations malignes [0-39 %]• Prurit [15-20 %]• Thrombopénies auto-immunes [10 %]• Porphyries cutanées tardives [1-5 %]• Diabète sucré [14-33 %]
<p>2. <i>Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Leucoencéphalite multifocale progressive• Ulcère cornéen de Mooren• Polyradiculonévrite chronique• Erythème noueux• Fibrose pulmonaire
<p>1. <i>Atteintes extra-hépatiques induites par l'Interféron</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Sarcoidose• Lichen• Psoriasis• Vascularite cutanée• Dysthyroïdie• Thrombopénie auto-immune

2. 2 Evolution :

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).
- ✓ Le type de virus (parmi les six génotypes identifiés).

➤ **Evolution 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.

Le taux de progression vers la cicatrisation des lésions du foie (fibrose) est toutefois très variable selon les individus.

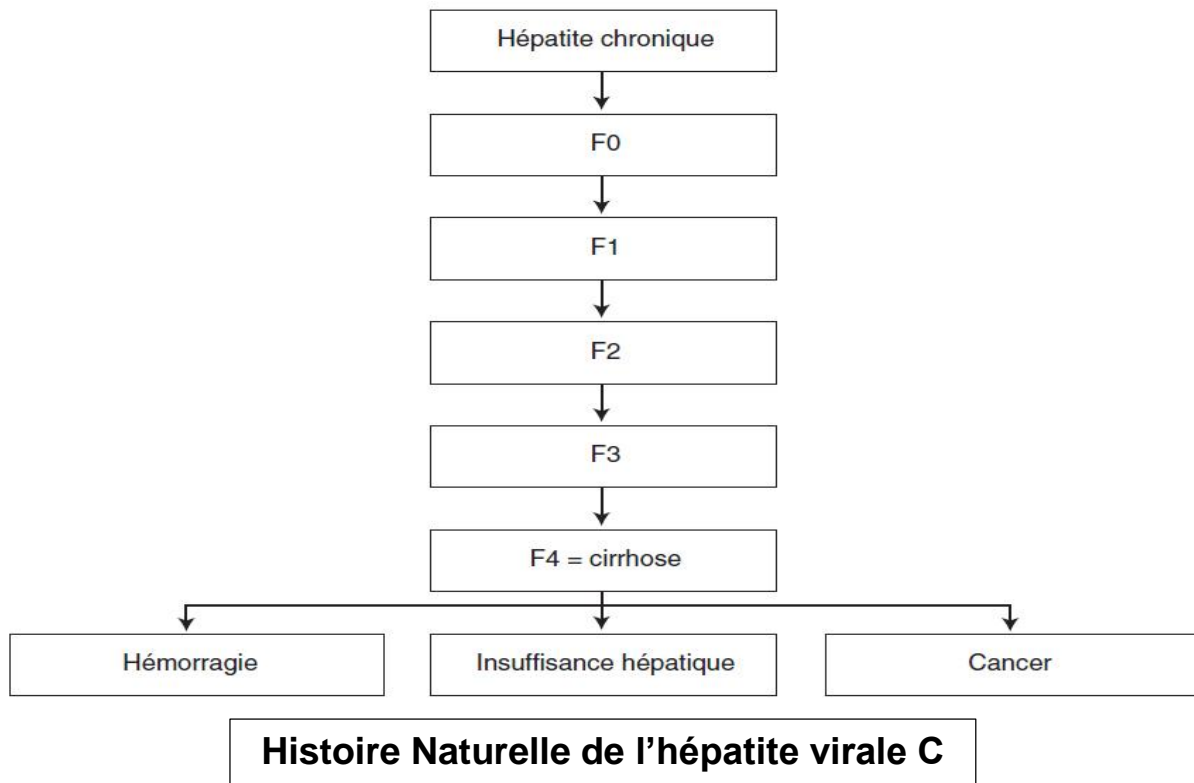
➤ **Sans traitement l'évolution se fait :**

- a) 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.
- b) Dans un autre tiers vers une hépatite chronique peu active qui peut soit ne pas Évoluer, soit aboutir à une cirrhose après 30 ans ; à ce stade les signes qui peuvent apparaître sont :

- ✚ Une altération des fonctions hépatiques ou une augmentation de la pression dans la circulation sanguine intra-hépatique : hypertension portale.
- ✚ l'ascite (accumulation de liquide dans la cavité péritonéale de l'abdomen),
- ✚ des ecchymoses et une tendance aux saignements,
- ✚ des douleurs osseuses,
- ✚ des varices œsophagiennes (dilatation des veines, en particulier à la jonction de l'estomac et de l'œsophage),

- ✚ l'émission de selles graisseuses (stéatorrhée),
- ✚ un ictère.
- ✚ un syndrome de déficience cognitive : d'encéphalopathie hépatique.

c) 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.



AUTEURS (réf)	MODE DE CONTAMINATION	ÂGE LORS DE LA CONTAMINATION	SUIVI DEPUIS LA CONTAMINATION	CIRRHOSE (%)	CHC	DÉCÈS LIÉ AU FOIE
Kenny-Walsh ¹²	Imunoglobuline	28 ans	17 ans	2	0	0
Wiese ¹³	Imunoglobuline anti-D	16-38 ans	20 ans	0,4	0	0
Vogt ¹⁴	Chirurgie cardiaque	2,8 ans	19 ans	0,3	0	0
Rodger ¹⁵	Toxicomanie	19 ans	25 ans	4	0	1
Seeff ¹⁶	Transfusion	ND	25 ans	15	1,9	2,8
Franchini ¹⁷	Dérivés sanguins	20 ans	25 ans	7	2	3

Evolution à Long Terme de l'infection par le VHC chez les malades dont la date de contamination est connue

Cirrhose et carcinome hépatocellulaire



- ❖ La cirrhose induite par l'hépatite chronique C peut rester silencieuse pendant de nombreuses années.
- ❖ Les signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépato-cellulaire apparaissent tardivement. Ainsi la cirrhose, habituellement asymptomatique, est le plus souvent découverte lors de la biopsie hépatique.
- ❖ Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée à l'occasion d'une complication (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie).
- ❖ Dans certains cas, le diagnostic de cirrhose est fait au stade de carcinome hépato-cellulaire.
L'examen clinique, l'échographie et les tests hépatiques peuvent suggérer l'existence d'une cirrhose.
- ❖ Chez les patients ayant une cirrhose liée à une hépatite chronique C, la mortalité due à l'hypertension portale, l'insuffisance hépato-cellulaire ou le carcinome hépato-cellulaire est de l'ordre de 2 % à 5 % par an.
- ❖ La cirrhose décompensée résultant de l'hépatite chronique C, est la deuxième cause de transplantation hépatique en France (après la cirrhose alcoolique) et la première cause en Europe.
- ❖ En cas de cirrhose, l'incidence du carcinome hépato-cellulaire est élevée (3 % à 10 % par an) et justifie un dépistage systématique par :
 - ✓ Échographie
 - ✓ Et dosage de l'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois.
- ❖ Le carcinome hépatocellulaire est exceptionnel en l'absence de cirrhose. Il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste asymptomatique Longtemps.

3. Co-Infection avec le HIV :

Une enquête nationale menée en 2001 sur 1 813 patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a montré que 28 % étaient également séropositifs pour le virus de l'hépatite C (VHC).

La proportion des Co-infectés variait selon les groupes :

- ✓ 84 % chez les toxicomanes,
- ✓ 53 % chez les transfusés,
- ✓ 6 % chez les homosexuels.
- ✓ 9 % chez les hétérosexuels.

La plupart des études n'ont pas montré d'influence significative de l'infection virale C sur la progression de l'infection VIH.

En revanche, cette dernière entraîne plusieurs modifications des caractéristiques de l'infection virale C. Ainsi, les anticorps anti-VHC peuvent disparaître avec l'aggravation de l'immunodépression (séroréversion) ou à l'inverse réapparaître avec la restauration de l'immunité sous traitement anti-VIH (séroconversion).

Des études ont montré que 6 % des patients Co-infectés VHC-VIH étaient négatifs pour les anticorps anti-VHC.

Cela justifie que tout malade infecté par le VIH ayant un facteur de risque parentéral ou une élévation de l'activité des aminotransférases ait une recherche de l'ARN du VHC dans le sérum.

Un tiers des co-infectés ont une activité des aminotransférases normale. L'infection aiguë par VHC chez un sujet anti-VIH positif augmente le risque d'infection chronique par le VHC ; l'élimination spontanée du VHC survient dans moins de 10 % des cas et dépend du taux de CD4.

La charge virale du VHC est plus élevée chez les patients co-infectés, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la transmission mère-enfant (20 % chez les co-infectés contre moins de 5 % chez les mono-infectés VHC) et sexuelle du VHC (3 % contre 0 %).

En cas de co-infection VHC-VIH, la sévérité des lésions histologiques est accrue avec une évolution non seulement plus fréquente (2 à 5 fois), mais aussi plus rapide vers la cirrhose.

Cela est en partie expliqué par l'existence de nombreux facteurs de comorbidité (alcool, drogues, médicaments) et la toxicité hépatiques des antirétroviraux.

L'impact de l'hépatopathie C sur la survie des malades co-infectés par VIH s'est accru depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales.

Parmi les causes de décès survenus en 2000 en France chez les adultes infectés par le VIH, 9 % étaient due à l'hépatite C.

4. Hépatite virale C, Grossesse et Allaitement :

Le VHC est un virus non tératogène à ARN, transmis par voie parentérale ou sexuelle.

La prévalence de l'infection virale C chez la femme enceinte est d'environ 1 % en France.

La transmission maternofoetale se fait par voie verticale. Elle a lieu de façon prépondérante lors de l'accouchement.

Plusieurs études prospectives ont montré un taux de transmission maternofoetale du virus de l'hépatite C au cours de la grossesse entre 5 % et 7 % en cas d'infection par le VHC seul [11-13] et entre 15 % et 18 % en cas de co-infection VIH-VHC. De plus, une étude récente comprenant 559 enfants nés de 545 mères porteuses du VHC l'a estimé à 4,1 % et les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative dans le taux de transmission maternofoetale du VHC entre Césarienne programmée (4,2 %) et accouchement par voie basse (3,0 %).

Enfin, la charge virale (ARN VHC par PCR) dans le sang maternel au moment de l'accouchement et la co-infection par le VIH ont été montrée comme étant des facteurs de risque majeurs de transmission verticale.

Malgré tout, peu de données existent sur les mécanismes et le moment de la transmission maternofoetale du VHC au cours d'une grossesse.

Il convient tout de même d'éviter un travail prolongé ainsi que les procédures invasives prénatales (électrodes sur le cuir chevelu, prélèvements de sang fœtal à des fins de test de pH ou de lactates).

L'allaitement est possible mais certains auteurs le déconseillent chez les patientes ayant une PCR virale positive.

- Chez les femmes atteintes d'infection chronique par le VHC, le déroulement de la grossesse, l'accouchement et la période néonatale ne sont pas modifiés par l'infection par le VHC.

Il n'existe aucune augmentation de la mortalité ou de la morbidité maternelle ou infantile. Mais l'infection chronique par le virus C est associée à une prévalence significativement accrue de cholestase gravidique [18], au cours de laquelle l'activité des aminotransférases reste souvent normale.

De plus, l'activité des lésions hépatiques diminue, avec normalisation persistante des aminotransférases dans la seconde moitié de la grossesse.

Le risque de transmission maternofoetale du VHC est inférieur à 5 % chez les mères virémiques pour le VHC et séronégatives pour le VIH.

Mais le risque de transmission est corrélé avec le niveau de virémie de la mère. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué. La grossesse contre-indique l'utilisation de l'interféron et de la Ribavirine.

De plus, l'utilisation de la Ribavirine doit être interrompue au moins 6 mois avant la conception chez la femme ou, éventuellement, chez son partenaire infecté par le VHC.

VI. Diagnostic Positif :

A. Données Epidémiologiques :

Les populations particulièrement à risque sont :

- ✓ Les usages de drogues intraveineux (60 % de HCV chronique.
- ✓ Les détenus (prévalence de 25%),
- ✓ Aussi que les patients infectés par le HIV.

La transmission est essentiellement sanguine.

La transmission sexuelle est très faible, variant de 0 % à 5 % et dépend essentiellement des pratiques sexuelles et plus particulièrement du risque de saignement pendant un rapport

Une transmission intrafamiliale a été évoquée à cause d'une prévalence supérieure chez les conjoints de sujets infectés par le VHC.

L'infection par le HCV n'est pas immunitaire, ainsi il existe un risque de contamination même en cas d'hépatite C aiguë.

B. Clinique :

- Le diagnostic de l'hépatite C est rarement fait au cours de la phase aiguë de la maladie parce qu'il est le plus souvent asymptomatique.

La majorité des personnes infectées ne présentent aucun symptôme apparent au cours de cette phase de la maladie.

Ceux qui présentent une phase aiguë symptomatique sont rarement suffisamment malades pour être amenés à consulter un médecin.

Les signes sont, par ailleurs très souvent non spécifiques.

L'hépatite C peut être suspectée sur la base des antécédents médicaux notamment :

- ✓ En cas d'antécédents d'échange de matériel de drogues par voie IV ou par inhalation de substances telle que la cocaïne),
- ✓ De certains symptômes.
- ✓ D'anomalies des enzymes hépatiques ou de la fonction hépatique au cours des tests sanguins de routine.

De temps en temps, l'hépatite C est diagnostiquée à l'occasion d'un dépistage ciblé :

- ✓ pour le don de sang, (les donneurs de sang font l'objet d'un dépistage pour de nombreuses maladies transmissibles par le sang y compris l'hépatite C)
- ✓ la grossesse.
- ✓ d'une enquête après un contact supposé avec le virus.

➤ On peut distinguer trois tableaux d'hépatite chronique C :

- **l'hépatite chronique avec transaminases normales ;**
- **l'hépatite chronique minime ;**
- **l'hépatite chronique modérée ou sévère.**

1 - Hépatite chronique avec transaminases normales :

Un certain nombre de patients ayant une infection chronique par le VHC ont des transaminases normales en permanence, malgré la présence d'une virémie détectable (ARN viral détectable par PCR dans le sérum).

Ces patients sont souvent identifiés lors d'un dépistage.

Ce groupe représente environ 25 % des patients porteurs chroniques du VHC.

La définition de ce groupe de patients doit être stricte :

- positivité des anticorps anti-VHC,
- positivité de l'ARN VHC par PCR
- et transaminases strictement normales.

Cela nécessite au moins trois dosages des transaminases sur une période d'au moins 6 mois.

Ces patients n'ont habituellement aucun symptôme, mais environ 90 % d'entre eux ont des lésions d'hépatite chronique à la biopsie hépatique.

Cependant les lésions histologiques hépatiques sont généralement minimales et les lésions sévères, en particulier la cirrhose, sont rares en l'absence d'autres facteurs hépato-toxiques (antécédents de consommation excessive d'alcool, co-infection VIH).

Les caractéristiques virologiques de ces patients (génotype et charge virale) ne semblent pas différentes de celles observées chez les patients atteints d'hépatite chronique C avec transaminases élevées.

L'évolution à long terme de ce groupe de patients n'est pas connue et une surveillance régulière des transaminases (deux fois par an) est recommandée, bien que le pronostic paraisse a priori tout à fait favorable.

2 – Hépatite chronique minime :

Un autre groupe de patients atteints d'hépatite chronique C est caractérisé par :

- une maladie du foie minime
- avec de l'ARN viral détectable dans le sérum par PCR
- et des transaminases très modérément élevées, parfois fluctuantes et transitoirement normales.

La biopsie hépatique montre des lésions d'activité et de fibrose minimales.

Ce groupe de patients représente actuellement environ 50 % des patients atteints d'hépatite chronique C.

Ces patients sont généralement asymptomatiques, mais peuvent se plaindre, dans certains cas, d'une fatigue anormale.

Ce type d'hépatite chronique C évolue généralement très lentement et le risque, à long terme, de développer une cirrhose est faible.

L'hépatite chronique minime est la forme la plus fréquente d'hépatite chronique C chez les patients jeunes. Cependant une minorité de ces patients peut éventuellement développer, surtout après 50 ans, une maladie plus évolutive.

Ils doivent donc être régulièrement surveillés.

3 – Hépatite chronique modérée ou sévère :

Le troisième groupe concerne ceux atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère et représente environ 25 % des patients atteints d'hépatite chronique C. Ces patients sont difficiles à distinguer de ceux atteints d'une hépatite chronique minime.

Cliniquement, bien que la maladie hépatique soit plus sévère, la plupart des patients sont asymptomatiques et, s'il existe une fatigue, l'intensité de celle-ci n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie.

L'examen clinique est généralement normal. En outre, bien que ces patients aient tendance à avoir des transaminases plus élevées que les patients atteints d'hépatite chronique minime, le taux des transaminases n'est pas un facteur pronostique pour un malade donné.

Une augmentation des gammas GT, de la ferritine ou des immunoglobulines, ou une thrombopénie sont les indices d'une maladie plus sévère, mais ils ne sont pas toujours présents.

C. Para -Clinique :

C.1 Bilan d'orientation :

a) Les explorations fonctionnelles Hépatiques :

✚ Les transaminases :

L'anomalie la plus importante pour le diagnostic est l'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à dix fois le taux normal. L'hypertransaminasémie survient dès la période pré ictérique, où elle est souvent maximale.

Les transaminases tendent à décroître progressivement ; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois.

L'importance de l'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.

✚ La Bilirubinémie :

Elle varie évidemment en fonction de l'ictère, mais ne dépasse que rarement 200 mol/L et porte essentiellement sur la fraction conjuguée.

Elle reste élevée dans les formes choléstatiques.

✚ Les phosphatases alcalines :

Sont normales ou modérément élevées, moins de deux fois la valeur supérieure de la normale.

Sauf dans les formes choléstatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie.

✚ Le temps de Quick et éléments du complexe prothrombique :

Sont discrètement perturbés dans les formes communes.

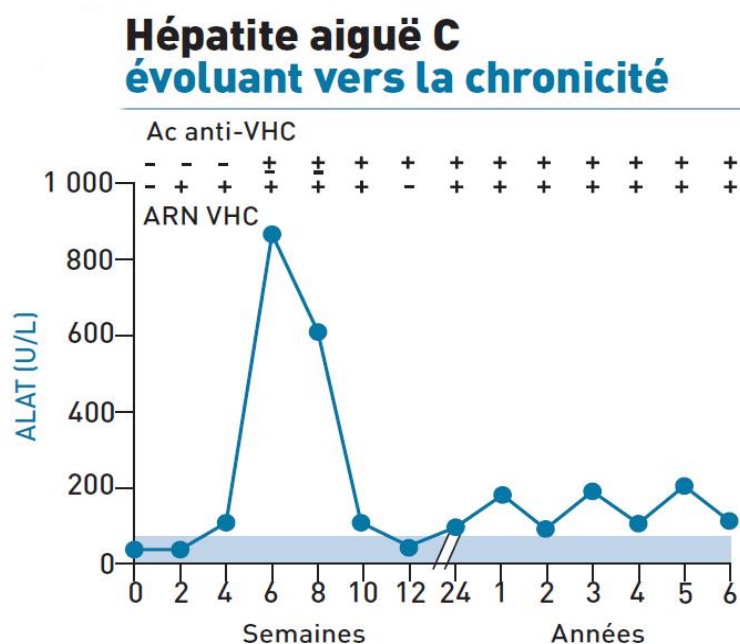
Dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels.

✚ L'Albumine :

Est normale ou légèrement abaissée.

✚ Les Gammaglobulines :

Ou les IgG et IgM sont normales ou peu augmentées.



b) Les examens hématologiques :

- Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée.
- Assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

c) L'échographie doppler hépatique :

Examen systématique.

Elle est normale ; retrouvant un parenchyme hépatique homogène souvent, on note un épaississement indolore de la paroi vésiculaire, sans valeur pathologique. L'échographie doppler élimine les diagnostics différentiels :

- ✓ Tumeur ou abcès intra hépatique.
- ✓ Obstacle biliaire extra hépatique.
- ✓ Syndrome de Budd-Chiari

Autre examens d'orientation : biologique :

- ✓ FNS
- ✓ bilan rénale
- ✓ Radiologique : télé thorax, fibroscopie digestif,

d) FibroTest, ActiTest et FibroScan :

Le FibroTest donne des résultats indirects sur le niveau de fibrose en combinant plusieurs indicateurs sanguins.

Contrairement à la biopsie, cet examen a l'avantage de n'être pas traumatisant et de pouvoir être répété aussi souvent que nécessaire. C'est un acte simple de proximité pouvant être effectué en laboratoire de ville. Il est nécessaire d'être à jeûn. L'inconvénient de ce test est que le résultat n'est pas instantané et, dans le cas de maladies altérant certains paramètres sanguins, les résultats sont difficilement interprétables.

Les résultats de Fibrotest et ActiTest sont fiables à 80 % en moyenne

Le Fibrotest est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages de 5 paramètres, et en fonction de l'âge et du sexe du patient.

Les marqueurs du Fibrotest sont les suivants : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, g-glutamyl-transpeptidase.

L'ActiTest utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT).

L'ActiTest donne une estimation de l'intensité de l'inflammation, et de l'activité de destruction des cellules hépatique. L'estimation est établie d'après les valeurs de dosages de ces 6 paramètres et en fonction de l'âge et du sexe.

Les résultats sont chiffrés entre 0 et 4 pour la fibrose et entre 0 et 3 pour l'activité

Conversion entre le Fibrotest et le stade de fibrose

Indication du Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0,75 - 1,00	F4
0,73 - 0,74	F3 - F4
0,59 - 0,72	F3
0,49 - 0,48	F2
0,32 - 0,48	F1 - F2
0,28 - 0,31	F1
0,22 - 0,27	F0 - F1
0,00 - 0,21	F0

Conversion entre l'Actitest et le grade d'activité

Actitest	Estimation du grade d'activité
0,64 - 1,00	A3
0,61 - 0,63	A2 - A3
0,53 - 0,60	A2
0,37 - 0,52	A1 - A2
0,30 - 0,36	A1
0,18 - 0,29	A0 - A1
0,00 - 0,17	A0

FibroScan repose sur une constatation histologique. Plus le foie est dur, plus la fibrose est importante.

Ainsi "L'élasticité du foie peut donc être utilisée pour prédire le stade de fibrose. Pour la mesurer, le FibroScan utilise une technologie innovante, baptisée élastométrie impulsionnelle.

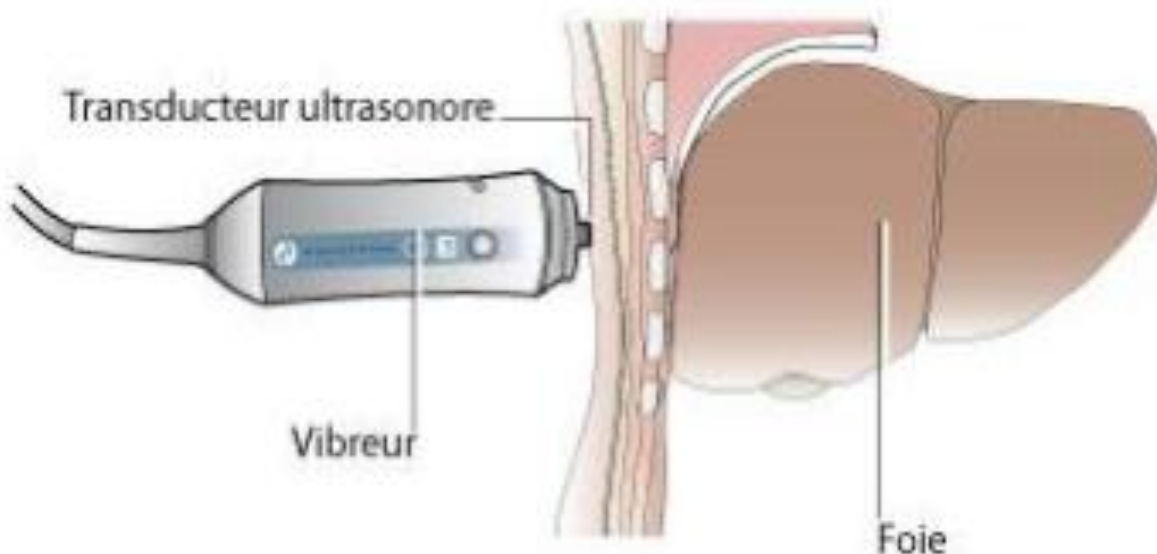
Le principe repose sur la création d'une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusque dans le foie.

Plus cette vibration se déplace rapidement, plus le foie est dur, plus la fibrose est importante".

Seules restrictions à l'utilisation du FibroScan, l'accumulation de liquide dans la cavité abdominale (ou ascite) ou une obésité morbide rendant la mesure a priori impossible.

Pour les patients en surpoids, les résultats seraient moins fiables ou plus difficilement interprétables

Cet examen ne doit pas être réalisé chez les femmes enceintes



Principe de la sonde du FibroScan

C.2 Bilan de confirmation :

Repose essentiellement sur la sérologie et la biopsie.

1) Les tests sérologiques :

- Les tests pour l'hépatite C commencent par des tests sérologiques «ELISA» qui permettent de détecter les anticorps anti-VHC. Ces derniers apparaissent vers la sixième semaine après la contamination.
- Globalement, le dosage des anticorps anti-VHC possède une forte valeur prédictive positive pour caractériser l'exposition au virus de l'hépatite C, mais il peut laisser passer des patients qui n'ont pas encore développé d'anticorps (séroconversion), ou ont un niveau d'anticorps insuffisant pour pouvoir être détecté.
- Rarement, il existe des personnes infectées par le VHC qui ne développeront jamais d'anticorps contre le virus et donc, n'auront jamais de test positif au dosage des anticorps anti-VHC.
- En raison de cette possibilité, la recherche d'ARN viral qui devrait être proposée lorsque la recherche d'anticorps est négative, mais qu'il existe une suspicion élevée d'hépatite C (en raison par exemple de l'élévation des transaminases (ALAT) chez quelqu'un qui présente des facteurs de risque
- Le taux d'anticorps ne semble pas être corrélé avec les chances de guérison.

Cet échec de l'immunité humorale naturelle peut être expliqué, au moins partiellement, par un taux de mutation important concernant les antigènes du virus.

L'immunité cellulaire a un rôle au moins aussi important, dans la lutte de l'organisme contre le VHC.

- En pratique, lors d'un tableau d'hépatite aiguë, idéalement, une première sérologie doit être faite rapidement, complétée par un second dosage quelques semaines plus tard :
L'augmentation importante du taux d'anticorps anti VHC entre les deux dosages (séroconversion) permet de signaler la contamination récente.
Il est fait de même en cas de contamination possible, par exemple après une piqûre accidentelle par une aiguille potentiellement souillée.
- Il y a un autre test sérologique c'est l'immunoblot ou RIBA recombinant immunoblot assay qui est utilisé pour le contrôle en cas de résultats positifs ou douteux de l'ELISA et lors de l'infection chronique.

a) Diagnostic d'une infection aiguë à VHC :

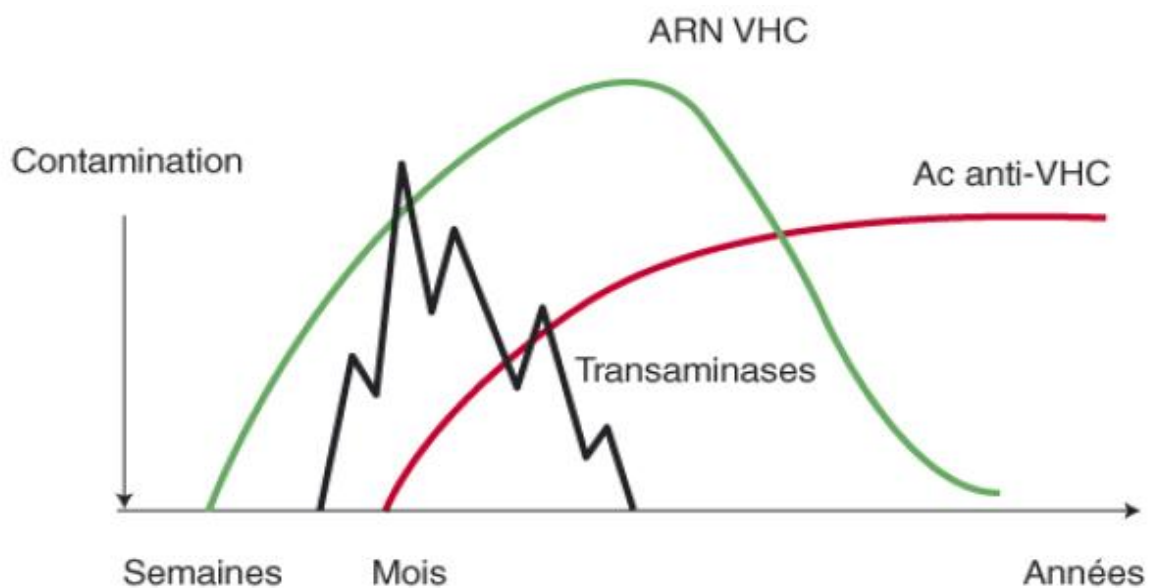
Pendant la phase aiguë, le dépistage sérologique peut être négatif s'il est trop précoce, les anticorps apparaissent en moyenne 10 semaines après le contage. Une séroconversion peut être observée sur un second prélèvement plus tardif. Il existe aujourd'hui un test de dépistage de l'antigène de capsid combiné à la détection des anticorps viro-induits qui réduit sensiblement le délai de positivité des tests sérologiques par Elisa.

Le diagnostic d'une hépatite aiguë doit être complété par la recherche de l'ARN viral par reverse transcriptase-PCR (RTPCR), ce qui permet de confirmer une infection.

La disparition de la virémie VHC de façon durable (au moins deux RT-PCR indétectables à 6 mois d'intervalle), spontanée ou après traitement, signe la résolution de l'infection virale.

En revanche, si la virémie persiste plus de 6 mois, l'infection est alors considérée comme chronique.

Pour toute sérologie positive, la nomenclature des actes biologiques préconise un contrôle, réalisé sur un second prélèvement à l'aide d'un réactif différent du premier.



Evolution des marqueurs au cours de l'hépatite virale C

b) Diagnostic d'une infection chronique à VHC :

L'infection chronique C est souvent mise en évidence de façon fortuite au cours du dépistage dans les centres de transfusion ou au cours de bilans systématiques.

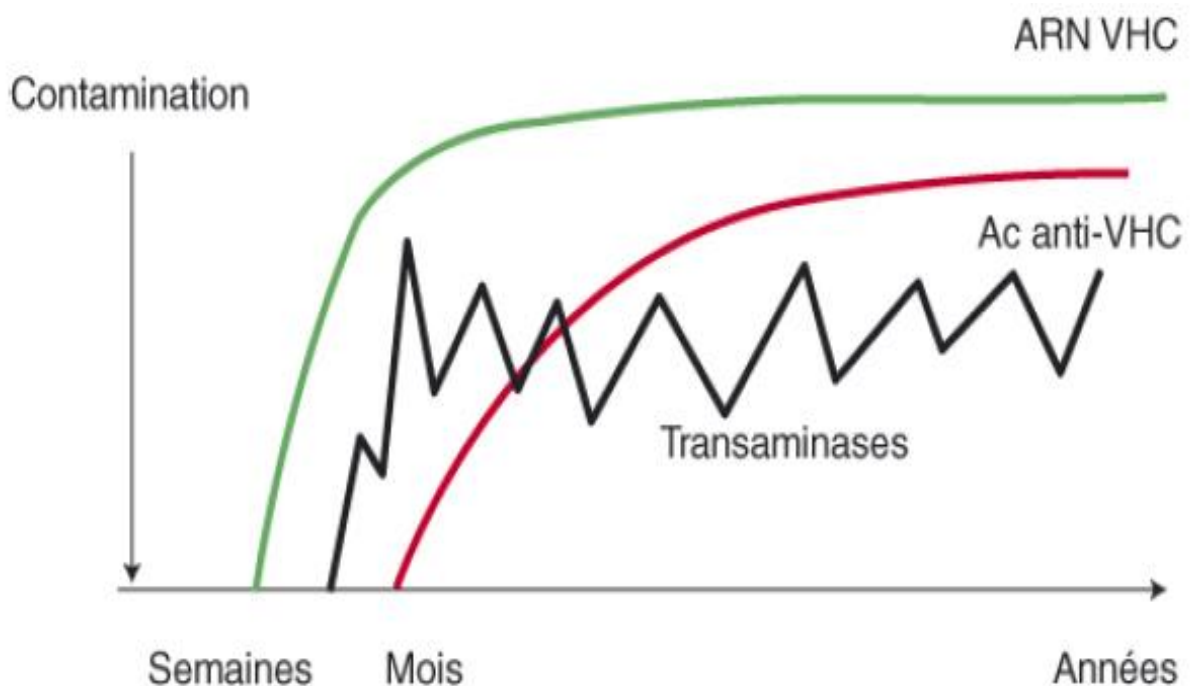
Le diagnostic d'une hépatite chronique repose sur la détection des anticorps anti-VHC associée à une virémie VHC positive (par RT-PCR), obligatoirement contrôlée au bout de 6 mois. Chez les sujets immunocompétents.

Une fois le diagnostic d'infection chronique posé, il est inutile de répéter la sérologie VHC.

Chez les patients immunodéprimés (VIH, greffés, hémodialysés), il arrive que le résultat de la sérologie VHC se négative au cours du temps.

Quand l'immunité du patient s'améliore, les anticorps réapparaissent sans qu'il s'agisse d'une réinfection.

Enfin, chez le nouveau-né, les anticorps de la mère sont transmis de façon passive.



Evolution des marqueurs au cours d'une hépatite virale C chronique

2) Les tests de biologie moléculaire :

Ces méthodes utilisent les techniques de la biologie moléculaire appliquées à la détection et à la quantification des génomes viraux, ainsi qu'à l'analyse de leur séquence.

➤ **La PCR (Réaction en chaîne par polymérase) détection qualitative de l'ARN virale :**

L'intérêt se tourne actuellement vers les techniques de PCR « en temps réel », dont le principe est de détecter la synthèse des amplicons afin de mesurer la quantité initiale de génome viral présente dans l'échantillon au cours de la réaction, à l'intérieur du tube fermé, plutôt qu'à la fin de celle-ci, comme c'est le cas au cours de la PCR classique.

Ces techniques sont plus sensibles et plus rapides que les techniques classiques d'amplification et diminuent le risque de contamination.⁷

L'optimisation de leurs performances et leur automatisation prochaine devraient en faire les techniques de référence pour la détection et la quantification des génomes viraux dans les fluides biologiques.

La présence d'anti-anticorps anti-VHC pour les sujets ayant deux tests de dépistage positifs (ou des tests discordants), révèle une exposition au virus, mais ne permet pas de déterminer s'il s'agit d'une infection en cours ou d'une infection ancienne qui a pu guérir spontanément.

Toutes les personnes ayant des anti-anticorps anti-VHC positifs doivent faire l'objet de tests supplémentaires pour rechercher la présence du virus de l'hépatite C lui-même afin de déterminer si l'infection est en cours d'évolution.

La présence du virus est recherchée par l'utilisation de méthodes de test des molécules d'acides nucléiques tels que la Réaction en chaîne par polymérase (PCR), ou d'autres techniques d'amplification.

- ✓ Si cette recherche est positive, le sujet est infecté par le virus.
- ✓ Si cette recherche est négative, il a éliminé le virus (guérison spontanée) et n'est plus infecté.

Ce dernier cas, représente un peu moins d'un tiers des cas.

La majorité des sujets reste infecté de manière chronique par le virus (absence de guérison après 6 mois).

➤ **La quantification de l'ARN du VHC dans le sang :**

La quantification de l'ARN du VHC dans le sang fait appel à des techniques spécifiques qui peuvent se classer en deux groupes : les techniques d'amplification de la cible et les techniques d'amplification du signal.

En pratique, 2 tests sont actuellement commercialisés et largement utilisés pour la quantification de l'ARN du VHC.

✚ l'un est fondé sur l'amplification de la cible : il s'agit d'une transcription inverse - PCR quantitative non compétitive (Amplicor HCV Monitor) pour lequel il existe maintenant une version automatisée sur l'automate Cobas Amplicor évitant là encore le risque de contamination croisée.

✚ L'autre est fondé sur l'amplification de signal et on dispose maintenant de la 3e génération du test VERSANT HCV RNA 3.0 Assay (bDNA).

Ces deux tests associent une très large zone de linéarité avec une haute sensibilité analytique, ils possèdent une bonne reproductibilité et permettent de quantifier la charge virale quel que soit le génotype.

La plupart des étapes de manipulations sont automatisées et il existe une bonne corrélation entre les deux méthodes.

Tous les tests moléculaires sur les acides nucléiques du virus de l'hépatite C ont la capacité de détecter non seulement la présence du virus, mais aussi de mesurer la quantité de virus présent dans le sang (charge virale du VHC).

Cette dernière est un facteur important pour déterminer la probabilité de réponse au traitement par l'interféron, mais ne permet pas d'évaluer la gravité de la maladie, ni son risque d'aggravation.

Le suivi de la charge virale HCV permet de contrôler l'efficacité du traitement conjointement avec le dosage des transaminases (ALAT).

L'objectif est la guérison avec une charge virale HCV indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement.

➤ **Génotypage du Virus :**

La détermination du génotype est un élément important pour définir la durée mais également la dose thérapeutique.

Une méthode de détermination indirecte peut être réalisée par sérotypage identifiant les anticorps dirigés contre les épitopes viraux spécifiques des différents types.

Ce test donne un résultat concordant avec les tests moléculaires dans plus de 90 % des cas.

Il est souvent ininterprétable chez les patients VIH et il ne permet pas le sous-typage.

Une méthode directe est la mise en évidence de séquences spécifiques des principaux génotypes et sous-types de régions conservées (5'NC, NS5B).

Le génome est dans un premier temps amplifié par RT-PCR.

Les séquences sont identifiées soit par hybridation inverse, permettant d'identifier plus de 95 % des virus, soit par séquençage direct des produits de PCR.

➤ **Intérêt de la Charge virale :**

La mesure de la charge virale VHC par test quantitatif n'a aucun intérêt pour l'épidémiologie ou apprécier la gravité de la maladie sauf peut-être après transplantation hépatique.

C'est dans la prise en charge thérapeutique que la mesure de la charge virale doit trouver sa principale indication en pratique clinique.

Elle doit absolument être réalisée avant de débiter un traitement, surtout pour les malades de génotype 1 pour lesquels on sait qu'il existe une différence de réponse thérapeutique, en tout cas par la bithérapie interféron standard et Ribavirine selon le niveau de la charge virale.

La limite, selon les différentes études entre charge virale basse et haute a été fixée à environ 2 000 000 de copies/ml ou 800 000 UI/ml.

D'autres techniques sont en cours de développement. Elles utilisent une méthodologie de PCR en temps réel : l'une utilise le Taqman™ (Perkin Elmer) et l'autre le Light Cycler™ (Roche-Boehringer).

Elles seront certainement les méthodes de quantification virale de demain car elles permettent de mesurer le nombre de copies produites durant la phase cinétique de la réaction de PCR [28].

➤ **interprétation des résultats :**

- ✓ Anti-HCV Négatif : Absence d'immunité (pas d'HCV ancienne ni chronique)
- ✓ Anti-HCV Négatif et tests hépatiques perturbés : Avis spécialisé recommandé
- ✓ Anti-HCV Positif : HCV chronique = contagieuse (environ 85%) ou HCV Ancienne guérie = non contagieuse (environ 15%) ou HCV aiguë = Contagieuse (rare)

Si Anti HCV positif : demander PCR qualitative pour HCV Avis spécialisé recommandé

- ✓ Si PCR 11CV Positif : HCV chronique ou aigue
- ✓ Si PCR 11CV Négatif : HCV ancienne guérie (à confirmer par nouvelle PCR HCV)

➤ **les tests rapides :**

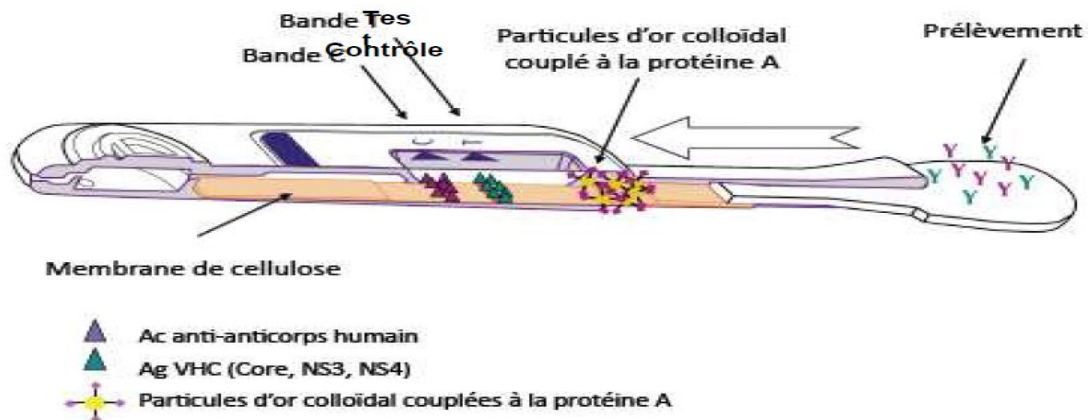
Caractéristiques du test idéal :

- ✓ A = Affordable (financièrement accessible)
- ✓ S = Sensitive
- ✓ S = Specific
- ✓ U = User-friendly (facile à réaliser en un minimum d'étapes)
- ✓ R = Robust & Rapid (stockage à RT et résultats < 30 mn)
- ✓ E = Equipment-free
- ✓ D = Délivrable to those who need them
- ✓ **Tests de diagnostic rapide (TDR, définition européenne) :**
 - Dispositif diagnostique médical utilisable de façon unitaire (ou en petite série)
 - Résultat rapide < 1 heure
 - Ne nécessitant pas de procédure automatisée
 - Possibilité de rupture de la chaîne du froid
- ✓ **Matrices biologiques :**

Sang total (capillaire)
Salive (liquide cravculaire)

Principe des TDR

Immuno-filtration ou immuno-chromatographie

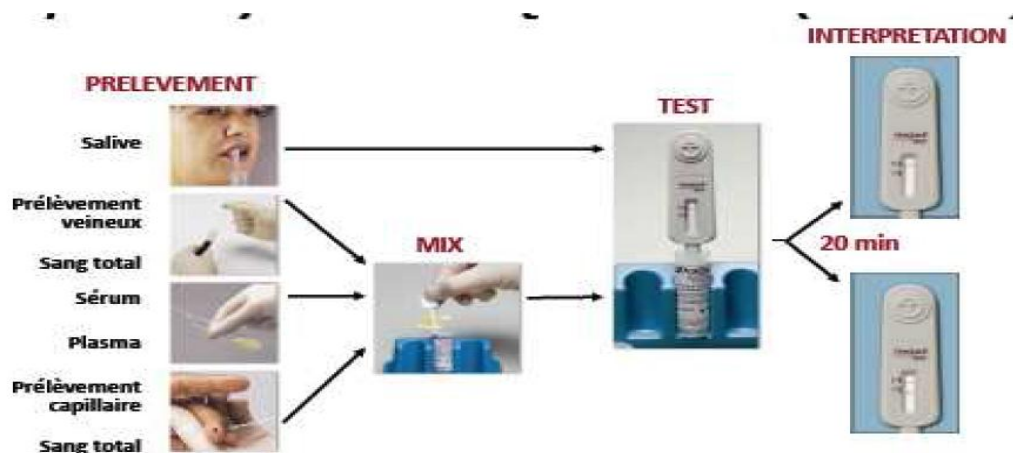


Système OraQuick HCV

- Aux Etats-Unis, autorisation de la FDA depuis Juin 2010 pour la détection des Ac anti-VHC à partir de sang total veineux chez les individus (>15 ans) à risque d'infection VHC et/ou signes cliniques d'hépatite
- En France, marquage CE depuis 2008 pour la détection des Ac anti-VHC à partir des 5 matrices (sérum, plasma, sang total veineux et capillaire, fluide buccal) chez les individus (> 11 ans) à risque d'infection VHC et/ou signes cliniques d'hépatite.

Test simple à réaliser

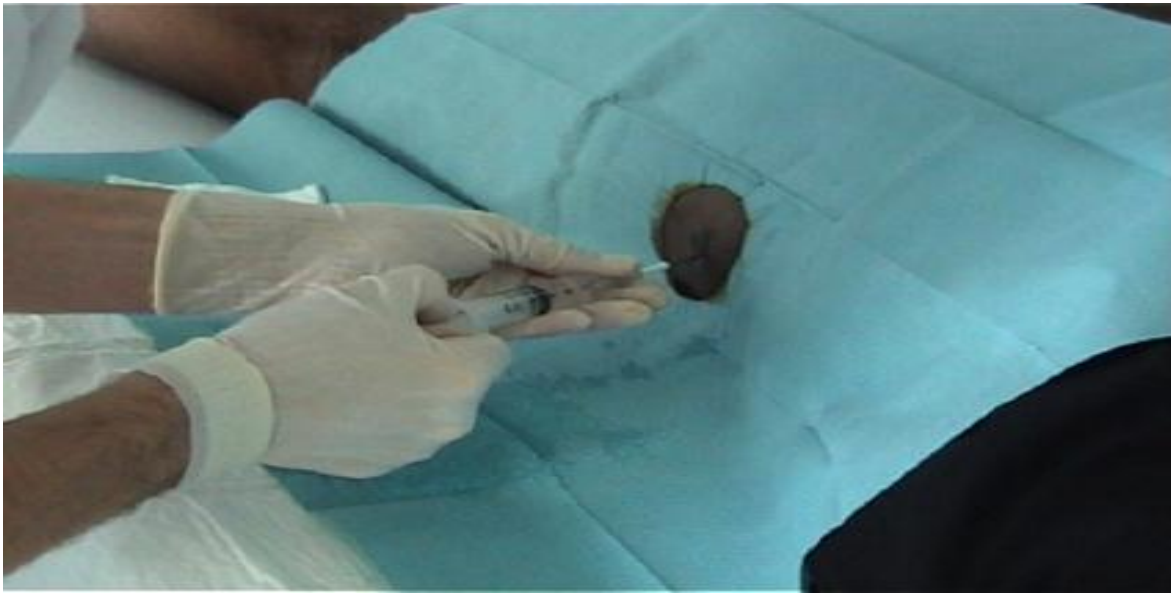
exemple du système OraQuick HCV (OraSure)



3) Ponction Biopsie Hépatique :

Diverses méthodes sont disponibles pour évaluer la fibrose.

La biopsie hépatique est la méthode historique. C'est sur la base de constatations anatomopathologiques qu'ont été définis les cinq stades de fibrose selon le score dit METAVIR.



La biopsie a servi de référence pour l'évaluation des techniques plus modernes qui ont défini des index ou des valeurs pouvant correspondre en équivalents de score de fibrose.

Longtemps considérée comme le « gold standard », la biopsie hépatique est largement remise en question actuellement du fait de plusieurs écueils.

Il s'agit d'une méthode invasive dont la morbidité varie entre 0,3 et 0,6 % et la mortalité entre 0 et 0,05 %.

Elle est douloureuse dans 30 % des cas.

La biopsie, considérée comme agressive, est mal acceptée par les patients et par les médecins.

Elle représente un frein réel à la prise en charge et à l'accès au soin.

Les recommandations de prise en charge auraient dû mener à la réalisation de 166 666 biopsies par an en France depuis 1990. En réalité, 8000 biopsies annuelles ont été réalisées (5 %).

Par ailleurs, la fibrose n'étant pas homogène, la biopsie est limitée par des erreurs d'échantillonnage.

En effectuant des biopsies simultanées des deux lobes on peut observer des discordances en termes de fibrose dans 33 % des cas.

La précision de la biopsie paraît donc liée à sa taille, une longueur de 25 mm étant nécessaire pour évaluer la fibrose correctement.

Ce facteur est limitatif puisque en pratique courante la taille moyenne d'une biopsie est de 15 mm

➤ **Les éléments histologiques suivants sont recherchés**

- ✓ La nécrose des hépatocytes.
- ✓ Les infiltrats inflammatoires dans les espaces portes et/ou dans les lobules hépatocytaires.
- ✓ L'importance de la fibrose et sa topographie (limitée aux espaces portes ou extensive dans les lobules hépatiques modifiant alors l'architecture du foie).

✚ **Hépatite chronique persistante :**

- ✓ L'architecture lobulaire est conservée, on trouve un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononuclées dans les espaces portes qui n'envahit pas le lobule hépatique.
- ✓ Les signes de nécrose hépatocytaires sont absents ou très rares.
- ✓ La fibrose est minime et limitée aux espaces portes.
- ✓ Le risque de cirrhose est classiquement faible, mais des formes de passage vers l'hépatite chronique active sont possibles, notamment en cas d'immunosuppression.

✚ **Hépatite chronique active :**

- ✓ L'infiltrat inflammatoire, marqué et fait de cellules mononuclées est à prédominance portale ; surtout, il s'étend dans le lobule hépatique, rongant ainsi la lame bordante.
- ✓ Cet infiltrat s'associe à des lésions de nécrose hépatocytaires.
- ✓ La fibrose prédomine dans l'espace porte mais pénètre dans le lobule.

Elle s'étend parfois en pont entre deux veines centrolobulaires ou un espace Porte et une veine centrolobulaire.

- ✓ L'architecture hépatique est conservée au moins au début.
- ✓ Après un délai variable, les nodules de régénération apparaissent, signant la constitution de la cirrhose.
- ✓ Des lésions non spécifiques peuvent être associées telles que la stéatose, des nodules lymphoïdes, de rares atteintes des canaux biliaires ou des signes de cholestase.
- ✓ Les lésions ne sont parfois pas aussi tranchées, ne permettant qu'une distinction difficile entre hépatite chronique persistante et chronique active.

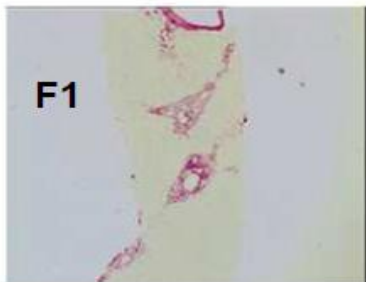
C'est pourquoi des scores semi-quantitatifs ont été développés ces dernières années : ils ont l'avantage de la rapidité et de la simplicité de la cotation, de la reproductibilité sensible inter- et intra observateurs et permettent ainsi de suivre l'évolution de l'hépatopathie, spontanée ou après traitement.

La facilité et l'acceptabilité de ces méthodes devraient mener à terme à une meilleure prise en charge et à une augmentation du nombre de patients traités.

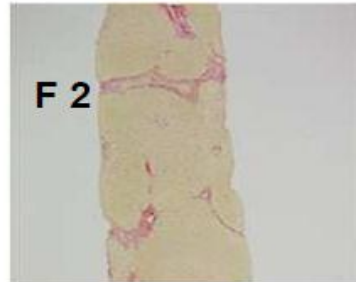
- Le score le plus utilisé est celui de **Knodell** qui prend en compte la nécrose péri portale (cotée de 0 à 10),
- Le score **Métavir** réunit les activités nécrotico-inflammatoires d'une part et la fibrose d'autre part (cotées respectivement de 0 à 3 et de 0 à 4 sous les sigles A et F) :
- **A** (activité) traduit l'activité de l'hépatite, donc sa rapidité d'évolution.
- **F** (fibrose) caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie.

Score Metavir L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) sont quantifiées séparément.		
	Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

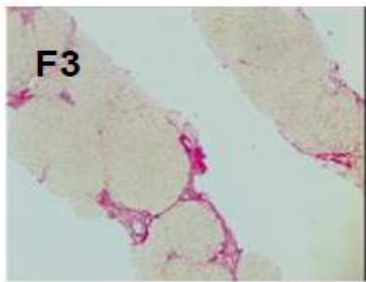
Biopsie hépatique : score METAVIR



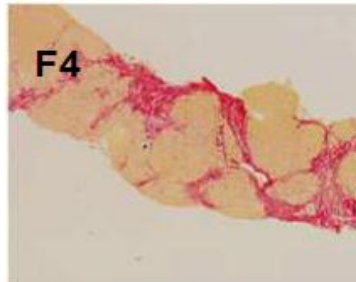
F1
Fibrose portale sans septa



F 2
Fibrose portale + septas



F3
Fibrose septale



F4
Cirrhose

VII. Pronostic :

- Lors d'une hépatite aiguë, un peu moins d'un tiers des patients élimine spontanément le virus en guérissant de l'hépatite aiguë.
- Les deux tiers restants évoluent vers une hépatite chronique.
- Parmi ces derniers, une très faible proportion contrôle spontanément l'infection pour devenir porteuses chroniques de l'hépatite C (0,5 à 0,74 % par an).
- La grande majorité des patients atteints n'en guérissent donc pas sans traitement.
- La régression d'une cirrhose post hépatite C n'est pas exceptionnelle sous traitement

VIII. TRAITEMENT :

A. But du Traitement :

- ✚ L'objectif du traitement est l'éradication du virus C, appelée réponse virologique soutenue, caractérisée par l'absence de détection de l'ARN du VHC par PCR, plus de 6 mois après l'arrêt du traitement.

Ceci entraîne une stabilisation ou une réduction de la fibrose et, en cas de cirrhose, une forte réduction des taux de complications :

- ✓ insuffisance hépatique,
- ✓ hypertension portale
- ✓ et cancer.
- ✓ Des régressions de cirrhose ont été observées.

La non-réponse virologique se définit par une baisse insuffisante de l'ARN quantitatif (< 2 log) à 3 mois de traitement ou par la persistance d'un ARN qualitatif positif à 6 mois de traitement.

La rechute se définit par une réponse virologique pendant le traitement suivie de réapparition de l'ARN après arrêt.

Plusieurs études semblent démontrer un effet bénéfique du traitement en termes de réduction des complications et de progression de la fibrose chez les « non-répondeurs » virologiques.

Ceci pourrait justifier de traitements d'entretien au long cours chez ces patients.

L'hépatite aiguë guérissant spontanément dans un tiers des cas, le moment où il faut instaurer un traitement reste débattu.

La durée optimale du traitement dépend du type du VHC, de la réponse au traitement et du terrain. Elle peut atteindre plusieurs mois.

La réponse au traitement par bithérapie semble en relation avec le gène IL28B codant pour l'interleukine 28B :

- 25 à 30 % des sujets homozygotes pour l'allèle C sont guéris à 80 % par la bithérapie.

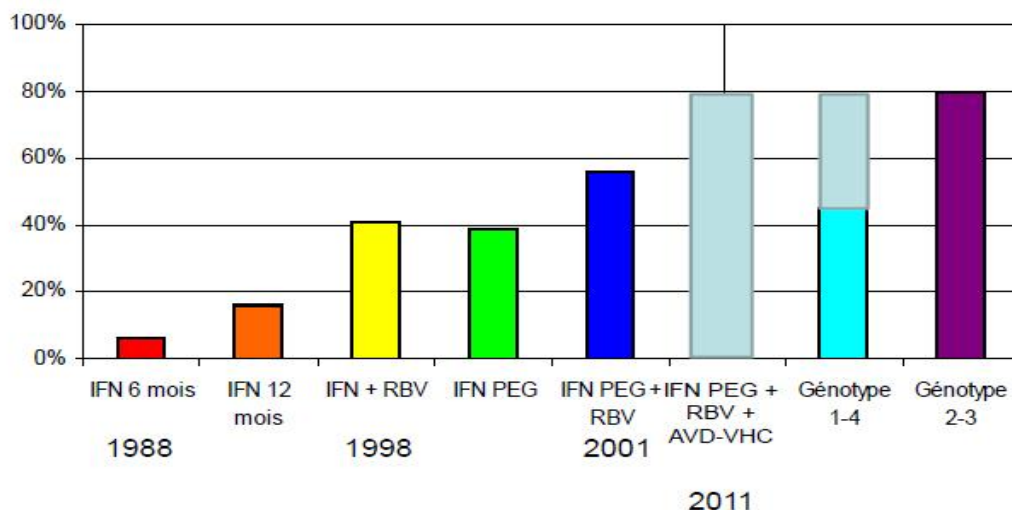
Une forme courte de la protéine IP-10 a été identifiée : un niveau sanguin élevé serait prédictif d'une mauvaise réponse au traitement par bithérapie.

Un test sanguin basé sur la recherche des différentes formes d'IP-10 devrait être disponible à la fin de l'année 2011.

Objectif du traitement de l'hépatite C

- ✚ Eradication
- ✚ guérison virologique
- ✚ ARN-VHC indétectable sous traitement et à l'arrêt de celui-ci
En pratique : Réponse Virologique Soutenue 24 (12) semaines
Après l'arrêt du traitement
- ✚ Seuil de détection 10-15 UI/mL
- ✚ Indétectable ≠ inquantifiable → (détection ARN mais < seuil de détection)
- ✚ ARN-VHC de nouveau + après guérison (> RVS24) = réinfection

Probabilité de guérison sous Trt de l'hépatite C



B. Armes thérapeutiques :

B.1 Traitement anti viral :

Le traitement de référence est une combinaison d'interféron alpha pégylé (*peginterféron alfa*) (de noms commercial PEGASYS et PEG-Intron, ou encore Viraferon-PEG) et d'un médicament antiviral la Ribavirine pendant une durée 12 semaines, ou selon le génotype du virus qui peut atteindre 12 à 24 semaines.

Cette durée peut être prolongée jusqu'à un an et demi dans les formes avec fibrose évoluée.

Cette combinaison est utilisable désormais dès l'âge de trois ans. La forme pégylé permet l'administration par injection hebdomadaire, ce que ne permet pas la forme simple, avec une efficacité supérieure.

Le traitement ne commence que lorsqu'on détecte une activité (nécrose et inflammation) minime, et une fibrose même modérée, soit A1F2 sur le Score Métavir.

Le traitement est indiqué chez les patients porteurs d'une infection persistante par le virus de l'hépatite C avec des anomalies persistantes des tests hépatiques.

Des taux de rémission prolongée (arrêt de la réplication virale) :

- ✓ de 75 % ou plus peuvent s'observer chez les personnes atteintes d'hépatite C de génotypes 2 et 3 après 24 semaines de traitement
- ✓ et d'environ 50 % en cas d'infection par le VHC de génotype 1 après 48 semaines de traitement
- ✓ et de 65 % pour le génotype 4 après 48 semaines de traitement.

La présence d'une cirrhose avérée diminue la probabilité de succès du traitement. Environ 80 % des patients atteints d'hépatite C aux États-Unis ont le génotype 1. Le génotype 4 est plus répandu au Moyen-Orient et en Afrique.

Si le traitement par interféron-Ribavirine n'entraîne pas une réduction de la réplication virale ou une disparition complète de l'ARN (connue sous le terme de « réponse virale précoce ») après 12 semaines pour le génotype 1, les chances de succès du traitement sont inférieures à 1 %.

La réponse virale précoce n'est généralement pas vérifiée pour les patients qui ne sont pas de génotype 1, pour qui les chances d'y parvenir sont de plus de 90 %.

Le mécanisme d'action n'est pas tout à fait élucidé, parce que même les patients qui semblent avoir eu une réponse virale prolongée peuvent encore avoir une réplication active du virus dans le foie et les cellules mononuclées du sang périphérique.

Les personnes à faible charge virale initiale répondent beaucoup mieux au traitement que celles qui ont des charges virales plus élevées (plus de 2 millions de virions/ml).

B.2 Surveillance et Gestion des effets secondaires :

La bithérapie antivirale engendre des effets secondaires multiples, variables dans leur survenue et leur sévérité.

La quasi-totalité des patients sous peginterféron souffre de troubles secondaires au traitement, et 9 à 17 % présentent des effets sévères nécessitant un arrêt de la thérapie.

On compte parmi les réactions les plus fréquentes de l'interféron pégylé :

- ✓ Le syndrome pseudo grippal (fatigue, asthénie, céphalées, fièvre),
- ✓ Les troubles psychiatriques (insomnie, dépression, irritabilité),
- ✓ Lésions cutanées
- ✓ Les symptômes digestifs (anorexie, nausées, perte pondérale).
- ✓ Une alopecie,
- ✓ Des troubles cardiovasculaires,
- ✓ L'exacerbation de maladies auto-immunes (dysthyroïdie) peut également s'observer.
- ✓ Une neutro- et thrombopénie.

Les principaux effets secondaires de la Ribavirine sont :

- ✓ l'anémie hémolytique,
- ✓ l'hyperuricémie,
- ✓ l'insomnie,
- ✓ le prurit,
- ✓ l'anorexie,
- ✓ plus rarement une toux et/ou dyspnée.

Par ailleurs, les risques tératogènes de la Ribavirine nécessitent une contraception efficace durant le traitement, qui doit être poursuivie 4 mois chez la femme avec b-HCG mensuelles, et 7 mois chez l'homme après la fin du traitement.

Des élévations de créatinine ont été observées sous traitement.

La surveillance biologique implique une numération-formule sanguine (NFS) bimensuelle durant le premier mois, puis mensuelle, ainsi qu'une mesure trimestrielle de la *thyroïde stimulating hormone* (TSH), de la créatinine et de l'acide urique.

Un suivi mensuel des transaminases durant le traitement, puis tous les 2 mois en phase post-thérapeutique est recommandé.

B.3 Traitement Symptomatique :

Des traitements symptomatiques sont appliqués dans les cas :

- ✓ de syndrome pseudo grippal,
- ✓ atteinte cutanée
- ✓ symptomatologie gastro-intestinale.

La prescription de thérapies adjuvantes telles que l'érythropoïétine (anémie) et le *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) (neutropénie) diminue les complications hématologiques.

Les effets secondaires psychiatriques sont souvent les plus difficiles à gérer.

Une évaluation doit être faite avant de débiter l'interféron ;

- ✓ Si le patient présente des facteurs de fragilité psychique, il doit être suivi par un spécialiste durant toute la durée du traitement.

- ✓ Il est par ailleurs recommandé de débiter un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur avant d'entamer la bithérapie antivirale.
- ✓ L'interféron doit être interrompu si la dépression s'aggrave sous traitement.

Adaptation des doses de peginterféron et de Ribavirine

Fondée sur les résultats de diverses études, l'hypothèse d'un impact important des doses de Ribavirine sur les taux de RVP émerge actuellement.

Le principe d'adaptation des doses selon le poids du patient est actuellement bien reconnu. Par ailleurs, les données de l'étude de Manns et al. Démontrent que l'administration de doses de Rebetol® supérieures à 10,6 mg/kg permettrait d'obtenir une meilleure réponse au traitement (61 % versus 50 %) [29].

Finalement, un nouveau concept d'adaptation des doses de Ribavirine en cours de traitement est en cours d'évaluation.

Il repose d'une part sur le fait qu'il n'existe pas de corrélation entre la dose ingérée de Ribavirine et les doses circulantes de celle-ci et d'autre part sur des données révélant que les patients chez qui une RVP avait été obtenue présentaient des concentrations sanguines supérieures à celles mesurées chez les non-répondeurs.

Ainsi, le dosage des concentrations sériques de la Ribavirine et l'adaptation des doses en fonction de concentrations-cibles pourraient être utilisés pour optimiser les chances de réponse soutenue au traitement

B.4 Nouvelle Perspective :

Malgré l'association d'interféron pégylé et Ribavirine, la moitié environ des patients porteurs du VHC sont non répondeurs au traitement ou présentent une récurrence à l'arrêt de la thérapie.

La bithérapie entraîne par ailleurs des effets secondaires importants, altérant la qualité de vie des patients, et conduisant parfois à l'arrêt prématuré du traitement. Le développement de nouvelles molécules est donc nécessaire pour obtenir l'éradication du VHC chez une proportion plus élevée de patients.

Quatre classes médicamenteuses sont actuellement en cours d'étude :

- ✓ les inhibiteurs spécifiques du VHC,
- ✓ les nouveaux interférons,
- ✓ les alternatives à la Ribavirine
- ✓ les immunomodulateurs

Inhibiteurs spécifiques du virus de l'hépatite C

Les protéases virales NS3 et l'ARN polymérase ARN dépendante jouent un rôle prépondérant dans la réplication virale et représentent des cibles potentielles de traitements antiviraux.

Trois antiprotéases (BILN-2061, VX950 et SCH 503034) et une antipolymérase (NM283) ont été évaluées durant ces dernières années

- Le BILN-2061 fut la première antiprotéase effective, bloquant la réplication virale dans le modèle réplicon et représentant une étape importante dans le développement de nouveaux traitements. Cependant, la survenue d'une toxicité myocardique démontrée chez le chimpanzé a entraîné l'arrêt définitif de son développement.
- Le telaprevir (VX950) : une étude de phase Ib, pratiquée par Reesing et al. Sur 14 patients, a montré une importante réduction de la charge virale (4,65 log) après 14 jours de traitement, lors de l'administration de 750 mg de telaprevir toutes les 8 heures. Cependant, l'administration de telaprevir favorise l'émergence rapide de mutants capables de se répliquer sous traitement.
- Le boceprevir (SCH 503034) est une molécule de petite taille, inhibiteur spécifique de la protéase virale NS3-NS4A. À une posologie de 400 mg trois fois par jour, elle entraîne une diminution de la charge virale de 1,5 log, avec une bonne tolérance clinique. Par ailleurs, deux études récentes ont montré une importante activité antivirale lors de traitements combinés. Une étude de phase Ib pratiquée chez des patients non répondeurs, évaluant l'efficacité de l'antiprotéase en association avec l'interféron pégylé pendant 14 jours, a montré une diminution moyenne de la charge virale de 2,5 à 2,9 log. Quatre sur dix des patients présentaient un ARN du VHC négatif. Aucune résistance au boceprevir n'a été rapportée à ce jour.
- La valopicitabine (NM283) : la valopicitabine est une antipolymérase NS5B. Il s'agit d'un analogue de nucléoside, ciblant le site catalytique de la polymérase du

VHC. Son activité a été observée dans une étude de phase IIb, chez 190 patients non répondeurs à un traitement précédent. Les résultats intermédiaires à 3 mois ont montré que l'administration de valopicitabine (400-800 mg) pendant 7 jours, suivie d'un traitement par interféron pégylé, induisait chez 63-71 % des patients traités une diminution de la charge virale de 2 log, résultats statistiquement significatifs par rapport au traitement combiné standard.

- D'autres inhibiteurs spécifiques dirigés contre des composants du cycle cellulaire du VHC sont à l'étude. Les inhibiteurs *internal ribosomal entry site* (IRES), les inhibiteurs de l'hélicase NS3 représentent des molécules prometteuses, actuellement en évaluation préclinique

Nouveaux interférons pégylés

Différents types d'interféron alpha sont actuellement en cours de développement, à la recherche de molécules avec une plus grande efficacité antivirale et une meilleure tolérance clinique.

✓ Albuféron®

Des études de phases III sont en cours, testant un nouvel interféron, l'Albuféron® (interféron alpha-2b lié à l'albumine). L'avantage de cette molécule est sa longue demi-vie (141 h) permettant une réduction du nombre d'injections à une fois tous les 14 jours. Une étude de phase II antérieure a démontré que l'association d'Albuféron® et de Ribavirine résultait en une diminution de la charge virale de 3,2 log au moins, chez 69 % des patients recevant les doses les plus élevées (900 et 1 200 mg), avec une tolérance clinique similaire à celle de l'interféron pégylé.

✓ Interféron « consensus » (interféron alfacon-1, Infergen®)

L'interféron « consensus » est un interféron de synthèse possédant une activité antivirale équivalente à celle des interférons existants, avec une meilleure affinité pour les récepteurs cellulaires et une activité biologique plus importante.

Une première étude effectuée chez des patients naïfs a démontré que l'interféron « consensus » induisait une clairance de l'ARN du VHC plus importante et plus rapide que l'interféron alpha-2b.

Ceci semble indiquer que les patients rechuteurs à un premier traitement par interféron alpha-2b pourraient présenter un meilleur taux de réponse soutenue sous interféron « consensus ».

Cependant, bien que les données initiales testant l'interféron « consensus » en comparaison avec l'interféron standard aient montré des résultats très encourageants (RVS 52 % versus 17 % à la 48e semaine), l'utilisation combinée d'interféron « consensus » et Ribavirine n'a montré aucun avantage par rapport à une monothérapie d'interféron (RVS 25 %)

Alternatives à la Ribavirine

Son utilisation est limitée par l'apparition fréquente d'une anémie hémolytique nécessitant la réduction de la posologie ou l'arrêt total du médicament.

Deux molécules alternatives à la Ribavirine sont actuellement en cours de développement, la viramidine et la lévovirine.

- La viramidine est une prodrogue de la Ribavirine. Une étude de phase II, comportant 180 patients souffrant d'hépatite chronique C, a évalué la viramidine administrée à différentes doses, en comparaison avec la Ribavirine, les deux bras de traitement associant de l'interféron alpha-2a.

Les résultats montrent une différence indéniable dans la fréquence de survenue d'anémie hémolytique.

En revanche, elle est non significative en ce qui concerne l'efficacité antivirale, les taux de réponse durable s'avérant même inférieurs dans le groupe des patients traités par viramidine.

- La lévovirine est un analogue lévogyre de la Ribavirine qui, n'étant pas phosphorylée, n'entraîne pas d'anémie hémolytique. Elle est actuellement testée dans une étude de phase III.

Immunothérapie

L'intensification de la réponse immune dirigée contre le virus C représente un champ de recherche important dans le traitement de l'hépatite chronique C.

Les premières études utilisant des inducteurs de l'interféron endogène (agonistes des *toll-like* récepteurs) ont montré des résultats prometteurs.

D'autres molécules spécifiques telles que la thymosine alpha-1 (thymalfasine) restent en cours d'évaluation.

Plusieurs stratégies de vaccins pré thérapeutiques sont actuellement à l'étude.

Ils reposent sur l'administration de protéines recombinantes associées à divers adjuvants, qui pourraient modifier la réponse immune chez le patient porteur du virus.

B.5 Nouveaux traitements en Algérie :

Un nouveau traitement de l'hépatite C, efficace à 95 %, sera bientôt disponible en Algérie et sera destiné aux malades ne répondant pas aux traitements conventionnels, ont annoncé des spécialistes.

Les malades n'ayant pas répondu à la trithérapie de première génération pourront prochainement bénéficier d'un nouveau traitement, appelé trithérapie de deuxième génération et dont l'efficacité est estimée à 95 %", a précisé le chef de service hépatologie au CHU Mustapha Pacha, Pr Nabil Debzi, lors de la célébration de la journée mondiale de l'hépatite.

Dans le cas de l'hépatite C, le Pr Debzi a rappelé que 1 % de la population est affectée par la maladie, précisant que le nouveau traitement est efficace sur tous les génotypes du virus.

Il a aussi expliqué que la thérapie de deuxième génération est de courte durée, avec beaucoup moins d'effets secondaires que les anciennes molécules.

C.Indications Thérapeutiques :

C.1 La Bithérapie :

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

L'interféron alpha :

Appartient à la famille des cytokines endogènes agit par ces mécanismes :

- Un effet antiviral direct (inhibition de la réplication et de l'assemblage
- Un effet immunomodulateur
- Une action antifibrosante par diminution du *transforming growth factor*.

Deux types d'interféron pégylé ont été approuvés :

- Le Viraferonpeg® (interféron alpha-2b + PEG 27 000 kDa) (1,5 µg/kg) dont la dose est adaptée au poids.
- Le Pégasys® (interféron alpha-2a + PEG 40 000 kDa) (180 µg).

Les deux interférons sont administrés une fois par semaine, par voie sous-cutanée.

La Ribavirine :

Est un analogue de la guanosine, dont le mécanisme d'action reste en partie non élucidé.

La molécule possède une action antivirale, entraînant une déplétion du pool de guanosine triphosphate (GTP) cellulaire (inosine monophosphate déshydrogénase [IMPDH]) qui réduit la réplication du génome viral. Elle a en outre une action immunomodulatrice.

L'administration simultanée des deux molécules a confirmé une activité synergique de la Ribavirine avec l'interféron. La Ribavirine est administrée par voie orale.

Elle existe sous deux formes commercialisées :

- ✓ Le Rebetol®
- ✓ Le Copegus®.

Les études récentes montrent un bénéfice à adapter la dose au poids du patient, la dose se situant habituellement entre 800 mg et 1 200 mg/j.

✚ durée standard de traitement :

La durée standard de traitement pour les patients infectés par un VHC :

- De génotype 1 actuellement recommandée est de 48 semaines.
- 24 semaines dans les cas d'infection par les génotypes 2 et 3 du VHC.
- Les données disponibles sur le traitement des génotypes 4, 5 et 6 sont rares. Ces patients sont généralement traités par peginterféron et Ribavirine pour une Durée de 48 semaines.

a) Traitement de l'hépatite virale C chronique :

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C.

Le premier traitement décrit fut initié à la fin des années 1980, lorsque des patients traités pour une hépatite non-A non-B ont reçu de l'interféron.

Bien que l'introduction, 10 ans plus tard, de traitements combinés alliant interféron et Ribavirine ait considérablement augmenté les taux de réponse au traitement, l'interféron reste la pierre angulaire du traitement de l'hépatite chronique C.

Le développement d'interférons pégylés à libération prolongée et demi-vie plus longue a permis une plus grande efficacité, et surtout, une amélioration de l'observance médicamenteuse des patients.

Le traitement pendant la phase d'infection aiguë présente un taux de réussite beaucoup plus élevé (plus de 90 %) avec une durée de traitement plus courte, mais cela doit être mis en balance avec les 30 % de chances de guérison spontanée sans traitement.

D'autres molécules prometteuses avec une activité antivirale puissante sont actuellement à l'étude.

b) Traitement de l'hépatite virale C aigue :

À la phase initiale de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), un traitement efficace et sûr de l'hépatite aiguë est disponible.

En effet, une monothérapie d'interféron alpha standard ou pégylé durant 24 semaines permet l'élimination complète et définitive du virus chez 98 % des patients traités.

Le diagnostic de l'hépatite C aiguë reste difficile en raison d'une symptomatologie en général minime.

Seulement 20 à 25 % des patients ont des manifestations cliniques d'hépatite aiguë.

Le plus souvent, le diagnostic s'appuie sur une séroconversion anti-VHC, idéalement confirmé par la double recherche de l'acide ribonucléique (ARN) du VHC avant puis après positivation du test.

L'évolution de l'infection initiale par le VHC est très variable et dépend de l'intensité et de la persistance de la réponse immune cellulaire T-dépendante spécifique du virus.

Une élimination spontanée du virus durant la phase d'hépatite aiguë est maintenant bien démontrée, bien que les taux d'éradication virale spontanée varient de 10 à 60 % selon les séries décrites [29].

La disparition de l'ARN du VHC dans le sérum intervient généralement au cours des 3 premiers mois de l'infection.

C.2 Cas Particuliers :

➤ Pendant la grossesse et l'allaitement :

Si une femme enceinte présente des facteurs de risque pour l'hépatite C, elle doit se voir proposer un dépistage par recherche d'anticorps contre le VHC.

Environ 4 % des nourrissons nés de femmes infectées par le VHC seront atteints. Le virus se transmet au bébé au moment de la naissance. Il n'existe pas de traitement capable de prévenir cette transmission.

Lorsque la mère est également porteuse du VIH, le taux de transmission peut atteindre 19 %. Il n'existe pas actuellement de données pour déterminer si un traitement antiviral réduit le risque de transmission périnatale. La Ribavirine et l'interféron sont contre-indiqués pendant la grossesse. Toutefois, en évitant le monitoring du fœtus par pose d'électrodes sur le cuir chevelu et un travail prolongé après la rupture des membranes, on peut réduire le risque de transmission au nouveau-né.

Les anticorps anti-VHC de la mère peuvent persister chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 15 mois. Si un diagnostic précoce est nécessaire, la recherche de l'ARN du VHC peut être effectuée à l'âge de 2 à 6 mois, avec une répétition des tests quel que soit le résultat du premier test. Si un diagnostic plus tardif est préféré, une recherche des anticorps contre le virus de l'hépatite C peut être effectuée après l'âge de 15 mois. La plupart des nourrissons infectés par le VHC au moment de la naissance n'ont pas de Symptôme et vont bien pendant l'enfance.

Il n'existe aucune preuve que le virus de l'hépatite C se propage par l'Allaitement. Par prudence, une mère infectée devrait éviter l'allaitement si ses mamelons sont fissurés et présentent des saignements.

➤ Traitement de l'infection au virus de l'hépatite C chez le patient positif au virus de l'immunodéficience humaine :

Quatre essais thérapeutiques prospectifs randomisés (ACTG A5071, APRICOT, RIBAVIC et Laguno et al.) ont permis de confirmer que la bithérapie d'interféron pégylé et de Ribavirine, comme dans la mono-infection par le VHC, devenait le traitement de référence chez les sujets co-infectés VIH-VHC.

Ces grandes études, réalisées chez des patients co-infectés naïfs de tout traitement antiviral C, ont principalement comparé l'intérêt d'une bithérapie standard comprenant :

De l'interféron alpha 3 MU × 3/semaine + Ribavirine 800 à 1 200 mg/j à une bithérapie d'interféron pégylé alpha 2 (a ou b) une fois/ semaine + Ribavirine 800 à 1 200 mg/j pendant 48 semaines.

Le critère de jugement principal était la RVP à s72 (PCR VHC négative : < 50 UI/ml).

La conclusion de ces études est la même montrant une supériorité de la bithérapie d'interféron pégylé/ Ribavirine versus la bithérapie d'interféron standard.

➤ Traitement de l'hépatite chronique C chez les patients souffrant de maladies Rénales :

L'infection à VHC est très fréquente chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale (3 à 80 % selon les pays et les différents centres).

Cette prévalence est significativement associée à la durée de la dialyse et au nombre de produits sanguins transfusés.

Elle a décliné de façon spectaculaire depuis l'usage intensif de l'érythropoïétine. Toutefois, il existe une incidence élevée de contamination VHC en dialyse, en particulier en raison du risque toujours omniprésent des contaminations nosocomiales.

Un souci complémentaire chez les dialysés porteurs chroniques de VHC est le risque de réactivation de l'infection et de l'hépatite chronique après la transplantation, favorisé par l'immunosuppression qui, sans aucun doute, majore l'évolution de l'hépatite et sa sévérité avec un développement accéléré de cirrhoses et de cancers du foie.

Deux méta-analyses ont documenté que l'interféron alpha pouvait être efficace chez 26 à 37 % des dialysés infectés chroniques mais hélas avec des effets secondaires bien supérieurs.

La Ribavirine a été considérée pendant longtemps comme contre-indiquée de manière absolue chaque fois que la clairance de la créatinine était inférieure à 50 ml/min. Des études récentes ont remis en cause cette contre-indication et ont montré que la Ribavirine pouvait être utilisée prudemment en association avec l'interféron.

Cette approche exige cependant un maximum de précautions avec une surveillance hypervigilante des effets secondaires, et surtout, un monitoring des concentrations sériques de la Ribavirine associé à un usage intensif de l'érythropoïétine.

Les résultats de la monothérapie d'interféron chez les dialysés sont meilleurs au plan clinique et virologique que dans la population générale avec des taux de succès rapportés variant de 20 à 90 % d'éradication VHC en fonction de la dose, de la durée, et bien sûr des effets secondaires.

Au total, le traitement de l'hépatite chronique C chez les dialysés et transplantés rénaux doit être discuté très tôt et les stratégies adaptées les plus efficaces doivent être mises en œuvre avec, comme il a déjà été évoqué, l'objectif premier d'éradiquer le VHC avant la transplantation.

IX. Prévention :

Les lignes directrices suivantes peuvent permettre de prévenir l'infection par le virus de l'hépatite C, qui se propage par le sang :

- éviter de partager aiguilles utilisées pour les drogues injectables ou toute autre drogue, y compris celles inhalées avec des pailles ;
- éviter les tatouages dans des conditions d'hygiène défectueuses ;
- éviter les piercings et l'acupuncture dans des conditions d'hygiène douteuses ;
- éviter les blessures par aiguille à injection ;

- éviter le partage des articles personnels comme les brosses à dents, les rasoirs, les coupe-ongles ;
- quoique le risque de transmission soit faible, utiliser des préservatifs en latex pour les rapports sexuels en dehors d'une relation monogame durable.

Il n'existe aucun vaccin préventif ou curatif de l'hépatite C.

Des vaccins sont en cours de développement et certains ont donné des résultats encourageants. En 2011, la recherche d'un vaccin avance avec la création de « pseudo-particules » virales (sans matériel génétique) chimériques (à partir de 2 virus, un rétrovirus de souris recouvert de protéines du VHC) utilisée dans une vaccination chez la souris et le macaque. La réaction a conduit, pour la première fois, à la production d'anticorps neutralisant le virus VHC

X. Conclusion :

Les traitements des hépatites B et C ont fait des progrès considérables ces 15 dernières années. Grâce aux thérapeutiques disponibles, il est possible d'obtenir chez la majorité des patients une guérison du VHC ou un contrôle prolongé de la maladie pour le VHB.

La recherche avance à grands pas et la panoplie thérapeutique va s'enrichir considérablement à moyen terme pour permettre à encore plus de patients d'en bénéficier.

La vaccination pour le VHB revêt une importance cruciale vue la grande infectivité de ce virus dont il est pratiquement impossible de se débarrasser à la phase chronique.

Les hépatites virales B et C sont des maladies le plus souvent asymptomatiques pendant la plus grande partie de leur évolution.

Les campagnes de **sensibilisation** au **dépistage** à destination des médecins et de patients revêtent une importance primordiale pour diagnostiquer, prévenir la transmission, et éventuellement traiter ces maladies avant l'évolution vers la cirrhose et ses complications : carcinome hépatocellulaire et insuffisance hépatique.

Partie Pratique

B. Partie Pratique

Plan d'étude :

- I. Buts de l'étude
- II. Matériels et méthode
- III. Critères d'exclusions
- IV. Critères d'inclusions
- V. Paramètres d'étude
 - + Epidémiologique
 - + Clinique
 - + Para clinique
 - + Thérapeutique
 - + Evolution et Pronostic
- VI. Résultats
- VII. Discussion
- VIII. Conclusion
- IX. Références bibliographiques

I. But de l'étude :

- Etude des cas présentant une hépatite virale chronique au niveau du service des maladies infectieuses du CHU de Tlemcen sur une période déterminée.
- Avoir un profil clinique, paraclinique, thérapeutique et épidémiologique.

II. Matériels et méthodes :

Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers de patients ayant consulté ou été hospitalisé au sein du service porteurs chronique de l'infection virale issus de différentes wilayas Algériennes particulièrement la willaya de Tlemcen.

- 91 patients présentent une hépatite virale B chronique.
- 39 patients présentent une hépatite virale C chronique.

Matériels :

Etude faite sur les dossiers de patients ayant consulté ou hospitalisés au niveau du :
Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji.
Service des maladies infectieuses

Durant la période : 1 janvier 2006 au 31 décembre 2013

III. Critères d'exclusions :

Enfants âgés moins de 15 ans

Malades ayant présenté une hépatite aigue ou fulminante.

IV. Critères d'inclusions :

Agés supérieur à 15 ans.

Persistance de l'infection virale plus de 6 mois.

- ✓ Persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois.
- ✓ Une PCR du VHC positive plus de 6 mois après le début de l'infection.

V. Paramètres d'étude :

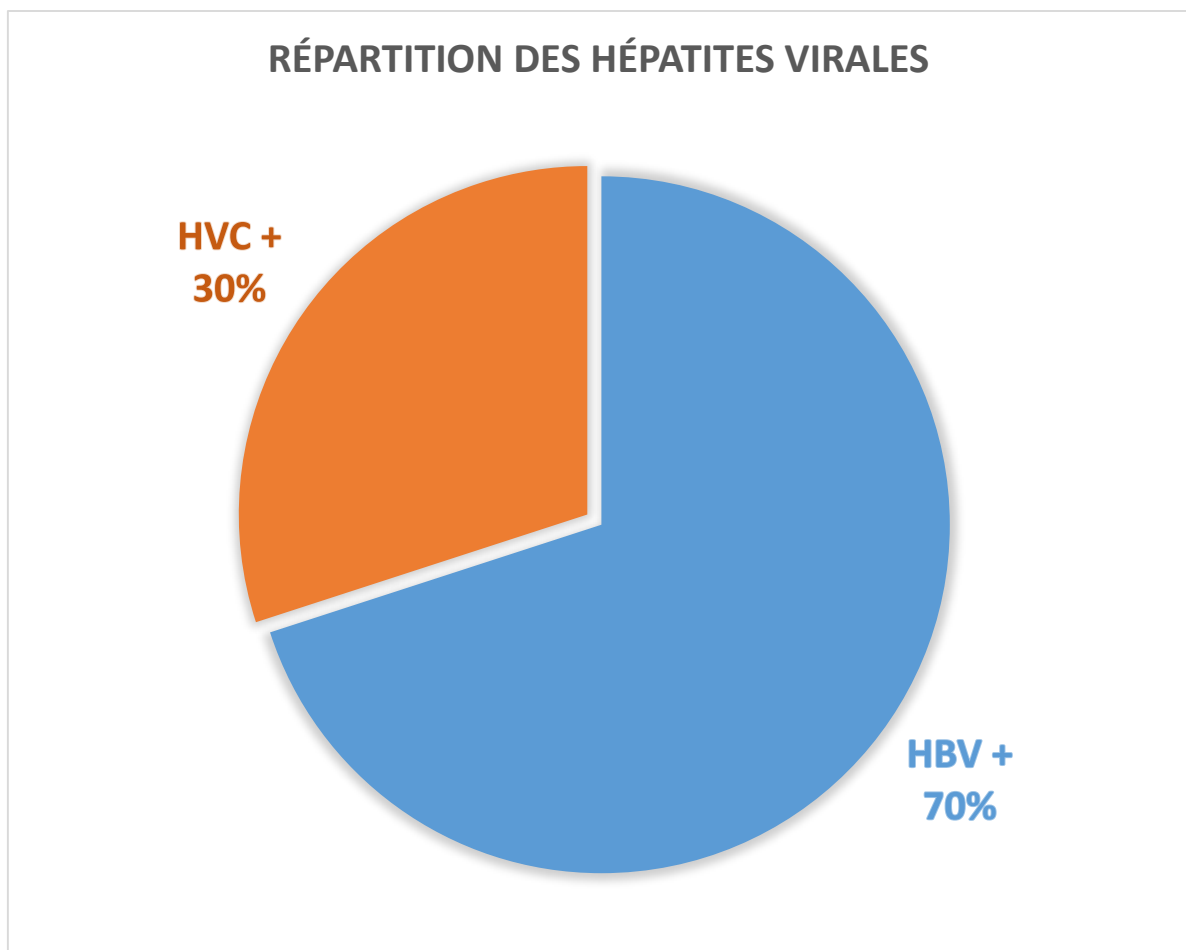
- ✚ L'Age, pic.
- ✚ Sexe, ratio.
- ✚ Région.
- ✚ Mode de vie.
- ✚ Les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux
- ✚ Le mode de transmission
- ✚ Le mode de découverte
- ✚ Le motif de consultation :
 - Clinique
 - Biologique
- ✚ Examens paraclinique :
 - La sérologie.
 - Bilan Biologique (hématologique, biochimique, Ionogramme ...)
 - La charge virale
 - Génotype
 - FibroTest – ActiTest
 - Examens radiologique (échographie, fibroscopie)
 - Ponction Biopsie Hépatique PBH
- ✚ Prise en charge thérapeutique
- ✚ Effets secondaires
- ✚ Réponse au traitement
- ✚ Evolution clinique et biologique

VI. résultats :

L'étude effectuée au sein du service des maladies infectieuses du CHU Tlemcen a retrouvé 130 patients atteints d'hépatite virale chronique.

- Hépatite virale B chronique : 91 cas soit une prévalence de : 70%
- Hépatite virale C chronique : 39 cas soit une prévalence de : 30%

	CAS
HBV +	91
HVC +	39



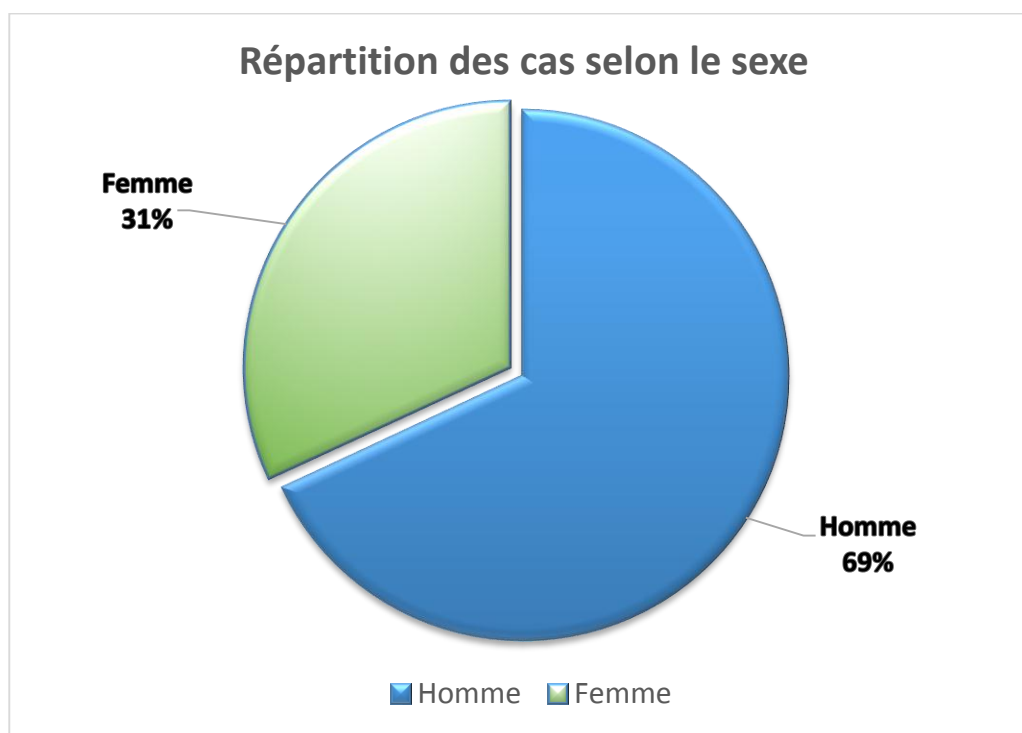
- On note une forte prévalence pour les patients atteints d'hépatites virale B qui représente 70% de l'ensemble des hépatites virales chroniques.

Hépatite Virale B chronique

✚ Nombre de cas étudié : 91

1. Répartition selon le Sexe :

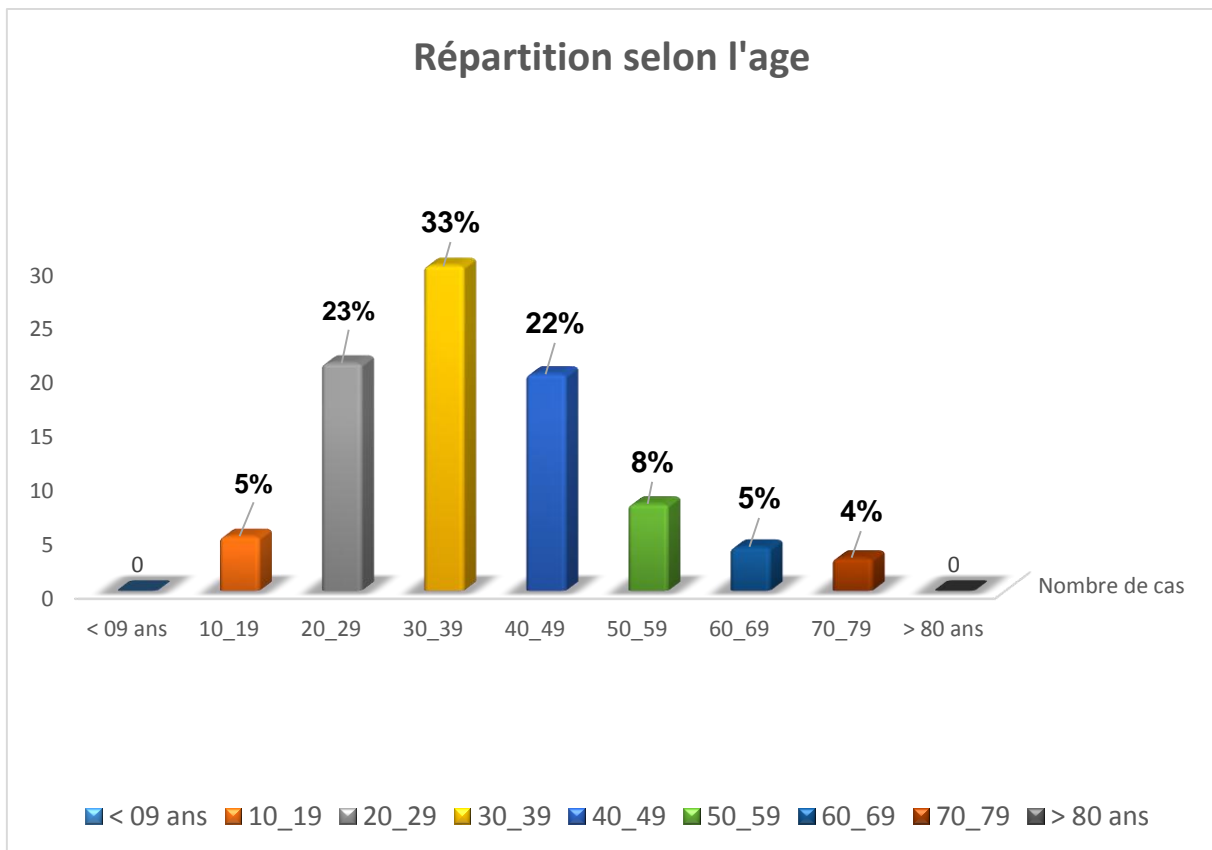
Sexe	Nombre
Homme	63
Femme	28



- La prévalence est plus élevée chez les sujets de sexe masculin.
- Le sexe ratio est de : **2.22**

2. Répartition selon l'Age :

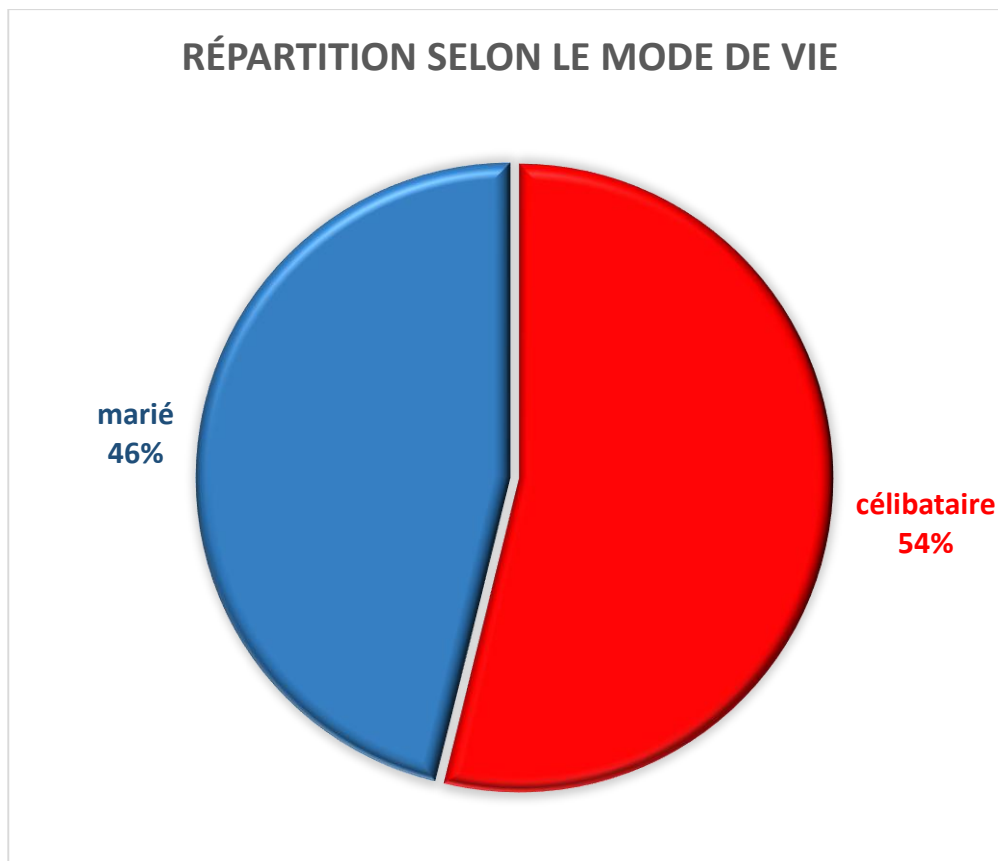
Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas
< 09 ans	0
10 - 19	05
20 - 29	21
30 - 39	30
40 - 49	20
50 - 59	08
60 - 69	04
70 - 79	03
> 80 ans	0



- Tous les âges peuvent être touchés.
- L'hépatite virale B touche essentiellement l'adulte jeune, on note une prévalence importante chez les personnes âgées entre : 20 et 49 ans. Ils représentent à eux seul **78%** des cas.
- On note un pic d'atteinte virale chez les patients âgés entre 30 et 39 ans.

3. Répartition selon l'état marital :

Mode de vie	Nombre de cas
célibataire	49
marié	42

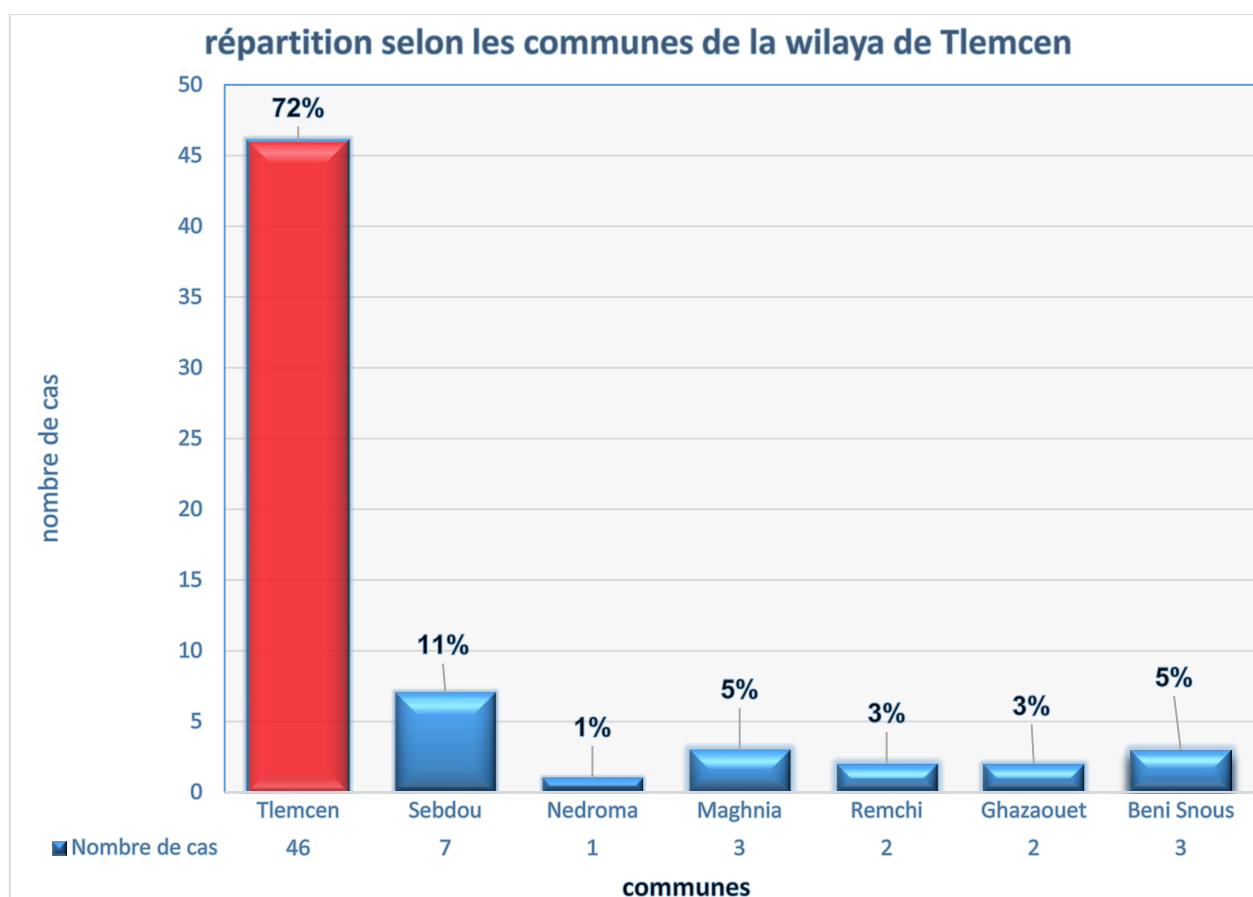


➤ La prévalence est à peu près la même concernant le l'état marital.

4. Répartition selon l'origine :

1) selon les communes de la wilaya de Tlemcen :

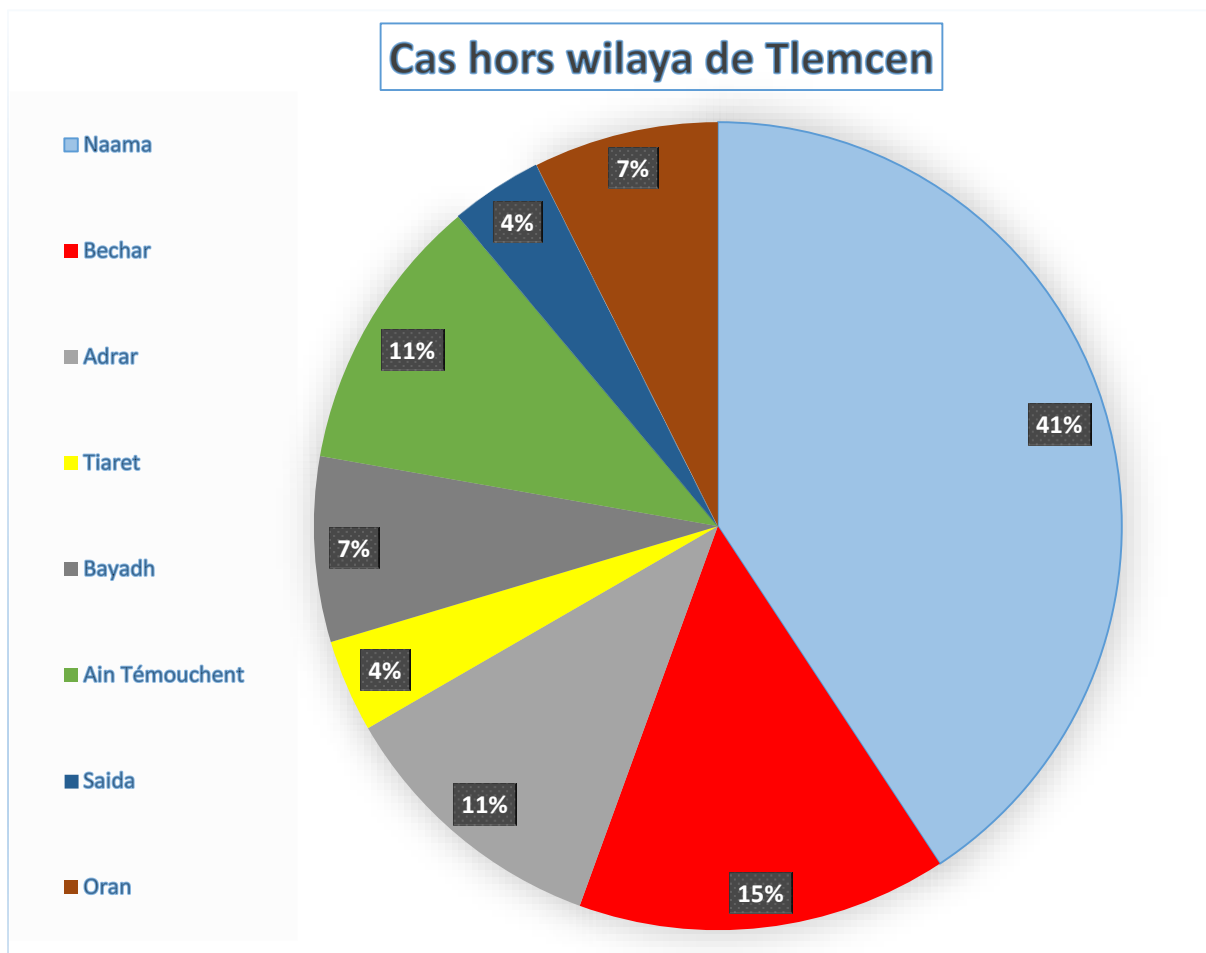
Communes	Nombre de cas
Tlemcen	46
Sebdou	7
Nedroma	1
Maghnia	3
Remchi	2
Ghazaouet	2
Beni Snous	3
Totale des cas au niveau de la wilaya de Tlemcen	64



- On note une forte Prévalence au niveau de Tlemcen commune, elle représente à elle seule : 72% des cas de la wilaya.

2) Selon les cas hors wilaya de Tlemcen :

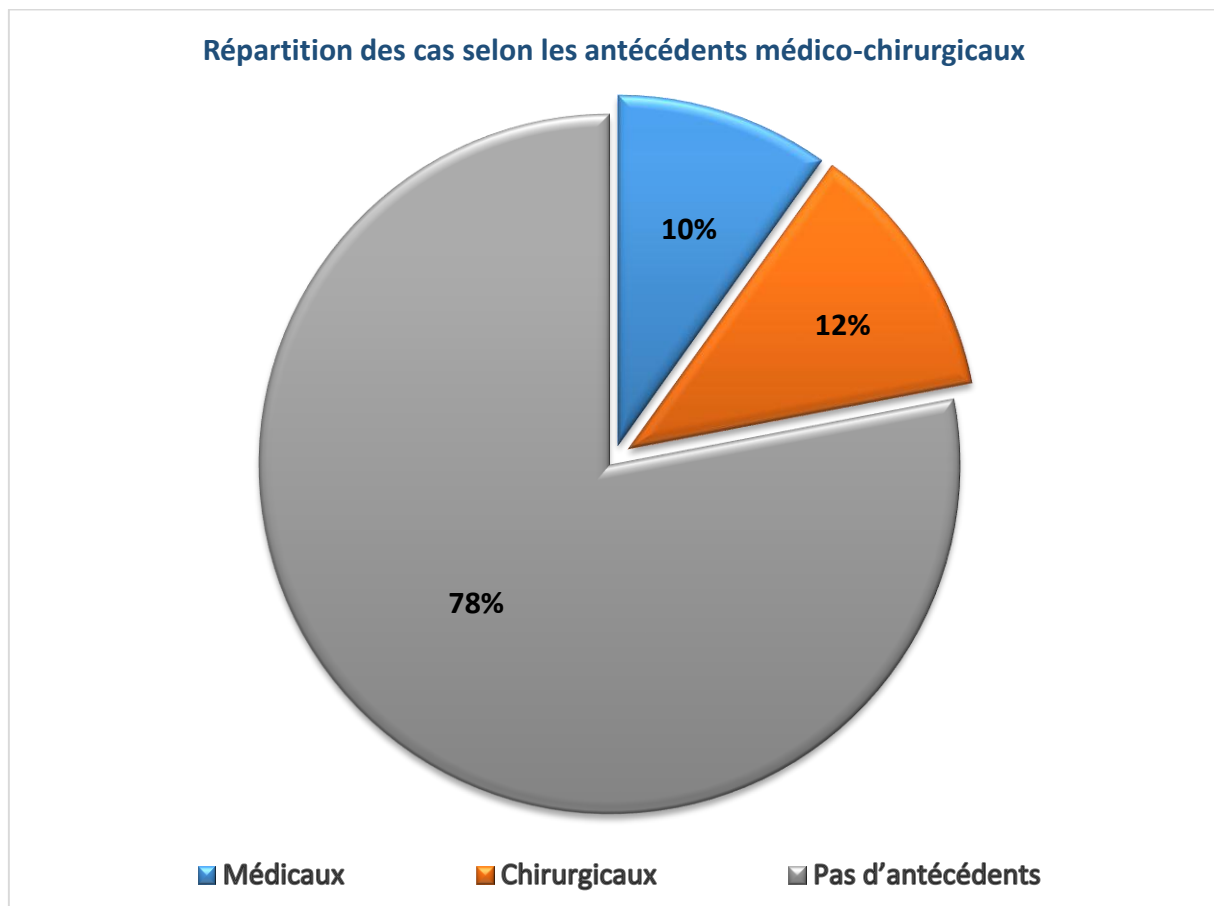
Origine	Nombre de cas
Naama	11
Bechar	4
Adrar	3
Tiaret	1
Bayadh	2
Ain Témouchent	3
Saida	1
Oran	2
Totale des cas hors wilaya de Tlemcen	27



- Les cas d'hépatites virales B chroniques hors wilayas représentent 30% des cas étudiés.
- La wilaya de Naama vient en tête avec 41% des cas hors wilayas de Tlemcen.

5. Répartition selon les antécédents médicaux et chirurgicaux :

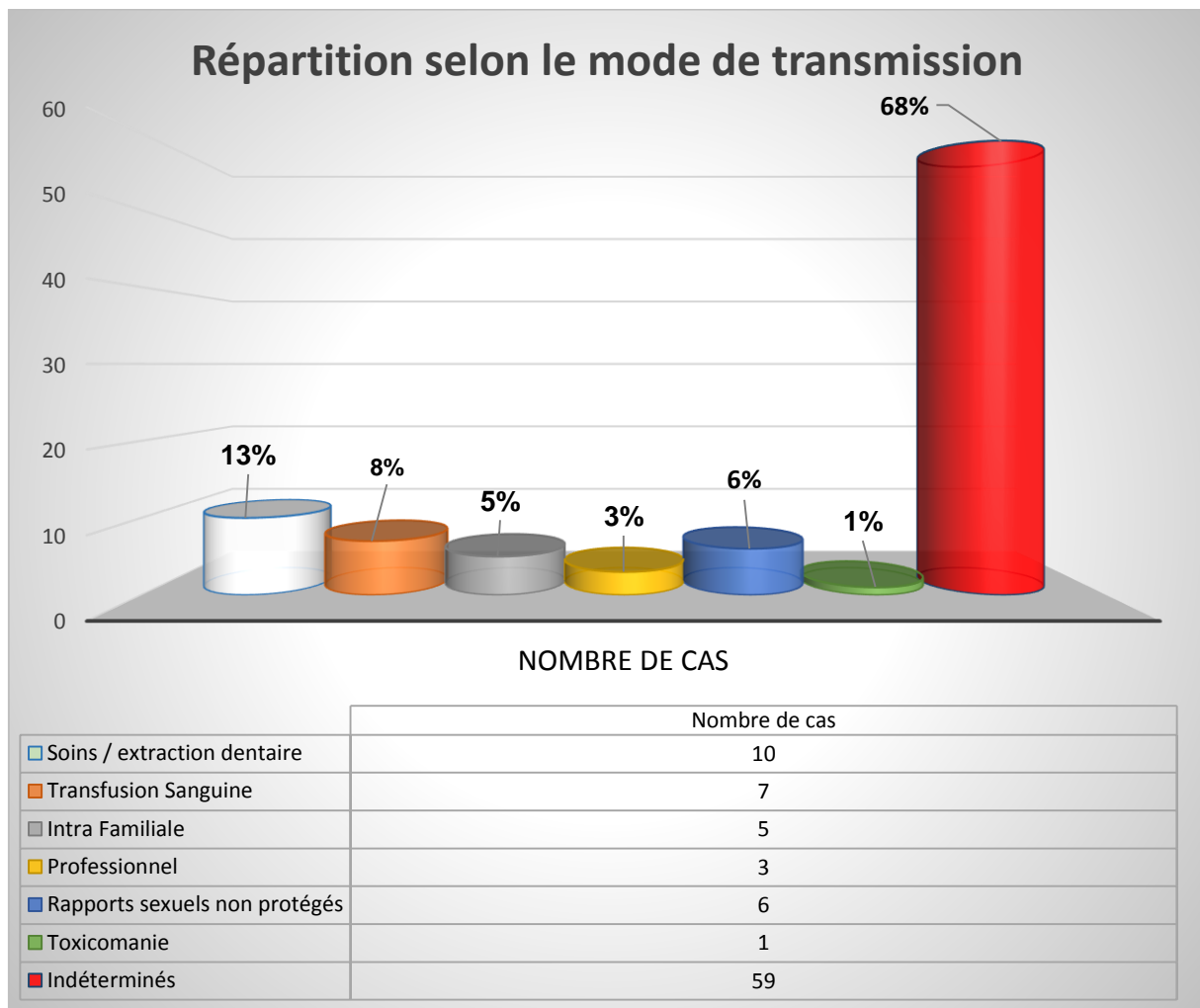
Antécédents	Cas
Médicaux	9
Chirurgicaux	11
Pas d'antécédents	71



- On note 18 cas, présentant des antécédents médicaux et/ou chirurgicaux, ce qui représente 22% de l'ensemble des cas.
- 78% des cas étudiés n'ont pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux.

6. Répartition selon le Mode de Transmission :

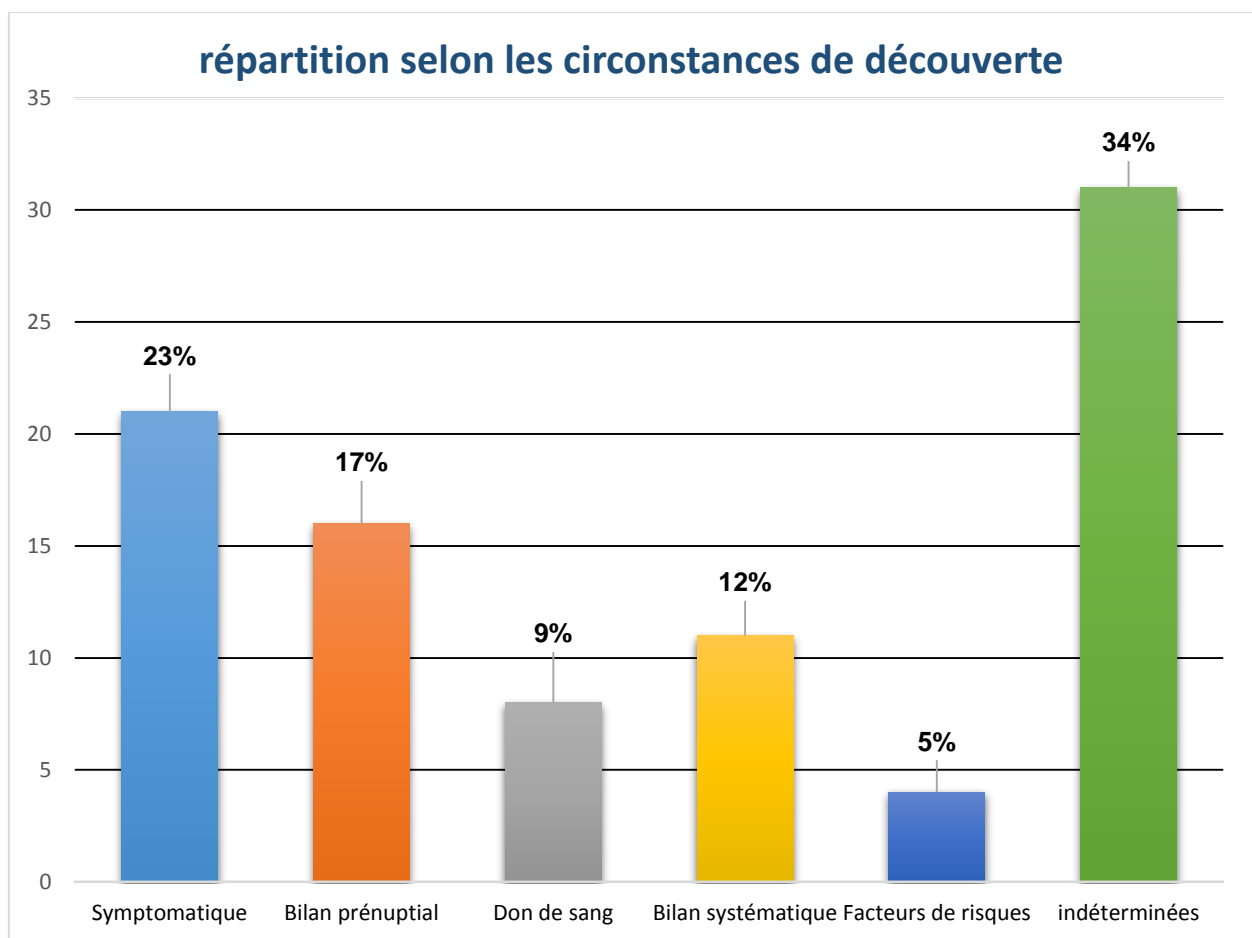
Mode de transmission	Nombre de cas
Soins / extraction dentaire	10
Transfusion Sanguine	7
Intra Familiale	5
Professionnel	3
Rapports sexuels non protégés	6
Toxicomanie	1
Indéterminés	59



- Chez 64% des cas le mode de transmission est indéterminé.
- L'extraction dentaire est le mode de transmission déterminé le plus fréquent ; 13%.

7. Répartition selon les circonstances de découverte :

mode de découverte	nombre de cas
Symptomatique	21
Bilan prénuptial	16
Don de sang	08
Bilan systématique	11
Facteurs de risques	04
Non déterminées	31

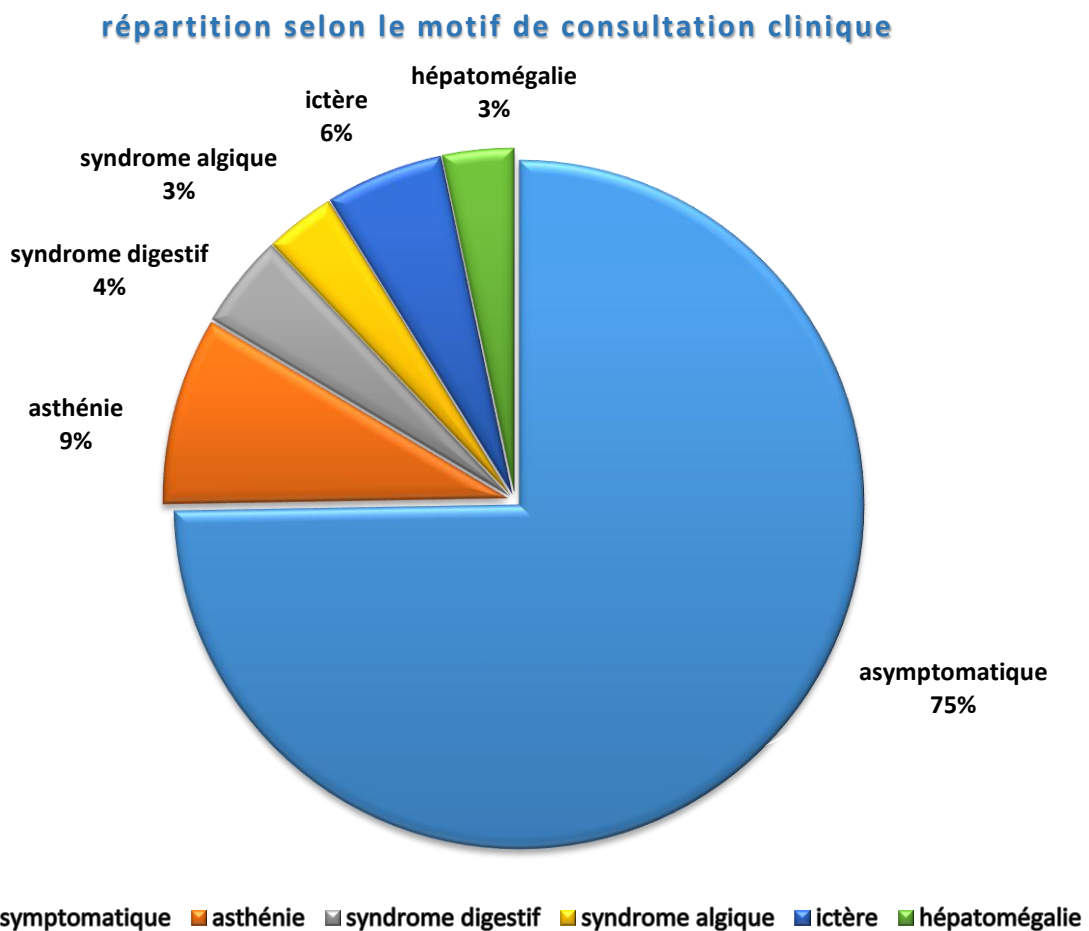


- Chez 34% des cas le mode de découverte est non déterminé,
- Pour 23% des cas, la découverte est faite suite à des symptômes.
- Les bilans effectués (prénuptial, don de sang, systématique) représente ; 38%.
- Vient en dernier les facteurs de risques : 5%

8. Répartition selon le motif de consultation :

A. selon la clinique :

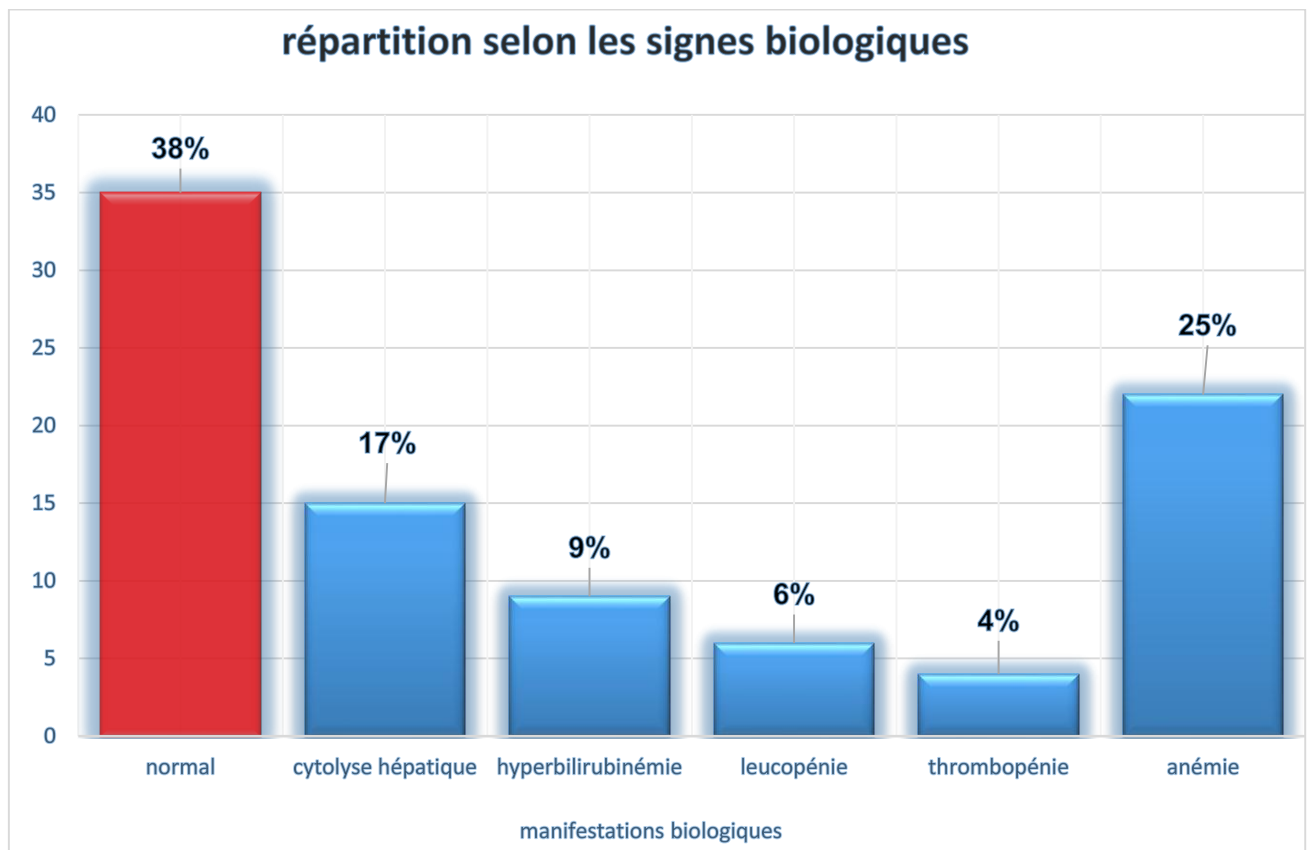
Motif de consultation	Nombre de cas
asymptomatique	68
asthénie	08
syndrome digestif	04
syndrome algique	03
ictère	05
hépatomégalie	03



- L'hépatite virale B reste asymptomatique dans 75% des cas.
- Elle symptotomique dans 25% des cas.
- L'asthénie vient en tête des motifs de consultations avec 9%.

B. selon la Biologie :

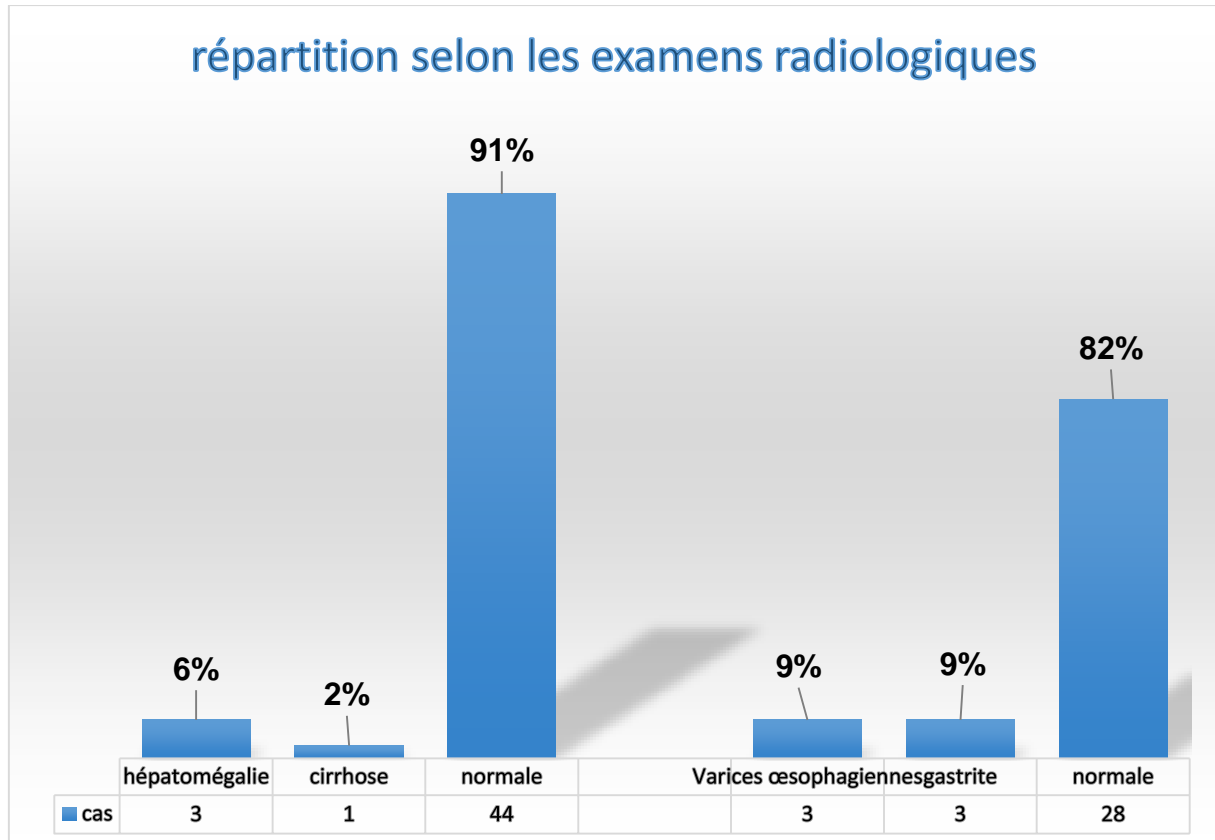
Signes	Nombre de cas
normal	35
cytolyse hépatique	15
hyperbilirubinémie	09
leucopénie	06
thrombopénie	04
anémie	22



- Dans 38% des cas le bilan biologique est normal.
- L'anémie et la cytolyse hépatique sont les signes les plus fréquemment retrouvés.

9. Répartition selon les examens Paracliniques :

examen	anomalies	cas
<i>Echographie Abdomino pelvienne</i>	hépatomégalie	03
	cirrhose	01
	normale	44
<i>Fibroskopie digestive</i>	Varices œsophagiennes	03
	gastrite	03
	normale	28



- Chez 48 patients l'échographie abdomino-pelvienne a mis en évidence 3 cas d'hépatomégalie **6%**, et un cas de cirrhose **2%**. Chez 44 patients (**91%**) l'examen est sans particularités.
- Chez 34 patients, la fibroscopie œsophagienne a mis en évidence ; 3 cas de gastrites (9%), et 3 cas de varices œsophagiennes (9%), 28 patients (82%) ne présentent pas d'anomalies

10. Répartition selon le profil sérologique :

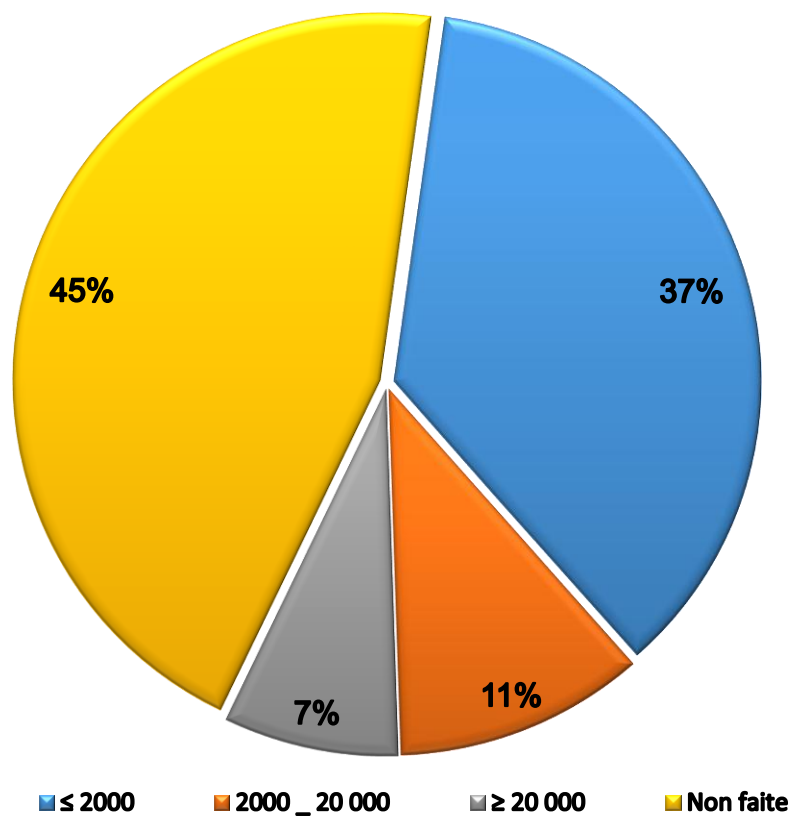
marqueurs sérologique	nombre de cas
Ag HBs +	91
Ac HBs -	91
Ac HBc +	52
Ag HBe +	5
Ag HBe -	86
Ac HBe +	48
Ac HBe -	43

- Tous les 91 cas (100%) étudiés présentent un Ag HBs (+) Positif et absence des Ac anti HBs.
- Les porteurs inactifs du VHB représentent 95% de nos patients.
- 5 patients (5%) présente une hépatite B virale chronique active Ag HBe Positif.

11. Répartition selon la Charge Virale :

charge virale	nombre de cas
≤ 2000	33
2000 _ 20 000	10
≥ 20 000	07
Non faite	41

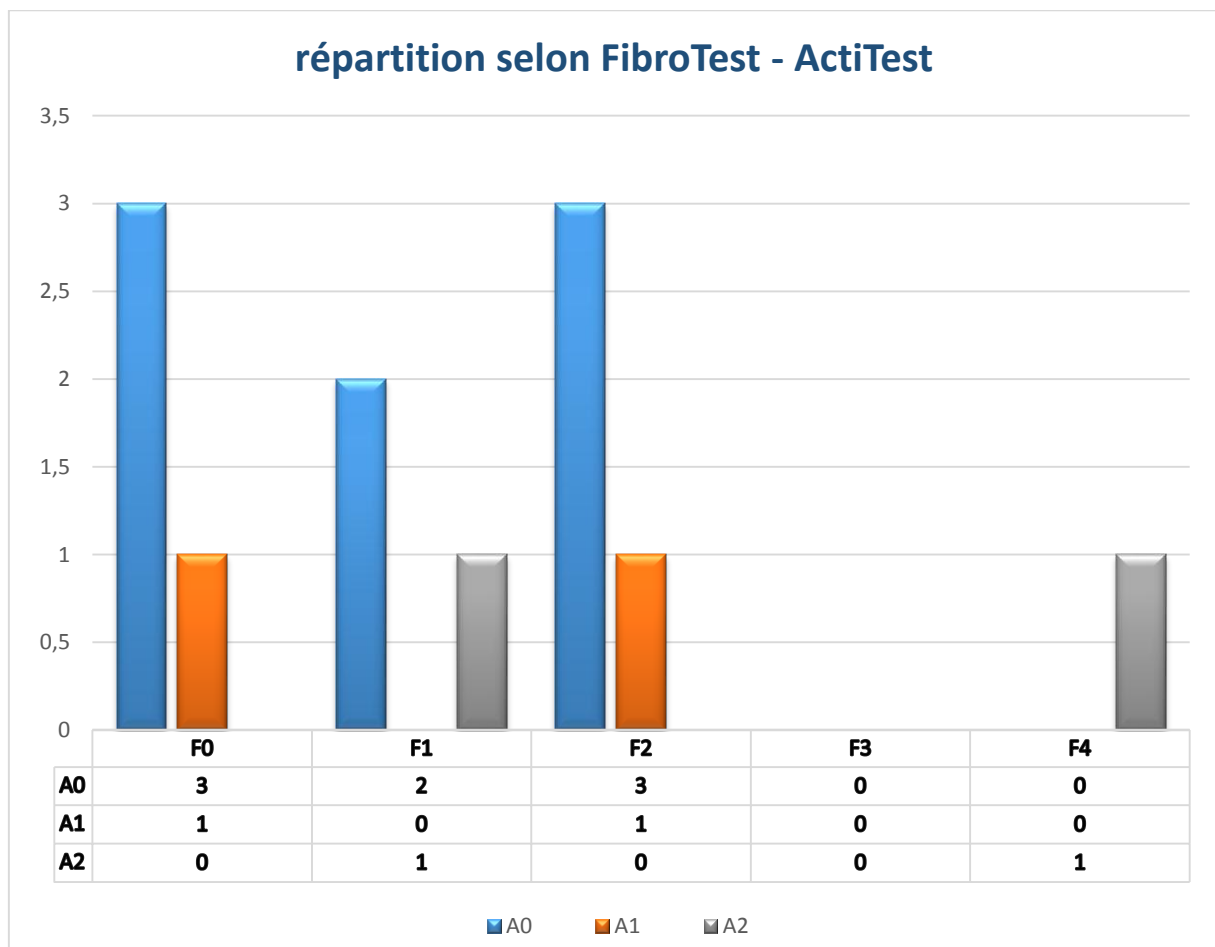
répartition selon la charge virale



- 33 patients (**37%**) ont une charge virale inférieure ou égale à 2000 UI/ml avant le début du traitement.
- 41 patients (**45%**) n'ont pas quantifié la charge virale.

12. Répartition selon FibroTest - ActiTest :

	A0	A1	A2
F0	3	1	0
F1	2	0	1
F2	3	1	0
F3	0	0	0
F4	0	0	1



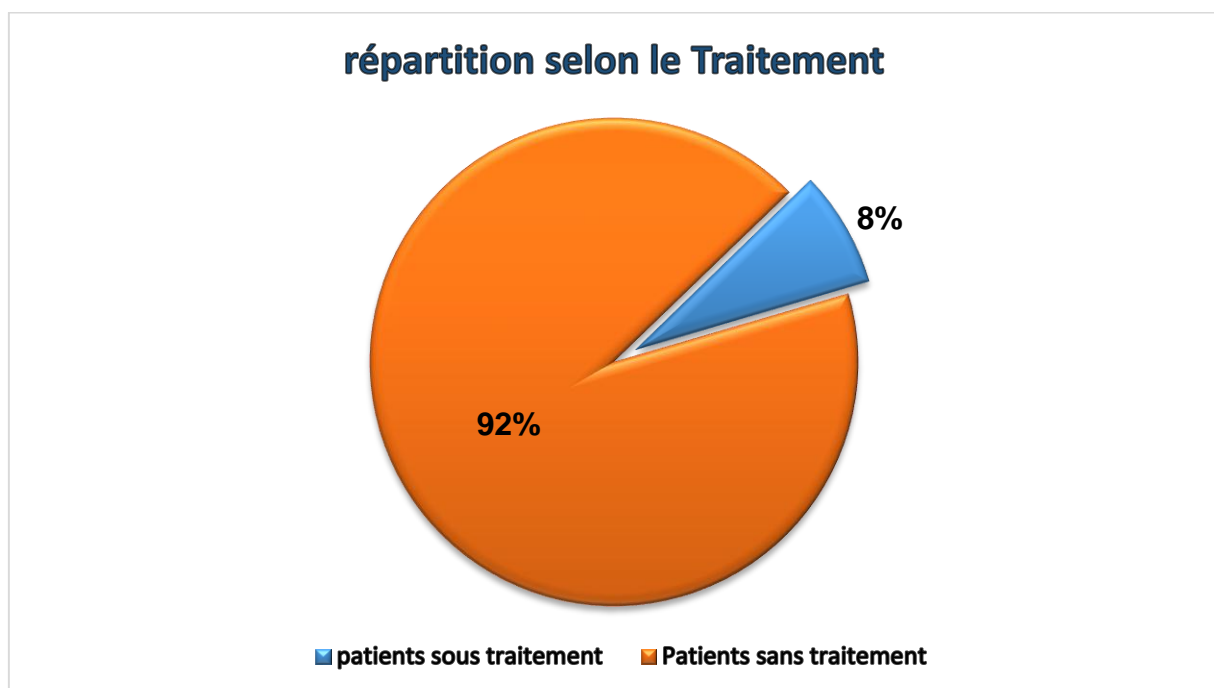
- ✓ Cet examen a été réalisé chez 20 patients.
- ✓ Chez 3 patients le score est A0 F0 : pas d'activité, pas de fibrose.
- ✓ Chez 5 patients le score est A0 F1-F2 : pas d'activité, fibrose portale et périportale.
- ✓ 1 patient A1 F0 : activité minimale, fibrose portale et périportale.
- ✓ 1 patient A1 F2 : activité minimale, fibrose avec de rares septa.
- ✓ 1 patient A2 F4 : activité modérée, cirrhose.

13. Répartition selon La Ponction Biopsie Hépatique (PBH) :

	nombre de cas
A0 F0	1
A0 F1	1
A0 F2	1
A1 F0	1
A1 F1	1
A1 F2	1
A2 F4	1

14. Répartition selon le traitement :

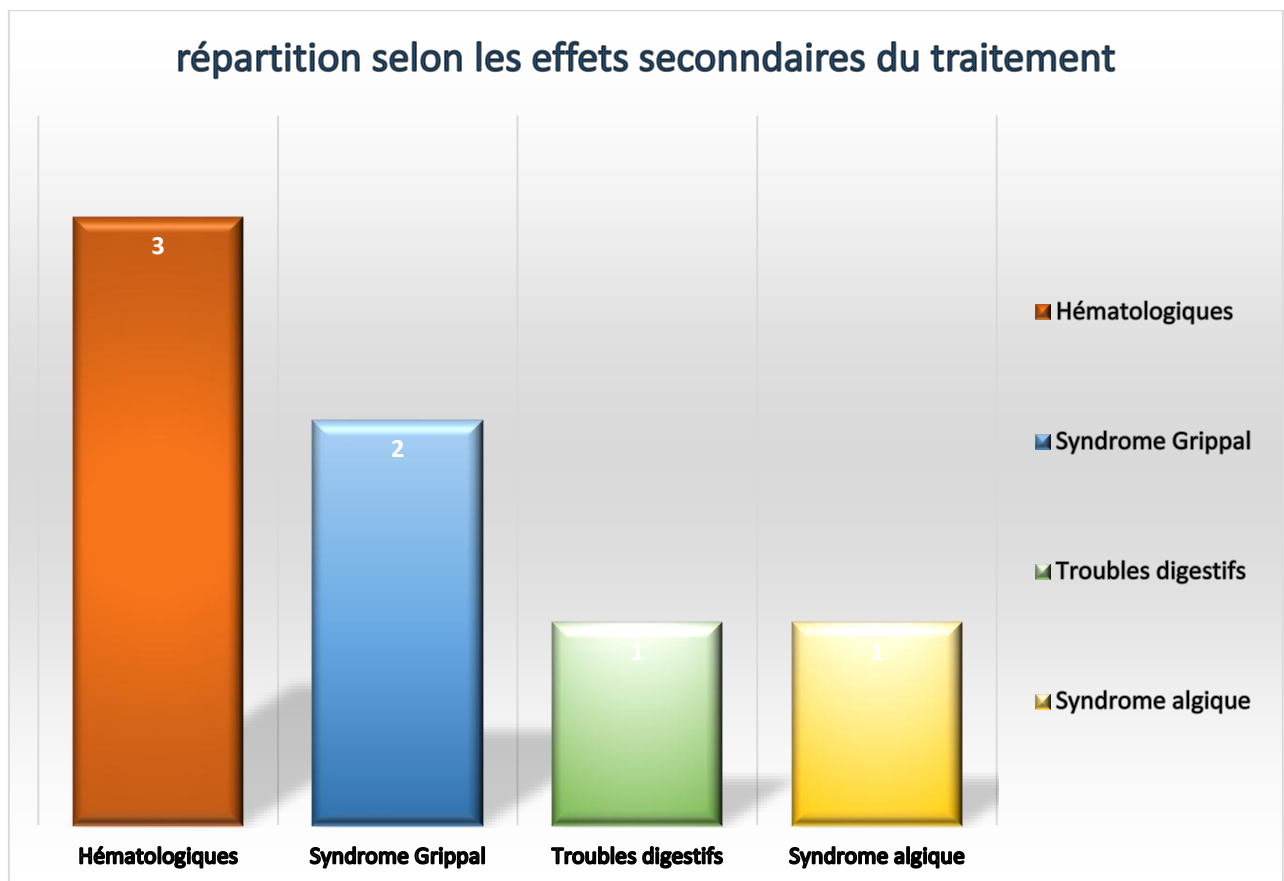
	Nombre de cas
patients sous traitement	07
Patients sans traitement	84



- 7 patients (8%) des patients sont traités : 2 patients sont sous Pégasys et 4 patients sont sous Entécavir.
- 84 patients (92%) ne sont pas sous traitement.

15. Répartition selon les effets secondaires due au traitement :

Effets secondaires	Nombre de cas
Hématologiques	3
Syndrome Grippale	2
Troubles digestifs	1
Syndrome algique	1



- 42% des patients présente des effets secondaires hématologiques.
- 25% des patients présentent un syndrome grippal.
- Les troubles digestifs et le syndrome algique viennent en dernier.

16. Répartition selon l'évolution des patients traités :

A. Evolution clinique :

- Cliniquement, 7 patients ont bien répondu au traitement et ont une évolution favorable.

B. Evolution selon la charge virale de contrôle :

	3 mois	6 mois	6 mois après arrêt du traitement	totale
Indélectable	5	6	2	6
En cours	0	1	1	1

- Tous les patients répondent au traitement.
- Chez 06 patients la PCR de contrôle est indélectable à la fin de traitement.
- Chez 1 patient la PCR de contrôle est en cours.

17. Répartition selon l'évolution des patients non traités :

A. Selon la charge virale de contrôle :

	cas
Augmentée	05
Diminuée	12
Non faite	24

B. Selon le bilan biologique :

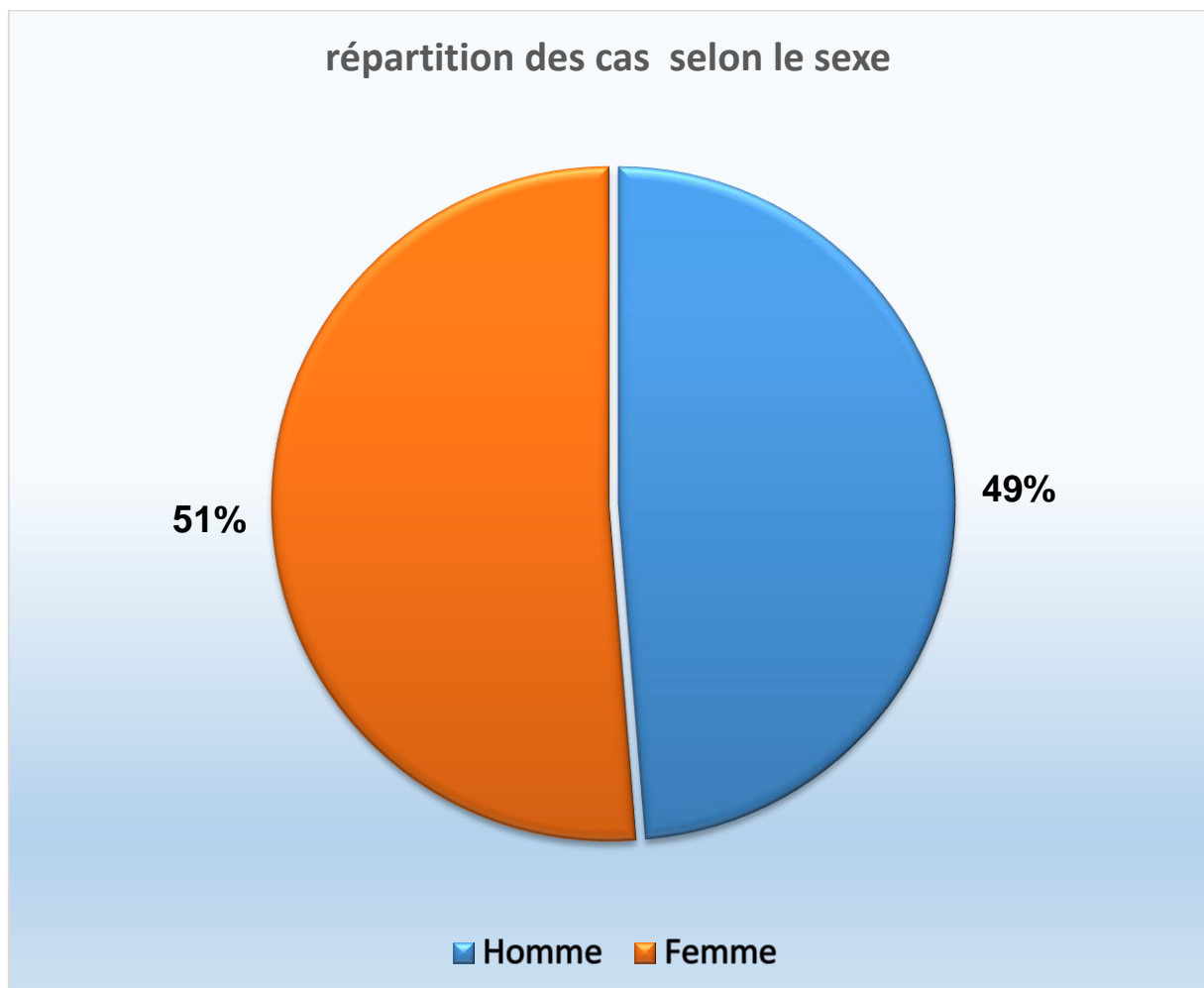
	Transaminases normales	Transaminases perturbées	Bilan non fait
cas	16	11	12

Hépatite Virale C chronique

✚ Nombre de cas étudié : 39

1. Répartition selon le Sexe :

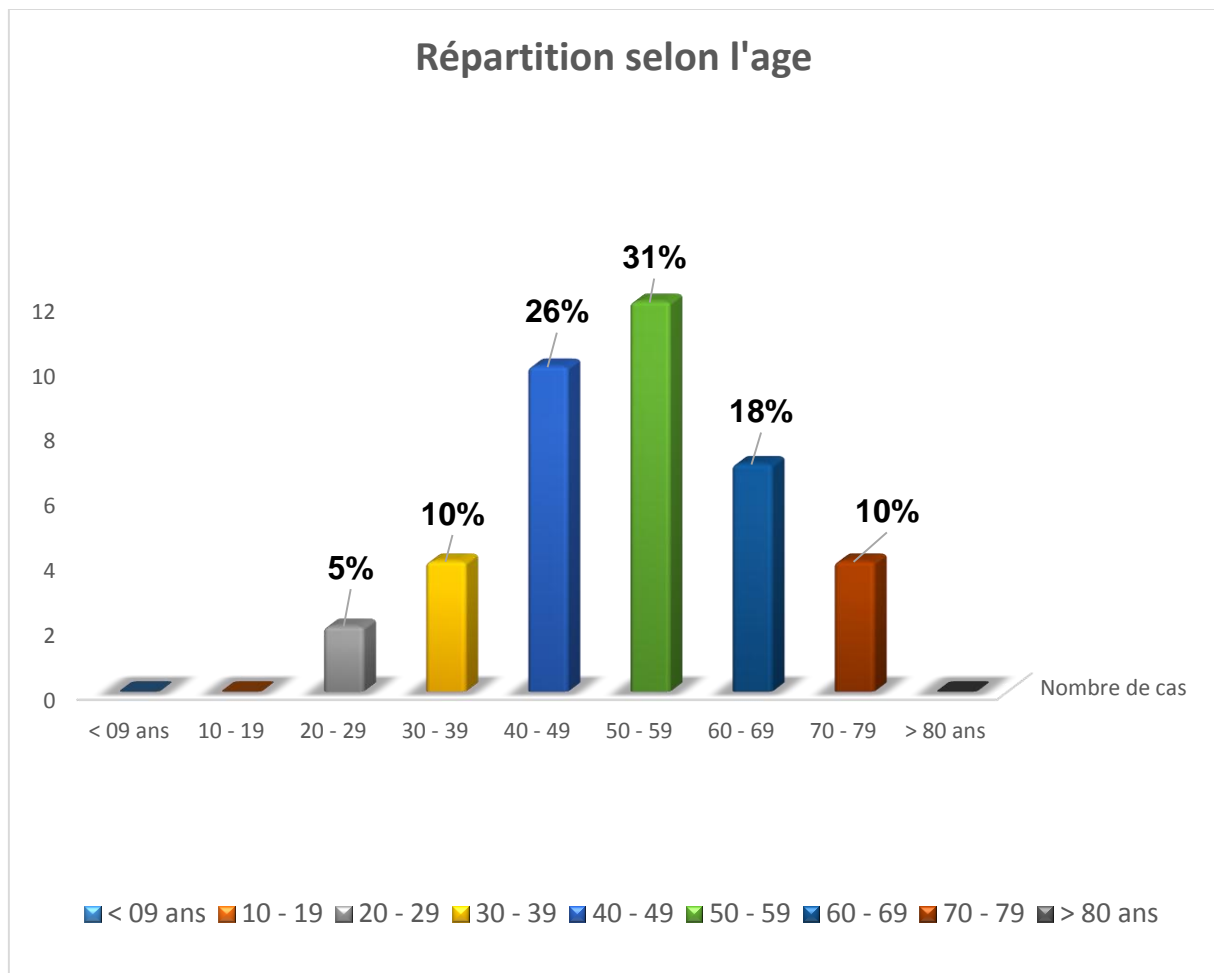
Sexe	Nombre
Homme	19
Femme	20



- La prévalence est légèrement plus élevée chez les patients de sexe féminin.
- Le sexe ratio est de : **1.04**

2. Répartition selon l'Age :

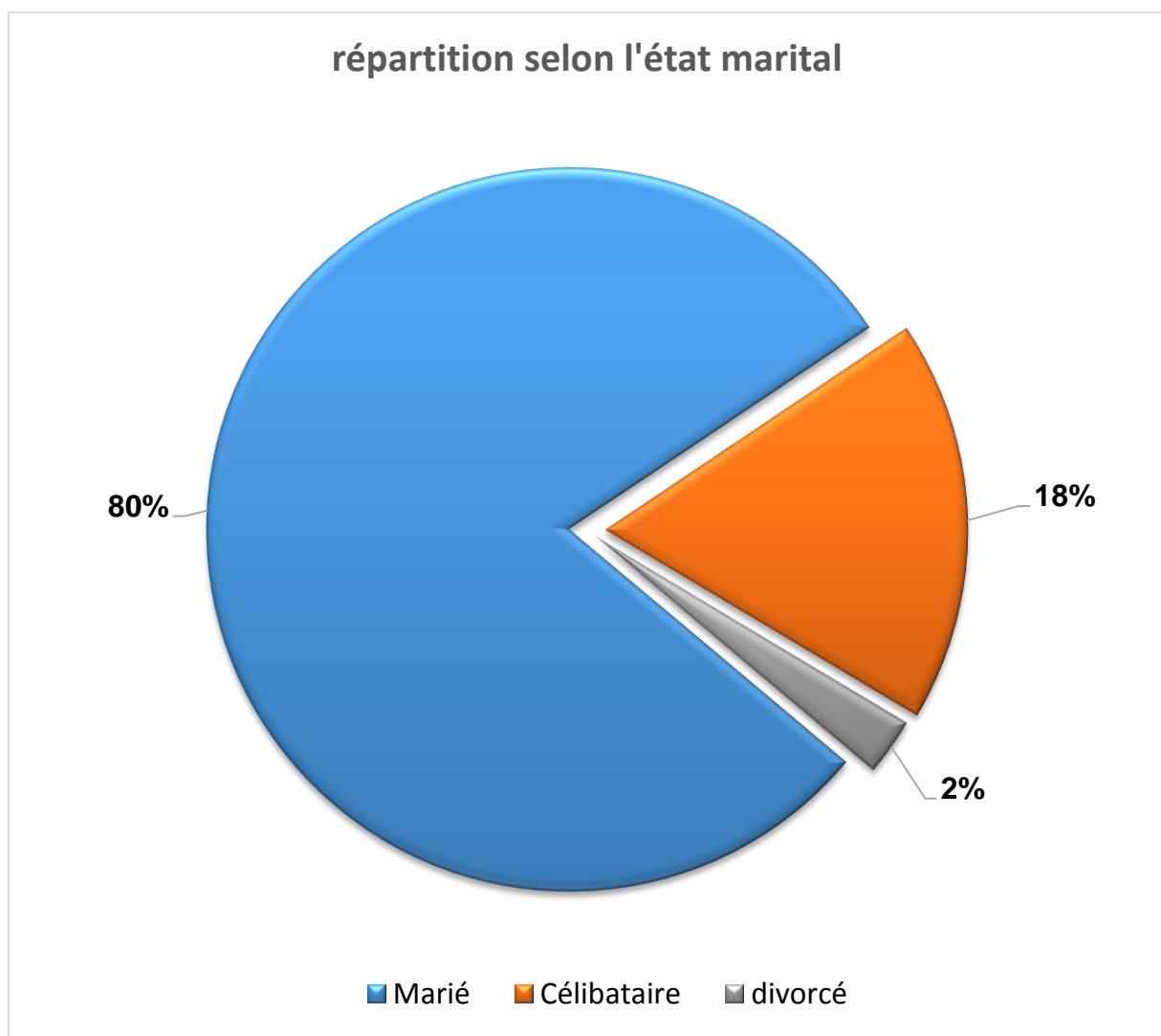
Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas
< 09 ans	0
10 - 19	0
20 - 29	2
30 - 39	4
40 - 49	10
50 - 59	12
60 - 69	7
70 - 79	4
> 80 ans	0



- On note une forte prévalence chez les sujets âgés entre 40 et 69 ans.
- On note un pic d'atteinte virale chez les sujets âgés entre 50 et 59 ans

3. Répartition selon l'état marital :

Mode de vie	Nombre de cas
Marié	31
Célibataire	07
divorcé	1

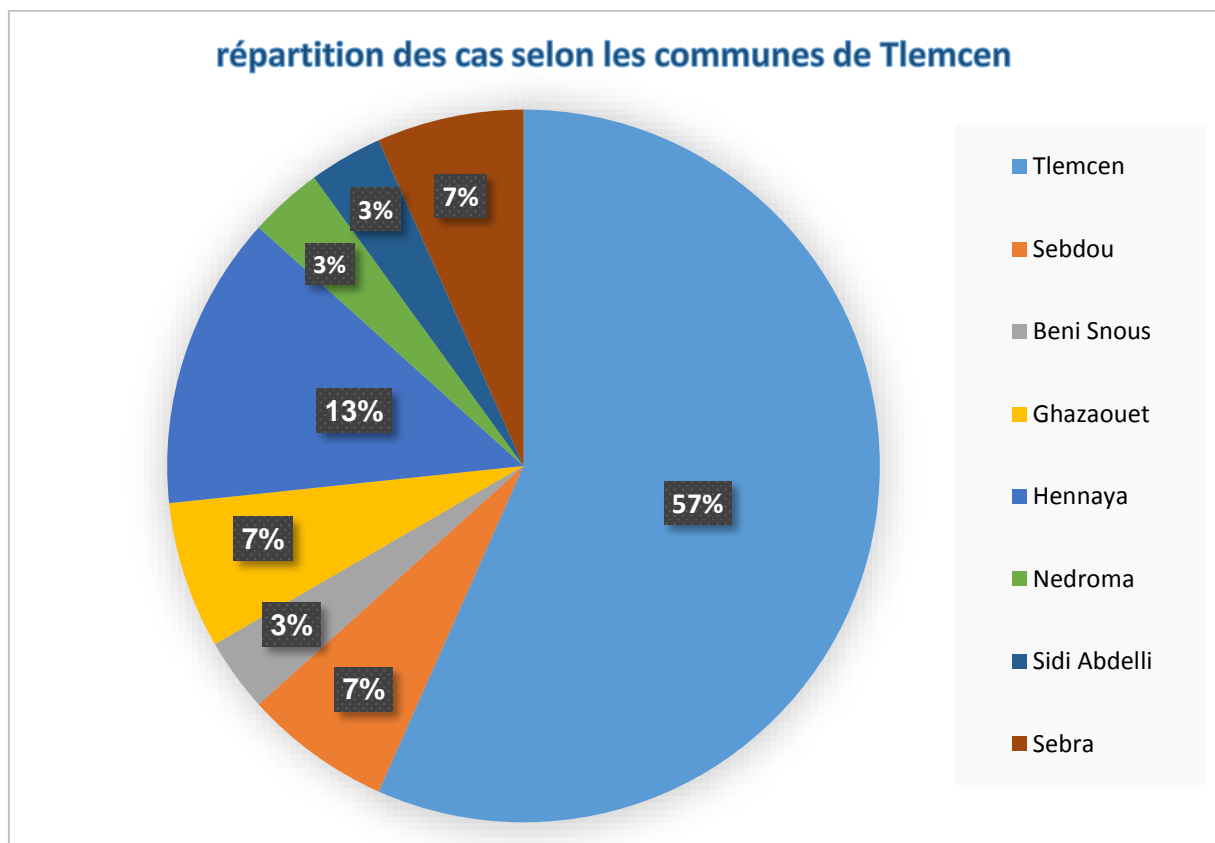


- 80% des cas soit 31 patients sont mariés.
- On note 7 patients célibataires.

4. Répartition selon l'origine :

1) Répartition selon les communes de la wilaya de Tlemcen :

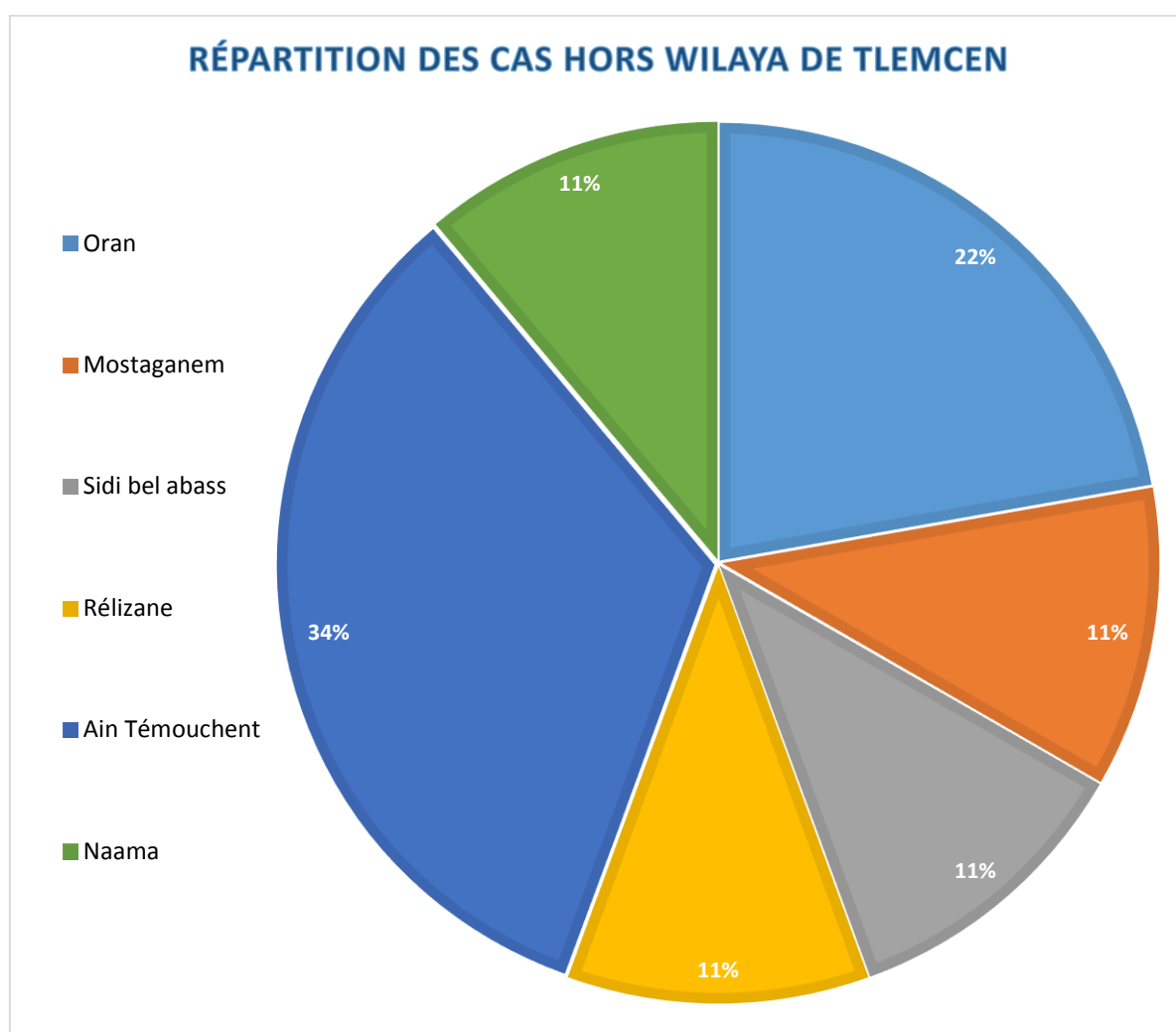
origine	Nombre de cas
Tlemcen	17
Sebdou	2
Beni Snous	1
Ghazaouet	2
Hennaya	4
Nedroma	1
Sidi Abdelli	1
Sebra	2



- Tlemcen centre présente une forte prévalence de l'hépatite chronique virale C avec 57% des cas, soit 17 patients des 30 patients que compte la wilaya.

2) Répartition hors de la wilaya de Tlemcen :

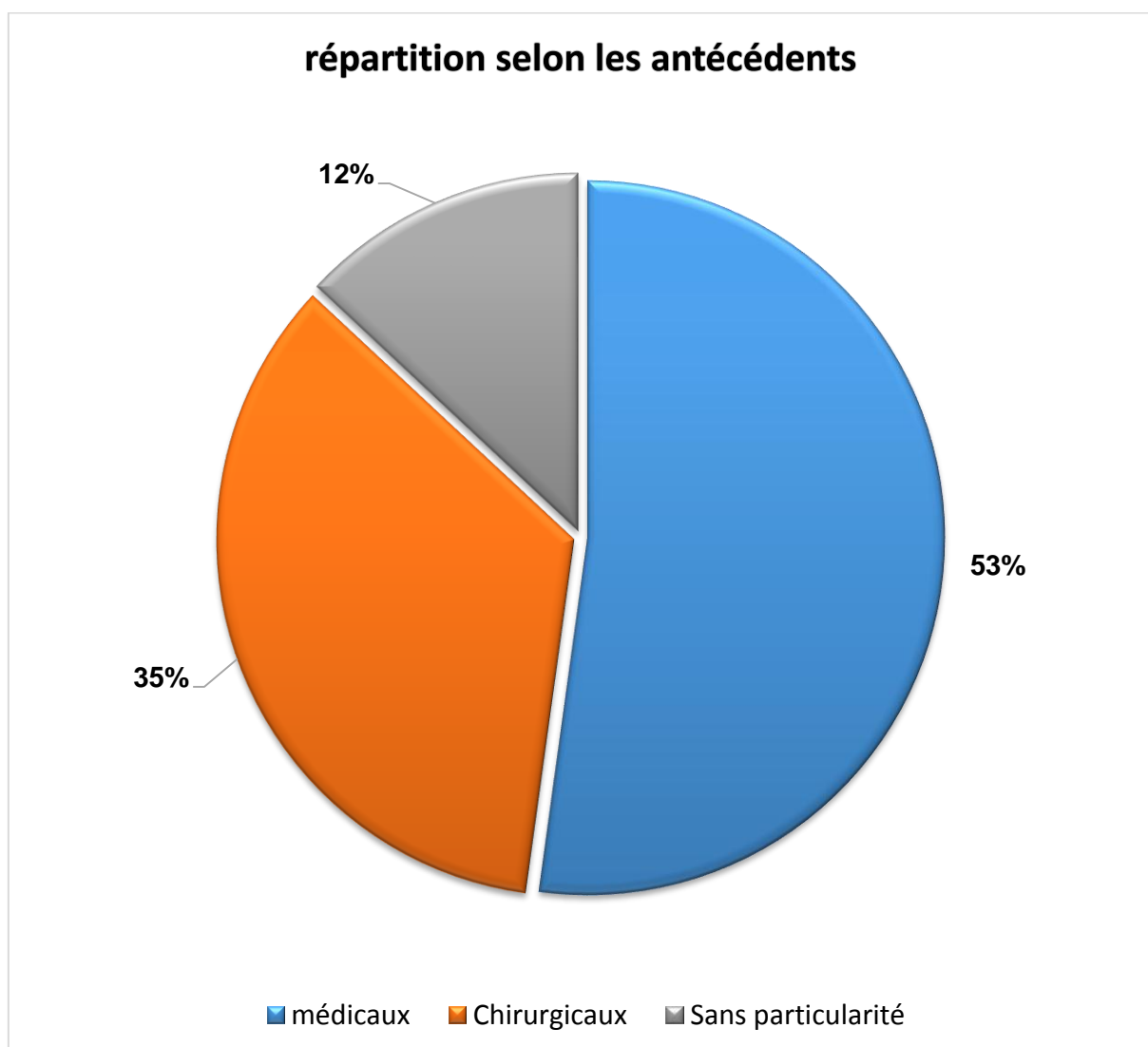
origine	Nombre de cas
Oran	2
Mostaganem	1
Sidi bel abass	1
Rélizane	1
Ain Témouchent	3
Naama	1



➤ On note 9 cas hors de la wilaya de Tlemcen, ce qui représente 23%.

5. Répartition selon les antécédents :

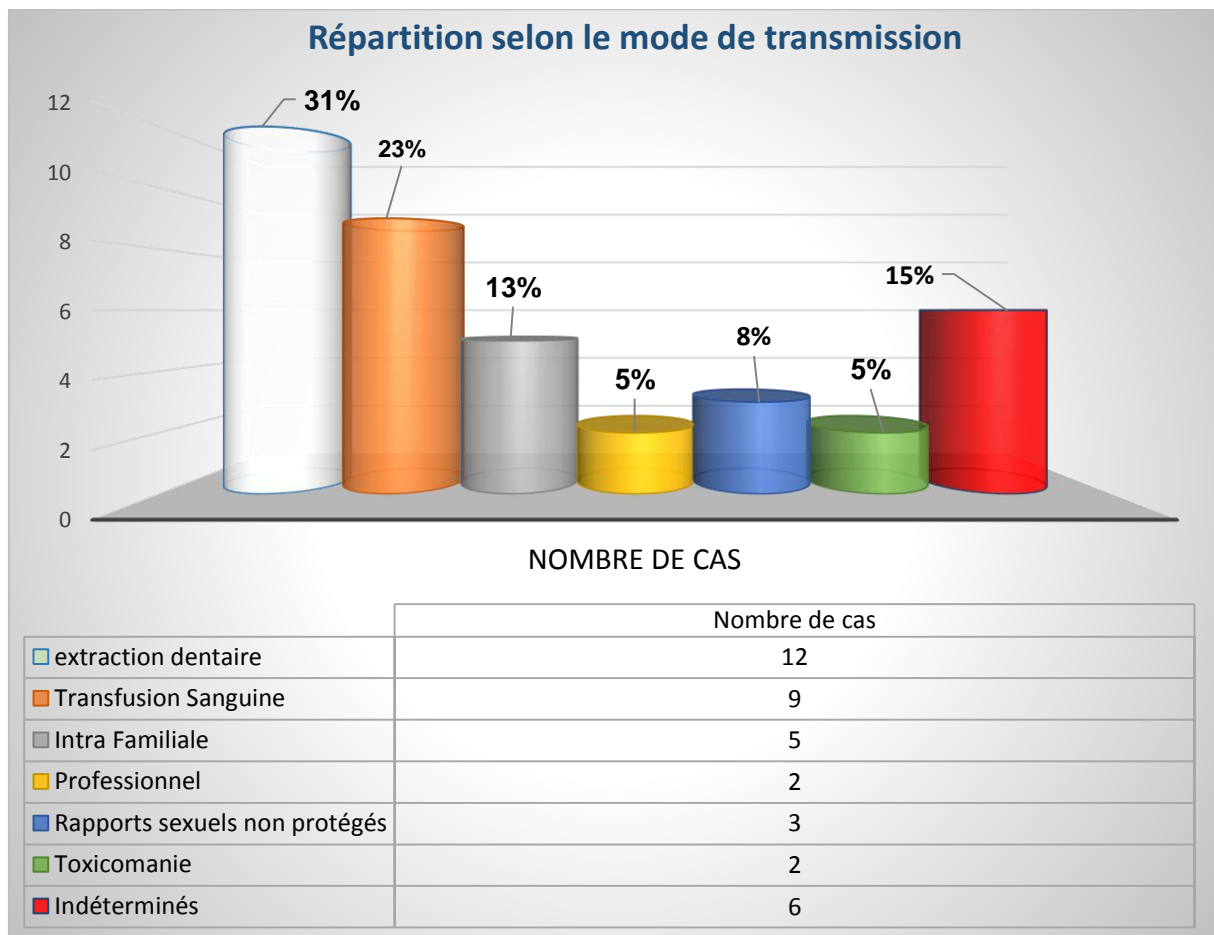
antécédents	Nombre de cas
médicaux	24
Chirurgicaux	16
Sans particularité	06



➤ Les principaux antécédents médicaux sont ; HTA et le diabète.

6. Répartition selon le mode de transmission :

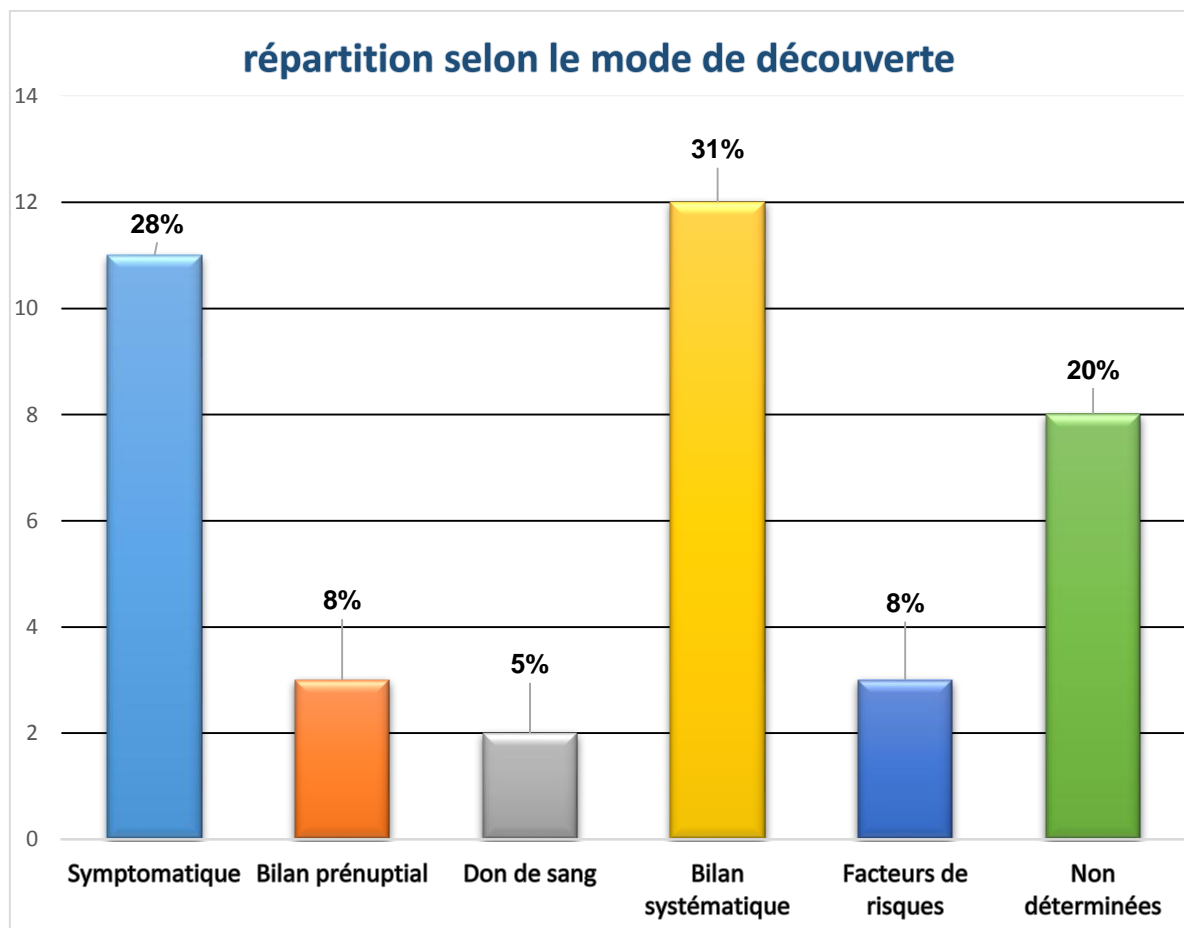
Mode de transmission	Nombre de cas
extraction dentaire	12
Transfusion Sanguine	9
Intra Familiale	5
Professionnel	2
Rapports sexuels non protégés	3
Toxicomanie	2
Indéterminés	6



- L'extraction dentaire est en tête des modes de transmission avec 31% des cas.
- viens ensuite la transfusion sanguine et la contamination entre membres de famille.
- Ces 3 modes représentent 67% des cas étudiés.
- Chez 6 patient 15%, le mode n'a pas pu être déterminé.

7. Répartition selon le mode de découverte :

mode de découverte	nombre de cas
Symptomatique	11
Bilan pré-nuptial	3
Don de sang	2
Bilan systématique	12
Facteurs de risques	3
Non déterminées	8

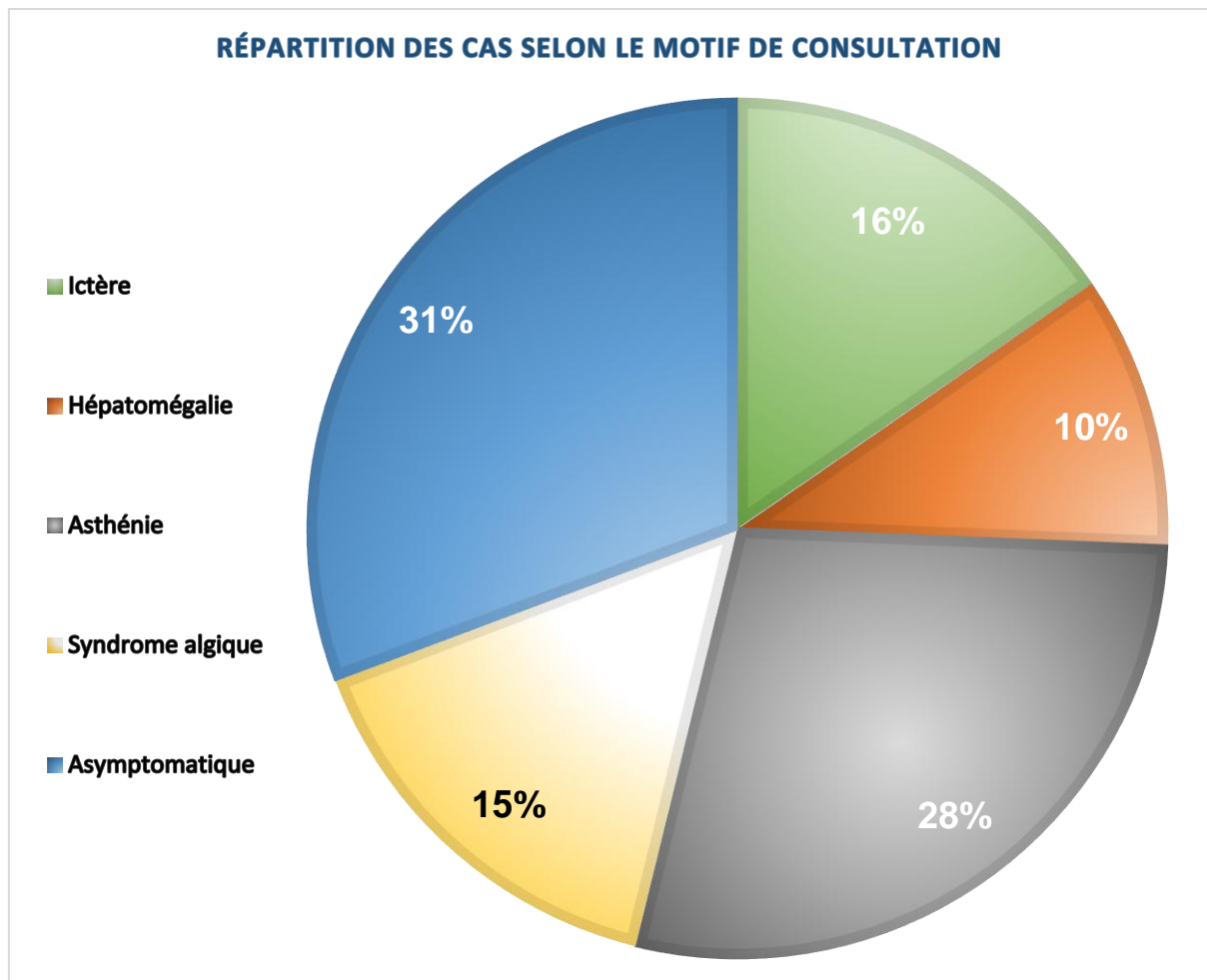


- Chez 12 patients 31%, un bilan systématique a permis la découverte de l'infection virale.
- 11 patients soit 28%, ont présenté une symptomatologie nécessitant un avis spécialisé, ou la réalisation d'un bilan biologique permettant la découverte de l'infection.

8. Répartition selon le motif de consultation :

A. selon la clinique :

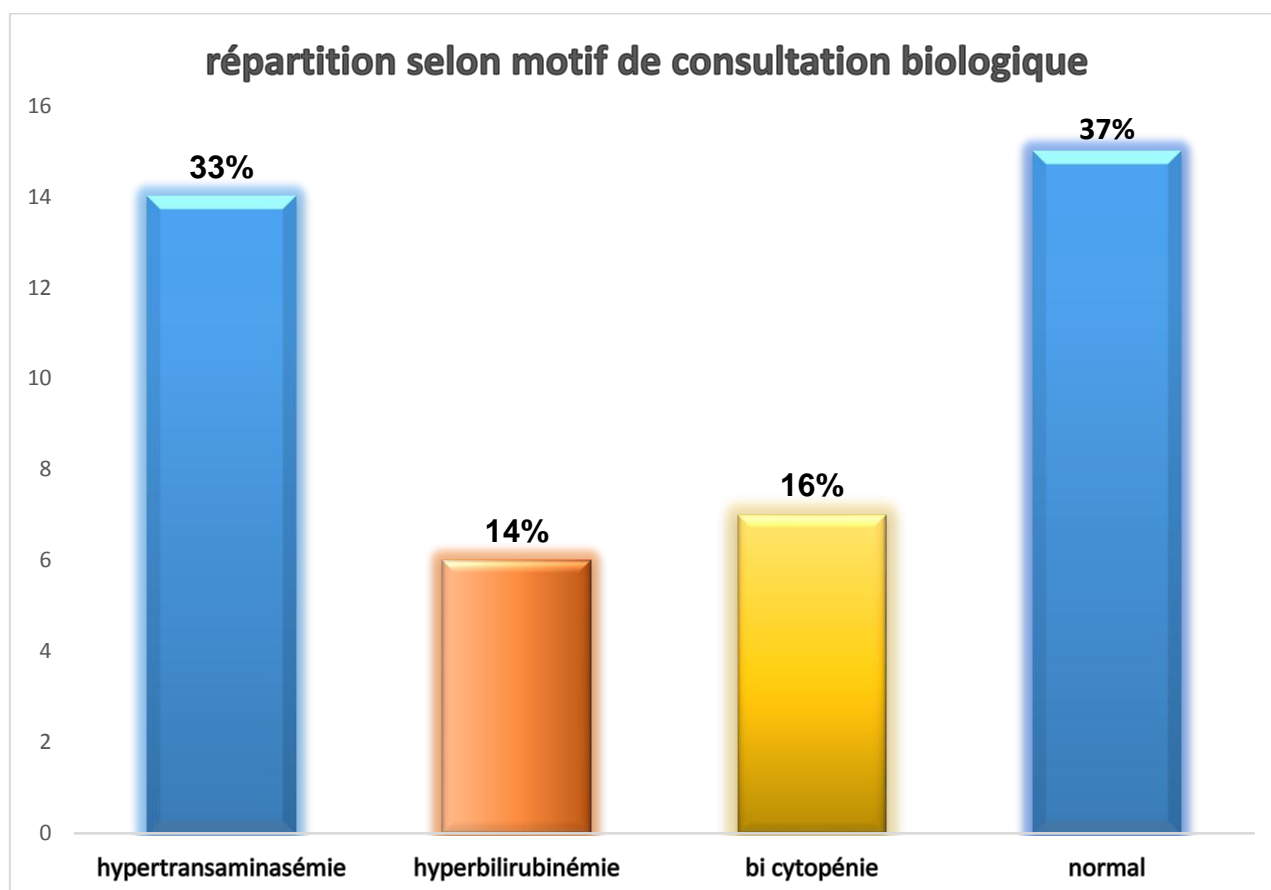
symptômes	Nombre de cas
Ictère	6
Hépatomégalie	4
Asthénie	11
Syndrome algique	6
Asymptomatique	12



- les principaux motifs de consultations sont l'asthénie 28%, et l'ictère 16%.
- Chez 12 patients 31%, l'infection virale est asymptomatique.

B. selon la biologie :

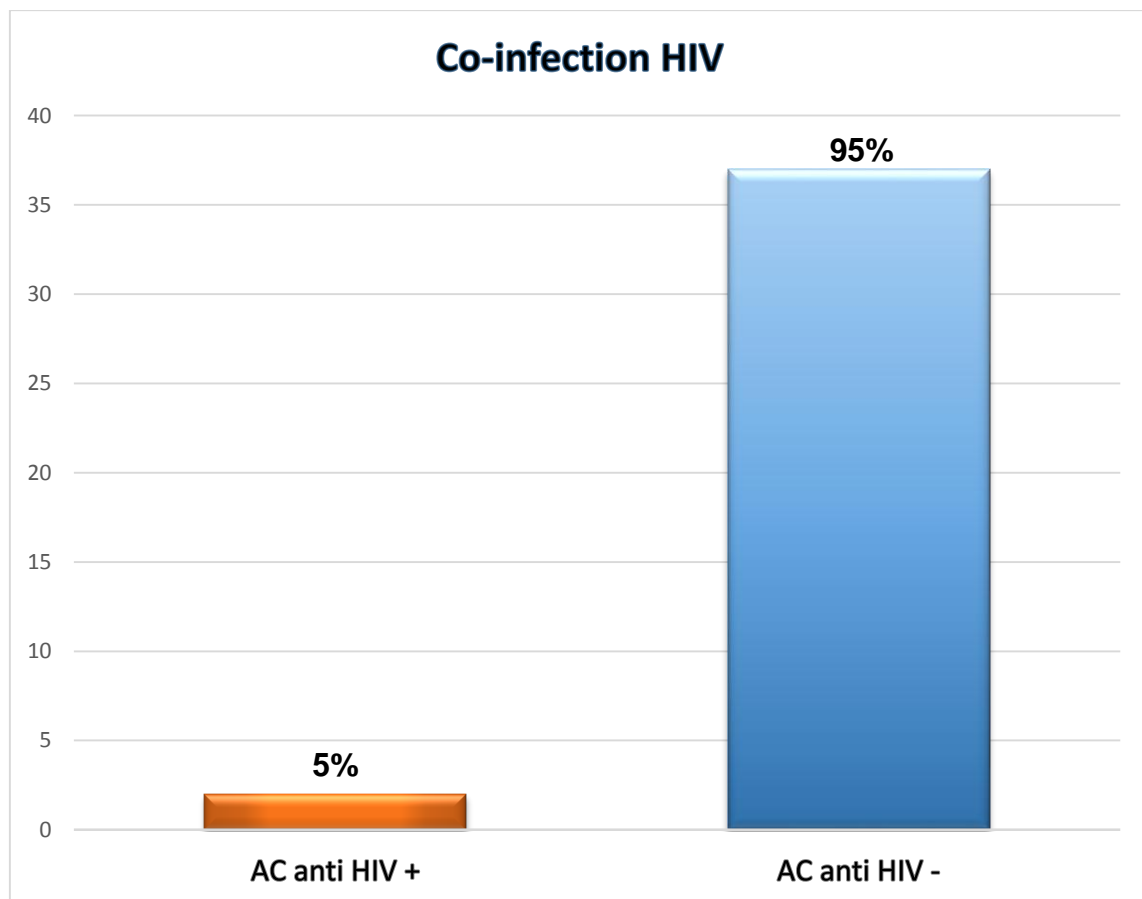
anomalie	Nombre de cas
hypertransaminasémie	14
hyperbilirubinémie	06
bi cytopénie	07
normal	15



- L'hypertransaminasémie vient en tête des motifs de consultations avec 33%.
- La bicytopénie 16%, et l'hyperbilirubinémie 14% sont au second rang des motifs.
- Chez 15 patients 37% des cas, le bilan été normal.

C. Co-Infection HIV :

	HVC +
AC anti HIV +	02
AC anti HIV -	37

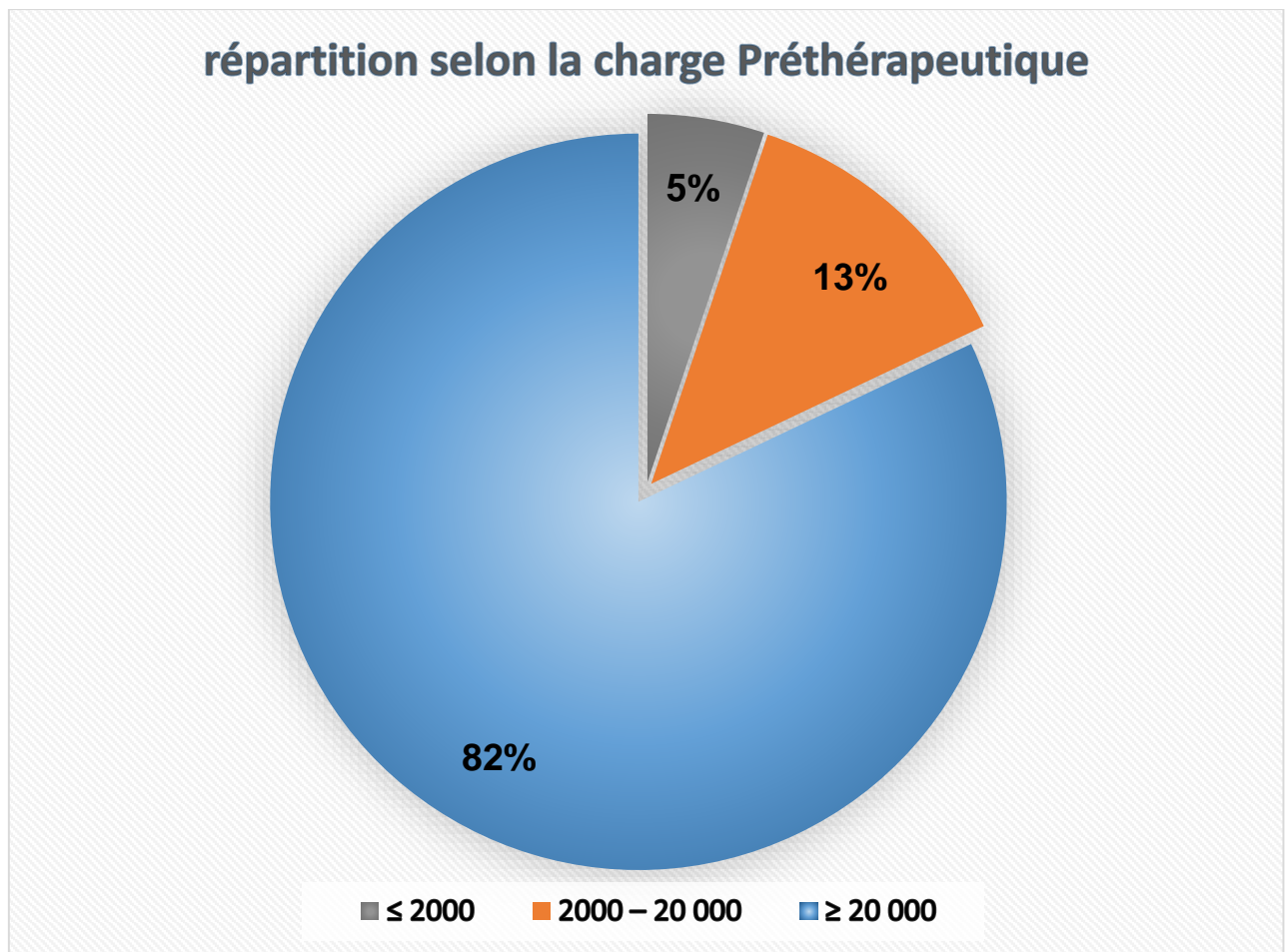


- Seul 2 (5%) patients parmi les 39 patients HVC+, ont une sérologie HIV positive.

9. Répartition selon les examens Para Cliniques :

A. Selon la charge virale avant le début du traitement :

	Nombre de cas
≤ 2000	2
2000 – 20 000	05
$\geq 20\ 000$	32



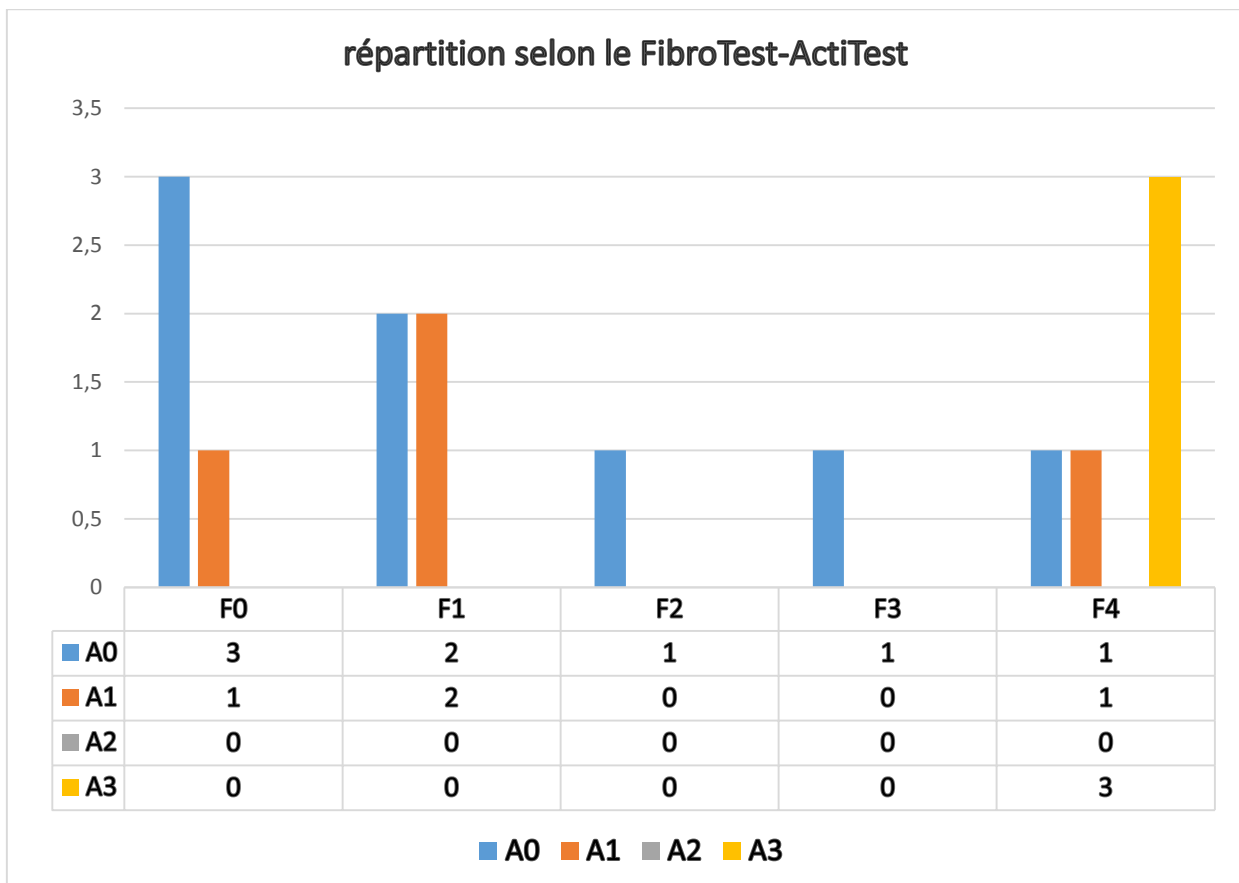
- le bilan préthérapeutique a révélé une charge virale \geq à 20 000 UI/ml chez 32 patients (82%).

B. Selon la ponction biopsie hépatique :

	Nombre de cas
Carcinome hépatocellulaire	1
A0 F0	1
A1 F0	1
A1 F1	1
A2A3 F4	1

C. Selon le FibroTest - ActiTest :

	A0	A1	A2	A3
F0	3	1	0	0
F1	2	2	0	0
F2	1	0	0	0
F3	1	0	0	0
F4	1	1	0	3



D. Selon la radiologie

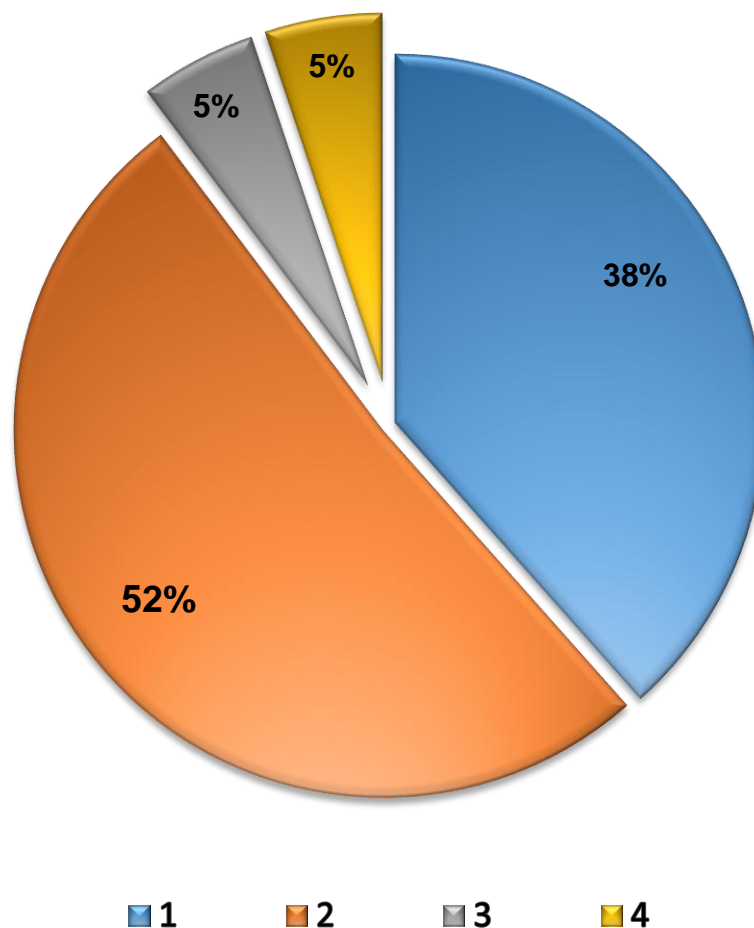
examen	anomalies	cas
<i>Echographie Abdomino pelvienne</i>	hépatomégalie	3
	cirrhose	0
	normale	20
	splénomégalie	1
<i>fibroscopie oeso-gastro- duodénale</i>	Varices œsophagiennes	1
	antrite	2
	normale	8

- L'échographie abdomino-pelvienne a trouvé chez 3 patients une hépatomégalie et dans un cas une splénomégalie. Chez 20 patients, l'examen est sans particularités.
- La fibroscopie oeso-gastro-duodénale a retrouvé chez une patient des Varices œsophagiennes, chez 2 patients une antrite. Chez 8 patients, l'examen est sans particularités.

10. Répartition selon le Génotype :

génotype	nombre de cas
1	15
2	20
3	2
4	2

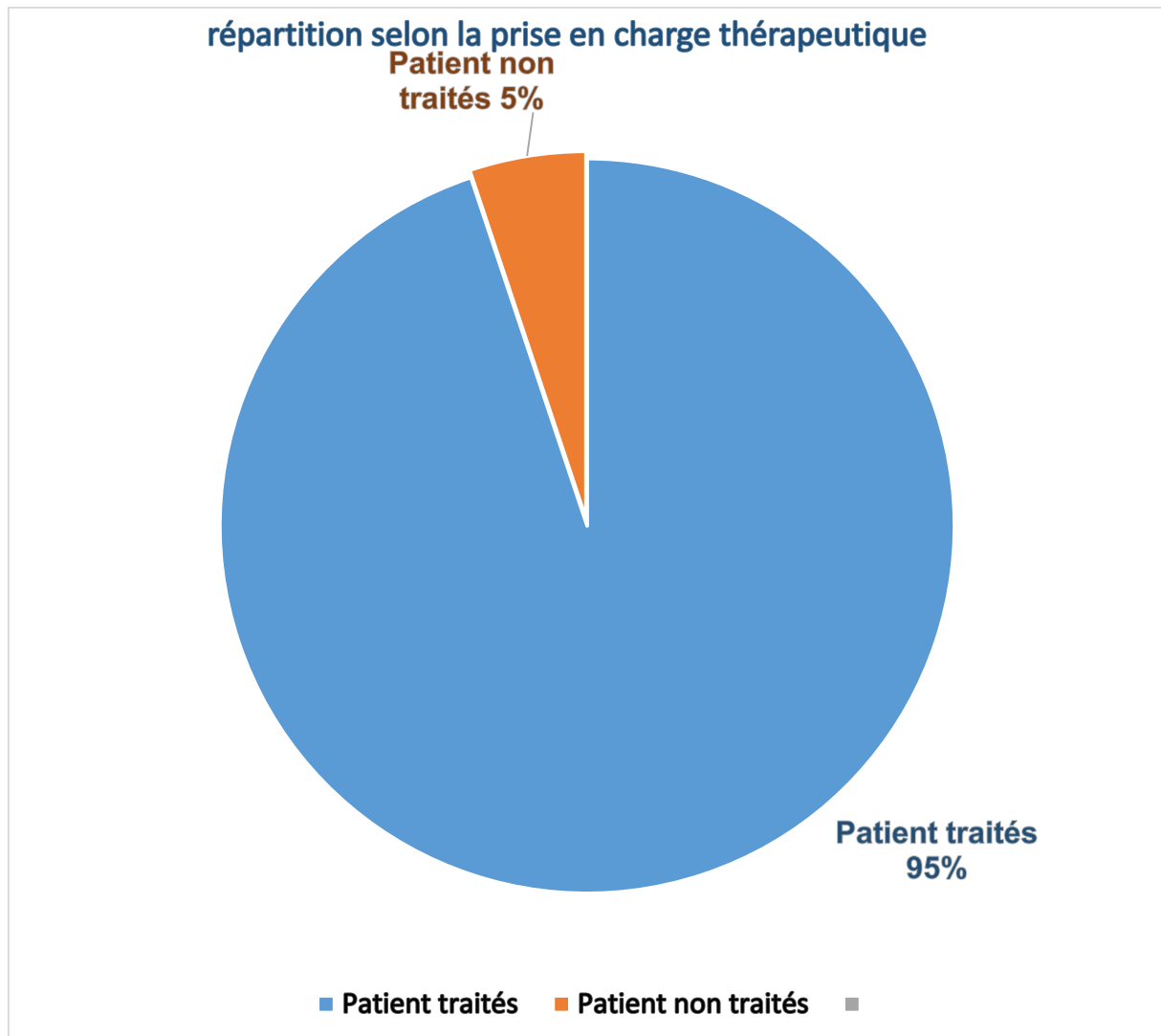
répartition selon le génotype



➤ Le génotype 2 est le plus fréquent (52%).

11. Répartition selon la prise en charge thérapeutique :

	nombre de cas
Patient traités	37
Patient non traités	02

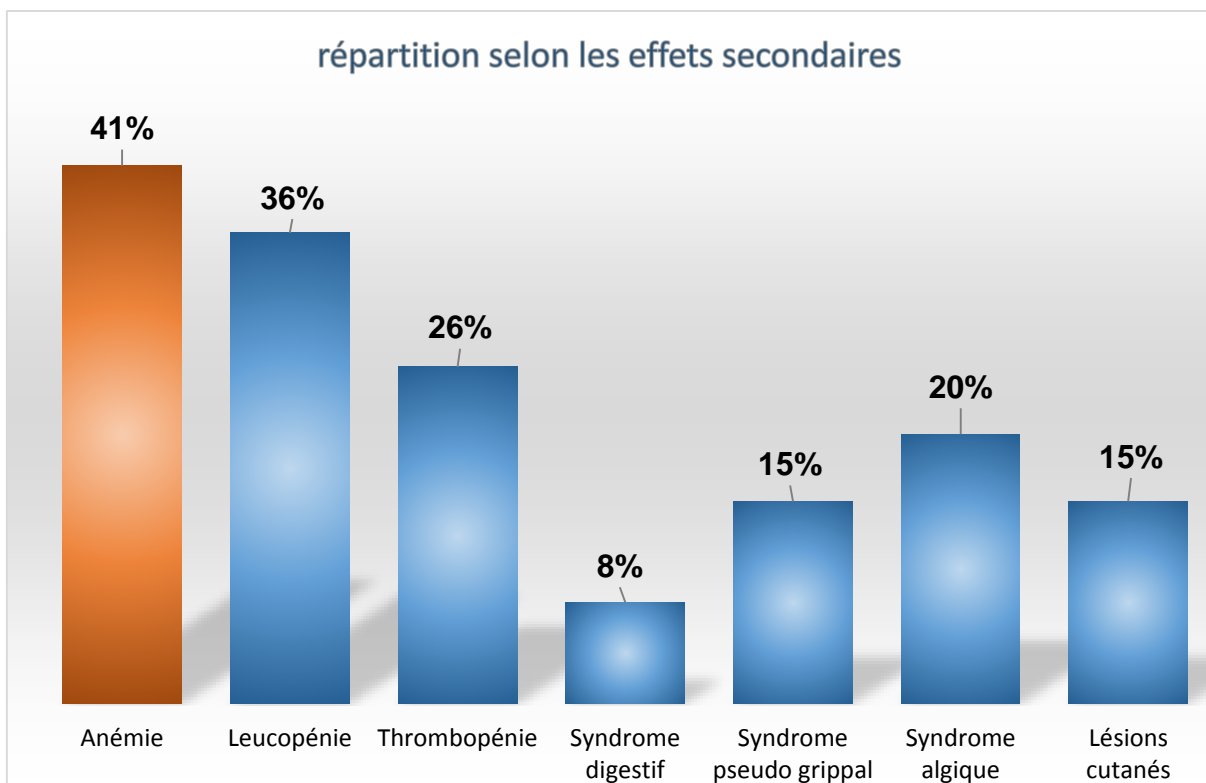


- 37 patients (95%) ont bénéficié d'une prise en charge thérapeutique.

12. Selon l'évolution :

I. Selon les effets secondaires :

Effets secondaires	nombre de cas
Anémie	16
Leucopénie	14
Thrombopénie	10
Syndrome digestif	3
Syndrome pseudo grippal	06
Syndrome algique	08
Lésions cutanés	06

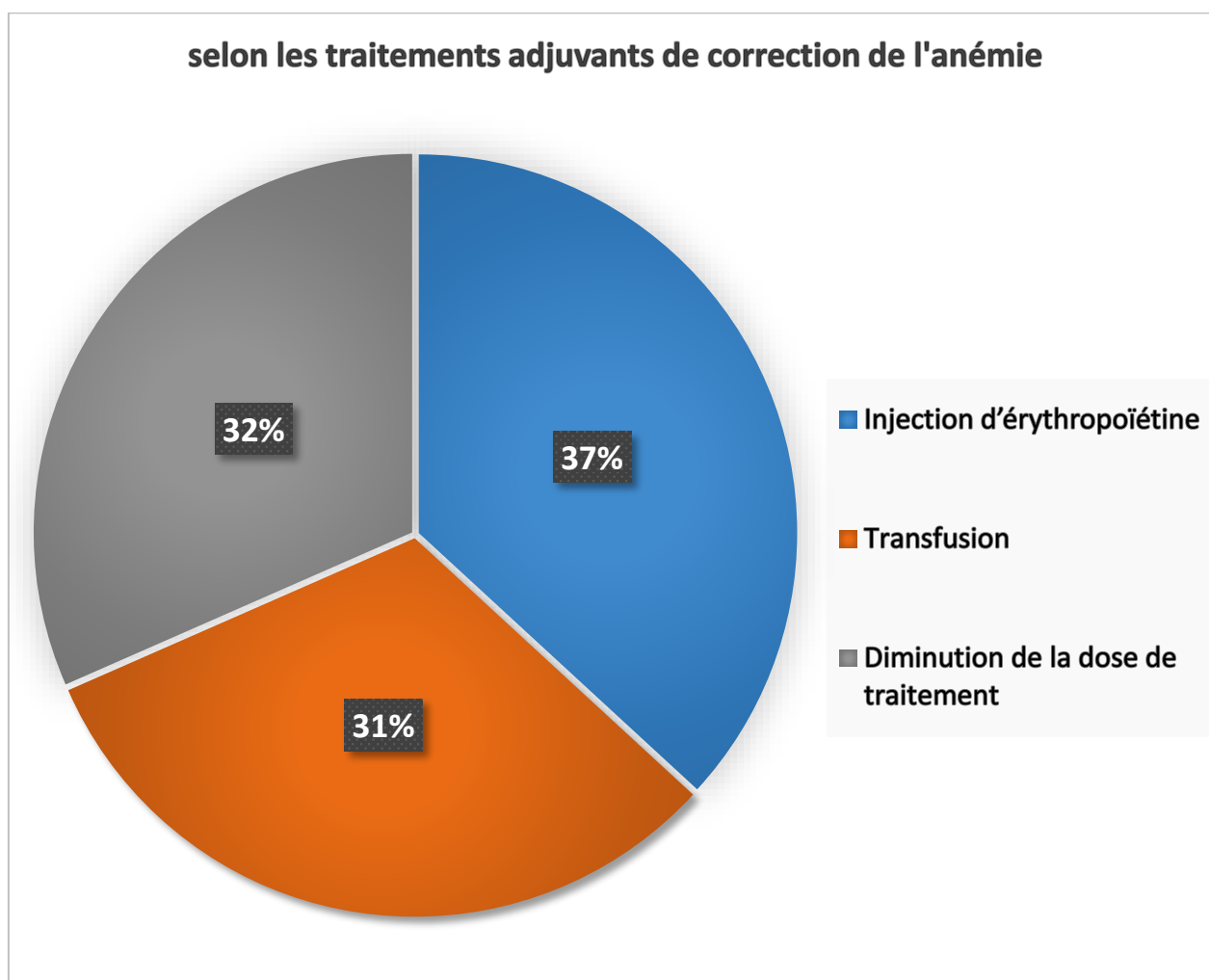


➤ Les effets secondaires sont essentiellement hématologiques :

- Anémie 41%
- leucopénie 36%
- Thrombopénie 26%

II. Selon les traitements adjuvants de correction de l'anémie :

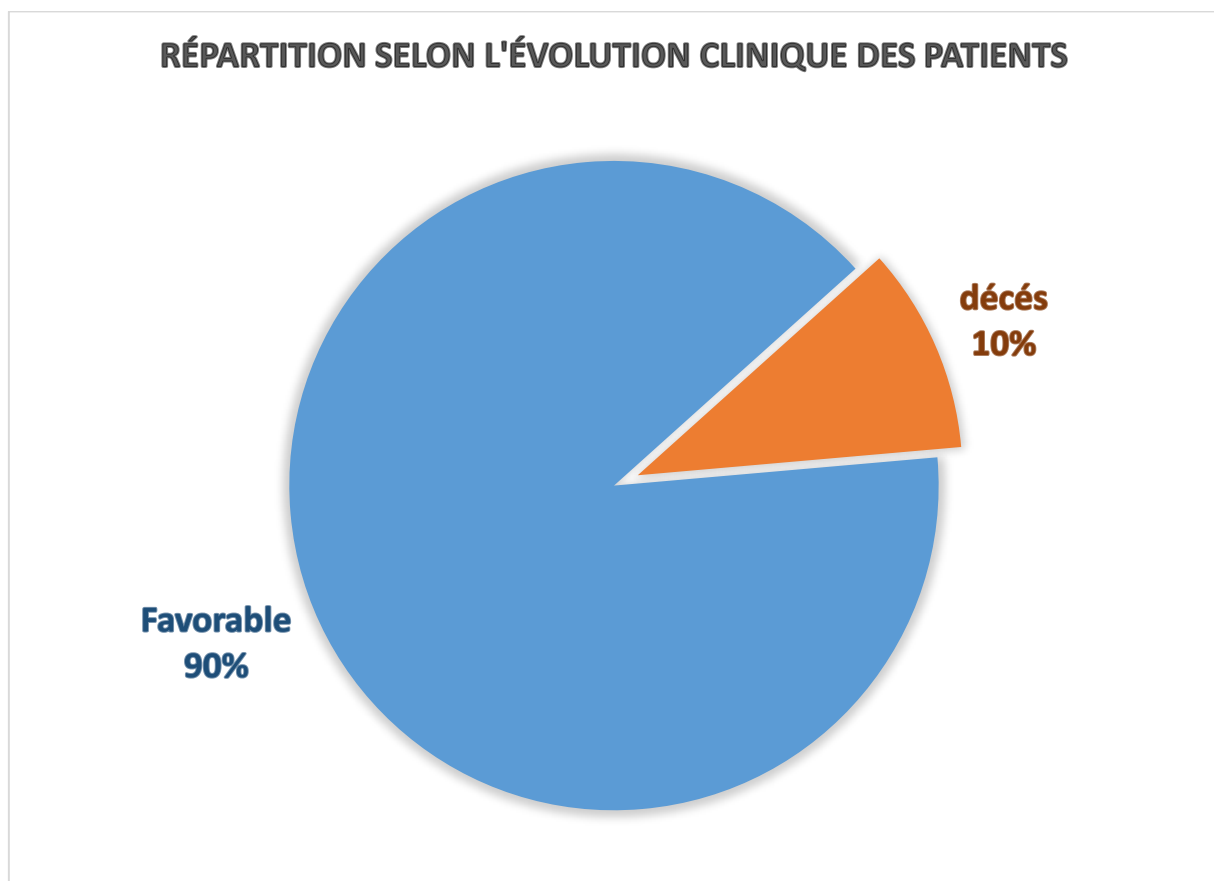
	Nombre de cas
Injection d'érythropoïétine	7
Transfusion	6
Diminution de la dose de traitement	6



- 37% des patients ont bénéficié d'injection d'érythropoïétine en S/C pour la correction de l'anémie
- 31% des patients ont été transfusés pour corriger de l'anémie.
- Chez 32% des patients la dose du traitement a été diminuée.

III. Selon l'évolution clinique :

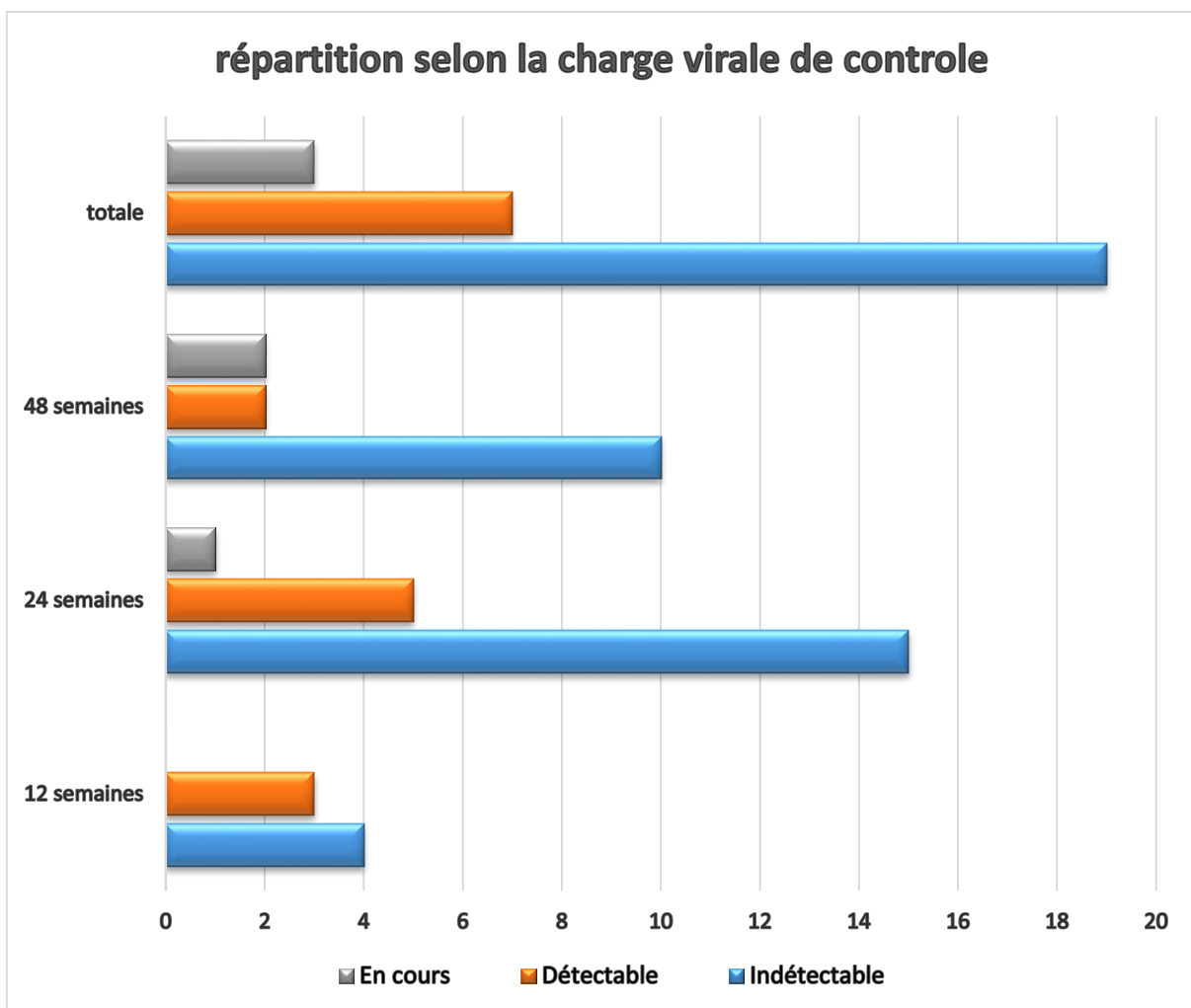
	Nombre de cas
Favorable	35
Décès	04



- 90% des patients ont eu une bonne évolution clinique.
- 4 patients soit 10% sont décédés :
- un patient (dyspnée de repos) au ATCD ; d'HVB en 1978, transplantation rénal en 1981, HTA, dyslipidémie, ostéoporose.
- un patient décédé suite à un arrêt cardiaque inexpliqué.
- un patient décédé non traité suite à un carcinome hépatocellulaire.
- Un patient décédé suite à une hépatite virale C décompensée (cirrhose, CHC)

IV. Selon la charge virale de contrôle :

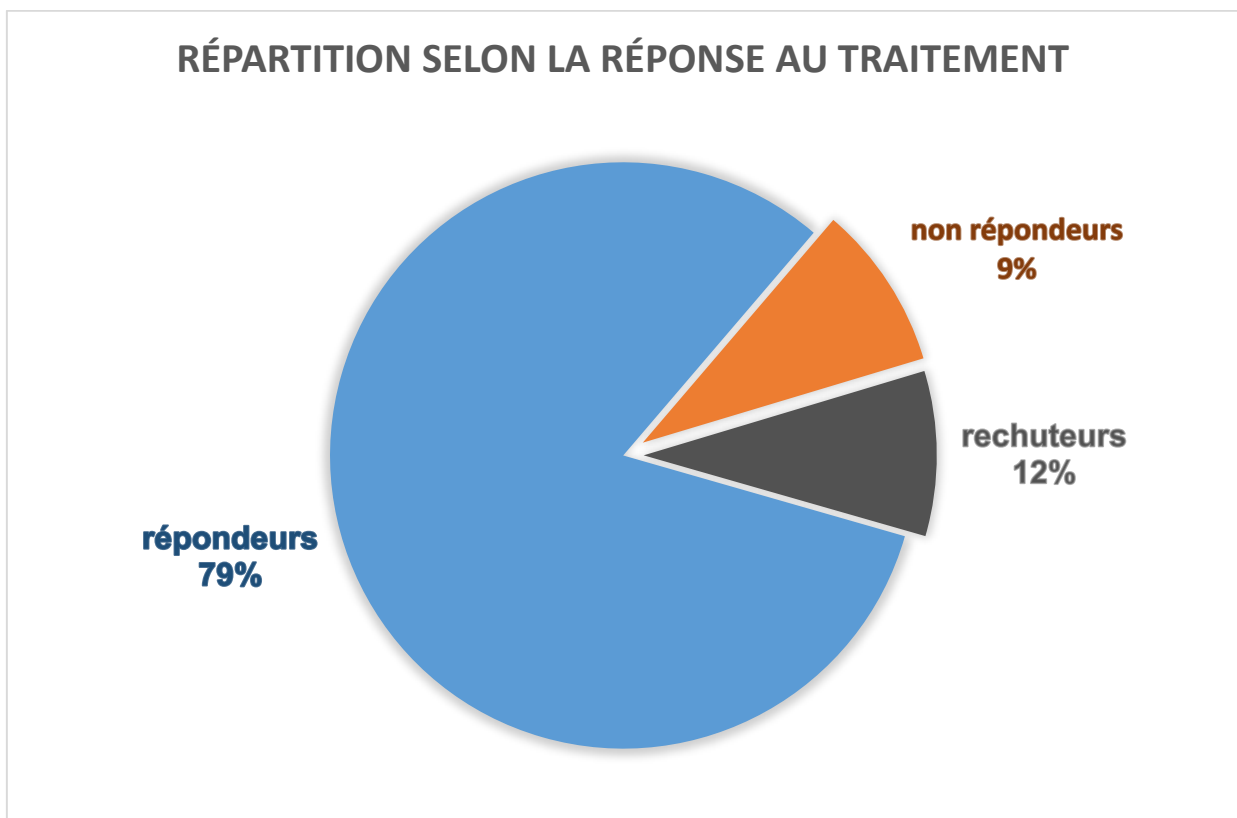
	12 semaines	24 semaines	48 semaines	totale
Indélectable	4	15	10	19
Délectable	3	5	2	06
En cours	0	1	2	03



- 17 cas soit 50% des patients traités ont une charge virale indélectable à la fin du traitement.
- 6 patients ont une charge virale délectable au cours du traitement.

V. Selon la réponse au traitement :

	Nombre de cas
répondeurs	27
non répondeurs	03
rechuteurs	04



- 79% des patients traités ont répondu au traitement.
RVS : réponse virologique soutenue
- 9% des patients sont non répondeurs.
- On note 12% des patients qui ont rechutés, après la fin du traitement (PCR de contrôle positive)
RVP : réponse virologique partielle

VII. Discussion :

❖ Discussion des résultats de l'hépatite virale C chronique :

I. Caractères épidémiologiques :

a) Incidence de l'infection :

- L'étude effectuée au sein du service des maladies infectieuses du CHU de Tlemcen a permis d'identifier 39 cas d'hépatite virale C chronique, durant la période 2006 à 2013. Ce qui représente 30% des hépatites virales chronique.

A Tlemcen, la somme totale des cas d'hépatite virale C notifiés dans la population général de 2005 à 2010 est : 226 cas, avec une moyenne de 21 cas par an, et un taux d'incidence de : 2.26 / 100 000 habitants. (DSP Tlemcen)

Selon une étude menée par les professeurs Saadi Berkane et Nabil Debzi hépato gastroentérologues des hôpitaux de Bologhine et du CHU A Mustapha, l'hépatite virale C toucherait 2.7% de la population Algérienne. [30]

Une enquête nationale réalisée en 2005 au niveau de 6 wilayas de l'est du pays ; Batna, Msila, Khenchela, Oum el boughi, Tébessa et Souk ahras A retrouvé une incidence de 3.47% pour l'hépatite virale C. [31]

En 2009, Le Dr. Tagmi du service de néphrologie-Hémodialyse du CHU de Tlemcen rapportera durant les VIII^{ème} entretiens médicochirurgicaux du CHU Tlemcen sous les thèmes hépatopathies virales chroniques et transplantation hépatique , les résultats d'une série portant sur 175 hémodialysés et 54 patients ayant eu une dialyse péritonéale sur une période de 2 ans (2007-2008). Parmi les hémodialysés, le taux de HCV positif était de 52,1 % en 2007 et de 72,4 % en 2008, alors que chez les patients ayant bénéficié d'une dialyse péritonéale les taux de HCV positifs étaient en 2008 de 11,1%.

L'oratrice relèvera la fréquence élevée de l'hépatite C chez les hémodialysés en Algérie, taux plus proche de ceux des autres pays arabes tels que le Maroc et

l'Arabie Saoudite (53,3% et 68%) que des taux retrouvés dans les pays occidentaux (France 23,6 % ; USA 25%). [32]

Au Maroc, selon une étude menée par le Pr Nourdin Aqodad du CHU Hassan II La prévalence de l'hépatite virale C en 2012 serait de : 1 à 2.4%

Par ailleurs le Professeur Driss Jamil, président de « SOS Hépatites Maroc » a indiqué que près de 12.000 à 13.000 personnes ont été dépistées au Maroc ce qui équivaut à une prévalence est de 1,8% à 2%.

Le Professeur Driss Jamil à rappeler durant la journée mondiale des hépatites tenue le 28 Juillet courant que le Maroc est classé parmi les zones endémiques à l'échelle mondiale. Et que l'hépatite virale C sera, dans 20 ans la cause directe de 44.000 décès au Maroc dont 8.800 liés au cancer et 35.000 liés à la cirrhose. [33]

En Tunisie, le docteur Mohamed Salah Ben Ammar de L'association tunisienne de gastro-entérologie (STGE) rapporte que plusieurs études séro-épidémiologiques ont été réalisées depuis la découverte du VHC, la prévalence des malades atteints de l'hépatite C varie entre 0,1 et 1,5% avec un gradient sud/nord, En effet, la prévalence des Ac anti VHC était nettement plus élevée chez les patients originaux du Nord que chez ceux provenant du Sud du pays.

L'Egypte a la plus forte prévalence dans le monde entier, avec 15% du pays et jusqu'à 50% dans certaines zones rurales, en raison d'un mode spécifique d'infection.

L'histoire de l'hépatite C en Egypte est liée aux campagnes nationales de lutte contre la schistosomiase : du début des années 60 jusqu'au milieu des années 80, près de 7 millions d'égyptiens vivant dans les régions du Delta du Nil et de la Haute Egypte ont été traités par injection intraveineuse de sels d'antimoine avec du matériel à usage multiple. Une proportion très importante des enfants a été infectée par le VHC, virus non identifié à cette époque. Ce traitement a causé une première vague de contamination massive facilitant la dissémination de l'épidémie dans le reste de la population. [34]

La prévalence du VHC dans la Région de la Méditerranée orientale est variable ; Les prévalences en Libye et au Soudan est de 2,5 % à 10 % [35]

En France en 2004, on estime que 550.000 à 600.000 personnes sont porteuses de ce virus, soit 1 à 1,2% de la population et 90% des sujets contaminés n'ont aucun symptôme.

La France est un pays de faible endémicité pour l'infection chronique par les virus de l'hépatite C, avec des prévalences inférieures à 1% estimées en 2004 en population générale, cependant, la prévalence est toujours très élevée dans des populations très exposées au risque d'infection par le virus de l'hépatite C, comme chez les usagers de drogues (44%). Et dans certaines régions (1,26 % en Provence-Alpes-Côte d'Azur). [36]

En France, Le Rapport Dhumeaux, rapport sur la Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B et C (ANRS) 2014, estime à environ 500 000 le nombre de personnes infectées par les virus de l'hépatite B et l'hépatite C. « 200 000 pour le VHC », précise le professeur Daniel Dhumeaux, coordinateur du Rapport d'experts hépatites 2014. Par ailleurs, entre 220 000 et 250 000 personnes resteraient à dépister, et sous-entendu ignoreraient qu'elles sont atteintes par une hépatite virale.

À la fin de 2007, on estimait que huit Canadiens sur mille vivaient avec l'hépatite virale C, quelque 242 251 Canadiens vivaient avec l'infection. Cela équivaut à huit Canadiens sur 1 000 (soit 0,78 % de la population du Canada).

Aux États-Unis, un peu moins de 4 millions de personnes seraient touchées. Avec 35 000 à 185 000 nouveaux cas environ qui surviennent chaque année. [37]

A l'échelle mondiale l'OMS estime que 3 % de la population mondiale soit environ 170 millions de personnes sont infectés chroniquement par le VHC et que 3 à 4 millions de personnes contractent l'infection chaque année.

La prévalence de l'hépatite C au Cameroun atteindrait 10 à 15%.

Le VHC est présent sur tous les continents. [38]

b) Age et le sexe :

- Notre étude a révélé une à prévalence à peu près égale chez les patients, le sexe ratio est de 1.04 avec un âge moyen de 49 ans.

Le Pr Soukhal a révélé suite à une enquête en 2005 que l'infection virale touche beaucoup plus les femmes que les hommes du fait de sa transmission au cours des transfusions sanguines, ce qui est le cas au cours des accouchements. [39]

En Tunisie, en se basant essentiellement sur les études menées par Ben Khalifa H et Mejri Salah on constate une légère prédominance de l'infection virale C chez le sexe féminin, avec 1.6% avec une moyenne d'âge de 30 ans , ceci pourrait être expliqué, au moins en partie, par certaines pratiques sociales plus communes parmi les femmes et connues par leur risque de transmission du VHC ; c'est le cas du tatouage, et éventuellement le risque encouru pendant les accouchements par exemple.

Toutefois, il semble que l'infection par le VHC augmente avec l'âge et notamment chez les sujets de la cinquantaine. Cette donnée souligne le caractère horizontal essentiel de la transmission du VHC en Tunisie. [40]

Ces données concordent avec nos résultats, concernant la prévalence de l'infection virale C selon l'âge et le sexe.

En France la prévalence des anticorps anti-VHC parmi les adultes âgés de 20 à 60 ans a diminué passant de 1,05% (intervalle de confiance (IC) 95% : 0,75-1,34) en 1994 à 0,71% (IC95% : 0,52-0,97) en 2004, ce qui correspond à une moyenne d'âge ; 40 ans

L'infection par le virus de l'hépatite C touche un peu plus les femmes que les hommes (1,02 % versus 0,66 %).

Ces résultats concordent avec nos données, concernant le sexe ratio, néanmoins on constate une différence de l'âge moyen, en rapport avec la persistance de l'infection en tant qu'épidémie chez les usagers de drogues en France. [41]

En Egypte L'hépatite C a une prédominance masculine 50 % des adultes de plus de 40 ans. [42]

Au Maroc du 1^{er} décembre 2005 au 30 avril 2007, on a déterminé la prévalence des anticorps anti-VHC chez 8326 personnes. La moyenne d'âge a été de $42,3 \pm 11,23$ ans (18 à 87 ans) avec un sex-ratio homme/femme de 1,6. [43]
Ces résultats concordent avec notre étude

Rappel :

- ✚ Dépistage systématique du VHC = avril 1995
- ✚ Prévalence de l'HVC < 1% (OMS - 2000)
- ✚ Donneurs de sang = 0,36% (ANS - 2002)

c) Modes de transmissions et circonstances de découverte :

- Notre études a permis de préciser les différents modes de transmissions de l'infection virale.

Les résultats obtenus par ordre de fréquences :

- ✓ Extraction dentaire 31%
- ✓ Transfusion Sanguine 23%
- ✓ Intra Familiale 13%
- ✓ Rapports sexuels non protégés 8%
- ✓ Professionnel 5%
- ✓ Toxicomanie 5%
- ✓ Cependant dans environ 15% des cas, le mécanisme de transmission demeure inconnu, ouvrant la porte à différentes hypothèses.

Durant le 6ème congrès maghrébo-français de médecine interne tenu en 2013 à Oran et ayant comme thème Les Hépatites Virales B et C en Algérie, les intervenants (H.Asselah, Berkane, R.Ouldgougam, Y.Chikhi...) ont classé les modalités de transmissions virale C par ordre de fréquence : [44]

- ✓ Extraction/Soins dentaires : 21%
- ✓ Transfusion : 16%
- ✓ Familiale : 2.7%
- ✓ Professionnel : 2.7%
- ✓ Drogues IV : 1.4%

Ces résultats concordent sur la fréquence des modes de transmissions.

Les soins et extractions dentaires sont à l'origine de 80% des cas d'hépatites à préciser l'association SOS hépatites en Algérie.

Dans un passé récent, des responsables de l'association SOS hépatites ont, en faisant le point sur la maladie, indiqué que la situation pourrait prendre de l'ampleur notamment à l'est du pays connaissant un nombre important de cas avérés. Les régions de Khenchela et de Barika, classées comme zone rouge.

Au Maroc selon une étude Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C menée par ; **Patrice Cacoub**, Souad Sekkat ; Les malades ayant des anticorps anti-virus de l'hépatite C avaient plus souvent des antécédents transfusionnels (21,7 vs 5,5 % ; $P < 0,0001$), et de soins dentaires (55 vs 8,3 % ; $P < 0,0001$). [45]

En France, des études faite entre 2000 et 2007, ont trouvé que Les injections chez les toxicomanies (35%) et la transfusion sanguine (32%) reçus avant les années 1992 sont les principales modes de contamination.

L'usage de drogue intraveineuse explique la forte séroprévalence du VHC chez les anciens usagers de drogue, estimée entre 50 et 80 %.

Malgré la prise de conscience du risque viral lié à l'épidémie VIH, le risque de contamination par le VHC du fait de la toxicomanie n'a pas diminué aussi vite que le risque d'infection par le VIH. Sa persistance pourrait être liée au partage de seringue lors des premières injections ou d'une incarcération. [46]

Ces résultats concordent avec notre étude sur le risque de transmissions de l'infection virale au cours de certaines pratiques médicales, chirurgicales et du mode de vie.

Sur les cas étudiés, l'hépatite virale a été découverte dans 31% suite à un bilan systématique, dans 8% suite à un bilan pré-nuptial, dans 5% suite à un don de sang et dans 28% suite à une symptomatologie.

En Tunisie l'hépatite virale C est découverte lors d'un don de sang, avec une prévalence de 1.09% chez 2006 donneurs de sang.

En France l'hépatite C est découverte dans la majorité des cas lors d'un don de sang 46.2% en 2001 et lors d'un bilan systématiques 56.8% en 2007. [47]

d) Eléments cliniques :

- Selon notre étude, l'infection virale est asymptomatique dans 31 % des cas étudiés. L'asthénie dans 28% des cas, l'ictère avec 16% et le syndrome algique avec 15% des cas.

Nos résultats rejoignent les données Française en 2007 (2) : trouve que l'hépatite virale C est le plus souvent asymptomatique dans 60% des cas et symptomatiques dans 40% des cas avec comme principaux signes cliniques asthénie 46% et l'ictère 17%. [48]

En Tunisie (5) on trouve aussi que l'hépatite C est asymptomatique dans 50% avec des signes cliniques : l'asthénie 25% et syndrome digestif dans 20% des cas. [49]

- Notre étude a trouvé 2 cas de Co-infection VIH-VHC ce qui correspond à : 5% des cas étudiés.

En 2013, le rapport d'experts dirigé par le Pr Morlat, sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, souligne qu'en France la séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH a diminué durant les 20 dernières années et se situe actuellement entre 16,4% et 19% , contre 24,3% en 2004 (données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011).

Ce qui équivaut à 30 000 personnes Co-infectées VIH-VHC. [50]

Aux États-Unis environ 350 000 (soit 35 %) des patients infectés par le VIH sont également infectés par le virus de l'hépatite C. [51]

En Tunisie 10% de co-infection avec HIV.

- Dans notre étude, le génotype 2 est le plus fréquent avec : 52% des cas étudiés.
- Le génotype 1 : 38%,
- Le génotype 3 et 4, chacun 5%.

En Algérie une étude rétrospective menée en 2013 sur la distribution du génotype du VHC au niveau de 2 régions ; Nord-est et l'Ouest Algérien, a rapporté les résultats suivants : [76]

✚ Le VHC génotype 1b avec 88.7% est le plus fréquent dans la région nord-est de l'Algérie.
Le génotype 2 est rare 8.5%.

✚ A l'ouest Algérien les génotypes 2 (45%) et 1 (41%) sont les plus fréquents.

En Algérie, le génotype 1 est le plus fréquent avec une fréquence de 70% à 80%, les génotypes 2 et 3 de : 20% à 30% selon une étude menée en 2010 par le Pr M. LAHCENE Service de Médecine Interne d'Hôpital Bachir MENTOURI. [52]
Cette étude concorde avec les études tunisiennes (génotype 1 : 75%) et les études Française (génotype 1 dans 66.6%). [53]

Au Maroc, le sous-type 1b paraît prévalent au sein des groupes des sujets âgés et des hémodialysés. [77]

Environ 80 % des patients atteints d'hépatite C aux États-Unis ont le génotype 1. Le génotype 4 est plus répandu au Moyen-Orient et en Afrique [54]

Dans notre étude :

- 86% des patients ont bénéficié d'une prise en charge thérapeutique (traitement antiviral).
- 90% des patients traités ont bien répondu au traitement
- 90% des patients ont eu une bonne évolution clinique.

En France avec la bithérapie le taux de guérison était globalement de 55% des patients, tous génotypes confondus, et 45% de ceux infectés par le virus de génotype 1, le plus fréquent. Un véritable tournant dans la prise en charge de l'hépatite C est intervenu en 2011 avec l'autorisation de mise sur le marché européenne de nouvelles molécules contre le virus de l'hépatite C (VHC), efficaces contre les souches de génotype 1. Il s'agit de deux inhibiteurs de protéase (enzyme virale), le boceprevir et le telaprevir. Permettent ainsi d'atteindre un taux de guérison de 70 à 75% des patients. [55]

En France, une étude en 2006 trouve que parmi les patient virémiques 28% auront une maladie sévère du foie (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

En 2010 les études trouvent que ces chiffres sont augmentés avec 1100 décès par carcinome hépatocellulaire et 2000 par l'insuffisance hépatique. [56]

e) Données biologiques :

- Les anomalies biologiques trouvées au cours de notre étude sont :
 - ✓ Hypertransaminasémie 33%
 - ✓ Bi cytopénie 16%
 - ✓ Hyperbilirubinémie 14%
- Notons que le bilan biologique est normal chez 37% des cas.
- le bilan pré thérapeutique a révélé une charge virale :
 - ✓ \geq à 20 000 UI/ml chez 32 patients (82%).
 - ✓ \leq 2000 UI/ml chez 2 patients (5%)

En France en 2007 une étude a apporté les résultats suivants concernant les perturbations du bilan biologique au cours de l'infection virale C :
58% cytolysse hépatique et 24% l'hyper bilirubinémie, et une charge virale \geq 20000 chez 78% des patients.

Et en Tunisie en trouve les mêmes résultats 48% de cytolysse hépatique, 31% ictère, avec une charge virale \geq 20000 chez 51% des cas.

Ces études concordent avec nos résultats.

f) Ponction Biopsie Hépatique :

- Dans notre étude, on trouve que La ponction biopsie hépatique a été pratiquée chez 5 patients, scoré selon la classification Métavir :
 - ✓ 1 patient au stade de carcinome hépatocellulaire
 - ✓ A0 F0 : 1cas
 - ✓ A1 F1 : 1 cas
 - ✓ A2A3 F4 : 1 cas

En Tunisie en 2006 parmi 160000 patients, 110000 patients chez qui la biopsie a trouvé des stades évolutif (cirrhose et carcinome hépatocellulaire).

En France chez 774 patients, la biopsie hépatique a retrouvé 80% de cas au stade de cirrhose.

g) La charge virale de contrôle :

- 17 cas soit 50% des patients traités ont une charge virale indétectable à la fin du traitement.
- 6 patients ont une charge virale détectable au cours du traitement.

h) Le traitement antiviral :

- 37 patients soit 86% des cas étudiés ont bénéficié d'un traitement antiviral, Une Bithérapie ; Ribavirine et Pégasys.
- 79% des patients traités ont répondu au traitement.

RVS : réponse virologique soutenue

- 9% des patients sont non répondeurs.
- 12% des patients qui ont rechutés, après la fin du traitement

RVP : réponse virologique partielle

Entre janvier 95 et novembre 2008, au niveau du service d'hépto-gastro entérologie de l'hôpital Bologhine d'Alger, Sur les 779 patients atteints hépatite C, seuls 251 ont été traités par :

- ✓ IFN seul 18 cas ;
- ✓ IFN+ Ribavirine 111 cas ;
- ✓ IFN pégylé + Ribavirine 122 cas

Avec un taux de réponse virologique soutenue de 17% dans les 2 premiers cas et de 43 % avec l'association IFN pégylé + Ribavirine.

Les non répondeurs était essentiellement des patients dont l'âge était supérieur à 40 ans, ayant une charge virale avant le traitement supérieure à 800.000UI/ml, de génotype 1 avec une fibrose \geq F3 dans 51%. [57]

Dans notre étude, on note une bonne évolution clinique des patients traités mise à part des effets secondaires principalement hématologique.

❖ Discussion des résultats de l'hépatite virale B chronique :

a) Incidence de l'infection :

- L'étude effectuée au sein du service des maladies infectieuses du CHU de Tlemcen a permis d'identifier 91 cas d'hépatite virale B chronique, durant la période 2008 à 2013.

A Tlemcen, la somme totale des cas d'hépatite virale B notifiés dans la population générale de 2005 à 2010 est : 246 cas, avec une moyenne de 41 cas par an, et un taux d'incidence de : 2.46 / 100 000 habitants. (DSP Tlemcen)

L'Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité, avec une prévalence de L'AgHBs de 2,16%, dans la population générale, 1,09% chez le donneur de sang 1,8% à 2,2% chez la femme enceinte et 10,5% chez les hémodialysés.

Elle est trois fois plus fréquente que l'hépatite C en pratique hospitalière. [58]

Le nombre de cas des hépatites B en Algérie enregistré en 2007 est de 1400 cas. [59]

En France métropolitaine, une enquête réalisée en 2004 par l'Institut de veille sanitaire a montré que 0,65 % des adultes, soit plus de 280 000 personnes, étaient porteurs chroniques de l'antigène HBs. [60]

Dans des pays de faibles prévalence telles que les États-Unis et l'Europe de l'Ouest la prévalence des sujets atteints chroniquement est estimée à moins de 2% de la population.

L'Europe de l'Est, la Russie et le Japon : 2 à 7 % de la population est chroniquement infectées. (Prévalence modérée). [61]

En Chine l'incidence a augmenté de 21,9 à 53,3 pour 100 000 habitants, entre 1990 et 2003. [62]

En Tunisie, le taux de portage chronique de l'AgHBs, dans la population générale, a été estimé à 4-7 % selon les études. Des séroprévalences beaucoup plus élevées ont été observées dans certaines populations à risque notamment les hémodialysés (19,5 %). En fait, dans la population générale, les séroprévalences de l'infection sont très hétérogènes d'une région à l'autre avec une notion de gradient Nord-Sud

et un taux de portage de l'Ag HBs dépassant les 20 % dans certaines régions du sud tunisien. [63]

Dans le monde, on compte deux milliards de personnes infectées et 350 à 400 millions de porteurs chroniques. Il y a environ 500 000 nouveaux cas d'hépatite chronique chaque année.

75 à 160 millions décéderont d'une cirrhose ou d'un carcinome lié au VHB au rythme de 1 million en moyenne de décès par an. [64]

b) L'âge et le sexe :

- Dans notre étude, la prévalence de l'hépatite virale B est plus élevée chez les patients de sexe masculin, avec un sexe ratio de : 2.22
- On note aussi une prévalence importante chez les personnes âgées entre : 20 et 49 ans.
- L'hépatite virale B touche essentiellement l'adulte jeune, avec une moyenne d'âge : 33 ans.

En France la prévalence de l'infection chronique est plus élevée chez les sujets masculin ; 1.10% (IC 95% : 0,73 – 1,67) versus 0.21% chez les femmes (IC 95% : 0,10 – 0,47), et un pic chez les sujets âgés entre 30 et 34 ans : 1.51%. [65]

- Ces données concorde avec nos résultats concernant le sexe ratio, et la moyenne d'âge.

Au Maroc, la prévalence du portage de l'AgHBs est estimée actuellement à 1, 2,16 % chez les hommes contre 0,90 % chez les femmes, avec une moyenne d'âge de : 30ans [66].

c) Modes de contamination et de découverte :

- Dans notre étude, on trouve que dans 68% des cas, le mode de contamination est non déterminé, puis viennent par ordre de fréquence :
 - ✓ L'extraction dentaire 10%
 - ✓ Transfusion sanguine 8%
 - ✓ Contamination intra familiale 5%
 - ✓ Professionnel 3%

Notons : que L'étude des modes de contamination est rendue difficile par le fait qu'un patient peut rapporter plusieurs facteurs de risque à la fois.

En Algérie 67% de l'hépatite B survient après des soins ou extractions dentaires Cette situation pourrait prendre de l'ampleur notamment à l'est du pays où un nombre important de cas sont signalés. [67]

En France, ce sont les transmissions par voie sexuelle et par injections avec du matériel contaminé qui sont majoritaires. Dans 25 à 30 % des cas, le mode de contamination reste inconnu. [68]

En France toujours, selon les calculs de l'InVS, environ 200 cas annuels de contamination par le virus de l'hépatite B pourraient ainsi être dus à une stérilisation inadéquate des porte-instruments rotatifs ou PIR (1), largement utilisés par les dentistes pour les soins conservateurs et les prothèses. [69]

Selon l'OMS, La toxicomanie intraveineuse est une source majeure de contamination dans le monde et plus particulièrement dans les zones de faible endémie.

➤ Les résultats obtenus suite à notre étude montrent que l'infection virale est découverte dans 23% suite à une symptomatologie, 17% suite à un bilan pré-nuptial, 12% lors d'un bilan systématique et 9% suite à un don de sang.

En France, La découverte de l'hépatite B est effectuée le plus souvent l'occasion d'un bilan de santé systématique (61%), plus fréquemment chez les femmes (70% vs. 56% chez les hommes ;), dans le cadre d'une démarche diagnostique (21%), en raison de facteurs de risque vis-à-vis du VHB (15%). [70]

En Tunisie, l'hépatite B est découverte de façon fortuite dans 40% des cas (bilan de santé, bila pré-transfusionnel, don de sang. . . .). [71]

d) données cliniques :

- Les résultats obtenus suite à notre étude montrent que l'infection virale est asymptomatique dans 75% des cas.
- Le début de l'infection virale est marqué par une asthénie dans 9% des cas, d'un ictère dans 6%, syndrome digestif 4% et d'un syndrome algique 3%.

En Algérie, chez à peu près 70% des cas, l'hépatite virale B chronique est asymptomatique, ou non spécifique ; asthénie, douleurs abdominales, arthralgies. L'examen physique peut être normal, même à un stade avancé. [72]

e) Données biologiques et radiologiques :

- Les résultats obtenus suite à notre étude montrent que chez 38% des cas, le bilan biologique est normal.

Les anomalies biologiques retrouvées sont par ordre de fréquence :

- ✓ Anémie 38%
 - ✓ Cytolyse hépatique 17%
 - ✓ Hyperbilirubinémie 9%
- Dans notre étude, 48 patients ont effectué l'échographie abdomino-pelvienne dont les résultats sont :
 - ✓ Hépatomégalie 6%
 - ✓ Cirrhose 2%.
 - ✓ Chez 44 patients (91%) l'examen est sans particularités.

La fibroscopie œsophagienne a mis en évidence ;

- ✓ Gastrites (9%)
 - ✓ Varices œsophagiennes (9%),
 - ✓ 82% ne présentent pas d'anomalies
- Dans notre étude, on trouve 37% des cas avec une charge virale inférieure ou égale à 2000 UI/ml avant le début du traitement.
 - 41 patients (45%) n'ont pas effectué la charge virale.

- Dans notre étude Tous les cas (100%) présentent un Ag HBs (+) Positif.
96% des cas étudiés, présente un Ag HBe négatif
4% présente une hépatite B virale chronique active Ag HBe Positif.

- Dans notre étude, le FibroTest-ActiTest a été réalisé chez 20 patients :
 - ✓ Chez 3 patients le score est A0 F0 : pas d'activité, pas de fibrose.
 - ✓ Chez 5 patients le score est A0 F1-F2 : pas d'activité, fibrose portale et périportale.
 - ✓ 1 patient A1 F0 : activité minimale, fibrose portale et périportale.
 - ✓ 1 patient A1 F2 : activité minimale, fibrose avec de rares septa.
 - ✓ 1 patient A2 F4 : activité modérée, cirrhose.

- Dans notre étude, la ponction biopsie hépatique (PHB) a été pratiquée chez 7 patients, on trouve 1 cas de fibrose portale avec septa et 1 cas au stade de cirrhose :
 - ✓ 1cas A0 F0
 - ✓ 1cas A0 F1
 - ✓ 1cas A0 F2
 - ✓ 1cas A1 F0
 - ✓ 1cas A1 F1
 - ✓ 1cas A1 F2
 - ✓ 1cas A2 F4

En France la proportion de malades atteints d'hépatite chronique Ag HBe négatif augmente : elle était de 20 % il y a 10 ans et elle semble être maintenant de plus de 75 %. [73]

A Constantine, une étude effectuée en 2008 a trouvé chez 93% des patients un Ag HBe négatif. [74]

Ces données concordent avec les résultats de notre étude.

En Algérie, au niveau du Service de Médecine Interne Hôpital de Kouba Alger

Une étude rétrospective sur une période de 10 ans (2002 _ 2012) concernant la PBH dans le diagnostic des hépatites virales a trouvé ces résultats : [75]

F0 _ F1 : 29%

F2 : 19%

F3 _ F4 : 52%

f) Prise en charge thérapeutique et évolution :

➤ Dans notre étude on trouve 8% des patients qui ont été traité :

2 patients sont sous Pégasys et 4 patients sont sous entécavir.

92% des cas dont la charge virale est inférieure à 2000 UI/ml et un bilan biologique hépatique normal ne sont pas sous traitement et bénéficié d'une surveillance régulière,

➤ Dans notre étude, on constate que tous les patients répondent au traitement et présente une bonne évolution clinique

➤ 42% des patients présentent des effets secondaires hématologiques et 25% un syndrome grippal.

Selon une étude effectuée sur les différents traitements, les résultats sont : [78]

Chez les patients Ag HBe positifs, les taux de séroconversion anti-HBe et de perte de l'Ag HBs sont respectivement de 30 % et 3 à 4 %, six mois après un an d'interféron pégylé.

✓ Après 12 mois de traitement par analogues, les taux de séroconversion anti HBe et de perte de l'Ag HBs sont de 20 % et de 0 à 3 % selon les molécules utilisées (0 % avec l'adéfovir, 0,5 % avec la telbivudine, 1 % avec la lamivudine, 2 % avec l'entécavir et 3 % avec le ténofovir).

✓ Les taux de séroconversion anti-HBe augmentent durant les six premiers mois suivant le traitement par interféron pégylé et avec la poursuite du traitement par analogues sauf si une résistance apparaît.

✓ La durée de la séroconversion anti-HBe est moindre après l'arrêt du traitement par analogues qu'après l'arrêt d'un traitement par interféron pégylé.

- ✓ Les taux de réponse virologique (ADN indétectable) sont supérieurs à 90% après 3 à 5 ans de traitement prolongé par entécavir ou ténofovir.

Chez les patients Ag HBe négatifs :

- ✓ Les taux de réponse virologique sont de 20 % 6 mois après un traitement de 12 mois par interféron pégylé et de moins de 5 % après l'arrêt du traitement par analogues pendant 12 mois.
- ✓ Lorsque le traitement par analogues est maintenu, les taux de rémission virologique (ADN indétectable) sont de plus de 95 % avec l'entécavir ou le ténofovir pris pendant 3 à 5 ans ou plus.
- ✓ Les taux de perte de l'Ag HBs augmentent avec le temps (de 3 % à 18 mois, 9 % à 3 ans et 12 % à 5 ans après un traitement de 12 mois par interféron pégylé alpha2a.
- ✓ La perte de l'Ag HBs à 5 ans est de l'ordre de 10 % avec ténofovir ou entécavir chez les sujets initialement Ag HBe positif mais reste rarement observée (< 1 %) chez les sujets initialement Ag HBe négatif.

Selon une étude sur la prise en charge de l'hépatite virale B chronique au CHU de Tlemcen au sein du service d'hépatogastroentérologie. 27 patients ont bénéficié des traitements suivants :

- ✓ 18 Patients INTERFERON PEGYLE Alpha 2a
- ✓ 09 PATIENTS naïfs ENTECAVIR

Résultats sous Interféron pégylé :

1 cas de séroconversion HBs (1/18)

Aucune séroconversion HBe

Réponse virologique chez 38,88 % (7/18) traités.

Résultats sous Entécavir :

Une seule séroconversion HBs

Aucune séroconversion HBe

Réponse virologique avec charge virale < 12ui/ml chez 14/15 des malades

VIII. Conclusion :

L'Algérie est une zone de moyenne endémicité tant pour le VHB que pour le VHC. Les prévalences respectives sont de 2,16% pour le VHB et entre 1 et 3% pour le VHC.

Les hépatites virales chroniques représentent un véritable problème de santé mondiale.

La connaissance de l'épidémiologie, de la virologie et du traitement des hépatites virales n'a cessé de croître ces dernières années. Ceci permet aujourd'hui une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique des sujets atteints.

La définition de marqueurs « chronologiques » de ces infections autorise une information éclairée des patients en termes pronostiques mais aussi thérapeutiques, puisqu'en cas d'hépatite aiguë virale B ou C, un traitement antiviral précoce peut être proposé.

Grâce aux thérapeutiques disponibles, il est possible d'obtenir chez la majorité des patients une guérison du VHC ou un contrôle prolongé de la maladie pour le VHB.

La stratégie mondiale de lutte contre l'hépatite B vise à contrôler la maladie. On dispose de vaccins très immunogènes permettant de prévenir les infections dues au virus de l'hépatite B, infections qui arrivent au premier rang des maladies planétaires évitables par une vaccination en termes de morbidité et de mortalité.

Les hépatites virales ont été déclarées **Priorité de Santé Publique** par l'OMS, à l'instar du VIH, de la tuberculose et du paludisme.

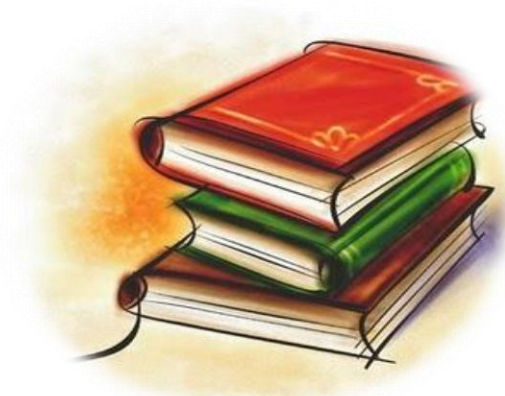
En effet, en Algérie la programmation du vaccin anti- hépatite B dans le calendrier national vaccinal, obligatoire pour les nouveaux nés, depuis 2003 est une grande avancée pour notre pays.

Le vaccin anti-VHB est le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible et peut être considéré comme le premier vaccin contre un cancer.

En fin Seul le Dépistage et la Sensibilisation, surtout chez les groupes à risque permettra d'éviter ces maladies graves.

Il s'agit dans ce cadre d'inciter le public à se sentir concerné et les professionnels de santé à proposer systématiquement un dépistage en cas de détection d'un facteur de risque et de soutenir les actions hors soins des pôles de référence et les partenariats avec les associations de patients, d'usagers et de professionnels.

IX. Bibliographie



- Traités EMC Français 2012.
- ECN-Pilly 2014.
- Traitement de l'hépatite B. Conduite thérapeutique (actualités en hépatologie, éditions Elsevier Masson).
- Organisation mondiale de la Santé.
- Physiopathologie de l'infection virale C. Zarski JP, Souvignet C. 2002.
- Les hépatites virales. Claude Eugène, Lydie Costentin, Sandrine Beaulieu.
- Hépatites virales. Patrick Marcellin
- Virus des hépatites virales B et Delta. François Denis, Christian Trépo 2004.
- Traitement de l'hépatite B. Conduite thérapeutique, actualités en hépatologie, éditions Elsevier Masson, 2008.
- Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology 1993
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : Management of hepatitis C : 2002—June
- Christian Trépo, Philippe Merle, Fabien Zoulim : *Hépatites virales B et C*, (Pour professionnels, patients et entourage), Éd. : John Libbey Eurotext, 2006, Coll. : Pathologie Science formation.
- Hépatites virales B et C. Christian Trépo, Philippe Merle, Fabien Zoulim 2006.
- l'Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites
- Prise en charge de l'hépatite B chronique : lignes directrices

- Asselah T, Lada O, Boyer N, et al. Traitement de l'hépatite chronique B. Gastroentérologie 2008.
- Prévalence des hépatites B et C en France. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC.
- Initiative Panafricaine de Lutte contre les Hépatites (IPLH)
- Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C - Rapport de Recommandations 2014. Pr. Daniel Dhumeaux sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF.
- L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 Antona D, Letort MJ, Larsen C, Levy-Bruhl D.
- Immunothérapie passive et vaccination contre l'hépatite B. In : Denis F, Trepo
- Traitement des infections chroniques dues au virus de l'hépatite B par vaccination thérapeutique. 2005. Mancini-Bourgine M, Michel ML
- <http://www.sante.dz/>
- SOS Hépatites <http://www.soshépatites.org/>
- Journée mondial contre les hépatites. <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/fr/>.
- Invs.sante.fr.
- E-sante.fr.
- Hépatites-info-service.orag
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé <http://www.inpes.sante.fr>

[1] : Forum d'El Moudjahid N°14 - Janvier 2013 Santé-MAG.

[2] : Institut National de Prévention Pour la Santé : St Denis Inpes 2007.

[3] : OMS ; centre des medias Hépatite B Aide-mémoire N°204_ Juillet 2014.

[4] : Lurman A. (1885) Eine icterus epidemic. (In German). Berl Klin Wochenschr.

[5] : Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature*.

[6] : Restriction Enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles
Proc Natl.

- [7] : Kann M, Gerlich W. Effect of core protein phosphorylation by protein kinase C on Encapsidation of RNA within core particles of hepatitis B virus. *J Virol*
- [8] : Beck J, Nassal M « Hepatitis B virus replication » *World J. Gastroenterol.* Vol. 13.
- [9] : New Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America.
- [10] : Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment B. *J Med Virol* 1996
- [11] : Apoptosis and regeneration of hepatocytes during recovery from transient hepatitis B virus Infections. *J Virol* 2000.
- [12] : Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest.*
- [13] : Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy For patients with chronic hepatitis B. 2003
- [14] : Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peers RL. Fulminant B viral hepatitis.
- [15] : The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers.
- [16] : Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis.
- [17] : Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection.
- [18] : Profile of hepatitis B virus B. *Hepatology* 1997.
- [19] : Adachi H, Kaneko S, Matsushita E, Inagaki Y, Unoura M, Kobayashi K. Clearance of HBsAg in seven patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992.
- [20] : Lok, AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B : 2000
- [21] : Weisberg JI, Andress LL, Smith CI et al. Survival in chronic hepatitis B
- [22] : Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : a Prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981
- [23] : Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*
- [24] : Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C.
- [25] : Hepatitis C associated extrahepatic manifestations : a review. *Metab Brain Dis.*
- [26] : Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol* 2001.
- [27] : Hepatitis C virus infection and diabetes : direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004
- [28] : PAWLITSKY JM. - Charge virale et virus de l'hépatite C. *Virologie.* 2003
- [29] : Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002
- [30] : commémoration de la journée nationale des Hépatites 2013.

- [31] : Dr Debzi Nebil, Dr Bouallag. CHU Mustapha Bacha, journée mondiale de L'hépatite les statistiques Algérie conférence 2009
- [32] : VIII^{ème} entretiens médicochirurgicaux du CHU Tlemcen
- [33] : SOS Hépatites Maroc
- [34] : Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C what we know and what we don't yet know. Hepatology 2008
- [35] : Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *Journal of Hepatology*, 2006
- [36] : Péquignot F, Hillon P, Antona d, Ganne n, zarski JP, méchain m, et al. Estimation Nationale de la Mortalité et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France 2001. *Bull épidémiol Hebd*. 2008
- [37] : Association Canadienne de recherche sur HIV et hépatites
- [38] : Organisation Mondiale de la Santé OMS
- [39] : Pr Soukhal : conférence sur les hépatites virales B et C en Algérie, 2005
- [40] : Ben Alaya Bouafif N, Triki H, Mejri S, et al. A case control study to assess risk factors for hepatitis C among a general population in a highly endemic area of northwest Tunisia. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2007 ; 84:21-7.
- [41] : Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites)
- [42] : la journée mondiale des hépatites B et C : 28-07-2009.
- [43] : Prevalence of hepatitis C virus infection in Morocco and serological tests assessment of detection for the viremia prediction A. Benouda
- [44] : 6^{ème} congrès maghrébo-français de Médecine Interne Oran 2013
- [45] : Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C Au Maroc : Patrice Cacoub, Souad Sekkat 2000
- [46] : Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France. [www. Santé-sports ; gov.Fr/pdf/planc —hépatite -2007](http://www.Santé-sports ; gov.Fr/pdf/planc —hépatite -2007).
- [47] : Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France. [http://www. Santé-sports ; gov.Fr/pdf/planc —hépatite -2007](http://www.Santé-sports ; gov.Fr/pdf/planc —hépatite -2007).
- [48] : Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France
- [49] : Y.gorbi.S.yalaoui ; H.L .Ben nedjma. Institut National de la santé publique Dépistage des hépatites B et C en Tunisie.
- [50] : Prise en charge des personnes infectées par le VIH, rapport 2013 : Recommandations du groupe D'experts. Pr Morlat
- [51] : Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L. et al. « Prevalence Of hepatitis C And hepatitis B infection in the HIV-infected population of France 2004 » *Euro Surveill*
- [52] : Pr M. LAHCENE Service de Médecine Interne d'Hôpital Bachir MENTOURI Berkane S. et al 2010
- [53] : Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites)

- [54] : Organisation Mondial de la Santé OMS.
- [55] : Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites)
- [56] : Dr Dariel Dhumeau, surveillance et prévention des populations contre les Hépatites virales B et C en France
- [57] : Dr. Ould Gougam Etude anatomoclinique et thérapeutique des hépatites virales B et C hospitalisés À l'EPH Bologhine, VIIIèmes entretiens médicochirurgicaux du CHU de Tlemcen 2009
- [58] : Pr Berkane Saadi, Pr Debzi Nabil conférence-débat janvier 2012 ; journée nationale des hépatites
- [59] : ministère de la Santé algerien. Dr Terfani journée nationale des hépatites 2012.
- [60] : Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. InVS, Saint-Maurice, mars 2007
- [61] : Alter MJ, « Epidemiology and prevention of hepatitis B », *Semin. Liver Dis.*, Vol. 23.
- [62] : La journée mondiale des hépatites B et C : 28-07-2009.
- [63] : Dr O. Bahri Épidémiologie de l'hépatite virale B en Tunisie. EMC
- [64] : Organisation mondiale de la santé. <http://www.who.int/fr/>
- [65] : Données InVS, CNAMTS, 2003-2004 ; Inserm CépiDC, 2000.
- [66] : Hepatitis B prevalence and risk factors in Morocco Centre national pour la Recherche scientifique Et technique (CNRST), Rabat, Maroc.
- [67] : Association SOS Hépatites. M. Bouallag 2010.
- [68] : Lot F, Abiteboul D - Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez le personnel de santé. Situation au 31 décembre 2009. InVS, 2009
- [69] : Institut de veille sanitaire (InVS) 2009.
- [70] : Données InVS, Dépistage de l'hépatite B : personnes dépistées Ag HBs positif en France en 2008.
- [71] : Dr O. Bahri Épidémiologie de l'hépatite virale B en Tunisie. EMC.
- [72] : Pr Berkane Saadi, Pr Debzi Nabil conférence ; journée nationale des hépatites janvier 2012.
- [73] : Haute Autorité de Santé. Les recommandations du jury de la réunion de consensus sur la Vaccination contre le virus de l'hépatite B. 2009
- [74] : Dr : khelifa, F .annexe de Constantine de l'institut pasteur : prévention des hépatites B Chronique en Constantine, 2008.
- [75] : Étude rétrospective (2002 _ 2012) Service de Médecine Interne Hôpital de kouba Alger Dr Saadaoui Y. Tebaibia A, Boudjella MA, Lahcen M, Chiali N, Oumnia N.
- [76] : 6eme congrès algérien maghrébo-français 2013. Distribution du génotype du VHC. Pr. Rouabhia S.
- [77] : HCV génotypes in Morocco. Bennani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nadifi S, Hda N et al.
- [78] : Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B : relation to Type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA. Chemello L, Fon-taine H.