Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Hépatites virales
Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique

I-7-83

Dr Laure LAMARE
Interne des Hôpitaux de Paris

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Hépatites virales
Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique

Objectifs :

- **Diagnostiquer une hépatite virale.**
- **Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.**
- **Interpréter des anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.**

HÉPATITES VIRALES

A/ Caractéristiques virologiques

1. Virus de l'hépatite A (VHA)

- Le VHA est un virus à ARN, appartenant à la famille des hépatovirus.
- Il contient un ARN simple brin.
- Il n'est pas enveloppé.
- Il résiste un mois à 25 °C et un an à – 20 °C.
- Le VHA n'est pas directement cytopathogène. l Les lésions qu'il induit sont dues à la réponse immune vis-à-vis des cellules hépatiques infectées.
- Le diagnostic repose sur la détection des anticorps anti-VHA de type IgM. Ces anticorps apparaissent dès les premiers symptômes.
- La présence d'anticorps anti-VHA de type IgG témoigne d'une infection récente ou ancienne et protège contre le risque d'hépatite A.

2. Virus de l'hépatite B (VHB)

- Le VHB est un virus hépatotrope à ADN appartenant à la famille des hépadnavirus.
- Le VHB est schématiquement formé d'une capside et d'une enveloppe :
  - La capside est essentiellement formée par la protéine AgHBc.
  - L'enveloppe porte le motif antigénique AgHBs.
- Le génome est constitué d'ADN, en partie double brin, et code pour quatre gènes appelés S, C, P et X :
  - Le gène S code pour les protéines de l'enveloppe, portant le motif antigénique Hbs.
  - La région P code pour l'enzyme ADN-polymérase.
  - La région C code pour un polypepside portant les déterminants antigéniques Hbc et Hbe.
- Dans le sérum de sujets infectés, on peut trouver :
  - De l'AgHBs.
  - De l'AgHBe, forme soluble de l'AgHBc, et dont la présence au cours d'une hépatite chronique témoigne d'une multiplication virale.
  - Les marqueurs sériques de multiplication virale B (au cours d'une hépatite chronique) sont l'AgHBe et l'ADN viral B.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Il ne présente pas d'effet cytopathogène direct. La lyse des hépatocytes infectés est provoquée par les lymphocytes T CD8 et par des anticorps dirigés contre un antigène présent à la surface des hépatocytes infectés. Il existe aussi une lyse cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) AC dirigés contre un antigène spécifique de la membrane de l'hépatocyte.

3. Virus de l'hépatite C (VHC)

- Le VHC est une particule enveloppée proche de la famille des *Flavivirus*.
- Son génome est constitué d'ARN simple brin.
- Il est cytopathogène, et la réponse immunitaire dirigée contre le VHC semble faible.
- L'étude des séquences nucléotidiques de nombreux isolats de virus C a montré une grande variabilité du génome. Cette variabilité a conduit au concept de génotypes du virus.
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-VHC par un test ÉLISA.
- La PCR permet d'affirmer l'existence d'une réplication virale.

4. Virus de l'hépatite D (VHD), ou virus delta

- Le VHD est un virus défectif qui dépend du virus B pour sa multiplication.
- Son génome est un ARN circulatoire simple brin, qui code pour une protéine appelée antigène delta.
- L'ARN et la protéine delta sont contenus dans une enveloppe constituée d'antigène Hbs.
- Les anticorps anti-HBs sont protecteurs contre l'infection par le VHD; ainsi, les immunoglobulines anti-HBs et la vaccination contre le VHB protègent également contre l'infection par le virus D.

5. Virus de l'hépatite E

- Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN simple brin.
- La contamination se fait par l'ingestion d'aliments souillés par les matières fécales.
- Il existe des épidémies en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud ; elle est exceptionnelle en France. L'incubation dure de deux à trois semaines.
- Il n'existe aucun risque d'hépatite chronique.
- Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps anti-VHE.
- Il n'existe aucun traitement spécifique curatif ni aucune vaccination préventive

Voir tableau I ci-dessous.

Caractéristiques virologiques				
Type de virus		Mode de transmission	Élimination	Chronicité
A	ARN simple brin sans enveloppe	Féco-orale	Selles	Jamais
E	ARN simple brin sans enveloppe	Féco-orale	Selles	Jamais
B	ADN double brin circulaire enveloppe	Parentérale	Salive, sécrétions sexuelles, larmes, sueur	10 %
D	ARN simple brin défectif	Parentérale		Co-infection < 5 % Surinfection 90 %
C	ARN simple brin enveloppe	Parentérale		60 %

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

B/ Épidémiologie

1. Hépatite A

- Cause la plus fréquente d'hépatite aiguë (> 50 % des cas).
- Transmission entérale : eau ou aliments contaminés par les matières fécales.
- Cas sporadiques ou petites épidémies (une transmission intrafamiliale est fréquente).
- L'infection survient habituellement dans l'enfance ou chez l'adulte jeune.
- La prévalence de l'hépatite A varie selon le niveau d'hygiène du pays :

– La contamination des sujets des pays à haut niveau d'hygiène se fait souvent à l'occasion d'un voyage à l'étranger.
– Dans les pays en voie de développement, 90 % de la population a été infectée.
– En France, actuellement, la séroprévalence est de moins de 40 % à 30 ans.

2. Hépatite B

- Il existe plusieurs modes de transmission :
  - Par transfusion de sang ou de dérivés du sang (rare depuis le dépistage et l'exclusion des dons AgHBs +).
  - Par inoculation « accidentelle » : toxicomanie IV, acupuncture, tatouage, blessure par du matériel souillé (professions de santé).
  - Par contact interindividuel : non sexuel, hétérosexuel et surtout homosexuel.
- Par contamination verticale : de la mère au nouveau-né au moment de l'accouchement ou après la naissance.
- La prévalence de l'infection par le VHB est très variable suivant les pays :
  - Régions hyperendémiques (Asie du Sud-Est, Afrique) : la population entière rencontre le virus ; environ 10 % de la population sont porteurs chroniques.
  - Régions de faible endémie (Europe occidentale, Amérique du Nord) : moins de 10 % de la population rencontre le virus, le plus souvent entre 15 et 30 ans, à l'occasion d'une toxicomanie IV ou de rapports sexuels.

3. Hépatite C

- La prévalence, dans les pays occidentaux, se situe entre 0,5 et 1 %.
- Environ 50 % des sujets porteurs du VHC sont atteints d'une infection chronique.
- L'hépatite C est surtout transmise par le sang et par le matériel souillé par du sang contaminé :
  - Elle est très fréquente chez les toxicomanes IV.
  - L'hépatite C était l'hépatite post-tranfusionnelle la plus fréquente ; ce mode de contamination est exceptionnel depuis le dépistage chez les donneurs de sang (1990).
- Les formes sporadiques (contamination inexpliquée) sont également fréquentes.
- La transmission sexuelle ou verticale (mère/nouveau-né) est possible mais rare.

4. Hépatite D

- Il existe deux types de contamination :
  - Co-infection avec le virus B.
  - Surinfection d'une hépatite chronique B.
- Dans les pays occidentaux, l'infection par le virus D touche surtout les toxicomanes.

5. Hépatite E

- Mode de transmission identique à celui de l'hépatite A (transmission entérale).
- Exceptionnelle en France (concerne essentiellement les voyageurs de retour de pays d'endémie).
- Véritables épidémies en Afrique, en Asie ou en Amérique du Sud.
- L'évolution est le plus souvent bénigne, mais il existe un risque élevé d'hépatite fulminante chez la femme enceinte, surtout au troisième trimestre.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

C/ Hépatites virales aiguës

1. Diagnostic d'une hépatite virale aiguë

- Il existe différentes formes cliniques :
  - Les formes ictériques représentent 10 % des cas.
  - Les formes anictériques doivent être recherchées en présence des symptômes suivants : syndrome grippal, asthénie, troubles digestifs, céphalées, prurit, urticaire, arthralgies…
- Les examens biologiques montrent :
  - Une élévation franche des transaminases ; entre 10 et 100 fois la normale.
  - Une augmentation ou non de la bilirubine, sous forme conjuguée.
- Le diagnostic repose sur :
  - La notion de contage, de facteurs de risques.
  - Le dosage des transaminases.
  - Les recherches sérologiques :
    - * IgM anti-VHA.
    - * AgHBs, IgM anti-HBc.
    - * Anti-VHC.
- Il faut parfois évoquer une autre cause d'élévation des transaminases :
  - Une hépatite médicamenteuse ou toxique (contexte).
  - Une hépatite auto-immune.
  - Une pathologie biliaire : une migration de calcul dans la voie biliaire principale s'accompagne d'une élévation transitoire des transaminases, parfois importante.
  - Une poussée aiguë d'une hépatite virale chronique méconnue.
- Le pronostic (et donc la surveillance) des hépatites virales aiguës varie selon le virus en cause.

2. Diagnostic étiologique d'une hépatite virale aiguë (voir tableau I)

a) Hépatite aiguë A

- Incubation courte : 2 à 4 semaines.
- Asymptomatique dans 90 % des cas.
- Les formes graves (hépatites fulminantes) sont exceptionnelles.
- Il n'y a jamais d'évolution chronique.
- Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps anti-VHA de type IgM.

b) Hépatite aiguë B

- Incubation longue : 6 semaines à 4 mois.
- Asymptomatique dans 90 % des cas.
- Les formes graves représentent 1 cas sur 1 000, soit 1 cas pour 100 hépatites B aiguës symptomatiques.
- L'infection aiguë (symptomatique ou non) devient chronique 1 fois sur 10.
- Le diagnostic repose sur la présence de l'AgHBs et/ou de l'IgM anti-HBc (l'IgM anti-HBc peut toutefois être positive au cours de la réactivation d'une hépatite B chronique).
- L'hépatite B est une MST ; il faut rechercher systématiquement (après avoir prévenu le patient) une infection par le VIH et une syphilis.

c) Hépatite aiguë C

- Incubation : 4 à 6 semaines.
- Asymptomatique dans plus de 90 % des cas.
- L'élévation des transaminases est habituellement modérée.
- Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps anti-VHC. Cependant, l'apparition de ces anticorps est souvent tardive (la sérologie n'est positive que dans 50 % des cas d'hépatite aiguë C). Le diagnostic est alors porté grâce à la PCR.
- Jamais de formes graves.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Passage à la chronicité dans plus de 50 % des cas.

d) Hépatite aiguë D
– Toujours associée à une hépatite B : l'AgHBs est positif.
– Il s'agit :
  * Soit d'une co-infection avec le virus B : les formes graves sont fréquentes, tandis que le passage à la chronicité est peu fréquent.
  * Soit de la surinfection d'une hépatite chronique B : évolution chronique dans 90 % des cas.
– Le diagnostic repose sur la présence d'antigène delta ou d'anticorps anti-delta.

e) Hépatite aiguë E
– Incubation courte : 2 à 3 semaines.
– Voyageurs de retour de régions d'endémie.
– Ictère fréquent, troubles digestifs.
– Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps anti-VHE.
– Habituellement bénigne ; formes graves chez la femme enceinte.
– Jamais chronique.

3. Conduite pratique devant une hépatite virale aiguë
• L'hépatite virale aiguë est le plus souvent bénigne.
• Le risque principal, à la phase aiguë, est celui d'hépatite fulminante.
• Il existe un risque de passage à la chronicité pour les hépatites B (et delta) et C.
– L'hépatite herpétique, cause rare d'hépatite virale, qui doit être suspectée en présence d'une fièvre associée, nécessite la mise en route en urgence d'un traitement spécifique.
• **Tout traitement médicamenteux doit être interrompu sans délai :**
– Le métabolisme hépatique des médicaments peut être fortement diminué au cours des hépatites aiguës, et la toxicité de ces médicaments peut être augmentée.
• **Mesures d'hygiène :**
– L'objectif est d'éviter la contamination de l'entourage (surtout hépatites A et E dont la transmission est féco-orale).
• **Enquête familiale :**
– Dosage des transaminases.
– Recherche des marqueurs sérologiques.
• **Précautions vis-à-vis de l'entourage :**
– Immunoprophylaxie :
  * Hépatite A : injection d'immunoglobulines non spécifiques.
  * Hépatite B (et delta) : injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs.
– Vaccination (hépatites A et B) chez les sujets séronégatifs de l'entourage.
• **Surveillance :**
– Clinique. Recherche des signes cliniques évoquant une encéphalopathie hépatique : astérixis, troubles de la conscience.
– Biologique. Mesure du taux de prothrombine (TP), du facteur V.
• **Facteurs pronostiques :**
– Si TP < 50 %, il s'agit d'une hépatite sévère. Le patient est hospitalisé pour surveillance et un avis spécialisé est recommandé.
– Si TP < 50 % et astérixis ou troubles de conscience, il s'agit d'une hépatite fulminante, le patient doit être adressé en urgence en milieu spécialisé (une transplantation hépatique peut être discutée).

D/ Prévention
• Les hépatites fulminantes dues aux virus A et B peuvent être prévenues.
• La vaccination concerne les hépatites A et B (et delta).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

1. Vaccination contre l'hépatite A

- Vaccin = virus A cultivé sur cellules d'origine humaine, purifié et inactivé.
- Induit la production d'anticorps spécifiques anti-VHA chez 99 % des sujets vaccinés.
- Schéma :
  - 2 injections à 1 mois d'intervalle.
  - Puis rappel 6 à 12 mois après la première injection.
- La vaccination est **conseillée chez les voyageurs se rendant dans des zones de forte endémie**.

2. Vaccination contre le virus de l'hépatite B

- Vaccin = constitué d'antigène HBs, produit par génie génétique.
- Schéma :
  - 3 injections à 1 mois d'intervalle.
  - Rappel à 1 an.
  - Puis tous les 5 ans.
- Efficacité > 90 % (protection après un délai de 2 mois) ; moindre chez les patients immunodéprimés (dialysés, cirrhotiques…).
- Tolérance excellente, aucune contre-indication.
- Elle doit être réalisée dans les groupes à risque (en particulier les professions de santé).
- Ce délai d'immunisation est trop tardif dans certaines situations :
  - Blessures par du matériel souillé (par virus B ± virus delta), entourage d'un sujet atteint d'une hépatite B aiguë :
    * En cas de contamination récente par du sang infecté par le VHB, il faut demander en urgence une recherche d'AG HBs et d'AC anti-HBc et réaliser une vaccination contre l'hépatite B ainsi qu'une administration d'immunoglobulines anti-HBs.
  - **Nouveau-né de mère AgHBs** + (hépatite aiguë ou portage chronique) :
    * Vaccination + injection IM d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs. ■

POINTS FORTS

- **Les virus A et E, transmis par voie féco-orale, sont responsables d'hépatites aiguës bénignes, exceptionnellement fulminantes. Ils n'entraînent jamais d'hépatite chronique.**
- **Les virus B, C et D (delta) se transmettent par voie sanguine. L'hépatite B est une maladie sexuellement transmissible. L'hépatite D est toujours associée à une hépatite B (co-infection ou surinfection).**
- **Le diagnostic d'hépatite virale aiguë repose sur la notion de contage, de facteurs de risque, sur le dosage des transaminases et les recherches sérologiques (IgM anti-VHA, AgHBs, IgM anti-HBc, anti-VHC).**
- **L'hépatite aiguë B est asymptomatique dans 90 % des cas. Les formes graves représentent 1 cas sur 1000, soit 1 cas pour 100 hépatites B aiguës symptomatiques. L'infection aiguë (symptomatique ou non) devient chronique 1 fois sur 10.**
- **L'hépatite aiguë C est asymptomatique dans plus de 90 % des cas. Le passage à la chronicité est fréquent.**
- **Les hépatites dues aux virus A et B (et D) peuvent être prévenues par la vaccination.**
- **La vaccination contre l'hépatite A est conseillée chez les voyageurs se rendant dans des zones de forte endémie.**
- **La vaccination contre le virus de l'hépatite B doit être réalisée chez les groupes à risque (en particulier les professions de santé).**

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES B ET C

L'hépatite virale chronique est définie biologiquement par la persistance d'une élévation du taux des transaminases plus de six mois après une hépatite virale aiguë.

A/ Diagnostic positif

1. Mode de révélation

- Une hépatite virale chronique est le plus souvent asymptomatique, révélée par un bilan sanguin systématique (dosage des transaminases, sérologie virale).
- L'asthénie est le symptôme le plus fréquent; elle est parfois intense.

2. Clinique

- L'examen clinique est le plus souvent normal.
- Il existe parfois un gros foie.
- Le diagnostic est parfois fait au stade de cirrhose : l'examen clinique peut retrouver des signes :
  - D'insuffisance hépatocellulaire.
  - D'hypertension portale (voir question « cirrhose alcoolique »).

3. Examens complémentaires

- Il existe une élévation des transaminases depuis plus de 6 mois :
  - Habituellement modérée : entre 1 et 5 fois la normale.
  - ALAT > ASAT (un rapport ASAT > ALAT évoque une cirrhose).
- Les γGT sont normales ou modérément augmentées.
- Les PAL sont habituellement normales.
- Une élévation de la bilirubine et une diminution du TP traduisent une insuffisance hépatocellulaire due à une cirrhose.
- Une leucopénie, une thrombopénie suggèrent un hypersplénisme due à une cirrhose.
- Les gammaglobulines sont élevées également en cas de cirrhose.
- **Sérologie virale :**
  - Hépatite B : AgHBs + ; Ac anti-HBc + ; anticorps anti-HBs -.
  - Hépatite C : anticorps anti-VHC.
- **Examens morphologiques :**
  - L'échographie recherche des signes évoquant une cirrhose : dysmorphie, signes d'hypertension portale.
- **Histologie :**
  - Le diagnostic d'hépatite virale chronique ne peut être affirmé que par la biopsie hépatique.

B/ Hépatite chronique B

1. Définition

- Une infection par le VHB devient chronique dans 10 % des cas.
- Le portage chronique du virus B est défini par la présence de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois. L'anticorps anti-HBc de type IgM est généralement absent.
- Il existe trois types de portage chronique du virus B (chaque groupe représente environ un tiers des cas) :
  - Le portage sain de l'AgHBs.
  - L'hépatite chronique peu active.
  - L'hépatite chronique active.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2. Appréciation de la réplication virale

- Une réplication virale B se traduit par la présence des marqueurs de la réplication, c'est-à-dire **l'antigène HBe** et **l'ADN du VHB,** et l'absence de l'anticorps **anti-HBe**.
- À l'inverse, lorsque le virus ne se multiplie pas, **l'antigène HBe** et **l'ADN du VHB** sont absents et l'anticorps **anti-HBe** est présent.
- Dans certains cas, il existe une hépatite chronique B active avec antigène HBe négatif. Il s'agit d'infection par un **virus B mutant** qui est **incapable de synthétiser l'AgHBe**. Dans cette situation, l'AgHBe est négatif à la phase réplicative. Le seul témoin de la réplication virale est alors l'ADN du VHB.

3. Évolution

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

a) Phase réplicative

– Elle est caractérisée par une forte multiplication virale et une réponse immunitaire insuffisante :
  * ADN du VHB + ; AgHBe + et anticorps anti-HBe -.
  * Transaminases normales ou modérément élevées.

Cette phase dure de une à plusieurs années.

b) Phase de séroconversion

– Elle est caractérisée par une plus grande efficacité de la réponse immunitaire et une diminution de la réplication virale :
  * Forte élévation des transaminases, diminution de l'ADN viral.
  * La biopsie montre une hépatite chronique active.
– La séroconversion se traduit par la négativation de l'antigène HBe, puis l'apparition de l'anticorps anti-HBe.

c) Phase non réplicative

– La réplication du virus est faible ou nulle :
  * AgHBe - ; Anticorps anti-HBe + ; ADN du VHB -.
  * Transaminases normales ou peu élevées.
– Dans certains cas, on parle de **portage sain de l'AgHBs,** défini par :
  * Des transaminases normales (à plusieurs reprises).
  * L'absence de signes de multiplication virale : AgHBe - et ADN viral B -.
– Deux événements peuvent survenir à ce stade :
  * Une séroconversion HBs, c'est-à-dire la guérison.
  * Une réactivation du virus B.
– Une hépatite chronique B d'évolution prolongée expose, à plus ou moins long terme, au risque de cirrhose.
– Une cirrhose virale B favorise la survenue d'un carcinome hépatocellulaire.

4. Hépatite chronique B-delta

- La surinfection d'une hépatite chronique B par le virus D est presque toujours suivie d'une infection chronique.
- Le diagnostic repose sur la présence de l'AgHBs, de l'IgM anti-VHD et de l'anti-VHD total.

C/ Hépatite chronique C

- Environ 60 à 90 % des sujets contaminés par le virus C deviennent porteurs chroniques, soit 10 à 40 % d'éradication virale spontanée.
- Le diagnostic repose sur :
  – La notion de facteurs de risque (transfusion, toxicomanie).
  – La présence de l'anti-VHC par un test ELISA.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- L'hépatite chronique C est souvent asympto-matique.
- L'évolution des transaminases est très capricieuse avec d'importantes fluctuations.
- La biopsie hépatique permet de préciser l'activité de l'hépatite chronique.
- Parmi les sujets ayant une infection chronique :
  - 20 % ont des transaminases normales.
  - 40 % ont une hépatite chronique peu active.
  - 40 % ont une hépatite chronique active.

- L'hépatite chronique active C évolue dans 20 à 30 % des cas vers la cirrhose (en 10 à 20 ans).
- Les facteurs de mauvais pronostic sont :
  - Âge élevé au diagnostic.
  - Sexe masculin.
  - Forte virémie initiale.
  - Génotype 1.
  - Consommation alcoolique associée.
  - Co-infection VIH, VHB.
- Le risque de carcinome hépato-cellulaire est important au stade de cirrhose (incidence annuelle de l'ordre de 4 %).

D/ Surveillance et possibilités thérapeutiques

- Les deux principaux risques sont :
  - La cirrhose.
  - Le carcinome hépatocellulaire (CHC).
- Le risque d'évoluer vers la cirrhose concerne surtout les **formes actives** d'hépatite chronique. Ces formes peuvent justifier un traitement. Dans ces circonstances, une biopsie hépatique est indispensable pour préciser l'activité de l'hépatite chronique et l'indication du traitement.
- Le diagnostic de cirrhose impose :
  - La réalisation d'une endoscopie haute : la découverte de grosses varices œsophagiennes (de grade II ou plus) peut justifier un traitement préventif des hémorragies digestives (bêtabloquants, type propranolol).
  - Une surveillance systématique de l'échographie hépatique et de l'alpha-FP (le rythme de surveillance n'est pas établi ; de 3 à 6 mois) afin de dépister le plus précocement possible la survenue d'un CHC.

1. Interféron alpha

a) Indication

- Hépatite chronique B active :
  - * Ce traitement permet d'obtenir un arrêt de la multiplication virale et une rémission de l'hépatite chronique dans un tiers des cas environ.
  - * 5 à 6 millions d'unités, par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine pendant 6 mois.
  - * L'interféron alpha est en principe contre-indiqué au stade de cirrhose, surtout si celle-ci est décompensée.
- Hépatite chronique delta :
  - * L'efficacité de ce traitement est inconstante, souvent partielle et transitoire.
- Hépatite chronique C :
  - * L'indication du traitement nécessite une biopsie hépatique (score de Metavir).
  - * L'interféron alpha permet une normalisation des transaminases, sous traitement, environ une fois sur deux. Parmi ces patients, environ un sur deux rechute à l'arrêt du traitement.
  - * L'interféron alpha permet d'obtenir une normalisation prolongée des transaminases (réponse complète prolongée) chez environ un patient sur quatre.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

b) Effets indésirables

– Syndrome grippal (quasi constant).
– Autres effets secondaires fréquents : nausées, anorexie, amaigrissement, diarrhée, alopécie modérée, lésions papuleuses au point d'injection.
– Effets secondaires rares pouvant nécessiter l'arrêt du traitement :

* Syndrome dépressif.
* Dysthyroïdie, liée le plus souvent à une thyroïdite auto-immune, d'où la nécessité d'un bilan thyroïdien (TSH) avant et après traitement.
* Leuconeutropénie, thrombopénie.

2. Ribavirine

- C'est un antiviral à large spectre vis-à-vis des virus à ADN aussi bien qu'à ARN.
- On l'utilise en traitement combiné avec l'interféron pégylé dans le traitement de l'hépatite C chronique.
- **Effets indésirables :**
  – Anémie hémolytique
  – Troubles dyspeptiques
  – Asthénie, myalgies, céphalées
  – Tératogène = contraception obligatoire.

3. Traitement de l'hépatite chronique C

- D'après la conférence de consensus, il faut traiter les sujets ayant une hépatite chronique :
  – Avec score de Métavir ≥ F2 quelle que soit l'activité.
  – **Sans cirrhose décompensée.**
  – Avec une augmentation des transaminases.
- La PBH permet d'établir le score de Métavir (A : activité et F : fibrose), de rechercher une autre cause associée et de faire le diagnostic de cirrhose.
- Le traitement est indiqué en cas de cirrhose (F4) avec pour objectif une diminution du risque de CHC et une régression de la fibrose.
- En cas de consommation alcoolique, il faut d'abord obtenir le sevrage.
- On distingue trois types de réponse :
  – La réponse prolongée caractérisée par une normalisation des ALAT persistant au moins six mois après l'arrêt du traitement et associée à une disparition de l'ARN viral sérique.
  – L'absence de réponse, caractérisée par l'absence de normalisation des ALAT pendant le traitement et la persistance de l'ARN viral. Après 3 mois de traitement, les chances de réponse sont quasiment nulles, et le traitement peut être arrêté.
  – La rechute caractérisée par une normalisation des ALAT et une négativation de la charge virale pendant le traitement puis réaugmentation dans les 6 mois suivant l'arrêt de celui-ci.
- L'association d'interféron standard ou d'interféron pégylé à la ribavirine est le traitement le plus souvent réalisé en pratique. Sa durée dépend du génotype et de la réponse virale à la 12e semaine. Il est de 24 semaines dans les génotypes 2 et 3 (souvent associé à une transmission par toxicomanie) et de 48 semaines dans les génotypes 1 et 4.
- La conférence de consensus note qu'il est possible de traiter sans PBH les patients avec un génotype 2 et 3 qui sont très demandeurs de traitement, car la réponse virologique prolongée chez ces patients est proche de 80 % (*versus* 40 % dans le génotype 1).
- Il est important de rappeler au patient l'importance d'une consommation nulle ou minime d'alcool et un éventuel régime en cas de surpoids.
- Le syndrome dépressif n'est pas une contre- indication formelle au traitement s'il est contrôlé par un traitement antidépresseur.
- Les manifestations symptomatiques extra- hépatiques liées au VHC, comme la cryoglobuline, sont une indication de traitement antiviral.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

4. Traitement de l'hépatite chronique B

- Le traitement n'est indiqué qu'en cas de réplication virale active : PBH et ADN viral.
- Il repose sur l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir selon un schéma qui n'a pas encore fait l'objet d'un consensus.
- On ne traite pas l'hépatite B aiguë.

5. Transplantation hépatique

- La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose sévère (TP < 50 %, ascite…).
- Elle est également proposée dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires de petite taille.
- La réinfection du greffon par le VHC est constante, mais elle mettra plusieurs années pour avoir des répercussions cliniques.

6. Traitement de l'hépatite aiguë C

- En cas d'hépatite aiguë C ictérique : aucun traitement immédiat (élimination spontanée du virus dans environ 40 % des cas). Réalisation d'une PCR à 12 semaines et traitement par INFpeg et ribavirine 24 semaines en cas de positivité.
- En cas d'hépatite aiguë C non ictérique, réalisation d'une PCR rapidement et traitement selon le même schéma en cas de positivité.
- En cas d'accident d'exposition au sang :
  - Nettoyage à l'eau et au savon, puis trempage dans une solution de Dakin ou d'eau de Javel diluée.
  - Prélèvements chez le sujet contaminant et chez le sujet exposé.
  - Pas de traitement d'emblée.
  - A J10, réalisation de transaminases, sérologie VHC et PCR.
  - Traitement en cas de PCR positive.
  - En cas de PCR négative, poursuivre une surveillance par sérologie virale et transaminases à 1 mois, 3 mois et 6 mois (la possibilité de développement d'une forme chronique après une période de clairance virale spontanée nécessite un suivi à long terme). Si le bilan reste négatif à 6 mois, arrêter la surveillance.

E/ Prévention

- Le vaccin contre le virus B, constitué d'antigène Hbs, protège de la survenue d'une infection par le virus B et par le virus delta. ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

POINTS FORTS

- L'hépatite virale chronique est définie biologiquement par la persistance d'une élévation du taux des transaminases plus de six mois après une hépatite virale aiguë.
- Une infection par le virus B devient chronique dans 10 % des cas.
- Environ 60 % des sujets contaminés par le virus C deviennent des porteurs chroniques.
- Une hépatite virale chronique est le plus souvent asymptomatique, révélée par un bilan sanguin systématique (dosage des transaminases, sérologie virale). Le diagnostic est parfois fait au stade de cirrhose.
- Une réplication virale B se traduit par la présence des marqueurs de la réplication, c'est-à-dire l'antigène HBe et l'HBV DNA.
- Une hépatite chronique B active avec antigène HBe négatif peut s'observer en cas d'infection par un virus B mutant (incapable de synthétiser l'AgHBe).
- Une hépatite chronique B active expose, à plus ou moins long terme, au risque de cirrhose.
- La surinfection d'une hépatite chronique B par le virus D est presque toujours suivie d'une infection chronique.
- L'hépatite chronique active C évolue dans 20 à 30 % des cas vers la cirrhose (en 10 à 20 ans).
- Une cirrhose virale favorise la survenue d'un carcinome hépatocellulaire.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier