

Les hépatites virales (83)

Professeur Jean-Pierre ZARSKI
Avril 2003 (Mise à jour Mars 2005)

Pré-Requis :

- Diagnostic des ictères - insuffisance hépatocellulaire PCEM2
- Biologique : exploration fonctionnelle hépatique PCEM2

Résumé :

Les hépatites virales sont essentiellement dues aux virus A, B et C. Le virus A se transmet par voies entérale et n'évolue jamais vers la chronicité. Le virus B se transmet surtout par voie parentérale et sexuelle et évolue vers la chronicité dans 5 à 10% des cas avec risque de cirrhose et de carcinome hépato-cellulaire. Le virus de l'hépatite C se transmet surtout par voie parentérale, évolue vers la chronicité dans environ 70% des cas.

Le diagnostic des hépatites aiguës virales repose sur la sérologie. Au stade chronique (virus B et C), il est nécessaire de détecter le génome. Le traitement des hépatites chroniques repose sur les molécules anti-virales (interféron et/ou lamivudine et/ou ribavirine). En cas d'hépatite fulminante, la transplantation hépatique doit être proposée.

Mots-clés :

Hépatite A, hépatite B, hépatite C, hépatite fulminante, réplication virale, vaccination, traitement anti-virale.

Références :

- Hépatites virales pp 83-100 - Hépatologie - Universités Francophones - Coordination M.Bourel, Ed. Ellipses/aupelf.
- Hépatites à virus A, B, C, D et E : P. Marcellin in Impact Internat 1996; 7 : 301-24.

Exercices :

1. Introduction

Connaissances de base : virus des hépatites A, B, D, C, E (enseignement de virologie).

2. Clinique de l'hépatite virale

2.1. Forme typique : l'hépatite aiguë B

2.1.1. Virologie, Épidémiologie

Le virus est un hépadnavirus de 42 nm dont le génome est constitué d'ADN. L'ADN est entouré d'une nucléocapside portant le motif antigénique HBc et la nucléocapside contient une enzyme l'ADN polymérase. La nucléocapside est elle-même entourée d'une enveloppe qui porte le motif antigénique HBs. L'antigène HBe est un antigène non structural du virus, associé à la multiplication virale. Le virus B n'est pas éliminé dans les matières fécales mais est présent dans diverses sécrétions : sueur, salive, sécrétions sexuelles. La virémie est transitoire chez 90 % des sujets et débute généralement 4 semaines avant le début de l'ictère pour persister 2 semaines après le développement de celui-ci. La virémie persiste de façon prolongée ou définitive chez 10 % des sujets contaminés. Les 4 modes de transmission sont :

1°) transfert de sang d'un sujet infecté - 2°) contact avec du sang infecté - 3°) transmission inter-individuelle avec présence du virus dans les sécrétions) 4°) transmission verticale mère / enfant.

2.1.2. Circonstances de découverte

- Ictère : d'installation progressive et maximum en 5 à 10 jours d'intensité variable avec urines foncées et selles décolorées. Survient après une période d'incubation de 50 à 100 jours et est précédé par une période pré-ictérique de 5 à 15 jours associant asthénie, céphalées, altération de l'état général, éventuellement arthralgies et urticaire.
- Absence de symptôme dans 80 à 90 % des cas en dehors d'une asthénie.

2.2. Diagnostic positif

- Examen clinique : hépatomégalie modérée ou foie normal souvent sensible.
- Examens biologiques : cytolysse importante, prédominant sur les TGP, cholestase variable, I. hépatocellulaire à surveiller (TP, V).
- Échographie abdominale : épaississement des parois vésiculaires
- Signes virologiques : antigène HBs (+), IgM anti-HBc (+)

2.3. Autres formes cliniques

- Forme anictérique, cholestatique avec régression lente, formes prolongées et à rechute.
- Formes avec manifestations extra-hépatiques inhabituelles : pleurésie ou péricardite, polyradiculo-névrite, anémie hémolytique, aplasie médullaire, glomérulonéphrite avec cryoglobulinémie.
- Forme fulminante caractérisée par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique. Le risque est de 1 %. L'encéphalopathie survient 1 à 3 semaines après le début de l'ictère et s'accompagne des autres manifestations d'insuffisance hépatocellulaire grave (foetor hepaticus, hypoglycémie, troubles de la coagulation). L'évolution sans traitement est mortelle dans 90 % des cas.
- Hépatite de l'enfant avec manifestations digestives très marquées.
- Hépatite de la femme enceinte avec risque particulier de l'interruption de la grossesse mais sans risque de malformation foetale.
- Hépatite du nouveau-né. En cas d'infection maternelle pendant le 2ème ou le 3ème trimestre ou si la mère est porteuse chronique du virus. Le risque de portage chronique est alors de 90 % chez le nouveau-né.

2.4. Evolution

2.4.1. Guérison

Habituellement entre 2 à 6 semaines avec asthénie disparaissant progressivement.

2.4.2. Histoire naturelle

Evolution vers la chronicité dans environ 5 - 15% des cas surtout s'il s'agit d'hommes. Le foie est normal chez 2/3 des porteurs chroniques ou le siège de lésions limitées. Chez 1/3 des porteurs chroniques, le foie est le siège d'une hépatite chronique active avec risque de développement ultérieur de la cirrhose.

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB comporte 3 phases : 1°) phase de multiplication active durant une ou plusieurs années avec forte multiplication virale et réponse immunitaire insuffisante [antigène HBs (+), antigène HBe (+), ADN VHB (+)] - 2°) phase de séroconversion où la réponse immunitaire est importante et où la multiplication virale est ralentie. La destruction hépatocyttaire est plus marquée (antigène HBs (+), anticorps anti-HBe (+), ADN VHB (+) faible) - 3°) phase de multiplication virale arrêtée avec intégration du génome [antigène HBs (+), anticorps anti-HBe (+), ADN VHB (+)]. Des périodes de réactivation sont toujours possibles. L'inactivation spontanée est possible dans 5 à 10 % des cas. Le pronostic de l'hépatite chronique est sérieux : développement de la cirrhose dans la majorité des cas dans un délai de 10 à 40 ans et du carcinome hépatocellulaire dans 20 % des cas de cirrhose.

Hépatite chronique active :

- asthénie, et / ou douleurs de l'hypochondre droit, et / ou ictère souvent asymptomatique.
- hépatomégalie plus ou moins douloureuse, splénomégalie fréquente. ransaminases augmentées entre 5 et 10 N surtout sur l'ALT.
- bilirubine conjuguée normale ou augmentée, phosphatases alcalines normales ou augmentées
- IgG augmentées entre 1,5 et 2 N

2.5. Diagnostic différentiel

2.5.1. Hépatite A

- virus à ARN à transmission oro-fécale. Absence d'évolution vers la chronicité
- séroprévalence autour de 10% vers l'âge de 20 ans grâce à l'amélioration de l'hygiène
- incubation de 15 à 45 jours
- forme clinique souvent asymptomatique avec signe de gastroentérite chez l'enfant et ictère intense chez l'adulte.
- formes à rechute (1 mois), ictériques prolongées
- forme fulminante dans 0,1 à 0,01%.

2.5.2. Hépatite B-Delta

- virus delta = virus défectif ayant besoin du virus B pour se multiplier, constitué d'un génome à ARN.
- la nucléocapside porte le motif antigénique delta
- contamination par les mêmes modalités que celles du virus B
- co-infection par les 2 virus ou surinfection
- surtout en occident vu chez les toxicomanes
- diagnostic :

- co-infection : antigène HBs (+), IgM anti-HBc (+), IgM anti-delta (+)
- surinfection : antigène HBs (+), IgM anti-delta (+)
- plus grave en cas de surinfection qu'en cas de co-infection

2.5.3. Hépatite C

- virus à ARN
- transmission essentiellement par voie parentérale (sang, toxicomanie intraveineuse, matériel souillé par le sang) mais importance des formes sporadiques où le mode de contamination semble être surtout transcutané. Transmission sexuelle et materno-fœtale exceptionnelles.
- forme très peu symptomatique
- incubation de 4 à 6 semaines
- diagnostic positif : anticorps anti HCV Elisa 3ème génération positif uniquement à partir du 2ème mois en cas d'hépatite aiguë. ARN VHC positif par PCR, génotypage et quantification de la charge virale. Évolution vers la chronicité dans 70 à 80 % des cas avec risque ultérieur d'évolution dans 20 % vers la cirrhose et ensuite vers le carcinome hépatocellulaire.

2.5.4. Hépatite E

Virus non enveloppé à ARN, absence actuelle de test sérologique en routine, rare en occident, touchant uniquement les voyageurs, incubation de 2 à 3 semaines, troubles digestifs importants, formes graves chez la femme enceinte dans le 3ème trimestre, absence de forme chronique.

3. Traitement

3.1. Conduite pratique devant une hépatite aiguë

- absence de traitement
- éviter toute médication en particulier neurosédatif
- mesure d'hygiène simple pour éviter la contamination de l'entourage avec
- enquête familiale
- hospitalisation en urgence en milieu spécialisé en cas d'encéphalopathie hépatique ou de chute du TP inférieure à 50 %.

3.2. Vaccination

3.2.1. Hépatite A

- vaccin Havrix vivant atténué (760 µg) (S.K.B.)
- une injection puis rappel à 6 mois, puis éventuellement tous les 10 ans
- personnes concernées : voyageurs en zone d'endémie, militaires, chaîne alimentaire, crèche, institution

3.2.2. Hépatite B

- vaccin produit par génie génétique portant les déterminants uniquement HBs (Engérix) ou HBs (+) pré S2 (Génhévac B)
- forme adulte 20 µg, enfant 10 µg, nouveau-né 5 µg.
deux injections à 1 mois d'intervalle puis rappel à 6 mois. Le rappel à 5 ans n'est effectué que chez les sujets à haut risque et vaccinés tard dans la vie (après 30 ans).
- efficacité de 90 à 95 %
- mauvaise réponse chez les sujets âgés de plus de 40 ans, hémodialysés, alcooliques chroniques et cirrhotiques.
- personnels concernés : personnel de santé, sujets devant être transfusés en particulier hémophiles, hémodialysés chroniques, toxicomanes, entourage d'un portage chronique du VHB.

3.3. Immunisation passive

Hépatite B :

- proposée uniquement en cas de comptage accidentel chez un sujet non vacciné (entourage familial, nouveau-né d'une mère porteuse, personne victime d'une inoculation accidentelle).
- IgG anti-HBs (5 ml pour l'adulte, 0,3 ml/kg pour le nouveau-né)

3.4. Séroprophylaxie

Femme enceinte Ag HBs (+) : sérovaccination du nouveau-né à la naissance -> Ig anti-HBs + vaccination d'emblée à intégrer dans le calendrier vaccinal.

3.5. Traitement des hépatites virales chroniques

3.5.1. Hépatite chronique B

- proposée uniquement si présence d'une multiplication virale [ADN VHB (+)] et en l'absence d'insuffisance hépatique.
- 2 médicaments : interféron alpha : 5 à 10 MUI S.C. 3/semaine séroconversion antigène HBs dans 10 % des cas avec effets secondaires habituels en particulier syndrome pseudo-grippal, retentissement hématologique, dysthyroïdie, complications psychiatriques. Ou Lamivudine (ZEFIX) 100mg soit 1 cp/j pendant une durée minimum de 1 an. Le traitement n'est arrêté que si on obtient une séroconversion anti Hbe durable traduite par la présence d'Ac anti Hbe sur 2 examens successifs à 6 mois d'intervalle. la Lamivudine peut entraîner des mutations YMDD dans le gène de la polymérase virale avec reprise de la multiplication virale. Cet événement est observé dans environ 20% des cas à 1an. Il justifie alors l'utilisation d'un autre analogue de Nucléoside (Adéfovir Dipivoxy) à la posologie de 10 mg soit 1c/j. Le taux de séroconversion anti Hbe avec la Lamivudine est de l'ordre de 15 à 20%.

3.5.2. Hépatite chronique D

- interféron 9 MUI/3/semaine/12 mois
- efficacité moindre que dans l'hépatite B

3.5.3. Hépatite chronique C

Interféron alpha standard 3 MUI S.C./3/semaine/12 mois ou interféron pégylé 1,5 µgK sous cutané 1/semaine associé à la Ribavirine 800 à 1200 mg par jour selon le poids pendant une durée de 6 à 12 mois. Une réponse virologique soutenue (PCR négative) est observée dans environ 54% des cas (génotype 1 = 42% ; génotype 2.3 = 80 à 85%). La durée proposée est de 6 mois pour les patients de génotype 2.3, ainsi que pour les patients de génotype 1 ayant une charge virale inférieure à 800 000 UI/ml. La durée du traitement est de 12 mois pour les patients ayant un génotype 1 avec une charge supérieure à 800 000 UI/ml. Les principaux effets secondaires sont pour l'interféron : syndrome pseudo-grippal, dysthyroïdie surtout hypothyroïdie (7 à 10%), syndrome dépressif et pour la Ribavirine anémie hémolytique dans les deux premières semaines de traitement. Les deux facteurs prédictifs de réponse sont surtout le génotype et la charge virale.

3.6. Transplantation hépatique

Proposée en cas de cirrhose sévère sans signe patent de réplication virale dans la cirrhose post-hépatitique B. Utilisation systématique d'immunoglobulines anti-HBs après la transplantation pour cirrhose post-hépatitique B. Récidive fréquente du virus de l'hépatite C. Traitement précoce antiviral possible.