Dr M. ZENNAKI BABA AHMED

Maitre assistante en Hépato-gastroentérologie

CHU Tlemcen

**LES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES**

1. **INTRODUCTION :**

L’hépatite chronique est définie par l’existence de lésions histologiques associant à divers degrés : nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose.

L’hépatite chronique fait suite à une hépatite aigue (souvent passée inaperçue)

Elle peut évoluer vers la cirrhose puis le CHC.

Les infections par le VHB et VHC représentent la principale cause des hépatites chroniques.

1. **DIAGNOSTIC POSITIF :**

**1/ Données cliniques :**

L’hépatite chronique peut être totalement asymptomatique. Dans ce cas, elle est découverte lors d’un don de sang, ou d’analyse de sang systématique.

L’examen clinique est le plus souvent normal.

Le signe clinique révélateur le plus fréquent est l’asthénie.

L’hépatite chronique peut être découverte au stade de cirrhose.

**2/ Données biologiques :**

L’élévation des transaminases est quasi constante ; ils peuvent être dans les limites de la normale. Il faut répéter leur dosage.

**3/ Données histologiques :**

Nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire et fibrose.

**PRISE EN CHARGE D’UNE INFECTION CHRONIQUE VIRALE B**

**I – Introduction :**

Près de 400 millions de personnes sont porteurs chroniques du virus de l’hépatite B à travers le monde.

L’Algérie appartient à la zone de moyenne endémicité vis-à-vis de l’infection VHB avec une prévalence de l’AgHbs de 2,16% dans la population générale.

**II- Définition de l’hépatite chronique virale B :**

Elle est histologique, cependant on admet qu’une hépatite B est chronique lorsque l’Ag Hbs

persiste plus de 6 mois. (Ac anti HBc type IgM négatif)



NB : L'âge au moment de l’infection est un facteur déterminant du passage à la chronicité

90% de risque da passage à la chronicité chez les enfants née de mère infecté en l’absence de sérovaccination néonatale.

20-30% chez les enfants infectés avant l'âge de 5 ans

5-10% des adultes de moins de 50 ans

30% des adultes de plus de 50 ans

**III-Prise en charge diagnostique :
III-1- Qui Dépister ?**

* Partenaires sexuels, membres de la famille et entourage familial du sujet AgHbs +
* Partenaires sexuels multiples ou ATCD de maladie sexuellement transmissible
* Usagers de drogues intra veineuses et par voie nasale
* Homosexuels
* Elévation chronique des ALAT / ASAT, de cause inconnue
* Toute personne avant un traitement par chimiothérapie ou immunosuppresseur
* Femme enceinte
* Nouveaux nés de mère Ag Hbs positif
* Profession à risque
* Personnes infectées par le VHC ou le VIH, prisonniers, hémodialysés, médecine tradionnelle (saignées), piercing, tatouage
* Donneurs de sang, d’organes.

**III-2- Comment dépister ?**

-Sérologie virale B : **Antigène Hbs**, **Anticorps anti-Hbs, Anticorps anti-Hbc totaux (IgM et IgG) (** AgHbs-Ac anti-Hbs - Anti Hbc)

**Interprétation des profils sérologiques de l’hépatite B**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **HEPATITE** | **VACCIN** | **GUERISON** |
| **Ag HBs** | **+** | **-** | **-** |
| **Ac anti- HBs** | **+/-** | **+** | **+/-** |
| **Ac anti- HBc** | **+** | **-** | **+** |

**III-3-Quel bilan initial pratiqué chez un sujet AgHbs positif chronique ?**

L’évaluation initiale doit comprendre :

-é**tude détaillée de** **l'histoire clinique :** l’âge, la durée de la maladie, les antécédents familiaux d’hépatopathie chronique de CHC , prise d’alcool , de tabagisme, de stéatose hépatique, diabète, syndrome métabolique.

**-un examen physique** minutieux.

-**Bilan biologique**: FNS (hypersplénisme), bilan hépatique avec TP, transaminases (ALAT / ASAT) bilirubinémie, PAL GGT, et albuminémie.

**- Sérologies virales :** AgHbe , Ac anti-Hbe ; distinguer sujet AgHbe positif et négatif,

Rechercher une **coïnfection** VHC, VIH, VHD, VHA.

-**Échodoppler hépatique**: recherche de signes d’hépatopathie chronique, une greffe néoplasique (CHC)

-**Fibroscopie** digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes

- **Evaluation de l’activité de l’hépatopathie**

* Activité **biologique** par le dosage des transaminases (ALAT, ASAT)
* Activité **virologique: c**harge virale B par PCR en temps réel.
* Activité **histologique :** la ponction biopsie du foie reste l’examen de référence.

**Examens non invasifs : Marqueurs sériques**– **Fibroscan**

1. **Histoire naturelle de l’hépatite B chronique**

L’hépatite chronique B est une maladie dynamique. L’histoire naturelle peut être divisée en **quatre phases**.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Immuno Tolérant** |  **HCB AgHBe+****(virus sauvage)** |  **Porteur inactif de**  **l’AgHbs**  |  **HCB AgHBe -** **(Mutant Précore)** |
|  **AgHBs** |  **+** |  **+** |  **+** |  **+** |
|  **AgHBe** |  **+** |  **+** |  **–** |  **–** |
|  **Anti-Hbe** |  **–** |  **–** |  **+** |  **+** |
|  **ALT** |  **Normales** |  **🡩**  |  **Normales** |  **🡩**  |
|  **DNA VHB** |  **> 20,000 UI/mL** |  **> 20,000 IU/mL**  |  **< 2000 UI/mL**  |  **> 2000 UI/mL**  |
|  **Histologie** |  **Normale/minime** |  **Active** |  **Normale** |  **Active** |

**1- Phase d’immunotolérance ;** caractérisée par :

• AgHbe positif

• charge virale élevée (**> 20,000 UI/mL)**

• transaminase constamment normales

• Lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques **minimes ou absentes** à la biopsie du foie.

Cette phase est fréquente chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes ayant une infection VHB acquise à la naissance (mère-enfant) ou dans les premières années de la vie. La durée est variable, quelques années à plus de 30 ans.

•**Pas de PBF,**

•**Pas de traitement.**

**2-Phase de réactivité immune ou de séroconversion Hbe;** caractérisée par :

•Ag Hbe toujours positif

•Une charge virale élevée mais beaucoup moindre qu’à la phase 1

•**Elévation** des ALT persistante ou fluctuante

•Lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques **modérées à sévères** et une progression plus rapide de la fibrose hépatique.

Cette phase survient à la 2ème-3ème décade de la vie et peut durer de plusieurs semaines à plusieurs années.

•**La biopsie hépatique est indiquée**

•**Le traitement est indiqué**

**Trois types d’évolution sont possibles :**

-le patient reste AgHbe positif avec d’autres épisodes de réactivation et de lésions

 hépatiques, on parle **d’hépatite chronique active AgHbe positif**

-perd l’AgHbe et développe l’anticorps anti-Hbe: **c’est la séroconversion Hbe,**

 et entame la **phase inactive de la maladie**

-progresser vers l’hépatite chronique active AgHbe négatif

**3-Phase de portage inactif du VHB;** caractérisée par :

**•**AgHbe négatif et présence des anticorps anti-Hbe

**•ALT** constamment normales

•Charge virale très basse (< à 2000UI/mL) ou indétectable.

Le pronostic est favorable à long terme avec un très faible risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire chez la majorité des patients.

•**La PBF n’est pas indiquée**

•**Pas de traitement**

**4-Hépatite chronique B Ag Hbe négatif (mutant) :**

Phase tardive de l’histoire naturelle de l’hépatite chronique B, caractérisée par :

-des périodes de réactivation avec fluctuation de la charge virale B et des ALT

-et une hépatite chronique active histologiquement.

Il s’agit de variant VHB par substitutions nucléotidiques au niveau de la région pré-C et/ou du core promoteur de la région C du génome viral. Ces variantes sont incapables d’exprimer, ou expriment à très faible niveau, l’antigène Hbe. Le taux de rémission spontanée est faible.

**•La PBF est indiquée**

**•Le traitement est indiqué**

**V- Traitement :**

**1- Qui traiter ?**

*Les patients Ag Hbe positif ou négatif avec*

* activité virologique (DNA VHB > 2000UI/ml),
* une activité biologique (ALAT> LSN)
* **et / ou** une atteinte histologique du foie d’activité > A1 et ou de fibrose > F1.

***On ne traite pas les sujets en phase d’immunotolérance et en phase de portage inactif***.

**2-Objectifs :**

L’infection VHB chronique ne peut être totalement éliminée ou guérie par les traitements actuels.

L’objectif est d’obtenir une suppression de la replication du VHB et une amélioration des lésions histologiques. Cela pour prévenir et/ou ralentir la progression de la maladie vers la cirrhose et/ou le CHC

**3- Moyens : 2 classes thérapeutiques disponibles**

-Interféron pégylé-a2a (PEG-IFN-a2a) (Pegasys®)

 - analogues nucléos(t)ides: la lamivudine , la telbivudine , l’entecavir, adefovir, tenofovir ….

Le choix du traitement va dépendre de l’âge, de l’état général du patient, du risque d’effets secondaires, des chances de succès et du risque de résistance.

Un échec au traitement par interféron pégylé ne diminue pas la réponse aux analogues.

INTERFERON PEGYLE

|  |  |
| --- | --- |
| Pour  | contre |
| * Traitement de durée déterminée : 12 mois
* Pas de résistance
* Taux élevé de perte de l’Ag Hbe à 1an
* Taux élevé de perte de l’AgHbs avec un traitement de courte durée
 | * administration en injections sous cutanées
* Fréquents effets secondaires
* Contre indiqué en cas de cirrhose, chez la femme enceinte, hépatite B aigue, et patients sous immunosuppresseurs.
 |

 LES ANALOGUES

|  |  |
| --- | --- |
| Pour  | Contre  |
| * administration per os
* effets secondaires rares
* Sans risque en cas de cirrhose décompensée
 | * Traitement de durée indéterminée
* Risque de résistance au traitement
 |

**VI-Quels conseils prodiguer au sujet AgHbs positif ?**

Il doit modifier son style de vie pour éviter des lésions supplémentaires hépatiques et de réduire le risque de transmission du virus. Il doit recevoir une éducation sur les potentiels modes de transmission (sexuelle, l’exposition au sang, verticale).

* Utiliser des barrières de protection durant les relations sexuelles en attendant l’immunisation du partenaire,
* éviter le partage des objets de toilette,
* couvrir les coupures et blessures ouvertes, laver les objets tachés de sang avec des détergents,
* ne plus être donneur de sang, d’organe ou de sperme.
* L’abstinence de l’alcool est recommandée, l’arrêt du tabac, éviter les médicaments hépatotoxiques, et surtout la phytothérapie, les traitements traditionnels (Hidjama, scarifications).
* Dépister et vacciner l’entourage à familial, le contact sexuel ou ayant des pratiques à risques communes.

**VII- Vaccination**

Recommandée pour tous les patients (enfants et adultes) n’ayant aucun marqueur sérologique du VHB

Contrôle du taux d’Ac anti-HBbs après vaccination et une fois/an : injection de rappel si Ac anti-HBs < 10mUI/ml

**VIII- Conclusion :**

L’hépatite virale B chronique est une affection dynamique, de pronostic variable, avec ***un risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire même en l’absence de cirrhose sous*** ***jacente***. Elle impose un suivi régulier à vie.

**PRISE EN CHARGE DE L’INFECTION A VIRUS C**

**I-INTRODUCTION**
Sur le plan épidémiologique l’Algérie est considérée comme une zone géographique de moyenne endémicité , chez les donneurs de sang la prévalence est de 0.40% (2009 ,source ANS)  .

La conséquence de l’infection à virus C est la fibrose qui peut aboutir à la cirrhose et ses complications (Insuffisance hépato-cellulaire , hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes, ascite, carcinome hépato-cellulaire).

**II- HISTOIRE NATURELLE:**

**

III-PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE :**

**1-Quels sont les patients à dépister**- transfusés ( sang , produits dérivés du sang)

- hémodialysés
- greffé ( tissu , cellules ou organes)
- antécédents de chirurgie
-séjour en réanimation
-accouchement difficile
- soins néo-natologie, pédiatrie
-hémorragie digestive
- toxicomanes
- enfant de mère séropositive pour le VHC
- élévation des ALAT(SGPT)
- séropositivité VIH , VHB
- asthénie inexpliquée
- Antécédents d’ictère inexpliquée
- entourage familial
- partenaires sexuels
- prisonniers ou antécédents d’incarcération
- tatouage,piercing, mésothérapie,acupuncture
-soins dans un pays à forte endémie VHC comme l’Egypte
- plus rarement devant des ***manifestations extra-hépatiques*** comme : cryoglobulinémies mixte , glomérulonéphrite membrano-proliférative témoignant du lymphotropisme de ce virus

**2-Comment faire le dépistage ?**
Le dépistage de l’infection à Virus C est basé sur la recherche des anticorps- anti VHC ( AC anti VHC) par un test ELISA (immunoenzymatique) de 3ème génération

 **3-Comment confirmer l’infection** ?
L’infection est affirmée ou infirmée grâce à la technique de PCR , c’est un test de biologie moléculaire qui ***permet la recherche de l’ARN du virus***.

80% des patients porteur des AC anti VHC ont une PCR positive et sont des candidats potentiels au traitement
20% des patients porteur des AC anti VHC ont une PCR négative et sont donc considérés comme guéri d’une infection aigue **(la positivité des AC anti VHC n’est pas synonyme d’infection)**

**4-Comment évaluer l’atteinte hépatique ?**Sur le plan biologique
NFS : rechercher un hypersplénisme témoin d’hypertension portale
Exploration fonctionnelle hépatique :
- taux d’ALAT , la cytolyse est fluctuante (3 à 5 fois la normale) en cas d’infection chronique . La normalité des ALAT n’exclue pas une atteinte hépatique
- Taux de prothrombine : éliminer une insuffisance hépatique liée à une cirrhose
Sur le plan morphologique
Echographie abdominale : éliminer une cirrhose évidente , une stéatose

**Au terme de cette première étape il peut s’agir d’une :
1- Infection chronique sans atteinte hépatique évidente c'est-à-dire biologiquement et morphologiquement décelable.
2-Infection chronique avec cirrhose évidente**  .
**Dans cette éventualité le patient doit être suivi semestriellement pour le dépistage du carcinome hépato-cellulaire par l’échographie et le dosage de l’alpha foeto-protéine ; et tous les 2 ans par une fibroscopie pour la détection des varices .**
**IV-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

**1-Quel est le bilan pré-thérapeutique ?**

* **Faire le génotype viral** : il détermine la durée du traitement et la réponse au traitement, 6 génotypes ont été identifiés le génotype 1 est le plus fréquent en Algérie .
* **Evaluer la fibrose** : elle est nécessaire dans le génotype 1 étant donné la moins bonne réponse comparée au génotype 2 ou 3
La méthode de référence est la ponction biopsie hépatique .

Les méthodes alternatives peuvent êtres utilisés comme le fibrostest® , le fibromètre® et le fibroscan ® c’est la combinaison de 2 méthodes avec résultats concordants qui permet de se passer de la ponction biopsie hépatique .

 **2-Conduite du traitement :**

***Le traitement de l'hépatite c est recommande pour tous lesPatients***

 **a/Objectifs :**\*Obtenir une réponse virale : ARN viral négatif par la technique de PCR temps réel 6 mois après l’arrêt du traitement→ éradiquer le virus→ guérison
\*Stabilisation voire régression des lésions histologiques

**b/Définitions des différents profils de réponse**.

* PCR négative à S 4 est définie comme une réponse virologique rapide
(RVR) .
* La réponse est définie par une PCR négative en fin de traitement.
* La RVS (réponse virologique soutenue) ou guérison est définie par une PCR négative 6 mois après l’arrêt du traitement
* La rechute est définie par la positivité de la PCR ou réapparition de l’ARN du VHC au cours des 6 mois qui suivent l’arrêt du traitement.
* Non réponse : Persistance de l’ARN du VHC à la fin du traitement

c/**Armes thérapeutiques**
 - L’association Interféron pégylé – Ribavirine constituaient le traitement de choix

mais beaucoup d’effets secondaires, mode d’administration injectable pour peg-INF, taux de RVS non satisfaisant, durée longue de traitement .

* Médicaments actuels de l’hépatite C

|  |
| --- |
| **Classes thérapeutiques Molécules** |
| **Inhibiteurs de protéase NS3/4A** | Simeprevir Sovaprevir … |
| **Inhibiteurs de NS5A** | Daclatasvr Ledipasvir… |
| **Inhibiteurs de NS5B Nucléosidiques ou nucléotidiques** **Non-nucléosidiques** | Sofosbuvir….. Dasabuvir |

Avantages : forme ( comprimé) , posologie (souvent 1 cp/j) , courte durée de traitement (8 à 12 semaines) et surtout taux de RVS très élevé (+de 90% qqs le génotype) .

**HEPATITE DELTA D**

Virus défectif nécessitant infection par le VHB

* *Co-infection :* transmission simultanée virus B et virus D :

• 3 % de formes chroniques

• Ac anti-Delta

• IgM anti-HBc

* *Surinfection* : transmission du VHD chez sujet déjà infecté par le VHB :

• 90-95 % forme chronique

• Absence IgM anti HBc

• évolution plus rapide vers la cirrhose

Traitement

* Prévention : vaccination contre le virus B
* le traitement repose sur l’interféron pégylé pendant une durée prolongée (2ans ?) dans le but d’éradiquer les 2 virus