

**ITEM N°83 : HEPATITES VIRALES
ANOMALIES BIOLOGIQUES HEPATIQUES CHEZ UN SUJET ASYMPTOMATIQUE**

OBJECTIFS TERMINAUX

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

POUR MIEUX COMPRENDRE

1. ETIOLOGIE (Cf. T90.1-1, Chap. 90.1, E. PILLY 2008)

- *Infections* d'origine virale, à fort tropisme hépatique, mais non exclusif.
- Pouvant conduire dans certains cas (VHB, VHC) à des évolutions chroniques (fibrose ± cirrhose), voire à des hépatocarcinomes ; parfois suraiguës (hépatites fulminantes) (VHB, VHA).
- Les virus responsables : VHA, VHB avec éventuelle surinfection à VHDelta, VHC, VHE, VHG mais aussi HSV, VZV, EBV, CMV, arbovirus.
- Hépatite chronique : VHC, VHB et VHD.
- Hépatite fulminante : VHA, VHB, VHD, virus E.
- Pas de valeur pronostique de l'importance de l'élévation des transaminases.

2. EPIDEMIOLOGIE ET RISQUE EVOLUTIF (Cf. T90.1-2, E. PILLY 2008)

- Le mode de transmission est spécifique selon le virus :
 - o transmission sanguine (VHB et VHD, VHC) ;
 - o transmission sexuelle (VHB, VHD), rare pour VHC ;
 - o péril fécal (VHA, VHE) ;
 - o pathologie des voyages (VHA) ;
 - o transmission professionnelle ou nosocomiale (VHB, VHC) ;
 - o tatouage, piercing, acupuncture... (VHB, VHC) ;
 - o transmission maternofoetale (VHB et VHD, VHC, VHE),
- La transmissibilité est variable :
 - o maximale pour VHB > VHA > VHC.
- Certaines zones endémiques sont à forte prévalence : Afrique noire, Asie (VHB > VHC) (gradient Nord-Sud).
- Une vaccination est disponible contre VHA et VHB.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

- Le cycle viral est bien connu pour VHB, virus à ADN constitué d'une capsidie et d'une enveloppe, et muni d'une ADN-polymérase.
- La structure tridimensionnelle du VHC n'est pas encore bien connue et les mécanismes immuno-pathologiques n'ont pas encore été totalement élucidés.
- La plupart des virus hépatotropes sont en fait peu cytopathogènes en eux-mêmes. Dans la plupart des cas, (VHB > VHC > VHA) c'est la réaction de l'hôte contre l'infection qui explique le polymorphisme bio-clinique.
- Il existe des marqueurs de réplication virale : ADN VHB sérique, ARN VHC, mesurés par PCR quantitative, PCR VHE...

I. SAVOIR DIAGNOSTIQUER UNE HEPATITE

1. DIAGNOSTIC POSITIF

En situation clinique, le diagnostic est évoqué sur l'élévation des transaminases (cytolyse avec ALAT > ASAT), variable selon le type de virus :

- entre > 5N et > 20N pour VHB ;
- 20 à 40 N pour VHA ;
- 1.5 à 3.5 N pour VHC.

1.1 CLINIQUEMENT

1.1.1 Incubation variable selon le type de virus : entre 15 et 120 jours

1.1.2 Invasion

- Le plus souvent asymptomatique pour VHB et VHC.
- Le plus souvent symptomatique chez l'adulte, et asymptomatique chez l'enfant, pour VHA, (anorexie, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, syndrome pseudo-grippal).

1.1.3 Phase d'état :

1.1.3.1 VHA (Chap. 90.2, E. PILLY 2008)

- La phase ictérique s'accompagne de selles décolorées.

1.1.3.2 VHB (Chap. 90.3, E. PILLY 2008; F90.3-1)

- La forme aiguë est le plus souvent asymptomatique ; des formes cholestatiques sont possibles.

1.1.3.3 VHC (Chap. 90.4, E. PILLY 2008)

- Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes.
- Cytolyse modérée à ce stade (< 10 N), ensuite entre 1.5 N et 3.5 N.

1.1.4 Evolution

L'évolution est variable selon le type de virus.

1.1.4.1 VHA

- Evolution rapidement favorable.
- Possibles formes prolongées, cholestatiques, à rechute, pseudo chirurgicales.
- Formes fulminantes exceptionnelles.
- Pas de forme chronique.

1.1.4.2 VHB

- Formes aiguës communes asymptomatiques.
- Formes cholestatiques prolongées ou à rechutes.
- Formes fulminantes (TP < 30 %), 1 % des cas.
- Formes chroniques
 - o AgHBs + pendant > 6 mois : environ 10 % des cas ; on distingue le portage chronique (ALAT normales et ADN VHB sérique indétectable), et l'hépatite B chronique (ALAT à 2-5xN et ADN VHB sérique positif) ;
 - o Le taux de séroconversion spontanée en cas de portage chronique de l'AgHBs est de 3 à 5 % par an ;
 - o L'hépatite chronique B évolue en 3 phases :
 - 1^{re} phase de forte multiplication virale ;
 - 2^e phase avec réponse immune forte ;
 - 3^e phase marquée par l'absence de réplication virale.
- Formes cirrhogènes avec risque d'évolution vers le carcinome hépato-cellulaire (CHC).

1.1.4.3 VHC

- Après la phase aiguë, 15 à 20 % des cas évoluent vers la guérison spontanément.
- Les cas d'hépatites fulminantes sont exceptionnels.
- Passage à la chronicité dans 80 à 85 % (PCR ARN-VHC positive) (F90.4-1, Chap. 90.4, E. PILLY 2008).

1.1.4.4 VHD

- La co-infection VHB/VHD majore le risque d'hépatite fulminante (x 10 à 20).

1.1.4.5 VHE

- Evolution en règle bénigne.
- Pas d'hépatite chronique ni de CHC.
- Formes graves chez les femmes enceintes :

- 20 à 40 % de mortalité.
- surtout au 3^e trimestre.

1.1.4.6 VHG

- Pouvoir pathogène non défini.
- Virus associé au VHC dans certaines hépatites chroniques.

1.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1.2.1 Diagnostic

1.2.1.1 VHB (F90.3-2 ; T90.3-1 ; F90.3-3)

1.2.1.2 VHC

- Le diagnostic repose sur un test ELISA de troisième génération, à confirmer par un 2^e test ELISA.
- PCR ARN-VHC : systématique pour confirmer (ou infirmer < 20 %) une infection chronique, ou en cas d'ELISA douteux, ou de co-infection VIH/VHC.
- Génotypage : en cas de PCR+, si un traitement est envisagé, on doit préciser le génotype dont dépendent les indications thérapeutiques.

1.2.1.3 VHD

- La recherche d'ADN par PCR est du ressort de laboratoires spécialisés.
- Le diagnostic est porté par la présence d'Ac anti-VHD de type IgM.

1.2.1.4 VHE

- Sérologie ELISA.
- PCR (laboratoires spécialisés).

1.2.1.5 VHG

- PCR (laboratoires spécialisés).

1.2.2 Bilan d'hépatite chronique

1.2.2.1 Biologique :

- Transaminases
- Bilan d'insuffisance hépatocellulaire
- Alpha fœtoprotéine
- Bilan auto-immunitaire.

1.2.2.2 Histologie hépatique et/ou fibrotest, fibroscanner (score Metavir).

1.2.2.3 Echographie, TDM, fibroscopie œsophagienne (recherche de varices œsophagiennes) si cirrrose.

2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Peu de problèmes de diagnostic différentiel qui ne se pose que dans l'attente des résultats des sérologies.
- La Ponction Biopsie Hépatique confirme l'hépatite chronique, et précise l'intensité de l'inflammation et de la fibrose.
- Eliminer une hépatite médicamenteuse (importance de l'interrogatoire), une hépatite alcoolique (ALAT>ASAT).
- Les hépatites auto-immunes s'accompagnent de marqueurs d'auto-immunité et de la présence de certains antigènes d'histocompatibilité.
- Les autres hépatopathies chroniques sont rarement discutées en pratique :
 - cirrhose biliaire primitive ;
 - maladie de Wilson ;
 - hémochromatose...

II. ARGUMENTER L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE ET PLANIFIER LE SUIVI DU PATIENT

La stratégie face à une hépatite virale est la suivante :

- Affirmer l'étiologie ;
- Apprécier la gravité :
 - o examen clinique (signes hémorragiques et/ou encéphalopathiques) ;
 - o TP (facteur V) ;
- Rechercher ou éliminer une évolution vers la chronicité ;
- En cas d'évolution chronique (> 6 mois), PBH.

1. TRAITEMENT CURATIF EN CAS D'HEPATITE B

1.1 FORMES AIGUËS COMMUNES

- Aucune thérapeutique n'est indiquée, sauf repos et pas d'alcool.
- Il faut éviter toute médication notamment la prise de médicament hépatotoxique.
- En cas d'exposition sanguine ou sexuelle, l'immunoprophylaxie des personnes exposées doit être débutée sans attendre les résultats des examens et poursuivie selon les résultats des sérologies.

1.2 FORMES FULMINANTES

- Le traitement est essentiellement symptomatique et justifie le transfert en réanimation.
- La transplantation hépatique doit être proposée en urgence en présence d'une confusion ou d'un coma et d'un facteur V inférieur à 30 %.

1.3 FORMES CHRONIQUES

Un traitement est indiqué dans les formes actives biologiquement et histologiquement avec ADN- VHB + dans le sérum.

1.3.1 L'interféron pégylé alpha 2a ou alpha 2b (ViraféronPeg[®] ou Pégasys[®]) (T6.5-1, Chap. 6.5, E. PILLY 2008)

- Forme retard de l'interféron autorisant une administration hebdomadaire.

1.3.2 La lamivudine (Zeffix[®])

- Analoque nucléosidique, inhibiteur de la réplication du VIH et du VHB
- Virostatique.
- À la dose de 100 mg/j, elle suspend la multiplication virale dans 80 % des cas.
- L'émergence de résistance est quasi constante (mutant YMDD majoritairement).

1.3.3 L'adéfovir dipivoxil (Hespera[®])

- Prodrogue d'adéfovir.
- Premier analogue nucléosidique développé dans le traitement de l'hépatite B.

1.3.4 Le ténofovir disoproxil fumarate (Viread[®])

- Analoque nucléosidique inhibiteur de la réplication du VIH et du VHB
- Proposé dans la co-infection VIH-VHB.

2. TRAITEMENT CURATIF EN CAS D'HEPATITE CHRONIQUE C :

2.1 LES THERAPEUTIQUES

2.1.1 Les PegInterféron alpha 2a ou alpha 2b (ViraféronPeg[®] ou Pégasys[®]) (T6.5-1, Chap. 6.5, E. PILLY 2008)

- Indiqués chez les patients primotraités et rechuteurs
 - o Posologie : de 1,5 µg/kg/sem (Peg α2b) ou 180 µg (Peg α2a).
 - o En association à la ribavirine (800 à 1200mg selon le poids).
- Bilan biologique avant la mise en route de ce traitement :
 - o NFS, glycémie, créatininémie et TSH. Sous traitement, la NFS doit être surveillée tous les mois, et la TSH tous les 3 mois.
- Les effets secondaires :
 - o Fréquents et dose dépendants : asthénie, amaigrissement, syndrome pseudo-grippal (surtout en début de traitement), dysthyroïdie, dépression, irritabilité, troubles de concentration, diabète.

- La tolérance diminue avec l'âge.
- L'intolérance conduit à l'arrêt du traitement dans 10 à 30 % des cas dans les 6 premiers mois.

2.1.2 La ribavirine (Rébétol[®], Copegus[®]) (T6.5-2, Chap. 6.5, E. PILLY 2008)

- Exerce une action synergique à celle de l'interféron.
- Cette association doit être systématique.

2.2 LES MODALITES THERAPEUTIQUES (T6.5-1 ET T6.5-2, CHAP. 6.5, E. PILLY 2008)

2.2.1 Durée du traitement : fonction du génotype :

- 48 semaines pour les génotypes 1 et 4 ; pour le génotype 1, poursuite du traitement après S12 seulement si la charge virale quantitative (ARN-VHC) à S12 a diminué de plus de 2 log,
- 24 semaines pour les infections par des génotypes 2 et 3.

2.2.2 Mesures d'accompagnement

Nécessaires, parfois avant l'initiation d'un traitement :

- Limiter la consommation d'alcool (< 10 g/j).
- Lutte contre la surcharge pondérale, facteur de stéatose.
- Vaccination contre VHB si nécessaire.
- Prise en charge des troubles psychiatriques, substitution, etc.

2.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES (CF. F90.4-2, CHAP. 90.4, E. PILLY 2008)

Schématiquement le traitement de l'hépatite C peut être proposé dans les circonstances suivantes :

- Lorsqu'il existe une fibrose septale (\geq F2) ou portale (\geq F1) associée à des signes d'activité importante (\geq A2 ou A3).
- En cas d'hépatite aiguë, dans le but d'éviter le passage à la chronicité
- En cas de cirrhose compensée
- En cas de co-infection VIH-VHC avec les mêmes indications thérapeutiques que les personnes mono-infectées.
- En cas de manifestations extra-hépatiques sévères notamment une cryoglobulinémie.
- Lorsqu'il existe un projet d'éradication virale notamment dans le cadre d'une procréation médicalement assistée ou pas.
- Chez le patient transplanté.

**III. INTERPRETER LES ANOMALIES BIOLOGIQUES HEPATIQUES
CHEZ UN SUJET ASYMPTOMATIQUE**

1. RATTACHER LA CYTOLYSE AIGUË A SON ETIOLOGIE VIRALE :

- éliminer une prise médicamenteuse hépatotoxique ;
- éliminer une exposition évidente à un toxique ;
- éliminer une cause clinique évidente : surcharge pondérale (stéatose), alcoolisation chronique, hépatopathie alcoolique ;
- rechercher les arguments d'exposition à un risque viral ;
- demander un bilan sérologique (sérologie VHB, VHC, VHA...).

2. NE PAS MECONNAITRE UNE HEPATOPATHIE SEVERE

- Examen clinique (signes d'insuffisance hépatocellulaire).
- TP, facteur V.

3. CONSEILS GENERAUX EN CAS D'HEPATITE AIGUË ASYMPTOMATIQUE

- Pas de traitement spécifique.
- Eviter les médicaments hépatotoxiques.
- Repos au lit.
- Régime alimentaire inutile.
- Eviter alcool, œstroprogestatifs, corticoïdes.

4. CONFIRMER LA GUERISON OU DIAGNOSTIQUER L'EVOLUTION VERS LA CHRONICITE

5. PREVENIR D'EVENTUELS SUJETS CONTACTS

DOSSIERS CLINIQUES : [DC 2008-29](#) ; [DC 2008-30](#); [DC 2008-31](#)

POUR EN SAVOIR PLUS