

**Item ECN.PILLY destiné à la consultation, uniquement à usage personnel et pédagogique.
Toute reproduction à usage collectif est interdite.**

L'ouvrage original couleur E.PILLY.ECN 2018 est disponible en librairie ou chez l'éditeur.

ECN.PILLY 2018

Licence d'utilisation et précautions d'usage

Le CMIT décline toute responsabilité, de quelque nature qu'elle soit, pouvant résulter d'une négligence ou d'une mauvaise utilisation de tous produits, instruments, techniques ou concepts présentés dans ce livre. Le CMIT recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics, posologies et techniques.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 et Code pénal, art. 425).

Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au Centre français d'exploitation du droit de la copie - CFC, 20, rue des Grands Augustins, 75006 Paris, France.

© Copyright 2018. ALINÉA Plus – CMIT

La loi du 11 mars 1957 interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit, sans le consentement de l'auteur ou ses ayants cause, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Dépôt légal - ISBN ALINÉA Plus : 978-2-916641-67-6

ECN.PILLY 2018 - 5^e édition

Maladies infectieuses et tropicales - Préparation ECN - Tous les items d'infectiologie
210 x 270 mm - quadrichromie - 324 pages - ISBN : 978-2-916641-67-6
40,00 € TTC

Editions ALINÉA Plus - 8, rue Froidevaux - 75014 Paris
email : alineaplus@alineaplus.fr

Ouvrages du CMIT chez le même éditeur :

E.PILLY 2018 - 26^e édition

Maladies infectieuses et tropicales
210 x 270 mm - quadrichromie - 720 pages - ISBN : 978-2-916641-66-9
58,00 € TTC

ePOPI (www.epopi.fr) : guide numérique de traitement des maladies infectieuses et tropicales - référence pour une bonne pratique médicale. Site Web et application smartphone et tablette (ios et android) sur abonnement.

ePOPI Etudiant - Préparation iECN : Maladies infectieuses et tropicales : Site internet d'entraînement et d'évaluation iECN (sur abonnement) : Dossiers cliniques progressifs (DP), questions isolées (QI) et Lectures critiques d'articles (LCA) en Infectiologie. En Préparation (disponibilité prévue en 2018).

Objectifs

- Connaître les modes de transmission des différentes hépatites virales et les modalités de leur prévention
- Prescrire et interpréter les examens sérologiques utiles au diagnostic
- Connaître les grands principes du traitement et de la surveillance des hépatites chroniques B et C
- Connaître les modalités de prévention
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

Points importants

- Les hépatites A et E sont principalement à transmission orale tandis que les hépatites B et C sont principalement à transmission parentérale et sexuelle.
- Devant une hépatite aiguë, les principaux diagnostics à évoquer sont le VHA et le VHB. Le VHC et le VHE seront évoqués en seconde intention ou en cas de facteurs de risque ou de situation à risque.
- Le principal risque de l'hépatite aiguë est l'évolution vers l'hépatite fulminante qui est rare mais grave et peut nécessiter une transplantation hépatique en urgence.
- Le VHB et le VHC sont à risque d'évolution vers une hépatite chronique avec risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Ces infections chroniques doivent être dépistées chez les sujets à risque.
- L'hépatite chronique B nécessite le plus souvent des traitements antiviraux très prolongés.
- Les antiviraux directs développés pour le traitement de l'hépatite chronique C permettent l'éradication virale chez la quasi totalité des sujets traités

1 Bases pour comprendre

1. Microbiologie

- Infections systémiques avec tropisme hépatique exclusif ou prédominant.
- Virus hépatotropes responsables de :
 - lésions hépatiques en rapport avec 1) l'effet cytopathogène induit par l'infection de l'hépatocyte et/ou 2) la réaction immunitaire antivirale de l'hôte,
 - et pour certains (VHB, VHC, VHE) de manifestations extra-hépatiques dues à la réaction immunitaire de l'hôte.
- Cinq virus responsables d'hépatite virale sont identifiés :
 - VHA ; VHB (avec éventuelle surinfection à VHD) ; VHC ; VHE.
- D'autres virus potentiellement hépatotropes peuvent être impliqués :
 - HSV, VZV, EBV, CMV, virus de la dengue, virus des fièvres hémorragiques, VIH au cours de la primo-infection.

Seront traitées ci-après les hépatites A, B, C, D et E. Les hépatites liées aux autres virus potentiellement hépatotropes seront traitées dans les chapitres correspondant à chacune de ces infections.

2. Épidémiologie

TUE6-163-1 : Modes de transmission des virus des hépatites

	Transmission oro-fécale	Transmission parentérale	Transmission sexuelle	Transmission maternofoetale
VHA	+++	+	+ ¹	0
VHB	0	+++	+++	+++
VHC	0	+++	+ ²	+ ³
VHD	0	+++	++	+
VHE	+++ ⁴	+	0	0

VHA : virus de l'hépatite A – VHB : virus de l'hépatite B – VHC : virus de l'hépatite C - VHD : virus de l'hépatite Delta – VHE : virus de l'hépatite E

¹ Lors de rapports oro-anaux

² Risque augmenté si rapports sexuels traumatiques, VIH+, IST

³ Risque augmenté si VIH+

⁴ Transmission alimentaire également possible à partir d'un réservoir animal (gibier, viande de porc mal cuite)

Prévalence mondiale

- VHB : 350 millions de porteurs chroniques de l'Ag HBs ; 2 milliards de personnes avec marqueurs d'infection passée ou présente par le VHB ; pays de forte et moyenne endémicité (prévalence > 2 %) : DROM-COM (Départements et Régions d'Outre-Mer - Collectivités d'Outre-Mer), Asie, Afrique, Amérique du Sud, Europe de l'Est.

Notes

- VHC : 170 millions de porteurs chroniques. Zones d'endémie avec gradient Nord-Sud : Europe occidentale-Amérique du Nord < Europe Centrale, de l'Est-pourtour méditerranéen < Afrique-Asie.

Prévalence en France (infection chronique) faible, plus importante chez sujets originaires de zones d'endémie ; VHB : 0,65 %, VHC : 0,84 %, VHD très rare (< 2 % des sujets infectés par le VHB).

Incidence des nouvelles infections en France

- VHA : 1,6/100 000 personnes-années, principalement au retour d'un pays d'endémie (Maghreb dans 50 % des cas) ou dans l'entourage d'un sujet infecté
- VHB : 3,6/100 000 personnes-années
- VHC : 9/100 personnes-années chez usagers de drogue, 5/100 personnes-années chez homosexuels masculins VIH+.

Risque évolutif

- Hépatite aiguë d'intensité variable (VHA > VHE > VHB > VHC), possiblement sévère (hépatite fulminante).
- Évolution chronique avec risque de fibrose, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC).
 - Chronicité : 5-10 % pour VHB, 60-70 % pour VHC, jamais pour le VHA, rare pour VHE
 - Cirrhose : 10-20 % pour VHB et VHC
 - CHC : 3-5 % par an pour VHB et VHC, risque de CHC même en l'absence de cirrhose pour le VHB.

3. Histoire naturelle

■ **VHA**

- Virus à ARN non cytopathogène, lésions hépatiques secondaires à la réaction immunologique de l'hôte contre les cellules infectées.
- Guérison dans 100 % des cas (pas d'hépatite chronique), mais risque d'hépatite fulminante dans 5 cas pour 1 000 infections, en particulier si hépatopathie préexistante.
- Rechutes rares mais possibles.

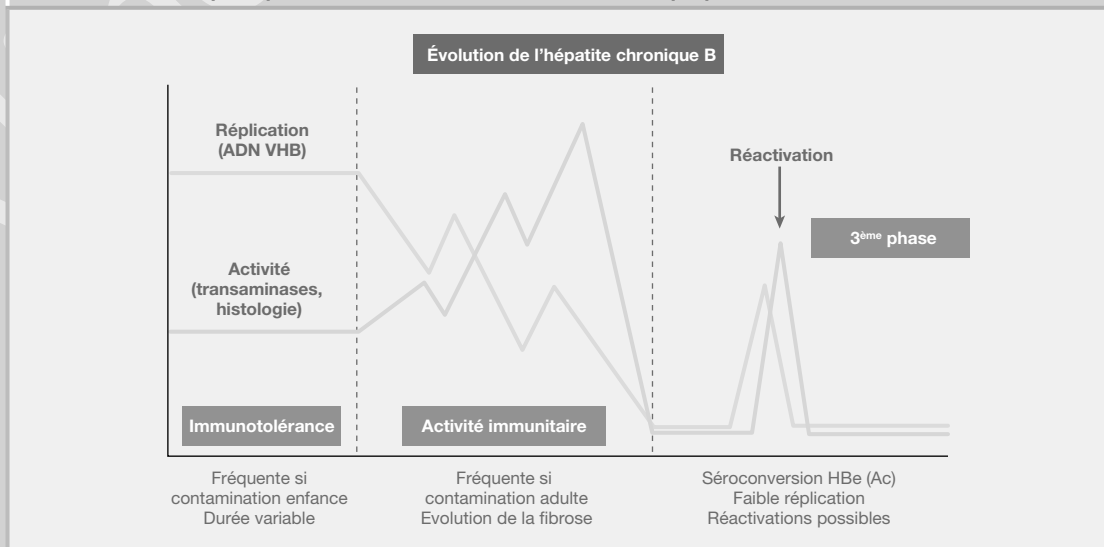
■ **VHB**

- Virus à ADN peu cytopathogène, réponse immune de 4 types :
 - réponse forte : élimination des virus circulants et des hépatocytes infectés : tableau d'hépatite aiguë, ou suraiguë avec nécrose hépatocellulaire massive (hépatite fulminante : 1 % des cas)
 - réponse faible et adaptée : infection asymptomatique, évolution vers la guérison
 - réponse faible et inadaptée : tolérance partielle avec réplication persistante et atteinte hépatique chronique : hépatite chronique
 - réponse nulle : portage chronique asymptomatique avec réplication virale.

Guérison après infection aiguë dans 90 à 95 % des cas si infection à l'âge adulte, mais seulement dans 5 % des cas si contamination à la naissance ou pendant la petite enfance.

- Évolution vers une forme chronique dans 5 à 10 % des cas à l'âge adulte :
 - Définition de l'hépatite B chronique : Ag HBs+ persistant après 6 mois
 - On distingue 3 phases principales lors de l'évolution chronique de l'infection VHB (Cf. FUE6-163-1) :
 - Immunotolérance : Ag HBe+, ADN-VHB plasmatique très élevé, transaminases normales, fibrose nulle ou faible. Caractérise les patients infectés par voie materno-foetale ou dans la petite enfance. Contagiosité importante. Le traitement n'est pas recommandé à ce stade.
 - Rupture de l'immunotolérance : réaction immune responsable des lésions hépatiques (hépatite chronique). ADN-VHB plasmatique modérément élevé, transaminases fluctuantes, fibrose modérée à sévère évoluant vers la cirrhose. Fait suite à la phase d'immunotolérance ou caractérise les personnes infectées à l'âge adulte. C'est à ce stade que le traitement antiviral est le plus utile. A ce stade, la séroconversion HBe (disparition de l'Ag, apparition des Ac) peut témoigner soit d'une interruption de la

FUE6-163-1 : Phases principales de l'évolution d'une infection chronique par le VHB



réplication, soit d'une mutation dite pré-core auquel cas l'activité persiste plus longtemps.

Portage inactif : Ag HBe-, Ac anti-HBe+, transaminases normales, ADN-VHB plasmatique très faible ou nul. Fait suite à la phase de réaction immune. Taux de négativation de l'Ag HBs : 1 à 3 % par an. Tant que l'Ac anti-HBs n'est pas présent, risque de réactivation en cas d'immunodépression (hépatite occulte).

Le VHB est oncogène et l'infection chronique peut entraîner un CHC même en l'absence de cirrhose.

■ VHC

- Virus à ARN directement cytopathogène pour le foie
- Guérison spontanée après une infection aiguë dans 15 à 30 % des cas (clairance spontanée du virus, absence de réplication virale).
- Évolution vers la chronicité dans 70 à 85 % des cas :
 - risque d'évolution vers une fibrose avec cirrhose puis un CHC, majoré par la co-infection VIH, l'alcool, le surpoids, l'âge et certains facteurs génétiques.

■ VHD

- Virus déficient à ARN utilisant l'enveloppe du VHB pour se répliquer, ne peut donc infecter qu'un patient déjà infecté par le VHB (surinfection), ou un patient s'infectant dans le même temps par le VHB (co-infection).
- Guérison spontanée possible en cas d'infection simultanée avec le VHB (co-infection), mais évolution chronique prédominante si infection postérieure à celle du VHB (surinfection)
- Majoration du risque d'hépatite fulminante (x 10 - 20) et d'évolution vers la cirrhose et/ou le CHC.

■ VHE

- Virus à ARN
- Guérison spontanée chez les patients non immunodéprimés, risque d'hépatite aiguë sévère chez les femmes enceintes
- Risque d'évolution chronique chez les patients immunodéprimés (chimiothérapie, immunosuppresseurs après greffe d'organes, sida, biothérapies), avec hépatite grave d'évolution rapide.

2 Diagnostic positif et étiologique

Diagnostic évoqué sur l'élévation des transaminases associée ou non à des signes cliniques (peu spécifiques)

Variable selon le type de virus et la phase de l'infection (aiguë, chronique, niveau d'activité) ; en général, ALAT > ASAT. Association inconstante avec une cholestase ictérique (élévation des phosphatases alcalines, des gammaGT et de la bilirubine conjuguée).

1. Présentation clinique (TUE6-163-2)

- Les hépatites aiguës, lorsqu'elles sont symptomatiques, se manifestent par une asthénie parfois très marquée, une hépatalgie. Un syndrome pseudogrippal peut précéder l'ictère qui est inconstant, accompagné d'urines foncées et de selles décolorées. L'évolution clinique et biologique est favorable en moins de 2 semaines dans la plupart des cas.

TUE6-163-2 : Présentation clinique et profil évolutif des hépatites virales

Virus	Incubation (jours)	Infection aiguë			Évolution vers l'infection chronique
		Phase d'invasion	Phase d'état	Forme fulminante	
VHA	15-45	Syndrome pseudo-grippal chez l'adulte Asymptomatique chez l'enfant	Ictère fébrile, hépatalgie, asthénie Formes prolongées cholestatiques exceptionnelles Rechutes possibles mais rares	< 5 ‰	Jamais
VHB	30-120	Asymptomatique	Le plus souvent asymptomatique, ictère et asthénie parfois	1 %	De 5-10 % (adultes) à 90 % (nouveaux-nés)
VHC	15-90	Asymptomatique	Le plus souvent asymptomatique, ictère et asthénie parfois	Exceptionnel	70-85 %
VHD	30-45	Asymptomatique	Le plus souvent asymptomatique	5%	Évolution parallèle à celle du VHB
VHE	10-40	Syndrome pseudo-grippal chez l'adulte	Ictère fébrile, hépatalgie Potentiellement grave chez enfants et femmes enceintes (mort <i>in utero</i>)	< 5 ‰ ¹	Rare ²

¹ Sauf 3^e trimestre grossesse (environ 20 %)

² Survient uniquement si immunodépression

Notes

- Les hépatites chroniques sont souvent asymptomatiques. Des signes cliniques peuvent cependant être présents :
 - Une asthénie est fréquente au cours de l'hépatite chronique C.
 - Au stade de cirrhose, manifestations d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale non spécifiques
 - Manifestations extrahépatiques :
 - hépatite C : cryoglobulinémie, vascularite, syndrome sec, hépatite auto-immune, glomérulonéphrite membrano-proliférative, porphyrie cutanée tardive
 - hépatite B : périartérite noueuse, glomérulonéphrite extra-membraneuse

L'hépatite A et l'hépatite aiguë B sont des maladies à déclaration obligatoire.

2. Diagnostic étiologique (TUE6-163-3 et TUE6-163-4)

■ **CAT devant une hépatite aiguë**

À la phase aiguë, le diagnostic repose sur des marqueurs sérologiques et virologiques. Ils doivent être demandés devant tout **tableau fébrile aigu accompagné ou suivi d'un ictère ou d'une hypertransaminasémie.**

En 1^{ère} intention, il faut rechercher systématiquement :

- une hépatite A, elle est diagnostiquée par la présence d'IgM anti-VHA.
- une hépatite B (sauf en cas de vaccination efficace documentée par un Ac anti-HBs positif), elle est diagnostiquée par la présence de l'Ag HBs et des IgM anti-HBc.

Dans certaines situations, il convient d'ajouter la recherche d'autres virus. Cette recherche est également nécessaire quand la recherche d'hépatite A et B est négative :

- une hépatite C en cas de conduite à risque (usage de drogues, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes); le diagnostic repose sur la recherche d'ARN VHC dans le plasma.
- une hépatite E en cas de consommation de certains produits animaux (porc) ou de séjour en zone tropicale ; le diagnostic repose sur la sérologie (IgM). Cet examen se positive tardivement (2 à 6 semaines) et a une faible sensibilité. En cas d'hépatite inexpliquée, le diagnostic d'hépatite E peut se faire par la mise en évidence du virus dans le plasma ou les selles.
- syndrome mononucléosique : rechercher EBV, CMV, VIH (Cf. TUE6-163-3)
- retour de zone tropicale : dengue, autres arboviroses

Les diagnostics différentiels sont les hépatites toxiques (médicaments, alcool, champignons...) et la leptospirose.

■ **Circonstances et modalités diagnostiques d'une hépatite virale chronique :**

Après la résolution d'une hépatite virale aiguë B ou C, il est indispensable de rechercher un passage à la chronicité :

- en cas d'hépatite B, elle est définie par la persistance de l'Ag HBs à six mois d'évolution
- en cas d'hépatite C, elle est définie par la persistance de l'ARN VHC à six mois d'évolution

La recherche d'une hépatite chronique B ou C est nécessaire dans l'exploration d'une hypertransaminasémie. Les

diagnostics différentiels sont nombreux (hépatites toxiques, de surcharge, auto-immunes, stéatose hépatique...).

La recherche d'une infection chronique par un virus hépatotrope est recommandée en cas de facteur ou situation à risque :

- VHB : origine de zone d'endémie, entourage proche et partenaires sexuels d'une personne porteuse du VHB, usagers de drogues par voie intraveineuse ou intranasale, personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou ayant une infection sexuellement transmissible (IST) en cours ou récente.
- VHC : origine de zone d'endémie, personnes ayant reçu des produits sanguins ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992, usagers de drogues par voie intraveineuse ou intranasale, personnes hémodialysées, personnes séropositives pour le VIH, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

TUE6-163-3 : Virus responsables d'hypertransaminasémie aiguë ou chronique et principaux marqueurs virologiques utiles au diagnostic

Virus	Marqueurs
VHA	IgM anti-VHA (infection aiguë)
VHB	· Ag HBs · Anticorps anti-HBs, Anticorps anti-HBc dont IgM anti-HBc (infection aiguë ou réactivation) · Ag HBe · Anticorps anti-HBe · ADN VHB plasmatique (charge virale)
VHC	IgG anti-VHC ARN VHC plasmatique
VHD	IgM et IgG anti-VHD et PCR plasmatique
VHE	IgM et IgG anti-VHE, PCR sur plasma ou sur selles
EBV	IgM anti-VCA (phase aiguë)
CMV	IgM anti-CMV, PCR sur plasma
Autres virus	
VIH	Agp24, Tests Elisa de 4 ^e génération
Arboviroses	Diagnostic sérologique, PCR
Fièvres hémorragiques	Diagnostic sérologique, PCR

VHA : virus de l'hépatite A – VHB : virus de l'hépatite B – VHC : virus de l'hépatite C VHD : virus de l'hépatite Delta – VHE : virus de l'hépatite E – EBV : Epstein-Barr virus ; CMV : cytomégalovirus.

TUE6-163-4 : Éléments du diagnostic étiologique et du suivi biologique des infections par les virus des hépatites

Virus	Phase aiguë	Phase chronique	Guérison
VHA	<ul style="list-style-type: none"> Transaminases 20 à 40 N avec cholestase ictérique d'intensité variable Marqueurs sérologiques : IgM anti-VHA 	Le VHA n'est pas pourvoyeur d'hépatite chronique	<ul style="list-style-type: none"> Normalisation des transaminases Les IgG anti-VHA persistent après l'hépatite aiguë (ou résultent d'une vaccination).
VHB	<ul style="list-style-type: none"> Transaminases 5 à 20 N Marqueurs antigéniques et sérologiques (Ag HBs +, Ac anti-HBc +, IgM anti-HBc +, Ac anti-HBs -) Réplication virale élevée (PCR ADN VHB + dans le plasma) 	<ul style="list-style-type: none"> Hypertransaminasémie persistante d'intensité variable, voire normalisation des transaminases Marqueurs antigéniques et sérologiques (Ag HBs+ > 6 mois, Ac anti-HBs-) Réplication virale d'intensité variable (PCR ADN VHB + dans le plasma) 	<ul style="list-style-type: none"> Normalisation des transaminases Séroconversion anti-HBs
		<p>Les IgG anti-HBc apparaissent après la primo-infection quelle que soit l'évolution (guérison ou infection chronique). Elles peuvent persister de manière isolée en cas de contact très ancien (fréquente disparition des Ac anti-HBs à ce stade).</p> <p>Un profil de séropositivité isolée anti-HBs témoigne d'une vaccination (efficace si taux > 10 UI/L)</p>	
VHC	<ul style="list-style-type: none"> Hypertransaminasémie Sérologie (test ELISA de troisième génération) : IgG anti-VHC+ Réplication virale : PCR ARN VHC + dans le plasma 	<ul style="list-style-type: none"> Hypertransaminasémie persistante (1,5 à 3,5 N > 6 mois) voire fluctuante ou absente Réplication virale : PCR ARN VHC + dans le plasma Génotypage si PCR + et si indication de traitement (génotype : détermine les modalités du traitement) 	<ul style="list-style-type: none"> Normalisation des transaminases PCR ARN VHC - dans le plasma
		<p>Les IgG anti-VHC apparaissent pendant ou après la primo-infection quelle que soit l'évolution (guérison ou infection chronique)</p>	
VHD	<ul style="list-style-type: none"> Hypertransaminasémie (< 10 N) chez un patient déjà porteur d'une infection VHB (sauf si co-infection simultanée VHB + VHD) Sérologie : IgM anti-VHD + PCR ARN VHD + dans le plasma 	<ul style="list-style-type: none"> Hypertransaminasémie persistante d'intensité variable IgM anti-VHD pouvant persister ; IgG anti-VHD + PCR ARN VHD + dans le plasma 	<ul style="list-style-type: none"> Quasi-systématique si co-infection VHD-VHB simultanée Rare si surinfection VHD après VHB IgG anti-VHD + PCR ARN VHD - dans le plasma
VHE	<ul style="list-style-type: none"> Hypertransaminasémie aiguë d'intensité variable Sérologie : IgM anti-VHE + PCR ARN VHE + sang et selles 	<ul style="list-style-type: none"> Chronicisation possible uniquement si immunodépression Hypertransaminasémie modérée persistante 2-3 N PCR ARN VHE + sang et selles 	<ul style="list-style-type: none"> Normalisation des transaminases PCR ARN VHE
		<p>Les IgG anti-VHE persistent après l'hépatite aiguë quelle que soit l'évolution</p>	

Notes

TUE6-163-5 : Interprétation des marqueurs sérologiques de l'infection par le VHB

Ag HBs	Ac anti HBc	Ac anti HBs	Interprétation
-	-	+	Sujet vacciné
-	+	+	Infection guérie
+	+	-	<ul style="list-style-type: none"> Infection évolutive, dont le caractère aigu ou chronique est déterminé par la clinique, la présence d'IgM anti-HBc (en faveur d'une infection aiguë) et l'évolution à 6 mois. En cas d'infection chronique (> 6 mois), le dosage des marqueurs HBe et de l'ADN VHB participent à guider la prise en charge.
-	+	-	Infection guérie (cas le plus fréquent). Ou infection chronique inactive avant séroconversion HBs ; dans ce cas, il existe un risque de réactivation en cas d'immunodépression.

3 Prise en charge d'une hépatite virale aiguë

- La prise en charge est d'abord symptomatique. Le seul traitement est le repos. Il convient d'éviter la prise de médicaments hépatotoxiques (paracétamol, AINS) ou d'alcool. Une surveillance biologique hebdomadaire (transaminases, bilirubine, TP) est nécessaire tant que la bilirubine est élevée.
- C'est à cette phase aiguë que peut se rencontrer (très rarement) **la seule situation d'urgence** : l'hépatite fulminante, qui se manifeste par un syndrome hémorragique et des signes d'encéphalopathie hépatique témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë : confusion, inversion du rythme nyctéméral, somnolence, astérisis. Le risque est maximal lors de la 2^e semaine de l'ictère. Ces manifestations, ainsi qu'une diminution du TP (< 50 %), sont une indication à une surveillance rapprochée en milieu hospitalier spécialisé en vue de poser l'indication d'une éventuelle transplantation hépatique. En cas d'hépatite grave (TP < 50 % ou ictère prolongé) ou fulminante liée au VHB, un traitement antiviral (par ténofovir ou entécavir) est nécessaire.
- L'hépatite aiguë C justifie d'un traitement antiviral. Les modalités de celui-ci sont débattues ; la prise en charge doit donc se faire en milieu spécialisé.

4 Traitement et surveillance des hépatites chroniques B et C

L'objectif du traitement est de freiner l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Le traitement n'est donc indiqué que chez les patients à risque d'une telle évolution.

L'évaluation et la prise en charge doivent être réalisés en collaboration avec un spécialiste.

1. Éléments communs de prise en charge

Surveillance clinique régulière pour détecter les signes cliniques de cirrhose.

Il faut recommander une consommation alcoolique nulle ou très faible et proposer une consultation d'addictologie chaque fois que nécessaire.

En cas de surpoids, d'obésité ou de syndrome métabolique, une prise en charge nutritionnelle est souhaitable pour limiter le risque d'aggravation de la fibrose lié à une stéato-hépatite.

Les règles de prévention de la transmission à l'entourage doivent être expliquées au patient (Cf. infra).

■ Bilan biologique initial

- NFS-plaquettes.
- Transaminases, gammaGT, phosphatases alcalines, bilirubinémie, albuminémie.
- TP et facteur V si TP < 70 %, INR si cirrhose pour calculer le score MELD (*Model for end-stage liver disease*).
- Pour établir le diagnostic différentiel et/ou rechercher des hépatopathies associées : bilan ferrique, bilan d'auto-immunité, cuprémie / cuprurie, alpha1-antitrypsine. Le dépistage des autres hépatites virales est nécessaire ; en l'absence d'immunité contre le VHA, la vaccination est recommandée de même que la vaccination VHB chez les patients porteurs chroniques du VHC non immunisés (+ vaccinations grippe et pneumocoque).
- La recherche d'une co-infection VIH, fréquente et susceptible de modifier la prise en charge, est systématique en début de prise en charge et au cours du suivi si la situation à risque persiste.

■ Évaluation de l'atteinte histologique hépatique

- Utilité uniquement dans les infections chroniques
- Nécessaire uniquement si elle modifie l'indication du traitement (VHB surtout) ; inutile en cas de cirrhose évidente cliniquement ou biologiquement
- Évaluation directe : ponction biopsie hépatique (PBH) : score METAVIR précisant l'intensité de l'inflammation [A0-A4] et de la fibrose [F0-F4 ; F4 = cirrhose].
- Évaluation indirecte : par scores biochimiques composites (à partir de dosages plasmatiques) ou élasto-

métrie impulsionnelle (fibroscanner) validés uniquement dans l'hépatite chronique C.

■ Imagerie pour recherche de carcinome hépatocellulaire

Échographie abdominale pour le dépistage, IRM hépatique pour la confirmation. L'imagerie doit être répétée tous les six mois en cas de cirrhose et tous les deux ans chez les porteurs de l'Ag HBs n'ayant pas de cirrhose.

■ Fibroscopie œsophagienne et gastrique

Recherche de varices œsophagiennes ou cardiales en cas de cirrhose.

2. Traitement de l'hépatite chronique B

Objectif principal du traitement : contrôler la réplication virale, dans le but de freiner l'inflammation et donc la fibrose

Objectif secondaire : obtenir une séroconversion HBs (perte de l'Ag et obtention de l'Ac), mais cette éventualité est rare avec les traitements actuels.

L'éradication virale est impossible car le virus reste intégré dans le noyau cellulaire.

■ Évaluation pré-thérapeutique

Le diagnostic d'hépatite chronique B repose sur la présence de l'Ag HBs pendant plus de six mois.

Tout porteur chronique du VHB doit être évalué en milieu spécialisé en vue d'un éventuel traitement spécifique.

La décision de traiter repose sur les transaminases, les marqueurs virologiques, principalement l'ADN VHB et sur le degré de fibrose.

Si une décision d'abstention est prise, une surveillance régulière des transaminases et de l'ADN VHB est indispensable.

■ Indications du traitement (pour information, hors programme)

Les patients suivants doivent être traités :

- Les patients porteurs d'une hépatite B chronique : ADN VHB > 2000 UI/mL et Alat > limite supérieure de la normale (LSN) et/ou au moins une nécroinflammation hépatique modérée, ou une fibrose, quel que soit le statut de l'antigène HBe.
- Les patients avec cirrhose compensée ou décompensée, dès lors que l'ADN viral est détectable (quel que soit son taux et quelles que soient les Alat).

Les situations suivantes peuvent bénéficier d'un traitement :

- Les patients présentant un ADN viral > 20 000 UI/mL et des Alat > 2xLSN, et ce quel que soit le degré de la fibrose.

Les patients porteurs d'une infection chronique HBe positive, au-delà de l'âge de 30 ans, avec Alat normales et ADN VHB élevé, quelle que soit la sévérité des lésions histologiques.

Les patients porteurs d'une infection chronique HBe positive ou négative, et présentant des antécédents familiaux (carcinome hépatocellulaire ou cirrhose) ainsi que des manifestations extrahépatiques, même en l'absence des critères typiques de l'indication du traitement.

■ Molécules disponibles

- Interférons pégylés $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$ par voie sous-cutanée 1 fois par semaine :
 - Action immunomodulatrice
 - Possibilité de traitement de durée limitée, pas de risque de résistance
 - Tolérance médiocre : asthénie invalidante, amaigrissement, syndrome pseudo-grippal, dysthyroïdie, syndrome dépressif avec risque suicidaire, cytopénies (neutropénie, thrombopénie).
- Analogues nucléosidique (entécavir) ou nucléotidique (ténofovir) par voie orale :
 - Nécessité de traitement prolongé jusqu'à douze mois après obtention d'une séroconversion HBe voire jusqu'à obtention de la séroconversion HBs
 - Risque de résistance faible.
 - Bonne tolérance, surveiller la fonction rénale sous ténofovir et le risque de toxicité musculaire sous entécavir.

■ Schémas thérapeutiques (pour information hors programme)

- Si Ag HBe négatif ou faiblement positif, tenter un traitement par monothérapie d'interféron pégylé pendant au moins 48 semaines, ce traitement est associé à des négativations prolongées de l'Ag HBs dans 20 % des cas, permettant d'arrêter tout traitement. Les chances d'obtenir une réponse sont d'autant plus élevées que l'ADN VHB est bas et les ALAT élevées. Si l'Ag HBs quantitatif ne baisse pas à S12 ou S24, relais par ténofovir ou entécavir.
- Ténofovir ou entécavir dans les autres cas.

3. Traitement de l'hépatite chronique C

L'objectif du traitement est d'éviter la progression vers la cirrhose, et de favoriser la régression de celle-ci lorsqu'elle est présente. Le traitement antiviral permet également la guérison des manifestations extra-hépatiques.

L'obtention d'une négativation de l'ARN VHC puis la persistance de cette négativation 12 semaines après l'arrêt du traitement définit la réponse virologique soutenue (RVS) qui signe l'éradication virale et donc la guérison. La cirrhose peut régresser après RVS. Avec les nouveaux schémas thérapeutiques, les taux de RVS sont très élevés (> 90 %).

■ Évaluation pré-thérapeutique

- Le diagnostic d'infection chronique par le VHC est défini par la persistance de l'ARN VHC plus de 6 mois.
- C'est l'évaluation de la fibrose hépatique, préférentiellement par mesure indirecte, et la caractérisation du génotype viral qui déterminent les modalités du traitement.

■ Indications du traitement

- Le traitement antiviral est indiqué chez tous les sujets présentant un ARN VHC positif.

■ Molécules disponibles

- Ribavirine
 - son mode d'action n'est pas connu
 - la tolérance est médiocre : anémie, sécheresse cutanéomuqueuse

Notes

Notes

- Antiviraux d'action directe : ils ciblent directement les protéines virales, ils doivent être utilisés en association pour prévenir la sélection de résistance, leur tolérance est bonne. Leur activité varie en fonction du génotype viral. De nombreuses molécules sont disponibles.
 - Inhibiteurs de protéase NS3/4A : paritaprévir/ritonavir, grazoprévir, voxilaprévir, glecaprévir
 - Inhibiteurs de NS5A : daclatasvir, lédipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir
 - Inhibiteurs de NS5B : nucléosidiques ou nucléotidiques non-nucléosidiques : sofosbuvir, dasabuvir

■ Schémas thérapeutiques

Ils privilégient des associations d'antiviraux d'action directe, pour des durées courtes (8 à 12 semaines). Les taux de RVS sont très élevés (95-100 %).

5 Prévention

Elle repose sur des règles d'hygiène et sur la vaccination pour le VHA et le VHB.

Règles d'hygiène

- lutte contre le péril fécal (VHA, VHE)
- cuisson à cœur des aliments à base de porc, de sanglier ou autre gibier (VHE)
- rapports sexuels protégés (VHB, VHC)
- matériel d'injection à usage unique pour les usagers de drogues intraveineuses (VHB, VHC, VHD)
- dépistage des dons du sang (transaminases, marqueurs virologiques du VHB, du VHC ± VHE)

Vaccination contre le VHA (Cf. item UE6-143)

Deux injections à 6 à 12 mois d'intervalle assurent une protection durable chez 95 % des sujets.

Principales indications:

- voyage en pays de haute endémicité
- sujets atteints d'hépatopathie chronique
- hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
- professionnels exposés ou à risque, notamment en restauration
- autour d'un cas : la vaccination dans l'entourage familial est recommandée dans un délai maximal de 14 jours suivant l'apparition des premiers signes chez le cas index
- la sérologie préalable à la vaccination n'est pas nécessaire sauf cas particuliers.

Vaccination contre le VHB (Cf. item UE6-143)

- Le schéma vaccinal comporte trois doses, chez le nourrisson à 2, 4 et 11 mois, chez l'enfant et l'adulte à J0, M1 et M6. Dans l'entourage d'un cas d'hépatite B, on propose 3 injections rapprochées (J0, J7, J21 ou J0, M1, M2) suivies d'un rappel à 12 mois.
- Principales indications :
 - en association avec les immunoglobulines : prévention de la transmission de la mère à l'enfant, exposition accidentelle (Cf. item UE11-362).
 - la vaccination est recommandée pour tous les enfants avant l'âge de 16 ans, en privilégiant la vaccination des

nourrissons (dès l'âge de 2 mois) et pour toutes les personnes à risque accru d'hépatite B (professionnels de santé, voyageurs, partenaires sexuels multiples, toxicomanes utilisant des drogues injectables, sujets atteints d'hépatopathie chronique, entourage d'un sujet infecté).

Pour en savoir plus

- Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. En ligne : www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
- Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport remis le 18 octobre 2016. www.cns.sante.fr
- Calendrier vaccinal 2017.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017 Apr 18. pii: S0168-8278(17)30185-X.