

Hépatites virales en zones tropicales

Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 14/01/2018

1. Généralités

En 1969, Blumberg met en évidence l'antigène Australia AgAu. L'AgHBs de la particule de Dane ou virus de l'hépatite B (VHB) découvert ultérieurement a les mêmes propriétés. Le virus de l'hépatite A (VHA) est identifié en 1973 dans les selles de malades atteints d'hépatites aiguës. L'antigène delta est décrit en 1977 : d'abord considéré comme un nouveau système antigénique, c'est en fait le marqueur sérique d'un nouveau virus, le virus delta, virus défectif étroitement dépendant du VHB.

Cependant, entre 1980 et 1990, d'importantes épidémies d'hépatites à transmission hydrique et de nombreuses hépatites post-transfusionnelles ne furent ni A, ni B.

Ce sont les techniques de biologie moléculaire qui ont permis la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 et du virus de l'hépatite E (VHE) en 1990.

Il restait encore, il y a 25 ans, environ 20 % d'hépatites post-transfusionnelles en quête de virus. Le virus de l'hépatite G (VHG), virus pathogène, a été identifié en 1996. La pathogénicité des autres virus non A-non B [...] non G, tel le *transfusion-transmitted virus* (TTV), demeure incertaine.

De nombreuses études de prévalence ont été réalisées, en particulier au cours de ces 40 dernières années, en zones tropicales. Elles ont montré que l'hépatite à virus A (HVA) est très commune, mais pose peu de problèmes de morbidité, et que les hépatites à virus B (HVB), à virus C (HVC) et à virus E (VHE) constituent un problème majeur de santé publique. Depuis mai 2010, les hépatites sont considérées comme la quatrième priorité de santé publique à l'échelle mondiale par l'OMS, après l'infection à VIH/Sida, le paludisme et la tuberculose.

D'après le Rapport mondial sur l'hépatite 2017 de l'OMS, axé sur les hépatites à virus B et C qui sont responsables de 96 % de la mortalité due à l'hépatite, l'hépatite a causé 1,34 million de décès en 2015, soit un nombre comparable à celui des décès dus à la tuberculose et supérieur aux décès causés par l'infection à VIH/Sida. Le nombre de personnes atteintes d'une infection chronique est en hausse : 328 millions pour les hépatites B et C en 2015 (257 millions pour l'HVB, 71 millions pour l'HVC).

L'accès à des tests de dépistage de coût abordable est limité, ce qui peut expliquer que parmi les personnes atteintes rares sont celles qui ont été diagnostiquées : 9 % pour le VHB (22 millions) et 20 % pour le VHC (14 millions). Le dépistage de masse doit être recommandé dans les régions à haute prévalence. Parmi les personnes diagnostiquées, 8 % des personnes porteuses du VHB et 7,4 % des personnes porteuses du VHC ont été mises sous traitement. L'OMS insiste sur l'utilisation massive des tests rapides déjà disponibles, d'autant que des traitements anti-viraux sont actifs. Une bonne nouvelle : la couverture vaccinale de l'HVB est en hausse, 84 % des enfants nés en 2015 ont eu les trois doses recommandées du vaccin.

La stratégie, élaborée par l'OMS pour la période 2016-2021 vise à réduire de 90 % l'incidence et de 65 % le nombre des décès. Le thème de la Journée mondiale contre l'hépatite le 28 juillet 2017 a été : « Eliminer l'hépatite », à l'horizon 2030.

Tableau I. Principales caractéristiques des virus des hépatites virales actuellement connues

Virus	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG	TTV
Famille	picornavirus	hepadnavirus	flavivirus	viroïde	calcivirus	flavivirus	parvovirus
Date de découverte	1973	1969	1989	1977	1990	1996	1997

Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN	ARN	ADN
Modes transmission	Féco-orale - indirecte - directe	Parentérale Sexuelle Périnatale	Parentérale Périnatale	Parentérale	Féco-orale indirecte	Parentérale Sexuelle Périnatale	Parentérale
Chronicité	non	10 %	80 %	15 à 20 %	oui	oui	?
Co-infection	?	VHC	VIH	VHB	?	VIH	VHC

2. Les hépatites transmises par voie féco-orale ou entérale

Dues au VHA et au VHE, elle peuvent occasionner des manifestations aiguës. Elles ne donnent pas classiquement de manifestations chroniques, mais l'hépatite à virus E (HVE) peut être cause d'infection chronique sévère, parfois mortelle, en cas de déficit immunitaire.

2.1. L'Hépatite à virus A (HVA)

Il y a 1,4 million de cas d'HVA par an dans le monde. La prévalence de l'HVA dépend du niveau d'hygiène et dans les pays en développement, la contamination se fait dans la petite enfance dans les pays à forte endémicité.

Le VHA est éliminé en grandes quantités dans les selles des sujets infectés et est résistant dans le milieu extérieur. Sa transmission est féco-orale, à la fois indirecte (eau, aliments) et directe de personne à personne, ce qui représente une modalité majeure de transmission chez l'enfant et explique donc une prévalence proche de 100 % dès la petite enfance en zone tropicale.

Le réservoir de virus de l'HVA est l'homme.

L'infection aiguë par le VHA est reconnue par la présence d'anticorps anti-VHA de type IgM qui persistent 3 mois. Puis, les anticorps anti-VHA de type IgG persistent indéfiniment, témoignant d'une infection ancienne et guérie. Ils ont donc un intérêt épidémiologique pour mesurer la prévalence de l'infection par le VHA dans une population.

L'HVA est le plus souvent asymptomatique et lorsqu'elle est symptomatique, l'évolution est rapidement favorable dans la plupart des cas. L'hépatite fulminante est plus fréquente lorsque l'infection survient à l'âge adulte.

Si dans les PED, la quasi-totalité des enfants est immunisée dès la petite enfance, en revanche, pour les expatriés et les voyageurs séjournant dans les pays à risque (Afrique, Asie, Amérique latine), il y a un risque élevé d'infection par le VHA, la probabilité d'une rencontre avec le VHA dans les pays industrialisés étant inférieure à 40 % à 50 ans (séroprévalence de 39 % chez les sujets de 30 à 49 ans en France métropolitaine en 2006). En effet, les deux facteurs de risque principaux pour présenter une HVA en France sont : avoir une HVA dans l'entourage, en particulier dans le milieu familial, ou avoir séjourné hors métropole (40 % des cas), en particulier au Maghreb. Chez le touriste, le risque de contracter le VHA est supérieur au risque d'être contaminé par le VHB. La vaccination des expatriés et des voyageurs est donc très hautement recommandée chez les personnes nées après 1945. L'indication de vaccination de l'enfant voyageur, à partir d'un an, voyageant dans un pays à risque (y compris en Europe du sud et de l'est) est formelle. La vaccination doit aussi être proposée aux migrants de moins de 36 ans. Les mesures d'hygiène doivent être associées.

Près de 100 % des sujets vaccinés présentent des concentrations d'anticorps protecteurs dans le mois

suivant l'administration d'une dose unique de vaccin. Après exposition au virus, une dose de vaccin administrée dans les deux semaines après le contact à des effets protecteurs. Il faut administrer 2 doses pour garantir une protection à plus long terme d'environ 5 à 8 semaines après la vaccination.

La vaccination doit être complétée par une éducation sanitaire visant à améliorer l'assainissement, l'hygiène individuelle et la sécurité sanitaire des aliments.

En 2017, des flambées d'HVA ont touchés principalement des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) dans la Région Européenne et la Région des Amériques. Il faut donc vacciner les HSH qui sont un groupe à haut risque.

2.2. L'Hépatite à virus E (HVE)

Le virus de l'hépatite E (VHE) a été cloné en 1990. La prévalence de l'HVE varie de 30 à 80 % dans la population adulte des PED. Elle est moins élevée en Europe et aux Etats-Unis, mais environ 20 % des adultes américains ont des Ac anti-VHE. Le VHE est éliminé en très faibles quantités dans les selles et est très fragile. Or, l'infection par le VHE nécessite une forte dose infectante de virus. La transmission du VHE se fait principalement par la voie féco-orale indirecte par l'eau de boisson. D'autres voies de transmission ont été recensées : transmission par les aliments due à l'ingestion de produits dérivés d'animaux infestés, transmission par produits sanguins infectés, transmission verticale materno-fœtale.

La transmission féco-orale se fait chez l'adolescent et l'adulte jeune (entre 15 et 40 ans). L'HVE est une maladie des pays où l'hygiène de l'eau est précaire, avec des épidémies d'une grande ampleur dues à la consommation de l'eau de boisson ayant subi une contamination fécale (épidémie de Delhi, 1955), et des cas sporadiques dus à la consommation de fruits de mer crus.

L'HVE sévit à l'état endémique en Asie (sous-continent indien, Chine, Asie du sud-est [Myanmar, Thaïlande, Bornéo], en Afrique (Afrique du nord, Afrique noire [Tchad, Soudan, Somalie], Egypte), au Mexique. Le VHE est le principal agent des hépatites aiguës en zone tropicale. La lutte contre l'HVE passe par le traitement des eaux usées et par la distribution d'eau potable. Le voyageur doit éviter l'eau de boisson, la glace et les légumes crus de qualité non connue. Le VHE est la cause la plus fréquente des hépatites aiguës chez le voyageur, en particulier dans le sous-continent Indien.

Depuis 1997, de nouveaux types de VHE ont été observés dans des pays non touchés par l'endémie. Des cas d'infections autochtones ont été observés dans les pays européens.

Le VHE a un seul sérotype et 4 génotypes : le génotype 1 est trouvé en Asie et en Afrique ; le génotype 2 en Afrique et au Mexique ; le génotype 3 en Amérique du nord et en Europe ; le génotype 4 en Chine et au Japon. Les génotypes 1 et 2 sont responsables d'épidémies, les génotypes 3 et 4 sont associés à des cas sporadiques. Ce sont ces génotypes qui sont identifiés chez le porc qui est, avec l'homme, réservoir de virus. Le VHE se différencie, en effet, des autres virus des hépatites, par la présence d'un réservoir animal domestique, dont le porc, et d'un réservoir sauvage (sanglier, cerf,...). Les cas autochtones, qui atteignent préférentiellement l'homme âgé de plus de 50 ans, ont pour facteurs identifiés : la consommation de viande de porc crue fumée (saucisses sèches fumées) ou insuffisamment cuite, un contact étroit avec le réservoir animal (activité professionnelle ou de loisir). La séroprévalence anti-VHE est de 2 à 3 % chez les donneurs de sang et de 20 % chez les chasseurs et les vétérinaires.

On distingue donc deux formes distinctes d'hépatites E :

- les génotypes 1 et 2 du VHE dites « épidémiques » présentes dans les PED et avec un mode de contamination féco-orale,
- les génotypes 3 et 4 du VHE dits « autochtones » présents dans les pays développés et dans les PED dont la transmission est principalement liée à l'alimentation (viande de porc ou de gibier).

Le taux de létalité de l'HVE est de 0,5 à 4 %. La fréquence des formes fulminantes constitue la caractéristique la plus remarquable de l'HVE, en particulier chez la femme enceinte avec une mortalité de 20 % au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

L'infection aiguë par le VHE est reconnue par la présence d'anticorps anti-VHE de type IgM. L'ARN du VHE précède l'apparition des anticorps de type IgM. Les anticorps anti-VHE de type IgG témoignent d'une infection ancienne et guérie et se négativent au cours des années.

L'HVE n'évolue pas classiquement vers la chronicité. Cependant, des formes chroniques, définies par la persistance de la détection de l'ARN viral dans le sang ou dans les selles pendant plus de 6 mois, ont été rapportées chez les patients présentant un déficit immunitaire : patients transplantés d'organes, porteurs d'hémopathies, infectés par le VIH. L'évolution vers la cirrhose est possible. Le traitement repose sur l'administration de ribavirine pendant 3 mois. De plus, la surinfection par le VHE des patients atteints d'hépatites chroniques B ou C est un facteur aggravant de décompensation hépatique. Le virus de l'hépatite E n'est actuellement pas éliminé par les procédures d'inactivation des produits sanguins labiles et pose donc un réel problème de sécurité transfusionnelle. Ceci pose le problème du dépistage systématique de l'HVE chez les donneurs de sang.

Deux candidats vaccins ont été développés : le vaccin rHEV qui utilise une protéine de 56 Kd exprimée par un baculovirus recombinant en cellules d'insectes et qui n'a pas fait l'objet de développement commercial et le vaccin recombinant HEV 239 produit sur *Escherichia coli* et qui a montré une efficacité de 100 % après 3 doses dans un essai en phase 3 sur une population adulte. Il est homologué et commercialisé en Chine depuis 2011 (Hélicon®), mais il ne l'est pas hors de Chine.

3. Les hépatites transmises par voie parentérale

Elles sont dues au VHB (et au virus défectif D), au VHC et aux nouveaux virus VGB type C et TTV. Les hépatites à virus B, B+D, C peuvent évoluer vers la chronicité.

3.1. L'hépatite à virus B

On estime que deux milliards de personnes sont infectées par le VHB, que 277 millions vivent avec une infection à VHB et que 887 000 sont décédées en 2015. Le risque de l'HVB est l'évolution vers la chronicité avec un potentiel évolutif vers l'hépatite chronique active, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Dans les régions de forte endémie (Afrique, Asie et Amérique latine), la prévalence est élevée (plus de 6 % - entre 2 et 7 %, voire plus de 7 % - de la population adulte est HBsAg positive), les modes de contamination les plus fréquents sont la transmission verticale mère-enfant à la naissance et la contamination horizontale dans la petite enfance (salive, sueurs, larmes, urine) avec un risque de chronicité très important, respectivement de 90 et de 30 %. Une charge virale élevée favorise la transmission materno-infantile.

Dans les pays développés où la prévalence est inférieure à 1 %, la contamination d'origine sexuelle ou liée à l'usage de drogues (aiguilles contaminées) a lieu essentiellement entre 15 et 25 ans.

Le VHB est un virus à ADN caractérisé par une variabilité génétique. Il existe 8 génotypes du VHB, de A à G, dont la distribution géographique varie : génotypes A, D, E en Afrique ; B et C en Asie ; A et D en Europe. Les génotypes D sont plus souvent associés à la sélection des mutants pré-C et les génotypes A sont plus sensibles à l'action de l'interféron.

Le VHB possède trois protéines qui sont autant d'antigènes :

- L'antigène HBs (AgHBs), protéine de surface du virus,
- L'antigène HBc (AgHBc), protéine de l'enveloppe interne (core) du virus,
- L'antigène HBe (AgHBe), protéine interne au core

Seuls l'AgHBs et l'AgHBe peuvent se doser dans le sang. La recherche des particules virales (ADN VHB) n'est utilisée que pour le suivi de l'hépatite chronique.

Quelques semaines après la contamination, apparaissent simultanément dans le sang l'AgHBe, l'AgHBc (non mesuré), l'AgHBs puis l'ADN viral. Ce qui signifie que le VHB reste présent et se réplique, tant que les détectations dans le sang, d'un de ses antigènes (AgHBe ou AgHBs) ou de son ADN, sont positives.

L'infection aiguë par le VHB est reconnue par une augmentation importante des transaminases, la présence de l'AgHBs et de l'anticorps anti-HBc de type IgM. En cas de guérison, l'AgHBs disparaît en moins de 6 mois. Il apparaît l'anticorps anti-HBs qui témoigne d'une infection à VHB ancienne et guérie.

Lorsque l'hépatite évolue vers la chronicité, l'AgHBs persiste au-delà de 6 mois et l'anti-HBs n'apparaît pas. On parle alors de porteur chronique de l'AgHBs. Le bilan biologique minimal chez un porteur chronique d'AgHBs doit comporter, outre la recherche d'une co-infection avec le VHD, le VHC et le VIH, le dosage de l'activité sérique des transaminases, la recherche de l'AgHBe et de l'anticorps anti-HBe, la quantification de l'ADN-VHB, et faire discuter une ponction biopsie hépatique pour différencier hépatite chronique persistante et hépatite chronique active.

L'hépatite B chronique se présente, en effet, sous des formes variables allant du portage asymptomatique de l'AgHBs à l'hépatite chronique active, à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.

Le porteur asymptomatique ou porteur chronique inactif du VHB, avec arrêt de la réplication virale, se caractérise par une normalisation des transaminases, une négativation de l'AgHBe et l'apparition de l'anticorps anti-HBe, un taux faible ou indétectable d'ADN-VHB. La surveillance de ces patients doit être annuelle (dosage des transaminases, recherche des marqueurs de réplication virale [AgHBe,

anticorps anti-HBe], ADN sérique) pour surveiller une éventuelle reprise de la multiplication virale. Il s'agit sur le plan histo-pathologique d'une hépatite chronique persistante caractérisée par un infiltrat portal.

L'hépatite chronique active est caractérisée par la persistance d'un taux élevé de transaminases, la persistance de l'AgHBe et la non apparition de l'anticorps anti-HBe, un ADN viral détectable. L'histopathologie associe un infiltrat péri-portal dans le parenchyme, dépassant la lame bordante, et un *piecemeal necrosis* (nécrose d'hépatocytes dans les espaces portes et les lobules entourés de cellules mononuclées). Lorsqu'une cirrhose s'est développée, elle peut évoluer vers des complications, en particulier vers un carcinome hépatocellulaire dont la fréquence élevée justifie une surveillance systématique des porteurs chroniques par le dosage de l'alpha-foétoprotéine sérique. On voit l'importance de la détermination de l'AgHBe et de l'anticorps anti-HBe, ainsi que du dosage de l'ADN du VHB, au stade d'hépatite chronique.

Cependant, la disparition de l'AgHBe peut témoigner d'une mutation pré-core (pré-c) du virus B. Le variant du VHB le plus fréquemment rencontré est celui dont le profil phénotypique correspond à la perte de l'AgHBe associée à une réplication virale chez les malades porteurs chroniques d'AgHBs. Ces mutants ont été baptisés pré-core car ils résultent de diverses mutations dans la région pré-core. La distribution de ces variants pré-core est ubiquitaire avec une prévalence de 7 à 30 % des malades porteurs d'infection chronique par le VHB. Ces variants sont essentiellement trouvés en Méditerranée (prévalence de 50 à 80 %) et en Asie (prévalence de 40 à 55 %).

En pratique, on distingue donc un virus de type «sauvage» dont la multiplication s'accompagne de l'AgHBe et le virus mutant pré-c qui n'exprime pas l'AgHBe et dont la réplication est associée aux anticorps anti-HBe. Cette mutation doit être suspectée en cas de cytolysse persistante après la séroconversion.

Le diagnostic différentiel entre infection par le virus sauvage non répliquant et infection par un virus mutant pré-c est difficile. Le seul témoin de la réplication virale est l'ADN-VHB. En l'absence de réplication virale, la cytolysse chez une personne AgHBs positif, anticorps anti-HBe positif doit faire rechercher une autre cause d'élévation des transaminases : co-infection virale delta ou C, cause non virale d'élévation des transaminases.

Note : le dépistage des sujets ignorant leur infection est une priorité. Des tests rapides de dépistage (TORD) sur sang capillaire (microponction au bout du doigt) ont été développés détectant l'AgHBs. Ils permettent d'identifier les personnes infectées par le VHB, mais ne se substituent pas au dépistage sérologique sur sang veineux par un test ELISA qui détecte également l'Ac anti-HBs et l'Ac anti-HBc, ce qui permet de déterminer le statut exact de la personne dépistée. Mais, le TROD/VHB est un outil pertinent de dépistage dans les populations exposées : usagers de drogues, migrants originaires de zones de forte endémie. Un TORD multiplots associant les dépistages VIH/VHB/VHC et syphilis est attendu.

Tableau II : Stades évolutifs des hépatites chroniques B.

	Hépatite peu active très répliquante	Hépatite active répliquante	Hépatite inactive non répliquante
Activité des transaminases	Normale ou peu élevée	Elevée	Normale
ADN viral B sérique	Très élevé	Elevé	Absent
Antigène HBe Virus sauvage Virus mutant	Présent ++ Absent	Présent Absent	Absent Absent
Anticorps antiHBe Virus sauvage Virus mutant	Absent Présent	Absent Présent	Présent Présent

Le traitement des hépatites chroniques à VHB repose sur quatre critères : ALAT, charge virale, degré d'activité et fibrose. Le traitement ne doit être envisagé que chez les malades atteints d'hépatite

chronique active, diagnostiquée en pratique courante par la ponction biopsie hépatique, « *gold standard* » pour évaluer la fibrose hépatique. Tous les patients, qu'ils soient AgHBe positif ou négatif, ayant une hépatite chronique B avec un taux d'ADN > à 2 000 UI/mL, un taux de transaminases supérieur à la limite de la normale et une nécrose inflammatoire ou une fibrose hépatique modérée doivent être traités. L'OMS préconise actuellement l'utilisation de tests non invasifs, comme la mesure de l'élasticité hépatique par élastométrie (Fibroscan®), pour évaluer la fibrose hépatique et pour déterminer quel patient a besoin d'un traitement. Le traitement de première intention est l'interféron pégylé (IFN) pendant 12 mois. Il n'a d'efficacité que sur une petite frange de patients et aux prix d'effets secondaires non négligeables. L'OMS préconise l'utilisation d'antiviraux (ténofovir), qui offrent en monothérapie les meilleures chances de disparition de l'ADN viral après un an de traitement. Le ténofovir réduit très fortement le taux de transmission mère-enfant par rapport à une prise en charge habituelle sans traitement antiviral. Mais les antiviraux ne guérissent pas l'HVB, ils n'éradiquent pas l'ADN du VHB, et le traitement doit être poursuivi à vie.

La surveillance est basée sur la séroconversion HBe, la normalisation des transaminases, la baisse de la charge virale. Traitement et surveillance sont difficiles à appliquer en zone tropicale.

Les stratégies de prévention doivent donc être privilégiées. La prévention repose dans les pays à forte endémicité sur la vaccination de masse à la naissance (la première dose sera donnée le plus tôt possible après la naissance au cours des premières 24 heures), alors qu'elle repose dans les pays à faible endémicité sur la vaccination à la pré-adolescence en complément de la vaccination des groupes à risque (professionnels de santé, entourage d'un malade infecté, usagers de drogues et vagabonds sexuels).

En 1992, l'OMS a fixé comme objectif l'intégration de la vaccination contre l'HVB dans les programmes de vaccination systématique des enfants de tous les pays avant 1997. L'efficacité du vaccin est largement démontrée : un pays comme Taiwan, qui a inclus cette vaccination de routine dans le programme de prévention des nourrissons depuis 1984, a vu le nombre de CHC diminuer de moitié chez les enfants de moins de 15 ans.

Les expatriés et voyageurs sont exposés à un risque élevé d'infection par le VHB (contamination sexuelle) et doivent être impérativement vaccinés.

Le taux de séroconversion observé après 3 doses est de 100 % chez le nourrisson et de 95 % chez l'adulte jeune.

L'HVB a les mêmes modes de transmission que l'infection à VIH/Sida. Il y a des interactions entre les deux maladies : augmentation du risque d'échec aux ARV, augmentation du risque d'hépatite aiguë, de décompensation hépatique. La qualité de la restauration immunitaire favorise le développement d'anticorps protecteurs. La vaccination contre l'HVB doit être proposée aux patients VIH positifs n'ayant aucun marqueur ou des Ac-antiHBc isolés.

2.2. L'Hépatite à virus D

Le VHD (ou virus delta) est un virus défectif qui a besoin pour se multiplier de la présence du VHB. Il est endémique dans le bassin méditerranéen, le Proche-Orient, l'Afrique subsaharienne et dans certaines régions d'Europe de l'est et d'Amérique latine (Venezuela). Il est plus rare en Asie du sud-est et en Chine.

La contamination se fait selon deux modalités : co-infection ou surinfection. La co-infection VHB/VHD se manifeste dans la plupart des cas par une HVB classique. Le VHD n'augmente pas le risque d'évolution chronique de l'HVB. La double infection VHB/VHD génère par contre une proportion importante d'hépatites fulminantes. En cas de surinfection delta d'une hépatite chronique à VHB, le VHD provoque soit une hépatite aiguë, soit une hépatite fulminante, soit dans 90 % des cas une hépatite chronique delta qui vient compliquer l'HVB chronique, avec une évolution rapide vers la cirrhose.

Les marqueurs du VHD ne doivent être recherchés que s'il existe une infection par le VHB. En cas de co-infection, on trouve les marqueurs de l'infection aiguë par le VHB (AgHBs, anticorps anti-HBc IgM) et de l'infection aiguë par le VHD (anti-HD IgM). En cas de surinfection, on trouve l'AgHBs et l'anti HD IgM, mais pas d'anticorps anti-HBc IgM.

Tableau III. Diagnostic des infections à virus delta

Marqueurs	Co-infection VHB/VHD		Surinfection par le VHD d'un patient d'AgHBs	
	Phase aiguë	Après 3 mois	Phase aiguë	Après 3 mois
AgHBs	positif	négatif	positif	positif
IgM antiHBc	positif	négatif	négatif	négatif
AgHD sérum	positif	négatif	positif	négatif
IgM antiHD	positif	négatif	positif	positif

Le traitement des hépatites delta n'est pas encore codifié. L'efficacité de l'interféron pégylé est inconstante : de 25 à 30 %.

L'hépatite à virus D devrait devenir une « curiosité virologique en voie de disparition », la généralisation du vaccin contre l'HVB devant réduire considérablement l'incidence du VHB.

2.3. L'Hépatite à virus C

Avec 71 millions de personnes porteuses de l'infection chronique par le VHC dans le monde, 3 à 4 millions de patients nouvellement infectés chaque année et un potentiel évolutif vers la cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire, et près de 400 000 décès par an, l'hépatite à virus C (HVC) représente un problème de santé publique mondial majeur.

Tableau IV. Taux de prévalence et nombre de patients infectés par le VHC, estimés par région tropicale en 1999.

Région	Taux de prévalence (%)	Nombre de patients infectés (en millions)
Amérique latine	1,7	8,4
Afrique	5,3	31,9
Péninsule arabique	2,1	0,8
Asie du sud-est	2,4	39,5
Chine	3,0	38,6
Océanie	0,4	0,1
Total	2,9	114

Les régions les plus touchées sont l'Afrique du nord au sud, la Chine et l'Asie du sud-est. Plusieurs pays, notamment l'Egypte et plusieurs pays en Afrique centrale, ont un taux de prévalence supérieur à 5 % voire à 10 %.

L'âge est un marqueur de risque primordial : on note une élévation des anti-VHC au-dessus de l'âge de 35 ans avec un maximum à 40 ans. Le mode de contamination classique est parentéral par les transfusions de produits sanguins, les drogues intraveineuses. Mais il ne saurait rendre compte du haut niveau d'endémie observé dans les PED où le principal facteur de risque est constitué par les injections parentérales réalisées dans de mauvaises conditions : matériel non jetable et stérilisé par la chaleur. La très haute prévalence en Egypte, 22 %, est due au traitement anti-bilharzien intramusculaire instauré de 1920 à 1980. La transmission sexuelle et la transmission materno-fœtale jouent un rôle mineur, mais la transmission mère-enfant, de l'ordre de 3,5 %, est favorisée en cas de co-infection VIH.

Le VHC est un virus à ARN et présente un taux élevé de mutation avec 6 géotypes majeurs. Le géotype 4 est trouvé en Afrique et au Moyen-Orient, le géotype 5 en Afrique du Sud, le géotype 6 dans le Sud-est asiatique.

La présence d'anticorps anti-VHC indique que le sujet est ou a été infecté. La détection de l'ARN du VHC est nécessaire pour confirmer l'évolution chronique, étant donné que 15 à 45 % des personnes infectées se débarrassent spontanément de l'infection grâce à une forte réponse immunitaire et sans recours au traitement.

L'infection aiguë par le VHC est asymptomatique dans 90 % des cas. Dix pour 100 des hépatites aiguës sont symptomatiques, 1 % fulminantes.

Le suivi des patients atteints d'HVC se fait par les transaminases et l'ARN viral :

- guérison : ALAT normales, ARN du VHC négatif,

- développement d'une hépatite chronique : ALAT élevées, ARN du VHC positif.

L'HVC évolue dans 70 à 80 % des cas vers la chronicité, 10 % à 20 % des hépatites chroniques évoluent vers une cirrhose et 20% des cirrhoses dégénèrent en CHC, avec 3 à 7 % de nouveaux cancers chaque année. Le VHC expliquerait le tiers à la moitié des hépatopathies chroniques, et les deux tiers des CHC, non liés au VHB, en zone tropicale et notamment en Afrique noire. Cependant, le VHC est plus souvent observé en cas d'hépatite chronique ou de cirrhose que de CHC où le virus B garde un rôle prédominant.

Les facteurs influençant l'évolution vers la cirrhose sont l'âge > 40 ans, la coïnfection VHB ou VIH.

La décision du traitement d'une hépatite chronique à VHC est prise après ponction biopsie du foie (ou examens non invasifs : scores biochimiques, élastométrie qui est validée pour l'évaluation de la fibrose dans l'hépatite chronique C). Avant le traitement, il faut déterminer la charge virale et le génotype du virus.

Jusqu'à récemment, le traitement de l'HVC reposait sur une bithérapie interféron pégylé + ribavirine qui donne une réponse virologique prolongée (RVP) dans 55 % des cas.

En moins de cinq ans, le traitement de l'HVC a été révolutionné par les antiviraux à action directe (DAA). Les différentes classes thérapeutiques disponibles sont les inhibiteurs de la protéase NS3/4A (siméprévir, paritaprévir, ...), les inhibiteurs de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir) et les inhibiteurs de la polymérase NS5B (sofosbuvir, dasabuvir, ...). Mais, les antiviraux ne sont pas tous également efficaces sur tous les génotypes, ce qui oblige à leur détermination pré-thérapeutique. Ceci constitue un obstacle dans les pays à faible revenu et contribue à limiter l'accès aux soins. Un traitement efficace, quel que soit le génotype, permettrait d'éviter ces tests préliminaires. Il a été montré récemment que l'association de sofosbuvir 400 mg et de velpatasvir 100 mg pendant 12 semaines chez des patients atteints d'une hépatite C de génotypes 1, 2, 4, 5, ou 6 entraîne un taux de réponse virologique de 99% (ARN viral < 15 UI/mL) 12 semaines après la fin du traitement. Mais, les DAA sont actuellement les traitements les plus chers au monde, et peu de malades profitent du traitement « radical » du VHC. En France, en décembre 2016, le ministère de la santé a annoncé que le Zepatier® (elbasvir and grazoprevir), nouvelle molécule prescrite dans la prise en charge de la maladie, va être commercialisé à un prix inférieur de 38 % comparé aux autres traitements déjà sur le marché (28 732 euros pour 3 mois de traitement), dans le cadre de l'accès universel aux antiviraux d'action directe (NAAD), dont l'objectif final est que tous les patients souffrant d'une hépatite C bénéficient de ces médicaments. En effet, à ce jour l'Assurance-maladie ne prend pas en charge le traitement de tous les malades, en raison notamment de son prix exorbitant.

Cependant, MSF a annoncé en novembre 2017 avoir conclu un accord pour l'achat de versions génériques du sofosbuvir et du daclatasvir à 1,40 US\$ par jour soit 120 US\$ pour un traitement de 12 semaines, alors que le coût d'un traitement par sofosbuvir de 12 semaines est de 147 000 US\$ aux USA.

La réponse au traitement est jugée sur la charge virale.

La mise au point d'un vaccin préventif contre l'HVC est un enjeu majeur, mais aussi un défi compte tenu des difficultés techniques à surmonter, les protéines d'enveloppe du VHC, susceptibles de conduire à la formation d'anticorps neutralisants, sont en effet quasiment impossibles à produire et à purifier. Un espoir est donné par la mise au point de particules chimères associant les protéines d'enveloppe du VHB et du VHC, générant une production d'anticorps capables de neutraliser des pseudo-particules du VHC, mais aussi de conduire à des taux d'anticorps anti-HBs équivalents à ceux obtenus après une vaccination contre l'HVB. Il s'agit là d'études expérimentales d'un grand intérêt compte tenu des modes de transmission communs aux deux virus et du risque de co-infections dans certaines populations.

La prévention repose sur le dépistage systématique des anticorps anti-VHC dans les dons du sang et l'utilisation de matériel d'injection à usage unique. 90% des injections sont utilisées pour administrer des médicaments, 5 % pour des actes tels que des transfusions sanguines et les contraceptifs injectables, 5 % pour la vaccination. Or, pour de nombreuses maladies, les médicaments par voie orale peuvent être utilisés en première intention.

Parmi les 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH, on estime à 2,7 millions le nombre de celles qui sont atteintes d'une infection chronique par le VHB et à 2,3 millions, celles qui ont été infectées par le VHC (chiffres de 2015).

La co-infection VHC-VIH est particulièrement fréquente dans les pays où le mode de contamination est l'UDIV. La coïnfection VIH/VHC augmente la réplication virale du VHC et surtout double la fréquence d'évolution vers la cirrhose. Elle constitue un facteur favorisant de la transmission mère-

enfant du VHC. Le VHC n'a pas beaucoup d'impact sur la progression de l'infection à VIH, mais compromet la prise en charge en augmentant le risque d'hépatotoxicité des ARV. Si les CD4 sont < 200/mm³, il faut commencer le traitement par les ARV avant d'envisager le traitement de l'HVC. Depuis l'avènement des ARV, l'infection par le VHC est devenue une des principales causes de mortalité des malades VIH. Des TDR doivent permettre de cibler les personnes co-infectées par le VIH et le VHC.

La co-infection VIH-VHB est à rechercher systématiquement. Si l'AgHBs est présent, il faut rechercher une réplication du VHB par l'ADN viral et l'AgHBe et une co-infection avec le virus D. Les manifestations cliniques de la co-infection VIH-VHB ne se distinguent pas de celles de l'hépatite chronique. La maladie est le plus souvent silencieuse jusqu'à la survenue des complications de la cirrhose. Il est recommandé de vacciner contre l'HVB tous les patients séropositifs pour le VIH.

2.4. L'Hépatite à virus G

Le virus de l'hépatite G, appelé GBV-C ou VHG est un flavivirus, comme le VHC, à l'origine d'hépatites aiguës spontanément résolutes ou d'hépatites fulminantes. Il peut être à l'origine d'infections chroniques (de 20 à 50 %). Sa transmission est principalement parentérale. Les transmissions materno-fœtale et sexuelle seraient supérieures à celles observées avec le VHC. L'IFN est efficace pour normaliser l'hypertransaminasémie des patients infectés, mais la rechute semble fréquente à l'arrêt du traitement.

2.5. Autres infections virales non A-non B- [...] non G

Les autres virus hépatiques, tels que le *transfusion-transmitted virus* (TTV) ou le SEN-virus apparaissent plus comme des curiosités liées aux progrès de la virologie moléculaire que comme d'authentiques candidats pouvant rendre compte d'hépatites virales inexpliquées (fulminantes ou chroniques par exemple). Ce sont des virus à ADN. Leur prévalence est plus élevée chez les hémodialysés que chez les donneurs de sang sains.

La vaccination systématique contre l'HVB doit être intégrée dans les calendriers nationaux de vaccination dans le monde entier. En attente de vaccins disponibles contre l'HVC et l'HVE, celles-ci doivent bénéficier de mesures de prévention, toujours difficiles à mettre en pratique en zone tropicale.

Références

- Debonne J.M., Nicand E., Boutin J.P., Carre D., Buisson Y. L'hépatite C sous les tropiques. *Med. Trop.*, 1999, 59, 508-510.
- Zoulim F. Vaccination contre le virus de l'hépatite B : données actuelles. *Med. Trop.*, 1999, 59, 503-507.
- Lepage C., Gagnaire A., Colin C., Hillon P. Traitement de l'hépatite chronique B : les conclusions de la conférence internationale de consensus organisée par l'*European association for the study of the liver (EASL)*. Genève, 13-14 septembre 2002. *Mt thérapeutique*, 2003, 9, 102-106.
- OMS. Progrès réalisés sur la voie de la vaccination des enfants contre l'hépatite B, 2003. *REH*, 2003, 78, 366-370.
- Ekaza E., Ogniangué N.C., Kouassi., M'Bengue A. et coll. Détection de l'ADN du virus transmis par la transfusion (VTT) dans le sérum de trois populations différentes à Abidjan, Côte d'Ivoire, en 2001. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2004, 97, 85-86.
- OMS. Vaccins anti-hépatite B. *REH*, 2004 79, 255-263.
- Gendrel D. Vaccination contre l'hépatite A chez l'enfant. *Med. Trop.*, 2004, 64, 394-400.
- Shrestha M.P., Scott R.M., Joshi D.M. et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 895-903.
- Moucari R., Assalah T. Hépatite E : bientôt un vaccin ? *La Revue de médecine interne*, 2008, 29, 615-617.
- Pavio N., Eloit M., Di Liberto G., Boutrouille A., Renou C. L'hépatite E : une zoonose émergente ? *Bull. Acad. Vét. France*, 2008, 161, 119-125.
- Nicand E., Bigaillon C., Tessé S. Hépatite E: maladie émergente. *Pathologie Biologie*, 2009, 57, 203-211.
- Aggarwal R., Mark S. Epidemiology of hepatitis E : current status. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2009, 24, 1484-1493.

- Legrand-Abravanel F., Garrouste C., Mansuy J.M., Kamar R., Péron J.M., Rostaing L., Izopet J. - Hépatite E : manifestation virale sous-estimée dans les pays industrialisés. *La lettre de l'infectiologue*, 2010, 25, 14-17.
- OMS. Hépatite C. *REH*, 2011, 86, 445-447.
- OMS. Journée mondiale contre l'hépatite, 28 juillet 2013.
- Epelboin L., Nicand E., Roussin C., et al. A sporadic case of genotype 3f acute hepatitis E in Mayotte. *Med. Mal. Inf.*, 2011, 41, 392-394.
- Développement et Santé. Spécial Hépatites, 2012, 200, 4-68.
- Colloque de la Société de Pathologie Exotique : vers un contrôle mondial des hépatites virales ? 19 mai 2015, Institut Pasteur, Paris. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2015, 108, 218-228.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS à propos du vaccin contre l'hépatite E, mai 2015. *REH*, 2015, 90, 185-200.
- Kodjoli N. Situation de la lutte contre les hépatites B et C en Afrique. *Med Santé Trop*, 2015 ; 25 : 141-144.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection; *New Engl J Méd*, 2015, publication avancée en ligne le 16 novembre 2015. DOI :10.1056/NEJMoa1512610.
- Laurain A, Vallet-Pichard A, Corouge M, Pol S. Hépatites virales. *EMC – Maladies infectieuses 2016* : 1-22 [Article 8-065-F-10].
- OMS. Vaccins antihépatite B note de synthèse de l'OMS-juillet 2017. *REH* 2017 ; 92 : 369-392.
- OMS. Hépatite E. Aide-mémoire n° 280, juillet 2017.
- OMS. Hépatite A. Aide-mémoire n° 328, juillet 2017.
- OMS. Hépatite B. Aide-mémoire, n°204, juillet 2017
- OMS. Hépatite D. Aide-mémoire, juillet 2017.
- OMS. Hépatite C. Aide-mémoire, n°164, octobre 2017.
- OMS. Rapport mondial sur l'hépatite, 2017. Résumé d'orientation.
- Heil J, Hoebe CIPA, Cals JWL et al.: Detecting Hepatitis B and C by Combined Public Health and Primary Care Birth Cohort Testing. *Ann Fam Med*. 2018; 16: 21-27.