

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Hépatites virales en zones tropicales

Actualités 2023

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 6/11/2023

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

En 1969, Blumberg mit en évidence l'antigène Australia (AgAu) qui n'est autre que l'AgHBs de la particule de Dane ou virus de l'hépatite B (VHB) découvert ultérieurement. Le virus de l'hépatite A (VHA) fut identifié en 1973 dans les selles de malades atteints d'hépatites aiguës. L'antigène delta a été décrit en 1977 : d'abord considéré comme un nouveau système antigénique, il est 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 pas dues à des virus A ou 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 y a 25 ans, il restait encore, environ 20 % d'hépatites post-transfusionnelles en quête de virus. Le virus de l'hépatite G (VHG), virus pathogène, a été identifié en 1996.

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), bien que très commune, 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 par 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 ou le paludisme. Le nombre de personnes atteintes d'une infection chronique est en hausse : 328 millions pour les hépatites B (257 millions) et C (71 millions) en 2015.

La stratégie, élaborée par l'OMS pour la période 2016-2021 visait 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 : « Éliminer l'hépatite », à l'horizon 2030.

Actuellement, les progrès dans nos connaissances épidémiologiques, virologiques et thérapeutiques ont permis de mieux diagnostiquer et traiter les sujets ayant une hépatite virale aiguë ou chronique. Les traitements prophylactiques principalement vaccinaux contre les virus des hépatites A et B, les antiviraux à action directe (AAD) rendent possible une élimination du VHC et un contrôle du VHB. L'élimination de l'HVC devait être, selon les prévisions de l'OMS obtenue en 2030. Cependant, le dépistage et le traitement de l'HVC ont été perturbés par la COVID-19. Le report des programmes d'élimination du VHC va être associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées au VHC au cours des 10 prochaines années.

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

Virus	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
Famille	picornavirus	hepadnavirus	flavivirus	viroïde	calcivirus	flavivirus
Date de découverte	1973	1969	1989	1977	1990	1996
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN	ARN
Modes transmission	Féco-orale - indirecte - directe	Parentérale Sexuelle Périnatale	Parentérale Périnatale	Parentérale	Féco-orale indirecte	Parentérale Sexuelle Périnatale
Chronicité	non	10 %	80 %	15 à 20 %	oui	oui
Co-infection	?	VHC	VIH	VHB	?	VIH

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

Dues au VHA et au VHE, elles 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)

L'HVA, avec 13,7 millions d'infections symptomatiques et 28 000 décès estimés en 2010, est une cause significative de morbidité et de mortalité.

La prévalence de l'HVA dépend du niveau d'hygiène. 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. À leur suite, 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. Lorsqu'elle est symptomatique, l'évolution est rapidement favorable dans la plupart des cas, sachant que 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 existe un risque très élevé d'infection par le VHA, car la probabilité d'une rencontre avec le VHA dans les pays industrialisés est inférieure à 40 % à 50 ans. 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 administré dans les deux semaines après le contact à des effets protecteurs. Il faut administrer deux doses pour garantir une protection à plus long terme d'environ 5 à 8 semaines après la vaccination.

Une note de synthèse d'octobre 2022 résume la position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A.

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.

Il a été observé une chute importante en 2020 des cas d'HVA en France (411 cas contre 127 en 2019), due à l'arrêt quasi-total des voyages en rapport avec l'épidémie de COVID-19.

2.2. L'Hépatite à virus E (HVE)

L'HVE est la cause la plus fréquente des hépatites virales aiguës avec chaque année 20 millions de nouvelles infections par le VHE, 3,3 millions de cas symptomatiques et 56 600 décès

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 États-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).

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], Égypte), au Mexique. 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.

A côté de la transmission féco-orale, le VHE se transmet par ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite. Le VHE se différencie 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.

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 géotype 4 en Chine et au Japon. Les géotypes 1 et 2 sont responsables d'épidémies dues à la transmission féco-orale, les géotypes 3 et 4 sont associés à des cas sporadiques dus à l'ingestion de viandes.

On distingue donc deux profils épidémiologiques différents d'hépatites E, dépendant des géotypes :

- les géotypes 1 et 2 du VHE dites « épidémiques » présentes dans les PED et avec un mode de contamination féco-orale,
- les géotypes 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).

Après une incubation de 4 à 6 semaines, l'HVE a un large spectre clinique. 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 et chez les patients présentant une hépatopathie sous-jacente.

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. Il faut prescrire une sérologie pour l'HVE en cas d'hépatite aiguë, de signes cliniques ou de symptômes d'hépatite, d'élévation des aminotransférases.

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. Si les patients immunocompétents ne doivent pas être traités sauf en cas d'insuffisance hépatique aiguë ou de forme aiguë d'hépatopathie chronique, les patients immunodéprimés doivent être traités avec de la ribavirine ou de l'interféron pégylé.

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, posant le problème du dépistage systématique de l'HVE chez les donneurs de sang.

Les patients immunodéprimés peuvent avoir un test faussement négatif, ce qui implique de réaliser chez eux un test PCR.

Un candidat vaccin a été développé : 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 pas hors de Chine. Un vaccin est testé actuellement aux Etats-Unis.

3. Les hépatites transmises par voie parentérale

Elles sont dues au VHB (et au virus déficient D), et au VHC. 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 257 millions vivent avec une infection à VHB et que près d'un million meurent chaque année. 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 % 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. Depuis 2010, on constate une recrudescence des infections aiguës ou chroniques à VHB liée à la toxicomanie.

Le VHB est un virus à ADN caractérisé par sa forte variabilité génétique. En effet, il existe 8 génotypes du VHB - nommés 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 détections dans le sang d'un de ses antigènes (AgHBe ou AgHBs) ou de son ADN, sont positives.

Encadré 1. Histoire naturelle de l'HVB

Après une hépatite aiguë, ictérique dans environ 10 % des cas, la guérison est la règle, à l'exception des hépatites fulminantes (1 % environ) et chroniques. 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 alors l'anticorps anti-HBs qui témoigne d'une infection à VHB ancienne et guérie.

Le portage chronique du VHB survient dans environ 5 à 10 % des hépatites aiguës de l'adulte. Il est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né (jusqu'à 90 % des cas) et chez les patients immunodéprimés. Soixante-dix % des porteurs chroniques du VHB vont développer une hépatite chronique dont 20 % vont évoluer vers la cirrhose, qui expose à un risque annuel de développement d'un Carcinome Hépatocellulaire (CHC) de l'ordre de 3 à 5 %.

Plusieurs phases sont décrites :

- la phase d'infection chronique AgHBe positif caractérisée par un AgHBe positif, un taux très élevé d'ADN viral sérique, des transaminases normales, l'absence d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose,
- la phase d'hépatite chronique AgHBe positif ou AgHBe négatif caractérisée par une charge virale élevée, des transaminases élevées de manière fluctuante, la présence de l'AgHBe ou des anticorps anti-HBe, des lésions histologiques d'hépatite active et une fibrose. Cette phase peut durer de plusieurs semaines à plusieurs années et s'achève par la séroconversion de mutants pré-C (ou mutants pré-core, mutants au niveau du gène C) qui sont incapables de synthétiser l'AgHBe et qui s'accompagnent de la progression de la fibrose,

- la phase d'infection chronique AgHBe négatif caractérisée par des transaminases normales et une charge virale faible et l'absence d'argument pour une atteinte hépatique évoluée.

Pour affirmer la phase d'infection chronique AgHBe négatif, un suivi minimum d'un an est nécessaire avec un dosage des transaminases et de la charge virale tous les 3 à 4 mois. Les patients doivent être suivis à vie afin de ne pas méconnaître une hépatite chronique liée à un virus mutant pré-C. Tant que l'AgHBs est présent, des « réactivations », c'est-à-dire des reprises de la multiplication virale, sont possibles, spontanées ou favorisées par une immunosuppression.

- la phase de clairance de l'AgHBs est caractérisée par la perte de l'AgHBs, rare (1 % par an), suivie de l'apparition des anticorps anti-HBs reflétant une guérison « séro-virologique ». L'apparition d'un CHC est toujours possible, notamment s'il existe une cirrhose avant la perte spontanée de l'AgHBs.

Le diagnostic de l'HVB est sérologique basé sur l'interprétation des marqueurs usuels de l'infection par le VHB (tests rapides d'orientation diagnostique, test ELISA).

Note : le dépistage des sujets ignorant leur infection est une priorité. Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) 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 TROD multiplots associant les dépistages VIH/VHB/VHC et syphilis est attendu.

	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 : transaminases, 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. Tous les patients, qu'ils soient AgHBe positif ou AgHBe 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.

La biopsie, « *gold standard* » du diagnostic, tend cependant à être supplantée par des marqueurs non invasifs de fibrose. L'OMS préconise 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. Un score de fibrose, le FIB-4, basé sur quatre facteurs (âge, transaminases, plaquettes), inférieur ou égal à 0,70 peut être utilisé pour éliminer une cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique B avec un âge > 30 ans.

La ponction biopsie hépatique reste cependant essentielle pour le diagnostic et la stadification des maladies hépatiques parenchymateuses. La biopsie guidée par échographie est une alternative à la voie percutanée classique. Cependant, le caractère fragmenté des échantillons ne facilite pas l'évaluation de la fibrose sous-jacente. Or, c'est la fibrose hépatique qui est le principal facteur de risque de décompensation et de mortalité des maladies hépatiques. Le *Score LiverRisk* permet de dépister la fibrose hépatique en population générale.

L'objectif principal du traitement est la suppression durable de la multiplication virale, attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum et par la disparition d'une synthèse protéique virale (AgHBe, AgHBs), accompagnées d'une diminution des transaminases, qui permettent une amélioration histologique. L'interféron alpha pégylé peut être prescrit pour un traitement à durée définie (48 semaines). Les analogues nucléosidiques (entécavir, ténofovir) au long cours sont les molécules de choix pour le traitement de l'HVB chronique. Ils ont un effet antiviral puissant, une bonne tolérance et une administration orale.

La surveillance du traitement 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.

Une guérison à long terme est actuellement espérée avec le bépirovirsén, un oligonucléotide antisens, qui cible tous les ARN messagers et l'ADN pré-génomique du VHB. Dans un essai de phase 2b, le bépirovirsén à une dose de 300 mg par semaine pendant 24 semaines a entraîné une perte prolongée de l'AgHBs et de l'ADN du VHB chez 9 à 10 % des participants atteints d'une infection virale chronique. D'autres essais sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce nouvel oligonucléotide antisens.

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.

À l'heure actuelle, presque tous les pays ont introduit la vaccination anti-hépatite B dans leur calendrier de vaccination systématique du nourrisson ; toutefois, la couverture mondiale par une dose de vaccin HepB à la naissance et par HepB3 a peu évolué entre 2006 et 2021, en particulier dans la Région africaine. Les perturbations des services dues à la pandémie de COVID-19 ont contribué à la diminution de la couverture vaccinale en 2020, en particulier pour HepB (série de 3 doses de 85 % en 2019 à 80 % en 2021).

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. 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 existe 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.

L'éradication totale de l'HVB par le dépistage chez tous les individus âgés de 18 ans au moins est un élément essentiel pour réduire la morbidité et la mortalité de l'hépatite B chronique. Le dépistage universel des femmes enceintes aux USA a eu pour conséquence une chute significative de l'infection à VHB périnatale grâce à la prophylaxie vaccinale et à l'utilisation des gammaglobulines.

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. L'infection par le VHD touche 5 % des porteurs chroniques de l'AgHBs, soit 15 à 20 millions de personnes dans le monde avec des prévalences très variables selon les régions. 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.

Encadré 2. Histoire naturelle de l'infection delta.

Lors d'une co-infection par le VHB et le VHD, les premiers marqueurs virologiques à apparaître sont ceux du VHB : anticorps HBc et AgHBs. L'apparition de l'AgHD dans le sérum est brève. Les anticorps anti-VHD de type IgM apparaissent dans le sérum précocement, puis sont remplacés par les anticorps anti-VHD de type IgG. L'AgHBs disparaît, remplacé par les anticorps anti-HBs, signant la guérison de l'infection virale B. La guérison de la co-infection B/Delta est affirmée par la coexistence d'anticorps anti-delta de type IgG et d'anticorps anti-HBs et anti-HBc.

Lors d'une surinfection par le VHD d'un porteur chronique de l'AgHBs, le sujet peut avoir une infection virale B AgHBe négatif (sans réplication ni hépatopathie virale B) ou au contraire avoir une hépatite chronique AgHBe positive avec multiplication virale du virus B. La surinfection aboutit le plus souvent à la réduction, voire à l'arrêt de la réplication du VHB, avec l'apparition des anticorps anti-HBe, la disparition de l'AgHBe, de l'ADN viral B et parfois de l'AgHBs. À l'inverse, les marqueurs de la multiplication virale delta (IgM anti-delta plus que l'Ag delta), ARN VHD^o deviennent détectables.

L'infection par le VHD expose à des risques d'hépatite fulminante (co-infection, voire surinfection) ou d'hépatite chronique potentiellement sévère. L'hépatite chronique delta est beaucoup plus fréquemment secondaire à une surinfection qu'à une co-infection B/delta. Le risque de l'hépatite chronique est celui de la cirrhose.

Le traitement des hépatites delta n'est pas encore codifié. L'efficacité de l'interféron pégylé est inconstante : de 25 à 30 %. Les progrès thérapeutiques récents sont marqués par le développement de deux types de stratégies antivirales : les inhibiteurs d'entrée du VHD

(Myrcludex®) et les inhibiteurs de la prénylation, état clé de la morphogenèse des virions, qui sont en cours d'essais cliniques de phase II.

Une étude multicentrique récente confirme l'efficacité du bulevirtide (Hepcludex®) après 48 semaines de traitement : les taux d'ARN du VHD et d'ALAT sont améliorés chez les patients atteints d'hépatite chronique avec des effets secondaires acceptables. Le bulevirtide est une lipoprotéine synthétique dérivée de la région pre-S1 de l'AgHBs qui agit sur la toute première étape du cycle viral en bloquant l'entrée du VHB et du VHD dans les hépatocytes. Plusieurs études sont en cours pour évaluer les modalités de l'association Interféron pégylé et bulevirtide afin d'obtenir l'éradication complète du VHD.

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.

Les régions les plus touchées sont l'Afrique du nord au sud, la Chine et l'Asie du sud-est. Plusieurs pays, notamment l'Égypte 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 anticorps 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 Égypte, 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 au moins 7 génotypes principaux (numérotés de 1 à 7).

Encadré 3. Histoire naturelle d'infection virale C.

L'hépatite aiguë survient 5 à 45 jours après la contamination : l'hypertransaminasémie est constante, l'ictère présent dans seulement 20 % des cas. La guérison spontanée est de l'ordre de 20 à 40 %, l'évolution vers la chronicité est observée dans 60 à 80 % des cas. Il n'y a pas de formes fulminantes. Les patients guéris ne sont pas protégés du risque de réinfection en cas de réexposition au virus (transfusions itératives des hémoglobinopathies ou usagers de drogues), la guérison de l'HVC ne confère pas en effet d'immunité protectrice. L'atteinte hépatique en cas d'infection chronique par le VHC est caractérisée histologiquement par une activité nécrotico-inflammatoire (infiltrat inflammatoire péri-portal) et une fibrose qui aboutit dans 1/3 des cas à une cirrhose qui favorise la survenue de CHC. Le risque de cirrhose est accru par les comorbidités, en particulier les infections par VHB ou le VIH. Les principaux facteurs de risque sont le sexe masculin, l'âge avancé, le génotype 3. Des manifestations systémiques de vascularite cryoglobulinémique peuvent être observées.

Dans les années 1990, le traitement de l'HVC reposait sur une bithérapie interféron pégylé + ribavirine qui donnait une réponse virologique prolongée (RVP) dans 55 % des cas.

Au début des années 2010, le traitement de l'HVC a été révolutionné par les antiviraux à action directe (ADD), avec la combinaison de deux ADD. Voici les associations thérapeutiques en 2021 qui ont une activité pangénotypique permettant la guérison virologique dans 98 % des cas avec une tolérance satisfaisante :

- glécaprévir/pibrentasvir (Maviret®) pendant 8 à 16 semaines,
- sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines.

La recherche pré-thérapeutique du génotype viral est inutile, sauf pour le traitement par glécaprévir / pibrentasvir qui doit durer 16 semaines en cas de génotype 3.

En 2021, les recommandations thérapeutiques sont de traiter tous les patients infectés par le VHC en priorisant les porteurs de maladies hépatiques (fibrose) ou extra-hépatiques (vascularite) avancées ou avec risques de progression rapide de la fibrose ; de proscrire les combinaisons contenant un inhibiteur de protéase (grazoprévir, glécaprévir, voxilaprévir) potentiellement hépatotoxiques, en cas de cirrhose décompensée.

La prise en charge peut se faire en Centre de soins primaires, en l'absence de complications.

En 2018, le traitement par les ADD a été étendu aux patients atteints d'hépatites aiguës C à risque (co-infectés avec le VIH, usagers de drogues IV...). Il est aussi efficace en 8 semaines.

La réponse au traitement est jugée sur la charge virale

Les prévisions de l'OMS ont deux objectifs pour 2030 : la réduction à 90 % sur les nouvelles infections à VHC et celle de 65 % sur la mortalité due au virus C.

Les taux de mortalité de l'hépatite C restent élevés, très supérieurs à ceux de la population générale, quel que soit le milieu socio-économique, et ne semblent pas en lien avec des inégalités d'accès aux soins. En revanche, certains facteurs pourraient entrer en jeu, comme l'abus de consommation d'alcool ou de drogues, et la présence de comorbidités, ainsi qu'un âge plus avancé.

L'incidence des CHC augmente chez les patients présentant une cirrhose, traités par les AAD. Ce sur-risque de CHC nécessite un dépistage systématique semestriel par échographie après la fin du traitement. Le risque pourrait persister 10 à 15 ans après l'éradication du virus, ce qui justifie une surveillance au moins aussi prolongée. La question se pose de savoir s'il s'agit d'un CHC *de novo* ou de l'apparition d'un CHC présent, mais non détectable avant le début du traitement

La mise au pont 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.

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.

La co-infection VHC-VIH est particulièrement fréquente dans les pays où le mode de contamination est l'UDIV. La co-infection 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 $< 200/\text{mm}^3$, 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.

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 résolutive 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. Hépatite aiguë sévère de l'enfant et adénovirus

Du 5 avril au 8 juillet 2022, 35 pays dans 5 Régions de l'OMS ont signalé un nombre cumulé de 1 010 cas probables d'hépatite aiguë sévère d'étiologie inconnue chez l'enfant dont 46 cas nécessitant une greffe du foie et 22 décès. Près de la moitié des cas ont été signalés dans la Région européenne de l'OMS, un tiers des cas dans la Région des Amériques, principalement aux États-Unis. La Région du Pacifique occidental, la Région de l'Asie du Sud-Est et la Région de la Méditerranée orientale ont signalé moins de 7 % des cas dans le monde chacune.

Aucun virus n'a été détecté parmi les suivants : VHA, VHB, VHC, VHE, HSV, HHV6/8, EBV, CMV, VZV, parvovirus, echovirus, cocktail, SARS-CoV-2, virus grippal.

Un adénovirus 41F a été identifié formellement au Royaume-Uni au point de constituer une étiologie probable, mais non confirmée avec certitude.

Si le SARS-CoV-2 n'est pas incriminé en tant qu'agent causal direct, un mécanisme est évoqué pour le syndrome inflammatoire multisystémique : l'activation immunitaire pourrait reposer sur la présence d'un super antigène au sein de la protéine spike du SARS-CoV-2. Le syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique a été décrit lors de la pandémie de Covid-19. Une hépatite aiguë a été signalée au cours de ce syndrome. Les cas d'hépatite aiguë sévère de l'enfant pourraient être la conséquence d'une infection par des adénovirus 41F chez des enfants précédemment infectés par le SARS-CoV-2. Cette hypothèse reste à confirmer.

Plusieurs études publiées en 2023 ont identifié des co-infections par des virus communs chez l'enfant, en particulier avec une souche du virus adéno-associé de type 2 (AAV2), mais aussi avec le virus Epstein-Barr, l'herpès virus 6 (HHV-6)[°] et/ou l'entérovirus A71 (EV-A71). L'épidémie aurait donc été causée par des infections virales concomitantes plutôt que par un nouvel agent pathogène.[°]

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 hépatitis E: current status. *Journal of Gastroenterology and Hépatology*, 2009, 24, 1484-1493.
- Legrand-Abrevant 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. Rapport mondial sur l'hépatite, 2017. Résumé d'orientation.
- Heil J, Hoebe CPA, Cals JWJ et al.: Detecting Hepatitis B and C by Combined Public Health and Primary Care Birth Cohort Testing. *Ann Fam Med*. 2018; 16: 21-27.
- Erman A, Krahn MD, Hansen T. Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C : a systematic review and meta-analysis update. *BMJ Open* 2019 ; 9 : e 27491.
- Childs K, Davis C, Cannon M et coll. Suboptimal SVR rates in African patients with atypical genotype 1 subtypes: implications for global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2019 ; 71 : 1099-1105.
- Aghraham GM, Obley AJ, Humphrey LL, Qassem A. Guideless on treatment of hépatitis C virus infection: best practices advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2020; 174 : 98-100.
- OMS. Progrès réalisés dans la lutte contre l'hépatite B – Région de l'Asie du Sud-Est, 2016-2019. *REH* 2020 ; 95 : 361-368.
- Yuen MF, Agarwal K, Gane EJ et coll. Safety pharmacokinetics and antiviral effects of ABI-H0731, a hepatitis virus core inhibition: a randomised, placebo-controlled phase 1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 152-166.
- Sonneveld MJ. Core inhibitor therapy for chronic hepatitis B Comment. *Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 ; 99-100.
- Lampertico P, Buti M, Fung S et coll. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B : a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non inferiority study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 441-453.

- Blach S, Kondili LA, Aghemo A et coll. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; 74 : 31-36.
- Progrès accomplis dans la lutte contre l'hépatite B – Région européenne de l'OMS; 2016-2019. *REH* 2021 ; 96 : 341-351.
- BEH. Hépatites B, C et delta : des données épidémiologiques aux recommandations en vue de l'élimination n°3-4, 8 février 2022
- Vallet Pichard A, Pol S. Hépatites virales. *EMC-Maladies infectieuses* 2022 ; 39(1) : 1-22 [8-065-F-10]
- Brodin P, Ardit M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; May 13. doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00166-2
- OMS. Progrès vers l'élimination de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B dans le monde 2016-2021. *REH* 2022 ; 97 : 345-352.
- OMS. Programme OMS de gestion des urgences sanitaires : résumé mensuel des urgences aiguës- Juillet et août 2022. *REH* 2022 ; 97 : 424-428
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – Octobre 2022. *REH* 2022 ; 97 : 493-512.
- Horvatis T. HEV : of increasing concern ? *UEG 2022. Abstract # IP420*
- Yuen MF, Lim SG, Plesniak R et coll. Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 2022; 387: 1957-1968.
- Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR et al. Phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. *N Engl J Med* 2023; 389 : 22-32.
- Ho A, Orton R, Taylor R et al. Adéno-associated virus 2 infection to Children with non A-E hepatitis. *Nature* 2023; 617 : 555-563.
- So S, Terrault N, Connors E.E. et coll. Universal adult hepatitis B screening and vaccination as the path to elimination. *JAMA* 2023; 329: 1639-1640.
- Horvatis T. HEV : of increasing concern ? *UEG 2022. Abstract # IP420*
- Yuen MF, Lim SG, Plesniak R et coll. Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 2022; 387: 1957-1968.
- Hamoll V, Wong S, Benselin J et al. Mortality rates among patients successfully treated for hepatitis C in the era of interferon-free antivirals : population based cohort study. *BMJ* 2023 ; 382 :e074001.
- Larino-Noia J, Fernandez-castroagudin J; de la Iglesia-Garcia D et al. Quality of tissue samples obtained by endoscopic ultrasound-guides liver biopsy. A randomized controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2023, 118 ; 1821-1828.
- Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F et al. Development, validation and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population. *Lancet* 2023; 402; 988-996.