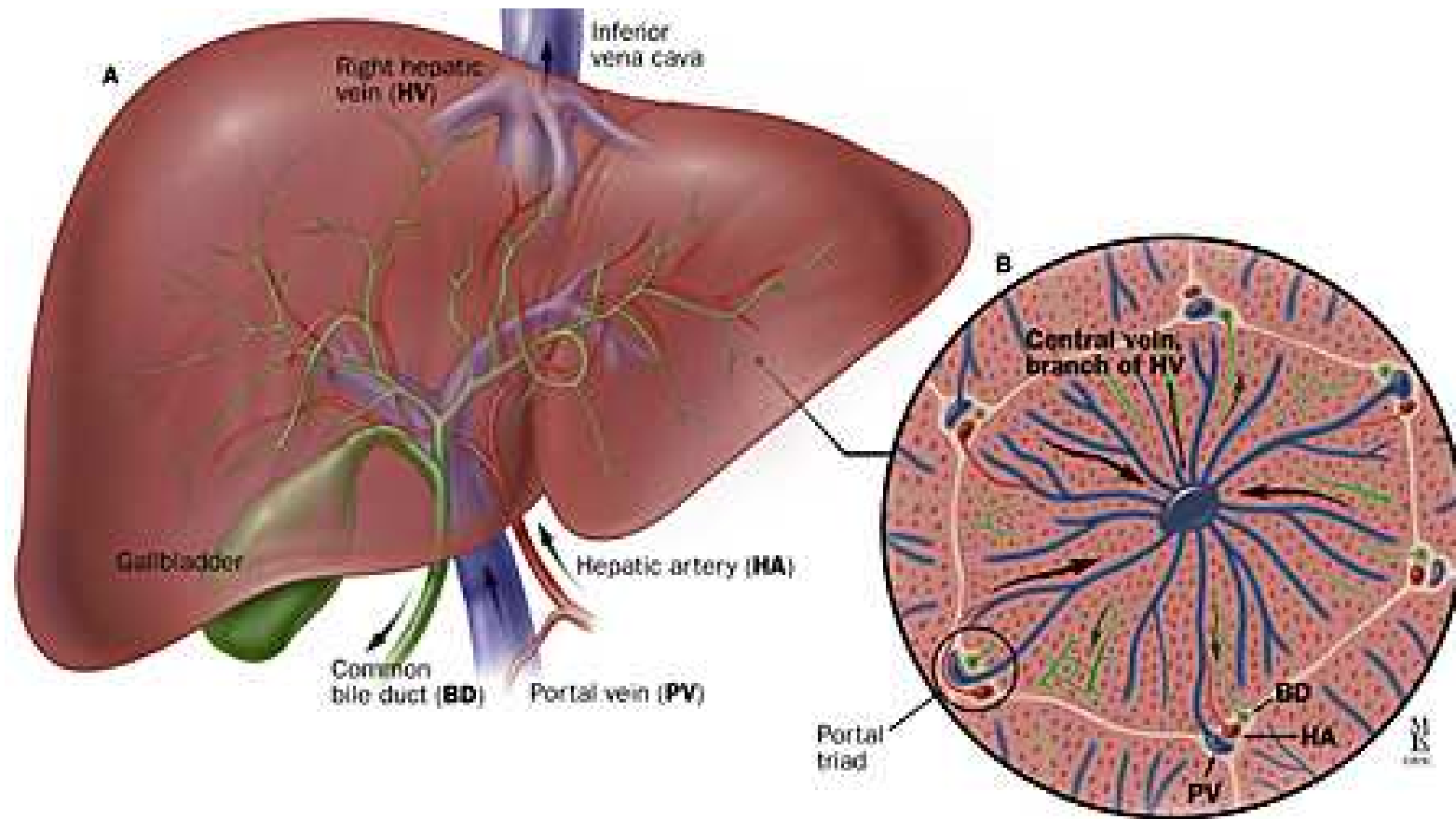


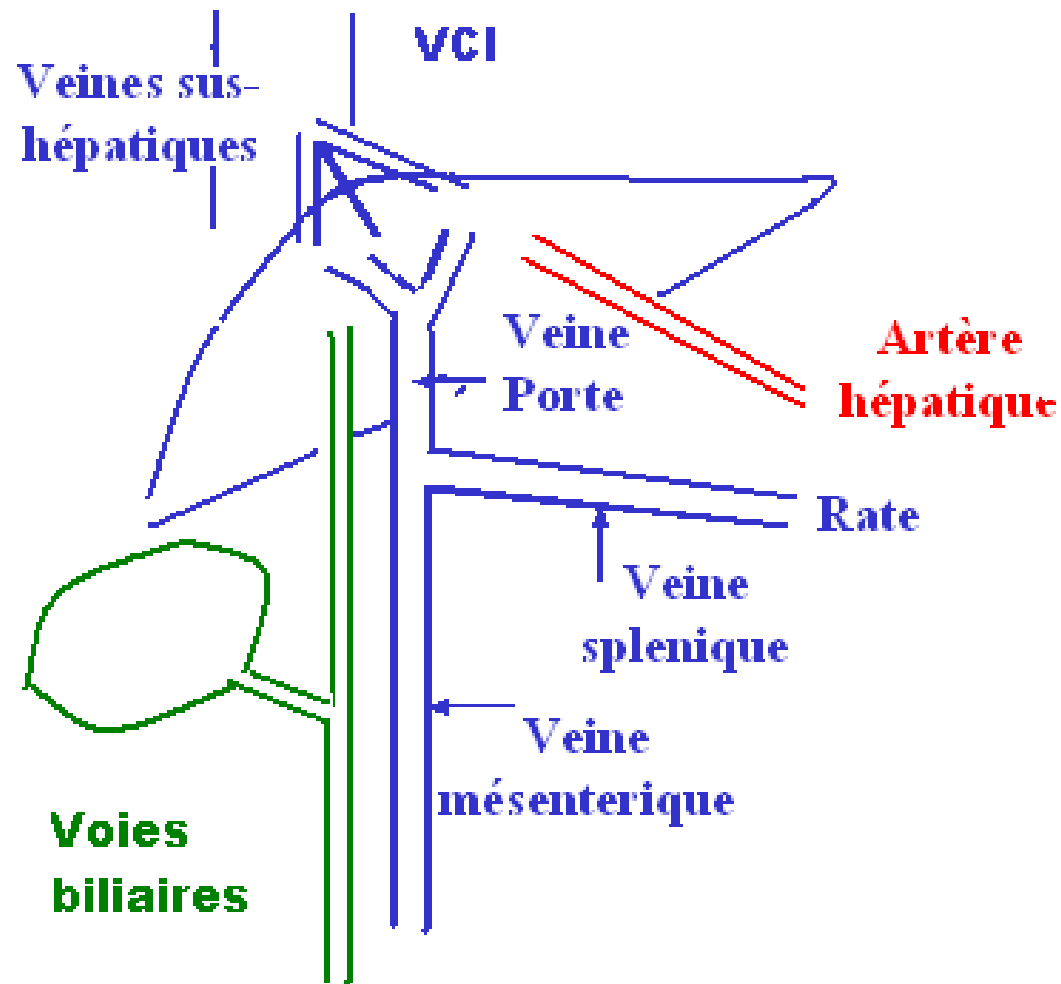
Hépatites

Dr Marianne Latournerie
PH Hépato-gastroentérologie, CHU Dijon

Cours IFSI – 25/11/2015



Physiopathologie



FOIE

Fonctions:

- de synthèse
(Albumine, glucose, lipides, facteurs coagulation)
- d'épuration
(toxiques)
- biliaire
(acides biliaires, bilirubine)

Définitions

- **Hépatite** = tout processus inflammatoire au niveau du foie
- **Hépatite chronique** = inflammation évolutive du foie qui dure plus de 6 mois

- **Principales causes:**
 - Virales
 - Médicamenteuses
 - Toxiques

- Décelable par élévation des enzymes du foie =
Transaminases (ASAT et ALAT) → Hépatite CYTOLYTIQUE
gGT, Phosphatases alcalines → Hépatite CHOLESTATIQUE

Transaminases ↗ ↗
(> 10 N)

Hépatite aiguë

- symptomatique
- asymptomatique

Transaminases ↗
(1,5 à 4 N)

Hépatite chronique

Cirrhose

Cancer

Causes

Hépatite aiguë

- Virales
 - VHA, B, C, D, E
 - HSV, CMV, EBV
 - Adénovirus, ...
- Médicamenteuses
 - Paracétamol
 - Tout médicament
- Toxiques
 - Champignons (amanite phalloïde)
 - Alcool
- Autres
 - Auto-immune
 - Wilson
 - Foie ischémique
 - Indéterminée

Hépatite chronique

- Virales
 - VH B, C, D, (E)
- Médicamenteuses
 - Certain médicament
- Autres
 - Auto-immune
 - Wilson
 - Métabolique
 - Déficit en a1 antitrypsine

Hépatite aigüe

Symptomatologie

- Asymptomatique 80%
- Symptomatique 20%
 - Asthénie, sd grippal, arthralgies, troubles digestifs, ...
 - Ictère

Hépatite aigüe

Conduite à tenir

- **Mesures générales à la phase aigüe**

Eviter tout médicament hépato-toxique ou sédatif ++++

Mesures d'hygiène

Enquête (source de contamination?)

- **Recherche de signes de gravité**

TP < 50%

→ Hépatite sévère

→ HGE

Encéphalopathie hépatique

→ Hépatite fulminante

→ Centre de greffe

Pronostic avant TH < 15 % survie

Pronostic depuis TH > 60 % survie

HEPATITES A & E

**HEPATITE
GRAVE**

A : 1/10 000

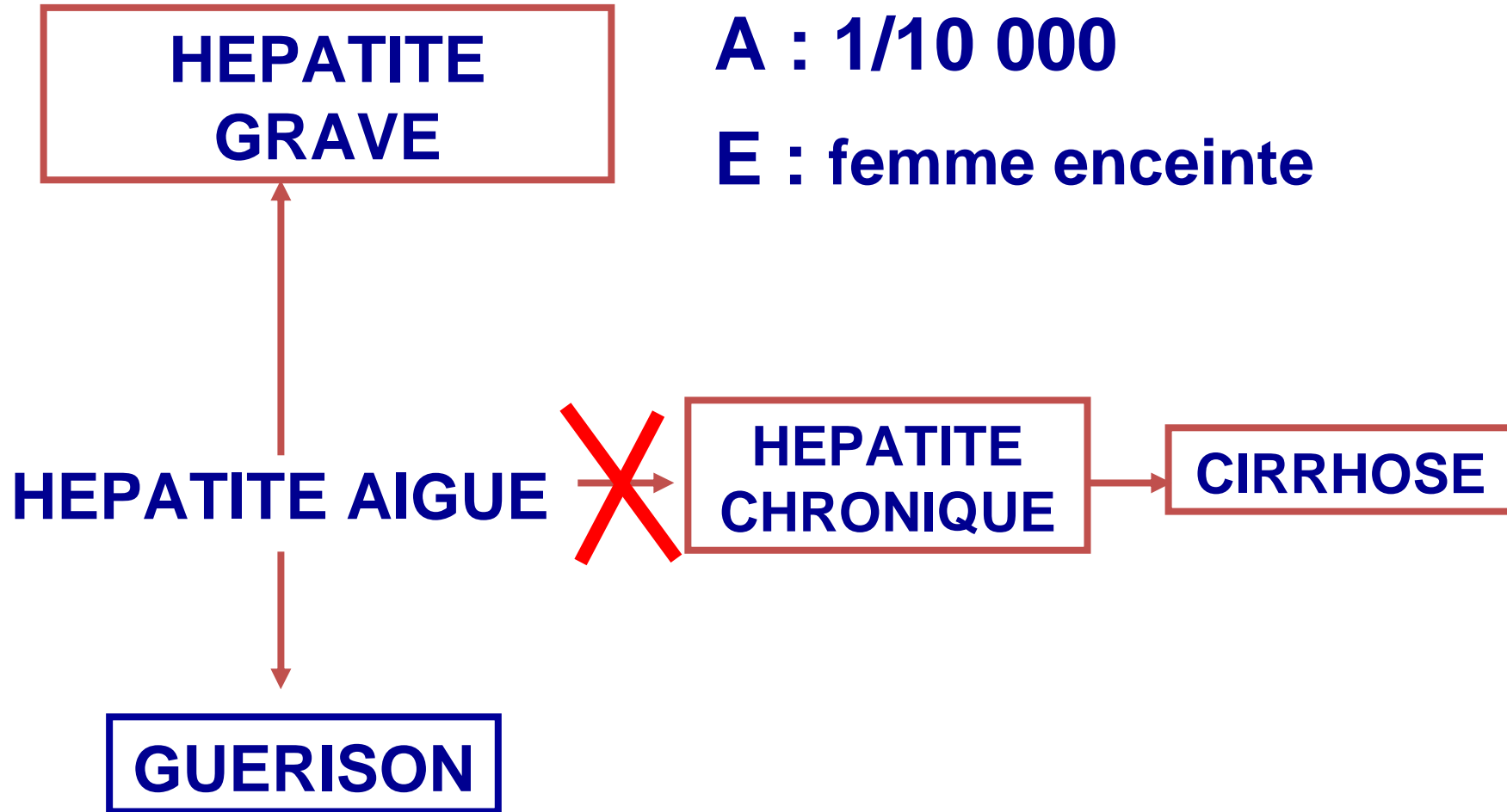
E : femme enceinte

HEPATITE AIGUE

**HEPATITE
CHRONIQUE**

CIRRHOSE

GUERISON



Hépatite A

- Hépatovirus
- Virus à ARN, détectable dans sang et selles
- Transmission oro-fécale
 - Eau contaminée
 - Large réservoir dans pays en voie de développement
 - Collectivités

HEPATITE A : contamination

Orofécale :

- **contacts interpersonnels (50 à 75 % dans l'entourage d'un cas infecté*).**
- **aliments contaminés : crustacés, crudités et fruits non pelés.**
- **boissons : lait, eau.**

Risque du voyageur :

- **3 cas pour mille voyageurs par mois***

*  **VACCINATION**

VHA – Histoire naturelle

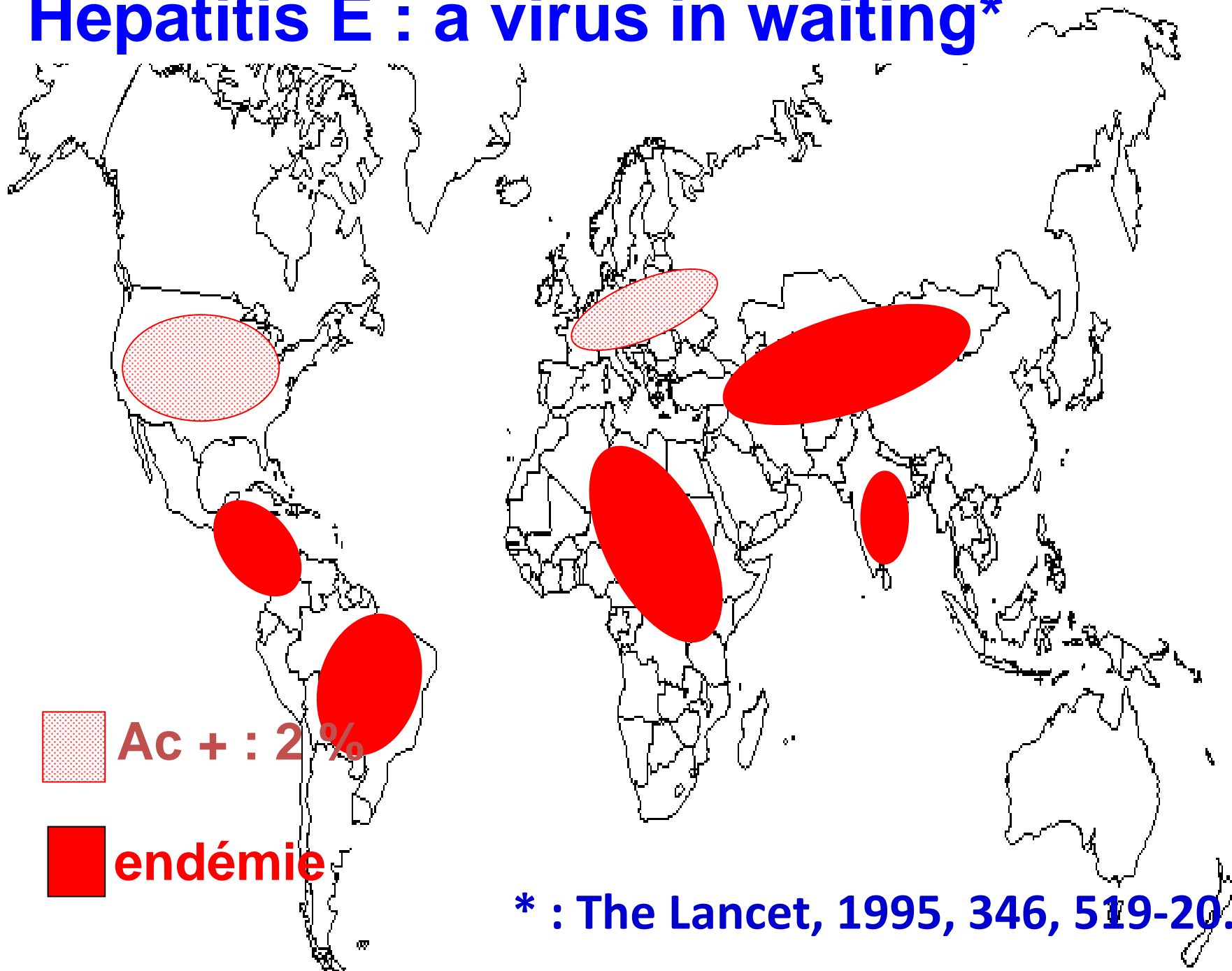
- Incubation: 2 à 4 semaines
- Diagnostic: Ac anti VHA type IgM
 - Virémie faible et brève
 - Particules virales excrétées dans les selles pendant 10 jours
- Souvent asymptomatique et bénigne
 - Forme fulminante exceptionnelle
- Pas d'infection chronique par le VHA

VHA – Prise en charge

- Traitement symptomatique
- Mesures d'hygiène
- Maladie à déclaration obligatoire

- Vaccin vivant atténué
 - Voyageurs en zone d'endémie
 - Militaires
 - Insitution

Hepatitis E : a virus in waiting*



HEPATITE E : contamination

Orofécale :

- **contacts interpersonnels (0,7 à 2 % dans l'entourage d'un cas infecté).**
- **boissons : eau.**

EPIDEMIES :

- **tous les 5 à 10 ans**
- **rôle de la saison des pluies discuté.**

RESERVOIRS ANIMAUX

- **cochons sauvages, bétail, moutons**

Hépatite E

- Famille des Hepeviridae
- Virus à ARN, détectable dans sang (15j) et selles
- Diagnostic:
 - IgM anti VHE
 - PCR VHE sang et selles
- Excrétion dans les selles
 - 2 à 4 jours avant début ictère
 - disparaît en 2 à 3 semaines

HEPATITE AIGUE E ET GROSSESSE

- **Risque élevé d'hépatite fulminante :**
 - . **Femmes enceintes : 17 % (1)**
 - . **Femmes non enceintes : 2 %**
 - . **Hommes : 3 %**

- **Des cas d'hépatites fulminantes ont été rapportés chez des femmes occidentales au retour de pays d'endémie (2)**

(1) : Am J Med 1981, 70, 252-5.

(2) : J Viral Hepat 1997, 4, 51-4.

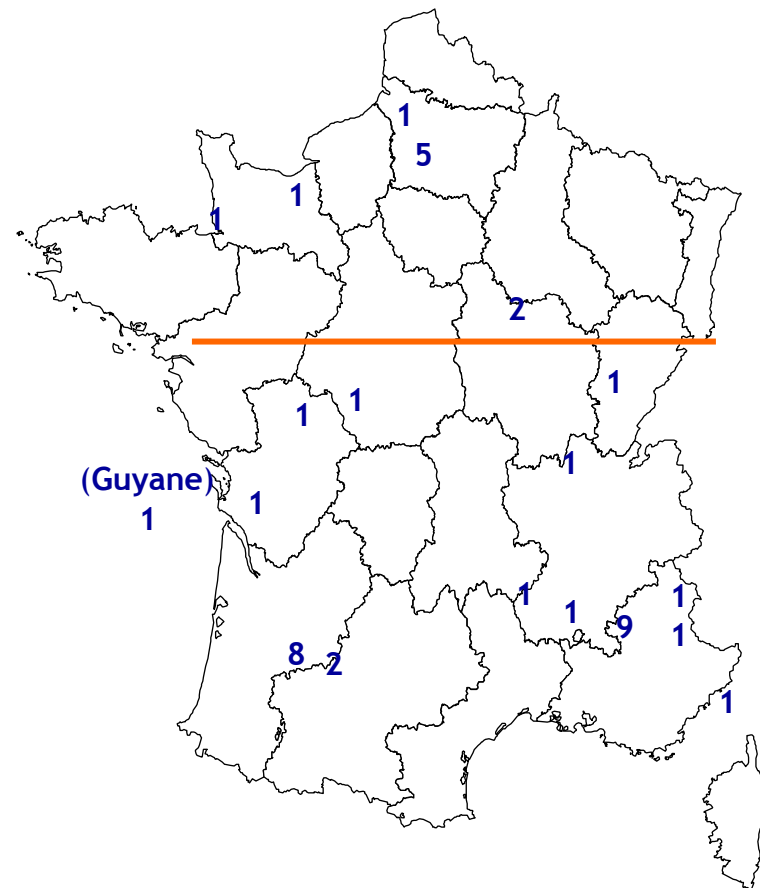
Hépatite E aiguë en France

Augmentation des cas, autochtones

Gradient nord-sud

85% cas observés dans moitié sud de la France

- Exposition à l'eau de puits, de rivière dans 10 cas
- Fruits de mer dans 13 cas
- 67 % d'hommes, âge moyen 56 ans (8-72)
- Ictère dans 25 cas, 2 décès

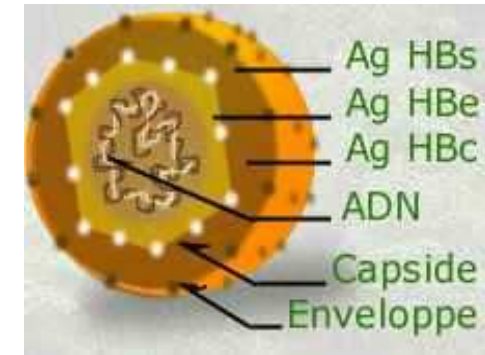
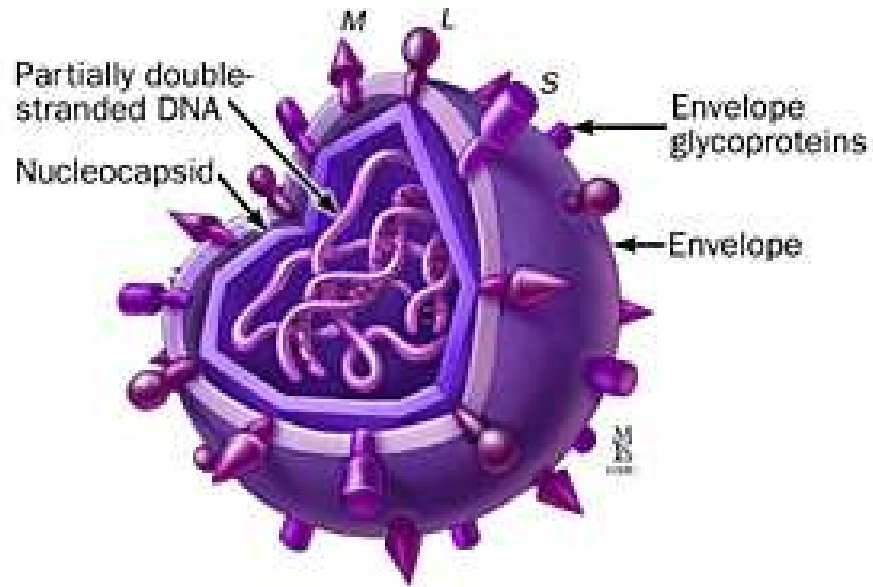


Hépatite aigue E en France

Augmentation des cas, autochtones

- Age moyen plus avancé (50-60 ans)
- Formes plus sévères
- Formes prolongées voire chroniques chez immunodéprimés (greffés)
 - → cirrhose
 - Efficacité de la ribavirine

HÉPATITE B



Hépatovirus

Virus à ADN, détectable dans le sang

Transmission par toutes les sécrétions corporelles

Haute résistance

Physiopathologie

Research Article

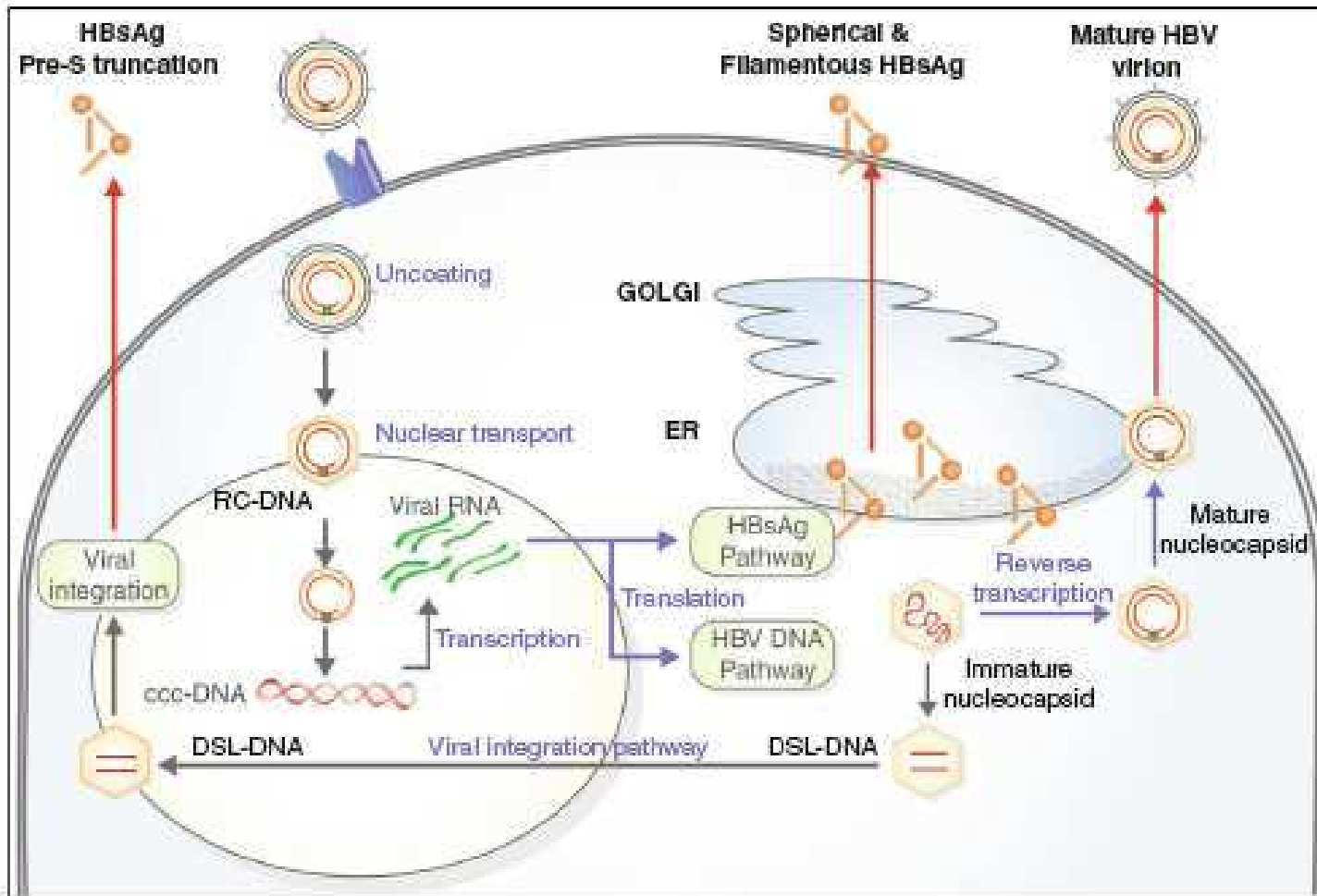
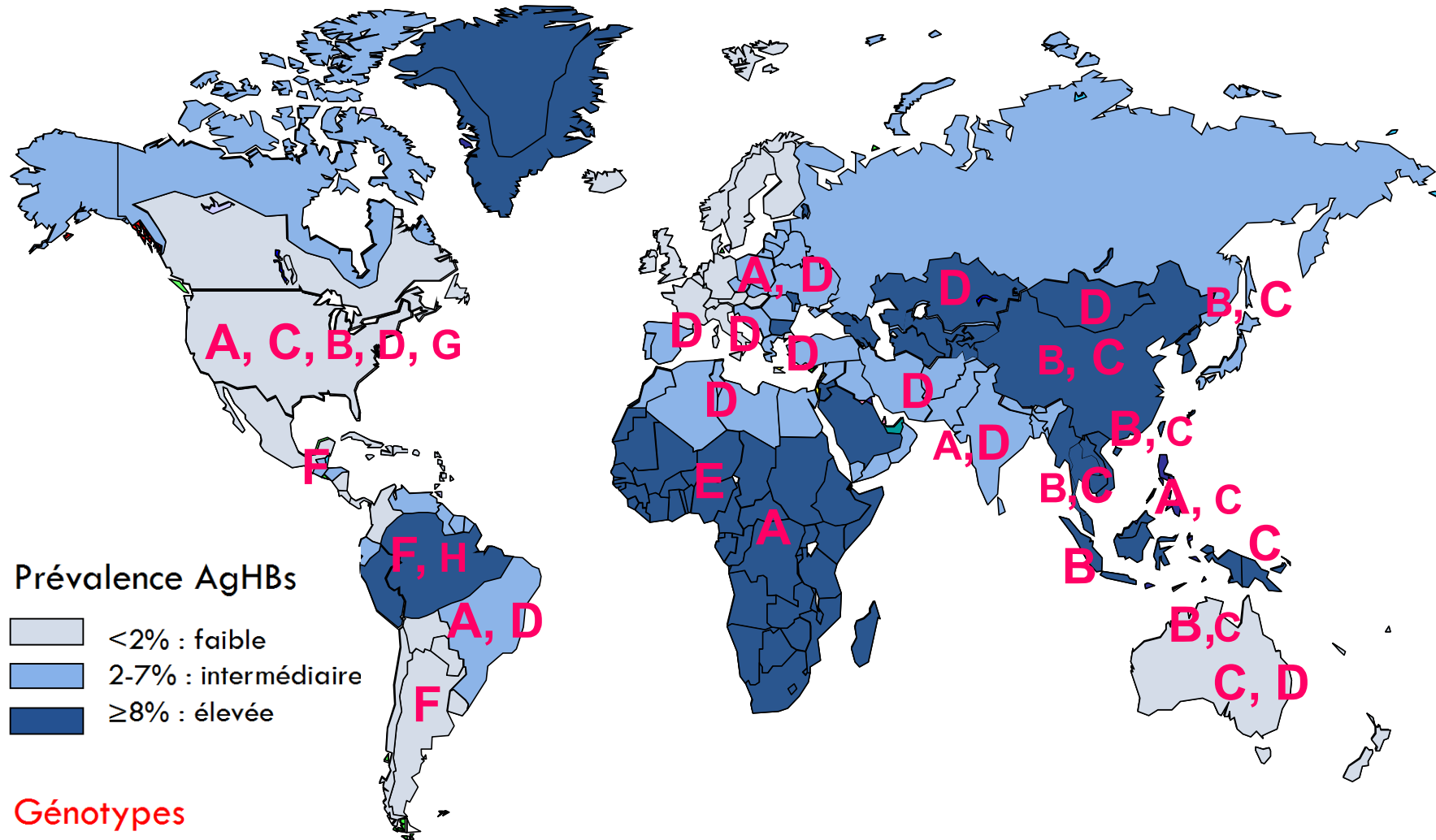


Fig. 5. The two separate pathways of HBsAg and HBV DNA production. RC-DNA, relaxed circular DNA; DSL-DNA, double-stranded linear DNA; cccDNA, covalently closed circular DNA; mRNA, HBsAg, hepatitis B surface antigen

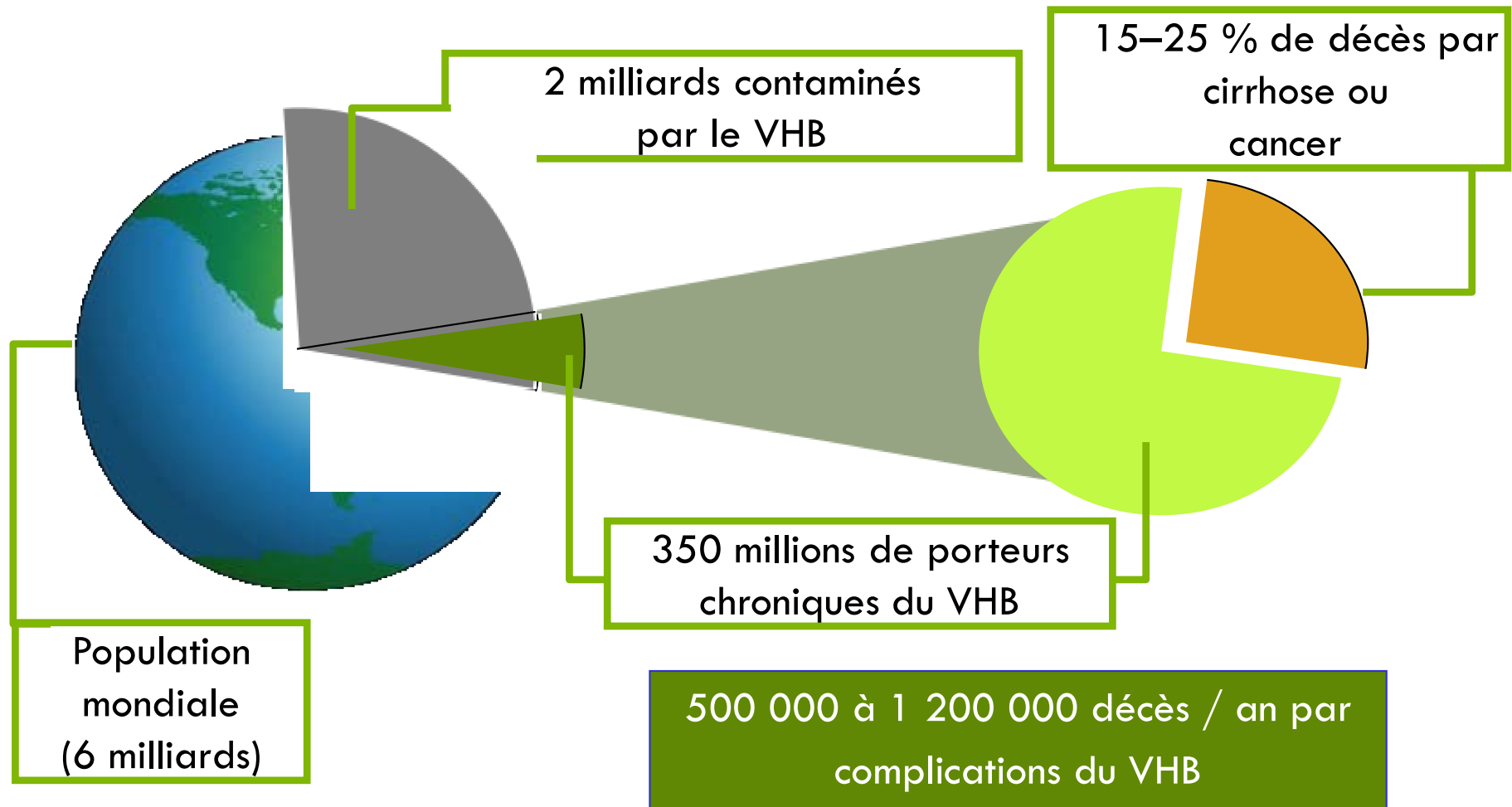
Epidémiologie



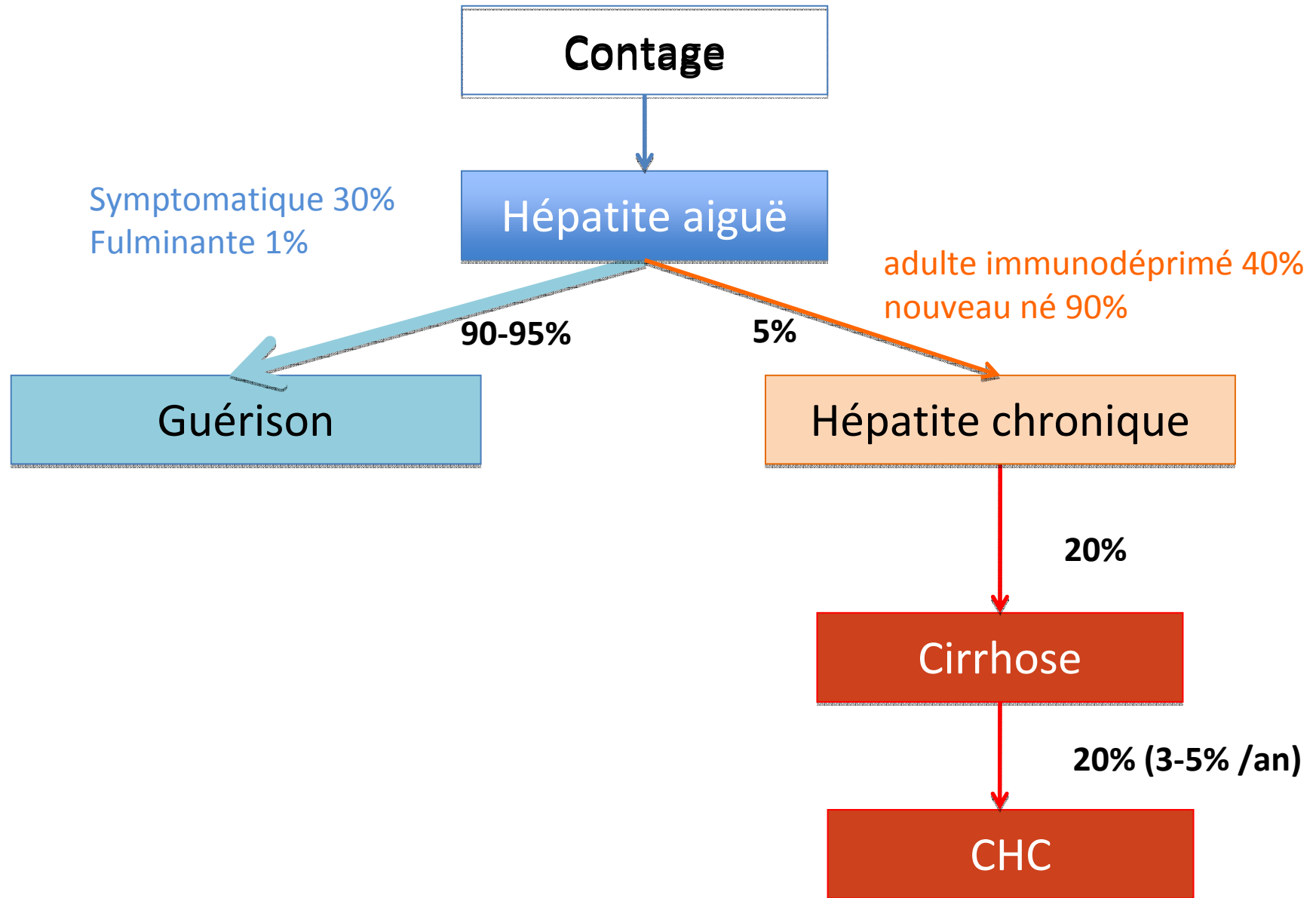
50% de la population vit dans une zone d'endémie élevée

Hadziyannis, J Hepatol 2011

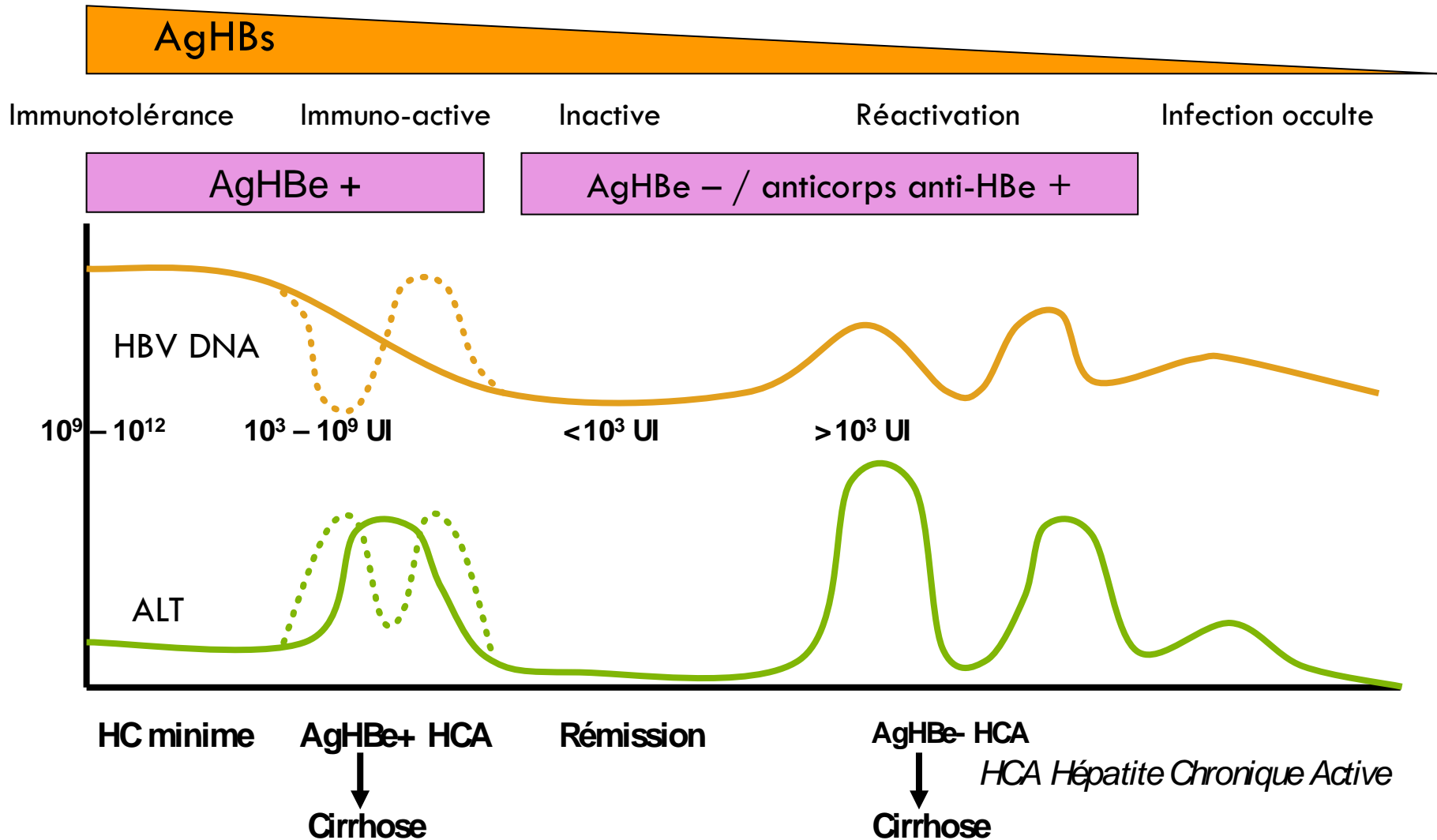
Epidémiologie



Histoire naturelle

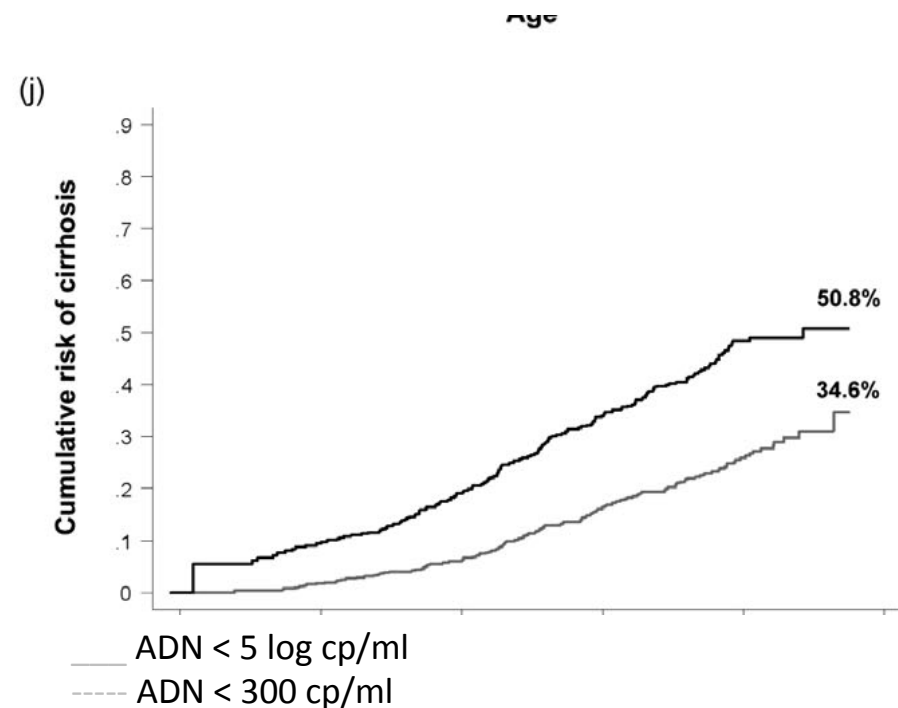
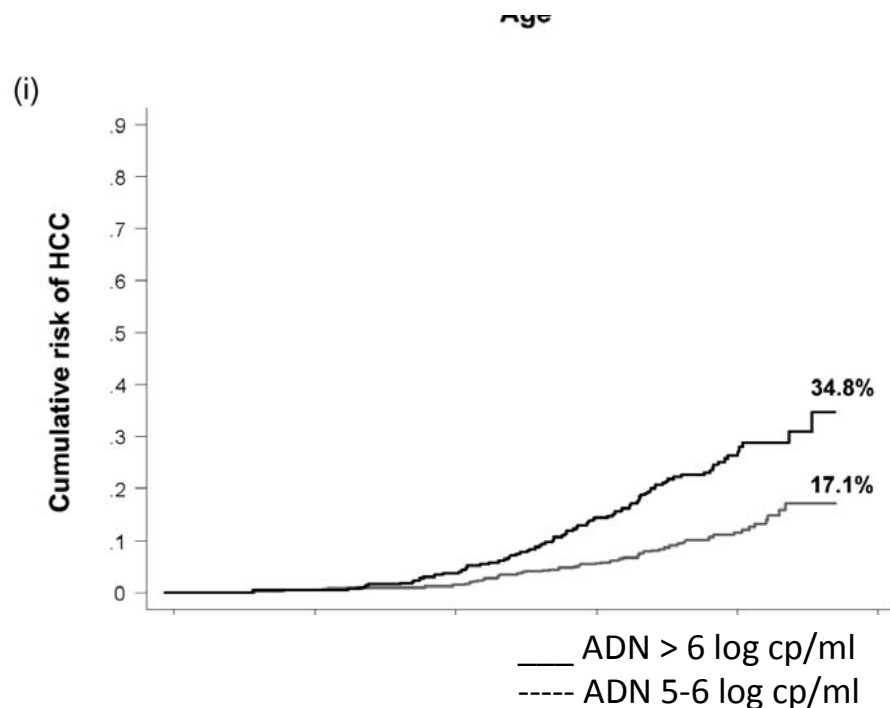


Histoire naturelle – 5 phases ?



Traitement

But du traitement: améliorer la qualité de vie en prévenant l'apparition de complications (cirrhose, CHC)



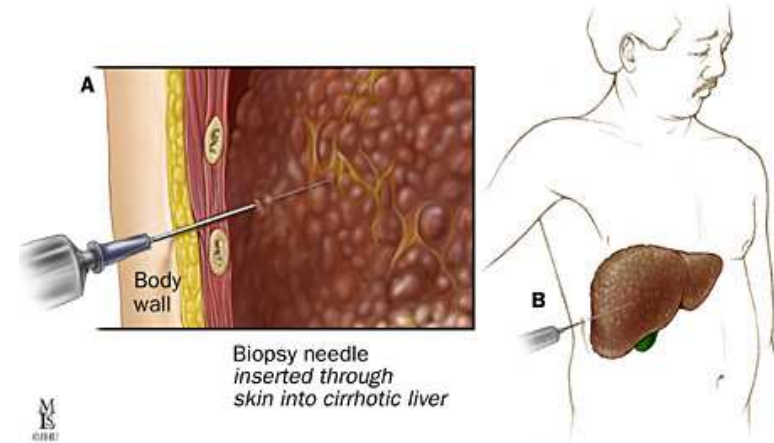
Influence de la réplication sur la mortalité

Hépatite chronique B - Prise charge

ALAT > N
ADN VHB > 2000 UI/ml



PBH

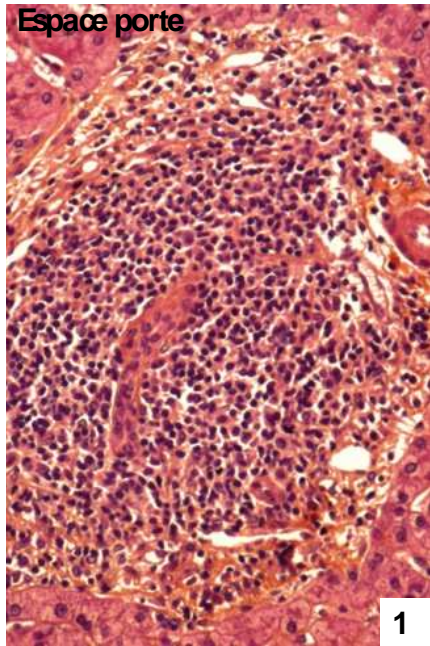


Score METAVIR: Activité / Fibrose

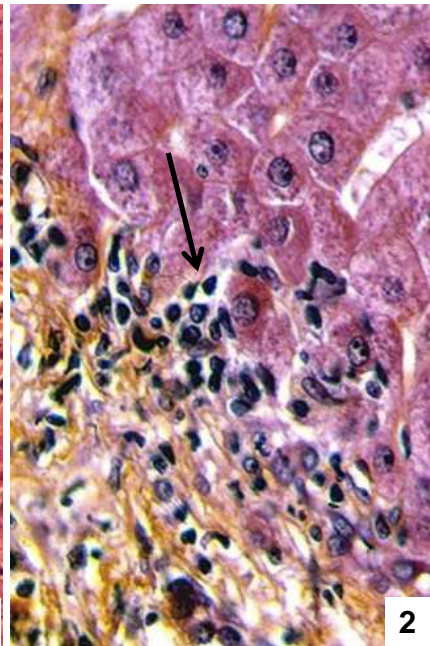
TRAITEMENT



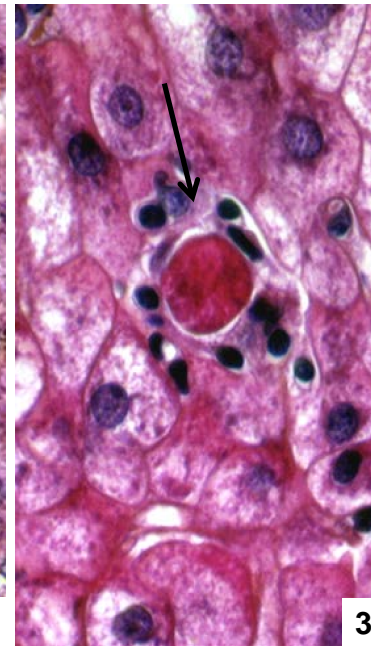
Metavir
≥ A2 et/ou F2



Inflammation portale



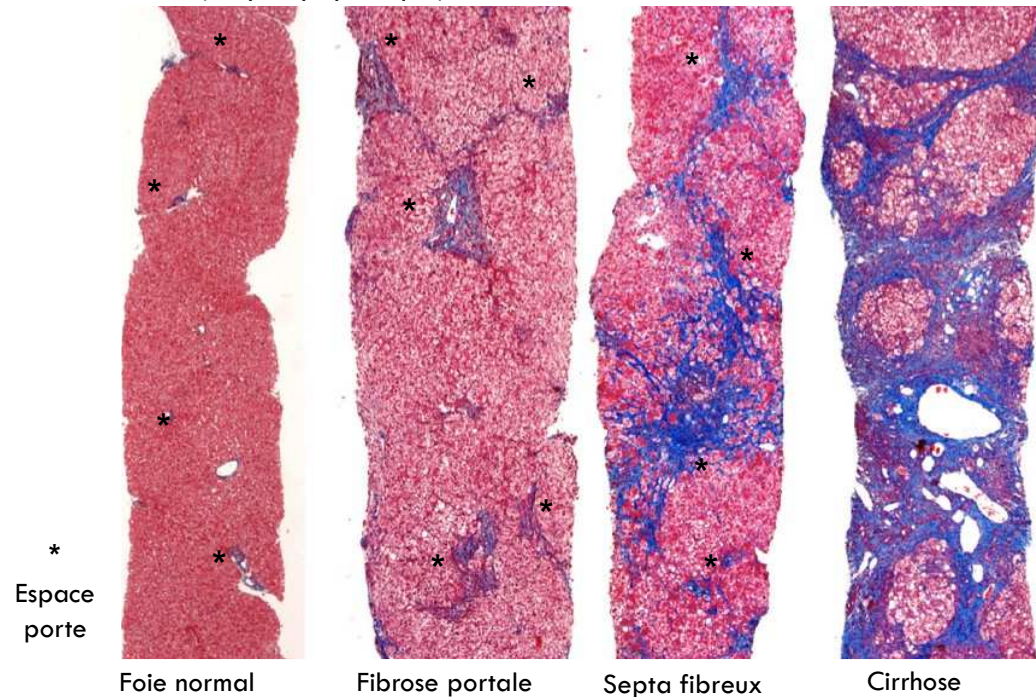
Nécrose parcellaire



Nécrose lobulaire
(corps apoptotique)

Activité:
Lésions nécrotico-
inflammatoires
(grade)

Fibrose :
Lésions de fibrose et
remaniements architecturaux
(stade)



Options thérapeutiques

Interferon pegylé alpha 2a (Pegasys®)

- . Effets indésirables
- . 20 à 30 % d'arrêt durable de la réplication virale après 1 an de traitement (réponse à 3 mois)

Analogues nucléosidique/nucléotidique

- . 1^{ère} génération (lamivudine et adefovir) :
NON
 - . 2^{ème} génération : tenofovir (Viread®) et
entécavir(Baraclude®)
- Rien toléré mais **effet susnensif**

Traitement

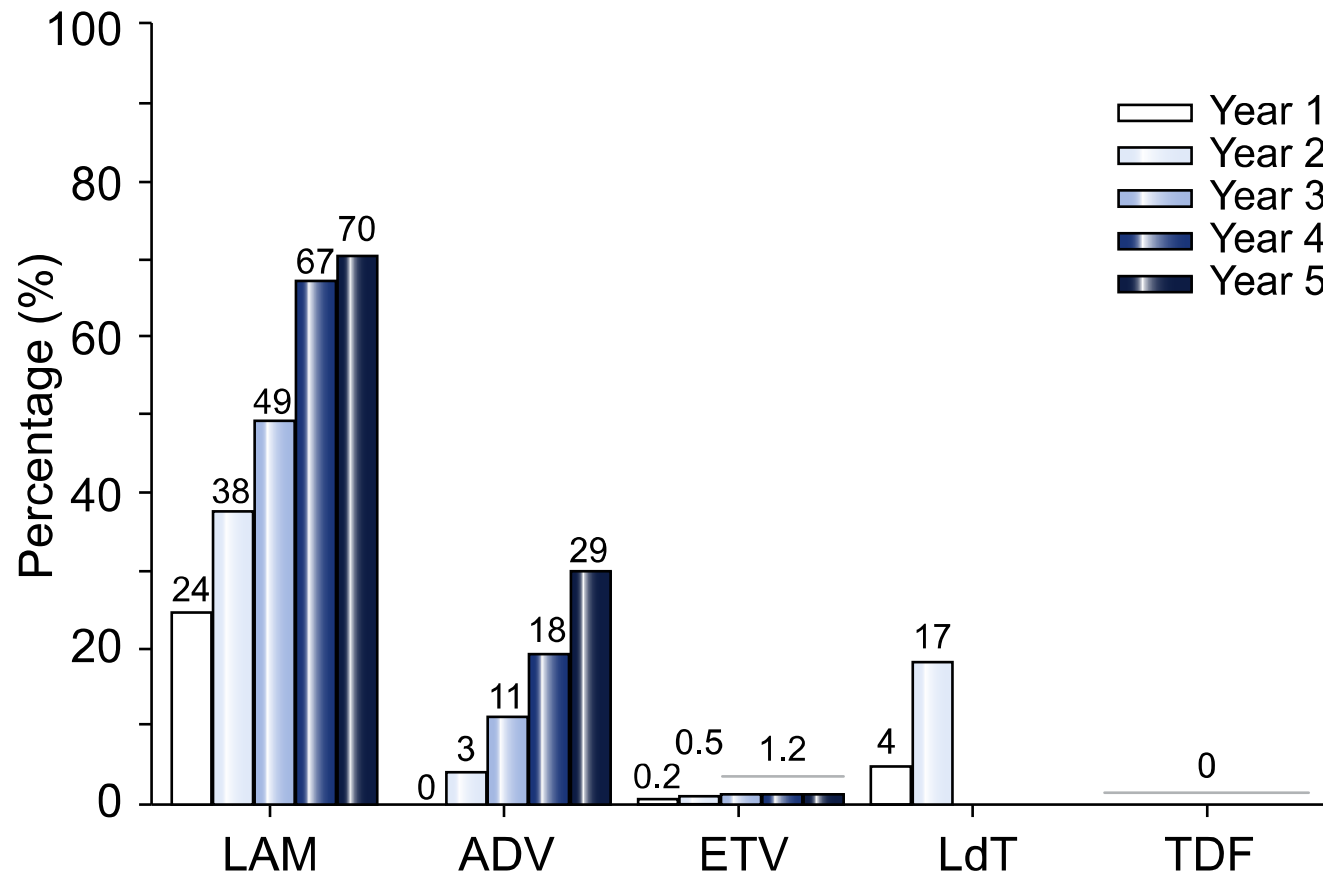
Efficacité

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

Entecavir et Tenofovir: Nouveaux analogues

➔ Efficaces et bien tolérés

Entecavir et Tenofovir: Analogues à haute barrière de résistance



Vaccination

Schéma vaccinal

Nouveau-né: 3 doses à 2, 4 et 11 mois

Adultes: 3 doses à 0, 1 et 6 mois

Efficacité prouvée:

- Diminution de la prévalence de l'AgHBs
- Diminution de l'incidence des hépatites aiguës B
- Diminution de l'incidence du CHC

Denis, EMC 2007

Wasley, 2008

Chang, NEJM 1997

- **La protection induite est définitive.**
- **En absence d'apparition d'anticorps
le malade n'est pas protégé.**
- **Protection vaccinale:
Titre d'Ac anti HBs > 10**

Vaccin malheureusement controversé

Mais:

1 - La vaccination contre l'hépatite B n'augmente pas le risque de sclérose en plaques

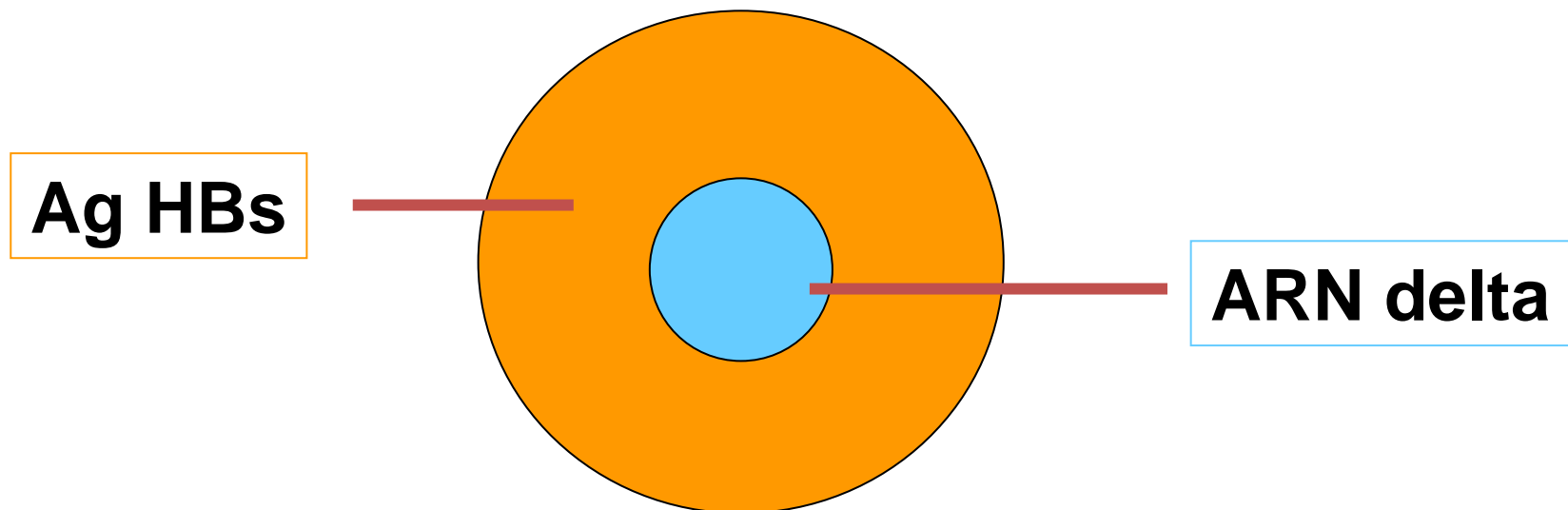
2 - La vaccination contre l'hépatite B ne favorise pas les poussées chez les personnes atteintes de sclérose en plaques

3 – Le rapport bénéfice/risque est clairement en faveur de la vaccination systématique du nourrisson (absence de myéline).

LE VIRUS DELTA

Découvert en 1980 par RIZZETTO M.

Virus défectif de la famille des viroïdes
et virusoïdes pathogènes pour les plantes



LE VIRUS DELTA : modes de contamination

Toxicomanie ++

Transmission sexuelle +

Contacts intrafamiliaux +

Pas de transmission verticale mère enfant.

Co-infections :

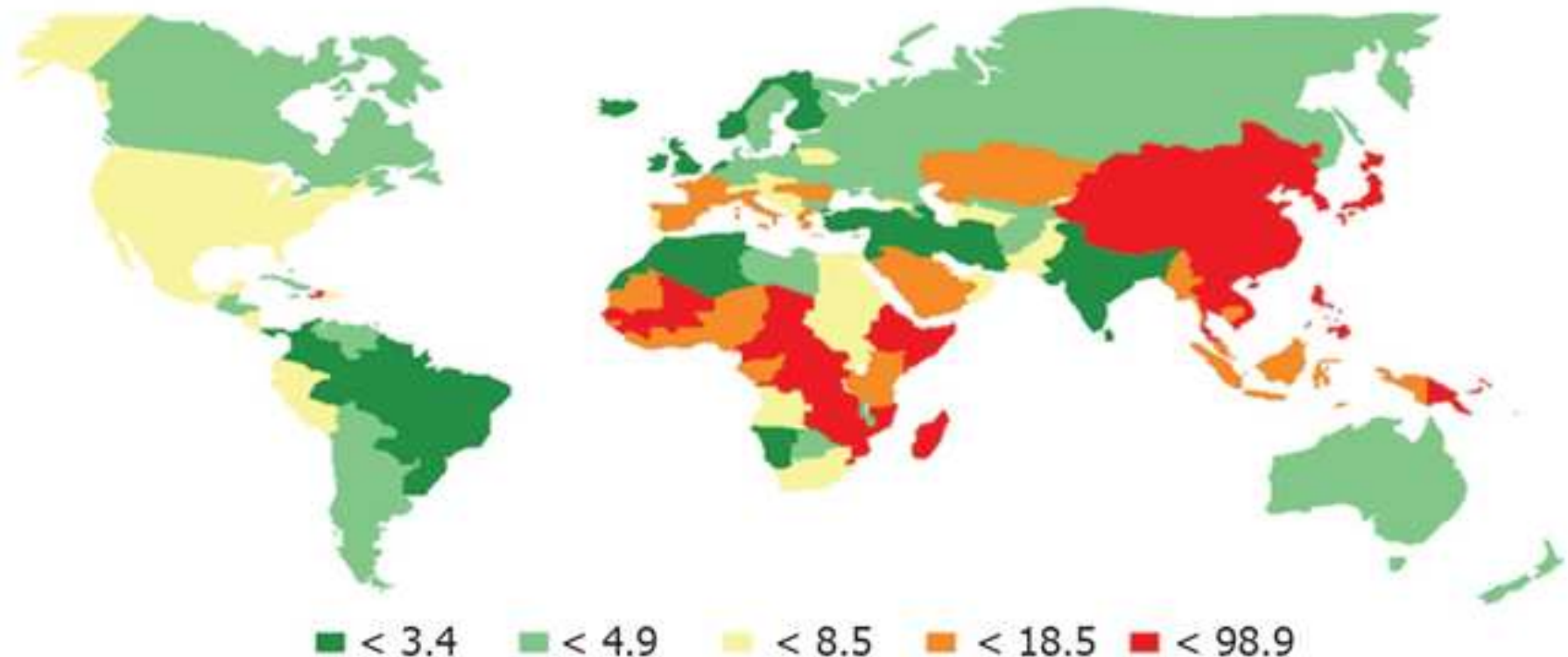
2 % d'infections chroniques

Surinfections : chronicité ++

Baisse régulière de la prévalence

Hépatite C

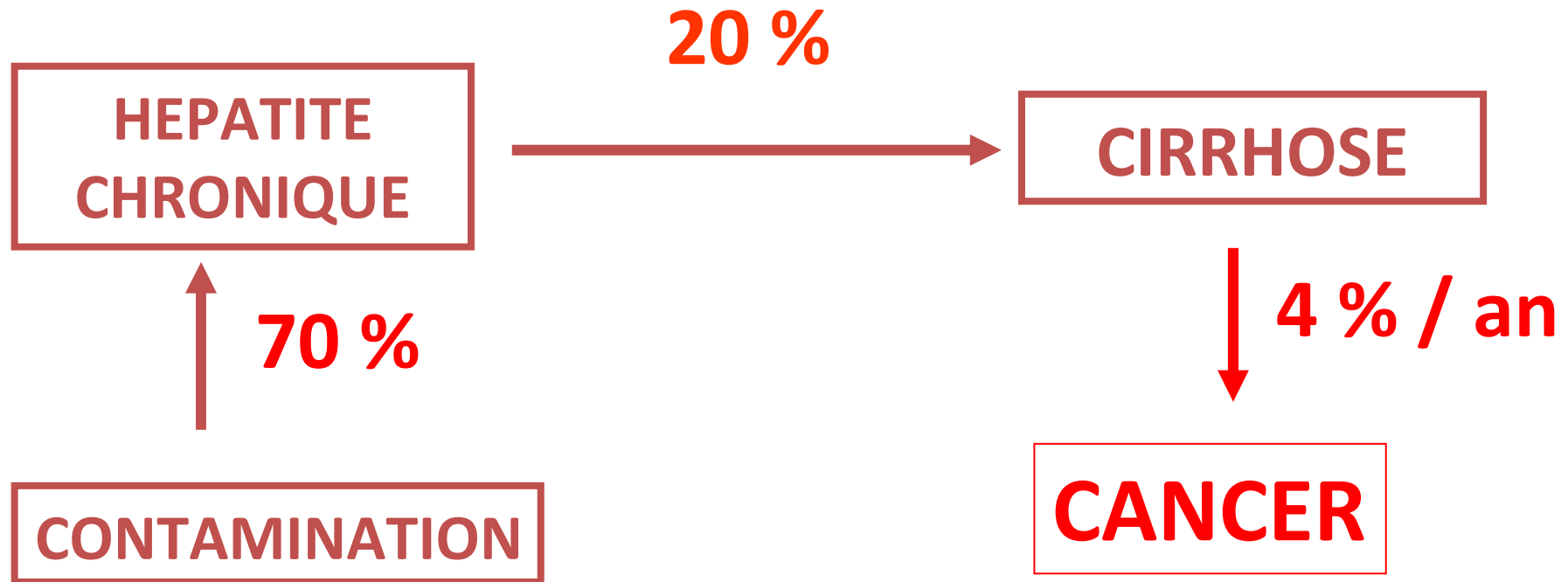
Liver, males
Age-standardized incidence rate per 100 000



GLOBOCAN 2002, IARC

Gomaa AI, World J gastroenterol 2008

L'HEPATITE C EST ELLE UNE MALADIE GRAVE ?



- . Le virus C est impliqué dans 1/3 des transplantations hépatiques.
- . Le malade n'est pas exposé à des aggravations brutales de la maladie.

FACTEURS DE RISQUE

POPULATION GENERALE : 1 %

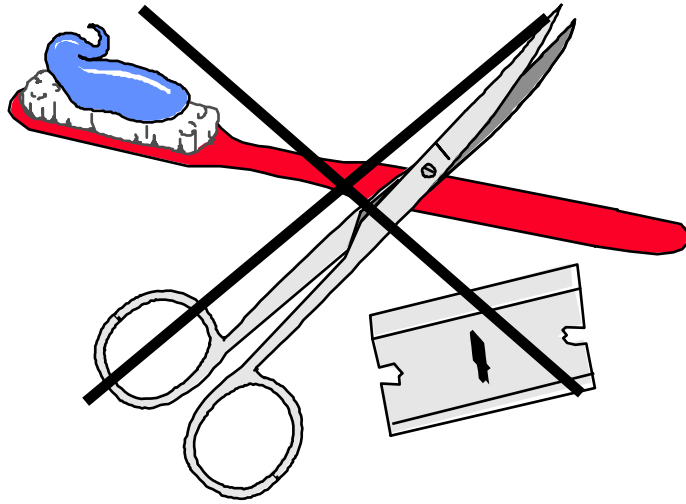
GROUPES A RISQUE TRES ELEVES

- . Usagers de drogues iv : 50 à 70 %**
- . Transfusés avant 1990 : 5 à 10 %**
- . Hémophiles : 80 %**
- . Hémodialyses : 15 %**

HÉPATITE C : DÉPISTAGE

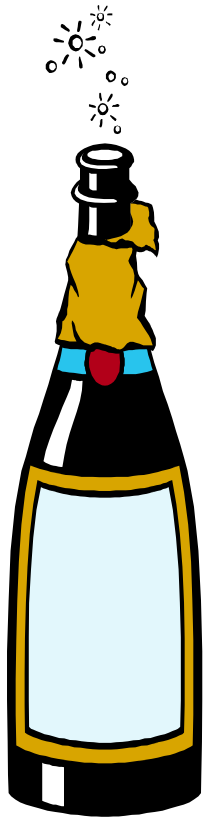
- **Pas de dépistage de masse**
- **Dépistage dans 6 groupes à risques :**
 - **Transfusés avant 1991**
 - **Hémophiles**
 - **Toxicomanes I.V.**
 - **Enfants nés de mère atteinte d'Hépatite C**
 - **Donneurs d'organes ou de tissu**
 - **Hémodialysés**

Hépatite C : Précautions pour ne pas contaminer son entourage



- Pas de partage des objets de toilette.
- Protection des rapports en périodes menstruelles ou en cas de plaie génitale.
- Protection des plaies récentes par des pansements.

HEPATITE C : UNE HYGIENE ALIMENTAIRE NORMALE



- . Pas de boisson alcoolisée quotidienne**
- . Pas de régime alimentaire spécial**

FACTEURS LIES A LA GRAVITE DES HEPATITES C

- . Age avancé au moment de la contamination**
- . Consommation excessive d'alcool**
- . Coinfections VIH, VHB**

**Conférence Internationale
de Consensus PARIS 1999**

Mesures d'accompagnement

Lutter contre les facteurs associés à la progression de la fibrose

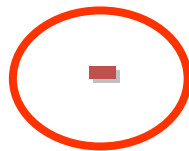
- **L'alcool**
 - consommation nulle ou très limitée (< 10 g/j)
 - une alcoolo-dépendance doit être prise en charge
- **L'excès de poids**

Que faire devant une sérologie VHC+ ?

Sérologie VHC +



ARN VHC



**Patient ayant guéri
spontanément
lors de son hépatite aiguë**



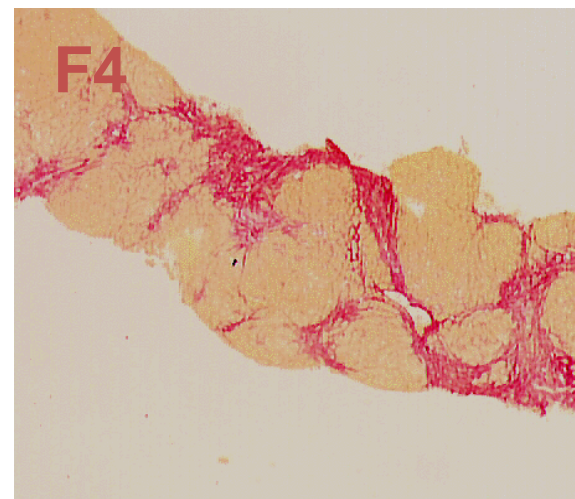
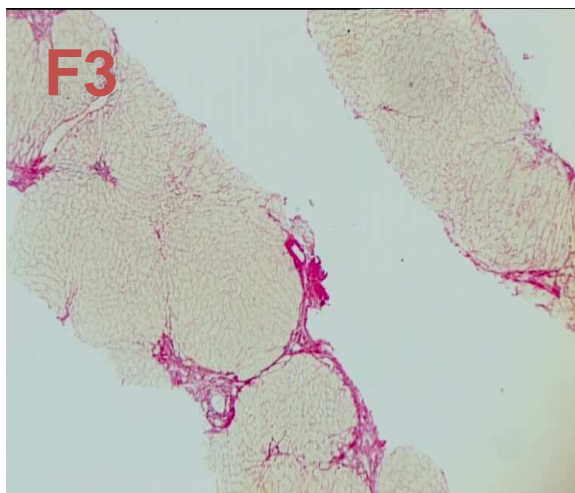
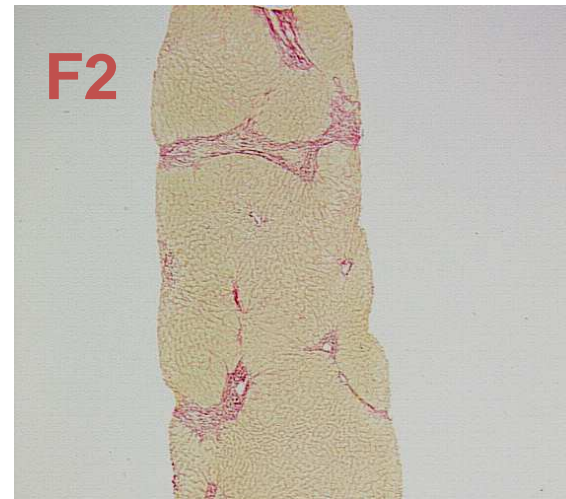
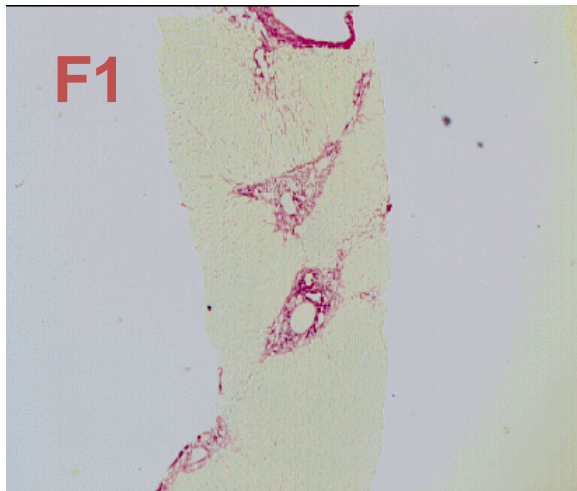
**Infection par le VHC nécessitant
une prise en charge spécialisée
et détermination du génotype**

Comment évaluer la fibrose ?

- Evaluation directe :
biopsie hépatique = « gold standard »
- Evaluation indirecte non invasive :
indications et résultats à interpréter
par un spécialiste

Biopsie Hépatique : score Metavir

décision de traiter : fibrose



Tests non invasifs de fibrose

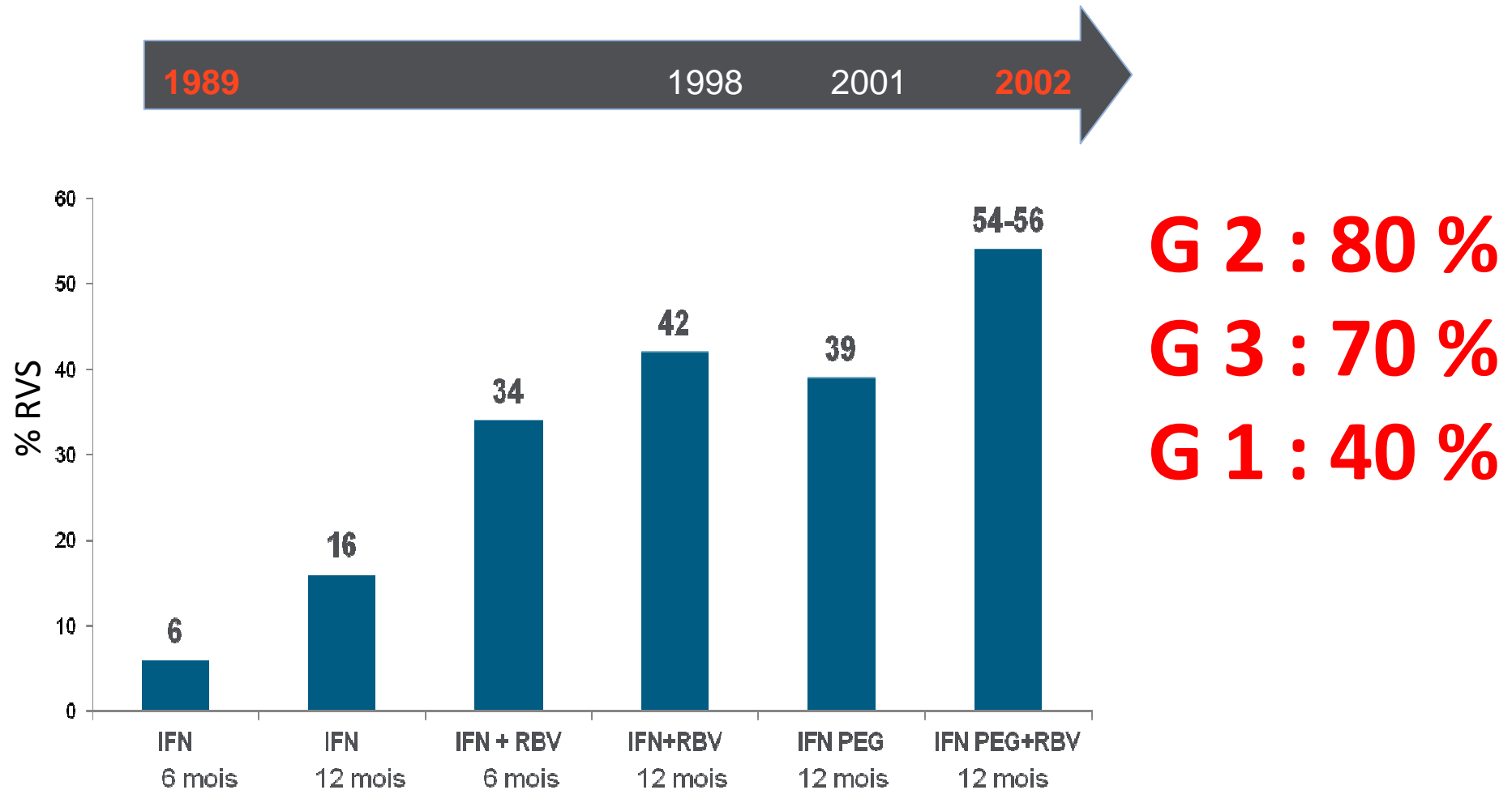
- Marqueurs sériques
 - Fibrotest
 - Fibromètre
 - Nombreux autres...
- Elastométrie (Fibroscan[®])

Tests non invasifs de fibrose

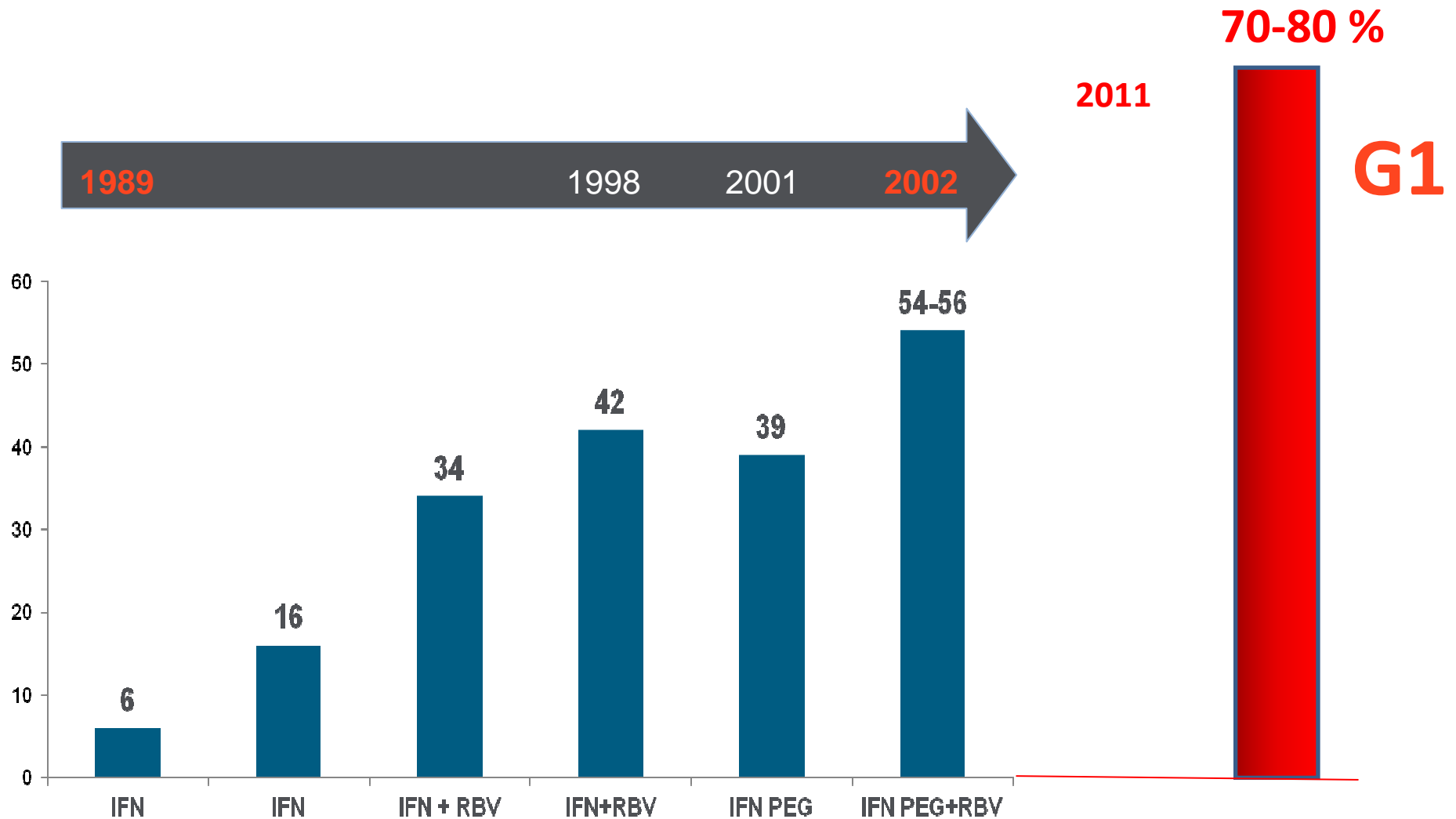
Elastométrie (FibroScan®)



Historique du traitement de l'hépatite C chronique



Antiprotéases: TELAPREVIR, BOCEPREVIR



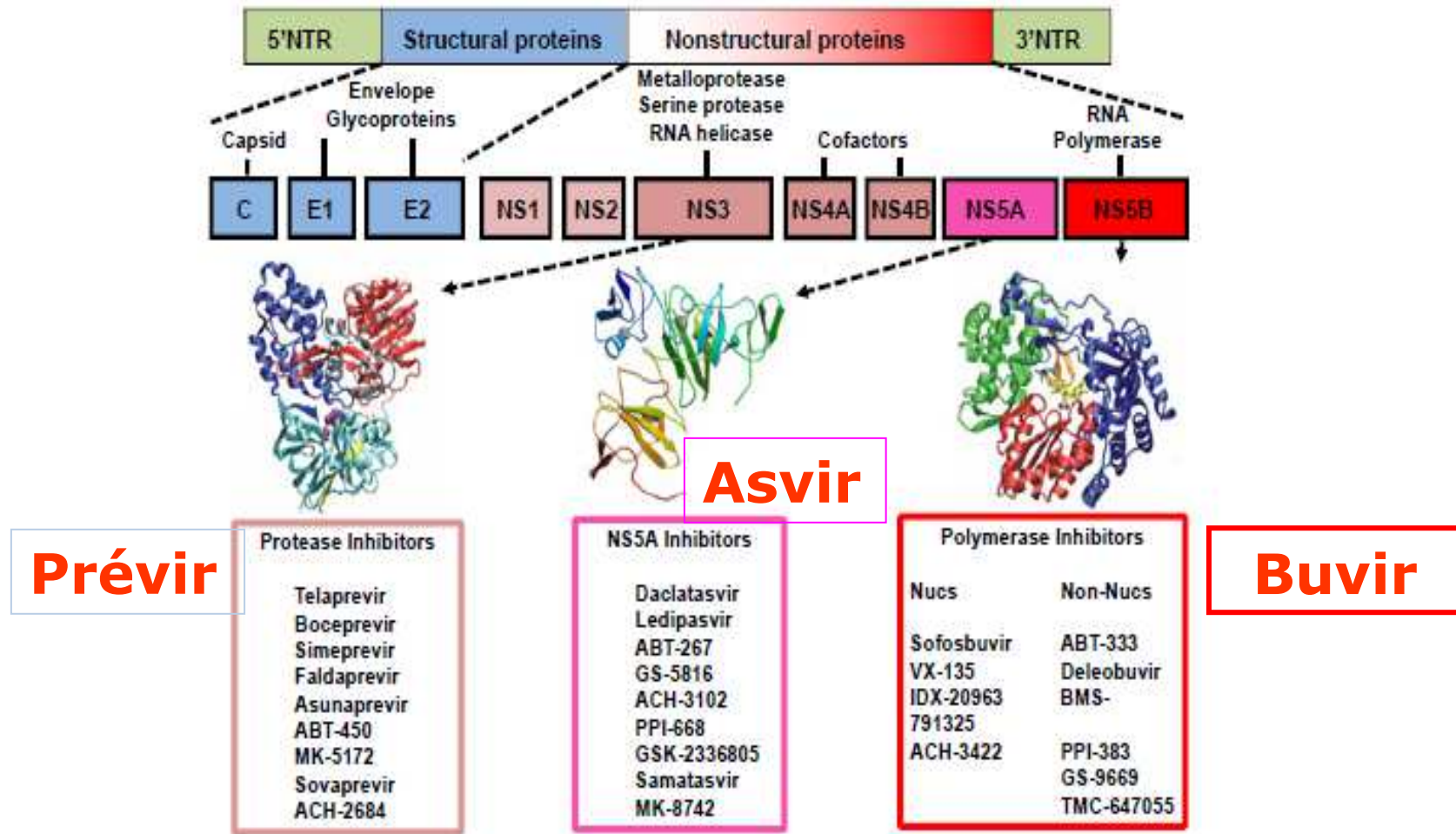
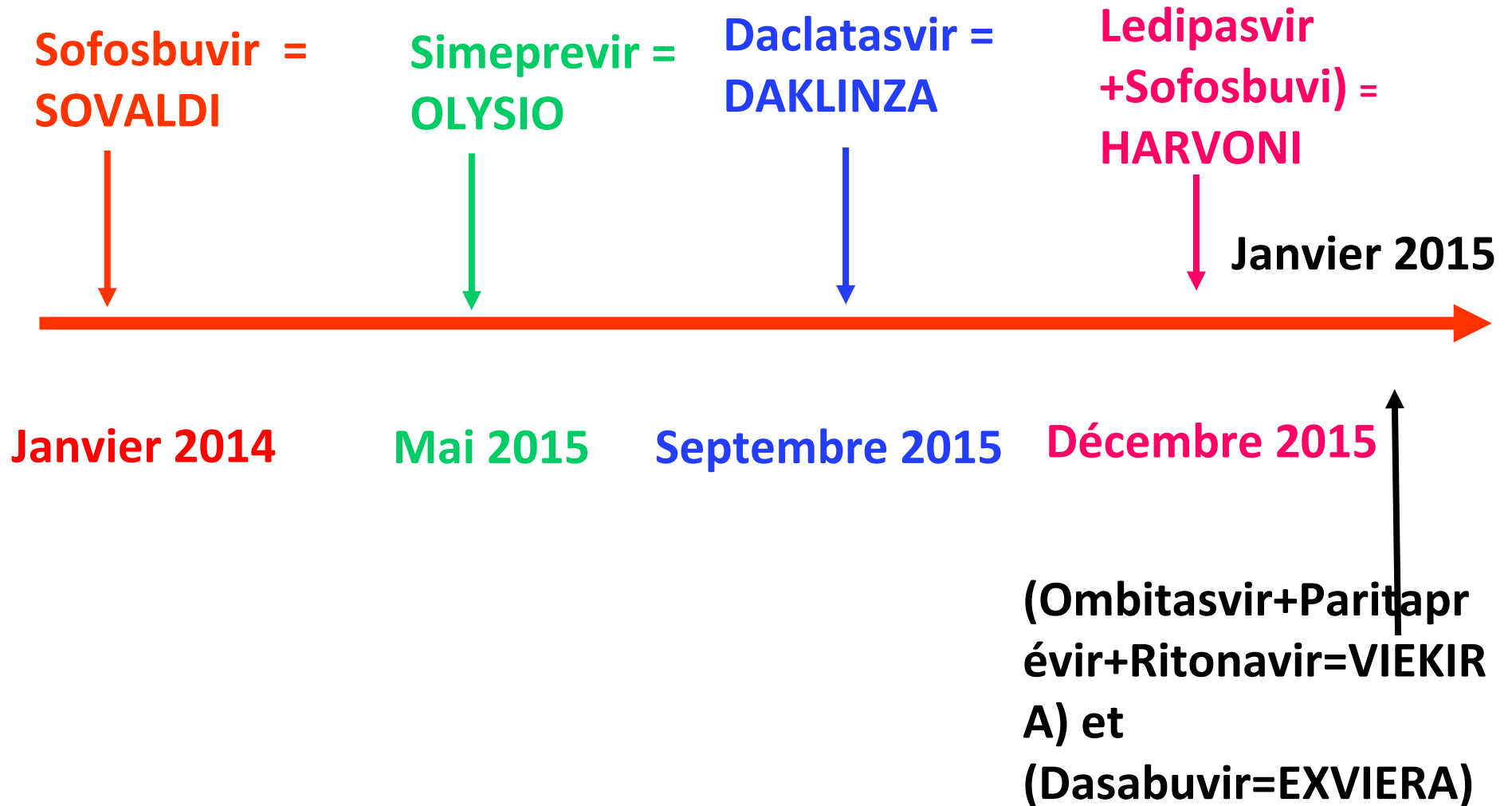
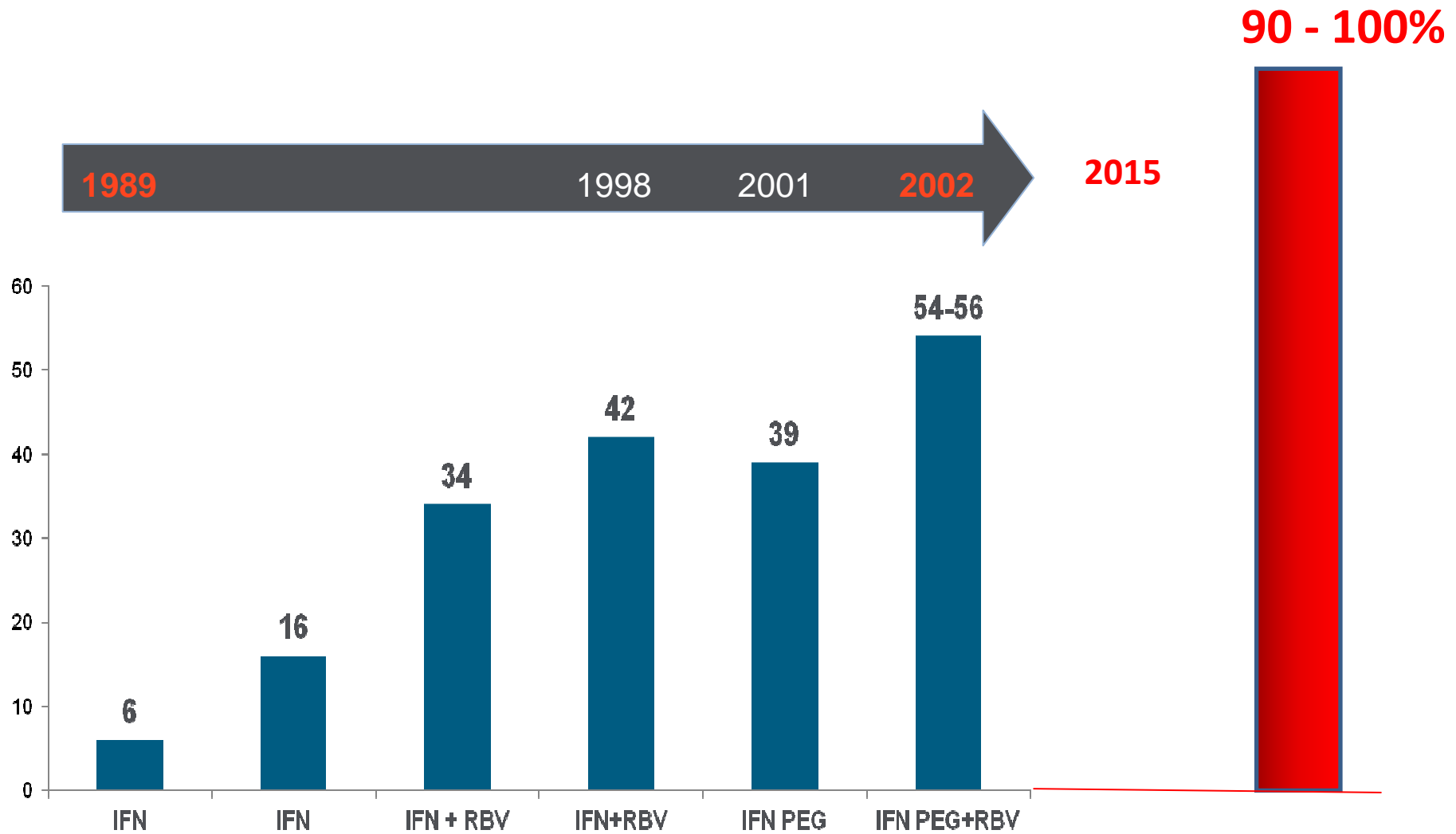


Fig. 1. Hepatitis C virus (HCV) genome and potential drug discovery targets. The HCV RNA genome serves as a template for viral replication and as a viral messenger RNA for viral production. It is translated into a polyprotein that is cleaved by proteases. All the HCV enzymes – NS2-3 and NS3-4A proteases, NS3 helicase and NSSB RdRp – are essential for HCV replication and are therefore potential drug discovery targets.

AMM des AVD



Nouveaux antiviraux directs



Indications des anti-viraux directs

- *Traitement des hépatites chroniques virales C de l'adulte*
- ***Actuellement, indications de l'ATU :***
 - *fibrose \geq F3,*
 - *complications extra-hépatiques graves,*
 - *en attente de transplantation hépatique ou rénale* et en post transplantation.*

***Harvoni seulement**

Effets indésirables

- Troubles digestifs : anorexie, nausées, diarrhée
- Céphalées, irritabilité
- Insomnie, dépression

Interactions

- Inducteurs enzymatiques puissants
- Inhibiteurs enzymatiques puissants

Schémas thérapeutiques actuels

SOFOSBUVIR (Gilead)
(Sovaldi®)

Conditions de remboursement (4/11/2014)

Chez l'adulte en association avec d'autres médicaments

- ✓ *Fibrose F3-F4*
- ✓ *Fibrose F2 sévère*
- ✓ *Co-infection VIH quel que soit le stade de fibrose*
- ✓ *Cryoglobulinémie mixte (III & IV) quel que soit le stade de fibrose*
- ✓ *Lymphome B associé au VHC quel que soit le stade de fibrose*

Schémas thérapeutiques actuels

SOFOSBUVIR (Gilead)
(Sovaldi®)

+

Ribavirine

SIMEPREVIR (Janssen)
(OLYSIO®)

DACLATASVIR (BMS)
(Daklinza®)
LEDIPASVIR (Gilead)
(+SOFOSBUVIR=Harvoni®)

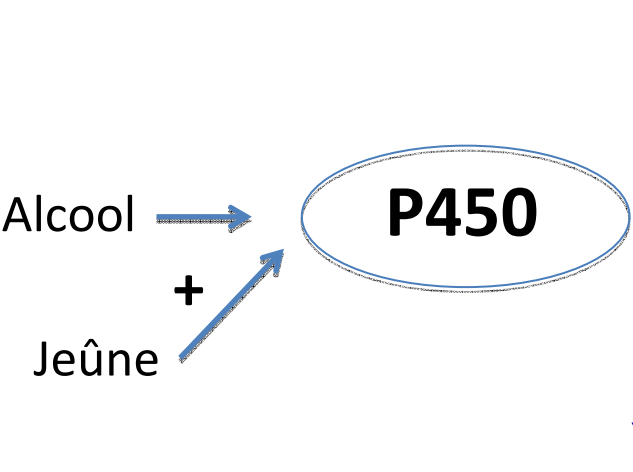
**Abbvie : 2 comprimés avec 3
molécules + Ritonavir**

- **Ombitasvir + Paritaprévir +
Ritonavir**
- **Dasabuvir**

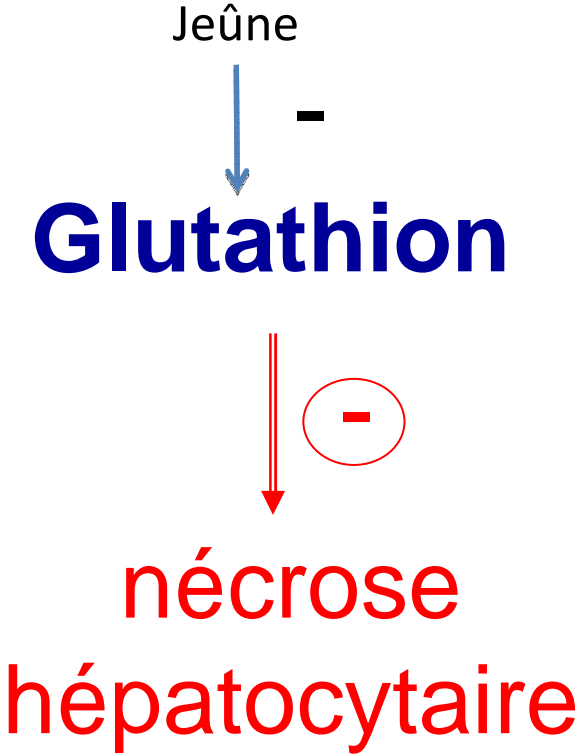
Hépatites médicamenteuses

- Grands nombres de médicaments
 - Anti-infectieux : anti-tuberculeux
 - Antibiotiques
 - Antalgiques et anti-inflammatoires
 - Anti-épileptiques
 - Anti-dépresseur

PARACETAMOL



P. acétylé



Hépatites médicamenteuses

- Le plus souvent asymptomatiques
- Trois formes symptomatiques :
 - Cholestatiques (Bilirubine / Pal / GGT ↑↑)
 - Cytolytiques (Asat / Alat ↑↑)
 - Mixtes
- Diagnostic difficile à affirmer formellement
 - Argument chronologique et de fréquence

Hépatites médicamenteuses

- Mécanisme :
 - Toxique
 - Allergique
- Traitement :
 - Arrêt immédiat du médicament responsable
 - Traitement symptomatique si forme grave

Hépatite alcoolique

- Consommation excessive d'alcool
- Cytolyse ASAT > ALAT
- Gravité : Score de Maddrey
 - Si < 32: arrêt de l'alcool
 - Si > 32: arrêt de l'alcool + corticoïdes 28 jours
- Place de la TH?