

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Microbiologie

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'Etat en Génie Biologique

Thème

***Revue Bibliographique
Sur Les Hépatites***

Dirigé par : M^r TOUATI

Présenté par :

M^r BOUDRAA Amine Mouloud

Membre de jury :

Président :

Examineur :

Examineur :

Rapporteur :

Promotion : 2013/2014

REMERCIEMENTS

Je remercie le Dr. TOUATI Chef de département de microbiologie à l'université Abderrahmane Mira de Bejaia pour avoir dirigé mon travail de fin d'étude.

Je lui suis extrêmement reconnaissants pour son aide, ses conseils son soutien et sa compréhension durant tous mon travail de fin d'étude.

Je tiens à le remercier pour sa disponibilité, sa patience, et la bienveillance qu'il m'a témoigné dès le premier jour.

J'ai appris de lui qu'un bon professeur doit d'abord être humain.

Je souhaite remercier tous le membre de jury mes chères professeurs qui m'ont fait l'honneur de présider et accepter de prendre part à mon jury de thèse.

Sincères remerciements et un grand hommage respectueux.

DEDICACES

*A coeur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré MC*



Je dédie cette thèse à ...

A ma très chère mère Nacéra à mon Père Ali , mes frères Brahim et Omar et Rezkî (Zdegrdafou) mes chères sœurs Dhabia kahina et Ahlem et à toute la famille BOULHARES.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

DEDICACES

A ma très chère Ibtissem

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé la femme de ma vie, mon âme soeur et la lumière de mon chemin.

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Ma chère grand-mère, ma tante Wafia, mes deux cousines Kenza et Lulu. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection

A la mémoire du petit Rayane.

A mes chers amis Mounir, Milan, et tous mes voisins des

130 lgts

SOMMAIRE

Remerciements	I
Dédicace	II
Tableaux et figures	III
INTRODUCTION	2
CHAPTER I	2
HEPATITE A	2
1- Epidemiologie	2
2- Pathogénie	2
3- Mode de transmission	2
4- Clinique	3
5- Symptômes	3
6- Diagnostic biologique	4
6.1 Sérodiagnostic	4
6.2 Culture	4
6.3 Biopsie hépatique	4
6.4 Biologie non spécifique	4
7- Traitement	5
7.1 Vaccination	5
CHAPTER II	6
HEPATITE A	6
1- Epidemiologie	6
2- Virus de l'hépatite B	6
2.1 Classification	6
2.2 Biologie et cycle de vie	6
2.2.1 Description du virus et structure du génome	6
2.2.2 Cycle viral	7
3- TRANSMISSION ET POPULATIONS EXPOSEES	7
3.A Modes de transmission	7
3.A.1 La transmission par voie sexuelle	8
3.A.2 La transmission par voie parentérale	8
3.A.3 La transmission verticale	8
3.A.4 La transmission nosocomiale	8
3.B Selon les zones géographiques	9
3.B.a En zone de forte endémie	9
3.B.b En zone de moyenne endémie	9
3.B.c En zone de faible endémie	9
3.C Les populations exposées	10
4 - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'HEPATITE B	10
4.1 Les outils diagnostiques	11
4.2 Les profils sérologiques des différents tableaux cliniques	11
4.2.1 Hépatite B aiguë	11

4.2.2 Hépatite B chronique	11
4.2.2.1 La phase de tolérance immunitaire	12
4.2.2.2 La phase de clairance immunitaire	12
4.2.2.3 La phase de portage inactif	12
4.2.2.4 L'hépatite B chronique Ag HBe négative	12
4.2.2.5 La phase Ag HBs négatif	12
4.3 Infection par le VHB guérie	14
4.4 L'interprétation des sérologies	14
4.4.1 Le cas des Ac Anti HBc isolés	15
5 - LA PREVENTION DE L'HEPATITE B	16
5.1 Les outils de prévention	16
5.1.A Les mesures non vaccinales	16
5.1.B Le rôle de la vaccination	16
5.1.C La vaccination	17
5.1.C.1 Historique	17
5.1.C.2 Caractéristiques	17
5.1.C.3 Les indications	17
5.1.C.4 Les contre-indications	17
5.1.C.5 Le mode d'administration et le schéma vaccinal	18
5.1.C.6 La réponse au vaccin	19
5.2 La Prévention dans le Monde	20
5.2.1 Les recommandations internationales	20
5.2.1.a En zone d'endémie élevée	20
CHAPITRE III	22
HEPATITE C	22
1- Epidemiologie	22
2- Transmission et évolution naturelle	22
3- Bases virologiques et cibles thérapeutiques	24
3.1 Structure virale	24
3.2 Cycle viral	25
3.3 Inclusion du VHC dans la cellule	26
3.4 Synthèse protéique	26
3.5 Réplication	26
3.6 Assemblage	27
4 - Cibles thérapeutiques	27
4.1 Les antiviraux ciblant l'hôte et le virus	27
4.2 Les antiviraux d'action directe sur le virus	27
4.3 Inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B	28
5 - LES TRAITEMENTS	29
5.1 Les traitements avec interféron	29
5.2 Les traitements sans interféron	30
CONCLUSION	31

Nom du document : SOMMAIRE AMINE
Répertoire : J:
Modèle : C:\Users\Station\AppData\Roaming\Microsoft\Templates\Normal.d
otm
Titre :
Sujet :
Auteur : pc
Mots clés :
Commentaires :
Date de création : 12/06/2013 12:33:00
N° de révision : 64
Dernier enregistr. le : 07/10/2014 16:01:00
Dernier enregistrement par : user
Temps total d'édition : 109 Minutes
Dernière impression sur : 22/10/2014 11:30:00
Tel qu'à la dernière impression
Nombre de pages : 2
Nombre de mots : 847 (approx.)
Nombre de caractères : 4 664 (approx.)

INTRODUCTION

Introduction :

Les hépatites virales représentent un groupe de maladies du foie caractérisées par une inflammation du parenchyme hépatique secondaire à une infection virale.

Les virus responsables sont les 5 virus hépatotropes : virus des hépatites A, B, C,; l'hépatite, les virus du groupe herpes qui ne sont pas spécifiquement hépatotropes peuvent entraîner une hépatite. tous ces virus peuvent être responsables d'hépatites aiguës, qui sont souvent asymptomatique et peuvent dans de rares cas mettre en jeu le pronostic vital.

Seuls les virus des hépatites B et C peuvent être responsables d'hépatite chronique.

Les hépatites virales chroniques sont définies par la persistance de l'infection virale qui peut entraîner la persistance de l'inflammation du parenchyme hépatique. Celle-ci entraîne le développement de fibrose hépatique, laquelle peut évoluer vers la constitution d'une cirrhose et ses complications propres (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale, carcinome hépatocellulaire). De plus, l'hépatite B chronique peut se compliquer de carcinome hépatocellulaire même sans cirrhose sous-jacente.

La prévalence des hépatites virales chroniques est très élevée dans les pays en voie de développement. Elle constitue donc un problème de santé publique et un sujet potentiel pour l'ENC.

III .HEPATITE C

1. Epidémiologie

La prévalence de l'infection chronique par le VHC est estimée à 3% de la population mondiale, soit près de 170 millions de personnes dans le monde .

La prévalence est plus faible chez les sujets âgés de 18 à 29 ans . Ceci s'explique par une diminution de la transmission grâce notamment au dépistage systématique du virus lors des dons du sang depuis 1991 et aux mesures de désinfection universelle des dispositifs médicaux obligatoires depuis 1996. Depuis 2004, le risque résiduel par transfusion sanguine, déjà extrêmement faible, continue de diminuer.

Outre l'usage de drogues (par injection et par voie nasale) et la transfusion sanguine avant 1992, le fait d'être né dans un pays de moyenne ou forte de endémicité pour le VHC est indépendamment associé à la positivité des anticorps anti-VHC (8). L'incidence de l'infection par le VHC est difficile voire impossible à évaluer car l'hépatite aigüe est le plus souvent asymptomatique. L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent la persistance d'un grand réservoir de sujets infectés. De plus, il n'existe pas de vaccin contre le virus. La découverte de l'infection par le VHC est souvent fortuite devant un bilan systématique.

La mortalité annuelle associée au VHC est estimée en 2001 à plus de 3 600 décès, décès qui surviennent dans plus de 90% des cas chez des malades atteints de cirrhose .

2. Transmission et évolution naturelle

Le VHC a été découvert en 1989. Il infecte uniquement l'espèce humaine : l'homme est son propre réservoir. La transmission du VHC est due au contact du sang d'une personne infectée avec celui d'une personne susceptible, de manière directe (transfusion) ou indirecte (utilisation de matériel d'injection contaminé). Ainsi, la transfusion de produits sanguins a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord jusqu'au début des années 1990. Puis, en 1991, le test sérologique de dépistage anti-VHC et différentes mesures ont été mis en œuvre.

Actuellement, dans les pays à faible endémicité et grâce à des programmes de dépistage bien établis, le principal facteur de risque est l'usage de drogues injectables. Dans les autres régions, les infections nosocomiales, l'usage de seringues souillées et de

transfusions non sécurisées continuent de jouer un rôle important dans les nouvelles contaminations.

La contamination materno-fœtale lors de l'accouchement est estimée à 4-5% et dépend de l'importance de la charge virale de la mère. L'allaitement n'est pas reconnu comme mode de transmission et n'est donc pas contre-indiqué lorsque la mère est porteuse du VHC.

La transmission sexuelle est exceptionnelle. Quelques données indiquent des contaminations chez des hommes homosexuels aux mœurs libres. L'usage systématique de préservatifs chez les couples stables n'est pas justifié, sauf en périodes menstruelles ou en cas de lésions génitales.

Le patient infecté doit être informé des précautions à prendre pour protéger son entourage. Le risque de transmission verticale est de 1 à 6%. Le partage des objets potentiellement contaminés avec du sang doit être évité (rasoirs, brosses à dents, ciseaux).

Les usagers de drogues doivent être éduqués à la nécessité du non partage des seringues et matériaux de préparation (cuillère, filtre, eau). Ils doivent comprendre qu'ils ne sont pas protégés de nouvelles contaminations par d'autres souches virales ou d'autres virus (VIH, VHB).

La majorité des infections aiguës (50 à 90%) par le VHC évolue vers la chronicité. Par ailleurs, la probabilité de guérison de l'hépatite aiguë est plus importante si elle est symptomatique : syndrome pseudo-grippal et surtout apparition d'un ictère.

Chez les malades porteurs chroniques du VHC, l'infection évolue soit vers un portage sain (20-30%), soit vers une hépatite chronique active (70 à 80%). L'infection se développe vers un état chronique du fait d'un échappement à la réponse immunitaire de l'hôte, elle occasionne alors une inflammation chronique à l'origine d'une fibrose hépatique.

L'évolution vers une cirrhose (20%) et un CHC (2% des cirrhoses/an) est en général lente, observés habituellement plusieurs dizaines d'années après la contamination, mais elle peut être aussi très variable selon les situations. L'infection chronique par le VHC est actuellement une des principales causes de cancer primitif du foie en Europe et de transplantation hépatique.

La progression de l'atteinte hépatique est plus rapide chez les hommes et chez les personnes ayant un âge avancé au moment de la contamination (> 40-50 ans). La fibrose évolue également plus rapidement en présence de cofacteurs tels que la consommation excessive d'alcool, le surpoids, la stéatose hépatique métabolique, l'insulino-résistance, la coinfection avec le VIH ou d'autres virus hépatotropes (VHB) ainsi que l'immunodépression sévère.

3. Bases virologiques et cibles thérapeutiques

3.1 Structure virale

Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé d'environ 50 nm de diamètre de la famille des *Flaviviridae*. Il est constitué d'un ARN simple brin linéaire contenu dans une capsidie protéique icosaédrique. Celle-ci est formée par la polymérisation de la protéine de capsidie C. Le tout est entouré par une enveloppe lipidique externe au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines : E1 et E2. Cette enveloppe confère au virus une certaine fragilité, expliquant l'impossibilité de transmission à distance par l'environnement : un contact étroit avec le sang contaminé est nécessaire.

Le VHC présente une grande variabilité génétique : 6 génotypes majeurs sont identifiés, numérotés de 1 à 6. Les génotypes se définissent par une homologie de séquence génétique supérieure à 80%. Si la similitude est supérieure à 90%, des sous-types sont définis (entre 14 et 54 auxquels sont attribués une lettre a, b, c...).

L'ARN du VHC, composé de 9600 bases, possède un seul cadre de lecture ouvert, codant pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés (figure 1). Il comprend trois régions distinctes de 5' en 3' : la région 5' non codante (5' NTR), le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante (3' NTR). La traduction du grand cadre de lecture ouvert dans les cellules infectées a pour résultat la synthèse d'une polyprotéine précurseur unique. Cette polyprotéine est ensuite clivée, grâce à l'action de protéases virales répliquant et la production du virus. Parmi les protéines non structurales, on distingue : la protéase NS2, la sérine protéase NS3, la protéine NS4A, cofacteur de l'activité de la NS3, la protéine régulatrice NS5A et l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B.

(NS2 et NS3) et cellulaires, donnant naissance à au moins 10 protéines virales : les protéines structurales (protéine de capsidie C et glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2), les protéines non structurales (NS) et la protéine p7 dont on ne sait s'il s'agit d'une protéine structurale ou non structurale, qui joue un rôle dans la répliquant et la production du virus.

Parmi les protéines non structurales, on distingue : la protéase NS2, la sérine protéase NS3, la protéine NS4A, cofacteur de l'activité de la NS3, la protéine régulatrice NS5A et l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B.

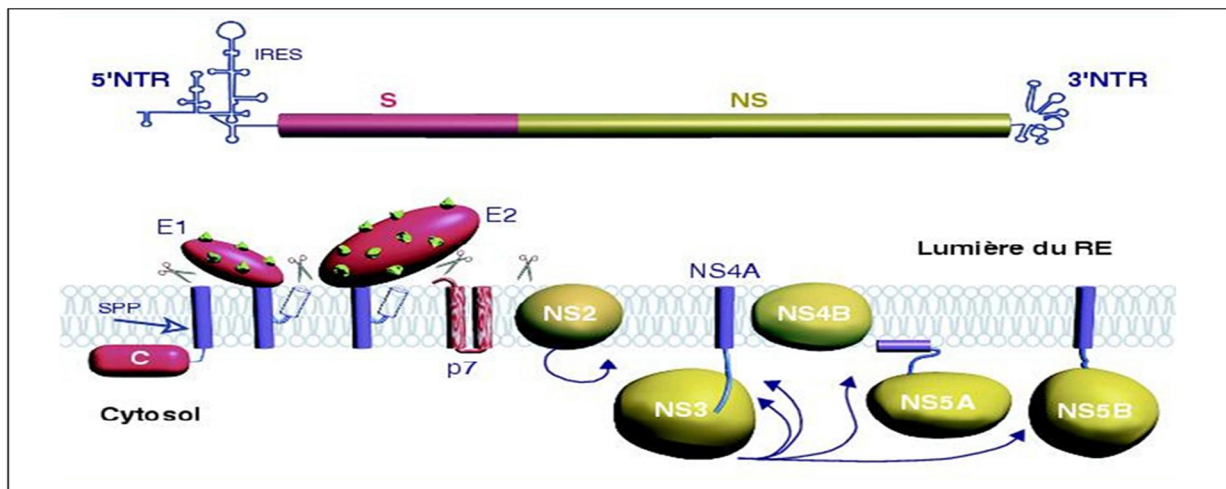


Figure n°2. Organisation du génome du VHC (en haut) et maturation de la polyprotéine (en bas)

Le VHC circule sous diverses formes chez un hôte infecté : libre ou associée à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) ; les VLDL constituant la fraction infectieuse majeure du virus.

Les hépatocytes sont la principale cible du virus, mais il est également capable d'infecter les lymphocytes B et les cellules dendritiques circulantes. Le VHC est présent principalement dans le sang, mais le génome du VHC est également retrouvé en faible quantité dans d'autres liquides biologiques : salive, sperme, liquide céphalo-rachidien ou encore liquide d'ascite.

Malgré l'absence d'intégration du VHC dans la cellule infectée, certaines protéines virales pourraient être impliquées dans l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire (protéines C et NS5A ou protéase NS3), il reste à identifier les variants VHC en cause.

3.2. Cycle viral :

La production virale est autour de 7×10^{10} par jour, la demi-vie du VHC de 0,7 jour, soit un taux de renouvellement des particules virales de 3×10^{10} par jour. Avec un taux important de mutations, ce sont autant de variants viraux qui sont produits chaque jour et qui témoignent d'une grande diversité du VHC chez chaque personne infectée.

3.3 Inclusion du VHC dans la cellule:

Le VHC se lie aux récepteurs de surface de la cellule-cible grâce à ses glycoprotéines d'enveloppe. Après formation du complexe virus-récepteurs, la particule virale pénètre la cellule par endocytose. Le génome viral est libéré après passage par des compartiments acides de type endosomes. Il est ensuite relargué dans le cytoplasme.

3.4 Synthèse protéique :

L'étape de traduction de l'ARN présent dans le cytoplasme par des ribosomes cellulaires donne naissance à une polyprotéine, précurseur viral unique.

Le clivage de la polyprotéine unique est assuré par au moins trois protéases :

- une peptidase cellulaire qui clive les protéines structurales ;
- deux protéases virales: la protéase NS2 avec la partie N-terminale de la NS3 assure un auto-clivage entre NS2 et NS3 puis, la protéase NS3 avec son cofacteur la protéine NS4A assure le clivage des autres régions non structurales (NS4B, NS5A, NS5B).

3.5 Réplication :

La protéase NS3 comporte également une activité hélicase qui joue un rôle dans le déroulement de l'ARN génomique avant la réplication.

La réplication du virus nécessite la formation d'un complexe de réplication composé par l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B et d'autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B et NS5A).

L'ARN polymérase synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome. Ce dernier sert ensuite de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. La protéine NS5B comme toutes les ARN polymérases ne possède pas de capacité correctrice lors de la synthèse de nouveaux brins d'ARN et est à l'origine de la production de nombreux variants du VHC.

En revanche, la polymérase NS5B ne possède pas l'activité reverse transcriptase connue pour le VIH et le VHB. Il n'y a donc pas de synthèse d'ADN viral et ainsi, pas d'intégration dans le génome de la cellule. La protéine NS5A possède un rôle dans la régulation de la

réplication virale qui n'est pas encore complètement élucidé. La cyclophiline A (protéine de l'hôte) possède une activité isomérase et aide au repliement des protéines virales.

3.6 Assemblage :

La dernière étape consiste à entourer l'ARN grâce à la formation de la capsidie par la polymérisation des protéines core C. L'ARN encapsidé va ensuite bourgeonner dans le réticulum endoplasmique pour obtenir son enveloppe. Les particules virales sont excrétées par exocytose.

4. Cibles thérapeutiques

Il existe deux principales classes d'antiviraux anti-VHC : les antiviraux ciblant l'hôte et les antiviraux d'action directe (AAD) sur le virus (10). Des substances actives ciblant des protéines de l'hôte sont également à l'étude (inhibiteurs de la cyclophiline).

4.1 Les antiviraux ciblant l'hôte et le virus

Ils ont été les premiers utilisés, avec les interférons alpha indiqués dès 1991 pour le traitement de l'hépatite C chronique.

L'interféron (INF) est une glycoprotéine de la famille des cytokines qui possède à la fois une activité antivirale, immuno-modulatrice et antiproliférative. Ce sont des molécules synthétisées de façon endogène par les cellules immunitaires en réponse à une infection virale.

La ribavirine, analogue nucléosidique de la guanosine, présente une activité antivirale sur de nombreux virus. Son mode d'action reste en partie non élucidé mais plusieurs mécanismes semblent impliqués avec une action double à la fois directe sur le virus (AAD) et indirecte sur l'hôte. La ribavirine inhibe la réplication de l'ARN viral par inhibition de l'ARN polymérase NS5B.

4.2. Les antiviraux d'action directe sur le virus

Ils se distinguent par leur cible virale et actuellement trois classes sont principalement développées :

- les inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A ;
- les inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B ;
- les inhibiteurs de la protéase NS5A.

Inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A La protéase NS3 possède une activité ARN hélicase. Elle est rendue fonctionnelle par son association au cofacteur NS4A. Elle assure le clivage des autres protéines non structurales (NS4B, NS5A et NS5B). Les inhibiteurs de ces protéases NS3/NS4A de 1ère génération de 1ère vague sont le bocéprévir et le télaprévir. Ces derniers sont très efficaces sur le génotype 1. Par contre, ils sont inefficaces sur le génotype 3. En effet, ces molécules ont une haute spécificité vis-à-vis de la séquence en acides aminés de la dumas-00905808, version 1 - 18 Noprotéase NS3 de génotype 1. Cette séquence est différente d'un génotype à l'autre, expliquant l'inefficacité de ces molécules sur les autres génotypes. D'autres molécules (1ère génération de 2ème vague et 2ème génération) sont en cours d'étude avec de possibles activités pangénotypiques .

Les inhibiteurs de 1ère génération de 2ème vague de la protéase NS3/NS4A possèdent une activité antivirale comparable à celle du télaprévir et du bocéprévir, restreinte au génotype 1 : le siméprévir, le faldaprévir, l'asunaprévir et ABT450/r sont en étude phase III. Ils possèdent une faible barrière génétique à la résistance. Ils doivent être utilisés en association à des substances d'autres classes thérapeutiques.

Le MK-5172 appartient à la nouvelle classe des inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A dits de 2ème génération. Il possède une activité pangénotypique.

4.3. Inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B

L'ARN polymérase ARN dépendante NS5B assure la réplication virale. Les inhibiteurs de cette polymérase interfèrent dans la réplication du VHC. Il existe deux mécanismes différents : les inhibiteurs nucléos(t)idiques et les inhibiteurs non-nucléos(t)idiques. Leur activité est équivalente sur tous les génotypes. Ils possèdent une haute barrière génétique à la résistance.

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques agissent par inhibition compétitive au niveau du site actif de l'enzyme :

ils miment le substrat naturel de la polymérase. Après trois étapes successives d'activation métabolique (triphosphorylation), ils sont incorporés à l'ARN viral en cours de synthèse, ce qui interrompt la réplication en empêchant l'incorporation de nouvelles bases. Comme le site actif de l'enzyme est bien conservé, ces molécules peuvent avoir une efficacité similaire sur tous les génotypes. Les inhibiteurs non-nucléos(t)idiques agissent par inhibition

compétitive : ils se lient à des sites distants du site actif et provoquent un changement de conformation de la polymérase, la rendant inefficace.

Le sofosbuvir (GS-7977) est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B avec une activité pangénotypique. c. Inhibiteurs NS5A

La protéine NS5A est une importante protéine virale dont la fonction reste énigmatique. Le daclatasvir (BMS-790052) a un impact sur la réplication virale avec une activité pangénotypique.

Ainsi, de nombreuses molécules (une cinquantaine) sont actuellement testées contre le VHC, à des stades de développement différents . Leurs buts sont une meilleure efficacité, une durée de traitement plus courte, une facilité d'administration (prise orale), une amélioration de la tolérance et de l'adhérence du patient.

5. LES TRAITEMENTS

5. 1 Les traitements avec interféron :

Une étude, menée par Ferenci et al, a inclus des patients naïfs de génotype 1. L'association faldaprévir, interféron pégylé et ribavirine pendant 24 semaines permettaient d'obtenir un taux de RVS de 80% (15). La tolérance était bonne.

Une étude similaire (chez des patients naïfs de génotype 1) a étudié le siméprévir associé avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 24 semaines. Le taux de RVS était de 80% avec une bonne tolérance également .

Dore et al ont étudié l'association daclatasvir, interféron pégylé et ribavirine chez des patients naïfs de génotype 2 ou 3, pendant une durée de 12 à 16 semaines, prolongée à 24 semaines en l'absence de RVR. Les taux de RVS étaient de l'ordre de 85% pour les génotypes 2 (versus 59% pour le groupe contrôle :

bithérapie pégylée pendant 24 semaines) et de 70% pour les génotypes 3 versus 59%. Peu de patients cirrhotiques étaient inclus.

En cas d'association du sofosbuvir avec une bithérapie pégylée standard pendant 12 semaines, chez des patients naïfs de génotype 1, les taux de RVS étaient de 80 à 90% (16–19). Il n'y avait pas d'effets indésirables supplémentaires liés à l'ajout du sofosbuvir.

Lawitz et al ont étudié la combinaison sofosbuvir, interféron pégylé et ribavirine pendant 12 semaines chez des patients naïfs de génotypes 1, 4,5 et 6 (15). Les taux de RVS

étaient de 92% chez les non cirrhotiques et de 80% chez les cirrhotiques. Il y avait peu d'effets indésirables.

5. 2 Les traitements sans interféron :

Chez des patients de génotype 2/3, naïfs de traitement antérieur, le taux de RVS était de 100% avec la combinaison de sofosbuvir et ribavirine seule pendant 12 semaines de traitement.

Une autre étude a inclus des patients de génotype 2 ou 3 chez lesquels l'interféron n'était pas envisageable ou qui étaient en échec d'un traitement à base d'interféron (sofosbuvir et ribavirine seule). Les taux de RVS étaient respectivement de 78% (12 semaines de traitement) et de 73% (16 semaines de traitement).

Une autre étude a inclus des patients naïfs de génotype 1 : l'association de faldaprévir, déléobuvir et ribavirine pour une durée de 28 semaines permettaient d'obtenir un taux de guérison de 69%.

Une association orale par daclatasvir, sofosbuvir avec ou sans ribavirine a été testée pendant 24 semaines chez des patients non cirrhotiques, infectés par un génotype 1 et en échec de traitement par une trithérapie avec télaprévir ou bocéprévir. Les taux de RVS étaient, respectivement avec et sans ribavirine, de 100 et 95%.

Ces résultats sont très encourageants. Les nouvelles molécules offrent des possibilités très prometteuses : des durées courtes de traitement, une facilité de prise (orale), des effets secondaires moindres, pour une meilleure efficacité : de l'ordre de 90 à 100%. De multiples combinaisons sont en cours d'étude. Des traitements vont s'ouvrir aux patients jusqu'à présent sans possibilité de traitement.

CHAPITRE I

I .Hépatite A :**1. Epidémiologie :**

Le VHA représentent 20-25% des hépatites cliniquement apparentes dans le monde entier. Les formes symptomatiques, sévères voire mortelles sont retrouvées préférentiellement chez les sujets plus âgés.

Endémique dans les pays en voie de développement.

Le virus de l'hépatite A (HAV) est un *Picornavirus*. Il s'agit d'un virus à ARN sans enveloppe et entouré d'une capsidie protéique. Il existe un seul sérotype du virus.

2. Pathogénie :

Après avoir été ingéré, le HAV envahit la circulation sanguine en traversant l'épithélium du pharynx ou de l'intestin. Le sang transporte le virus vers sa cible, le foie, où il se multiplie dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer (c'est-à-dire, les macrophages du foie). Il n'existe apparemment pas de cytotoxicité directe du virus et l'atteinte du foie est consécutive à la réaction immunitaire. Les virus sont excrétés dans la bile et éliminés dans les selles. Le HAV est excrété en grandes quantités environ 11 jours avant l'apparition des symptômes ou des anticorps IgM anti-HAV dans le sang. La période d'incubation est de 15 à 50 jours, et le taux de mortalité est inférieur à 0,5 %.

3. MODE DE TRANSMISSION :

- Oro-fécale, directe, interhumaine et favorisée par la vie en proximité (communauté, famille ou collectivité).
- Risque de propagation aggravé en cas d'hygiène déficiente et souvent lié au péril fécal avec une grande importance du portage et de la transmission manuelle (transmission directe mais également dans la récontamination des surfaces).
- Aucun cas d'hépatite A n'a été signalé par suite d'une blessure par piqûre d'aiguille.
- Une contamination indirecte est également possible par la consommation de fruits de mer et de coquillages et des végétaux consommés crus et contaminés .

4. CLINIQUE

- Pas de forme chronique.
- Les formes les plus fréquentes (90% des cas) sont asymptomatiques et inapparentes.
- Hépatite fulminante: rare (1/10 000) mais, lorsqu'elle survient, c'est avec une plus grande fréquence chez l'adulte et surtout le sujet âgé. Cette forme peut être mortelle.
- Formes bénignes: sensation aiguë de malaise avec hyperthermie, gêne abdominale, nausées, vomissements et anorexie. L'ictère apparaît après quelques jours.
- Persistance et récurrence pendant une période pouvant atteindre 1 an.

La période d'incubation est de quinze à cinquante jours, en moyenne trente jours. Généralement asymptomatique avant l'âge de 6 ans, l'hépatite A se manifeste dans plus de 70 % des cas chez l'adulte par un ictère franc, cutanéomuqueux, régressant en dix à vingt jours. Les symptômes suivants peuvent être observés au cours d'une hépatite A aiguë non compliquée. Leur fréquence est variable selon les études⁸.

5. Symptômes :

- Fatigue
- Fièvre
- Céphalées (maux de tête)
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Douleur(s) abdominale(s)
- Nausées ou vomissements
- Diarrhée ou constipation
- Dépression
- Ictère, une coloration jaune de la peau ou des muqueuses (bien visible au niveau de la conjonctive)
- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Sensibilité hépatique (douleurs dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen)
- Bradycardie

L'évolution est habituellement favorable. Beaucoup plus rarement, on peut observer des formes prolongées (15 % des cas) se caractérisant par une évolution sur plusieurs semaines ou mois, des formes avec rechutes dans 1 à 2 % des cas, survenant après une guérison apparemment complète ou une rémission partielle. Il n'y a pas de passage à une forme

chronique. Les réinfections par le VHA sont fréquentes, surtout dans les zones d'endémie, mais restent infracliniques en raison du haut niveau de l'immunité acquise après primo-infection. La sévérité de la maladie augmente avec l'âge, avec une évolution possible vers une hépatite fulminante (létalité entre 0,1 % et 0,3 % ; 1,8 % parmi les plus de 50 ans) dont le pronostic reste très défavorable malgré le recours possible à une transplantation hépatique en urgence.

6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

6.1 Sérodiagnostic

- Recherche des IgG (infection ancienne ou immunité acquise).
- Recherche des IgM d'apparition précoce (apparaissent 5 à 10 j après l'exposition), taux maximal vers le 60-90ème jour après contagé et persistance jusqu'à 6 mois. Leur présence témoigne d'une l'hépatite A aiguë

6.2 Culture

Réalisée sur milieux spéciaux de type gélose au sang (non réalisée en routine).

6.3 Biopsie hépatique

Lyse hépatocytaire et cholestase

6.4 Biologie non spécifique

- Elévation, parfois très marquée (entre 20 et 40 fois les valeurs normales), des transaminases avec prédominance des ALAT sur les ASAT.
- Syndrome de rétention biliaire franc avec élévation de la bilirubinémie intéressant surtout la bilirubine glycuconjugée.
- Taux de prothrombine normal du fait de l'absence d'insuffisance hépatocellulaire.

7. TRAITEMENT

Essentiellement symptomatique. Il n'existe pas de traitement spécifique de l'hépatite A. Il est conseillé aux patients de se reposer, d'éviter les aliments gras et l'alcool (qui peuvent être mal tolérés pendant quelques mois au cours de la phase de convalescence et provoquer des rechutes mineures), d'avoir une alimentation équilibrée, et de bien s'hydrater. Environ 15 % des personnes chez qui on a diagnostiqué une hépatite A présentent un ou plusieurs symptômes de rechute pendant une période de 24 mois après avoir contracté la maladie.

7.1 Vaccination

Les vaccins contre l'hépatite A contiennent des virus de l'hépatite A inactivés et induisent une immunité active contre l'infection par le virus de l'hépatite A. Les vaccins contre l'hépatite A sont très efficaces et généralement bien tolérés.

Il existe des vaccins monovalents et des vaccins combinés (protection contre les hépatites A et B, ou contre l'hépatite A et la typhoïde). Pour les vaccins monovalents, le schéma vaccinal habituel comprend 1 dose suivie d'un rappel (1 dose) à administrer de préférence de 6 à 12 mois après la première injection. Cependant, cette deuxième dose peut éventuellement être administrée de façon plus tardive : jusqu'à 36 mois ou 5 ans après la première dose selon le vaccin.

Les données disponibles suggèrent que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au moins 10 ans) après la seconde dose. Pour certains vaccins, il est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit qu'il n'est pas justifié d'administrer de nouvelles doses de vaccin aux sujets ayant reçu deux doses de vaccin1

CHAPITRE II

II. Hépatite B

1. Epidémiologie

L'hépatite B est une hépatite virale due à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et entraînant une inflammation du foie. Le VHB infecte 350 millions de personnes à travers le monde (GOLDSTEIN et al., 2005). C'est un sérieux problème de santé publique car environ un million de personnes meurent chaque année des causes de cirrhose et de cancer que l'infection par le VHB engendre à long terme (LOK, 2002). La prévalence du VHB varie d'une région à l'autre, allant des zones de faible prévalence (inférieure à 1% et qui regroupent l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord, la Nouvelle Zélande et l'Australie) (MCQUILLAN et al., 1989), aux zones de forte prévalence (supérieure à 8% et qui sont formées de l'Afrique Subsaharienne, le Sud-est asiatique et la Chine) (ALTER, 2003).

2. Virus de l'hépatite B

2.1 Classification

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae*. Cette famille regroupe l'ensemble des virus dont le génome est constitué d'un ADN circulaire double brin ou partiellement double brin et possédant une transcriptase inverse. La famille des *Hepadnaviridae* regroupe deux genres.

- ✓ Le genre *Orthohepadnavirus*. Il regroupe le virus de l'hépatite B humain ainsi que les virus des rongeurs : Woodchuck Hepatitis B virus (WHB) chez la marmotte, Ground Squirrel Hepatitis B virus (GSHBV) chez les tamarins, et les virus des singes : ChHBV (chimpanzés), GoHBV (gorille), OuHBV (orang-outang), GiHBV (gibbon) et WMHBV (singe laineux).
- ✓ genre *Avihepadnavirus* regroupe les virus du canard de Pekin (Duck Hepatitis B virus DHBV), du héron (Heron Hepatitis B virus : HHVB) et de l'oie des neiges ((Ross's Goose Hepatitis B virus).

2.2 Biologie et cycle de vie

2.2.1. Description du virus et structure du génome

En microscopie électronique, le VHB se présente sous trois types de structures :

- ✓ des particules sphériques non infectieuses de 20 nm de diamètre,

- ✓ des tubules de 200 à 700 nm de long formées de l'empilement des particules sphériques non infectieuses,
- ✓ des particules infectieuses ou « particules de Dane » de 42 nm de diamètre. Ces particules sont constituées d'une nucléocapside contenant un ADN double brin associé à une ADN polymérase et d'une enveloppe protéique.

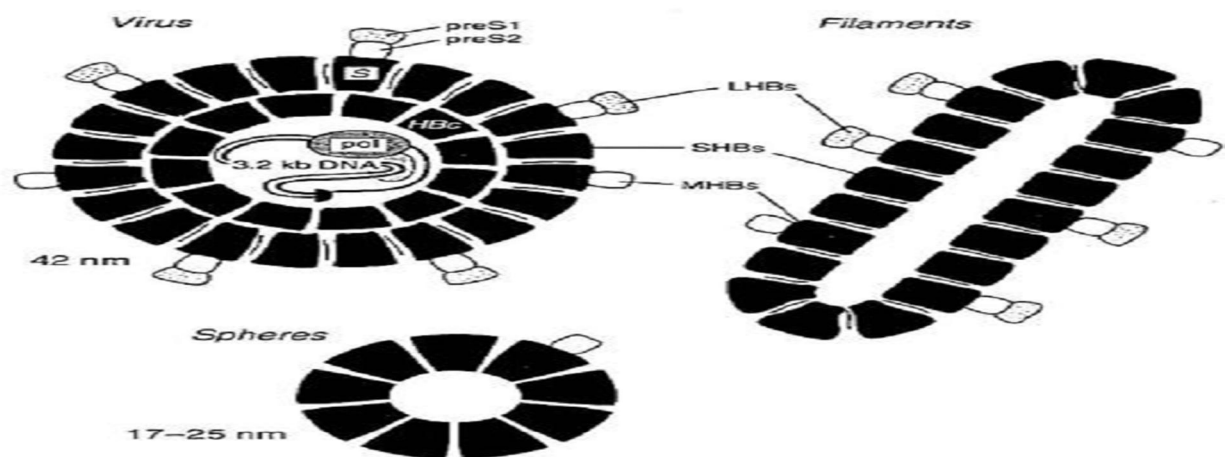


Figure 1 : virus de l'hépatite B observé en microscopie électronique (WAGNER et al., 2004)

2.2.2. Cycle viral

La réplication du génome débute dans le noyau cellulaire, par la synthèse à partir du génome viral, d'un ARN pré-génomique qui sera encapsidé dans le cytoplasme (DAUB et al., 2002 ; WATTS et al., 2002).

Cet ARN va ensuite être rétro transcrit en ADN simple puis double brin, puis entouré d'une enveloppe et exporté sous forme de virions dans le sérum. Au cours de son cycle de réplication, le VHB peut s'intégrer dans le génome de la cellule hôte, y persister indéfiniment et coder pour les différentes protéines virales (LANFORD et al., 1997; WANG et al., 1992; WEBER et al., 1994).

3. TRANSMISSION ET POPULATIONS EXPOSEES

3.A Modes de transmission

Le risque augmente avec le nombre de partenaires sexuels, les années d'activité sexuelle, les autres IST, et le type de rapports notamment les rapports anaux réceptifs.

Le VHB se transmet par contact avec les fluides corporels (liquides et sécrétions biologiques) infectés, et l'Homme est son seul hôte naturel. Les modes de transmission reflètent la prévalence du virus de l'hépatite B dans une zone donnée. Les voies possibles de transmission identifiées sont :

3.A.1 La transmission par voie sexuelle : c'est une source majeure de contamination du VHB dans le monde en général et la principale source d'infection dans les zones de faible endémicité. L'hépatite B est considérée comme une maladie sexuellement transmissible. Dans certains pays où la prévalence du VHB est faible comme aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest, la transmission par voie sexuelle représente en général plus de 40% des nouvelles infections dont plus de 70% chez les homosexuels (Wassley 2008)

3.A.2. La transmission par voie parentérale : ce mode de transmission regroupe les injections de drogues par voie intraveineuse avec des seringues souillées et les actes médicaux non sécurisés (transfusion sanguine, injections, acupuncture, soins dentaires). D'autres pratiques telles que le partage intrafamilial d'objets tranchants (rasoirs, brosses à dents, coupe -ongles), les tatouages et les mutilations génitales sont également associées à ce mode de transmission. Une sensibilisation et une éducation sanitaire sur les risques liés au VHB permet en principe de prévenir la transmission de ce virus par voie parentérale.

3.A.3. La transmission verticale : c'est la transmission du virus d'une mère infectée à sa progéniture en l'absence de toute mesure préventive. Ce mode de contamination est caractéristique des régions où la prévalence du VHB est élevée. La transmission verticale du VHB peut survenir in utéro, pendant ou après l'accouchement (SANGARE et al., 2009). Dans ce cas, le risque de contraction du virus est élevé (environ 90%) et semble corrélé à la charge virale maternelle et à la cinétique de réplication du virus. Cependant, contrairement à la transmission verticale du VIH, l'accouchement par césarienne ne réduit pas la transmission mère-enfant du VHB.

3.A.4 La transmission nosocomiale : elle peut survenir d'un patient à un autre patient, d'un patient à un membre du personnel soignant ou vice versa (PRENTICE et al., 1992)). Ce mode de transmission peut être prévenu par l'application de certaines mesures telles que la stérilisation efficace du matériel médical et la vaccination de tout le personnel de santé (PIETRA et al., 2008).

3.B. Selon les zones géographiques :

Tout comme l'incidence et la prévalence, les modes de transmissions prédominants sont variables selon les régions du monde en fonction de leur développement socioéconomique.

3.B.a En zone de forte endémie :

La contamination par le VHB est acquise très précocement, par transmission périnatale ou horizontale dans l'enfance. La transmission est plutôt périnatale en Asie, et horizontale en Afrique. L'âge au moment de l'infection est le principal facteur qui détermine l'issue de la maladie. 90% des nouveaux-nés, 30% des enfants infectés entre 1 et 5 ans, et 6% de ceux infectés entre 5 et 15 ans évoluent vers la chronicité. Alors que l'infection par le VHB guérit dans plus de 95% des cas chez les adultes immunocompétents. Ces modes de contaminations majoritaires ont donc une conséquence importante sur la pérennisation du réservoir du VHB dans ces régions.

Dans les pays en voie de développement, la transmission parentérale liée aux soins est un mode de contamination important.

La transmission sexuelle ne représente pas un pourcentage important des cas, la plupart des gens ayant été déjà infectés dans leur enfance.

3.B.b En zone de moyenne endémie :

La contamination a lieu à tous les âges de la vie (prédominant chez les nourrissons et les enfants), par transmission périnatale, horizontale ou sexuelle.

3.B.c En zone de faible endémie :

La contamination survient surtout à l'âge adulte, par voie sexuelle ou chez les usagers de drogue par voie parentérale.

La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs viraux notamment du VHB ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang et de produits sanguins.

Il en est de même pour l'hémodialyse : grâce au respect des règles de stérilisation et à la vaccination des patients dialysés, la prévalence et l'incidence ont diminué dans cette population.

3.C Les populations exposées

- Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB.
- Usagers de drogues par voie parentérale (intraveineux ou per-nasal) ;
- Personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et-ou une maladie sexuelle transmissible récente ;
- Personnes en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs (en famille ou en collectivité) ;
- Population migrante ou voyageur en provenance de pays de forte endémie ;
- Professionnels de santé ;
- Patients hémodialysés ou transfusés chroniques ;
- Personnes infectées par le VIH ou le VHC ou une autre IST;
- Candidats à une greffe ;
- Détenus ;
- Personnes adeptes du tatouage ou du piercing .

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'HEPATITE B

4.1 Les outils diagnostiques

Le diagnostic d'hépatite est posé sur le bilan de la fonction hépatique.

Le bilan initial doit inclure : transaminases (ASAT, ALAT), gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, libre et conjuguée, taux de prothrombine.

Le diagnostic d'hépatite virale B est confirmé par la recherche de certains antigènes, anticorps et de l'ADN du VHB.

L'Ag HBs est l'antigène de surface du virus, il indique la présence du virus et donc la contagiosité.

L'Ag HBe du virus montre une corrélation entre répllication virale et degré d'infection.

L'Ac Anti HBs remplace l'Ag HBs lorsque l'hépatite B aiguë évolue vers la guérison, il traduit également la réponse immunologique à la vaccination.

L'Ac Anti HBc montre par sa présence un contact avec le VHB sans présager de l'évolution vers la chronicité ou la guérison. Les IgM témoignent d'une hépatite aiguë et les IgG persistent à vie après le contact.

L'Ac Anti HBe permet par sa présence de différencier le VHB « sauvage » du « mutant de la région pré-C », il indique un degré d'infection faible.

L'ADN du VHB indique la présence du virus, il traduit la multiplication virale.

Actuellement, le remboursement de la sérologie de l'hépatite B est de 65%, à la différence des sérologies VHC et VIH remboursés à 100%. Une des propositions du plan de lutte contre l'hépatite B et C 2009-2012 est de porter le taux de remboursement de la sérologie VHB à 100%.

4.2 Les profils sérologiques des différents tableaux cliniques

4.2.1 Hépatite B aiguë

Le diagnostic d'hépatite aiguë repose sur le dosage des transaminases qui sont habituellement très élevées (entre 10 et 100 fois la normale).

Devant toute suspicion d'hépatite aiguë virale B, il est recommandé de prescrire en première intention : l'Ag HBs, les Ac Anti HBc totaux, les IgM Anti HBc, et les Ac Anti HBs.

Le diagnostic d'hépatite aiguë virale B repose sur la présence simultanée de l'Ag HBs et des IgM Anti HBc. Toutefois, avec des tests sensibles, des IgM Anti HBc sont parfois décelables au cours de poussées aiguës chez des sujets ayant une infection chronique par le VHB.

La surveillance d'une hépatite aiguë B repose sur le contrôle mensuel de l'Ag HBs.

La disparition de l'Ag HBs est le critère sérologique de guérison d'une hépatite B aiguë. Elle est habituellement suivie, après 2 à 4 mois, par l'apparition des Ac Anti HBs (séroconversion HBs).

En cas de persistance de l'Ag HBs au-delà de 3 mois, la recherche de l'ADN du VHB et de l'Ag HBe est indiquée pour dépister un risque d'évolution chronique.

4.2.2 Hépatite B chronique

Plusieurs phases ont été décrites.

4.2.2.1-La phase de tolérance immunitaire : Ag HBe positif, réplication virale importante (ADN VHB) et lésions hépatiques minimales (transaminases normales). Pendant cette phase, le taux de séroconversion HBs est très faible. Cette phase est plus fréquente et plus longue chez

les patients infectés pendant la période périnatale ou la première année de vie. **La contagiosité est élevée.**

4.2.2.2-*La phase de clairance immunitaire* : Ag HBe positif, diminution de la réplication virale, augmentation de la réponse immunitaire, avec augmentation des transaminases et des lésions inflammatoires. Le taux de séroconversion Ag HBs-Ac Anti HBs augmente. Cette phase est plus fréquente chez les patients infectés à l'âge adulte.

4.2.2.3-*La phase de portage inactif de l'Ag HBs* suit la séroconversion Ag HBe-Ac Anti HBe. Elle se caractérise par un taux d'ADN VHB très faible ou indétectable, des transaminases normales. L'évolution est bonne avec un très faible risque de cirrhose et de CHC. La négativation de l'Ag HBs survient spontanément chez 1 à 3 % des patients par an.

4.2.2.4 *L'hépatite B chronique Ag HBe négative* suit la séroconversion Ag HBe-Ac Anti HBe durant la phase de clairance immunitaire. Elle est caractérisée par des périodes de réactivation avec fluctuation du taux d'ADN VHB et des transaminases ; un taux faible de rémission spontanée prolongée. Il y a un haut risque de progression vers la fibrose hépatique, la cirrhose, et le CHC. Il est important mais parfois difficile de distinguer les porteurs inactifs de l'Ag HBs des patients avec une hépatite B chronique active Ag HBe négative.

4.2.2.5 *La phase Ag HBs négatif après la négativation de l'Ag HBs*. En général l'ADN VHB est indétectable, les Ac Anti HBc sont positifs, avec ou sans Ac anti HBs. Cette phase est associée avec une amélioration de l'évolution.

En cas de suspicion d'hépatite chronique B, il est recommandé de prescrire en première intention, la recherche de l'Ag HBs, des Ac Anti HBs, des Ac Anti HBc.

En cas de découverte de l'Ag HBs, les IgM anti-HBc doivent être recherchés : leur absence affirme l'infection chronique. En revanche leur présence n'écarte pas totalement ce diagnostic.

La persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois définit l'hépatite B chronique.

Chez tous les porteurs chroniques de l'Ag HBs, pour préciser l'intensité de la réplication du VHB (donc le risque infectieux), évoquer une infection par un mutant pré-C et rechercher une éventuelle surinfection par le VHD, le bilan suivant est recommandé :

- L'Ag HBe et les Ac Anti HBe
- L'ADN du VHB (seuil de significativité : > 2000 UI/ml ou > 10 000 copies/ml)
- Les Ac Anti VHD
- Transaminases

Une co-infection par le VHD est évoquée en cas de présence simultanée des Ac Anti VHD et des IgM Anti HBc, alors qu'une surinfection (infection par le VHD chez un porteur chronique du VHB) est évoquée si les IgM Anti HBc sont négatifs.

Devant la suspicion d'hépatite chronique (signes cliniques ou biologiques), les tests renseignent sur le statut virologique de l'infection, mais ne permettent pas d'évaluer la gravité de la maladie. Seule la ponction biopsie hépatique ou les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique.

Les porteurs inactifs sont définis par :

- des transaminases normales pendant 1 an,
- un ADN viral indétectable (inférieur au seuil de significativité)
- Ag HBs positif et Ac Anti HBs négatif.

Il est important de vérifier l'absence de signe clinique, biologique ou échographique de fibrose hépatique évoluée ou de cirrhose chez ces patients. Des lésions hépatiques ont pu se constituer lors de la phase d'hépatite active avant le stade de porteur inactif.

Le portage inactif ne signifie pas la guérison. Des réactivations peuvent survenir chez ces patients, avec une réapparition de l'ADN viral dans le sérum. Ils doivent donc être surveillés annuellement à vie.

L'hépatite chronique active peut être définie par :

- Des transaminases élevées
- Un ADN viral présent à un titre significatif

Les malades ayant un Ag HBe présent en l'absence d'Ac Anti HBe sont infectés par le virus VHB « sauvage ».

Lorsque l'Ag HBe est absent en présence de l'Ac Anti HBe, le virus a muté dans la région pré-C. L'infection chronique par le VHB « mutant de la région pré-C » est caractérisée par un

niveau d'ADN viral plus bas, elle occasionne plus de cirrhoses car la durée de la maladie est plus longue.

Une première découverte de sérologie Ag HBs positive doit être systématiquement contrôlée sur un second prélèvement.

Du fait de certains modes de transmission communs, il est recommandé devant une sérologie positive pour l'Ag HBs, de faire une sérologie VIH et VHC, ainsi que de rechercher d'autres IST.

4.3 Infection par le VHB guérie

L'Ac Anti HBs et l'IgG Anti HBc sont positifs, l'Ag HBs est négatif (l'Ac Anti HBs devient parfois négatif après plusieurs années).

4.4 L'interprétation des sérologies

Les 3 marqueurs standards permettent de différencier le stade de l'infection.

Le tableau 1 suivant donne les principaux profils sérologiques avec leurs interprétations

Ag HBs	Ac anti HBs	Ac anti HBc	Interprétation
P	N	N	Hépatite aiguë à son stade initial
P	N	P	Hépatite aiguë (IgM Anti HBc Positif) ou chronique (IgM Anti HBc Négatif)
P	P	P	Peu commun, hépatite aiguë en cours de guérison, ou hépatite chronique avec atteinte hépatique sérieuse ou atteinte par des sous-types de l'Ag HBs
N	P	P	Infection guérie avec immunité acquise
N	N	P	Plusieurs interprétations possibles (voir infra)
N	N	N	Sérologie négative
N	P	N	Immunité post-vaccinale

4.4.1 Le cas des Ac Anti HBc isolés :

Ce résultat sérologique pose des problèmes diagnostiques, car il peut être interprété de différentes manières.

Il peut s'agir :

- D'une hépatite ancienne guérie avec Ac Anti HBs indétectable
- D'une infection occulte : une hépatite chronique avec Ag HBs indétectable, mais

l'ADN du VHB est présent (10% des cas).

- D'un Ac Anti HBc faussement positif donc d'une sérologie négative.
- D'une phase de transition au moment de la disparition de l'Ag HBs et l'apparition de l'Ac Anti HBs, la séroconversion HBs indiquant la guérison.(1,3,23,59)

La difficulté est donc de faire le bon diagnostic face à cette situation.

Si cette population a une forte prévalence, cette situation correspond plus probablement à une hépatite guérie, dans le cas contraire, l'Ac Anti HBc serait plus probablement un faux positif.

Le rapport de recommandation européen, réalisé en 2005, concernant les professionnels de santé, donne une conduite diagnostique. Il est recommandé de doser les IgM Anti HBc et rechercher l'ADN viral, permettant de mettre en évidence une infection occulte ou une phase de transition.

Si ces marqueurs sont négatifs, il est recommandé de faire une injection vaccinale, puis de contrôler le titre d'Ac Anti HBs 30 jours après afin de rechercher une réponse anamnétique :

- Si le titre d'Ac Anti HBs est supérieur ou égal à 50 : le patient est guéri de son infection, il n'est donc pas nécessaire de compléter la vaccination.
- Si le titre est inférieur à 50 : il s'agit d'une réponse primaire à la vaccination. Le résultat des Ac Anti HBc était alors un faux positif, il faut donc compléter la vaccination jusqu'à son terme.

En conclusion, on constate qu'il reste des zones d'incertitude face à l'interprétation de certains profils sérologiques. Par conséquent, ces situations génèrent des ambiguïtés quant à la conduite préventive à appliquer.

5. LA PREVENTION DE L'HEPATITE B

5.1 Les outils de prévention

5.1.A Les mesures non vaccinales

La vaccination n'est pas le seul moyen de lutter contre l'infection par le VHB.

Il faut donc particulièrement veiller à la promotion de l'usage du préservatif masculin et féminin et à l'ensemble des mesures de contrôle pour lutter contre les IST.

Le dépistage est une étape nécessaire pour l'application de mesures préventives adaptées au statut sérologique des patients, et pour la prévention dans l'entourage.

La contamination parentérale chez les usagers de drogues peut être prévenue en sensibilisant cette population au risque du partage du matériel d'injection. Des programmes d'échange de seringues existent pour diminuer les risques de contamination.

Le respect strict des règles d'hygiène et de stérilisation du matériel de soins utilisé lors d'actes médicaux invasifs, permet de lutter contre la transmission nosocomiale.

La sélection et l'exclusion des donneurs de sang porteurs de marqueurs du VHB ont considérablement réduit la contamination par transfusion de sang et de produits sanguins.

Le risque transfusionnel est estimé à 1 pour 2 400 000 dons.

5.1.B Le rôle de la vaccination

Les traitements actuels contre le VHB sont prescrits aux porteurs chroniques, afin de limiter la progression vers les complications. **Leur efficacité reste très insuffisante**, de plus ces traitements sont contraignants, souvent mal tolérés, et induisent fréquemment une résistance.

L'immunisation par la vaccination contre le VHB reste le moyen le plus efficace pour prévenir l'hépatite B et ses conséquences.

Le mécanisme de la vaccination repose sur l'induction d'anticorps neutralisants, ayant pour but de bloquer la pénétration des Ag viraux dans l'organisme à la période initiale du cycle du VHB. On considère actuellement que le système immunitaire, dès lors qu'il est apte à produire des Ac protecteurs contre le VHB (10 mUI/mL), sera capable d'induire une protection en cas de contamination, par un mécanisme de mémoire immunitaire.

5.1.C La vaccination

5.1.C.1 Historique :

Le premier vaccin contre l'hépatite B a été mis au point par une équipe française, vaccin d'origine plasmatique, dont l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 1981.

5.1.C.2 Caractéristiques :

Il existe deux types de vaccin contre le VHB (26) :

- Les vaccins recombinés, issus du génie génétique.

Ils sont fabriqués en utilisant de l'Ag HBs synthétisé par des levures ou des cellules de mammifères dans lesquelles un gène codant pour l'Ag HBs a été introduit.

- Les vaccins dérivés du plasma, obtenus à partir d'Ag HBs purifié extrait du plasma de porteurs chroniques du VHB.

Les vaccins dérivés du plasma ont laissé progressivement leur place aux vaccins recombinés, qui sont les seuls autorisés en France aujourd'hui. Cependant, ces 2 types de vaccins ne diffèrent ni sur leur efficacité, ni sur leur durée de protection.

5.1.C.3 Les indications :

L'OMS recommande d'intégrer la vaccination systématique de tous les nourrissons contre l'infection à VHB dans les calendriers nationaux de vaccination dans le monde entier, avec des stratégies de rattrapage pour les enfants, les adolescents, et les groupes à risques.

5.1.C.4 Les contre-indications

Le vaccin contre le VHB est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Température supérieure à 38,5°C,

- Allergie connue à l'un des constituants du vaccin ou
- Antécédent de réaction allergique grave (urticaire généralisé, difficultés respiratoires, œdème de Quincke, choc anaphylactique) apparue après une injection du vaccin.

5.1.C.4 Le mode d'administration et le schéma vaccinal

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire, dans la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants.

Un schéma vaccinal préférentiel en trois injections est recommandé. Il doit respecter un intervalle d'au moins 1 mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de 5 à 12 mois entre la deuxième et la troisième injection.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité encore plus rapide est nécessaire, (par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémie qui commence un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ ; et pour les étudiants en filière de santé), un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0,7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection.

Pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, la vaccination peut être réalisée soit selon le schéma classique à 3 doses, soit avec un schéma à 2 doses (Engerix B20 ou Genhevac B 20) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses.

Au-delà des injections du schéma vaccinal, les doses de rappel ne sont pas recommandées chez les personnes connues pour avoir répondu à la vaccination (Ac Anti HBs > 10mUI/mL), même si le taux d'Ac Anti HBs est devenu indétectable. (13,59,65)

Cependant, pour les professionnels de santé et les personnes à haut risque d'exposition, les rappels sont recommandés si on ne peut être certain de leur immunité contre l'hépatite B.

Chez les enfants nés de mère Ag HBs positif, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance dans les 24 premières heures, associée à l'administration d'immunoglobulines Anti HBs dans 2 sites différents. 2 schémas d'immunisation peuvent être suivis : un schéma vaccinal de trois injections (0,1,6 mois), et un de quatre injections (0,1,2,12

mois) qui confère une immunité plus rapide. Cette prévention doit être évaluée par un contrôle sérologique de l'Ag HBs et un titrage des Ac Anti HBs à partir de l'âge de 9 mois.

En cas d'exposition avérée ou supposée au virus de l'hépatite B (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), il faut administrer, dans les 24 heures, la première dose de vaccin simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B en deux sites d'injection séparés.

Le schéma de primo vaccination 0, 1, 2 et 12 mois doit être préféré.

Chez les patients porteurs du VIH, la vaccination contre le VHB est recommandée chez tous les patients sans marqueurs du VHB.

La réponse est inférieure à celle de la population non infectée par le VIH. Il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ et, à fortiori, à 200/mm³ et/ou que la charge virale est élevée.

L'OMS recommande un schéma vaccinal à 3 doses de 20 microgrammes (0, 1, 6-12 mois) pour les patients ayant plus de 500 CD4/mm³. Pour les patients ayant entre 200 et 500 CD4/mm³, le schéma recommandé est de 4 doses à 20 microgrammes (0, 1, 2, 12 mois).

Les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ doivent d'abord recevoir un traitement antirétroviral, puis seront vaccinés quand l'immunité aura été reconstituée.

Il est recommandé de contrôler le titre d'Ac Anti HBs obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale pour administrer si nécessaire des injections supplémentaires (jusqu'à 3).

Un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de titre d'Ac Anti HBs inférieur à 10 mUI/ml.

5.1.C.5 La réponse au vaccin

La séroprotection contre le VHB est définie par un titre d'Ac Anti HBs supérieur ou égal à 10mUI/ml 1 à 3 mois après un schéma complet de vaccination.

Les personnes immunocompétentes connues pour avoir répondu à la vaccination contre l'hépatite B avec des concentrations d'Ac Anti HBs \geq 10mUI/mL (plus élevées de préférence) sont protégés pour au moins 20 ans (peut-être pour toute la vie), même si l'Anti HBs devient inférieur à 10. Cette protection à long terme repose sur la mémoire immunologique, qui permet une réponse protectrice en Ac après exposition au VHB.

Les doses de rappel ne sont donc pas recommandées chez les personnes connues pour avoir répondu à la vaccination, même si le taux d'Ac Anti HBs est devenu indétectable.

Chez les adultes âgés de moins de 40 ans, la vaccination contre l'hépatite B administrée en 3 doses à 0, 1, 6 mois a un résultat de réponse Ac Anti HBs positif de 30 à 55% après la première dose, de 75% après la deuxième dose, et plus de 90% après la troisième dose.

Ces taux baissent chez les patients plus âgés (<90% chez les plus de 40 ans, 75% chez les plus de 60 ans) (OMS, 34).

5.2 La Prévention dans le Monde :

5.2.1 Les recommandations internationales :

L'OMS a recommandé d'introduire la vaccination universelle contre le VHB dans les programmes nationaux de vaccination en 1992.

Ces objectifs ne sont pas encore atteints, même si le vaccin est intégré, à ce jour, dans le programme vaccinal de 177 pays sur 193 membres de l'OMS, cela représente 92% des états membres.

L'objectif de l'OMS est qu'en 2010 tous les pays aient un taux de couverture vaccinale à 90% nationalement, et au moins 80% dans chaque région.

L'OMS considère que la vaccination universelle du nourrisson est de loin la mesure de prévention la plus efficace contre les pathologies dues au VHB. Les programmes de vaccination anti-hépatite B bien menés devraient progressivement entraîner une diminution des hépatites chroniques, des cirrhoses liées au VHB dans les zones d'endémie.

Les protocoles vaccinaux doivent être adaptés à la situation épidémiologique des pays.

5.2.1.a En zone d'endémie élevée ;

Tous les nouveaux-nés doivent être vaccinés dès la naissance, indépendamment du statut de la mère vis-à-vis du VHB. Cette mesure est primordiale car ce mode de transmission est prédominant dans ces zones de forte endémie.

La vaccination de rattrapage des enfants plus âgés et des adultes a moins d'importance dans la mesure où la plupart d'entre eux ont déjà été infectés dans la petite enfance.

Lorsqu'il n'y a pas de programme de vaccination à la naissance, les femmes enceintes doivent avoir un dépistage de l'Ag HBs systématique au troisième trimestre de la grossesse.

Les nouveaux-nés de mère porteuse de l'Ag HBs devront être vaccinés à la naissance, avec l'administration d'immunoglobulines, si celle-ci est possible.

Mais cette stratégie est partiellement efficace, les femmes ayant le plus haut risque d'infection étant souvent celles qui ne consultent pas les services de santé prénatale.

La vaccination de rattrapage chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes exposés à des facteurs de risques de contamination doit être considérée comme un complément de la vaccination systématique du nourrisson.

CHAPITRE III

III .HEPATITE C

1. Epidémiologie

La prévalence de l'infection chronique par le VHC est estimée à 3% de la population mondiale, soit près de 170 millions de personnes dans le monde .

La prévalence est plus faible chez les sujets âgés de 18 à 29 ans . Ceci s'explique par une diminution de la transmission grâce notamment au dépistage systématique du virus lors des dons du sang depuis 1991 et aux mesures de désinfection universelle des dispositifs médicaux obligatoires depuis 1996. Depuis 2004, le risque résiduel par transfusion sanguine, déjà extrêmement faible, continue de diminuer.

Outre l'usage de drogues (par injection et par voie nasale) et la transfusion sanguine avant 1992, le fait d'être né dans un pays de moyenne ou forte de endémicité pour le VHC est indépendamment associé à la positivité des anticorps anti-VHC (8). L'incidence de l'infection par le VHC est difficile voire impossible à évaluer car l'hépatite aigüe est le plus souvent asymptomatique. L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent la persistance d'un grand réservoir de sujets infectés. De plus, il n'existe pas de vaccin contre le virus. La découverte de l'infection par le VHC est souvent fortuite devant un bilan systématique.

La mortalité annuelle associée au VHC est estimée en 2001 à plus de 3 600 décès, décès qui surviennent dans plus de 90% des cas chez des malades atteints de cirrhose .

2. Transmission et évolution naturelle

Le VHC a été découvert en 1989. Il infecte uniquement l'espèce humaine : l'homme est son propre réservoir. La transmission du VHC est due au contact du sang d'une personne infectée avec celui d'une personne susceptible, de manière directe (transfusion) ou indirecte (utilisation de matériel d'injection contaminé). Ainsi, la transfusion de produits sanguins a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord jusqu'au début des années 1990. Puis, en 1991, le test sérologique de dépistage anti-VHC et différentes mesures ont été mis en œuvre.

Actuellement, dans les pays à faible endémicité et grâce à des programmes de dépistage bien établis, le principal facteur de risque est l'usage de drogues injectables. Dans les autres régions, les infections nosocomiales, l'usage de seringues souillées et de

transfusions non sécurisées continuent de jouer un rôle important dans les nouvelles contaminations.

La contamination materno-fœtale lors de l'accouchement est estimée à 4-5% et dépend de l'importance de la charge virale de la mère. L'allaitement n'est pas reconnu comme mode de transmission et n'est donc pas contre-indiqué lorsque la mère est porteuse du VHC.

La transmission sexuelle est exceptionnelle. Quelques données indiquent des contaminations chez des hommes homosexuels aux mœurs libres. L'usage systématique de préservatifs chez les couples stables n'est pas justifié, sauf en périodes menstruelles ou en cas de lésions génitales.

Le patient infecté doit être informé des précautions à prendre pour protéger son entourage. Le risque de transmission verticale est de 1 à 6%. Le partage des objets potentiellement contaminés avec du sang doit être évité (rasoirs, brosses à dents, ciseaux).

Les usagers de drogues doivent être éduqués à la nécessité du non partage des seringues et matériaux de préparation (cuillère, filtre, eau). Ils doivent comprendre qu'ils ne sont pas protégés de nouvelles contaminations par d'autres souches virales ou d'autres virus (VIH, VHB).

La majorité des infections aiguës (50 à 90%) par le VHC évolue vers la chronicité. Par ailleurs, la probabilité de guérison de l'hépatite aiguë est plus importante si elle est symptomatique : syndrome pseudo-grippal et surtout apparition d'un ictère.

Chez les malades porteurs chroniques du VHC, l'infection évolue soit vers un portage sain (20-30%), soit vers une hépatite chronique active (70 à 80%). L'infection se développe vers un état chronique du fait d'un échappement à la réponse immunitaire de l'hôte, elle occasionne alors une inflammation chronique à l'origine d'une fibrose hépatique.

L'évolution vers une cirrhose (20%) et un CHC (2% des cirrhoses/an) est en général lente, observés habituellement plusieurs dizaines d'années après la contamination, mais elle peut être aussi très variable selon les situations. L'infection chronique par le VHC est actuellement une des principales causes de cancer primitif du foie en Europe et de transplantation hépatique.

La progression de l'atteinte hépatique est plus rapide chez les hommes et chez les personnes ayant un âge avancé au moment de la contamination (> 40-50 ans). La fibrose évolue également plus rapidement en présence de cofacteurs tels que la consommation excessive d'alcool, le surpoids, la stéatose hépatique métabolique, l'insulino-résistance, la coinfection avec le VIH ou d'autres virus hépatotropes (VHB) ainsi que l'immunodépression sévère.

3. Bases virologiques et cibles thérapeutiques

3.1 Structure virale

Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé d'environ 50 nm de diamètre de la famille des *Flaviviridae*. Il est constitué d'un ARN simple brin linéaire contenu dans une capsidie protéique icosaédrique. Celle-ci est formée par la polymérisation de la protéine de capsidie C. Le tout est entouré par une enveloppe lipidique externe au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines : E1 et E2. Cette enveloppe confère au virus une certaine fragilité, expliquant l'impossibilité de transmission à distance par l'environnement : un contact étroit avec le sang contaminé est nécessaire.

Le VHC présente une grande variabilité génétique : 6 géotypes majeurs sont identifiés, numérotés de 1 à 6. Les géotypes se définissent par une homologie de séquence génétique supérieure à 80%. Si la similitude est supérieure à 90%, des sous-types sont définis (entre 14 et 54 auxquels sont attribués une lettre a, b, c...).

L'ARN du VHC, composé de 9600 bases, possède un seul cadre de lecture ouvert, codant pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés (figure 1). Il comprend trois régions distinctes de 5' en 3' : la région 5' non codante (5' NTR), le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante (3' NTR). La traduction du grand cadre de lecture ouvert dans les cellules infectées a pour résultat la synthèse d'une polyprotéine précurseur unique. Cette polyprotéine est ensuite clivée, grâce à l'action de protéases virales répliquant et la production du virus. Parmi les protéines non structurales, on distingue : la protéase NS2, la sérine protéase NS3, la protéine NS4A, cofacteur de l'activité de la NS3, la protéine régulatrice NS5A et l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B.

(NS2 et NS3) et cellulaires, donnant naissance à au moins 10 protéines virales : les protéines structurales (protéine de capsidie C et glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2), les protéines non structurales (NS) et la protéine p7 dont on ne sait s'il s'agit d'une protéine structurale ou non structurale, qui joue un rôle dans la répliquant et la production du virus.

Parmi les protéines non structurales, on distingue : la protéase NS2, la sérine protéase NS3, la protéine NS4A, cofacteur de l'activité de la NS3, la protéine régulatrice NS5A et l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B.

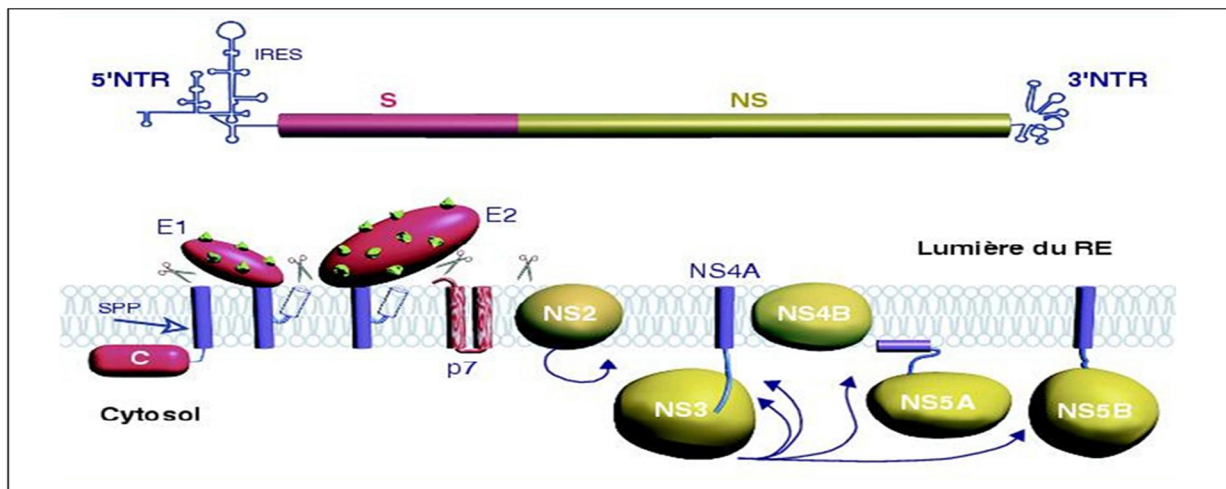


Figure n°2. Organisation du génome du VHC (en haut) et maturation de la polyprotéine (en bas)

Le VHC circule sous diverses formes chez un hôte infecté : libre ou associée à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) ; les VLDL constituant la fraction infectieuse majeure du virus.

Les hépatocytes sont la principale cible du virus, mais il est également capable d'infecter les lymphocytes B et les cellules dendritiques circulantes. Le VHC est présent principalement dans le sang, mais le génome du VHC est également retrouvé en faible quantité dans d'autres liquides biologiques : salive, sperme, liquide céphalo-rachidien ou encore liquide d'ascite.

Malgré l'absence d'intégration du VHC dans la cellule infectée, certaines protéines virales pourraient être impliquées dans l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire (protéines C et NS5A ou protéase NS3), il reste à identifier les variants VHC en cause.

3.2. Cycle viral :

La production virale est autour de 7×10^{10} par jour, la demi-vie du VHC de 0,7 jour, soit un taux de renouvellement des particules virales de 3×10^{10} par jour. Avec un taux important de mutations, ce sont autant de variants viraux qui sont produits chaque jour et qui témoignent d'une grande diversité du VHC chez chaque personne infectée.

3.3 Inclusion du VHC dans la cellule:

Le VHC se lie aux récepteurs de surface de la cellule-cible grâce à ses glycoprotéines d'enveloppe. Après formation du complexe virus-récepteurs, la particule virale pénètre la cellule par endocytose. Le génome viral est libéré après passage par des compartiments acides de type endosomes. Il est ensuite relargué dans le cytoplasme.

3.4 Synthèse protéique :

L'étape de traduction de l'ARN présent dans le cytoplasme par des ribosomes cellulaires donne naissance à une polyprotéine, précurseur viral unique.

Le clivage de la polyprotéine unique est assuré par au moins trois protéases :

- une peptidase cellulaire qui clive les protéines structurales ;
- deux protéases virales: la protéase NS2 avec la partie N-terminale de la NS3 assure un auto-clivage entre NS2 et NS3 puis, la protéase NS3 avec son cofacteur la protéine NS4A assure le clivage des autres régions non structurales (NS4B, NS5A, NS5B).

3.5 Réplication :

La protéase NS3 comporte également une activité hélicase qui joue un rôle dans le déroulement de l'ARN génomique avant la réplication.

La réplication du virus nécessite la formation d'un complexe de réplication composé par l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B et d'autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B et NS5A).

L'ARN polymérase synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome. Ce dernier sert ensuite de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. La protéine NS5B comme toutes les ARN polymérases ne possède pas de capacité correctrice lors de la synthèse de nouveaux brins d'ARN et est à l'origine de la production de nombreux variants du VHC.

En revanche, la polymérase NS5B ne possède pas l'activité reverse transcriptase connue pour le VIH et le VHB. Il n'y a donc pas de synthèse d'ADN viral et ainsi, pas d'intégration dans le génome de la cellule. La protéine NS5A possède un rôle dans la régulation de la

réplication virale qui n'est pas encore complètement élucidé. La cyclophiline A (protéine de l'hôte) possède une activité isomérase et aide au repliement des protéines virales.

3.6 Assemblage :

La dernière étape consiste à entourer l'ARN grâce à la formation de la capsidie par la polymérisation des protéines core C. L'ARN encapsidé va ensuite bourgeonner dans le réticulum endoplasmique pour obtenir son enveloppe. Les particules virales sont excrétées par exocytose.

4. Cibles thérapeutiques

Il existe deux principales classes d'antiviraux anti-VHC : les antiviraux ciblant l'hôte et les antiviraux d'action directe (AAD) sur le virus (10). Des substances actives ciblant des protéines de l'hôte sont également à l'étude (inhibiteurs de la cyclophiline).

4.1 Les antiviraux ciblant l'hôte et le virus

Ils ont été les premiers utilisés, avec les interférons alpha indiqués dès 1991 pour le traitement de l'hépatite C chronique.

L'interféron (INF) est une glycoprotéine de la famille des cytokines qui possède à la fois une activité antivirale, immuno-modulatrice et antiproliférative. Ce sont des molécules synthétisées de façon endogène par les cellules immunitaires en réponse à une infection virale.

La ribavirine, analogue nucléosidique de la guanosine, présente une activité antivirale sur de nombreux virus. Son mode d'action reste en partie non élucidé mais plusieurs mécanismes semblent impliqués avec une action double à la fois directe sur le virus (AAD) et indirecte sur l'hôte. La ribavirine inhibe la réplication de l'ARN viral par inhibition de l'ARN polymérase NS5B.

4.2. Les antiviraux d'action directe sur le virus

Ils se distinguent par leur cible virale et actuellement trois classes sont principalement développées :

- les inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A ;
- les inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B ;
- les inhibiteurs de la protéase NS5A.

Inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A La protéase NS3 possède une activité ARN hélicase. Elle est rendue fonctionnelle par son association au cofacteur NS4A. Elle assure le clivage des autres protéines non structurales (NS4B, NS5A et NS5B). Les inhibiteurs de ces protéases NS3/NS4A de 1ère génération de 1ère vague sont le bocéprévir et le télaprévir. Ces derniers sont très efficaces sur le génotype 1. Par contre, ils sont inefficaces sur le génotype 3. En effet, ces molécules ont une haute spécificité vis-à-vis de la séquence en acides aminés de la dumas-00905808, version 1 - 18 Noprotéase NS3 de génotype 1. Cette séquence est différente d'un génotype à l'autre, expliquant l'inefficacité de ces molécules sur les autres génotypes. D'autres molécules (1ère génération de 2ème vague et 2ème génération) sont en cours d'étude avec de possibles activités pangénotypiques .

Les inhibiteurs de 1ère génération de 2ème vague de la protéase NS3/NS4A possèdent une activité antivirale comparable à celle du télaprévir et du bocéprévir, restreinte au génotype 1 : le siméprévir, le faldaprévir, l'asunaprévir et ABT450/r sont en étude phase III. Ils possèdent une faible barrière génétique à la résistance. Ils doivent être utilisés en association à des substances d'autres classes thérapeutiques.

Le MK-5172 appartient à la nouvelle classe des inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A dits de 2ème génération. Il possède une activité pangénotypique.

4.3. Inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B

L'ARN polymérase ARN dépendante NS5B assure la réplication virale. Les inhibiteurs de cette polymérase interfèrent dans la réplication du VHC. Il existe deux mécanismes différents : les inhibiteurs nucléos(t)idiques et les inhibiteurs non-nucléos(t)idiques. Leur activité est équivalente sur tous les génotypes. Ils possèdent une haute barrière génétique à la résistance.

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques agissent par inhibition compétitive au niveau du site actif de l'enzyme :

ils miment le substrat naturel de la polymérase. Après trois étapes successives d'activation métabolique (triphosphorylation), ils sont incorporés à l'ARN viral en cours de synthèse, ce qui interrompt la réplication en empêchant l'incorporation de nouvelles bases. Comme le site actif de l'enzyme est bien conservé, ces molécules peuvent avoir une efficacité similaire sur tous les génotypes. Les inhibiteurs non-nucléos(t)idiques agissent par inhibition

compétitive : ils se lient à des sites distants du site actif et provoquent un changement de conformation de la polymérase, la rendant inefficace.

Le sofosbuvir (GS-7977) est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B avec une activité pangénotypique. c. Inhibiteurs NS5A

La protéine NS5A est une importante protéine virale dont la fonction reste énigmatique. Le daclatasvir (BMS-790052) a un impact sur la réplication virale avec une activité pangénotypique.

Ainsi, de nombreuses molécules (une cinquantaine) sont actuellement testées contre le VHC, à des stades de développement différents . Leurs buts sont une meilleure efficacité, une durée de traitement plus courte, une facilité d'administration (prise orale), une amélioration de la tolérance et de l'adhérence du patient.

5. LES TRAITEMENTS

5. 1 Les traitements avec interféron :

Une étude, menée par Ferenci et al, a inclus des patients naïfs de génotype 1. L'association faldaprévir, interféron pégylé et ribavirine pendant 24 semaines permettaient d'obtenir un taux de RVS de 80% (15). La tolérance était bonne.

Une étude similaire (chez des patients naïfs de génotype 1) a étudié le siméprévir associé avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 24 semaines. Le taux de RVS était de 80% avec une bonne tolérance également .

Dore et al ont étudié l'association daclatasvir, interféron pégylé et ribavirine chez des patients naïfs de génotype 2 ou 3, pendant une durée de 12 à 16 semaines, prolongée à 24 semaines en l'absence de RVR. Les taux de RVS étaient de l'ordre de 85% pour les génotypes 2 (versus 59% pour le groupe contrôle :

bithérapie pégylée pendant 24 semaines) et de 70% pour les génotypes 3 versus 59%. Peu de patients cirrhotiques étaient inclus.

En cas d'association du sofosbuvir avec une bithérapie pégylée standard pendant 12 semaines, chez des patients naïfs de génotype 1, les taux de RVS étaient de 80 à 90% (16–19). Il n'y avait pas d'effets indésirables supplémentaires liés à l'ajout du sofosbuvir.

Lawitz et al ont étudié la combinaison sofosbuvir, interféron pégylé et ribavirine pendant 12 semaines chez des patients naïfs de génotypes 1, 4,5 et 6 (15). Les taux de RVS

étaient de 92% chez les non cirrhotiques et de 80% chez les cirrhotiques. Il y avait peu d'effets indésirables.

5. 2 Les traitements sans interféron :

Chez des patients de génotype 2/3, naïfs de traitement antérieur, le taux de RVS était de 100% avec la combinaison de sofosbuvir et ribavirine seule pendant 12 semaines de traitement.

Une autre étude a inclus des patients de génotype 2 ou 3 chez lesquels l'interféron n'était pas envisageable ou qui étaient en échec d'un traitement à base d'interféron (sofosbuvir et ribavirine seule). Les taux de RVS étaient respectivement de 78% (12 semaines de traitement) et de 73% (16 semaines de traitement).

Une autre étude a inclus des patients naïfs de génotype 1 : l'association de faldaprévir, déléobuvir et ribavirine pour une durée de 28 semaines permettaient d'obtenir un taux de guérison de 69%.

Une association orale par daclatasvir, sofosbuvir avec ou sans ribavirine a été testée pendant 24 semaines chez des patients non cirrhotiques, infectés par un génotype 1 et en échec de traitement par une trithérapie avec télaprévir ou bocéprévir. Les taux de RVS étaient, respectivement avec et sans ribavirine, de 100 et 95%.

Ces résultats sont très encourageants. Les nouvelles molécules offrent des possibilités très prometteuses : des durées courtes de traitement, une facilité de prise (orale), des effets secondaires moindres, pour une meilleure efficacité : de l'ordre de 90 à 100%. De multiples combinaisons sont en cours d'étude. Des traitements vont s'ouvrir aux patients jusqu'à présent sans possibilité de traitement.

CONCLUSION

Conclusion

Le diagnostic d'hépatite aiguë A, ou B ou C est facile devant un tableau typique d'hépatite ou lorsqu'un facteur de risque est retrouvé.

Le diagnostic est en général plus difficile car la plupart des cas d'hépatites aiguës virales sont peu symptomatiques ou asymptomatiques. Le diagnostic est rapidement fait grâce aux sérologies virales simples.

L'hépatite aiguë A pose essentiellement le problème de formes prolongées ou exceptionnellement fulminantes.

Les hépatites aiguës B ou C posent essentiellement le problème d'une évolution possible vers la chronicité (hépatite B : 10%, mais surtout pour l'hépatite C: 80%), justifiant un avis spécialisé pour discuter d'un traitement anti-viral précoce.

Dans le cas d'une hépatite aiguë B, il est indispensable de rechercher l'antigène HBs chez les membres de la famille, en particulier chez le conjoint.

En cas de négativité de l'antigène HBs, il convient de mettre en route une vaccination de tous les membres de la famille associée à l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs.

Dans le cas de l'hépatite aiguë C, il n'y a pas de prophylaxie (pas de vaccin ni d'immunoglobulines spécifiques). Il convient de conseiller des rapports sexuels protégés car, au cours de l'hépatite aiguë, une forte virémie peut favoriser la transmission sexuelle.

REFERENCES

- Traitement de l'hépatite c en 2011-2013 : les résultats dans la « vraie vie » a l'heure de la trithérapie. Marie FEILLANT.UNIVERSITE DE BREST.2013
 - Virus de l'hépatite a (VHA). services de santé au travail des CHU de Angers (Dr Ripault), Bordeaux (Dr Buisson Valles).2008
 - Évaluation de la pratique préventive de l'hépatite A chez les groupes à risque : patients porteurs d'une maladie chronique du foie, homosexuels masculins et usagers de drogues intraveineuses en médecine générale, ABRAVANEL Lise . Thèse : Médecine : Reims .2007
 - L'hépatite B demeure un problème de santé publique en France. Service d'hépatologie médicale, Hôpital Cochin-Port-Royal.2010
 - La fibrose hépatique, conséquence de l'hépatite COriginal Research Article
Actualités Pharmaceutiques, Volume 49, 2010
 - Wikipédia a encyclopédia livre http://pt.wikipedia.org/wiki/Hepatite_A(consulté en septembre.14)
 - hépatologie gastro-enterologie chirurgie digestive .2014 LEFEVRE ,ZEITOUN. Edition ECN.
 - Hépatite chronique B.Guide affection de longue durée.HAS 2006.
 - Hépatite chronique C.Guide affection de longue durée.HAS 2006.
 - Hépatites virales(consulté en septembre 2014). <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/hepatites-virales>.
 - Hépatite c (consulté en septembre 2014) . http://pt.wikipedia.org/wiki/Hepatite_C
- 11-Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C .Mars 2011. Haute Autorité de Santé.

RESUME :

L'**hépatite** désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie. Les causes les plus connues étant les infections virales du foie (notées de A à G) et alcoolique. Mais l'hépatite peut aussi être due à certains médicaments (hépatite médicamenteuse), un trouble du système immunitaire de l'organisme (hépatite auto-immune). L'hépatite est dite aiguë (hépatite aiguë) lors du contact de l'organisme avec le virus et chronique (hépatite chronique) lorsqu'elle persiste au-delà de 6 mois après le début de l'infection. L'hépatite peut évoluer ou non vers une forme grave (fulminante), une cirrhose ou un cancer.

L'hépatite grave peut mener à la destruction du foie et, sauf transplantation hépatique, à la mort.

Hepatitis means any acute or chronic liver inflammation. The best known are the viral infections of the liver (graded A to G) and alcohol causes. But may also be due to hepatitis medications (drug-induced hepatitis), a disorder of the immune system of the body (autoimmune hepatitis). Hepatitis is called acute (acute hepatitis) upon contact of the body with the virus and chronic (chronic hepatitis) when it persists beyond six months after the start of infection. Hepatitis can evolve or not to severe disease (fulminant), cirrhosis or cancer. Severe hepatitis can lead to liver destruction and, except liver transplantation, and death.