

Les Hépatites

**D.E.S. de Virologie
CHU Besançon, année 2003-2004
Anne Gaschet
Agnès bassignot**

- maladies inflammatoires du foie associant signes cliniques et biologiques (élévation des transaminases)
- dues essentiellement à 5 virus
 - famille
 - mode de transmission
 - évolution chronique (VHB, VHC) ou non
- signes cliniques semblables ⇒ intérêt du laboratoire
- formes inapparentes + + +
- formes symptomatiques :
 - Hépatite aiguë
 - Hépatite fulminante
 - Hépatite chronique

CLASSIFICATION DES VIRUS DES HEPATITES :

Virus	Année de découverte	Taille	Acide nucléique	Enveloppe	Taxonomie
HAV	1973	27	ARN	Non	Picornavirus
HBV	1970	42	ADN	Oui	Hepadnavirus
HCV	1989	50-60	ARN	Oui	Flavivirus
HDV	1977	28-35	ARN	Oui	Viroïde
HEV	1983	32-34	ARN	Non	Calcivirus
HGV	1995	50-60	ARN	oui	Flavivirus

MODE DE TRANSMISSION DES VIRUS DES HEPATITES

Virus	Mode de transmission			
	<i>orofécale</i>	<i>parentérale</i>	<i>sexuelle</i>	<i>verticale</i>
HAV	Oui	Faible	Faible	Non
HBV	Non	Oui	Oui	Oui
HCV	Non	Oui	?	Faible
HDV	Non	Oui	?	?
HEV	Oui	Non	Non	Non ou faible
HGV	?	Oui	?	?

hépatite A

VHA

+ fréquente des hépatites aiguës diagnostiquée en France = **l'hépatite infectieuse épidémique**

1^{ère} cause infectieuse de rapatriement sanitaire lors de séjours à l'étranger

- Famille des *Picornaviridae* anciennement classé dans le genre *Entérovirus* (*Entérovirus72*)
- 1 genre propre : *Hépatovirus*, avec 1 seul sérotype \Rightarrow 1 seule souche vaccinal, souche H = génotype I
- aucune communauté antigénique avec les autres V responsables d'hépatites

• Structure

- ARN(+) monocaténaire, linéaire, de 27 nm de \varnothing
- Capside : icosaédrique, 32 capsomères (chacun composé de 4 P : VP1, 2, 3, 4)
- non enveloppé \Rightarrow Résistance physico-chimique ($>$ Aux EntéroV)
- résiste à la chaleur (1h à 60°C), à l'éther 10%, à la chlorat° habituelle des eaux de boissons \rightarrow Rôle dans le mode épidémiologique du VHA

• Multiplication

- Pas cultivable en routine
- Adapté en recherche à des \varnothing MRC5 \Rightarrow obtention du 1^{er} vaccin inactivé
- virémie de courte durée \Rightarrow entraînant O d'Ac anti-VHA protecteurs

Épidémiologie du VHA

- **réservoir** : l'homme
 - Virémie courte 2-4 s
 - excrétion dans les selles en qté ↗ 2-3 s. avant ictère (qd il existe) → qq j après
 - Incubation 30-40 j
- **transmission** directe (manuportage, péril fécal)
 - indirecte (eaux, aliments souillés : coquillages crus ou peu cuits = source de contamination ↗)

- **zone tempérée à faible endémie**

- cas sporadiques familiaux ou épidémies en collectivité, favorisés par hygiène ↘
- amélioration des conditions sanitaires dans pays développés

⇒ **prévalence des Ac très fortement ↘**

maladie de + en + fréquente chez **adultes** et potentiellement grave chez les 20- 50 ans, les sujets + âgés ayant acquis immunisation dans l'enfance par l'hygiène ↘

- pop. à risque : personnels de santé, voyageurs non immunisés partant en zones d'endémie, certains professionnels (collectivités d'enfants, industries alimentaires, égouttiers...)

- **zones tropicales et subtropicales à forte endémie**

- infection précoce = à 5 ans, 100% pop. a des Ac, après infection inapparente
- Conflits, catastrophes naturelles, inondation ⇒ épidémies

3) Pouvoir pathogène

- dépend de l'âge du sujet :
 - enfant : souvent formes inapparentes ou pseudogrippales, sans ictère ⇒ immunisation intense
 - adultes : f. ictériques d'apparition brutale + asthénie
- Complication (> chez l'adulte)
 - hépatites fulminantes rares
 - rechutes (10% des cas)
- 📖 jamais passage à la chronicité ⇒ ni cirrhose, ni hépatocarcinome

Diagnostic virologique = sérologie

- **Ig M** = \nearrow dès le début des signes \Rightarrow meilleur moyen Dg de l'infect° aiguë
 - faux - : rares
 - faux + : FR éliminés par dilution du sérum
 - persistent plusieurs mois après infect°
- **IgG** = statut immunitaire d'1 sujet à risque en vue d'1 vaccination

Prévention

- Hygiène individuelle et collective
- Prévention active = vaccin à V entier inactivé (AVAXIM[®], HAVRIX[®], + VHB : TWINRIX[®])
 - tolérance et efficacité + + +
 - 2 injection° \div de 6 mois, rappel ts les 10 ans
 - existence d'1 vaccin - dosé adapté à l'enfant de - de 15 ans
 - recommandé chez les sujets à risque

A faint, light gray background illustration of a human head and neck in profile, facing right. The illustration includes anatomical labels such as 'LARYNX', 'TRACHEA', 'ESOPHAGUS', 'STOMACH', 'LIVER', 'GALLBLADDER', 'PANCREAS', 'SPLEEN', 'LUNG', 'HEART', 'AORTA', 'VASCULAR SYSTEM', 'DIGESTIVE SYSTEM', 'RESPIRATORY SYSTEM', and 'CIRCULATORY SYSTEM'.

hépatite B

- Problème de santé publique

2 milliards de sujets infectés
350 millions de porteurs dans le monde
2 millions de décès par an
1 ère maladie virale chronique
2 ème cause mondiale de cancer

- Evolution possible vers la cirrhose, l'hépatite chronique et le carcinome hépato-cellulaire
- Famille des *Hepadnaviridae* (se réplique par transcription inverse)
- Genre *Orthohepadnavirus*

- 1837 : 1^{er} cas d'hépatite rapportée
- 1885 : hypothèse d'une hépatite à transmission parentéral
- 1947 : Mac Calluin et al. distinguent l'hépatite épidémique à transmission essentiellement orale et l'hépatite à transmission parentérale
- 1970 : la découverte du premier antigène associé au virus de l'hépatite B doit être attribuée à Blumberg qui réussit à caractériser un nouvel antigène provenant de sérums d'hémophiles transfusés et correspondant à un Australien aborigène. C'est ainsi que naquit le terme d'antigène australia maintenant désigné sous le terme d'antigène HBs.
- 1970 Dane et al. caractérisent pour la première fois la particule virale
- 1972 le système HBe lié à l'infectivité a été décrit par Magnus et Mark

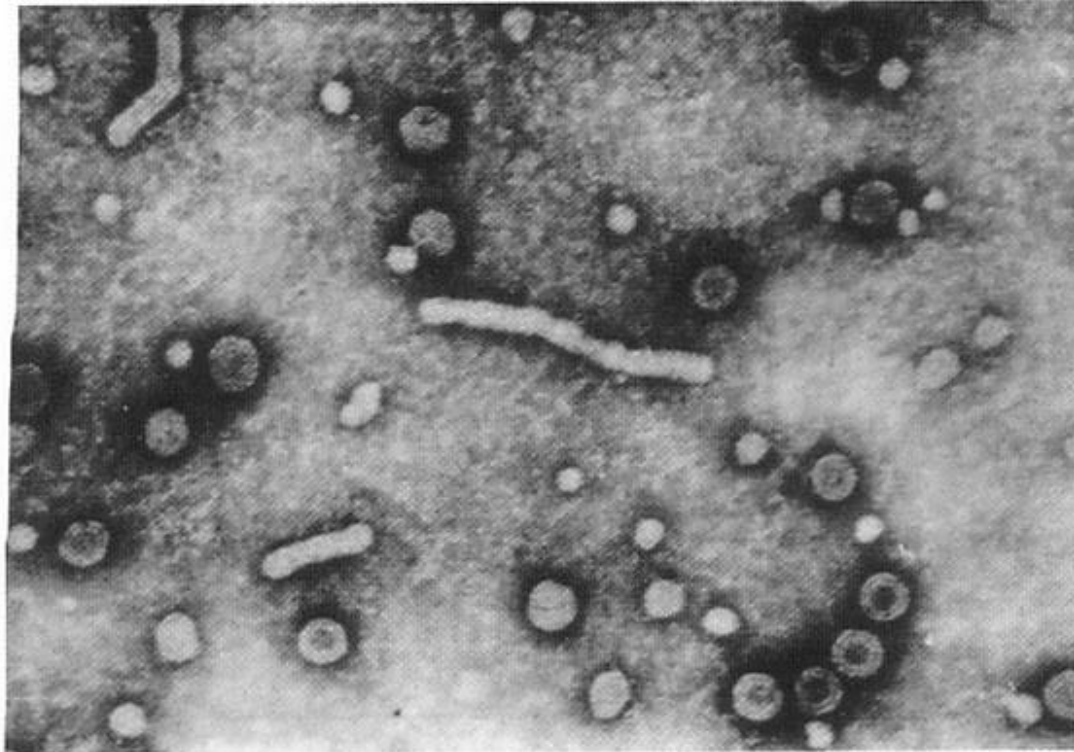
1) Caractéristiques virologiques

structure

2 types de particules Virales :

- infectieuses, sphériques de 42 nm (particules de Dane) = Virus complet
- non infectieuses = enveloppes vides sans nucléocapside de 22 nm
(qté très >)

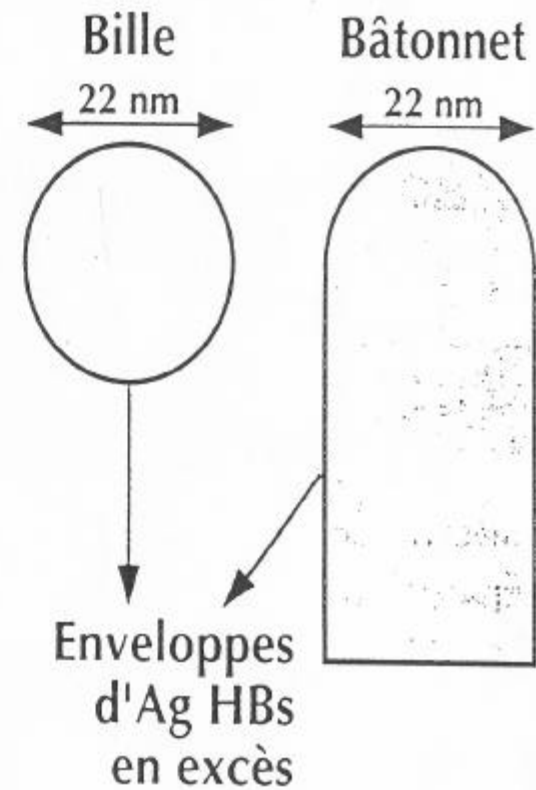
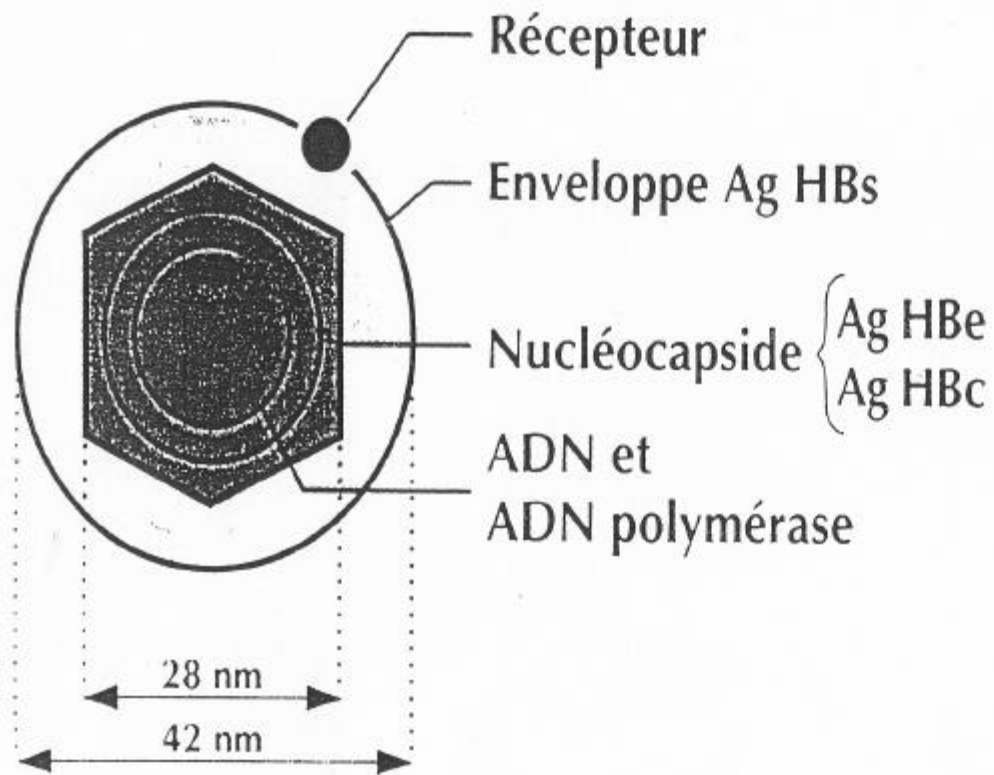
Formes sphériques et des formes filamenteuses ou tubules



21.Figure 2. Photographie en microscopie électronique des particules virales. Dans le sérum d'un patient infecté chroniquement par l'HBV, on distingue les trois formes de particules virales : virion complet, infectieux (particule de Dane), sphères et bâtonnets constitués seulement d'antigène de surface (Ag HBs), non infectieux.

PARTICULES DANS LE SANG INFECTÉ

Le virion = particule de Dane



Génome

- **ADN circulaire** partiellement double brin de 3200 nucléotides
C'est le plus petit de génomes humains

Les 2 brins circulaires ont des longueurs différentes :

- Brin long (brin L ou négatif) forme un cercle continu
- Brin court (brin S ou positif) complémentaire (50 % du brin long)

8 sous groupes de A à H (divergence de 8 % de la séquence de nucléotides)

Sous groupes A et D sont les plus fréquents dans nos régions

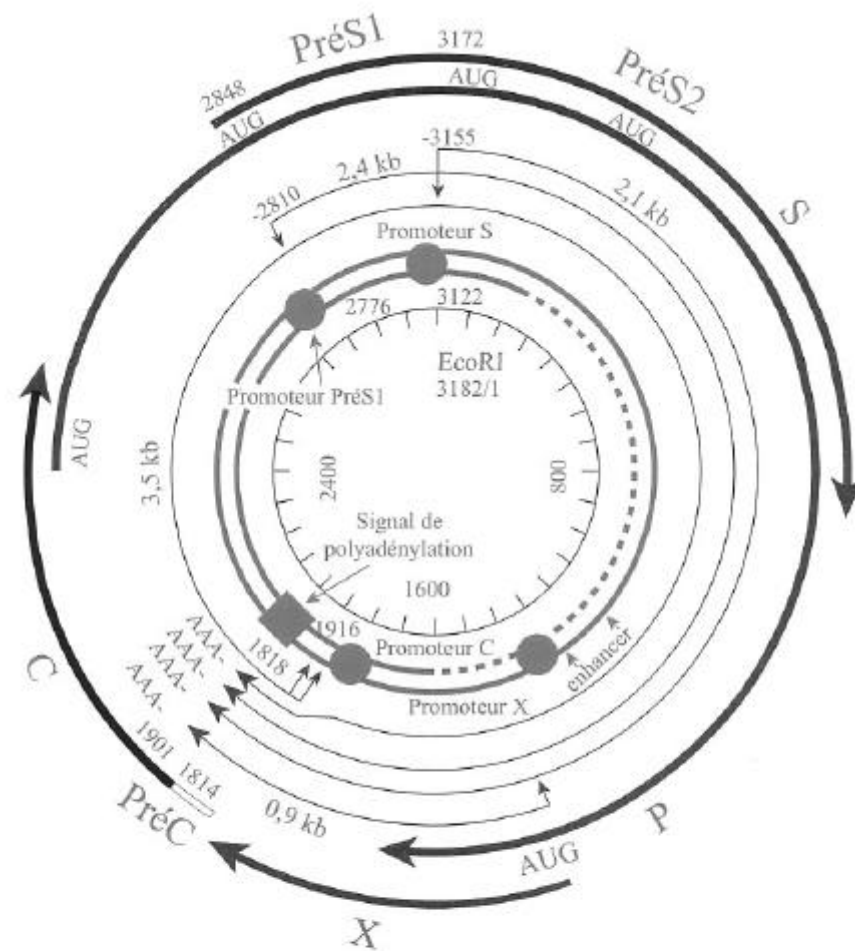
A prédominant en France + importation (**D** et **C**)

nombreux sérotypes à répartition géographiques ,

(la longueur du génome varie selon le sous type viral)

- Un déterminant antigénique spécifiques du sous-type « **a** », portés par l'antigène Hbs [déterminant commun à ts les Virus)
- Des déterminants « **d** » « **r** » « **w** » « **y** » spécifiques de sous types et associés à « **a** », liés à des mutations de la région S codant pour l'antigène Hbs

4 sous type classiques : adw, adr, ayw, ayr



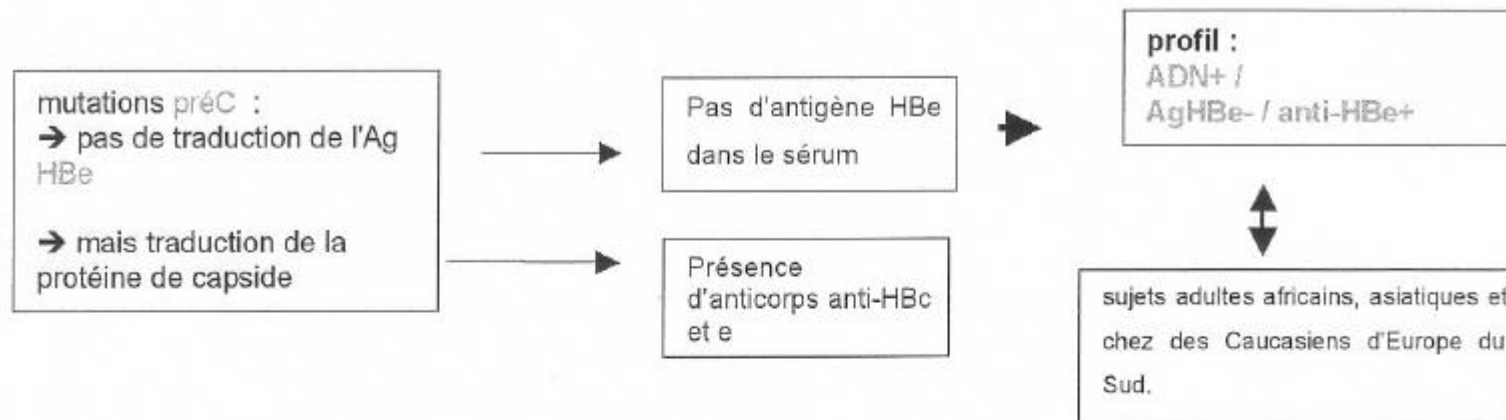
21. Figure 3. Organisation du génome de l'HBV. L'ADN est circulaire (en bleu), partiellement à double brin, avec le nucléotide 1 correspondant au site de restriction EcoRI. Il contient quatre promoteurs et des séquences de régulation (signal de polyadénylation, *enhancer*) qui commandent la synthèse de quatre transcrites (lignes noires fines) codant la nucléocapside virale (C : core, préC : précore), la polymérase (P), l'enveloppe (préS1, préS2, S) et la protéine transactivatrice (X), dont les cadres de lecture sont représentés à la partie externe de la figure. (D'après Marcellin, in "Les virus transmissibles par le sang", John Libbey Eurotext, 1996)

4 gènes principaux :

- gène préS/S : code les 3 **Protéines d' enveloppe** toutes porteuses de l'Ag HBs
- gène préC/C :
 - le gène pré C code pour une **protéine signal** (protéine préC) qui facilite la sécrétion de l'Ag HBe dans le sérum
Cette séquence signal nécessaire à l'insertion, et à la maturation dans les Mb du RE d'1 Protéine portant les déterminants de l'Ag Hbe (soluble dans le plasma)
 - La lecture du gène C donne une **protéine structurale** : Protéine de capsid C, s'assemblant pour former la capsid, portant l'Ag HBc (non soluble)
- gène P : code l' **ADN polymérase Viral** (synthèse d'un nouvel ADN à partir de l'ADN pré génomique)
- gène X : code un polypeptide X
(transactivatrice sur des promoteurs de l'ADN du V et du génome Φ^r \Rightarrow rôle dans l'oncogénicité)

Produits des gènes et leur détection dans le sérum :

Gènes		Protéines	Poids	Détection des Ag	Anticorps
C	C Pré C/C	- Structure (capside) - non structurale - Structure (capside)	P22 P25 P17 (P15-18)	Non Non Ag Hbe	Anti-HBc Non Anti-Hbe
S	S/pré S2/pré S1 S/pré S2 S	- Protéine L - Protéine M - Protéine S	P39/GP42 GP33/GP36 P24/GP27	Ag HB préS1 Ag HB préS2 Ag HBs	Anti-préS1 anti-préS2 anti-HBs
P	Pol	- Polymérase	P90	Activité P	Anti-pol
X	X	- Transactivation	P17	non	Anti-HBx



L'antigène Hbe :

- Marqueur de la réplication du VHB
- Protéine sécrétée → marqueur indirect de la réplication
- Moins immunogène que l'Ag HBc → pas de titre élevé en Ac
- Marqueur de réplication par défaut (son absence ne signifie pas absence de réplication)
- Corrélation entre Ag Hbe et virions (ADN) fonction de l'âge, de l'origine ethnique et de l'origine géographique :
 - ⇒ Bonne corrélation chez les sujets d'Amérique et d'Europe du Nord
 - ⇒ Mauvaise corrélation chez les sujets africains, asiatiques et d'Europe du sud
 - Mutations ponctuelles introduisant un codon stop dans le gène préC empêchant l'excrétion de l'antigène Hbe → profil sérologique : Ag Hbe -/Ac Hbe+/ADN +(quasi-espèce)

✓ **Capside (core)** Icosaédrique

✓ **V enveloppé**

✓ **Variabilité génétique : génome est relativement stable ...**

⇒ variabilité épidémiologique

⇒ R aux antiviraux

• **polymérase Virale (type RT) ➔ taux de mutatioⁿ > ADN «classique»**

• **mutation dans des régions précises du génome par facteurs :**

- TTT antiviraux : mutation sur gène polymérase Virale

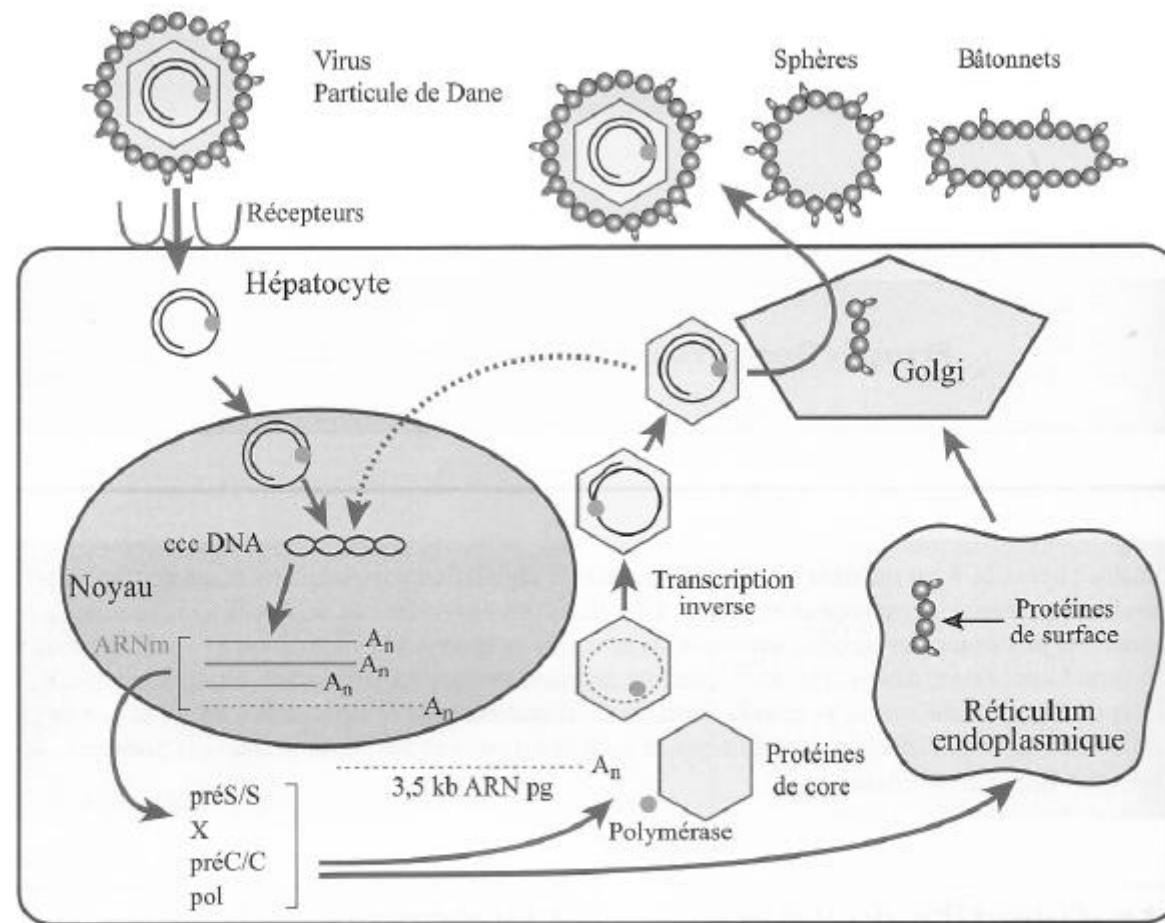
- Vaccination : mutation sur gène S

- Patients transplantés pour cirrhose traités par Ig spécifiques : mutation sur gène S

- Pression immunitaire : mutation sur gène pré-C : mutants *précoces* ⇒ Ø Ag Hbe, mais pas de modification de la capacité répliquative (pourrait moduler la réponse immunitaire contre VHB : évolution + sévère de la maladie et mauvaise réponse à l'IFN)

b) Cycle de multiplication

- Pas cultivable
- Tropisme essentiellement hépatique, localisation possible dans types Φ^r (ex : Φ mononuclées sanguines, rein, MO...) mais formes répliquatives rares
- des autres V à ADN infectants l'H \Rightarrow intermédiaire de répliquat° (ARN Prégénomique)
- fixation sur 1 Récepteur Φ^r non identifié, pénétration, décapsidat° et entrée du génome dans le noyau \Rightarrow brin court(+) complété : **ADN circulaire superenroulé**
- Transcription dans le noyau à partir du brin (-) d'1 ARNm prégénomique, et des ARNm subgénomiques traduits en P de capsidite, d'enveloppe, P et X \Rightarrow encapsidat° de l'ARN prégénomique ds le **cytoplasme**
- puis product° par activité RT d'1 brin (-), matrice pr la Φ partielle du brin (+) et dégradat° de l'ARN prégénomique par activité ARNaseH
- acquisit° de l'enveloppe au niveau du RE, et sortie de la Φ par bourgeonnement
- cccDNA (covalently closed circular DNA) = **ADN circulaire superenroulé** = forme transcriptionnelle, très stable, persistant sous forme d'épisomes au sein des hépatocytes \Rightarrow explique :
 - en partie la détection du génome V après \searrow de l'Ag HBs sérique
 - le portage chronique et les δ de réactivat°



21. Figure 1. Cycle répliatif de l'HBV. L'attachement sur l'hépatocyte se fait par les protéines d'enveloppe, HBs, préS2 et/ou préS1. L'ADN viral est complété par la polymérase virale associée au virion en ADN bicaténaire, circulaire, sur-enroulé (*supercoiled*), qui apparaît dans le noyau. C'est le cccDNA (*covalently closed circular DNA*). Il est transcrit en ARN messagers et en ARN pré-génomique (pg). Ce dernier est incorporé dans les nouvelles capsides où la polymérase virale, fonctionnant comme transcriptase inverse, le rétrotranscrit en ADN génomique. Les protéines d'enveloppe produites en grand excès s'assemblent dans le sérum en particules sous forme de sphères et de bâtonnets, à côté des virions entiers ou particules de Dane, qui sont les seules particules infectieuses, très minoritaires.

2) épidémiologie

Concentration élevée du virus dans le **sang** des sujets VHB+ aiguë ou chronique

+ **sperme** et sécrétions génitales, lait, urines, larmes

⇒ transmission par :

- **exposition au sang** : 1^{er} mode

- Voie parentérale (AES, toxicomanie, tatouage, piercing)
- transmission horizontale par plaie

Rq : risque quasi nulle par transfusion dans pays avec sécurité transfusionnelle

piqûre : risque 20-30% selon condition d'exposition et charge Virale ($10^* > \text{VHC}$ et $100^* > \text{VIH}$),
toxicomanie ~ ¼ des cas d'hépatites B en Occident

- **rapports sexuels** (2^{ème} mode de transmission dans pays riches)

- **Verticale ou materno-foétale**

- mode ↗ dans pays à forte endémie, ↘ ds pays riches (vaccinat°, séroprophylaxie)
- *per partum* (+++) à partir du sang maternel contaminé, chez † porteuses chroniques
- risque ↗ avec signes de répliation (90-100% si Ag HBe et/ou ADN, contre 10-20% si Ø)

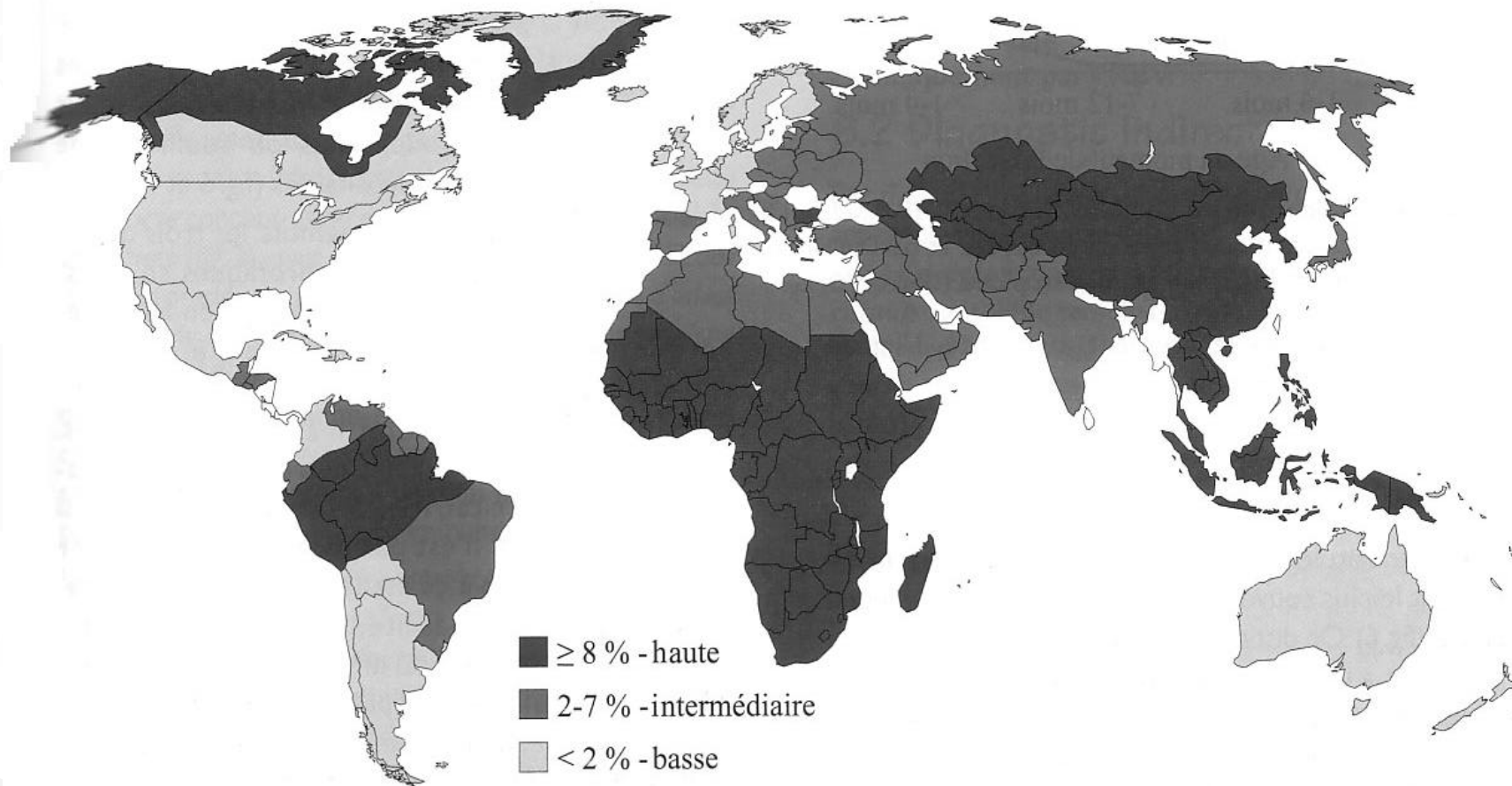
origine non expliquée = $\frac{1}{3}$ des infections dans pays riches

✓ Diffusion mondiale : 300 millions de porteurs chroniques estimés

- région à forte prévalence de l'Ag HBs : 5 à 10% pop. (Afrique, Asie du SE)
 - région à prévalence intermédiaire : 2 à 5% pop. (Italie, Afrique du N, Espagne du S, Grèce, Japon)
 - région à prévalence faible : 0,5 à 2 % pop. (Europe du Nord et USA)
- ⇒ France = région à prévalence intermédiaire et faible (100 000 porteurs chroniques estimés)

21. Tableau I. Modalités de transmission de l'HBV.

Verticale	Horizontale
Mère-enfant	Enfant-enfant Famille Personnes à personnes
Parentérale	Sexuelle
Transfusion Produits dérivés du sang Activité professionnelle Soins sans matériel à usage unique Toxicomanie Tatouage, <i>piercing</i>	Homosexuelle Hétérosexuelle



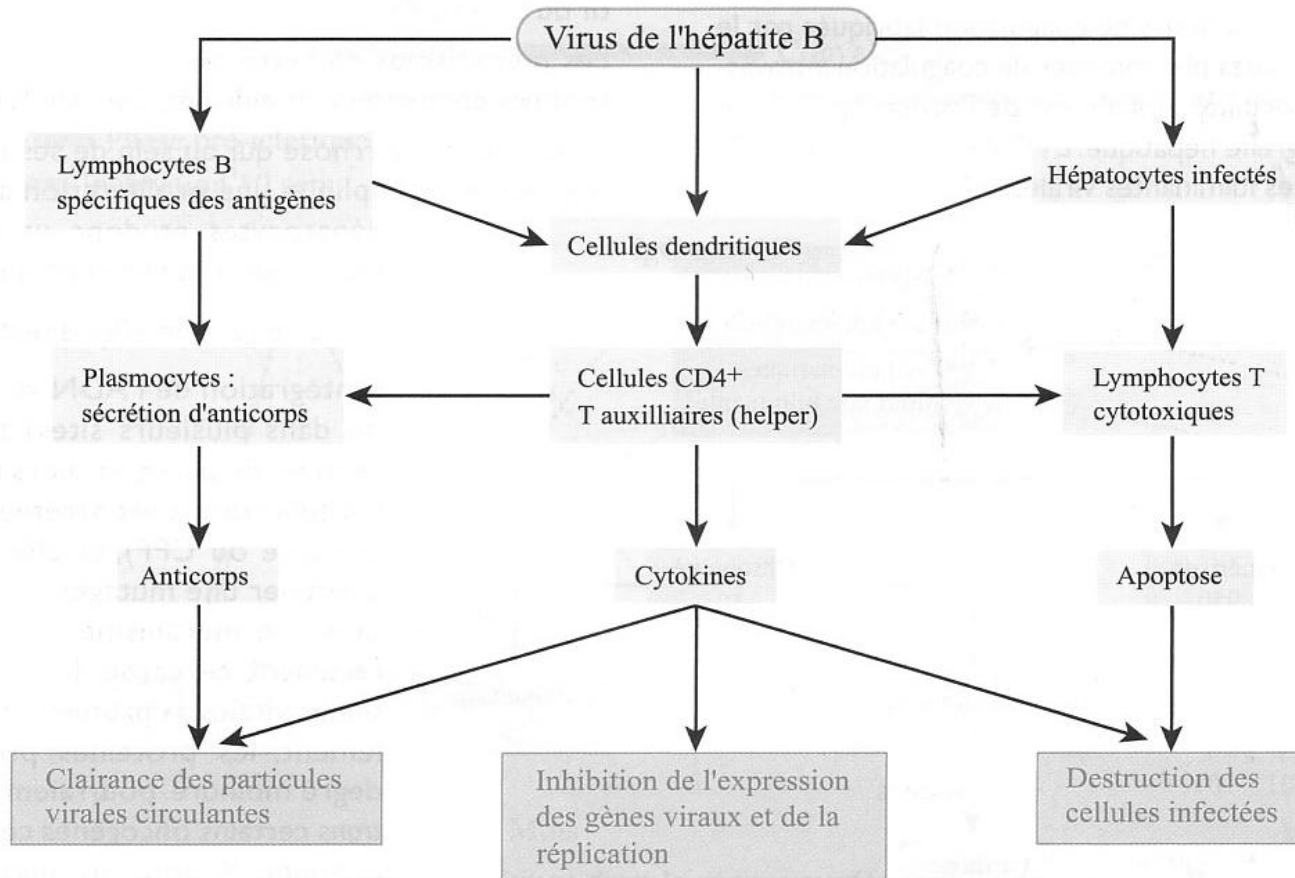
21. Figure 4. Répartition mondiale du virus de l'Hépatite B. Les différentes couleurs indiquent les prévalences variables selon les régions (D'après l'OMS).

3) pouvoir pathogène

- Virus peu cytolytique \Rightarrow expression clinique et gravité de l'infection découlent de l'intensité du conflit **Virus-défenses immunitaires**
 - \Rightarrow 2 mécanismes : LT détruisent Φ malades, LB neutralisent les Virus circulants via O d'Ac spécifiques neutralisants
 - H aiguë : réponse immunitaire intense : élimination Virale complète
 - H chronique : réponse immunitaire + faible
 - H fulminante : réponse Φ^r excessive et humorale toxique

Hépatite aiguë

- Incubation \nearrow et virémie transitoire mais longue (4 à 8 s. si hépatite résolutive)
- \pm marquée par manifestation pseudo-grippales et dans $\frac{1}{2}$ des cas par troubles digestifs
- O d'état = symptomatique (20-30% des cas) : traduit l'inflammation aiguë du foie (hépatite cytolytique aiguë) : ictère d'intensité variable qui \searrow en 2 à 6 s., oligurie, urines foncées, selles n^{ales} ou décolorées, \pm prurit,
 - \nearrow marquée des transaminases sériques (10 à 30 N)
- Symptomatologie dépend de l'âge du sujet : le + souvent asymptomatique chez le jeune enfant
- Évolution vers l'H fulminante, la chronicité ou **guérison**

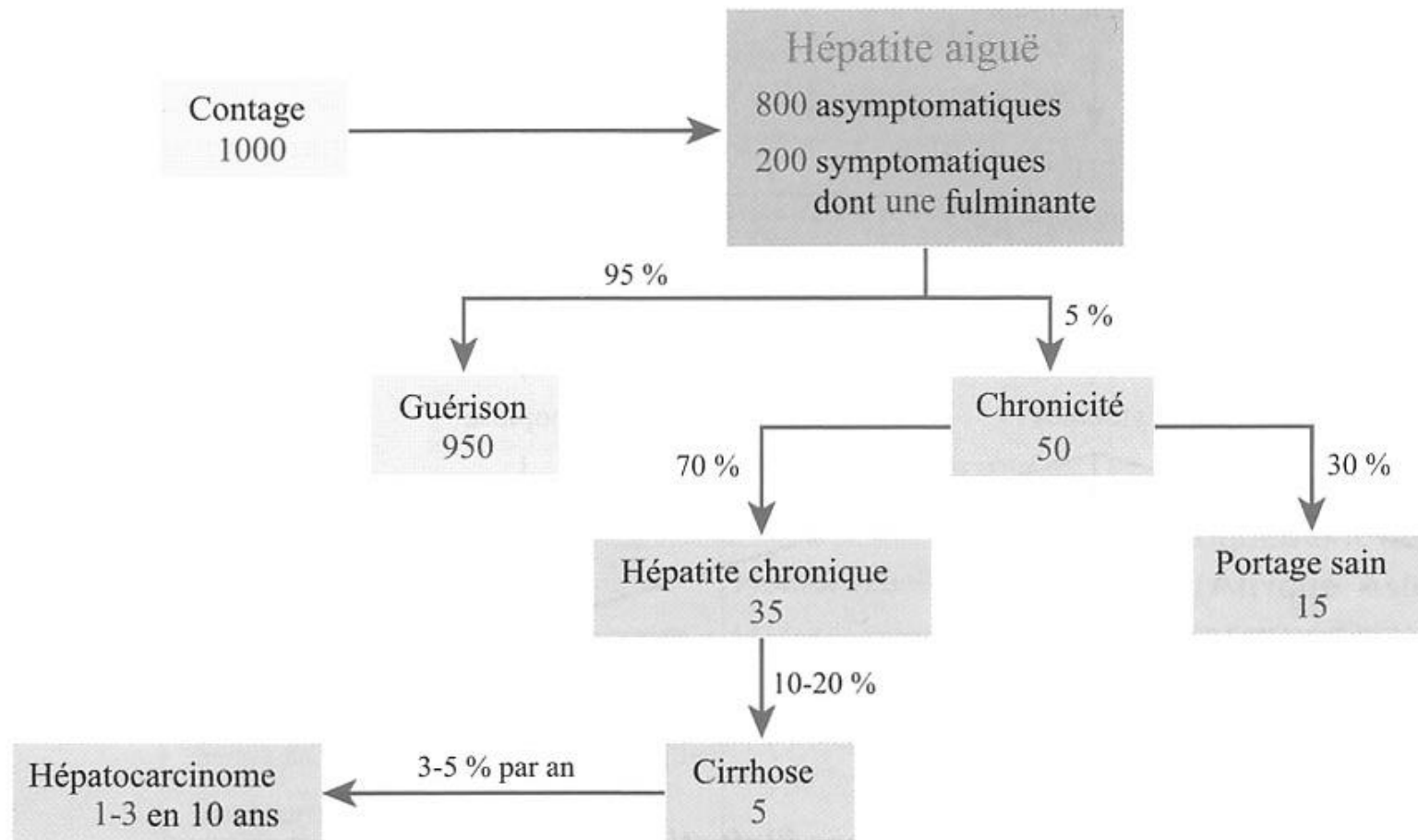


21. **Figure 5. Schéma hypothétique des phénomènes immunologiques dans l'infection à HBV.** L'éradication dépend de la coordination et de l'efficacité des réponses humorales et cellulaires.

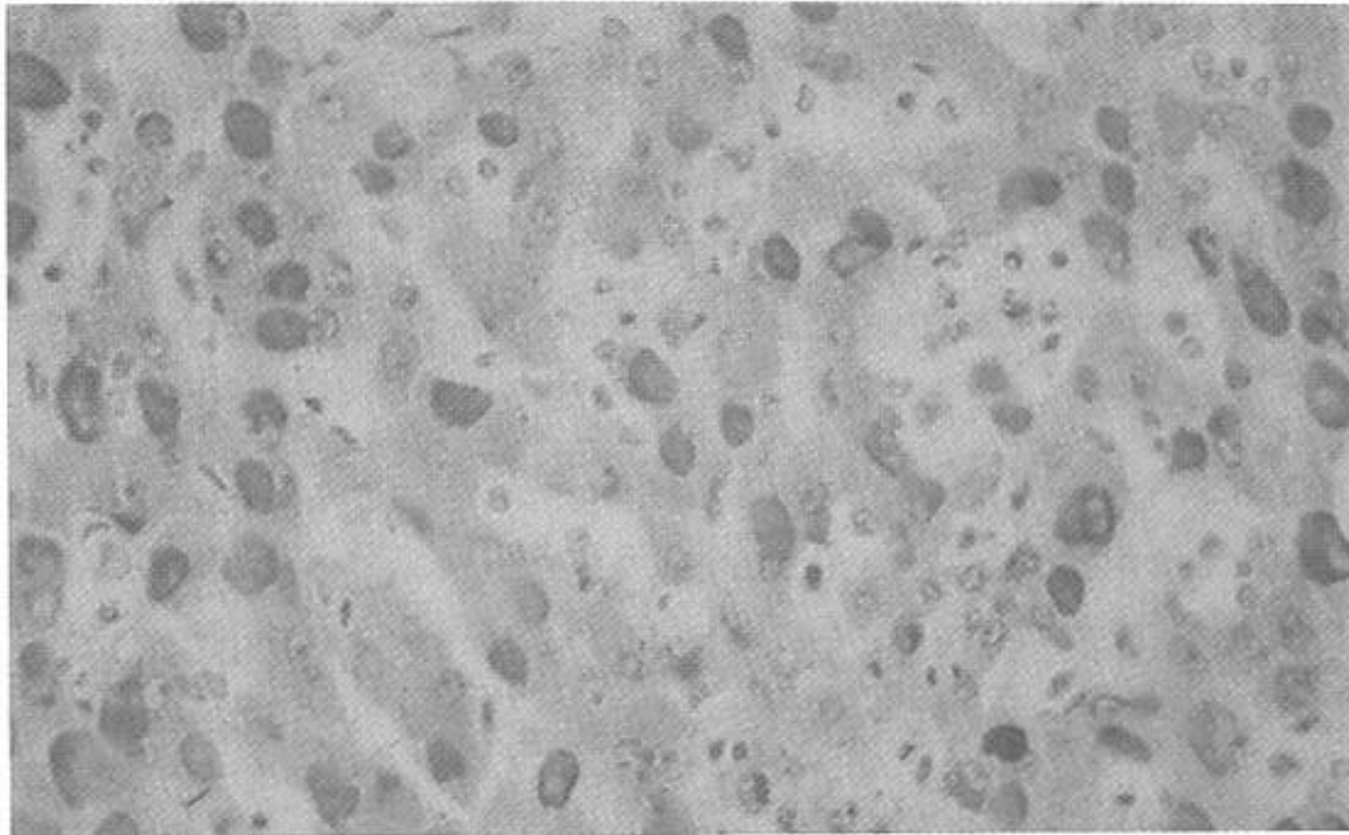
Complications

- ✓ **hépatites fulminantes** = IHC grave (0,1% des cas)
 - nécrose hépatique massive (CIVD, encéphalopathie) ⇒ mortalité : 80% sans greffe hépatique
 - VHB à l'origine de 70% des hépatites fulminantes Virales

- ✓ **Hépatite chronique** = persistance des anomalies cliniques, biochimiques Et du Virus (Ag HBs), **6 mois** après début de l'hépatite aiguë
 - dépend de l'âge et Statut Immunitaire du patient
 - 5-10% chez immuno+, très > chez les NNés (90%), les ID-, sujets Débilités
 - après qq mois, évolution :
 - ¾ en hépatites chroniques persistantes
 - ¼ en hépatites chroniques actives avec destruct° massive des ϕ ⇒ ϕ remplacées alors par tissu cicatriciel ⇒ **cirrhose** (ascite, ictère, hémorragie digestive)
⇒ évolut° ± tardivement vers l'IHC et †
+ à long terme Carcinome hépato- ϕ (CHC) possible
 - CHC : tumeur la + fréquente ds le monde (80% des CHC, ds pays de forte endémie ont marqueurs d'infect° par le VHB)



21. Figure 7. Histoire naturelle de l'infection par l'HBV chez l'adulte immunocompétent.



21. Figure 8. Détection par immuno-histochimie de l'Ag HBs sur une coupe de foie d'un patient infecté chroniquement par l'HBV.

4) diagnostic

V ne s'isolant pas en culture \Rightarrow dg de certitude = détect° de marqueurs spécifiques de l'infect° au VHB recherchés dans le foie ou le sérum :
marqueurs virologiques directs (Ag V ou génome) et indirects (Ac)

- **Système Ag HBs-Ac antiHBs**

- Ag HBs dans le sérum = définit le portage du Virus
- 1^{er} Ag à apparaître et détectable durant 4 à 6 s.
- disparit° = évolut° favorable, mais persistance (> 6 mois) = évolut° vers la chronicité
- Ac antiHBs : apparition qd élimination de l'Ag HBs = évolut° favorable
présent chez sujet vacciné = témoin immunisat°

- **Système Ag HBc-Ac antiHBc**

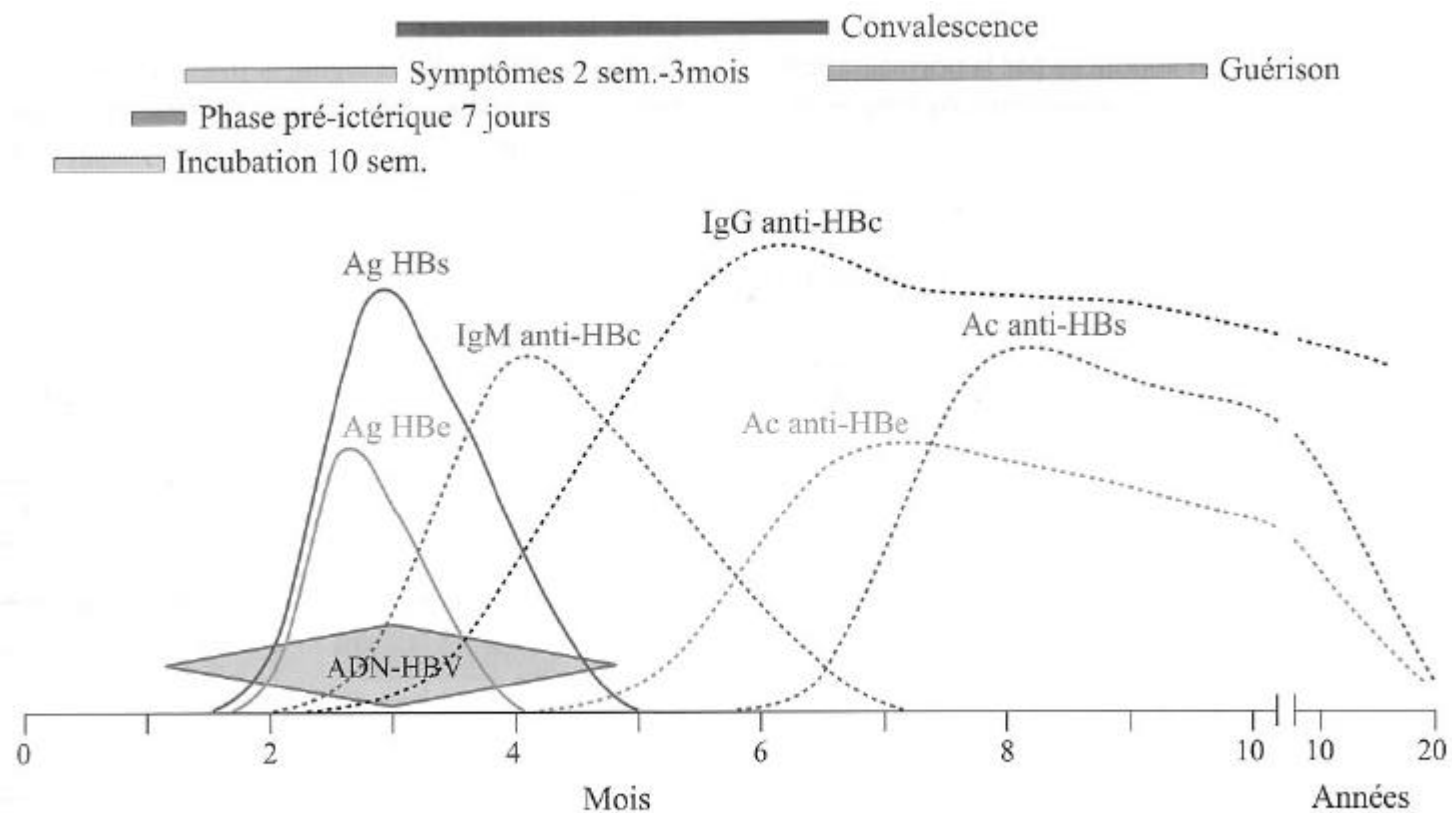
- Ag HBc : non soluble \Rightarrow recherche sur biopsie hépatique
- Ac antiHBc : 1^{er} à apparaître
- IgM = infect° récente, chronique ou réactivat°
- IgG = marqueur de l'infect° ancienne

- **Système Ag HBe-Ac antiHBe**

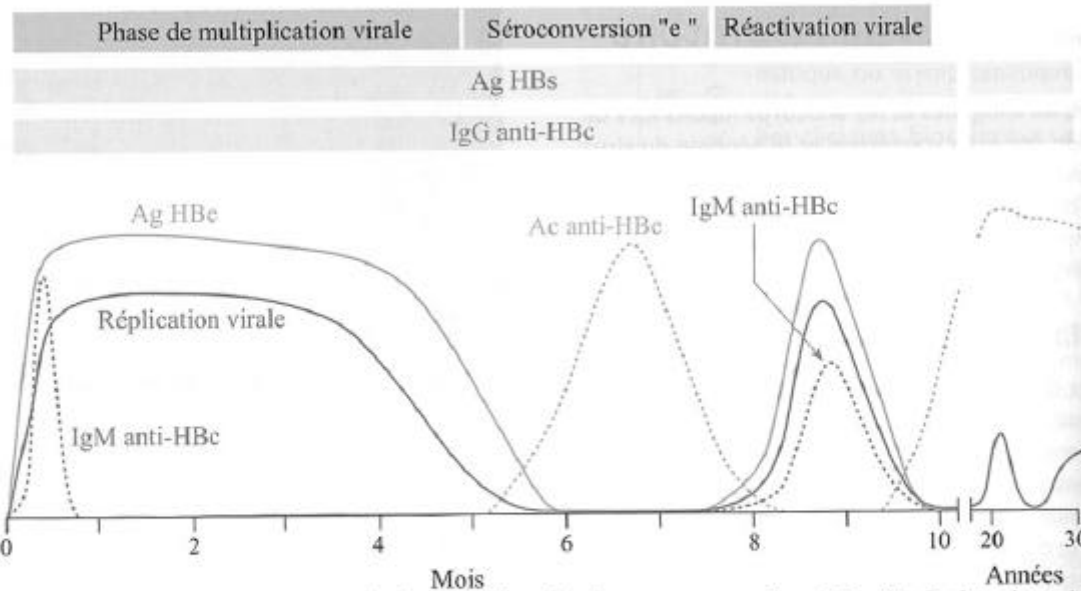
- Ag HBe = apprécia° de la répliat° V, signe d'1 infect° V active
- Ac antiHBe + disparit° Ag HBe = favorable au cours des H chroniques

- **ADN sérique**

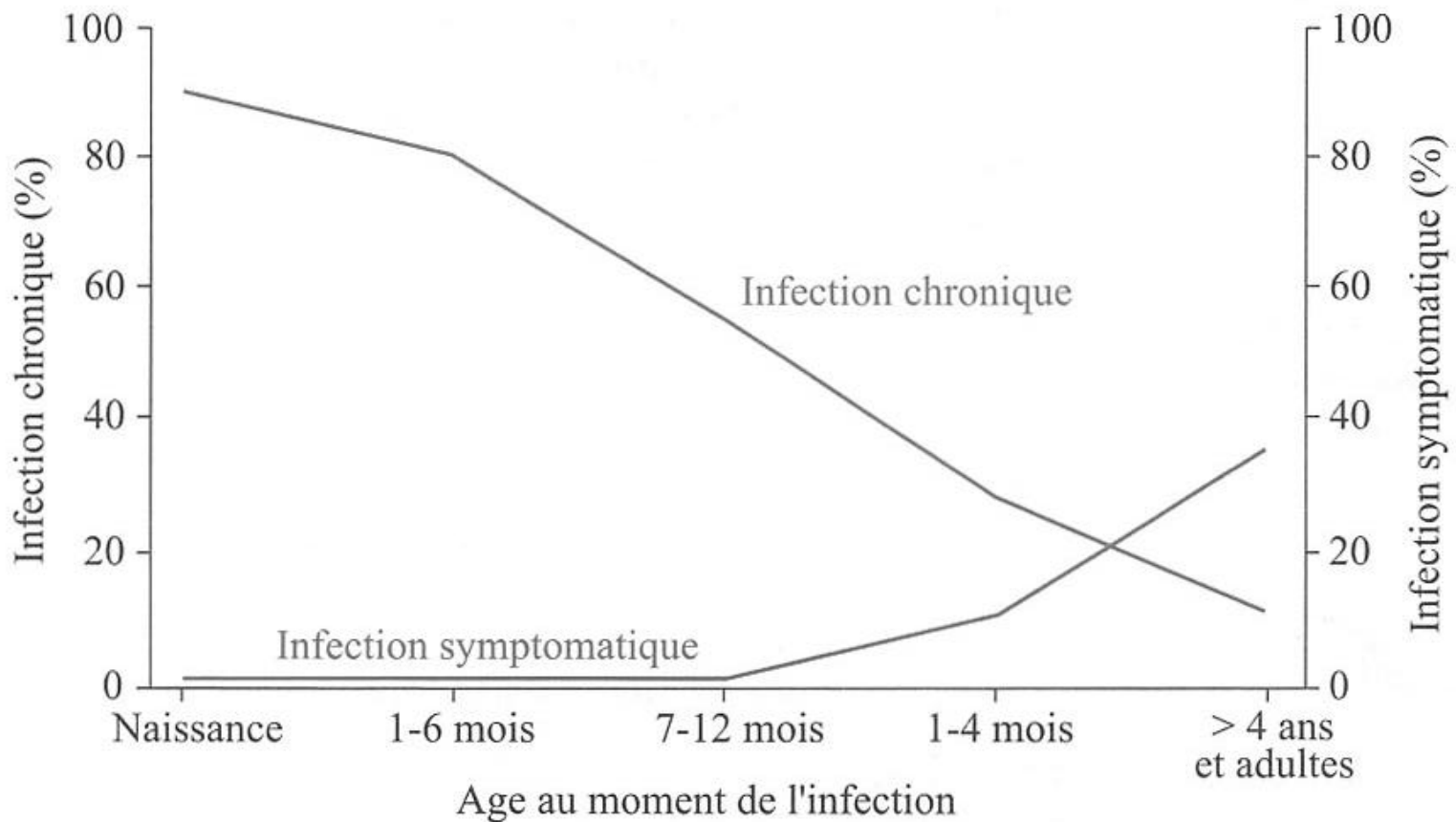
- quantificat° de l'ADN V par hybridat° m ϕ r ou par PCR = apprécia° de la répliat° V, signe d'1 infect° V active
- effectuée dans le cas des H chronique (pas aiguë)



21. Figure 9. Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au décours d'une hépatite B aiguë. La possibilité d'une fenêtre entre la disparition de l'Ag HBs et l'apparition des anticorps anti-HBs oblige à rechercher les IgM anti-HBc pour le diagnostic d'une hépatite aiguë.



21. Figure 10. Cinétique des marqueurs virologiques dans le sérum au cours d'une hépatite B chronique. L'hépatite B chronique est définie par la persistance au delà de six mois de l'Ag HBs. Durant les premières années qui constituent la phase d'immunotolérance, on observe une forte répllication virale en présence de l'Ag HBe. La phase de séroconversion qui suit se caractérise par l'apparition, parfois transitoire, des Ac anti-HBe, et cliniquement par la constitution de lésions histologiques hépatiques. Cette étape peut être suivie de phases de réactivations virales, associées parfois à la réapparition d'IgM anti-HBc et à l'émergence de mutants préC.



21. Figure 6. Passage à la chronicité de l'infection par l'HBV selon l'âge à la contamination. Ces données expliquent que l'infection en bas âge et particulièrement la transmission materno-foetale entretiennent l'endémie en zone tropicale. (D'après l'OMS).

interprétation

ADN	AgHBs	Ag Hbe	anti HBc		Anti HBe	Anti HBs	Interprétat°
			IgM	IgG			
+	+	+	+	-	-	-	H aiguë débutante
+	+	+	+	+	-	-	H aiguë état
-	+/-	-	+/-	+	+	-	H aiguë convalescence
-	-	-	-	+	+/-	+ ou -	Infection ancienne guérie
+	+	+/-	+/-	+	-	-	H chronique avec réplication
-	+	-	-	+	+/-	-	H chronique non permissive
-	+	-	-	+	+/-	-	Porteur asymptomatique
-	-	-	-	-	-	+	vacciné

Guérison : présence à long terme d'IgG anti-HBc et habituellement des anti-HBs (Ac neutralisants)

5) Traitement et prévention

a) prévention

Mesures générales

- Protection contre MST (préservatif)
- dépistage des D : sang, organes, en lactarium + sécurisat° des dérivés de sang stables
- Dépistage obligatoire des ♀ enceintes au 6^e mois de grossesse
- réglementation dans Ets se soins et activité à risques : matériel à usage unique, stérilisat° ...

Immunothérapie passive par Ig spécifiques anti-HBs

- après exposit° au V :
 - NNé de mère à AgHBs +
 - Après transplantat° hépatique chez sujet porteur du V
 - AES chez sujet non vacciné
- Immunisat° passive et transitoire ⇒ relais par vaccinat°

a) prévention

Vaccination

- Obten^o par génie génétique = express^o des gènes codant les P : S ou préS-S par levure ou ϕ de mammifères (CHO)
- 2 schémas vaccinaux :
 - 3 inject^o ÷ d'1 mois et rappel 1 an après (0→1→2→12)
 - 2 inject^o ÷ d'1 mois et rappel 6 mois après (0→1→6)
- Vaccins monovalents (ENGERIX B[®], GENHEVAC B[®], HBVAX PRO[®]) bivalents (VHB + VHA : TWINRIX[®]) et hexavalents destinés aux nourrissons (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite, *H. influenzae b*, VHB)
- Induct^o d'1 immunité **humorale protectrice** de 95-98% des vaccinés immuno+, même après disparit^o des Ac anti-HBs via mémoire immunitaire
 - efficacité de la vaccinat^o optimale avant 25 ans (immunogénicité \searrow après 40 ans)
 - Immunité de longue durée : 10-15 ans voire +
 - Innocuité \nearrow malgré mise en cause ds SEP (non prouvée)
- En France : vaccinat^o des sujets à risque (professionnels de santé, toxico.IV) + NNés de mères Ag HBs+ \Rightarrow Sérovaccinat^o : administrat^o sur 2 sites \neq d'Ig et d'1 1^{ère} dose de vaccin
 - + extens^o aux autres pop.
- Objectif de l'OMS : intégrat^o du vaccin ds les schémas vaccinaux de ts les pays avant 2010

b) Traitement

- L'infect° chronique par le VHB évolue en ö successives ⇒ réplikat° V initiale intense pouvant durer pls années puis ↘ et disparit° de cette réplikat° souvent associée à la ö de cirrhose ⇒ le traitement dt être précoce
- 4 mç ont AMM :
 - interféron α : T $\frac{1}{2}$ vie courte et EI ↗ ⇒ progrès avec forme pégylée
 - Vidarabine
 - Lamivudine (analogue nucléotidique)
 - Adéfovir
- évaluat° de la réponse au TTT par critères :
 - Virologiques : mesure de la réplikat° V par disparit° des Ag HBe et Ag HBs et acquisit° des Ac anti-HBe
 - biochimiques : normalisat° des transaminases sériques
 - Histologiques : améliorat° des scores d'inflammat° et/ou fibrose
- Pble ⇒ ↗ mutants R avec utilisat° au long court notamment de la lamivudine ⇒ ré-ascens° de la réplikat° V mutat° +++ ds le site catalytique de l'ADN polymérase
- **transplantation hépatique** ⇒ H fulminantes

hépatite D

- agent V satellite : associat° constante au VHB
- genre *deltavirus*, posit° taxonomique non définitive, au - 3 génotypes à réparti° géographiques
- particule chimère ⇒ enveloppe dérivée du VHB portant les 3 formes d'Ag HBs renfermant 2 constituants spécifiques du VHD : le génome et la P delta (existant sous 2 isoformes : 1 petite P (sHD) et 1 grande ou « large » P (LHD))

1) structure

- V complet de 37 nm de \emptyset = après TTT par détergent non ionique : nucléocapside sphérique de 19 nm composée de l'ARN V, complexée à 2 formes P portant l'Ag HD , s'entourant de l'enveloppe du VHB

génom

- ARN monocaténaire, circulaire à polarité - de 1,7 Kb, à 2 domaines : 1 codant et 1 non codant
- 70% des nucléotides s'apparient en structure II^r linéaire pseudo-double brin
- m¢ ~ ARN infectieux des viroïdes des plantes mais capacité à coder 1 P
- + petit génome connu des V infectant les mammifères

2) Cycle répliatif du V

- Répliat° du VHD chez l'H = ds le foie
- présence de l'Ag HBs : indispensable pr le cycle du VHD mais répliat° du VHD indépendante du VHB
- Constat fréquent : le VHD l- la répliat° du VHB (compétit° avec P d'enveloppe du VHB)
- grande et petite P st traduites à partir d'1 même gène ⇒
- **Cycle** : fixat° et pénétrat° du VHD par la grande P d'enveloppe ⇒ transport de la nucléocapside vers le noyau ⇒ répliat° par « 2 cercles roulants » en miroir via (probablement) l'ARN polymérase ϕ^r II ⇒ format° de grandes m ϕ composées de dimères et de trimères de génome se scindant en unités génomiques par autocatalyse (ribosyme) ⇒ 1 partie de cet ARN sert d'ARNm et code les P D, 1 autre se re-circularise servant d'intermédiaire de répliat° et subissant 1 processus d'édit° (modificat° post-transcriptionnelle de la "séquence nucléotidique" de l'ARN du VHD à 1 posit° précise) ⇒ au cours de la répliat° 1 mutat° apparaît, transformant le codon d'arrêt de la petite P en codon tryptophane ⇒ la Ó évoluerait donc de la petite vers la grande P ⇒ la présence de grande P : l- la répliat° V et induit l'assemblage, expuls° hors du noyau ⇒ 1 interact° spécifique avec le Ag HBs du VHB induirait la sortie du VHD de la ϕ

3) épidémiologie

- Infect° par VHD = liée à celle du VHB
⇒ proport° de porteur de l'Ag HBs infectés par VHD = 5%
- problème de santé publique ds les zones d'endémie du VHB et ds les groupes à risque des zones non endémique
- Superposit° en partie de l'épidémiologie et des modes de contaminat°, mais disparité de prévalence géographique (ex : VHD peu répandu ds le S-E asiatique malgré forte prévalence du VHB)
- en zones d'endémie : épidémies explosives, caractérisées par leur gravité
- mêmes voies de transmiss° que VHB
 - Zones d'endémie : contact familial ou sexuel, ↗ avec la promiscuité
 - Zones non endémiques : parentérale + sexuelle

Prévalence de l'infect° par VHD	Porteurs asymptomatiques du VHB	Patients atteints d'H chronique B
Très faible endémie	0-2%	< 10%
faible endémie	3-9%	10 à 25%
Endémie moyenne	10-20%	20 à 60%
Endémie forte	> 20%	> 60%

4) Pouvoir pathogène chez l'homme

- mécanismes physiopathologiques des lésions H à VHD : non élucidés
- VHD = V satellite \Rightarrow clinique ne se développe que chez patients infectés par VHB, soit par co-infect° soit par surinfect°
- **Co-infect°** = à l'origine d'H aiguë
 - souvent caractérisée par sévérité accrue de l'H aiguë (H fulminantes ~ 5% des cas)
 - H généralement résolutive, évolut° vers la chronicité chez seulement 5% des patients co-infectés
 - observat° de 2 pics d' \uparrow des transaminases \div de 2 à 5 s. (10 à 20% des cas)
(reflets probables des cinétiques de réplikat° V)
- **Sur-infect°**
 - * massive du VHD et lés° H sévères \Rightarrow H aiguë symptomatique (50 à 70% des cas)
 - évolut° + fréquente vers l'H fulminante (10% des cas)
 - H chronique active avec évolut° rapide vers la cirrhose (60 à 70% des cas)
- **VHD et VIH**
 - VIH + : 5 à 10% infectée par VHD
 - Persistance prolongée de l'antigénémie HD fugace ds primo-infect° des immuno+
 - Absence d'I- de réplikat° du VHB par VHD
 - Gravité des poly-infect° à VHB + VHD (\pm VHC) \Rightarrow \dagger par IHC majeure

Évolution des marqueurs B et delta au cours des co-infect° et des surinfections

marqueurs	Phase aiguë		chronicité	guérison
	Co-infect°	Surinfect°		
Ag HBs	+/-	+	+	-
IgM anti-HBc	+	-	-	-
Ag HD	+/-	+/-	-	-
IgM anti-HD	+/-	+	+	-
IgG anti-HD	+/-	+	+	+
ARN VHD	+	+	+	-
Ag HD intraH	+	+	+	-

6) Prévention et traitement

- **Prévention**

= éviter co-infect° VHB-VHD et surinfect° par VHD d'1 porteur de l'Ag HBs ⇒ seul moyen efficace de lutte contre 1 co-infect°

- Contrôle efficace des dons et des dérivés de sang, ↗ condit° sanitaires et vaccinat° contre VHB +++ ds pays à forte endémie

- Étude sur la mise au point d'1 Vaccin anti-VHD spécifique ⇒ destiné aux porteurs chroniques de l'Ag HBs

- **traitement**

- TTT actuels = expérimentaux et peu efficaces

- Indicat° posée devant 1 H D fulminante ou chronique ⇒ IFN α et IFN β : ↘ temporairement la virémie et améliorent la maladie H

- transplantat° H : envisagée devant cirrhoses décompensées et H fulminantes B-Delta

⇒ meilleur pronostic que transplantat° qd infect° par le VHB seul

- 1989 : via techniques de bio m^{cr} : identificat° du VHC = V responsable des H non A-non B à transmiss° parentérale

1) caractère du V

- ✓ Famille des *Flaviviridae*, genre *Hepacivirus*
- 6 types (1 à 6) et de nbreux sous-types au sein de chaque type (a, b, c...)
- Réplicat° : ds le cytoplasme

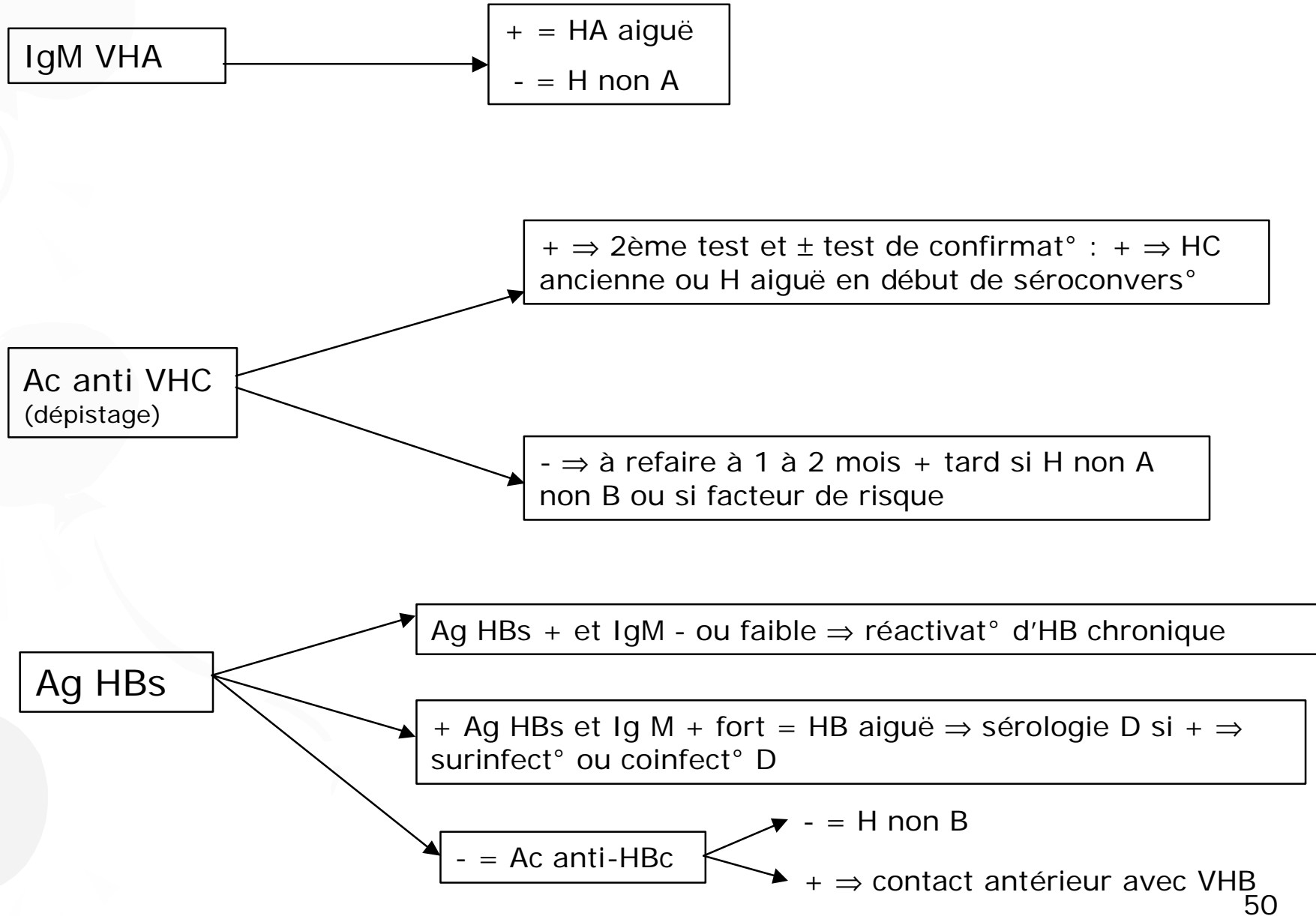
Structure

- ✓ V de 55-65 nm de Ø constituées de 3 structures de l'extérieur vers l'intérieur
- 1) Enveloppe lipidique dérivés par bourgeonnement des Mbs du RE avec ancrage des 2 glycoP d'enveloppe V : E1 et E2, associées 2 à 2
 - 2) 1 capsid à polarité icosaédrique, formée par la polymérisat° de la P de capsid C

Tableau récapitulatif des V responsables d'hépatites

virus	A	B	C	D	E
découverte	1973	1963	1989	1976	1990
Famille genre	<i>Picornaviridae</i> <i>Hépatovirus</i>	<i>Hepadnaviridae</i> <i>OrthohepadnaV</i>	<i>Flaviviridae</i> <i>Hepacivirus</i>	taxonomie non définitive <i>Deltavirus</i>	<i>caliciviridae</i> <i>calicivirus</i>
génom	ARN + (sb) Linéaire 8,1 kb	ADN bicatén ^r Circulaire 3,2 kb	ARN + (sb) linéaire 10 kb	ARN - (sb) circulaire 1,7 kb	ARN + (sb) linéaire 7,6 kb
Répartit°	mondiale	mondiale	mondiale	Foyers rares	Pays en dvpt
Transmiss° Orofécale Parentérale Sexuelle Mère/enfant	+++ Très rare Très rare 0	0 +++ +++ ++	0 +++ Rare + (surtout si co-infect° VIH)	0 +++ ++ ±	+++ ? Très rare ?
Clinique Incubat° Chronicité Cancer H. fulminante	15 à 50j 0 0 Rare	30 à 120j + + +	35-85j ++ + ±	21-90j + + +	15-90j 0 0 Risque > † enceinte
Prévent°	Hygiène vaccin	Hygiène Vaccin Ig anti-Hbs	Hygiène	Hygiène Vaccin anti-VHB	Hygiène

CAT devant 1 Hépatite aiguë



Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN, mais son cycle réplcatif évoque celui des rétrovirus.
Pourquoi ?

- ARN transcrit en un ARN prégénomique, puis grâce à une étape de transcription inverse (polymérase virale) → synthèse du brin – de l'ADN viral
- Pas d'intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire

Transmission Mère-enfant

Le taux de transmission du virus de l'hépatite B est étroitement lié au niveau de réplication du virus

Quel est ce taux si la mère est Ag HBe + ou Ag HBe-

- Ag Hbe + → 90 %
- Ag Hbe - / ADN - → 10 à 20 %

Taux d'évolution vers la chronicité:

Chez les nouveaux nés infectés?

Chez les adultes immunocompétents?

Chez les hémodialysés ?

- Chez les nouveaux nés infectés : 90 %
- Chez les adultes immunocompétents : 5 à 10 %
- Chez les hémodialysés non vaccinés : 40 %

Marqueurs sérologiques en faveur d'une répllication virale active

- Chez les porteurs d' Ag HBs
→ Ag HBe signe la répllication (ADN +)
- Chez les sujets infectés par une souche mutés → Ag HBe – et ADN +

Facteurs de moindre réponse à la vaccination ?

- Âge > 25 ans
- Sexe masculin
- Obésité
- Tabagisme
- Certains groupe HLA
- Immunodépression

INTERET DU VACCIN DES NOURRISSONS :

- **Pas d'effets indésirables**
- **Réponse immun excellente**
- **Protection acquise à vie**

Patient porteur chronique de l'HBV :
Son profil : Ag Hbs + et Ac anti-HBe-
Il développe une cirrhose : pourquoi ?

- Patient porteur d'un virus mutant
précoce
(pas de production d'antigène HBe)

→ **Transaminases + ADN**

Patient 60 ans

Ag Hbs +, HBc totaux +, Ig M HBC+ faible, Ag HBe +

- Porteur chronique avec réplication active
- Phase aiguë d'une hépatite B
 - tranche d'âge peu couverte par la vaccination
 - Taux faible Ig M : phase de disparition des Ig M

Différentions : par le suivi du patient

- Inutile de faire une recherche d'ADN
- ni une confirmation par neutralisation de l'Ag HBs

Patient 50 ans :

profil Ac anti-HBc +

- Infection ancienne par le VHB (+ de 10 ans) : sujet guéri (HBc = séquelle sérologique)
 - Faux positif (signal faible)
- ➔ Faire une recherche d'HBc avec autre réactif (spécificité du signal)

Enfant de 3 mois :

HBc +, anti-HBs +

- Transmission passive de la mère à l'enfant
- Injection d'immunoglobulines spécifiques ((12 vie =21 jours)
- Pas d'examens complémentaires

Patient avec Ag HBs positif faible isolé

- Confirmation par un test de neutralisation (confirmer la spécificité de l'antigène HBs)
- Si signal spécifique :
 - Phase très précoce d'incubation de l'HBV (examen systématique)
 - refaire les sérologies
 - Recherche d'ADN viral +
 - 1 ère Vaccination contre l'hépatite B :
 - Ag Hbs pendant 10 jours à taux faible
 - Dans le suivi, on retrouve l'anticorps anti-HBs