

VIRUS DE L'HEPATITE B

INTRODUCTION:

- Le virus de l'hépatite B (HBV), identifié par Blumberg en 1963, est un hépadnavirus qui est un virus hépatotrophe. L'infection par le VHB est un problème mondial de santé publique. L'HBV peut induire une infection virale persistante, une hépatite chronique, aboutissant secondairement à une cirrhose et à un carcinome hépatocellulaire.
- L'infection devient de plus en plus grave Le HBV est anciennement appelé « hépatite sérique » ou « d'inoculation » ou « de la seringue » à cause des seringues en verre avec aiguille métallique non jetable qu'on utilisait avant

CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUES:

1. STRUCTURE

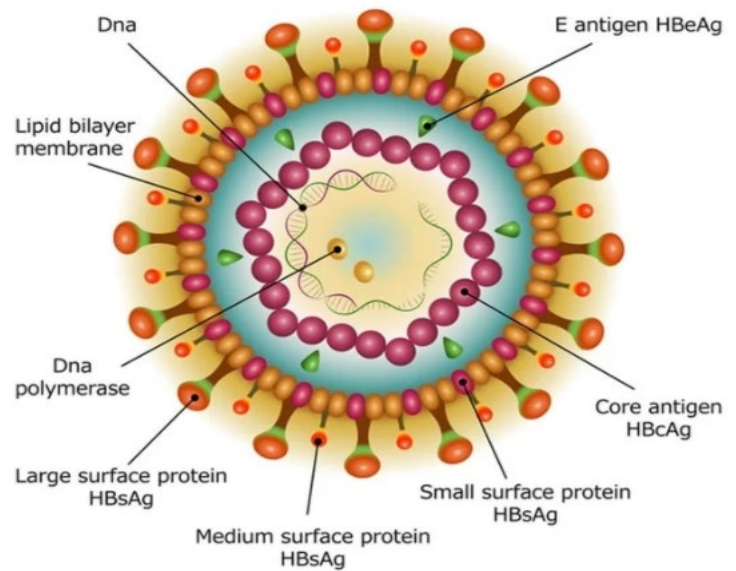
- Il est complexe par son mode de réplication qui ressemble à celui des rétrovirus. En plus, il possède des gènes cancérogènes
- Le VHB appartient à la famille des Hepadnaviridae, c'est une particule sphérique de 42-47 nm de diamètre.
 - ❖ L'ENVELOPPE :
 - Bicouche lipidique avec des protéines majeures, mineures et moyennes.
 - La protéine la plus importante (en pratique) est l'Ag HBs
 - ❖ LA CAPSIDE :
 - Coquille protéique qui protège l'acide nucléique
 - Porte l'Ag HBc (« c » pour core)
 - Remarque : l'Ag HBe n'est qu'un produit de dégradation de l'Ag HBc.
- Dans le sérum du sujet infecté, à la phase active on peut retrouver :
 - Des sphérules (20 nm) et des tubules (20/700 nm) : Ces deux dernières formes ne sont pas infectantes et sont des formes incomplètes du virus.
 - La particule de Dane : C'est le virus complet (Génome + polymérase + capsid + enveloppe)
 - Le core : (nucléocapside = capsid + ADN + polymérase).
- ❖ LES PRINCIPAUX AG :
 - Les antigènes de surface : HBs (intérêt diagnostic)
 - Les antigènes de la capsid : HBc (jamais retrouvé dans le sérum), HBe (reflète la multiplication)
 - La polymérase virale

REMARQUE :

L'Ag HBs est présent dans le sérum. L'Ag HBe peut être retrouvé aussi (voir plus loin). Mais l'Ag HBc est profond et il n'est retrouvé que par ponction biopsie du foie. En pratique, on évite de le chercher et on recherche plutôt les Ac anti-HBc.

NB :

Hepatitis B Virus
Baltimore Group VII (dsDNA-RT)



Signification de la sérologie (Ag et Ac)

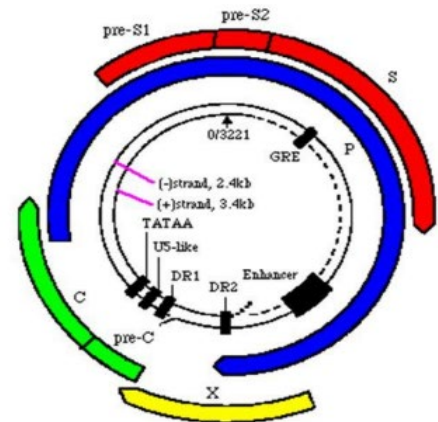
HBs	Infection en cours ; il peut rester ou persister. S'il persiste → infection grave
Anti-HBc	IgM : infection récente/aiguë ou rechute. Disparaissent après 3 mois IgG : restent à vie (cicatrice sérologique)
Anti-HBs	Apparaissent après la disparition de l'Ag HBs. Signe de guérison ou de vaccination
HBe	↑ de la réplication → agressivité
Anti-HBe	-
ADN viral	↑ de la réplication

2. ORGANISATION GÉNOMIQUE

- Le génome viral est constitué d'une molécule d'ADN circulaire et partiellement double brin : Un brin long (L) et un brin court (S).
- Il existe plusieurs sous-types : adw, adr, ayw, ayr, et des sous-groupes de A à F.
- Le génome est formé de 4 phases de lecture situées sur le brin long.
 - ❖ **La région S** : Divisée en régions S, préS 1, PréS2 qui codent pour les protéines de l'enveloppe virale.
 - ❖ **La région C** : Le gène C code pour la protéine de la nucléocapside (Ag HBc). L'Ag HBe correspond à la lecture de la région préC+C.
 - ❖ **La région P** : Code pour l'ADN polymérase virale.
 - ❖ **La région X** : Code pour des gènes de régulation (Protéine activatrice avec un pouvoir transformant pour l'hépatocyte → impliquée dans les carcinomes hépatocellulaires)

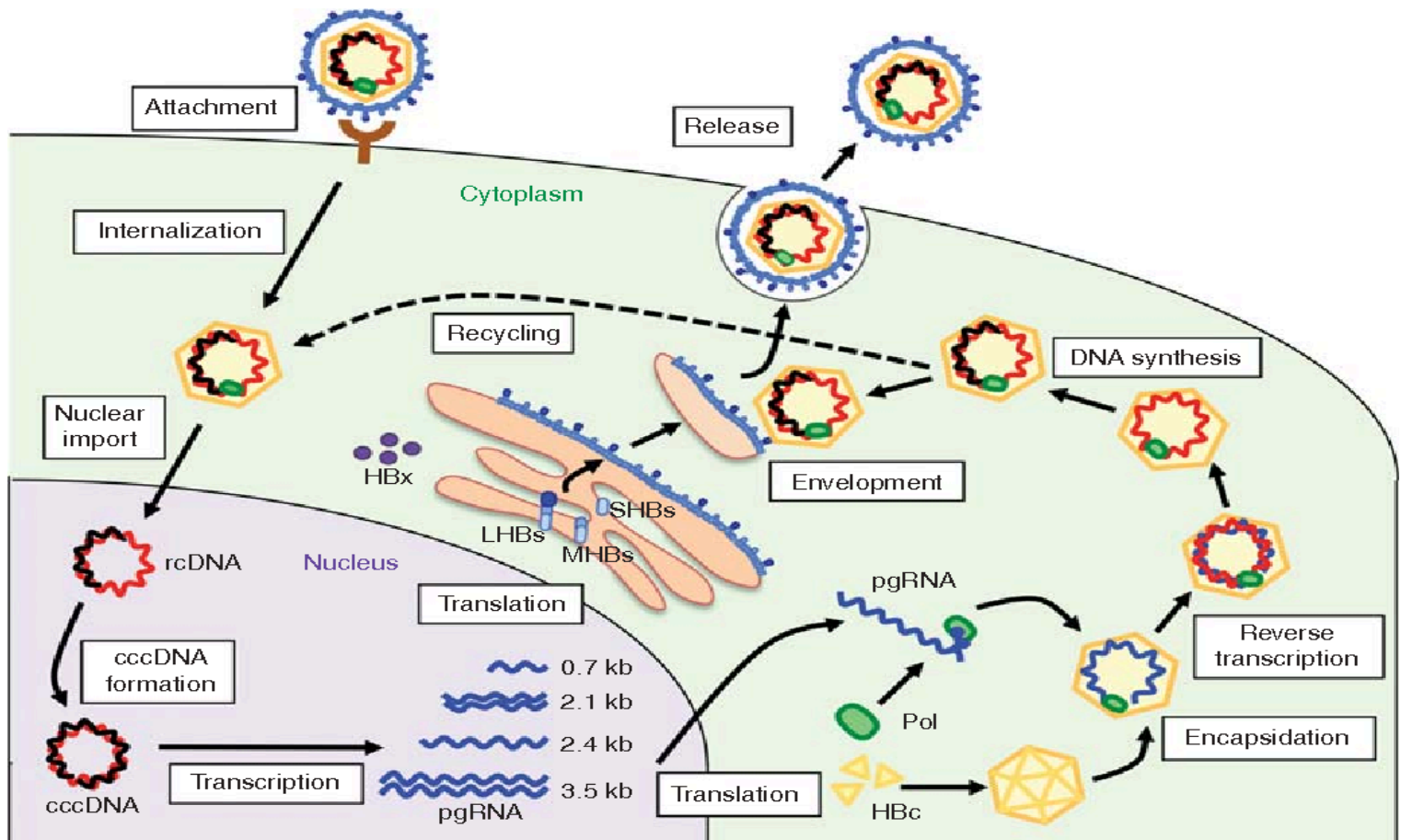
Le Génome du VHB

- Virus à ADN de 3,2Kb partiellement double brin (brin + court)
- 4 ORF Chevauchantes
 - S : Enveloppe
 - C : AgHBc, AgHBe
 - P : Polymérase
 - X : HBx (Transactivateur oncogènes cell, Transactivateur transcrits viraux)



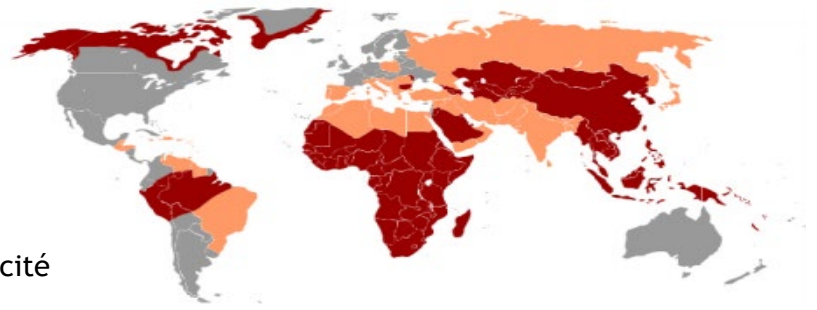
3. CYCLE DE RÉPLICATION

- Après capture de la particule virale par l'hépatocyte, l'ADN libéré de ses enveloppes gagne le noyau cellulaire et est transformé en ADN double brin circulaire fermé.
- Un ARN pré-génomique est transcrit à partir du brin long de l'ADN/ARN polymérase cellulaire.
- Les protéines virales sont synthétisées à partir d'un ARN messager.
- L'étape de transcription inverse a lieu dans le cytoplasme de l'hépatocyte.
- L'ADN polymérase copie l'ARN pré-génome en une molécule d'ADN.
- Une synthèse du brin court se poursuit.
- Les particules virales sont ainsi assemblées et libérées hors de l'hépatocyte.



EPIDEMIOLOGIE:

- C'est une infection endémique dans le monde
- Mais on distingue 3 zones selon l'endémicité :
 - Faible endémicité (<2%) ;
 - Moyenne endémicité (2-7%) ;
 - Forte endémicité
- L'Algérie se situe dans la zone de moyenne endémicité
- 350 millions de porteurs dans le monde
- 200 millions porteurs chroniques du VHB.
- L'infection chronique est la principale cause de cirrhose et de cancer primitif du foie.



1. Répartition. Wikipedia

LA TRANSMISSION:

- Le réservoir est strictement humain
 - **Parentérale (percutanée)** : transfusés, drogués, personnel médical ou un contact du sang.
 - **Non parentérale** : Accouchement (césarienne +++), Sperme et sécrétions vaginales (C'est une MST), ± Salive
 - **La transmission mère-enfant est rare.**
- Les dialysés et les polytransfusés sont les plus exposés (reçoivent fréquemment des dérivés du sang)
- Une tâche de sang peut héberger un virus plus de 30 jours.

REMARQUES :

- Population à risque : polytransfusés, les drogués, sujets ayant des partenaires sexuels multiples et le personnel médical (piqûres accidentelles).
- L'effet cytopathogène du VHB est peu important, la lyse cellulaire est la conséquence de l'intervention de lymphocytes « Natural Killer » qui détruisent les cellules présentant à leur surface des néo-antigènes viraux.
- La contamination périnatale est un grand facteur de passage à la chronicité.
- Les mutants préC donnent des hépatites virales chroniques B avec présence d'Ag HBs, Ac anti HBe et de l'ADN du VHB positifs. Ces mutations sont situées dans la région préC du génome.

CLINIQUE ET DIAGNOSTIC:

- Le diagnostic est essentiellement sérologique.

L'HEPATITE AIGUE :

- L'incubation est d'environ dix semaines.
- Souvent asymptomatiques (90 % des cas) et fréquemment symptomatique chez les adolescents et les jeunes adultes
- Forme typique :
 - **Phase pré ictérique :**
 - ❖ Asthénie, nausées, anorexie.
 - **Phase ictérique :**
 - ❖ Ictère (02 à 03 semaines).
 - ❖ Plus au moins hépatomégalie.
 - ❖ Transaminases : 10 à 100 fois la normale.
 - ❖ Sérologie : Ag HBs (+), Ac anti HBc IgM (+).
 - **Guérison :**
 - ❖ Normalisation des transaminases.
 - ❖ Disparition de l'Ag HBs et l'apparition des Ac antiHBs, les Ac antiHBc, les IgG vont persister avec l'AC anti HBs pendant des années.
 - ❖ Ce profil correspond à une infection par le VHB ancienne et guérie.

- L'évolution est donc le plus souvent bénigne.
- La survenue de troubles de comportement signe l'hépatite grave (fulminante).
- La persistance de l'Ag HBs pendant plus de 6 mois définit le passage à la chronicité (5 à 10%).

L'HÉPATITE CHRONIQUE:

- Souvent asymptomatique.
- Parmi les porteurs chroniques du VHB :
 - ❖ 1/3 est un porteur sain.
 - ❖ 1/3 hépatite chronique persistante.
 - ❖ 1/3 hépatite chronique active.

Le portage sain de l'Ag HBs :

- Transaminase normale.
- Absence de multiplication virale (Absence d'ADN, ADN polymérase).
- Mais seule la biopsie du foie permet de poser le diagnostic de la maladie hépatique.

L'hépatite chronique persistante :

- Les transaminases sont 4 fois la normale.
- Des lésions hépatiques s'associent.
- Les marqueurs de réplication virale sont présents : l'ADN du VHB, l'Ag HBe.

L'hépatite virale active :

- L'évolution est possible, avec une symptomatologie clinique plus marquée et des lésions hépatiques plus étendues évoluant vers la cirrhose voire un carcinome hépato cellulaire.

Hépatite fulminante :

- L'hépatite fulminante complique environ 1% des hépatites aiguës symptomatiques.
- Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du facteur V (<50%) survenant dans les 15 premiers jours de l'ictère. Aux Etats-Unis, le VHB est en cause dans 7% des hépatites fulminantes. En France, parmi les patients listés pour transplantation hépatiques, le VHB était en cause dans 13% des hépatites fulminantes).
- La mortalité globale en l'absence de transplantation hépatique est d'environ 80%.
- L'hypothèse physiopathologique serait une réponse immune exacerbée, entraînant une destruction massive des hépatocytes infectés.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE VHB :

- Repose sur des tests indirects et directs.
 - ❖ Les tests indirects :
 - Par techniques sérologiques de type ELISA.
 - Les Ac anti HBs, Anti HBc totaux, IGM anti HBc, anti HBe.
 - ❖ Les tests directs :
 - Ag HBs Ag HBe/ELISA.
 - ADN du VHB/ techniques moléculaires.

Les marqueurs sérologiques

- HBs : l'antigène le plus important qui permet d'établir le diagnostic.
- Le premier à apparaître (1 mois), on observe en même temps une augmentation des transaminases
- Sa disparition est un signe de guérison (avec l'apparition des anticorps anti-HBs)
- S'il persiste plus de 6 mois (sans apparition des anticorps anti-HBs), l'hépatite est qualifiée de chronique
- Chez les sujets vaccinés on ne retrouve que les anticorps anti-HBs (contrairement au sujet infecté)
- On ne retrouve jamais les anticorps anti-HBs et l'antigène HBs en même temps dans le sérum (sauf dans le cas d'un sujet vacciné ET infecté)

- **IgM anti HBc** : marqueur biologique de primo-infection (si les titres sont élevés) ou de réactivation (si les titres sont faibles)
- **Ac anti-HBc (IgM et IgG)** : marqueur de contact avec le VHB
- **Ac anti-HBs** : marqueur biologique de guérison (chez l'immunocompétent)
Les Ac anti-HBs persistent en moyenne 10 ans après guérison mais peuvent disparaître rapidement
- **Ag HBe** : marqueur de réplication active (attention en cas de mutant pré-C, l'Ag HBe reste négatif même en présence d'une réplication virale)
- **Ac anti-HBe** : marqueur d'arrêt de la réplication virale (sauf en cas de mutant pré-C)
- **Ag HBs** : signe la présence du VHB dans l'organisme
- **Ag pré-S1** : marqueur très sensible de réplication (même en cas de mutation de la région pré-C/C)
- **ADN du VHB** : permet de quantifier la réplication virale

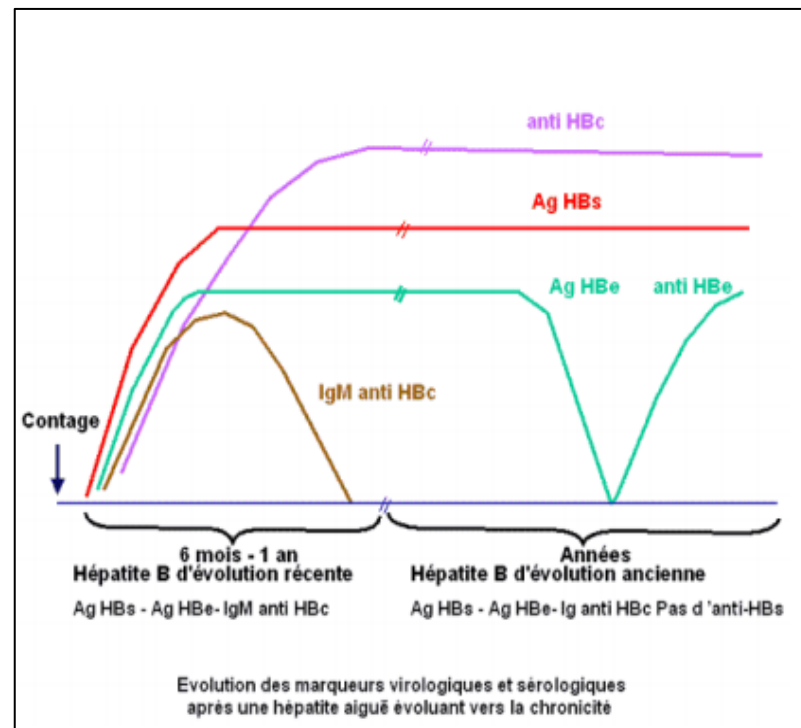
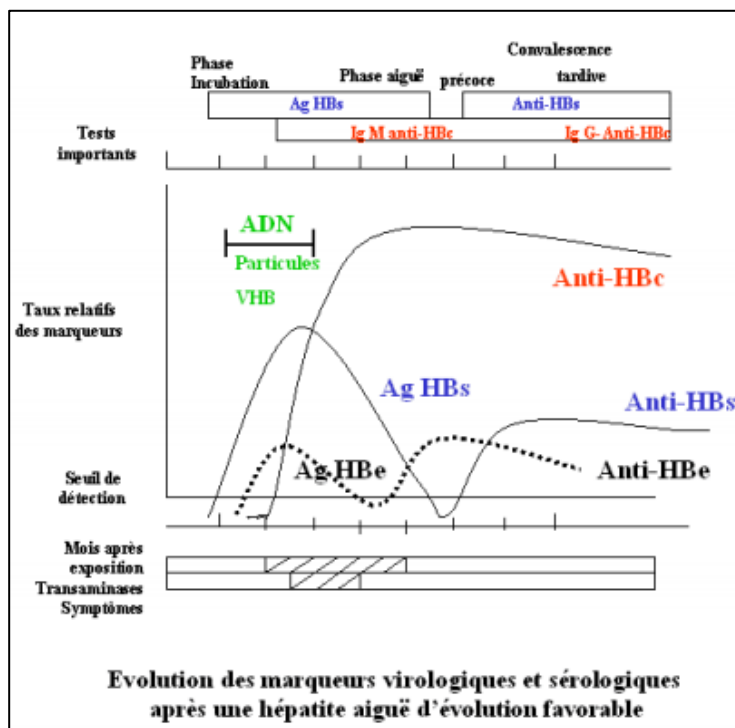
- Pour l'hépatite B chronique : Dosage des transaminases. Biopsie hépatique.
- Pour le porteur chronique de l'Ag HBs : Rechercher l'Ag HBe, AC anti HBe, l'ADN du VHB

INDICATIONS DU DEPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VHB :

- Donneurs de sang (Ag HBs et Ac anti HBe).
- Discuté pour les médecins et les professionnels de la santé.
- Femmes enceintes au 6ème mois de grossesse.
- Population à risque (Ag HBs, Ac anti HBc).

Situation clinique	Marqueurs proposés
Etude de la réponse vaccinale (1-2 mois après la dernière vaccination)	Titrage des Ac anti-HBs
Dépistage : chez l'immunocompétent	Ac anti-HBc
Dépistage : chez l'immunodéprimé	Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc
Dépistage : chez la femme enceinte	Ag HBs
Diagnostic d'une hépatite aiguë	Ag HBs, IgM anti HBc
Suivi d'une hépatite chronique	Ag HBs, Ag HBe, Ac anti HBe

EVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUE :



PRISE EN CHARGE :

TRAITEMENT :

- **Hépatite aiguë** : Aucun traitement n'est utile.
- **Hépatite fulminante** : transplantation hépatiques.
- **Hépatite chronique** :
 - But : Inhiber la réplication virale afin d'éviter l'aggravation des lésions hépatiques.
 - Molécules : L'interféron α recombinant pendant 04 à 06 mois/Vidarabine monophosphate.

PREVENTION :

- Mesures préventives générales (mesures standards d'hygiène, préservatifs...)
- **Prophylaxie passive** : Par les immunoglobulines spécifiques anti HBs si contamination accidentelle.

VACCINATION :

- Engerix B.
- GenHevac B contient en plus l'Ag préS2.
- HB VAX DNA.
- Le vaccin Twinrix : hépatite A et B.
- Schéma :
 - **Classique** : 03 injections 01 mois d'intervalle, un rappel à 1 an puis un rappel tous les 05 ans.
 - **Nouveau** : 02 injections à un mois d'intervalle, un rappel à 06 mois, puis un rappel tous les 05 ans.
 - **En Algérie** : la vaccination est systématique à la naissance.

Histoire naturelle de la maladie

