

Hépatites

Introduction

Définition: Virus ds le foie et les hépatocytes, ayant un tropisme pr les hépatocytes, ce qui n'exclue pas l'affection d'autres tissus.

Marqueurs biologiques ô foie: transaminases = marqueurs cytosoliques relativement spécifiques des hépatocytes. Ont l'avantage d'être stables et facilement dosables. Une simple aug° témoigne d'1 **souffrance** ô foie (pas que hépatite, autres étiologies possibles)

Etiologies pr l'élévation des transaminases hépatiques:

- Hépatites infectieuses
virus: hépatiques (VJB, VHC ..) et autres: EBV, HIV, fièvre J
bactéries, parasites
- Hépatites toxiques:
alcool, médicaments; toxiques: amanites, solvants
- Hépatites immunitaires:
auto-anticorps (hépatites auto-immunes), cirrhose biliaire primitive...
- Hépatites métaboliques et endocriniennes:
hépatochromatose, stéatosen hyper/hypo-thyroïdie...
- Hépatites réactionnelles sur obstacle:
sur voies biliaires (pancréatite, tumeurs, insuff cardiaque D... ou lithiase biliaires
(ex du cholédoque)
- Autres:
tumeurs du foie, granulomatoses hépatiques ...

VHA	picornavirus	ARN	nu	aigüe
VHB	hepadnavirus	ADN	enveloppé	chronique
VHC	hepacivirus	ARN	enveloppé	chronique
VHD	delta	virus proche viroïde des plantes		chronique
VHE	hepevirus	ARN	nu	aigüe

Les virus des hépatites:

-> On en connaît **5 pathogènes**, ayant un **tropisme hépatique: A, B, C, D et E**.

NB: G est très prévalent (retrouvé très souvent) mais non pathogène, c'est un virus à ARN apparenté aux **Flavivirus** et se transmet par voie parentérale.

Hépatites E et A: purement **aigües**, pas de formes chroniques, se terminent par la guérison.

Hépatites B, C, D: peuvent donner des formes **chroniques** ms aussi **aiguës** (bcp guérissent). La balance varie selon l'hépatite:

-> **C:** 90% passage à la chronicité, 10 % guérison spontanée

-> **A:** 5-10% passage à la chronicité.

Rappel Clinique:

Les hépatites **A, B et C** sont les plus fréquentes.

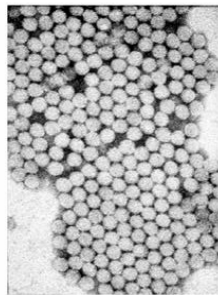
Incubation:

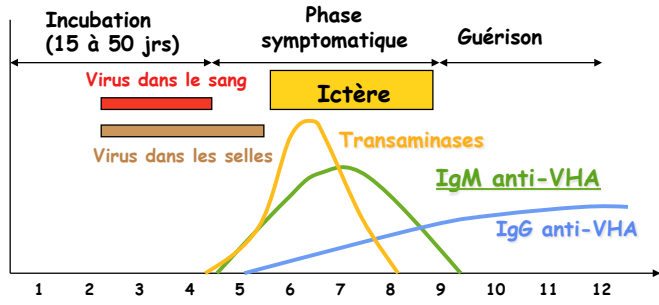
Durée variable selon le virus (de 15j à 3 mois). Au delà de 6 mois -> chronique

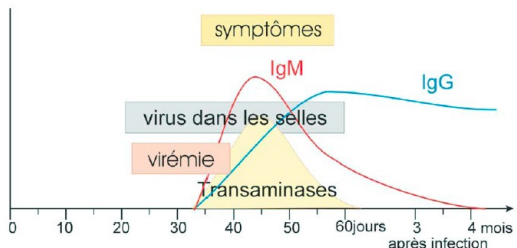
Evolution:

- A et E: **guérison** sans séquelle (car aiguës)
- B, C, D: varie, **complications** possibles car aiguës et chroniques. L'hépatite D n'arrive jms seule car c'est une complication (surinfection) de l'hépatite B: un parasite du parasite causant l'HB = un **viroïde. B couplé à D = grave et diff à traiter**
- **Symptomatologie** (appart° des signes cliniques):
 1. Forme typique: **phase pré-ictérique** non spécifique -> **asthénie, nausées, +/- fièvre, arthralgie**; **puis ictère** persistant 3 semaines à 1 mois et s'accompagnant d'**asthénie** et d'**anorexie**.
 2. Forme anictérique: la plus fréquente (90%), généralement **asymptomatique**
 3. Forme grave++: «**hépatite fulminante**» le ttt est la greffe.
 4. Forme prolongée > 6mois: comprend **hépatite chronique persistante** (sans cytolyse) et **hépatite chronique active** (avec **cytolyse**)
- **Complications**: conduisent à la **chronicité**, entrainant une fatigue des hépatocytes (se régénèrent habituLmt) qui se voient remplacés par des fibroblastes entrainant une **fibrose**, pouvant évoluer à la **cirrhose** voire au **cancer** du foie.

Virus des hépatites A et E

	Virus de l'hépatite A: VHA
Taxonomie	<p>Famille: <i>Picornaviridae</i> -> gde famille de virus nus à ARN.</p> <p>Genre: Hepatovirus</p> <p>Espèce: HAV, 1 seul stéréotype, 7 géotypes</p>
Caractères virologiques	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <p>Taille: <u>petit virus</u> (30nm env)</p> <p>Structure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Génome = <u>ARN</u>, +, linéaire, monocaténaire • Capside: icosaédrique • 4 prot (VP1 à 4) • virus nu <p>Mult°, physiopat: cycle cytoplasmique.</p> <p>Porte d'entrée ≠ organe cible: voie d'entrée digestive, réplication ds la muqueuse int puis passe ds curc° gé ou bile -> Virémie dès la 3e s après ingestion, pdt 1 à 2s (là excretion ds les selles). Tjs asymptomatique car n'a pas atteint le foie. qq s après: réplication ds les hépatocytes (cytolyse 2ndr à la réact° imm) -> la symptomatologie s'exprime. => Jaunisse fte</p> </div> <div style="flex: 0.5; text-align: center;">  </div> </div>

Virus de l'hépatite A: VHA	
Epidémiologie	<p>Epidémio: La plus fréquente des hépatites infectieuses aiguës ds le monde. Forme sporadique ou endémique selon la géographie (srtt statut socio-économique). Persistant ds les milieux extérieurs car virus nu (stable et très résistant).</p> <p>Transm°: par voie intestinale - mode direct: féco-oral - mode indirect: boissons, aliments souillés</p> <p>Réservoir uniquement humain.</p> <p>Contag°: avt tt signe clinique 2 s après contam°, pdt 2 à 3 s.</p> <p>Pouvoir pathogène: incubation: 15 à 50 j (moy 30). formes cliniques: svt asymptomatique (90% chez l'enfant) / forme symptomatique = syndrome grippal puis ictère env 2s. L'expression clinique et la sévérité augmt avc l'âge. Convalescence parfois prolongée, ms jms de forme chronique. forme fulminante et rechute possibles. Individus à risque: immunodéprimés, femmes enceintes.</p>
Diagnostique	<p>On prélève du sérum, on utilise ensuite deux gdes méthodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - test direct (PCR): détecte les constituants (prot, AN) - test indirect (->routine): détecte la rpse immunitaire: sérologie. recherche de la transaminase puis détect° des AC (les 1ers st les IgM). <p>Si suspicion d'hépatite aiguë: recherche des IgM anti-VHA: Si IgG: a guérit, si Igm: 98% hépatite aiguë.</p> 
Prophylaxie, Traitement	<p>Préventif: règles hygiéno-diététiques (eau++ au court d voyages), vaccin inactivé (protect° 20 ans, stratégie: sujets à risque prof, voyageurs en zone endémique, hémophiles traités etc).</p> <p>Curatif: ttt symptomatique, greffe si forme fulminante</p> <p>NB:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccin inactivé: on injecte le virus pr stimuler la réponse (pas de réplikat° puisqu'inactivé) - vaccin vivant atténué: inject° d'une souche du virus qui se réplique ms ne donne pas la maladie car modifié. (conserve pvr antigénique ms perd pvr pathogène)

Virus de l'hépatite E: VHE	
Taxonomie	<p>Famille: <i>Hepeviridae</i></p> <p>Genre: Hepatitis E - like virus</p> <p>4 géotypes: asiatique, mexicain, nord-américain.</p> <p>Il existe des souches animales proche du VHE chez le porc -> virus zoonose (hébergé par animx, possible passage chez l'Hô)</p>
Caractéristiques	<p>Taille: petit virus (28-30nm)</p> <p>Structure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Génome: ARN, +, monocaténaire • Capside: icosaédrique • Non enveloppé <p>Multiplication, physiopat:</p> <p>-> pareil que l'HA. Voie d'entrée digestive, mode foeco-ora.</p> <p>Virémie dès la 4^ms après ingestion puis réplication ds les hépatocytes et excrétion ds les selles.</p>
Epidémiologie	<p>Epidémio: Endémique en Asie, Afrique, Amérique C et du S ms on commence à observer des cas autochtones ds les pays indus: France → 2004-2007: 53 cas / 206-2008: 264 cas</p> <p>-> ces cas mettent en avant un rôle potentiel des zoonoses (porcs, sangliers, cerfs)</p> <p>Transmission: voie féco-orale ds les eaux usées++ ou aliments contaminés, excréments d'animaux, alimentation (sanglier pas assez cuit). T° de type parentérale et inter-humaines + rares.</p> <p>Pouvoir pathogène: hépatite aigüe très grave chez la femme enceinte !! (3e tri: 20% de mortalité)</p> <p>Incubation: 30j env</p> <p>formes cliniques: GImt asymptomatique / forme grave voire fulminante en cas de co-infection avec VHA (surtt ds pays de forte endémie)</p> <p>Existence de formes chroniques notamment chez les immunodéprimés (réactivation facilitée): <i>Transplantés, Cancers, Lymphomes.</i></p>
Diagnostique	<p>Semblable à l'HA:</p> <p>Prélèvement de selles, sérum. On peut fr un diagnostic direct par PCR en cas de suspicion si pas bcp de cas, ds 1 labo spé. Ou diagnostique indirect: recherche des IgM anti HE (sérologie).</p> <p>Diag direct imptt car ≠ à HA, formes chroniques possibles.</p> <div style="text-align: right;">  <p style="font-size: small;">Evolution des marqueurs virologiques de l'hépatite à virus E</p> </div>
Prophylaxie, Traitement	<p>Règles hygiéno-diét, TTT symptoq, pas de vaccination possible.</p>

Virus de l'hépatite C

Généralités:

Connus au cours des 20 dernières années, c'est le 1er qu'on a caractérisé sans l'avoir vu (identifié en **1989** par bio-mol et par clonages à partir de chimpanzés infectés).

C'est un gros pb de santé publique: 170 10⁶ p infectées.

Portage chronique ds 75-80% (20% d'eux évolueront vers la **cirrhose** puis l'**hépatocarcinome**) et se transmet de manière **parentérale**. → H grave++.

Le **réservoir** est uniquement **humain**.

Le virus:

Taxonomie:

Famille: *Flaviridae*

Genre: Hepacivirus

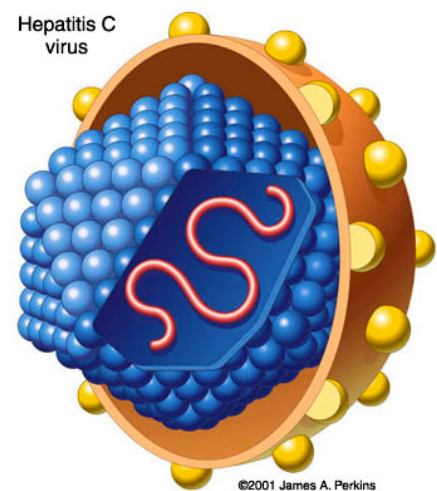
Structure:

Taille: 55-56 nm

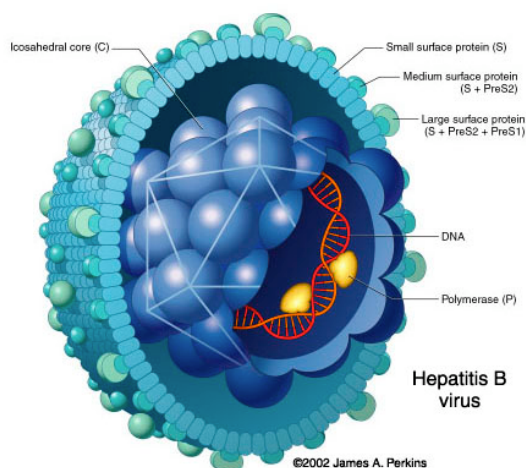
Génome: ARN monocaténaire, linéaire, polarité+, plrs génotypes.

Capside icosaédrique, composée d'1 seule protéine: prot C

Enveloppe dérivée des mb du RE où sont ancrées les prot E1 et E2: rôle ds l'attachement du virus sur le Rc lors de la pénétration



Anatomie comparée:



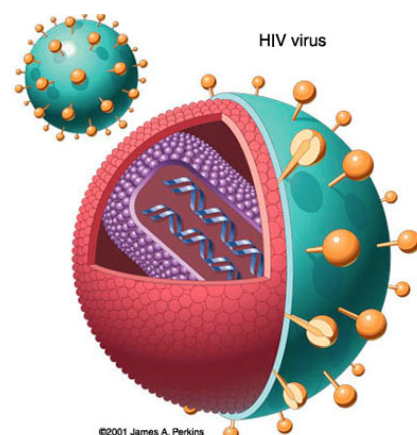
Hépatite B:

Virus à **ADN** (on voit la dble hélice)

Enveloppé, **plus petit**, une seule prot.

HIV:

Virus à **ARN**: 2 ARN simple brin
Enveloppé, structure compliquée.



Epidémiologie

Transmission:

Virus à **tropisme humain**.

La transmission se fait **essentiellement par le sang +++** :

- transfusion avt 1990
- toxicomanie (70% des contaminations en fr)
- nosocomial (hémodialyse, endoscopie, soins dentaires etc..)
- piercing, tatouages..
- **materno-foetale**: assez rare (5%), % augT si virémie et co-infection VIH. Mode in utero et périnatal. Au cours de la grossesse: l'HC ne perturbe par le dvlpmt du bébé, ce n'est pas une contre-indicat° à la gsse et celle-ci n'aggrave pas l'HC.
- intra-familiale,
- **voie sexuelle exceptionnelle**.

Prévalence:

En France, 1% de la pop° porte le virus (500 à 600 000) avc prévalence chz les toxicomanes. 180 millions ds le monde

Clinique:

Incubation: 4 à 12 semaines

Formes cliniques:

→ **90% sont asymptomatiques!!** On peut avoir une légère aug° des **transaminases (ALAT)**

→ Symptomatiques: associée à la réponse immunitaire (fièvre par ex). Asthénie isolée, ictère rare.

Evolution:

Ds ≈ 25 % des cas, guérison spontanée au bt de qq mois.

Ds 85 % des cas, passage à la **chronicité**: +/- asthénie

Pas d'hépatite fulminante (sf si co infection VHB ou VHA)

Evolution chronique → **cirrhose** ds 20% des cas .

Cycle de réplication

Entrée par voie **parentérale**, infecte des ϕ . Le récepteur et le mode de pénétration st mal connus.

La **réplication** est **cytoplasmique**.

L'ARN:

- fait ≈ 9600 nt (une phase codante et 2 extrémités courtes non codantes),
- a une structure 2ndR très dvlppée (double brin).

Le ribosome a 2su:

une petite qui se fixe à la coiffe en 1er, une fois en place c'est la 2e (plus grande) qui se fixe, puis rencontre avec le codon d'initiation: la fabrication de la protéine commence.

- L'ARN unique du virus n'a pas de coiffe lorsqu'il rentre ds la ϕ (étant mise en place ds le noyau).

PB1: s'il n'a pas de coiffe, la petite su du ribosome ne peut se fixer.

→ C'est l'**IRES** qui va jouer le **rôle de la coiffe**, puis déroulement normal jusqu'aux prot

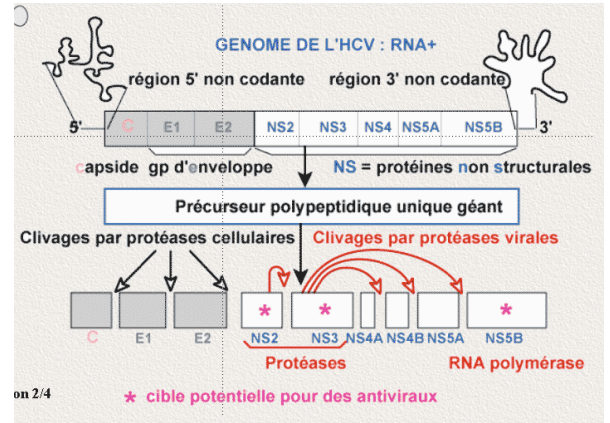
PB2: La particule de L'HC comporte au moins 5-6 prot, comment à partir d'un ARN?

→ fabrication d'une **seule prot** («précurseur géant») puis **coupage intra-mol** en différents morceaux par des protéases. Ces morceaux seront autant de prot virales.

C-term: L'activité protéase agit en **CIS**: **NS2** a une activité protéase sur sa propre séquence, dont le clivage entrainera le relais d'une autre protéase sur **NS3** etc.

De l'autre côté en N-term: pas de poly-adénylation.

→ clivages de protéases ⚡ donnant la **protéine C, E1 et E2 (protéines d'enveloppe)**.



NS4A, B, NS5A, B ont un rôle **régulateur**: éléments clés car si défaillants, pas de réplication. **NS2, NS3** ont un rôle ds le fonctionnement ⚡, des **anti-protéases** bloquant uniquement le virus devraient toucher **NS2 ou NS3**.

NS5B (coté 3') va coder pr une ARN polymérase ARN dépendante (spécifique virus): assure la refabrication d'ARN. → déclenche libérat° d'interférons par la ⚡.

Diagnostic:

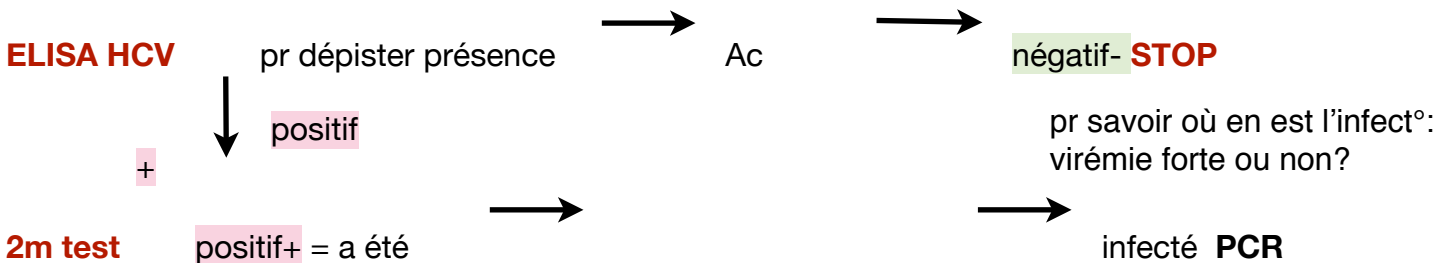
Assez facile par **tests virologiques:**

→ **marqueurs directs**: Ag de capside, ARN RT - **PCR++** en tps réel (permet notamment de mesurer la virémie)

→ **marqueurs indirects**: **Sérologie** pr détecter les Ac contre l'HC.

- AC présent en cas d'hépatite aiguë ou chronique, mais AC se x avant, pendant ou après l'épisode aigu (donc si -, et hépatite aiguë : rechercher l'ARN)...
- AC parfois absents chez dialysés, VIH+, , immunodéprimés
- attention si AC +, obligation légale de refaire l'analyse sur un nouveau prélèvement par un réactif différent

Démarche diagnostique:



2m test positif+ = a été imposé par la loi sur un 2m prélèvement

RECAPITULATIF:

Anti-HCV	ARN HCV	Interprétation
Négatif	Négatif	- Pas d'infection HCV
Positif	Positif	- Infection aiguë ou chronique
Négatif	Positif	- Infection aiguë au début - Infection chronique chez un immunodéprimé
Positif	Négatif	- Hépatite guérie - Infection chronique avec virémie faible - Faux positif

Génotypage:

Les virus de l'H C, B et VIH sont très variable = mutations en foncti° de l'individu et de l'immunité. De plus, CV a un ht niveau de réplication: jusqu'à 10^{12} virions par j avec une $1/2$ vie de 2 à 3h.

→ à partir d'un prototype 0 vont se différencier des sous-espèces de virus qui diffèrent d'environ 10% de sqce -> on a classé ainsi HCV en **6 génotypes et sous génotypes**.

Traitement:

- Par 2 molécules essentielles: **les interférons** notamment **Pegylé et la Ribavirine:**

Interféron = molécule produite par les ϕ pr ralentir la propagat° du virus (cytokines naturelles à activité anti-virale).

80's: **interféron standard** → **5%** de guérison. En **augmt la posologie** → **15%**

90's: arrivée de la ribavirine. **Ribavirine + interféron** → **40%** de guérison

Pégylation de l'interféron = stabilisation de l'INF en faisant une sphère de Peg (poly éthylène glycol) autour de la prot pr la protéger d'une dégradation rapide ds la circulation.

interféron pégylé + ribavirine → **50%** de guérison.

Nvles molécules en essai: inhibiteurs de protéases virales

- Facteurs qui influencent le % de guérison:

-> génotype:

1: INF Peg + ribavirine → 40-50% chances de guérison

2 et 3: 88% de chances de guérison

-> virémie, âge, sexe, alcool

-> 2 nvles molécules (AMM:2011): inhibiteurs de protéases.

La PCR ds le suivis des patients

Virémie -> traitement en fonct° du génotype -> suivis de l'évolution par des PCR à \neq tps (M0, M1, M3 et M6 en général)

2 situations:

→ En 2-3 mois on tombe à 0 -> «négativité» de la virémie montrant l'efficacité du ttt.

Généralement la virémie ne repart plus. Ce sont les **répondeurs rapides**. Si **6 mois** après l'arrêt du ttt tjs =0 -> patient considéré co guérit.

→ d»croissance de la virémi ebcpr plus lente: 1 ans après la mise en place du ttt, tjs réplication du virus et transaminases tjs élevées. En principe la virémie repart. C'est une **situat° d'échappement au traitement**.

Virus de l'hépatite B

Historique:

1885 - Hypothèse d'une hépatite infectieuse à **transmission** parentérale

1947 - Termes hépatite A et hépatite B (Mac **Callum**) pour distinguer :

une hépatite à transmission essentiellement **orale** (foeco-orale)

une hépatite à transmission **parentérale** (contact produits sang1s, sécrét°s)

1964 - Découverte de l'**antigène** « Australia » par **Blumberg** qui identifie le 1er antigène du virus (futur Ag **HBs**)

1970 - Visualisation de la **particule de Dane**

Epidémiologie:

PB de Santé Publique ++:

➤ **2 milliards** de personnes infectées, ms heureusement passage stade aigü à chronique **<10%** chez l'adulte (300 à 400 millions). Et **2 millions de décès par an !!!**

Zones les plus endémiques: Afrique, Asie (S-E), Canada (N)

Zones endémiques intermédiaires: Amérique latine, régions de l'Est de l'Europe

Zones de Basse endémie: <2% pays occidentaux et dvlpés (non négligeable)

➤ Maladie virale aigüe et chronique pouvant évoluer vers le **carcinome hépato-çr = 2eme cause de cancer.**

➤ **Co-infection** possible avec le virus satellite delta (**VHD**): complique et aggrave le tableau clinique de VHB.

Virus présent dans:

La plupart des liquides corporels: Sang+++ , sécrétions génitales, sperme, lait maternel, salive, urine, larmes.

Virus contagieux+++++:

➤ Risque d'infection lié à piqure (d'une seringue contaminée par ex): 20 à 30% si personne non vaccinée

➤ 10x plus contagieux que HCV, 100x HIV.

Transmission:

→ Réservoir humain

→ Modes:

- Direct: Voie ppale= **Sang**, mais aussi **sexuelle** (≠HépC), «verticale»: **materno-foetale** (in-utero, accouchement, lait maternel)-> **passage à la forme chronique chez le nouveau-né de 90%!!** -> aug° de l'incidence de l'infection et portages chroniques de façon endémique ds certaines régions = pb+++.

- Indirect: «horizontale» -> enfant-enfant, famille, personne à personne...

Histoire naturelle de la maladie

➤ **Asymptomatique ds 90% des cas**

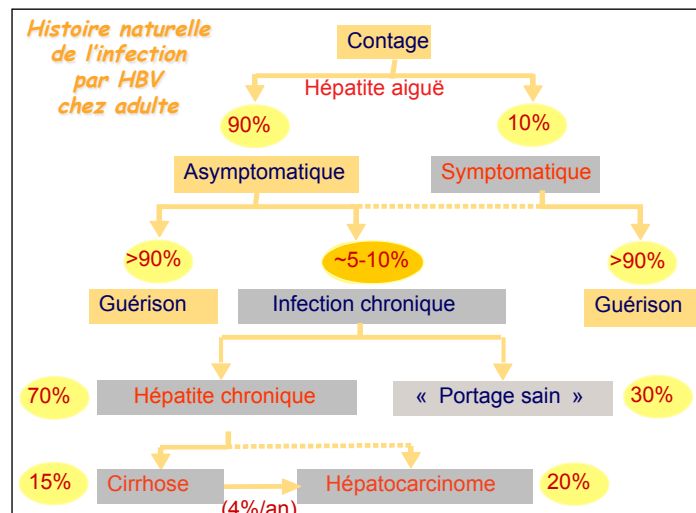
Quand la forme aigüe est **symptomatique**:

→ Incubation= assez longue (env. 10 sem), plus ou moins prononcée (silencieuse ou Syndrome grippal)

→ Ictère pdt env. 2 à 6 sem


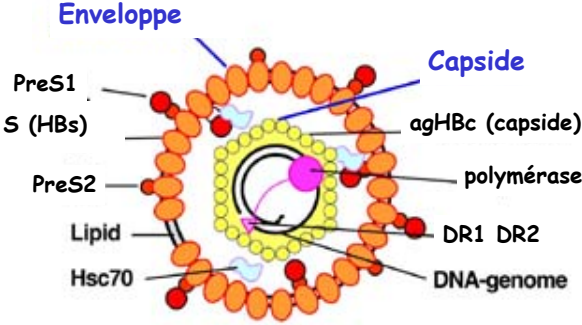
→ express° clinique augmente avec l'âge!!

➤ Evolution: Convalescence parfois prolongée, forme fulminante pr 0,1% des cas, **risque de**



passage à la chronicité (+++ chez l'enfant), cirrhose, hépatocarcinome.

Le virus:

Morphologie	Organisation/structure
<p>Virus à ADN Tout petit, nommé <i>Hepadnaviridae</i> Taille du génome: 3200 nt</p> <p>➤ Particule de Dane= forme complète et infectieuse de 42nm de diamètre. ➤ Sphères et filaments= formes incomplètes non infectieuses (=AgHBs)</p> 	<p>virus enveloppé:</p> <p>➤ Capside: icosaédrique; 1 seule prot C appelée: Ag HBc. intérieur: génome ADN double brin et polymérase</p> <p>➤ Enveloppe: déterminant antigénique: AgHBs, pst sur les 3 prot de surface:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. petite, abdt = Hbs 2. moyenne = PreS2 3. grande= PreS1 <p>Enveloppe</p>  <p>Génome:</p> <p>➤ ADN partiellement double brin avec: 1 brin complet, 1 non complétement terminé sur env. 70% du génome. ➤ 4 ARN polyA dt le pré-génomique ➤ 7 protéines (3 surface, 1 capside, 1 polymrse, 1 régulatrice, 1 sécrétée)</p>

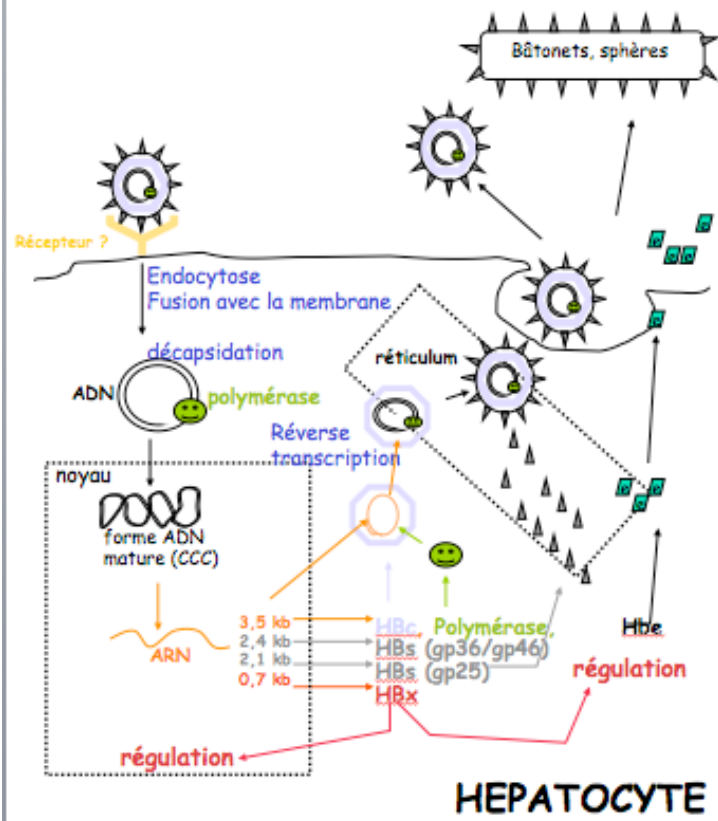
Diagnostic direct:

On trouve:

- protéine HBs (particule virale): **Antigène**
- prot de capside circulante: HBe
- ADN VHB

Diagnostic indirect:

- **Anticorps** anti-HBsA, anti-HBe, anti-HBc contre la prot de capside.

<p>Multiplication</p>	<p>Virus à ADn donc répllication similaire à eucaryotes: initiée ds le noyau.</p> <p>Génome reconnu par les polymérases de la ϵ normale -> vont s'accrocher aux régions promoteurs -> fabrication d'ARN pré-génomique -> rétrotranscription en ADN dans la particule virale.</p> <p>→ Il y a 4 régions promoteurs donnant 4 ARN messagers, donnant naissance à 4 protéines ≠:</p> <ul style="list-style-type: none"> - un long (3,5kb) avec coiffe du côté 5' (≠hepC) et 3' polyAdénylat° → HBc et polymérase - un moyen (2,4kb) → HBs (preS1 et preS2) - un petit (2,1kb) → HBS (pte prot de surface plus abdt) - un tt petit (0,7kb) → HBx (prot régulatrice=oncogénique?)
<p>Cycle de répllication</p>	<p>Particule s'accroche, rentre par endocytose et fusion des mbnes des endosomes pr arriver à la ϵ. Puis décapsidation.</p> <p>La polymérase va terminer le double brin (rappel ADN double brin partiel) pdt la migrat° au nauyau de l'ADN, et va le torsader++ (formes super-enroulées-> virus stable+++).</p> <p>NB: le virus de l'hepB est à ADN, OR cet ADN n'est fabriqué qu'à partir du grand ARN par la reverse transcriptase (2eme polymérase du schéma)</p>  <p style="text-align: center;">HEPATOCYTE</p>

Traitements:

➤ **Retenir:** Virus HB généré à partir d'une **reverse transcription**. imp++ car traitement VIH (retro virus avec avidité retro-transcriptase) marche ds un gd nombre de cas pr l'HB!!
-> **cible thérapeutique principale = reverse transcriptase**

➤ **Pour les formes chroniques:**

- Interférons- α

- molécules avec activité **anti-reverse transcriptase** (Lamivudine, adénofir...)

Combinaisons= **bithérapies** relativement efficaces (on maintient les patients mais ils ne guérissent pas complètement ou rarement).

Prophylaxie:

Vaccin protecteur recombinant fait à partir de la prot HBs que l'on injecte chez le patient:

- 3 injections distantes d'un mois

- rappel à un an

- immunité très protectrice: 95 à 98%

Physiopathologie:

NB: ce n'est pas la réplication du virus directement qui provoque la nécrose des hépatocytes, mais la réponse des L cyto contre les hépatocytes infectés (donc plrs semaines après).

➤ **Forme aiguë ds 90% des cas:** réponse immunitaire de clairance virale avec destruct° des hépatocytes infectés via T CD8 et T CD4-> efficace si Lymphocytes cytotoxiques éliminent **ts** les hépatocytes infectés.

➤ **Forme chronique sans guérison 10% des cas:** rpse immtR s'avère incapable d'être suffisamment performante: lyse des hépatocytes avec **tx de transaminases élevé** mais sans guérison: **hépatite chronique active!**

Hépatite chronique résolutive

- ◆ Phase 1 = tolérance immunitaire : Réplication virale +++, absence de lésions histologiques (foie)
- ◆ Phase 2 = clairance immune : Décroissance de la réplication virale, destruction des cellules infectées
- ◆ Phase 3 = rémission : Séroconversion anti Hbe, possible intégration du VHB dans le génome, diminution réplication virale et inflammation => évolution vers la résolution.

Hépatite chronique non-résolutive

- ◆ Phase 1 = tolérance immunitaire, réplication virale +++, +/-absence de lésions histologiques
- ◆ Stade 1 : fibrose
- ◆ Stade 2 : fibrose / cirrhose
- ◆ Stade 3 : fibrose / cirrhose / hépatocarcinome

Diagnostic et suivi de l'infection HBV

Histoire naturelle de la maladie

Voir plus haut.

Clinique et diagnostic d'une hépatite B aigüe

Rappel: **Asymptomatique** ds 90% des cas (inverse pr l'enfant)

Que se passe t-il quand c'est symptomatique?

➤ Pendant la phase d'incubation qui est longue (30 à 120j) on peut avoir un **syndrome grippal**, mais la plupart du tps c'est **silencieux**

➤ A la phase grippale, c'est à dire phase aigüe déclarée, **ictère** à bilirubine conjuguée donc à **urine foncée** et bilan biologique perturbé.

➤ **Cas particulier:**

- plus l'**âge** avance, moins on a de formes asymptomatiques et plus on a de forme symptomatiques.

- tjs surveiller, qd hep aigüe détectée, les **formes fulminantes**: réponse imm forte et brutale entrainant une destruction du foie et une insuf hépatique-> greffe de foie en urgence proposée.

➤ **Evolution**: convalescence prolongée avec risque de **passage à la chronicité**, surtt chez l'enfant (cirrhose, hépatocarcinome)

Généralités:

VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Agent viroïde	Hepeviridae
Hepatovirus	Hepadnavirus	Hepacivirus		Hepevirus

VHA et VHE -> hépatites aigües

VHC -> hépatites chroniques

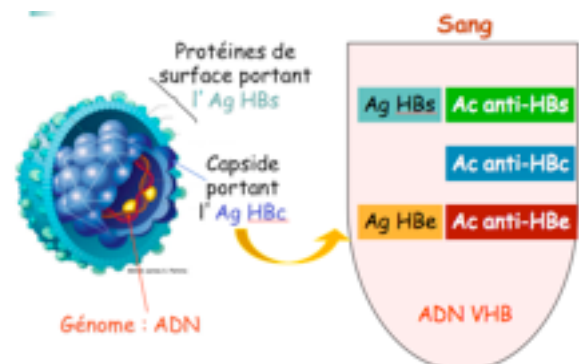
VHB -> hépatites aigües ou chroniques. Diag difficile. Peut être associé à VHD qui utilise les prot du VHB pr se répliquer.

Marqueurs directs et indirects

Directs: Ag (écrits en noir) + ADN

Indirects: Ac (écrits en blanc)

NB: L'**Ag HBc** n'est **jamais sécrété ds le sang**, il n'existe que ds l'hépatocyte. L'**Ag HBe** est soluble, sécrété ds les phases de répliation intense (on le retrouve seulement en tt début d'hépatite aigüe). Il est codé par le virus, sthtsé par la \oplus infectée et relarguée ds le sang. Il ne s'intègre pas ds la structure de la capside, mais ressemble à l'Ag HBc car partage une partie de son cadre de lecture.



Outils diagnostics: Les techniques

Sérologie VHB = ELISA

→ on recherche ds 1 premier temps: Ag HBs, preuve que le virus se réplique et donc de sa prsce, puis Ac anti-HBs (svt témoin d'une guérison) et Ac-anti HBc (Les 3 premiers du schéma précédent).

→ on rajoute les marqueurs Ag HBe et Ac anti HBe qd on suspecte une hépatite aigüe.

Biologie moléculaire= PCR quantitative ou charge virale

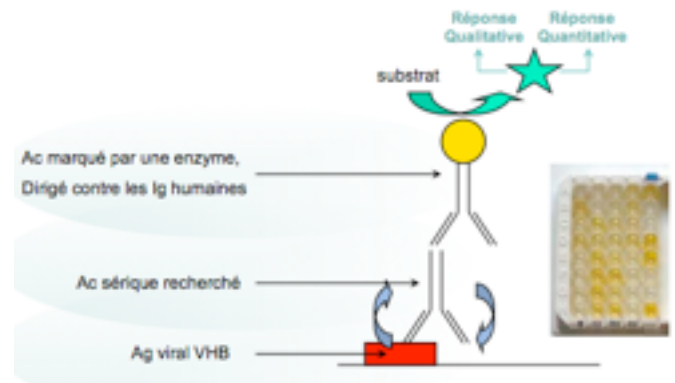
→ on recherche l'ADN VHB. Pas bcp d'intérêt ds le cas d'une hépatite aigüe car suffisamment de marqueurs simple (détectable avec ELISA-> peu coûteux). Mais bcp d'intérêt ds le **suivi des hépatites chroniques**.

Diagnostic indirect:

Elisa -> Ac anti-HBs, anti-ABc, anti-ABe

-> détection des Ac contenus ds le sérum du patient par la méthode suivante:

On dispose de l'**Ag viral VHB fixé** (HBs par ex). Si présence de l'**Ac spécifique** dans le sérum, il **s'y fixera**. La détection se fera par l'ajout d'**Ac** marqués par une enzyme, dirigés **contre ces Ig humaines**: la réaction de l'enzyme avec un substrat que l'on ajoutera déclenchera une **réaction coloré** quantitative ou qualitative. On fait 3 fois de suite la technique d'ELISA pour les 3 Ac à détecter.



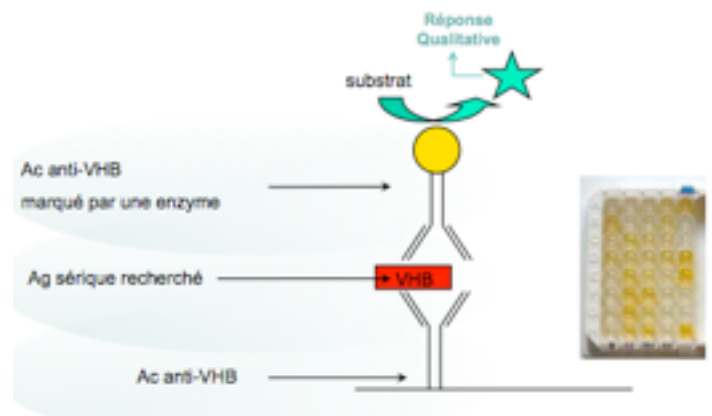
Diagnostic direct:

Elisa -> Ag HBs et Ag HBe

Ici c'est l'**Ac** qui est **fixé** -> permet de détecter l'antigène (HBs par ex)

PCR quantitative HBV -> charge virale

- 1- Extraction
- 2- Amplification
- 3- Quantification



On détecte l'ADD en tps réel, au cours de sa synthèse, grâce à une sonde fluorescente. On recherche à quel cycle on commence à voir l'ADN → donne la quantité initiale d'ADN ds le tube: **plus je le vois précocement, plus j'ai d'ADN ds le tube?**

Evolution des marqueurs: hépatite aigüe

- **1ers: Tjs marqueurs directs = Ag HBs et Ag HBe** (sécrété et disparaît avant Hbs qd la réplication va commencer à diminuer), mais aussi l'ADN
- Dans les **marqueurs indirects: Ac anti HBc** -> **apparaît tt de suite**, en même tps que les signes cliniques et **restera tte la vie**

-> avec HBs et HBs: facile de savoir que l'on est en hépatite aigüe

- On peut **rajouter les IgM anti-HBc** (on sait les différencier des IgG anti-HBc). IgG peuvent ne pas être encore présents: IgM +, IgG-, Ac HBc +.

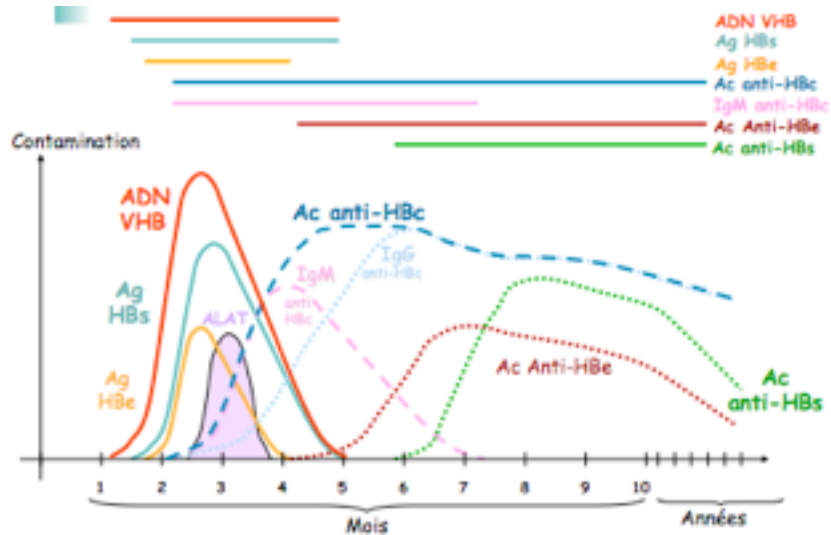
Si on répète l'examen après disparition des transaminases, on perd les marqueurs directs ms on garde les marqueurs indirects. On aura la mise en route du système immunitaire: LT cytotoxiques, très efficaces, régulent la réplication virale -> plus de virus dc plus d'Ag HBs et HBe -> on est passé ds les 90% des cas = guérison.

- **Qd l'Ag a disparu**, les Ac apparaissent: Ac anti-HBe puis le dernier: Ac anti-HBs.

On dit au patient qu'il a **guéri**

lorsqu'on voit **apparaître l'Ac anti-HBs et disparaître l'Ag HBe**.

NB: On verra très rarement en même tps Ag et Ac anti- HBe, et encore plus rarement Ag et Ac anti-HBs.



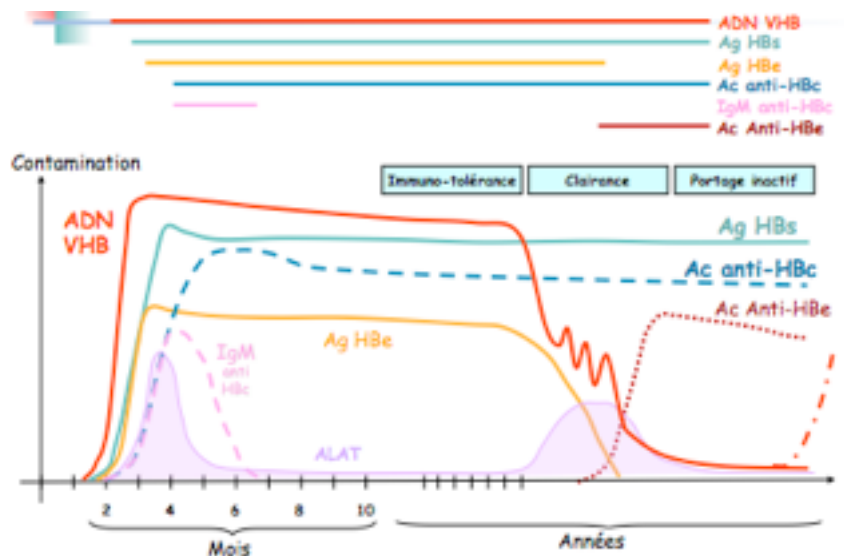
Evolution des marqueurs: hépatite chronique

On dit «Chronique» qd prouve que l'**Ag HBs pst depuis + de 6 mois**.

- Ac anti-HBc pst tt le tps, même après guérison, donc n'aident pas.
- IgM anti-HBc prouvent qu'on est en début d'infection, ici diminuent dc bien chronique
- Ag HBs persistent (≠ aigüe), tt comme les autres marqueurs. Les hépatocytes continuent à synthétiser le virus, dc on détecte les prot sécrétée (pas constitutives du virus) et l'ADN.

Evolution en 3 tps:

1. **Phase d'immuno-tolérance:** pas d'élimination du virus, ts les marqueurs st psts, pas d'IgM
2. **Phase de clairance:** S.I. fait son job -> Ag HBe disp, charge virale ↘, Ac anti HBe app, Ag HBs ne ↘ pas.
3. **Portage inactif:** charge virale très basse (jms nulle), Ag HBs persiste, transaminases ↗. Parfois ré ↗ de la charge virale.



Comment interpréter les résultats?

Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc	Ag HBe	Ac anti-HBe	ADN	Interprétation
-	-	-				Pas d' hépatite B (ni infection, ni vaccin) Si cytolyse, Chercher autre chose (A, E ...)
-	+	-				Profil de vaccination -> c'est un ELISA quantitatif
-	+	+				Infection ancienne d'hep aigüe qui a guéri Attention à la réactivat°
-	-	+				Idem
+	-	+				Infection en cours, dur de savoir si aigü ou chronique

→ compléter les analyses

Infection en cours:

Etudier la **cinétique**:

- Rajouter d'autres paramètres du VHB (marqueur IgM anti-HBc par ex)
- Doser les transaminases

Penser à rechercher une **co-infection par le VHD**: Ac anti-VHD et si Ac totaux +: IgM anti-VHD et PCR VHD.

→ **Phase aigüe**:

→ **Phase chronique**:

Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac anti HBc	IgM anti HBc	Ag Hbe	Ac anti-Hbe	ADN	Interprétation
+	-	+	+	+	-	+++	Hépatite aigüe

Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac anti HBc	IgM anti HBc	Ag Hbe	Ac anti-Hbe	ADN	Interprétation
+	-	+	+	+	-	+++	Hépatite aigüe
+	-	+	-	+	-	+++	H. chronique immunotolérance (réplicative)
+	-	+	-	-	+	++	H. chronique clairance virale (virus sauvage)
+	-	+	-	-	+	+	Portage inactif

/!\: Hépatite B aigüe est une maladie à

déclaration obligatoire: La 1ere fois que l'on détecte des IgM anti-HBc ds le contexte d'une hépatite aigüe, on doit le déclarer.

Conclusion:

- 3 paramètres suffisent en général
- Ds les campagnes de dépistage: AgHBs seul car coûte cher
- Rôle +++ de la **cinétique d'évolution** des marqueurs (HA ou HC)
- Evaluation de **l'infection chronique** par la **confrontation** de ≠ paramètres:
 - VHB
 - ALAT
 - Echographie
 - Fibrose, Anapath

La PCR en tps réel va permettre le suivi du patient +++