



**UE / ENSEIGNANT : UE 19 / PAYAN**

**DATE : 05/10/24**

**GROUPE : Jade FALHER et Charline BONNEAU**

**REMARQUES : La partie "hépatiteucé" a été très rapidement abordée faute de temps. Nous l'avons complété des remarques de M. PAYAN faites au début du cours suivant (notamment sur la cinétique et traitements qui sont les notions importantes à connaître selon lui). Et bien sûr, on vous a ajouté des petits QCM à la fin histoire de vous faire bosser un peu ;)**

---

## HÉPATITES VIRALES

---

### Table des matières

#### Table des matières

I - Introduction.....	4
A) Historique :.....	4
B) Leurs caractéristiques :.....	4
II - Virus de l'hépatite A (VHA ou HAV).....	5
A) Description.....	5
1) Le virus :.....	5
2) Cycle :.....	6
B) Répartition géographique.....	7
1) Dans le monde :.....	7
2) En France :.....	7
C) Infection humaine.....	8
1) Hépatite aiguë :.....	8
2) Hépatite fulminante :.....	8
3) Prévalence :.....	8
D) Diagnostic.....	9
1) Diagnostic clinique :.....	9
2) Diagnostic sérologique (spécifique de l'hépatite A) :.....	9
3) Evolution virologique et sérologique d'une hépatite A.....	9

E) Traitement et Prévention .....	10
1) Traitement : .....	10
2) Prévention : .....	10
III - Virus de l'hépatite E .....	11
A) Description .....	11
1) Le virus : .....	11
2) Historique : .....	11
3) Caractéristiques et ressemblances ou différences avec VHA : .....	11
B) Épidémiologie .....	11
1) Mortalité : .....	11
2) Répartition géographique .....	12
C) Infection humaine .....	13
D) Diagnostic .....	13
1) Diagnostic sérologique : .....	13
2) Diagnostic clinique : .....	13
E) Traitement et Prévention .....	14
1) Traitement : .....	14
2) Prévention : .....	14
IV - Virus de l'hépatite B .....	15
A) Description .....	15
1) Le virus : .....	15
2) Les caractéristiques : .....	16
B) Épidémiologie .....	17
1) Monde : .....	17
2) France : .....	18
3) Prévalence : .....	18
C) Évolution de l'infection par le VHB .....	18
1) Répartition : .....	18
2) Surveillance : .....	19
D) Diagnostic .....	20
1) Diagnostic sérologique : .....	20
2) Diagnostic virologique : .....	20
E) Evolution cinétique des différents marqueurs sérologiques .....	20
1) Hépatite B aiguë avec guérison .....	20

2) Hépatite B évoluant vers la chronicité.....	21
F) Prévention.....	23
G) Traitement.....	24
V - Virus de l'hépatite D ( <i>rare</i> ).....	25
A) Description.....	25
B) Répartition géographique.....	25
C) Diagnostic.....	25
D) Prévention/Traitement.....	25
1) Prévention :.....	25
2) Traitement :.....	25
VI - Virus de l'hépatite C.....	25
E) A) Description.....	25
1) Le virus :.....	25
2) Son mode de transmission :.....	26
F) Outils de diagnostic de l'hépatite C.....	28
G) Traitement et Prévention.....	30
1) Prévention.....	30
2) Traitement de l'hépatite C aiguë et chronique.....	30

## I - Introduction

### A) Historique :

(Post-transfusionnelles : mise à jour de ces hépatites dans le contexte des transfusions)

- 1967 : découverte du virus de l'hépatite B par *Blumberg*, antigène retrouvé chez des patients transfusés (VHB, Ag australiana HBs)
- 1960 -1970 : découverte d'autres virus hépatotropes : CMV, EBV, HSV (culture, antigènes viraux en IF)
- 1973 : découverte du virus de l'hépatite A (VHA) dans une épidémie hépatique, premier à être découvert en microscopie électronique. Virus qui donnait la jaunisse chez les enfants à l'époque.
- 1977 : découverte du virus de l'hépatite Delta (antigène viral en IF, Rizzetto)
- 1989 : découvertes du virus de l'hépatite C (séquence ARN, Choo) et du virus de l'hépatite E (virus + ADN, Balayan) = hépatites non A non B.
- 1995 : découverte du virus de l'hépatite G (hépatite post transfusionnel non A non B non C non E) (séquence ARN, Linnen)
- 1997 : découverte du virus TT (séquence ADN, Nikazawa)

### QCM → Les virus des hépatites :

A) Sont des virus à ARN sans enveloppe d'une même famille

B) Sont le plus souvent retrouvés dans un réservoir animal

C) Peuvent donner des cancers

Réponse : C

(B : Il n'y a que l'hépatite E qui est retrouvée dans un réservoir animal, sinon réservoir humain strict)

### B) Leurs caractéristiques :

Il existe 2 types de transmissions :

- **Parentérale/post transfusionnelles** = Transmises par le sang → virus B (vaccination obligatoire pour personnel de santé) et C
- **Entériques/orofécale** = Voie digestive → virus A et E.
- + Autres virus (G, D, TTV)

### On peut classer les différents virus par la présence d'enveloppe ou non et leur mode de transmission :

- **Virus enveloppés** à transmission par **voie parentérale** = transmission **par le sang**
  - Virus B
  - Virus C
  - Virus D
  - Virus G
- **Virus nus** à transmission par **voie orofécale** = transmission **entérique (donc voie digestive)**
  - Virus A
  - Virus E

/transmission entérique mais pas de manifestations digestives : les virus passent directement dans le sang et rejoint le foie\

Les hépatites virales forment une famille hétérogène de 7 virus (A à G) décrits depuis 1950 et dont les lettres ont été données dans l'ordre de découverte des maladies.

Il y a des **virus à ADN** comme dans l'hépatite B et des **virus à ARN** comme dans l'hépatite A, C, D, E et G.  
Ce sont des **virus ubiquitaires** : on les retrouve sur tous les continents selon des prévalences différentes, par exemple dans les pays du sud pour des raisons d'hygiène, ou la Méditerranée pour l'hépatite delta, leur fréquence étant variable en fonction des mesures de protection mises en place.  
Ils sont plus résistants dans l'environnement extérieur.  
Ils sont très **contagieux** +++

Ils passent dans le tube digestif, sont éliminés par voie biliaire puis sont excrétés dans les selles et peuvent aller contaminer l'environnement par l'eau ou les aliments.

Ils sont responsables d'infections **nosocomiales** (chirurgie, endoscopie, instruments...), notamment l'hépatite B et C qui donnent des infections chroniques qui sont recherchées dans les AES (Accident d'Exposition au Sang) = piqûres d'aiguilles. Les virus atteignent ensuite le foie qui est le centre de production de ces virus-là et qui relarguent ensuite ceux-ci dans la circulation sanguine.

→ Utilisation de matériel à usage unique pour éviter les contaminations.

Ils créent des infections et hépatites :

→ **Aiguës** = A / E (=> pas de risque de cancer)

→ **Chroniques** = B / C / D / G / TTV = + à risques car + de risques de transmissions (peut aller jusqu'à l'IHC, cirrhose ou cancer)

Le **tropisme hépatique** est **spécifique à l'homme**. Provoquent des cytolyses hépatiques.

Transmission orofécale/entérique (A/E) ou transmission parentérale/sang (B/C/D/G/TTV)

Dans le cas de l'hépatite, un virus se reproduit à l'intérieur d'une cellule donc la destruction du virus passe par la destruction cellulaire. Par conséquent, l'hépatite est liée à une forte infiltration des lymphocytes dans le foie entraînant une forte cytolysse donc ce n'est pas le virus qui détruit les cellules mais les lymphocytes (LT cytotoxiques). Il existe un risque d'hépatite fulminante. S'ensuit alors une réparation des lésions par la division des cellules saines autour.

La chronicisation résulte de la persistance de certaines cellules infectées qui échappent au système immunitaire ce qui peut engendrer une lyse continue des cellules et donc aboutir à un épuisement des cellules saines en laissant place à la production de fibrose par les cellules endothéliales (structurent le foie mais ne font pas le métabolisme) en remplacement => surveillance du niveau de fibrose hépatique avec modification fonctionnelle pour détecter cirrhose reflété par le taux de prothrombine (TP effondré → <80%)  
ex : hépatite C peut entraîner cirrhose au bout de 30 ans mais elle peut également être beaucoup plus rapide

## II - Virus de l'hépatite A (VHA ou HAV)

### A) Description

#### 1) Le virus :

C'est un petit virus de 7,5 kb de la famille des Picornaviridae et du genre Hepatovirus.

C'est un virus à **ARN monocaténaire simple brin non enveloppé (=nu)** (ce qui permet la transmission oro-fécale) composé d'une **capside icosaédrique sphérique et régulière** (protéines structurales qui protègent l'ARN) **gastro-résistant** (contrairement à HBV et HCV). Les gènes sont transmis d'un unique bloc qui donne

donc 1 seule poly protéine, découpée ensuite par la protéase : l'Hépatite C fonctionne de la même manière.

**Il ne peut pas donner de cancer.**

**Il ne possède pas de cycle animal.**

Il ressemble au virus de la gastro-entérite, il est très résistant.

Il peut se retrouver dans les coquillages mais ce n'est pas un réservoir animal à proprement dit. En effet le virus ne se reproduit pas dans le coquillage, c'est celui-ci qui filtre **l'eau contaminée** et retient donc les particules qui passent, comme les virus. On se contamine avec les **coquillages (l'huître++ au même titre qu'avec les fruits et les légumes**, ce ne sont que des « supports » des virus : **c'est un réservoir environnemental et non animal.**

**Son atteinte hépatocytaire est purement aiguë +++.**

## 2) Cycle :

C'est un virus **résistant** (car non enveloppé donc nu) à l'acidité gastrique et au microbiote digestif.

Il supporte des **températures allant jusqu'à 70°C** et tient plus de 1 an à 4°C.

Il **survit dans l'eau de mer** (à l'origine des épidémies liées à la consommation de coquillages crus). *Sur la plage abandonnée, coquillages et crustacés* 🦀

**Il a un mode de transmission orofécale** (*mange pas ton cac'ssss*) et utilise donc la **voie parentérale**.

La contamination peut se faire par **l'eau, les aliments infectés, le manuportage** (*Porté par les mains*) **et la voie parentérale.**

**10 à 100 particules sont suffisantes pour la contamination.**

→ Cycle :

1. Lavage au savon doux ne suffit pas à éliminer les VHA, il faut se désinfecter les mains au SHA
2. Porte d'entrée orale
3. Passe dans le sang (= virémie)
4. Colonise le foie + Se multiplie dans les hépatocytes
5. **Cytolyse** (= résultat d'une réponse immunitaire trop forte initiée à partir des C infectées) qui entraîne une **augmentation progressive des transaminases dans le sang avec prédominance / pic des ALAT** au bout de 30j et un relargage de bilirubine, ce qui provoquait le teint jaune dans les patients atteints de *jaunisse*
6. Sort du foie par la voie biliaire
7. Passe dans le système digestif
8. **Excrété dans les selles pendant 2 à 3 mois** :  $10^8$  à  $10^{10}$  particules par g de selles qui **peuvent ensuite contaminer l'environnement** (eau, puis boissons puis aliments ...)

Ce cycle retrouvé dans l'HE (= virus nu aussi) mais pas pour l'HB et C (= virus enveloppés).

**Les signes cliniques apparaissent en 30j** (= incubation de 30j) : => interrogatoire qui doit rechercher des situations à risque ayant eu lieu 3 à 5 semaines plus tôt (ex : voyage)

- **Ictère** (prononcé dans l'hépatite A, moins dans HE rare dans HB et HC) dû à la cytolyse hépatique (visible au niveau de l'oeil dû à la libération de bilirubine)
- Douleurs abdominales
- Asthénie

Dans les **hépatites virales** c'est toujours les **ALAT > ASAT**. Dans une hépatite A, les ALAT peuvent monter à

plus de 1000 U (N = 40U).

## B) Répartition géographique

### 1) Dans le monde :

#### Epidémiologie :

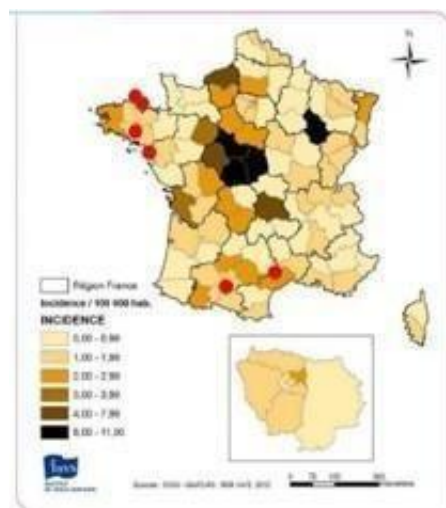
- 270 000 cas par an (*pas à retenir*)
  - Pays du Nord avec des stations d'épuration, ce qui évite la propagation du virus dans l'eau
  - Pays du Sud (en Afrique, Inde, Amérique Latine) sont des zones à risque où la prévalence du VHA est élevée. Il est important d'informer les patients qui veulent voyager dans ces régions-là et d'y penser lors de l'interrogatoire d'un patient avec suspicion d'hépatite => on conseille le **vaccin**.



### 2) En France :

#### Epidémiologie :

- **MALADIE À DÉCLARATION OBLIGATOIRE A L'ARS+++**
  - Tous les cas doivent être déclarés à l'InVS en précisant le contexte de la déclaration : permet d'identifier les causes de contamination et endiguer une éventuelle endémie. (Fiches types qui permettent de déclarer les cas afin que le médecin inspecteur puisse identifier la source de contamination.)
  - Nombre de cas notifiés d'hépatite aiguë A en France en 2011 (InVS Avril 2010) N = 1114 cas déclarés (1,6/100000). 745 cas en 2015 => entre **1000 et 2000 cas/an**.
- Dans presque tous les cas, les patients présentent une **symptomatologie typique**
  - 95% symptomatiques (77% ictère)
  - 44% hospitalisation pour la prise en charge
  - 42% des patients malades ont dans l'entourage une personne atteinte également (incidence la plus élevée dans les centres d'accueil des gens du voyage)
  - 42% à la suite d'un voyage (47% Maghreb)
  - 20% à la suite d'ingestion de coquillages (Huîtres) car pas de cuisson ⚠ *aux moules pas fraîches*
- **Infection par le virus de l'hépatite A en France et consommation de coquillages crus**
  - Épidémie par palourdes à Shanghai en 1988 : 300 000 cas
  - 6 épidémies par coquillage en France de 1990 à 2009 parmi les 30 mondiales (soit 20%) : 1 à Vannes en 1992 (469 cas), 1 à Nantes en 1992, (402 cas) 1 à Toulouse en 1997 (205 cas), 1 à



Montpellier en 1998 (45 cas), 2 à Paimpol (33 cas en 1999 et 111 cas en 2007).

- En septembre 2017, nouvel épisode en lien avec une transmission au sein de la communauté HSH en lien avec des “rapports sanglants”

⇒ Le virus est détruit à la suite d'une **ébullition**. La préparation par fumage ne détruit pas les virus.

## C) Infection humaine

### 1) Hépatite aiguë :

L'incubation est d'environ **30 jours**.

Chez l'adulte, l'hépatite est le plus souvent symptomatique car beaucoup d'hépatocytes sont touchés au même moment.

Chez l'**enfant (< 5 ans) l'hépatite est asymptomatique** avec guérison spontanée.

Les signes cliniques sont :

- **Fièvre**
- **Asthénie**
- **Nausées**
- **Douleur abdominale**
- **Ictère**

Il y a plus de risques de faire une hépatite aiguë symptomatique chez l'adulte plutôt que chez l'enfant : ceci est dû au fait que la réponse immunitaire de l'enfant est immature donc moins importante donc moins de cytolyse. **C'est la cytolyse qui provoque les symptômes**. Pas ou peu de cytolyse entraîne peu d'élimination du virus avec persistance de celui-ci et développement d'une forme plus longue d'hépatite.

### 2) Hépatite fulminante :

C'est une affection grave, d'évolution rapide pouvant entraîner la **mort**.

**Elle est due à une réponse immunitaire explosive causant une cytolyse massive** (= cytolyse hépatique totale), et aboutissant à une IHC profonde qui nécessite une transplantation hépatique d'urgence.

Elle est rare (0,2 à 0,4%) mais **plus fréquente chez les sujets co-infectés par le Virus de l'Hépatite C (VHC)**.

Il y a 1 000 à 3 000 cas d'hépatite fulminante en France (voyage en zone d'endémie intertropicale, cas sporadique)..

Ainsi quand une personne est infectée par VHC, il lui est recommandé de se faire vacciner contre le VHA, car l'hépatite C donne une infection chronique qui fragilise le foie : on est donc plus sensible à une atteinte par le VHA.

Pour pouvoir survivre, il faut garder une fonction hépatique > 10%. Une hépatite qui détruit 90% des cellules du foie entraîne systématiquement la mort.

La seule issue est la transplantation en urgence (quelques heures), qui est très difficile.

Le traitement antiviral contre l'hépatite A n'existe pas.

### 3) Prévalence :

La séroprévalence anti-VHA augmente en FR avec l'âge mais diminue avec le temps

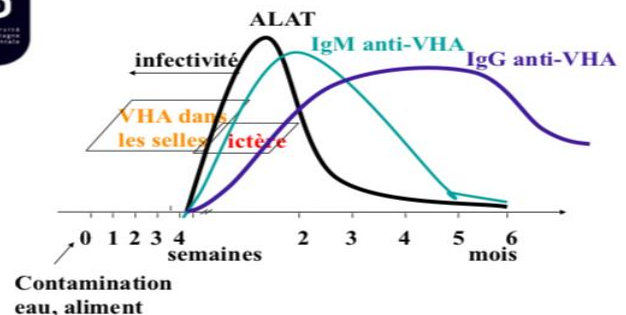
Plus de 50% des sujets âgés ont déjà rencontré l'hépatite A (souvent pendant leur enfance) contre moins de 10% chez les sujets jeunes (< 20 ans).

Ceci traduit une amélioration du niveau d'hygiène, mais implique une perte d'immunité de la population.

En effet, à l'époque la maladie apparaissait souvent chez l'enfant, sans gravité, ce qui lui permettait d'être immunisé pour plus tard. **Une personne âgée est donc moins à risque de contracter la maladie lors d'un voyage par rapport à un jeune adulte.** Au contraire, si la maladie est contractée chez l'adulte elle est très souvent symptomatique avec une forme aiguë. La prévalence de l'hépatite A chez l'enfant diminue parallèlement à l'augmentation de l'hygiène.



#### EVOLUTION VIROLOGIQUE ET SEROLOGIQUE D'UNE HEPATITE A



**Retenir : Plus les années passent, plus la prévalence baisse.**

**Plus les gens sont âgés, plus la séroprévalence est haute (proportion de personnes qui ont des Ac)**

## D) Diagnostic

### 1) Diagnostic clinique :

Le patient présente le plus souvent :

- Ictère
- Douleurs abdominales
- Nausées

### 2) Diagnostic sérologique (spécifique de l'hépatite A) :

La recherche d'**Ig totaux par ELISA (IgG + IgM)** = Statut sérologique, elle permet de mettre en évidence une **hépatite aiguë** mais aussi une guérison.

La recherche des **IgM seules** par ELISA permet de faire le diagnostic **d'hépatite aiguë**.

- **Pas d'IgM en dehors de l'épisode aigu.** Elles disparaissent après 1 à 3 mois mais une rechute est possible avec ré-apparition d'IgM à 6-12 mois. Par la suite il y aura une disparition définitive des IgM, signant la guérison complète
- **IgG persistant**

NB : La recherche de **l'ARN viral par PCR** a une visée épidémiologique uniquement

- Dans le sang (pendant la virémie transitoire)
- Dans les selles (pendant 2-3 mois)
- Dans les aliments suspects (lors d'une suspicion d'infection dans un restaurant par exemple)

⇒ Mais la PCR n'a aucune indication de routine, elle n'est pratiquée que dans les études épidémiologiques (pour mettre en relation différents cas d'hépatite A).

### 3) Evolution virologique et sérologique d'une hépatite A

**Bilan hépatique :**

- Bilirubine augmentée : ce qui provoque l'ictère
- ALAT augmentent (jusqu'à 100 à 500 fois la normale) après la période d'incubation, puis diminuent jusqu'au 2ème mois

**Guérison :**

- Totale
- ALAT normalisées dans les 6 mois
- Disparition des IgM
- Conservation des IgG (= Ac anti-VHA) toute la vie : protège contre une nouvelle infection

⇒ Il n'y a pas de forme chronique pour l'hépatite A = **PAS DE CANCER POSSIBLE ++**

**Hépatite chronique définie par la persistance des IgM au delà de 6 mois**

**E) Traitement et Prévention****1) Traitement :**

Il n'y a **pas de traitement spécifique** (pas d'antiviraux).  
Donc il y a une importance majeure de l'hygiène. +++

**2) Prévention :**

Il existe un vaccin vivant inactivé HAVRIX (2 injections + rappel tous les 10 ans) : **très bonne immunité > 80%**.

Il est **proposé aux sujets exposés** comme : personnel de santé, famille des sujets malades, personnel de restauration, voyageurs en zone d'endémie. (à faire 10 jours avant)

Il vaut mieux prévenir l'infection car sa guérison est longue : les patients atteints d'hépatite A se sentent très mal pendant environ 6 mois.

**QCM : L'HEPATITE A :**

- A- Est un virus à ARN sans enveloppe
- B- Peut se retrouver dans un réservoir animal
- C- Peut donner un cancer

**Réponses : A**

Nb : Seuls les infections chroniques peuvent donner un cancer.

## III - Virus de l'hépatite E

### A) Description

#### 1) Le virus :

C'est un virus de la famille des Hepeviridae et du genre des Hepevirus.

Il possède globalement les mêmes caractéristiques que le VHA mais ce n'est pas la même famille !!

C'est un virus à **ARN monocaténaire**, 30 nm, 7.2 kbases

**Il est nu** (= sans enveloppe)

**Il possède un réservoir animal +++ (différence avec le VHA)** : primates, porcs, agneaux

**Il ne provoque pas de cancer.**

**Son mode de transmission est orofécale** (eau ++, aliments infectés...).

La contamination peut se faire (comme le VHA) par **l'eau, les aliments, le manuportage et la voie parentérale.**

Là où la prévalence de l'hépatite A diminue avec le temps, il semblerait que l'hépatite E remplace l'hépatite A : on a aujourd'hui PLUS+ de cas d'hépatites aigus associés à l'hépatite E qu'à l'hépatite A.

#### 2) Historique :

1955 : épidémies d'hépatites en INDE

1967 : VHB

1973 : VHA

1974 : hépatite non A non B

1980 : les épidémies indiennes non A non B

1983 : transmission fécale orale (Balayan)

1990-91 : clonage et séquençage (Bradley)

#### 3) Caractéristiques et ressemblances ou différences avec VHA :

Une hépatite fulminante est possible mais très peu observée en clinique voir pas du tout.

La cytolysse est moins franche que celle causée par le VHA.

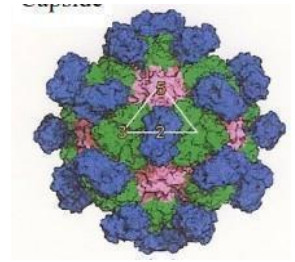
**VHE est aussi une zoonose (transmission homme/animal)** contrairement à VHA.

La transmission par l'homme est aussi possible à partir d'un réservoir animal (**c'est la seule +++**), **diffère de VHA.**

### B) Épidémiologie

#### 1) Mortalité :

- Grande ampleur possible
- Élevée chez les femmes enceintes (taux de mortalité peut atteindre 25 % des femmes infectées par l'hépatite E)
- Augmentée chez les femmes africaines infectées, dû à la comorbidité associée (pas de surmortalité liée à la grossesse en France)
- Évolution est uni modale (évolue de la même manière quel que soit la situation)



NB : Ce sont les adolescents et les jeunes adultes qui sont surtout touchés.

**Il existe 4 génotypes dépendant de leur mode de transmission :**

- 1 et 2 = **Transmission par eau contaminée et alimentaire dans les zones endémiques** (environnement, interhumain) (même mode de transmission que Hépatite A)
- 3 et 4 = **Transmission par aliments contaminés (=réservoir animal)** dans les pays industrialisés (viande contaminée, humain-animaux) principalement par le porc fumé.

⇒ Principalement du génotype 3 en France et en Europe  
**Le génotype permet d'identifier le mode de transmission. D'où le contrôle vétérinaire renforcé notamment pour les élevages de porc.**

**2) Répartition géographique**

**Monde :**

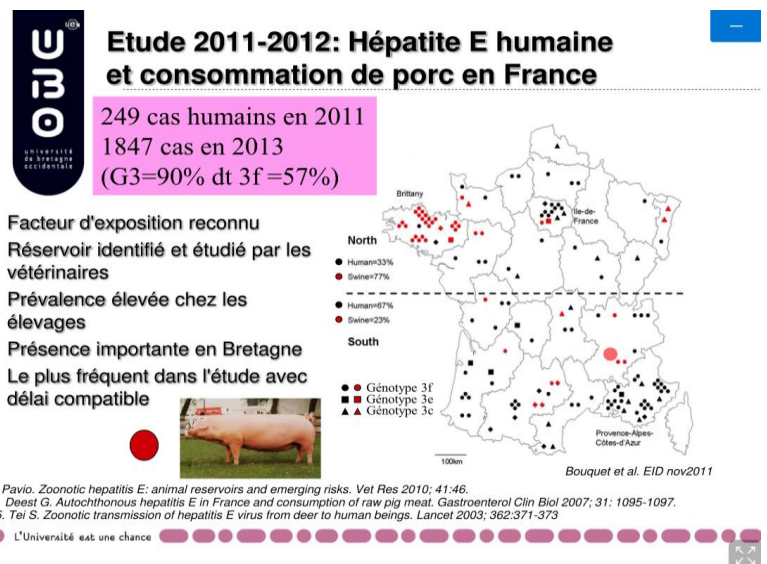
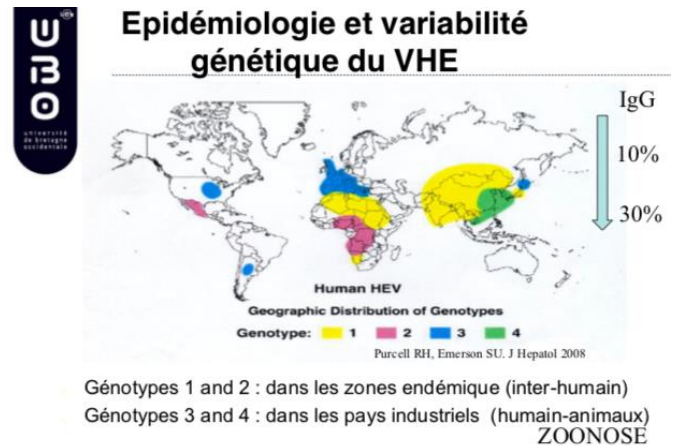
- Présent dans les pays en voie de développement (3 à 10% en Europe), l'épidémie peut être d'une grande ampleur
- Les épidémies ne se reproduisent pas dans les mêmes régions pendant plusieurs années

**Le génotype permet d'identifier le mode de transmission et donc les facteurs de risques.**

**France : Sud VS Bretagne :**

- Dissociation entre les élevages de porcs contaminés et les cas humains :
  - En Bretagne, le pourcentage de porcs infectés est élevé, dû à l'élevage important mais on relève uniquement 2 cas d'infection humaine
  - Dans le SUD, on constate que l'infection par le VHE touche beaucoup plus de personnes
- Ceci est dû aux habitudes alimentaires :
  - En Bretagne = Consommation du cochon bien cuit
  - Dans le Sud = Jambon fumé (par le chauchisson chec)

⇒ **Or la cuisson évite la contamination contrairement au fumage donc attention aux jambons crus (dont la consommation augmente en France).**



### C) Infection humaine

Chez les immunodéprimés, formes chroniques d'HE et développement de cirrhose => suivant des patients qui reçoivent des greffes.

#### 2 sortes d'hépatites E :

- **Hépatites « du voyage »** (= acquises lors d'un voyage en zone endémique) → Régions endémiques : Asie (*Inde, Pakistan, Chine, Birmanie, Thaïlande, Bornéo, etc...*) ; Afrique du nord et Afrique noire ; Amérique (*Mexique, Costa Rica*)
- **Hépatites autochtones** en France (= acquises sur place) → Zoonoses la plupart du temps (*Toulouse, Marseille... Finistère*)

⇒ **Incubation VHE de 40j** donc plus longue que celle du VHA, mais elles ne sont pas différenciables sur le plan clinique.

### D) Diagnostic

#### 1) Diagnostic sérologique :

Elle se base sur la négativité des autres tests (IgM anti-VHA, AgHBs, IgM anti-D, AC anti-VHC, plus EBV, CMV et Herpès si contexte). *On balaie les 3 virus (A,B, C) et par élimination on diagnostique l'HE.*  
On fait la **sérologie IgG+M VHE** et une **PCR ARN** chez l'immunodéprimé (rare).

#### 2) Diagnostic clinique :

**Hépatite aiguë** (avec ou sans cholestase) : Ictère / Douleurs abdominales / Nausées.

**Absence d'évolution chronique** (à part chez l'immunodéprimé qui peuvent même développer une cirrhose en raison d'une cytolyse continue).

Il y a une possibilité de faire une **hépatite fulminante** (grossesse ++ mais observé qu'en Afrique)

*On peut avoir des troubles neurologiques dus à des hépatites E.*

OwE

**Hépatites E autochtones dans le Finistère : SYMPTOMES LORS DE LA DECOUVERTE**

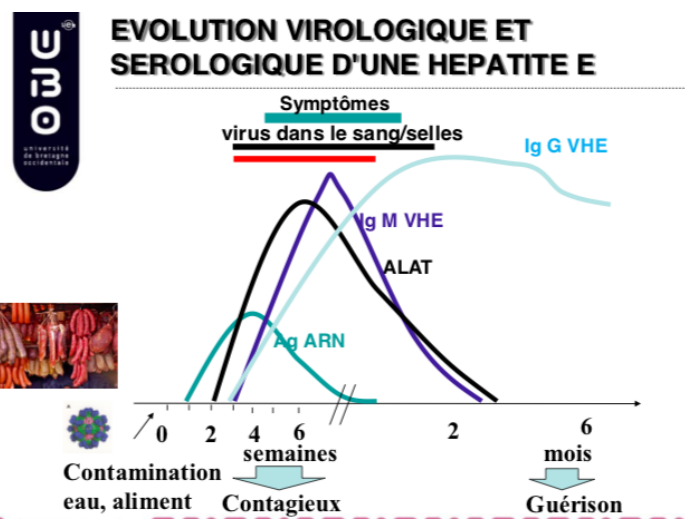
Symptômes	nombre	Fréquence %
asthénie	20	91
ictère	12	55
douleurs abdominales	12	55
anorexie	11	50
vomissements	9	41
fièvre	6	27
arthro-myalgies	7	32
céphalées	3	14
troubles neurologiques	3	14
prurit	4	18
diarrhée	1	5
éruption cutanée	0	0

Et Bilan hépatique perturbé (ALAT 10N, 5-150, 100%)  
100% IgM + >7 , 90% PCR+

25 cas en 2011

L'Université est une chance

C.Payan/Virologie/2020



## E) Traitement et Prévention

### 1) Traitement :

**Il n'y a pas de traitement spécifique** : pas d'antiviraux (essais avec la Ribavirine → utilisé pour hépatite E chronique et infections virales).

Vaccin possible uniquement en Chine (Hecolin) → doutes sur l'efficacité

On ne retrouve pas d'hépatite E dans les coquillages, on ne sait pas trop pourquoi car en théorie ça devrait suivre le même cycle que l'hépatite A (quantité de virus produite ?).

Ce n'est **pas une maladie à déclaration obligatoire contrairement à l'hépatite A, B et C, on ne sait pas très bien au niveau national ce que ça donne si on a 0 déclaration à faire.**

### 2) Prévention :

Il faut limiter la transmission en accentuant **l'hygiène générale** personnelle et collective et en accentuant le **lavage des mains** (particulièrement pour le personnel de cuisine, les collectivités ou professions exposées). Pour les voyageurs occidentaux, il est donc fortement conseillé de veiller aux précautions élémentaires concernant la consommation d'eau.

Prévention dans les abattoirs et élevage de porcs.

Dans les zones d'endémies : il faut renforcer le **traitement des eaux usées** et la **surveillance des réseaux de distribution des eaux**.

L'hygiène est primordiale pour limiter la transmission du virus

### Mini-Conclusion Virus A & E = Hépatites entériques :

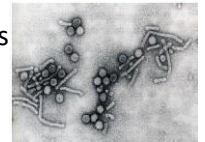
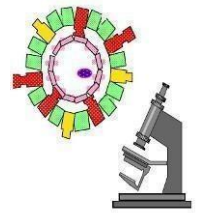
- Si bilan hépatite : symptomatologie relativement similaire
  - Asthénie
  - Douleurs abdominales
  - ALAT élevée
- Si facteurs de risques (dans le mois qui précède)
  - Alimentaires
  - Eau (zone d'endémie)
  - Voyage
- Démarche diagnostique :
  - Faire sérologie hépatite A (IgM), si positive MDO (maladie à déclaration obligatoire)
  - Si négative : recherche hépatite E (IgM, PCR) (contexte : voyage, local)
  - Pour le diagnostic on cherche seulement les IgM et pas les IgG
- **Pas de chronicité** (sauf chez l'immunodéprimé en cas d'hépatite E)
- Guérison au bout de 6 mois avec apparition des IgG
- Formes parfois gravissimes chez l'adulte : hépatite E fulminante (rare++), co-infection à VHC.
- Hépatite symptomatique pour l'adulte
- **Pas de traitement**

- **Vaccin pour le VHA** pas pour VHE (vaccin pour le VHE à l'étude)

## IV - Virus de l'hépatite B

### A) Description

#### 1) Le virus :



(Les virus enveloppés sont trop volumineux pour passer la barrière gastrique donc plutôt des virus sanguins)

C'est un virus de la famille des Hepadnaviridae et du genre Hepadnavirus

Il possède une capsidie icosaédrique car il est **enveloppé**.

C'est un virus à **ADN double brin partiellement circulaire de 3,2 kB**.

**Il est enveloppé** : il possède des AgHBS+préS1+préS2 = types (A-H)

**Il n'a pas de réservoir animal.**

**Il peut donner des cancers hépatiques.**

Dans **1 mL de sang** => **plusieurs milliards de particules virales pleines** (pathogènes) et encore plus de particules virales vides (non pathogènes).

*Photo du virus dans le sang d'un patient infecté chroniquement : on voit des particules avec la capsidie et l'enveloppe, et d'autres vides sans capsidie => **particules non***

Le vaccin contre l'hépatite B a été conçu de base pour protéger les populations plus à risque de développer des cancers hépatiques (Asie, surtout Japon pour le vaccin). En effet, l'hépatite B est la plus riche en virus dans le sang (sécrétions, muqueuses, sang...) donc peut facilement être transmis.

L'homme est le seul hôte naturel, il est spécifique et ubiquitaire.

Dans le sang d'un malade en phase active de synthèse virale, on peut observer 3 types de structures :

- **des sphères** de 20 nm de diamètre, constituées d'antigène HBs, non infectieuses.
- **des tubules** de 20 nm de diamètre et de 200 à 700 nm de long qui sont des sphères aplaties, non infectieuses.
- des « **particules de Dane** », sphères de 42 nm de diamètre, correspondant aux particules virales complètes et infectieuses, constituées d'un noyau (nucléocapsidie contenant un ADN double brin associé à une ADN polymérase) ainsi que d'une enveloppe protéique.

**100x plus de particules NON-infectieuses qu'infectieuses.**

Il peut affecter des animaux mais pas de zoonose.

#### Marqueur d'identification :

- **Antigènes HBs (s comme surface)** retrouvés sur l'enveloppe (de toutes les particules) :
  - Des **particules infectieuses / pleines** (= contenant des corps noirs qui sont les particules de Dane) => contiennent de l'ADN (détectable PCR)
  - Des **particules non infectieuses / vides** (= sans particules de Dane) => ne contiennent pas d'ADN (non détectable PCR)

Toutes ces particules ayant de l'Ag HBs à leur surface, cela rend **l'HBs un marqueur très sensible** pour

identifier les sujets porteurs de l'hépatite B dans le sang.

## 2 Situations :

- Porteurs actifs d'hépatite B (virus se réplique de manière importante au niveau du foie)
  - On retrouve un grand nombre de particules de Dane à corps dense (= particules infectieuses)
  - **Cytolyse et développement plus rapides vers la cirrhose et le cancer du foie**
- Porteurs inactifs (sains) qui sont Ag+
  - Mais qui contiennent très peu de particules de Dane (= particules infectieuses)
  - **Lésions et développement plus lents (voire inexistant) vers la cirrhose et le cancer du foie**

⇒ Dans les 2 cas : Ag HBs + (Hépatite B surface → Ag recherché dans le sang)

Contient une **Protéine X** qui a la capacité de **transformer la cellule hôte en cellule cancéreuse** et donc le protège.

*La présence d'Ag HBs ne veut pas dire qu'on est un fort répliquant ou pas. Il faut rechercher l'ADN qui se trouve à l'intérieur des capsides, **quantifier cet ADN dans le sang = mesurer le nombre de particules infectieuses présentes** (taux de répllication) pour conduire la thérapeutique.*

*ADN est partiellement circulaire, et de l'ordre de 3200 pb (petit virus, mais très performant) (en comparaison, VIH ou hépatite C = 10 000pb/ Herpès = 200 000pb). C'est un virus à ADN donc peu de mutations possibles (ADN polymérase). Taux de mutation par base :  $10^{-6}$ . Les mutations sont rares donc le virus est relativement stable. C'est pourquoi il existe un vaccin efficace contre l'hépatite B*

## A) Infection humaine

### 1) Evolution :

1. **Hépatite B aiguë dans un 1er temps** (7% chez l'adulte et 40-80% chez l'enfant surtout dû à la contamination mère-enfant dans **80% des cas si la mère est porteuse**). Les enfants sont plus touchés en raison de leur immunité plus faible.

Elle est le plus **souvent asymptomatique** (passe inaperçue : **absence de signes cliniques témoigne du non risque de chronicité**) alors que pour l'hépatite HEA ça sera du symptomatique car la RI sera bien plus forte avec des signes cliniques déterminés.

2. **Hépatite B chronique dans un 2ème temps (7% chez l'adulte)** qui peut évoluer vers :
  - Cirrhose
  - Cancer du foie

Malgré l'apparition d'Ac l'hépatite persiste !

⚠ Attention aux Infections materno-fœtale induites : 80% de formes chroniques chez les nouveaux nés.

### 2) Les caractéristiques :

- **2e cause de cancer après le tabac** pour lequel il existe :
  - Un **traitement** (notamment à la phase chronique pour éviter le cancer)
  - Une **prophylaxie** (vaccin)

- **350 millions de porteurs chroniques dont 100 000 en France en 2000** (0,2 %) mais évolution en 2004 (estimation à 0,6% soit 250 000 porteurs) et 2013 (0,8 % soit 300 000 porteurs chroniques / déficit vaccinal de 60 à 30 % ! Non vaccination = porteurs d'Ag HBs). En une 10aine d'années on a multiplié par 3-4 le taux d'hépatite B en France. Les patients guéris (90% des cas) ne sont pas comptabilisés comme porteurs. Les porteurs sont Ag HBs + et peuvent contaminer à partir de leur sang  
*Vaccin rendu obligatoire pour les nouveau-nés en 2018.*
- **Transmission par contact (car virus enveloppé donc fragile) :**
  - Soit par transmission verticale = materno-fœtale (risque +++)
  - Soit par transmission horizontale = sexuelle, familiale, sanguine/transfusion, greffe d'organe, iatrogène (bloc opératoire,..), salive, aérosols, allaitements
- **Très contagieux +++ à partir du sang et des muqueuses, 10<sup>12</sup> particules/mL de sang**
- Transmission :
  - Peu probable lors de la phase aiguë
  - **Risque élevé lors de la phase chronique** à n'importe quel moment de la vie de l'individu (impact de santé publique ++)

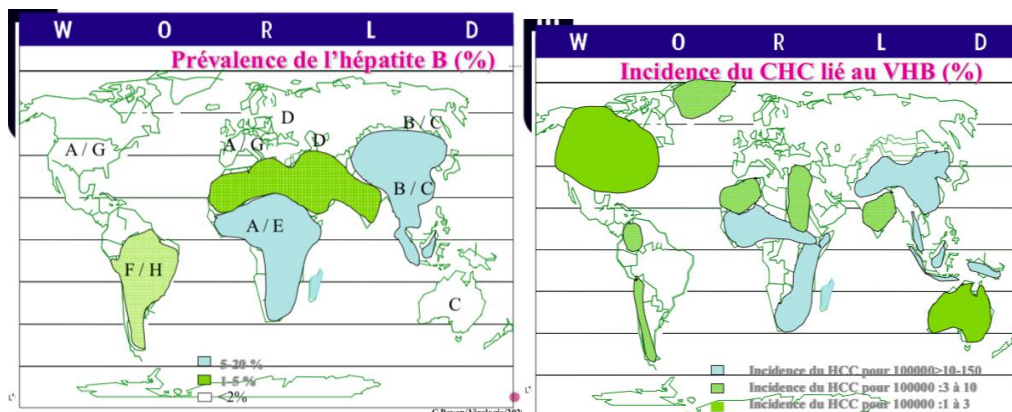
⇒ La vaccination de l'entourage du contaminé est très important pour les protéger contre un risque futur +++

## B) Épidémiologie

*Déclaration obligatoire lors de la phase aiguë, pour rechercher la cause.*

### 1) Monde :

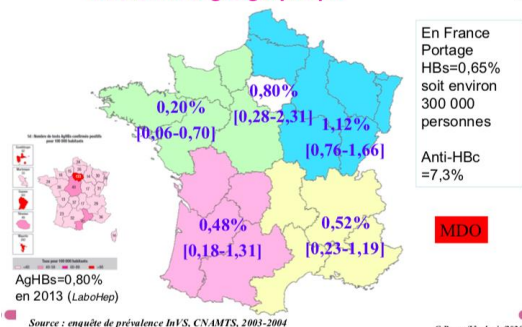
- Se retrouve sur tous les continents
- Gradient Nord/Sud: lié essentiellement à la transmission materno-foetale.
  - **Plus on va vers le Sud et plus la prévalence augmente** (*on peut faire un parallélisme avec l'incidence du cancer du foie lié à l'hépatite B qui représente la majeure partie des cancers associés dans les pays du Sud : on retrouve l'Afrique, l'Asie*)
  - Particularité pour le Canada (esquimaux), l'Australie (aborigènes) liée à la sensibilité des populations indigènes
  - Populations asiatiques et africaines ont une sensibilité plus importante à l'Hépatite B à développer des cancers
  - **Risque plus élevé de cancer sur hépatite B lié à l'alimentation**
  - Transmission materno-fœtale ( Populations Africaines et Asiatiques +++) → faire prévention pour dépister puis vacciner
  - Avant immunisation à la naissance par une vaccination.



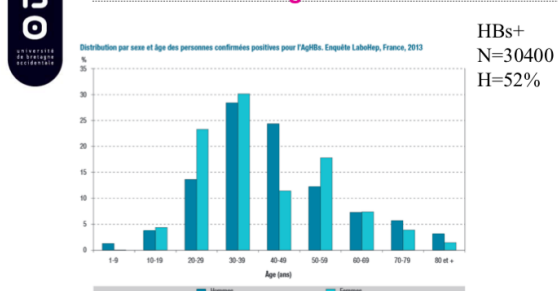
2) France :

- Répartition sur le territoire est **inéga**le (Est +++ ) **mais reste stable** avec le temps.
- Taux d’Ag HBs était à 0.65% en 2004
- En 2013 une étude rapporte un taux d’Ag HBs en France à 0.80% = 300-400 000 cas, dont la moitié ne se savent pas infectés et sont à risque de transmettre le virus.
- **Est (1,12%) et Île de France (0.8%) sont les plus concernés.**
- **Ouest est la zone la moins concernée (0.20%). Plus on va vers le Finistère et moins on est à risque.**
- **Seul moyen de protéger** l’environnement proche des porteurs est la **vaccination** de l’entourage
- **Les hépatites B aiguës sont des maladies à déclaration obligatoire.**

**U** **Prévalence du portage de l’AgHBs en 2004: distribution géographique**



**owme** **Prévalence du portage de l’AgHBs en 2013 selon le sexe et l’âge**



3) Prévalence :

Surtout chez les **30-39 ans, quel que soit le sexe**, touche particulièrement les **femmes jeunes** (20-29 ans), rare en France car le **dépistage est obligatoire** chez la **femme enceinte**. Chez les populations plus âgées, la prévalence varie en fonction des tranches d’âge et du sexe, mais il n’y a pas forcément d’explication rationnelle.

**C) Évolution de l’infection par le VHB**

1) Répartition :

Sur 100 000 infections (aujourd’hui, plutôt 400 000) :

90% guériront spontanément de leur **hépatite aiguë** : 91 000 guérisons

- 90% (90 000) asymptomatiques à la phase aiguë
- 10% (10 000) hépatites aiguës = formes cliniques identifiables (ictère, ...)

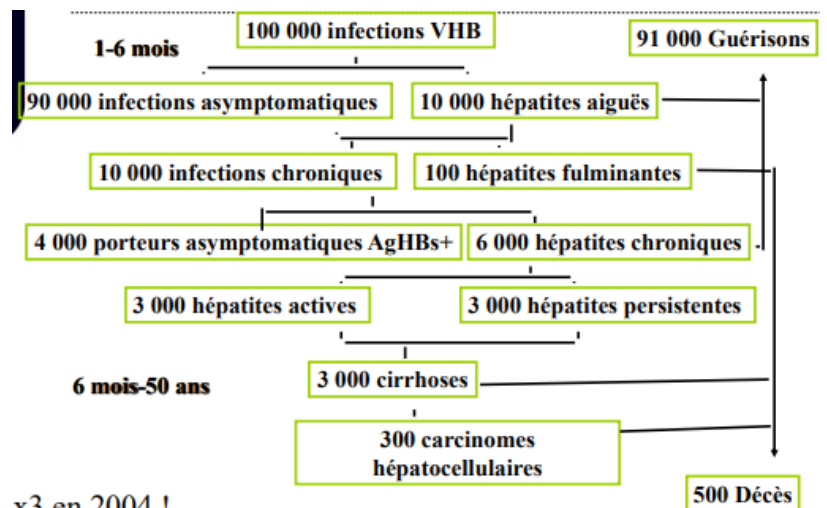
10% ne guériront pas et donneront une **hépatite chronique**

- 10 000 feront une infection **chronique (persistance du virus > 6 mois)** // 100 hépatites fulminantes
- 50% : hépatite active = cytolyse hépatique permanente
- 50% : hépatites peu actives/persistantes = porteurs asymptomatique AgHBs+ ou porteurs inactifs  
l’immunotolérance maintient l’équilibre avec le virus dans le foie. Les personnes ayant développé une hépatite chronique, ont progressivement une **évolution vers la cirrhose** :

Les 100 000 infections sont responsables de 500 décès, c'est donc une évolution progressive vers la cirrhose et le cancer, **toutes les personnes infectées n'iront pas jusqu'au cancer.**

C'est un processus qui va se faire dans le temps (6 mois 50 ans) durant toute la vie de l'individu. Toutefois, cela peut se passer très rapidement chez le jeune.

=> Il faut traiter le plus tôt possible car si le mécanisme de fibrose est trop avancé, le mécanisme de cancérisation s'enclenche malgré la disparition du virus.



x3 en 2004 !  
X4 en 2013 ?

## 2) Surveillance :

On peut surveiller par les transaminases qui sont indicateurs de cytolyse hépatique :

**Transaminases normales (< 50) : pas de réplication** active du virus ni de destruction cellulaire par cytolyse  
**Transaminases augmentées : cytolyse anormale avec réplication virale** entraîne la destruction des cellules, **progressant vers la cirrhose et le cancer.**

*cirrhose → foie dur et fibreux puis possible cancer qui entraîne décès (dû à cirrhose ou au cancer)*

### Objectif du traitement :

Arrêter à un stade actif la réplication virale pour empêcher le développement vers la cirrhose et le cancer qui cause le décès.

Le traitement est proposé au patient quand on voit que la réplication est très active.

⇒ **Dépistage très important**, car s’il est tardif et que le stade de cirrhose est déjà atteint, la cirrhose a déjà pu initier des cellules cancéreuses, et même chez des patients répondant au traitement, on pourra avoir l’apparition de nodules cancéreux

## D) Diagnostic

### 1) Diagnostic sérologique :

**L'étude des Ac** présents dans le sang (= donc indirect) : prélèvement sanguin, centrifugation et récupération va permettre de faire le diagnostic.

**On utilise la recherche ELISA) dans le sang**

- D'**Ag Hbs ++**, si positif = soit aigu, soit chronique. + probable que ce soit aigu car 90% d'asymptomatiques en phase aigu
- D'**Ag Hbe** (*Présent lorsque le virus se réplique au sein de l'hépatocyte. Ce n'est pas un antigène structurant, il est libéré par le virus dans le sang. On pense qu'il agit comme un leurre*)
- Des **Ac anti Hbs** (*au niveau de l'enveloppe du virus*)
- Des **Ac anti Hbc** (*c : Capside*) (G et M) : il n'y a pas de capsid dans le vaccin = si on a des AC anti Hbc, c'est que l'immunité a déjà rencontré le virus, on est soit infecté soit on l'a été.
- Des **Ac anti HBe** (3xB70)

⇒ **Ce diagnostic sérologique par test ELISA va permettre un dépistage et un diagnostic**

La présence d'**anticorps anti-HBs correspond aux sujets guéris** (90% des cas).

**Les IgM servent à différencier une hépatite aiguë d'une hépatite chronique. (rappel : IgM+ = aigu ; IgM- = chronique)**

Les HBe servent dans le suivi de l'évolution, de l'infection et du traitement.

### 2) Diagnostic virologique :

**Il se fait par la recherche et quantification de l'ADN du VHB par PCR** en temps réel. Différencier hépatite active ou peu active.

⇒ **Ce diagnostic virologique va permettre un suivi thérapeutique** en évaluant la réplication virale = risque pour son entourage.

## E) Evolution cinétique des différents marqueurs sérologiques

### 1) Hépatite B aiguë avec guérison

**Les signes de l'hépatite B aiguë** sont la **cytolyse, ictère, maux de ventre**.

On peut suspecter une hépatite virale s'il y a certains facteurs de risques comme : rapport sexuel non protégé / AES (Accident d'Exposition au Sang) / transmission homosexuelle (rapport sanglant ✨)

**Déroulement :**

1) Bilan hépatique réalisé dans le cadre d'une hépatite B aiguë :

**Pic de transaminases ALAT** (normal entre 10-15U / jusqu'à 2000 unités dans les hépatites fulminantes) survenant dans le mois

**Recherche de marqueurs viraux** (Ag HBs pour l'HB) si ALAT sont anormalement élevées

2) Recherche + Identification des Ac :

**Recherche des IgM anti-HBc** qui surviennent très tôt dans la maladie, car l'Ag de capside du virus circulant est à l'intérieur de l'enveloppe donc non visible, **non mesurable dans le sang**.

Les Ac correspondants vont donc être rapidement produits :

- **Présence d'Ac anti Hbc**, dirigés contre la capside veut bien dire que le sujet a développé une **infection naturelle** : Ac anti HBc + et Anti HBs +
- **Jamais d'Ac anti Hbc chez un patient vacciné +++** : il aura **uniquement des Ac anti Hbs** (car il n'aura rencontré que l'AGHbs)

**Cinétique des Ac :**

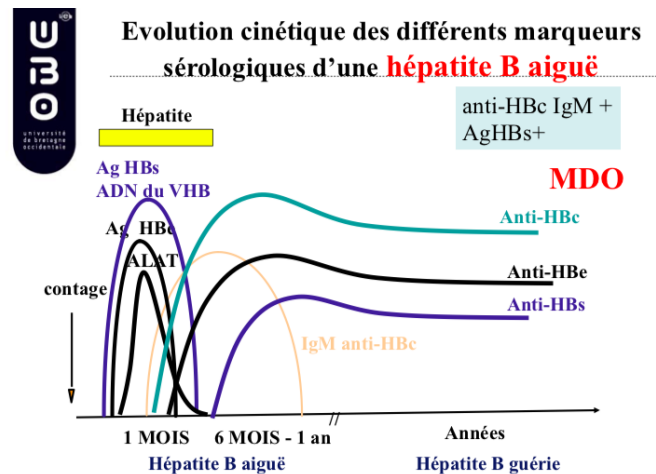
**1er temps :**

- IgM apparaissent très tôt (Ag Hbc encore présents)
- IgG apparaissent plus tardivement

**2ème temps :**

- Cytolyse se normalise
- ALAT diminuent à un taux normal
- **Disparition de l'Ag HBs** chez le sujet guéri
- **Apparition des Ac (anti-HBs) = Signe de guérison**

⇒ **Ac anti-HBc = Signe d'une infection naturelle ou Signe de contact avec le virus (vaccin)**



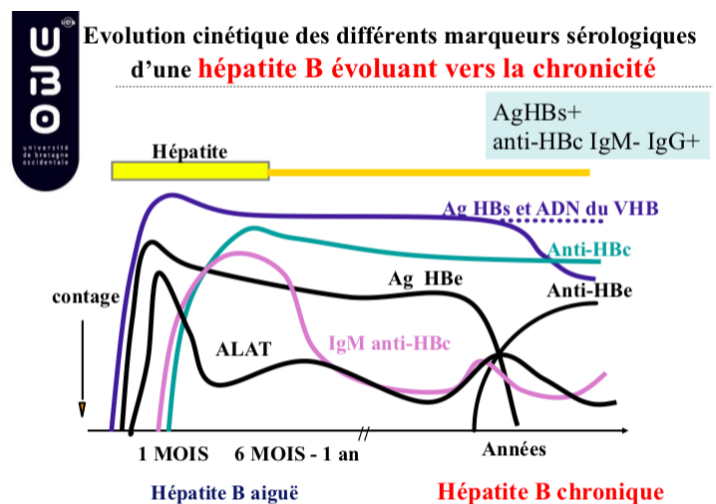
**2) Hépatite B évoluant vers la chronicité**

Pour une hépatite chronique : les **Ag HBs persiste plus de 6 mois** (en aigüe il disparaît donc guérison)  
Le marqueur de réplication est l'Ag HBe

**Déroulement :**

Infection débutante qui peut devenir hépatite chronique (> 6 mois) se définissant par :

- Courbes persistent au lieu de diminuer
- **ALAT reste augmentée et varie par périodes** (au lieu de se normaliser)
- **Ag HBs + > 6 mois** : Ag Hbs de l'infection aiguë reste positif et se retrouve dans la phase chronique



⇒ **Pas besoin de recherche d'ADN pour le diagnostic : ça servira pour définir le traitement.**

On observe des périodes de réactivation dans l'infection chronique :

- **Cytolyse est plus importante**
- **Un peu d'IgM qui reviennent** (mais en général les IgM anti Hbc restent plutôt négatifs dans la phase)
- **IgG anti HBc restent positifs** (= marqueur de guérison ou de maintien de l'infection qui montre que le patient a été en contact avec le virus et qui potentiellement l'infecte encore)
- **Ag HBe = marqueur de réplication, quand il laisse sa place aux anti-HBe cela veut dire qu'il perd de l'activité, plutôt le marqueur d'un porteur sain.**

**Mini-Conclusion Virus B :**


- Hépatite aiguë
  - Ag HBs +
  - **IgM +**
- Hépatite chronique
  - Ag HBs +
  - IgG +
  - Ac anti-HBc +
- Sujet guéri
  - Ag HBs -
  - IgG +
  - Ac anti-HBc +
  - Ac anti-HBs +

Pour différencier les différentes situations, on regarde la Hbs : \*\*\*\*  
 Ag Hbs+ / Ac anti-HBc+ / IgG+ = **Porteur chronique**  
 Ag Hbs+ / IgM+ = **Hépatite aiguë**  
 Ag Hbs- / Ac anti-HBc+ / IgG+ / Ac anti-HBs+ = **Sujet guéris**

Les IgM permettent de différencier l'hépatite aiguë de l'hépatite chronique.

Les Ac anti-Hbc permettent de différencier une immunisation post-infectieuse d'une immunisation post-vaccinale.

**Récapitulatif +++**



Ag HBs	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Ag totalHBe	Anti-HBe	ADN du VHB	Interprétation
+	-	+	+	-	+	Réplication virale (virus sauvage)
+	-	+	-	+	+	Réplication virale (virus mutant préC)
+	-	+	-	±	-	Hépatite aiguë résolutive
+	-	-	-	±	-	Porteur sain
-	-	±	+	-	-	Sujet en voie de guérison
-	+	-	+	±	-	Immunisation post-infectieuse (Guérison)
-	+	-	-	-	-	Immunisation post-vaccinale

Les Ac anti Hbc témoignent à eux seuls du **contact avec le virus**.

Les Ag HBe = **Signe d'une réplication virale** : ils apparaissent dans la phase aiguë peuvent se maintenir dans la phase chronique. Ils peuvent parfois disparaître.

Les Ac anti HBe = **Signe d'une réplication virale contrôlée** : ils peuvent apparaître chez le sujet alors qu'il est encore porteur du virus.

En général, l'apparition des Ac anti-HBe correspond à la phase de contrôle (virus moins répliquant), c'est donc plutôt un bon signe quand ils apparaissent (mais pas très significatif : certains patients développent

des infections répliquatives sans Ag HBe).

## F) Prévention

### Les vaccins sont utilisés :

Il est recommandé chez **le nourrisson ++** et il est indiqué chez **le sujet exposé** (personnel de santé, entourage d'un porteur Ag Hbs+, nouveau-né de mère Ag Hbs+). Il faut se revacciner si le taux d'AC Anti-HBs **est inférieur à 10 UI/L**.

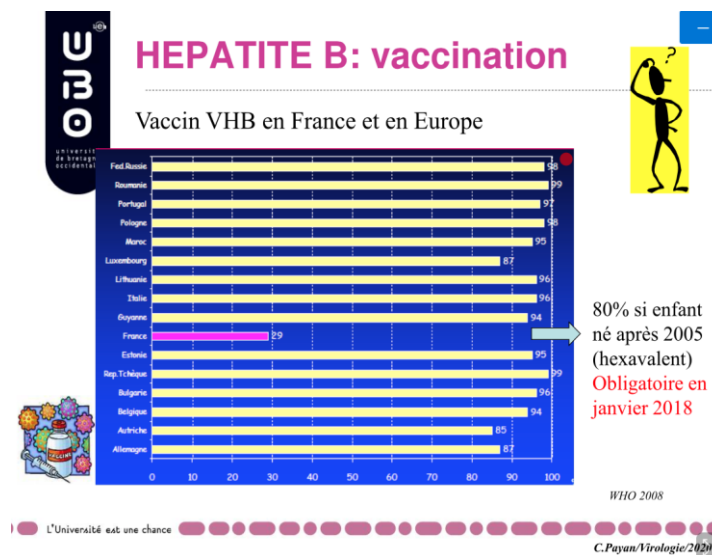
**Le dépistage** est à faire pour les donneurs de sang et d'organe, les Populations à risque et pour une grossesse (quasi systématiquement) (À M6 : *dépistage VHB, VHC, VIH*)

**L'hygiène** est importante alors il y a une décontamination du matériel contaminé par le sang et une utilisation d'aiguilles à usage unique (virus relativement sensible)

### Problématique en FR :

La France est le dernier pays à vacciner à cause du scandale de la SEP (mais en fait le risque est minime car la sclérose en plaques apparaît seulement quand le SNC est constitué donc après 7 ans, donc pas chez le nourrisson). Il y a une insuffisance de la couverture en France avant 2005 (30%) contre une moyenne de 80% en Europe.

A partir des enfants nés en 2005, tous sont vaccinés contre le VHB +++.



**G) Traitement**

**Hépatite B aiguë :**

Il n’y a pas de traitement de l’hépatite B aiguë (90% guérison spontanée).

**Hépatite B chronique :**

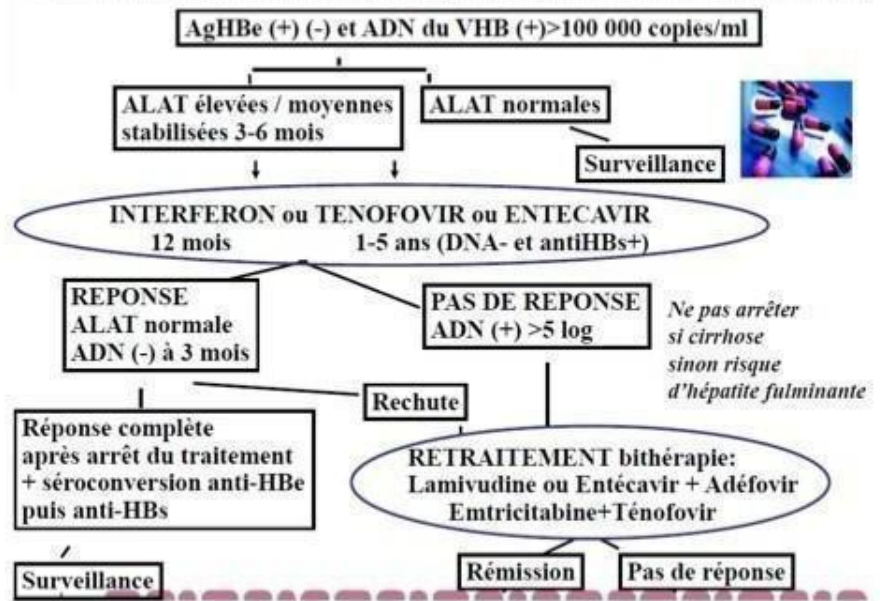
Elle est traitée de préférence avant la cirrhose car l’objectif est d’éviter cirrhose et cancer. La guérison spontanée est possible mais rare (1% par an)

Le traitement :

Traitement par **IFN alpha 2 pégylé** (lourd et mal supporté car toxique donc on ne donne plus) pendant 1 an si ADN.

Traitement antiviral avec les polymérase (mieux toléré) : **Entécavir** ou **Ténofovir**, notamment ADN > 7 log et cirrhose

**STRATEGIE DE TRAITEMENT DES HEPATITES CHRONIQUES B**



Le problème majeur de cette infection, c'est qu'une fois que le patient a été infecté, le virus à ADN peut intégrer son génome et peut rester latent pendant longtemps. Les traitements sont donc à prendre quasiment à vie car le virus intégré peut repartir à tout moment

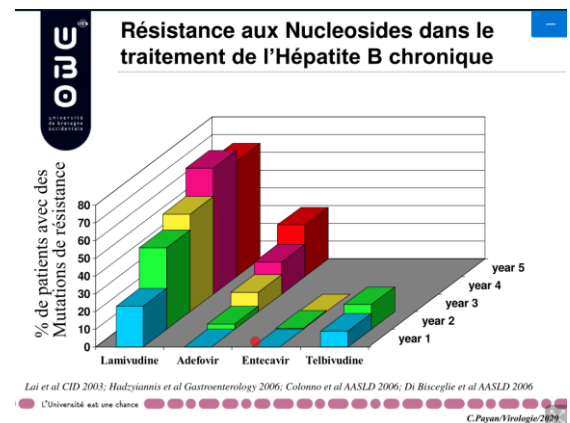
Réponse au traitement :

La cytolysse va se normaliser :

- ALAT normales
- Apparition des Ac après un certain temps : anti-HBC, anti-HBe (*qui disparaît quand le virus arrête de se répliquer*), anti-HBs

On cherche à ce que le patient devienne Ag HBs- et Ac anti HBs+ (= signe de guérison, moment à partir de quand on peut envisager l'arrêt du traitement)

⇒ Aujourd'hui, les traitements présentent beaucoup moins de résistances. On a arrêté de prescrire la Lamivudine.



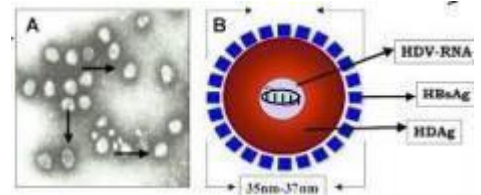
## V - Virus de l'hépatite D (rare)

### A) Description

C'est un virus particulier, on ne sait pas trop le classer : virus à **ARN Ag Hbs+** type viroïde de plante

Ce virus a pris l'**enveloppe de l'hépatite B** et se développe avec chez l'Homme. On ne retrouve donc ce virus que chez des **Ag Hbs+** donc **pas d'hépatite D sans Hbs+**.

À l'intérieur de l'enveloppe, on trouve une capsid avec un ARN circulaire caractéristique des ARN des virus généraux (qui n'infectent pas l'Homme).



### B) Répartition géographique

Il se retrouve dans les régions méditerranéennes, Moyen Orient, Afrique centrale et occidentale, Amérique du Sud et Asie du Sud-Est. La prévalence augmente en Europe avec les migrants originaires du Moyen Orient. (idem Hépatite B)

### C) Diagnostic

Sérologie : **Ag Hbs et Ag Delta (=Ag de capsid)** et **Ac anti-delta IgG et IgM**,  
On peut aussi faire un RT-PCR en utilisant l'ARN.

### D) Prévention/Traitement

#### 1) Prévention :

Elle est comparable au HBV (vaccin HBV efficace) : le vaccin de l'hépatite B protège contre l'hépatite D.

#### 2) Traitement :

Le traitement se fait par Peg IFN 1 an (réponse faible, autour de 10%, on ne sait pas réellement bien le traiter car virus particulier, pas d'antiviraux spécifiques).

⇒ **Donc si un patient a une cytolysse et pas de marqueur d'infection et de réplication (ADN) de l'hépatite B, il faut penser à une hépatite D**

## VI - Virus de l'hépatite C

### E) A) Description

#### 1) Le virus :

C'est un virus de la famille des Flaviviridae (*Dengue, Fièvre jaune, West Nile, ...*), du genre Hepacavirus estimé à 50-60 nm (> *hépatite B*).

**C'est un virus à ARN monocaténaire à polarité positive de 9,5 kb (> Hépatite B) avec capsid icosaédrique.**

**Il est enveloppé** (idem Hépatite B).

Il est à réservoir **humain uniquement** (spécifique de l'Homme) : il n'y a **pas de réservoir animal**.

**Il peut donner des cancers.**

Son taux de mutation par base :  $10^{-4}$  (1 base / 1 million pour l'hépatite B) donc il a un taux de mutation élevé : Virus échappe à la réponse immunitaire.

**Il est ubiquitaire**, retrouvé sur tous les continents avec des génotypes différents.

C'est un des virus les plus contagieux du sang ! (Plus que VIH ou VHB)

Il peut entrer en compétition avec le virus de l'hépatite B sur les hépatocytes car l'hépatite C a une capacité de persistance et d'adaptation bien supérieure à l'hépatite B : **l'hépatite C (ARN) l'emporte souvent sur la B (ADN)**

**Dans 80% des cas, il donne des hépatites chroniques !!!**

## 2) Son mode de transmission :

**Par le sang +++** : toxicomanie avec partage d'aiguilles, centre de tatouages sans stérilisation du matériel, contaminations par instruments dentaires autrefois, rapports homosexuels sanglants (VIH et VHC circulent de façon concomitante, corrélation VHC – VIH)

**Par le sexe (presque pas)**

**Par la transmission mère-enfant (presque pas)**

## B) Variabilité

### 1) Phylogénèse :

Dans un arbre de phylogénèse des Flaviviridae, l'hépatite C est un **virus un peu particulier** dans l'espèce humaine pour lequel **on n'a pas d'autres virus comparables proches**.

Dans cette famille, on retrouve : la dengue, la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise, des virus bovins ou porcins, mais ils ont une **distance génétique avec l'hépatite C**.

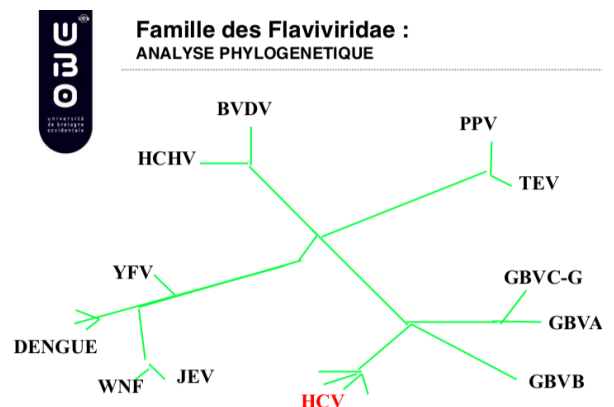
Chaque sujet est infecté par 1 génotype qui peut se décliner en **plusieurs isolats d'espèces** (chaque virus est un peu différent).

Chez un patient, si 1 million de particules virales, elles sont toutes un peu différents = les quasi espèces (90% d'homologie), chaque particule virale prise indépendamment.

### 2) Organisation :

Chez un patient, on n'a donc pas 1 virus mais une population de virus, très proches les uns des autres.

Cela explique l'évolution chez un individu en fonction de la quasi espèce dominante à un instant donné, de la sélection et la résistance par les antiviraux plasticité génomique permettant de développer des résistances aux antiviraux

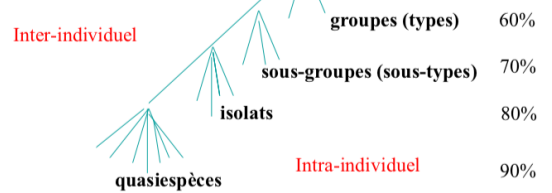


À l'échelle des populations, des génotypes sont prédominants :

- Amérique du Nord : Génotype 1a
- Europe : 1b
- Japon : 1b
- Inde : 3
- Moyen Orient : 4
- Afrique du Sud :5, ...



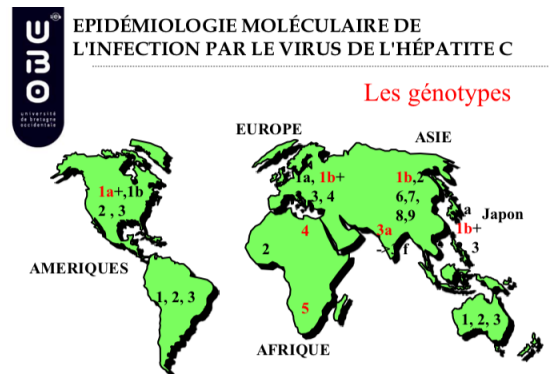
Taux de mutation =  $10^3-10^4$



⇒ Permet de retrouver la provenance des virus, sachant qu'en Europe, avec les migrations arrivent plusieurs génotypes.

Ce sont également des marqueurs de contamination à différentes périodes. Par exemple, le génotype 2 a été assez souvent mis en relation avec des transfusions sanguines chez la femme enceinte.

Les génotypes sont différents, donc les traitements n'ont pas les mêmes effets : marche plus ou moins bien (Europe plutôt 1b). En fonction des génotypes on connaît les facteurs de risque (ex 1 et 3 plutôt due à la toxicomanie)



### 3) Répartition française :

La répartition est assez comparable à celle de l'hépatite B, basée sur la recherche d'Ac anti-hépatite C, témoignant dans 80% (400 000 personnes) des cas à une infection chronique. 50% des sujets ne savent pas qu'ils sont porteurs de l'hépatite C. L'ARN des hépatites C positif pour 65% des cas, donc possibilité de transmettre le virus. Dans l'Ouest, on descend à 0,35% (C>B). Les régions Île de France (Premier point d'arrivée des migrants, augmentation prévalence des infections), Est et Sud-Est sont un peu plus concernés.

### 4) Prévalence selon le sexe :

Le pic est autour de 40-50 ans avec une majorité d'hommes et vers 60-70 ans avec une majorité de femmes. Des femmes ont été contaminées dans les années 70 suite à des transfusions au détour d'une grossesse (dépistage de l'hépatite C seulement à partir des années 90). On les dépiste aujourd'hui seulement car les hépatites peuvent être asymptomatiques par petites cytolyses, et au bout de 40-50 ans apparaissent les signes de cirrhose et d'IHC plus sévères.

## C) Conférence consensus sur l'hépatite C (Janvier 1997–Février 2012)

### Hépatite C :

**C'est une infection chronique dans 80% des cas**, 20% de cirrhose à 15 ans, 3-5% d'IHC par an.

5 à 600 000 porteurs en France dont 80% virémiques et 50% connus

Les facteurs de risques sont : la transfusion (avant 1991, on parlait d'hépatite post-transfusionnelle), la toxicomanie et nosocomial/iatrogène (appareils d'hémodialyse dans les années 80)

⇒ Objectif : Définir le **dépistage**, le **traitement** et son **suivi** : élimination 2025

**VHC est le seul virus à ARN qui peut donner un cancer.**

**Son mode de transmission :**

est essentiellement par le sang (Sa quantité dans le sang n'est pas assez important pour que le virus passe au niveau des muqueuse contrairement à l'hépatite B)

**La prévention des contacts** avec le sang est importante pour éviter la dissémination du virus.

**Son dépistage :**

**Dépistage ciblé** (transfusion avant 91, toxicomanie IV, population carcérale, campagne de dépistage)

**Dépistage systématique** (1 test/personne) avec :

- 1 test ELISA 3ème génération
- Intérêt du test analytique immunoblot discutable (infection récente, faux positif !!),
- contrôle des positifs ou douteux sur un 2ème prélèvement (ELISA) et recherche de l'ARN du VHC (diagnostic d'infection).

## **F) Outils de diagnostic de l'hépatite C**

**Les signes cliniques :** Souvent asymptomatique

- **Asthénie +++** (Fatigue chronique persistante, très fréquent = souvent le motif de consultation)
- **Ictère (<10%), rare**
- **Douleur épigastrique**

**Les facteurs de risques** sont la transfusion avant 1991, toxicomanie IV et le tatouage

**Biologie :**

**Transaminases ALAT > 2N (augmentées)**

- Pic des transaminases 1 mois après la contamination (= incubation) : on aura donc une période où le patient sera en infection aiguë et la sérologie (Ac) sera négative bien que les ALAT soient multipliés par 3
- Décalage de la réponse Ac qui est lente +++ (les IgG n'arrivent qu'à partir de 3 mois)

⇒ **Toujours rechercher l'ARN par PCR devant une cytolyse inexplicée, le profil de l'hépatite aiguë est différent de l'hépatite chronique.**

**TP < 80% (abaissé)**

- Baisse des facteurs de coagulation synthétisés par le foie
- Début de dégradation du tissu hépatique : Marqueur d'IHC et Signe de fibrose

⇒ Dans l'**hépatite fulminante**, le TP peut descendre : 30% décès

**Marqueurs non invasifs biochimiques/hématologiques :** Hyaluronate, Haptoglobine, TP, Plaquettes

⇒ Témoignent de la fibrose du foie

**Sérologie anti-VHC :** Dépistage de l'hépatite C avec la recherche d'ARN du VHC (qualitatif et quantitatif)

**Ponction biopsie hépatique :**

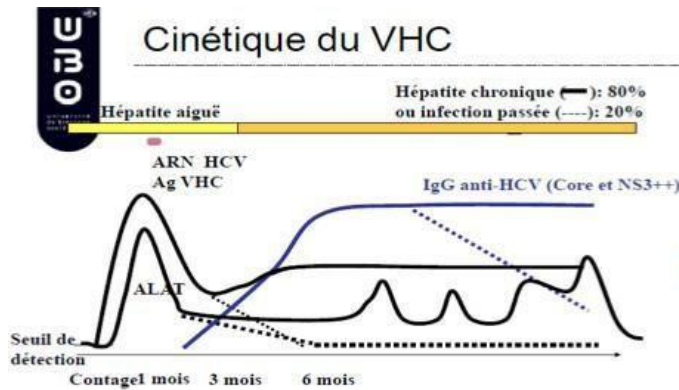
- Scores d'inflammation A1-3

- Score de fibrose F1 à F4 (hépatite minime à cirrhose)

⇒ Plus l'hépatite est avancée, plus le score est sévère

**Génotypage**

- A partir d'une PCR
- Permet de définir le choix du traitement



Dans la phase aiguë on a le pic des ALAT, l'ARN de l'hépatite C.

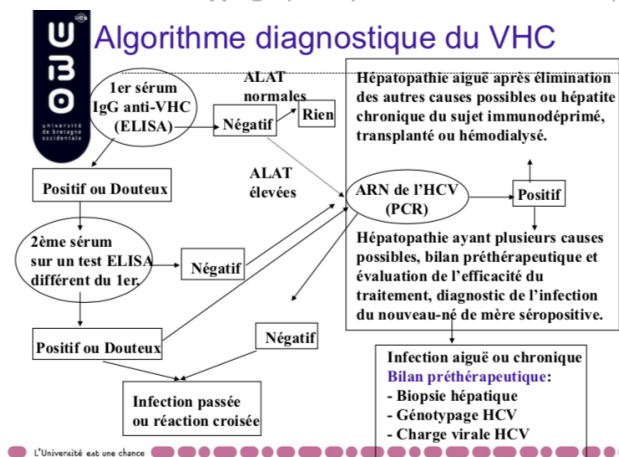
Les Anticorps apparaissent tardivement (à ce moment la sérologie sera négative) → penser à une hépatite C lors d'une hépatite aiguë.

- En cas de guérison, les ALAT se normalisent, l'ARN se négative (**PCR négative**) → le patient guérit et reste séropositif (**anticorps**)
- Dans 80% des cas le patient développe une infection chronique avec des ALAT qui ne se négativent pas complètement et fluctuent dans le temps (témoin de la réactivation constante), **PCR positive** et **présence d'anticorps** (sérologie positive).

⇒ On quantifie l'ARN et le traitement a pour but de le diminuer et de le rendre indétectable.

**Outils pour la recherche de l'ARN du VHC :**

- Quantitatif = PCR temps réel (1/3h) (Taq Man, M2000 (seuil à 10 UI/mL)) pour le bilan et le suivi thérapeutique
- Typage moléculaire = Génotypage par hybridation reverse ou par séquençage



**Déroulement pour connaître ou non le portage du VHC :**

1. 2 prélèvements positifs nécessaires

- a. 1ère sérologie
- b. 2ème sérologie
2. Recherche ARN par PCR
  - a. Si **PCR positive = Infection chronique** (majoritairement : 80% des cas)
    - i. ALAT pas négativées et varient
    - ii. Présence d'Ac
  - b. Si **PCR négative = Guérison**
    - i. ALAT se normalisent + ARAN ne négative
    - ii. Présence d'Ac

## **G) Traitement et Prévention**

### **1) Prévention**

#### **Mesures :**

- **Hygiène** (nettoyage, désinfection, stérilisation) en endoscopie digestive, dentisterie, accident et déclaration
- Retrait du don si sérologie VHC +
- PCR à 6 mois chez le nourrisson si mère VHC +
- Ne pas partager les objets de toilette

#### **Transmission limitée :**

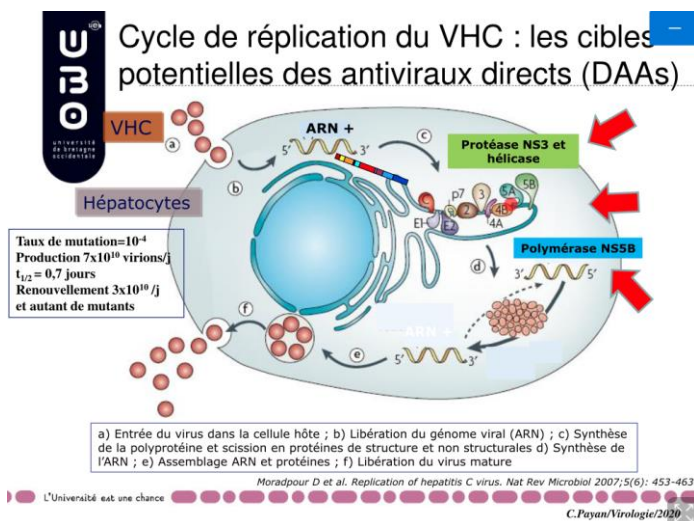
- Grossesse (dépistage VHB et VHC)
- Rapports sexuels à risque

⇒ **Pas de vaccin pour le VHC car virus à ARN + Diagnostic clinique de l'hépatite C souvent asymptomatique**

### **2) Traitement de l'hépatite C aiguë et chronique**

Pour les virus à ARN, il faut **2 voire 3 molécules** pour empêcher de générer des **mutants résistants** à une de ces cibles

Ex : Trithérapie du VIH : pas de mutants.



Il existe **3 cibles thérapeutiques** (flèches rouges) :

- **Protéase**
- **Polymérase**
- **NS5B** (qui produit le site de réplication)

Elles sont combinées sous forme de bithérapies durant 2 à 3 mois (coût d'environ 22 000 €). Un test PCR est réalisé 12 sem après l'arrêt du traitement, le patient est alors guéri s'il est négatif (90 % des cas).

Le traitement est **identique que l'hépatite soit aiguë ou chronique**.

Les patients restent suivis bien qu'ils aient guéris en raison de nombreuses co-pathologies (cirrhose, VIH...) souvent associées

- **Hépatite C aiguë**

On peut traiter avant le passage à la chronicité **bithérapie, antipolymérase, antiprotéase:**

Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa) 12 semaines

Glecaprevir + Pibrentasvir (Marivet) 8 semaines

La réponse est évaluée 12 semaines par PCR après l'arrêt du traitement (HCV RNA négatif > 90%).

- **Hépatite chronique C +++ (Situation la plus fréquente)**

La guérison spontanée est rarissime.

Le traitement spécifique si ALAT aN, F>2, ARN+ . C'est selon le souhait du patient et selon les génotypes VHC 1-5.

- **Trithérapie IFN alpha pégylé + Ribavarine + Sofosbuvir**
- **Bithérapie Sofosbuvir + Siméprevir ou Daclatasvir ou Ledipasvir comme pour hépatite aiguë => marche à 100% des cas après 2 - 3 mois de traitement (+ surveillance avec sérologie)**

Bithérapie ou trithérapie d'emblée ? Tri car risque de résistance par sélection de mutation avec les DAAs. Attention aux interactions avec les HAART anti-VIH.

**Objectif :**

- Guérison (ARN négatif 12 semaines après arrêt du traitement = SVR >80%) sur un traitement court (3 à 6 mois) et bien toléré
- **Attention si cirrhose** (traitement plus long, ajout de Ribavirine dans la bithérapie ?)

**L'hépatite chronique est la 1ère infection chronique dont on peut guérir !!!**

Le taux de guérison est d'autant plus élevé que le traitement est précoce/dépistage +++

À 3 mois, on fait une PCR qui si négative = patient guéri (>90%)

Quand on arrête les **antiviraux**, pas de reprise de la réplication quand toutes les particules virales ont été détruites car l'ARN ne peut pas s'intégrer à nos chromosomes. La seule possibilité de réinfection est d'être à nouveau contaminé (redémarrage des traitements, coût ++)

### **!!Différence entre virus à ADN et ARN !! (Important ++):**

- Virus à ARN ne peut pas s'intégrer au génome donc un arrêt des antiviraux est possible sans représailles sur virus
- Virus ADN peut s'intégrer (VHB) donc si arrêt des antiviraux, le virus reviendra

*NB : Il existe des fenêtres de mutations dans différents sites qui sont connus aujourd'hui. 5 à 10% d'échec où on sait qu'on va avoir de la résistance. De nouvelles molécules sont mises sur le marché pour traiter l'hépatite C.*

## **Conclusion sur les hépatites virales :**

- Si bilan hépatite (asthénie, douleur abdominale avec élévation des ALAT et facteurs de risque : aliment, eau, voyage en zone d'endémie, transfusion avant 1991, toxicomanie...):
- Faire les Sérologies Hépatites A (IgM), B (AgHBs), C (IgG)
  - Si négatives, Rechercher une hépatite E (IgM, PCR) (contexte de voyage, mais aussi local : saucisson).
  - Si négatif, Rechercher une hépatite à CMV, EBV, VZV, Adénovirus (sérologie, culture).
  - Rechercher une hépatite médicamenteuse / alcoolique.
- Prévention: hygiène, désinfection DM, vaccin HepA/B.
- Traitement Hépatites B et C chroniques (guérison 20-100%).

## **Les hépatites A, B et C sont à déclaration obligatoire**

### **QCM : Bon courage !**

- 1) Cochez les propositions exactes :
  - a) Les virus des hépatites sont toujours des virus à ARN.
  - b) Les hépatites virales de types A et E se transmettent par voie parentérale.
  - c) Le virus de l'hépatite A ne peut pas causer de cancer.
  - d) La cytolysse hépatique dans une hépatite virale est due à la destruction directe des hépatocytes par le virus.
  - e) L'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire en France.

*Faux. Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN, tandis que les autres hépatites (A, C, D, E) sont à ARN*

*Faux. Les hépatites A et E se transmettent par voie entérique (oro-fécale), pas par voie parentérale*

*Vrai. L'hépatite A n'évolue jamais en cancer, contrairement aux hépatites chroniques B et C*

*Faux. C'est la réponse immunitaire de l'hôte, via les lymphocytes T, qui cause la cytolysse des cellules hépatiques*

*Vrai. tout comme la B et C*

- 2) Cochez les propositions exactes :
  - a) L'infection par l'hépatite E est souvent liée à la consommation de viande contaminée, en

particulier du porc.

- b) Les formes chroniques d'hépatite E sont fréquentes chez les immunodéprimés.
- c) Le vaccin contre l'hépatite A est constitué d'un virus vivant atténué.
- d) L'hépatite B est un virus à ADN enveloppé.
- e) L'hépatite B est la première cause de cancer du foie dans le monde.

Vrai. L'hépatite E est souvent transmise par consommation de viande contaminée, comme le porc

Vrai. Les formes chroniques d'hépatite E sont surtout observées chez les immunodéprimés

Faux. Le vaccin contre l'hépatite A est un vaccin inactivé (virus inactivé)

Vrai. L'hépatite B est un virus à ADN enveloppé, ce qui explique sa transmission par voie parentérale.

Faux. L'hépatite B est la deuxième cause de cancer du foie après le tabac

3) Cochez les propositions exactes :

- a) La vaccination contre l'hépatite B protège également contre l'hépatite D.
- b) Le génotype du virus de l'hépatite C peut influencer l'efficacité des traitements antiviraux.
- c) Le virus de l'hépatite C est plus contagieux que le virus du VIH.
- d) Une hépatite chronique C non traitée peut évoluer vers la cirrhose.
- e) Les infections aiguës par l'hépatite B se transforment rarement en formes chroniques chez l'adulte.

Vrai. Le vaccin contre l'hépatite B protège contre l'hépatite D, car cette dernière nécessite la présence du virus B.

Vrai. Le génotype du virus de l'hépatite C influence l'efficacité des traitements

Vrai.

Vrai. Une hépatite chronique C non traitée peut évoluer vers la cirrhose et le cancer.

Vrai.

4) Cochez les propositions exactes :

- a) Le traitement de l'hépatite B chronique inclut généralement des antiviraux comme le ténofovir.
- b) L'hépatite A peut provoquer une hépatite fulminante, en particulier chez les personnes co-infectées par l'hépatite C.
- c) Le principal mode de transmission de l'hépatite C est sexuel.
- d) Le virus de l'hépatite E ne peut être transmis d'une personne à une autre.
- e) Toutes les propositions sont fausses

a) Vrai.

b) Vrai.

c) Faux. Le principal mode de transmission de l'hépatite C est par voie sanguine (toxicomanie, transfusions).

d) Faux. L'hépatite E peut se transmettre d'une personne à une autre, mais cette transmission est rare.

e) Faux