



LES HÉPATITES VIRALES

Dr N. RADJI

Faculté de médecine de Sétif

Cours de microbiologie 2^e année médecine dentaire

Année universitaire: 2019-2020

INTRODUCTION

- **Une hépatite : inflammation du parenchyme hépatique en réponse à une agression.**
- **Le terme hépatite virale est réservé aux hépatites provoquées par des virus dont la cible principale est l'hépatocyte**

PRINCIPAUX VIRUS HÉPATOTROPES

- Le **VHA**, et **VHE**: ont une transmission **oro-fécale**
- Le **VHB**, **VHC**, et Le **VHD** : ont une transmission **parentérale**, et sont responsable d'hépatite aiguë pouvant évoluer vers la chronicité avec comme complication : La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

POINTS COMMUNS ENTRE LES HÉPATITES VIRALES



- **Signes cliniques :**

- **Les formes asymptomatiques:** sont les plus fréquentes
- **Forme classique:** fièvre, arthralgies, troubles digestifs puis ictère, anorexie, asthénie.
- **Les complications:** hépatite fulminante, hépatite chronique persistante, hépatite chronique active, cirrhose, cancer primitif du foie.

- **Élévation des transaminases:** cytolyse hépatique: ALAT/ASAT ↗

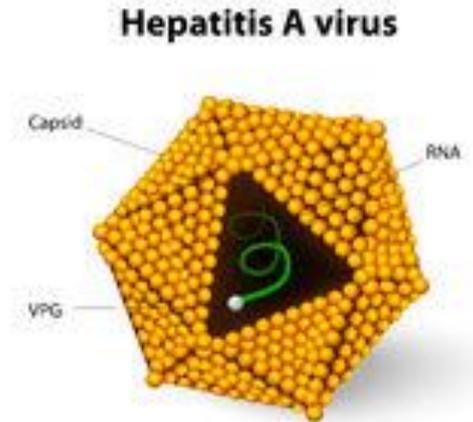
Virus de l'hépatite A

CLASSIFICATION

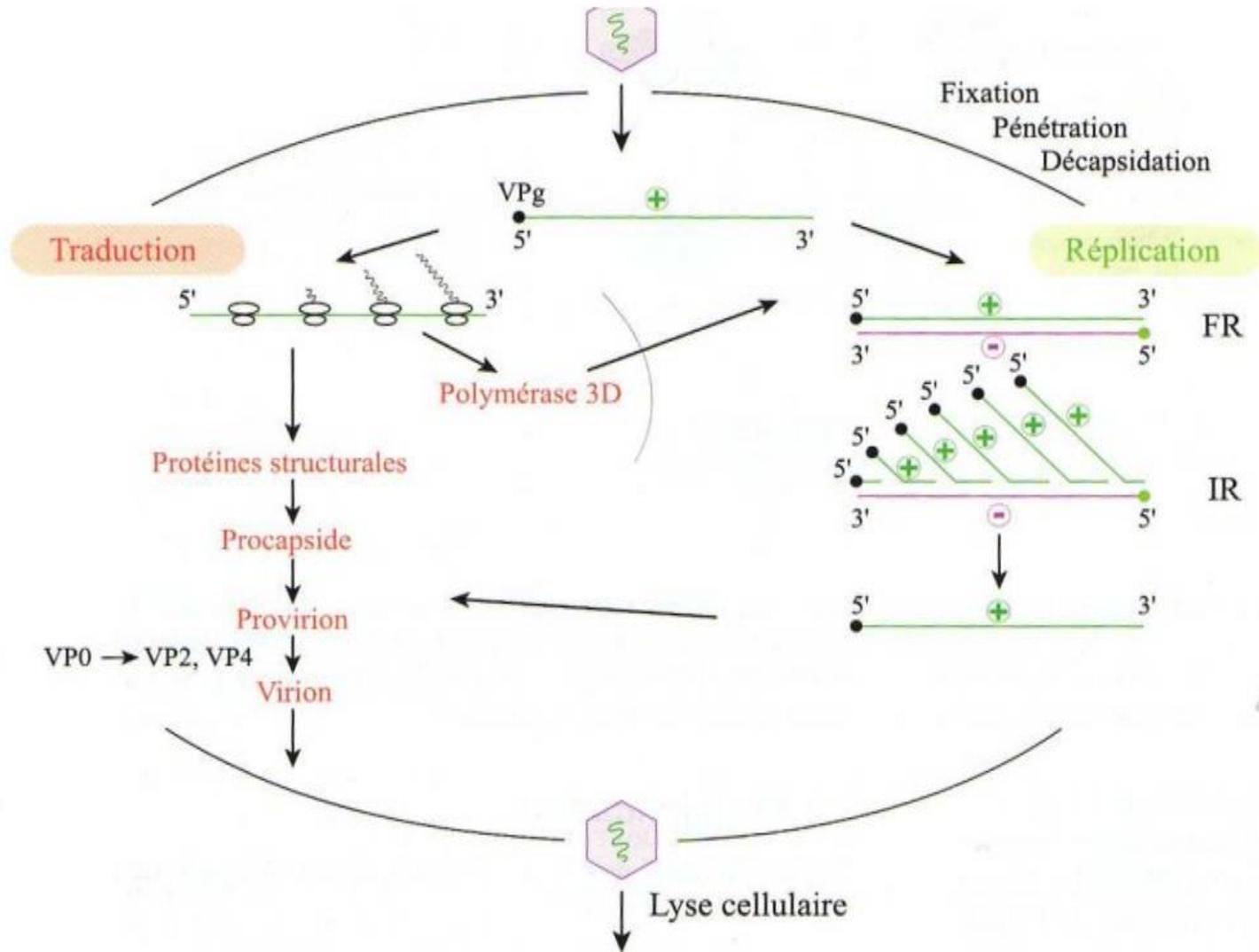
- Agent d'hépatite à transmission **oro-fécale**
- Virus à **ARN**.
- Famille : **Picornaviridae**.
- Genre : ***Hépatovirus***.
- Espèce : **virus de l'hépatite A**
- Sérotype: **1 seul** .

STRUCTURE

- Ø: 27nm .
- Génome: ARN(+)
simple brin
- Capside: Icosaédrique
- Nu
- Résistant aux solvants, au froid,
aux températures élevées , au
chlore.



CYCLE DE MULTIPLICATION



EPIDÉMIOLOGIE

- l'homme est le seul réservoir de virus.
- la contamination se fait par **voie entérale** inter humaine directe ou par l'intermédiaire de l'eau ou des aliments souillés.
- En Algérie, la maladie survient surtout chez l'enfant. Elle est immunisante (AC neutralisants anti VHA).
- hépatites résolutives: 95% (jeune),
- **Pas de chronicité**

PHYSIOPATHOLOGIE

- L'incubation est de **30j**
- Le virus pénètre par voie digestive, se multiplie dans le foie, s'élimine dans les selles à partir de la 3^{ème} semaine d'incubation après un court séjour dans le sang (1 à 2 semaines).
- L'infection suscite la formation d'anticorps anti-VHA (IgM d'abord, IgG ensuite).

CLINIQUE

- **Presque toujours asymptomatique, bénigne chez l'enfant < à 4 ans.**
- **Généralement symptomatique et parfois sévère chez l'adulte.**
- **les formes graves mortelles sont rares → La létalité > à 1% après l'âge de 40 ans. et il n'y a pas de formes chroniques.**

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

NB: le virus est éliminé dans les selles avant l'apparition de l'ictère.

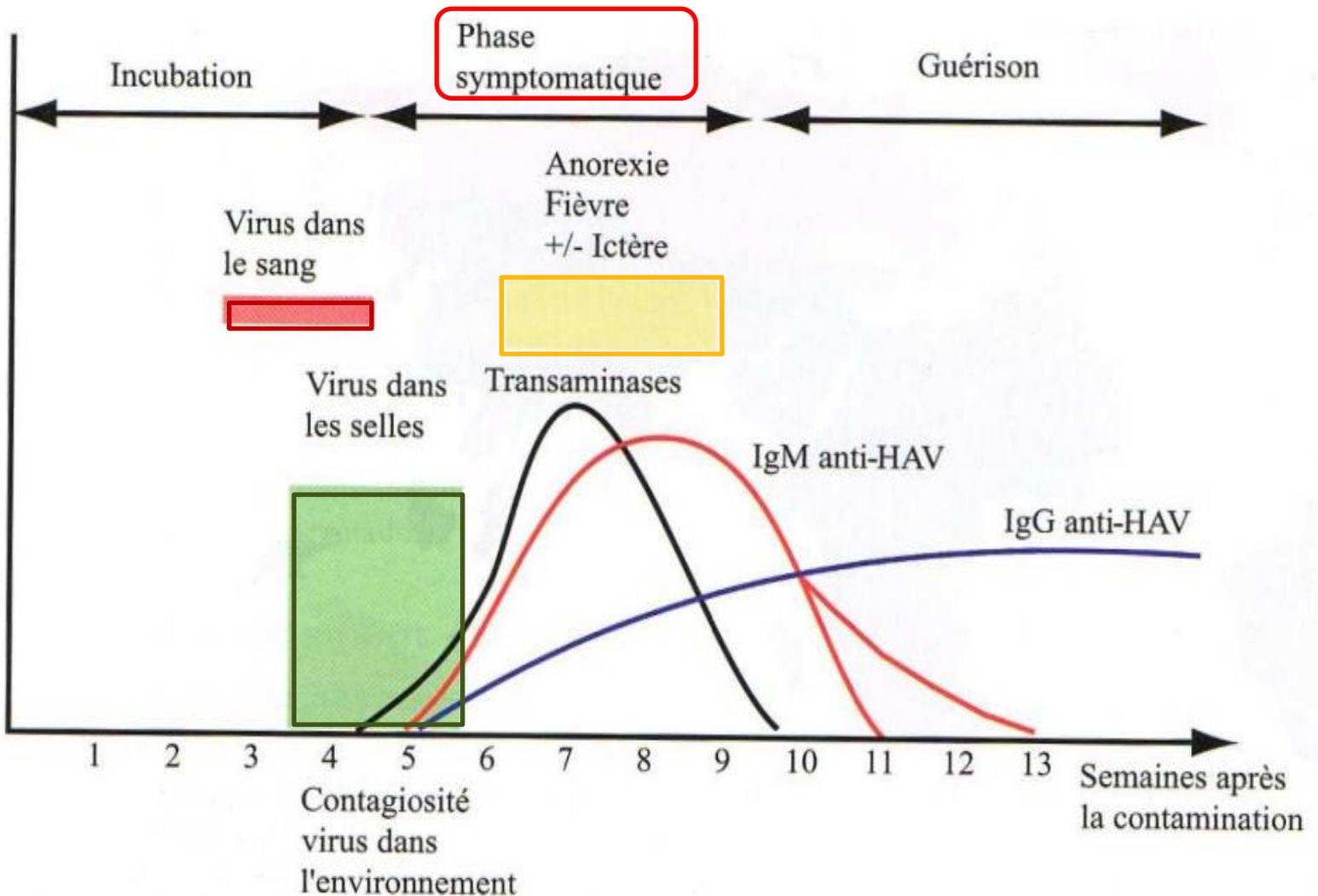
A/- Diagnostic direct: rare

- ✓ Microscopie électronique (selles).
- ✓ Détection immuno-enzymatique de l'Ag.
- ✓ Hybridation par sonde ADNc ou ARN ou PCR.
- ✓ Culture très difficile. (laboratoires spécialisés)

B/- Diagnostic indirect: +++
(Pose le diagnostic)

- ✓ **IgG seul : reflètent une immunité**
- ✓ **IgM anti HAV: infection aigüe
posent le diagnostic de certitude
d'une hépatite à HAV aigüe (ELISA)**

CINETIQUE DES AC DANS L'HAV



Prévention

- ✓ **Règles d'hygiène**
- ✓ **Injection d'immunoglobulines spécifiques par voie intramusculaire (en cas d'épidémie)**
- ✓ **Vaccination (HAVRIX):**
 - **Indiqué à partir de l'âge de 1 an chez les sujets venant de régions à faible endémicité et se rendant en zone d'endémie.**
 - **Vaccin inactivé: Une injection, au moins 15 jours avant le départ, un rappel généralement administré 6 ou 12 mois plus tard , confère une protection 100%.**



Virus de l'hépatite E

- 
- Il est responsable d'hépatite , particulièrement grave chez les femmes enceintes.
 - La transmission: voie fécale-orale
 - Évolution vers la chronicité démontrée chez les patients avec immunodépression induite (chimiothérapie, transplantation)

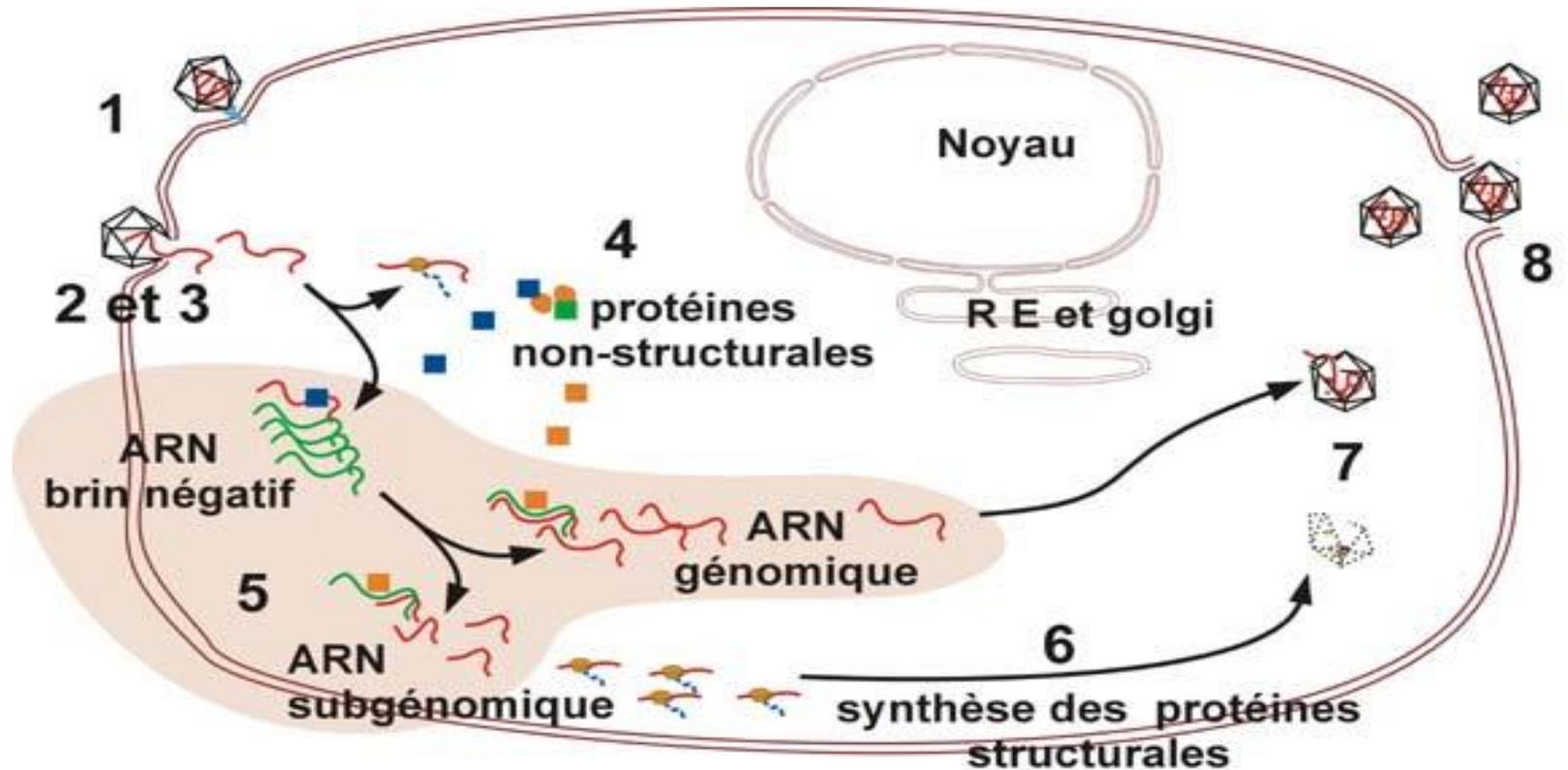
CLASSIFICATION

- Famille *Hepeviridae*
- Genre hepevirus
- Virus de l'hépatite E
- un seul sérotype

STRUCTURE

- diamètre : 27 – 34 (nm)
- Génome: ARN (+) linéaire, 1 brin
- Capside: icosaédrique
- non enveloppé
- un seul sérotype
- site répllication: Le cytoplasme

Cycle de multiplication



1: attachement

2 et 3: pénétration/décapsidation

4: synthèse des protéines non-structurales

5: réplication/transcription

6: synthèse des protéines structurales

7 et 8: encapsidation et libération

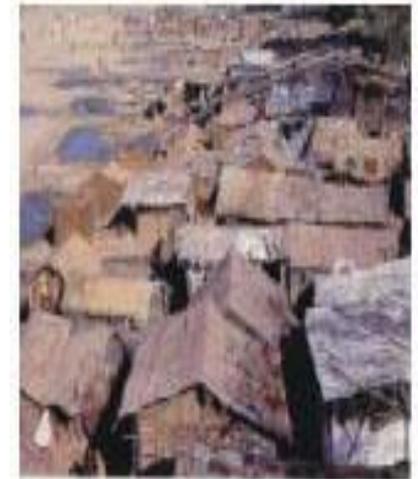
EPIDEMIOLOGIE

- La transmission se fait par voie orale: eaux souillées (péril fécal), la maladie survient généralement sous forme épidémique en Afrique et en Asie.
- Évolution fulminante décrite chez les enfants et les adolescents
- chez la **femme enceinte** : avortement et responsable de décès in utero chez la femme enceinte
- **Pas d'immunité définitive** .
- Réservoir:
Possibilité de transmission à l'homme de virus animaux (porc....)



Transmission féco-orale.

- ✓ Transmission par l'eau de boisson contaminée
- ✓ Transmission inter-humaine peu importante



DIAGNOSTIC

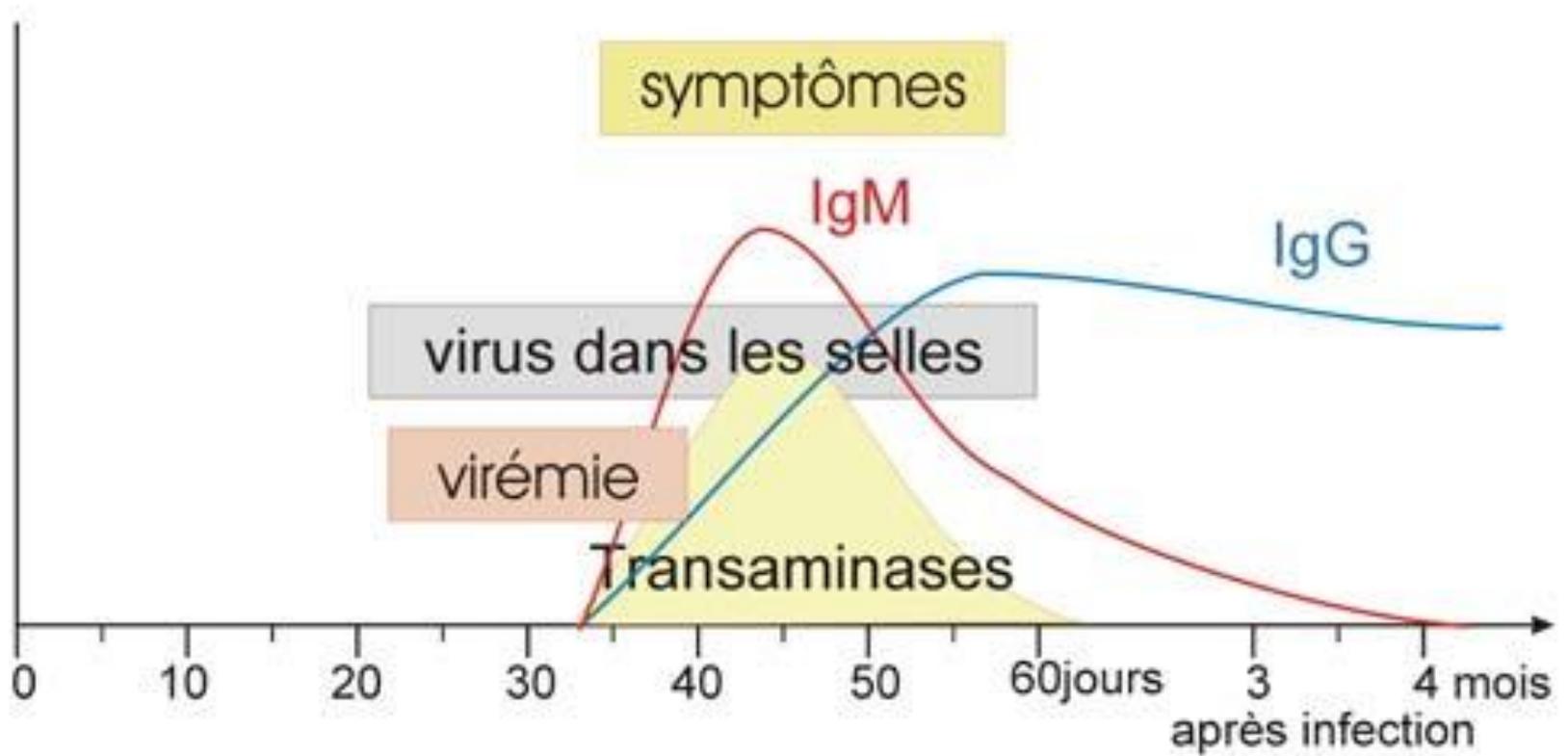
➤ Diagnostic direct:

- ✓ Détection du génome par **RT –PCR** (dans sang et selles) +++
- ✓ **Immuno-microscopie électronique** (mais brièveté de l'excrétion du virus)

➤ Diagnostic indirect: **ELISA**

- ✓ **IgM anti VHE** marquent le caractère **aigue** de l'infection l'HVE et persistent 6 mois/
- ✓ **IgG anti VHE** **contact antérieur**

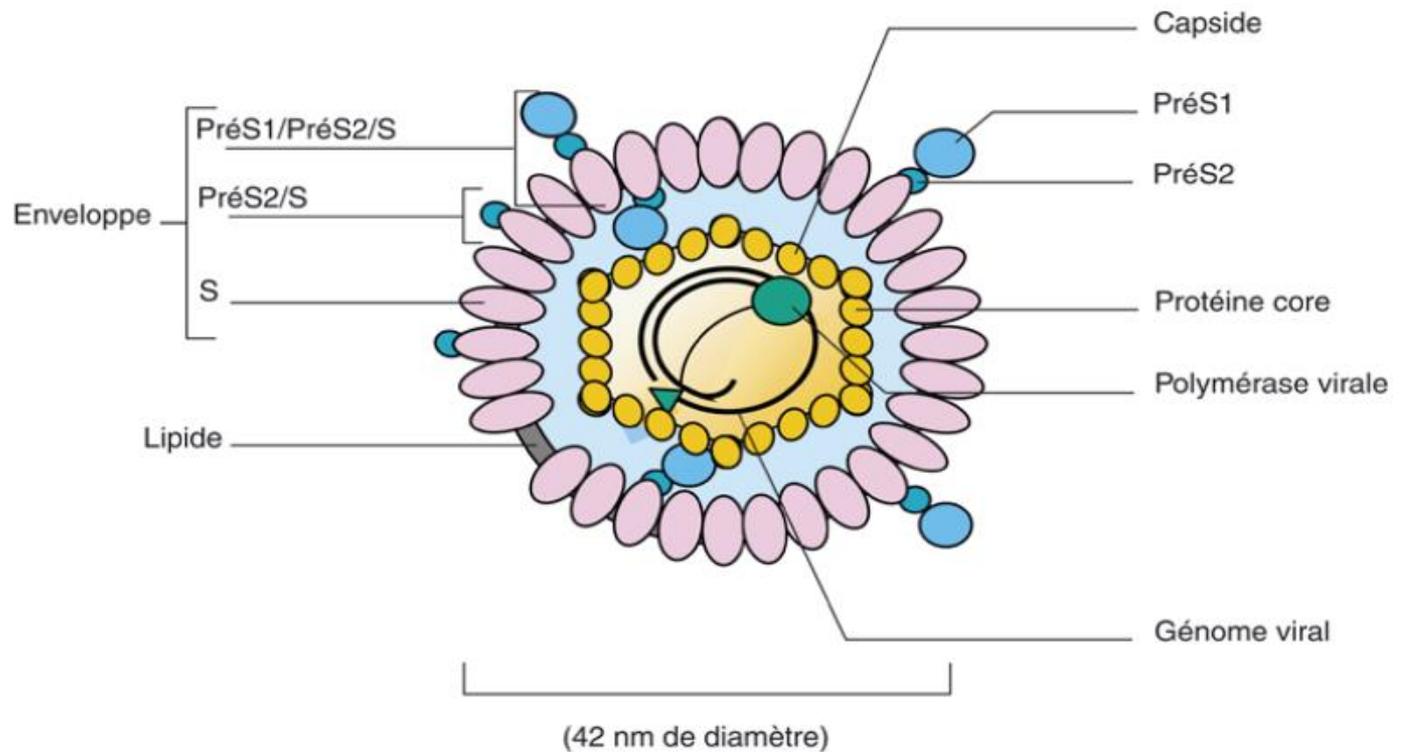
Evolution des marqueurs virologiques de l'hépatite à virus E



PRÉVENTION

- **Traitement uniquement symptomatique, sauf cas chroniques: efficacité de la ribavirine**
- **La prévention repose sur les mesures d'hygiène évitant la transmission orale.**
- **Pas de vaccin**

Le virus de l'hépatite B



CLASSIFICATION

- **Famille des *Hepadnaviridae*.**
- **Genre : Ortho hepadnavirus.**
- **Espèce type : virus hépatite B (HBV)**

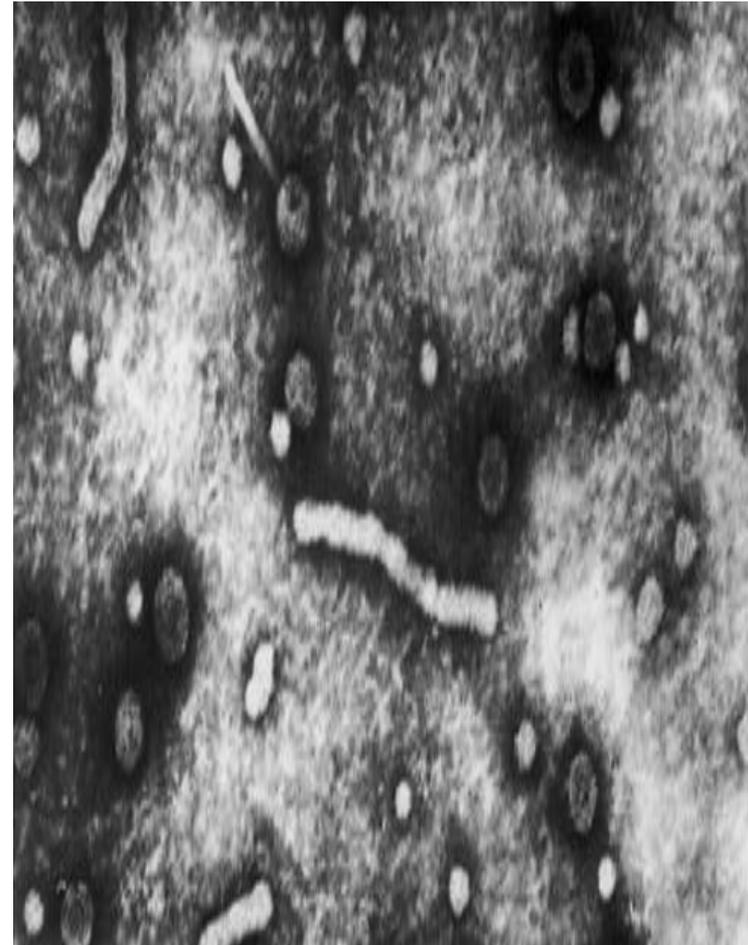
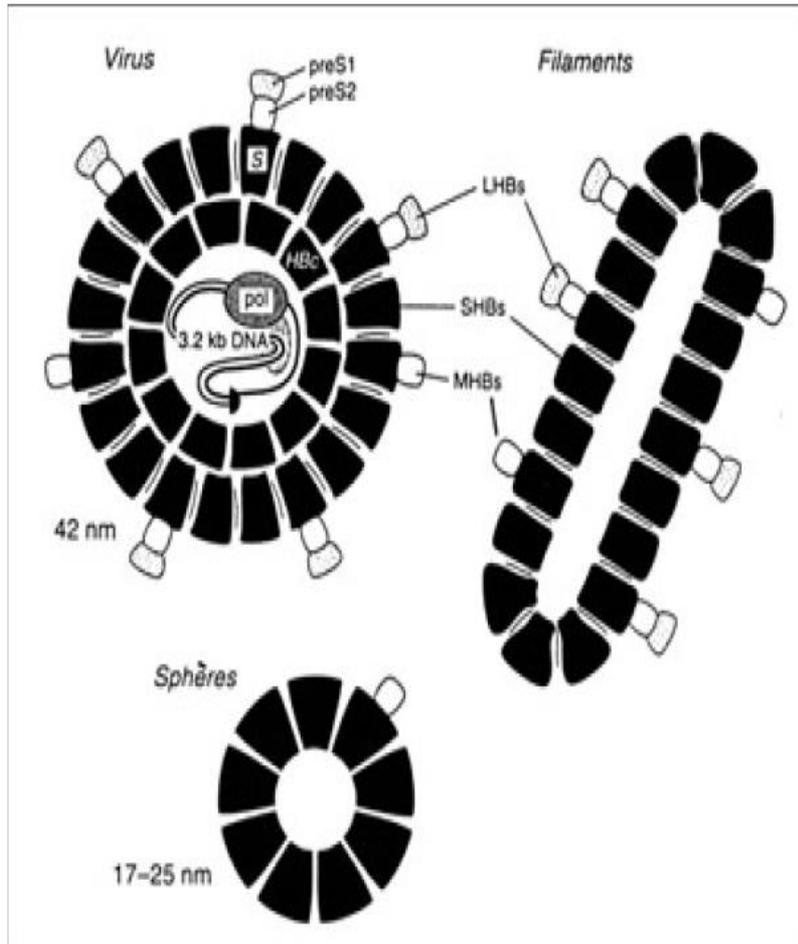
STRUCTURE

- **Taille** : 42 nm pour les virions (particule de Dane)
- **Génome** : ADN circulaire partiellement bicaténaire (3,2 Kb), 8 génotypes.
- **Capside** : icosaédrique
- **Enveloppe** : bicouche lipidique, associée à des protéines virales (Ag HBs).

- **Un génome** : **ADN circulaire, partiellement bicaténaire**. Il possède un brin long L(-) et un brin court S(+) associé à une **ADN polymérase**.
- **Une capsid** : icosaédrique formée de protéine « **C** » qui porte:
 - L'Ag HBc (témoin de multiplication virale, non détecté dans le sérum mais dans les **hépatocytes**)
 - L'Ag HBe produit de dégradation de l'Ag HBc peut être détecté dans le **sérum**.
- **Une enveloppe** : porteuse de l'antigène de surface (**Ag HBs**), porte le récepteur pour la sérum albumine humaine,

- **Les particules virales** identifiées dans le sérum d'un sujet infecté sont de deux types :
- **Particules infectieuses** sphériques de 42 nm (particules de Dane) qui constituent le virion complet
- et **des enveloppes vides** de 22 nm non infectieuses (sphères et bâtonnets),

VIRUS DE L'HÉPATITE B: VHB / HBV



VARIABILITE GENETIQUE

- L'implication d'une enzyme de type transcriptase inverse (**ne corrigeant pas ses erreurs**) dans la réplication explique le taux élevé de mutation et l'apparition d'HBV variants.
- Ainsi on a pu classer les souches isolées après séquençage du génome viral en:
 - **8** génotypes de **A** à **H**.
 - **4** sous types

Réplication du VHB

Attachement à un récepteur cellulaire

> 10⁹ particules/ml de sang



Virus Infectieux

Assemblage et bourgeonnement



Hépatocyte

Décapsidation

Translocation vers le noyau

Circularisation du génome



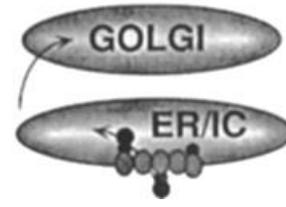
Noyau

Enzyme de Réparation de l'ADN
ADN ccc
RNA Pol II

ARN

3,5kb
2,4; 2,1kb
0,8kb

Cytoplasme



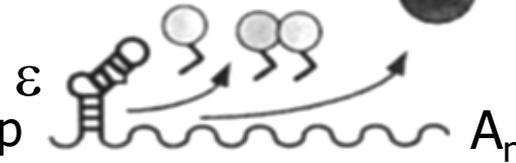
AgHBs

Synthèse du brin positif
Destruction de l'ARN pré-génomique

Synthèse du brin négatif
Polymérase

Protéines de Capside

Traduction



ARN Prégénomique

ARN messagers

1. **Attachement** sur l'hépatocyte: se fait par les protéines d'enveloppe avec un récepteur de la sérum albumine
2. **Décapsidation** dans le cytoplasme et migration vers le noyau.
3. Le brin court de l'ADN viral (+) est complété par la polymérase virale associée au virion en ADN bicaténaire, circulaire, surenroulé, qui apparaît dans le noyau (cccDNA ou covalently closed circular DNA)

- 
4. **la transcription** est initiée dans le noyau et produit, à partir du brin(-), un **ARN pré-génomique** et des **ARN messagers subgénomiques** qui codent les protéines de structure de capsid, **ADN polymérase**, d'enveloppe
 5. **Encapsidation de l'ARN pg** dans le cytoplasme, **L'ADN polymérase** va se comporter comme une transcriptase inverse et va synthétiser un **brin d'ADN (-)** qui sert de matrice pour la **synthèse partielle du brin (+)** qui reste incomplet . **L'activité RNase H** de la polymérase dégrade l'**ARNpg**.

- 
6. **Assemblage:** acquisition de l'enveloppe au niveau du réticulum endoplasmique, la **sortie** ce fait bourgeonnement.
 8. Les protéines d'enveloppe produites en excès s'assemblent dans le sérum en particule sous forme de sphères et de bâtonnet, à côté des virion complet (particule de Dane) qui sont minoritaires.

SENSIBILITÉ AUX AGENTS PHYSICO-CHIMIQUES

- **Le virus est résistant malgré la présence d'une enveloppe (à la dessiccation et à la chaleur...)**
- **Les sérums infectés restent contagieux plusieurs mois à + 30°C et plusieurs heures à + 60°C.**
- **Le virus est détruit par ébullition et par l'action de l'hypochlorite de sodium**

EPIDÉMIOLOGIE

- Virus strictement humain
- Virus relativement résistant dans l' environnement (08 h)
- Se manifeste par des cas sporadique .
- La fréquence est de 10 % en Afrique avec 350 millions de sujets infectés dans le monde .
- Virus oncogène (peut provoquer une néoplasie hépatique)

Modes de Transmission du VHB

Verticale

- ✓ Contamination → Mère-Enfant (90% Hépatite chronique)

Horizontale

- ✓ Contamination → Enfant –Enfant
- ✓ Contamination → intrafamiliale
- ✓ → Personnes à Personnes

Parentérale: sang et ses dérivés

- ✓ Transfusion
- ✓ Activité Professionnelle
- ✓ Toxicomanie I.V
- ✓ Tatouage; piercing

Sexuelle

Infection sexuellement +++

Sperme et sécrétions vaginales

- ✓ Homo ou Hétéro

Nosocomiale:

- ✓ transmission nosocomiale (dentiste, acupuncture ...)
- ✓ Accidents d'Exposition au Sang

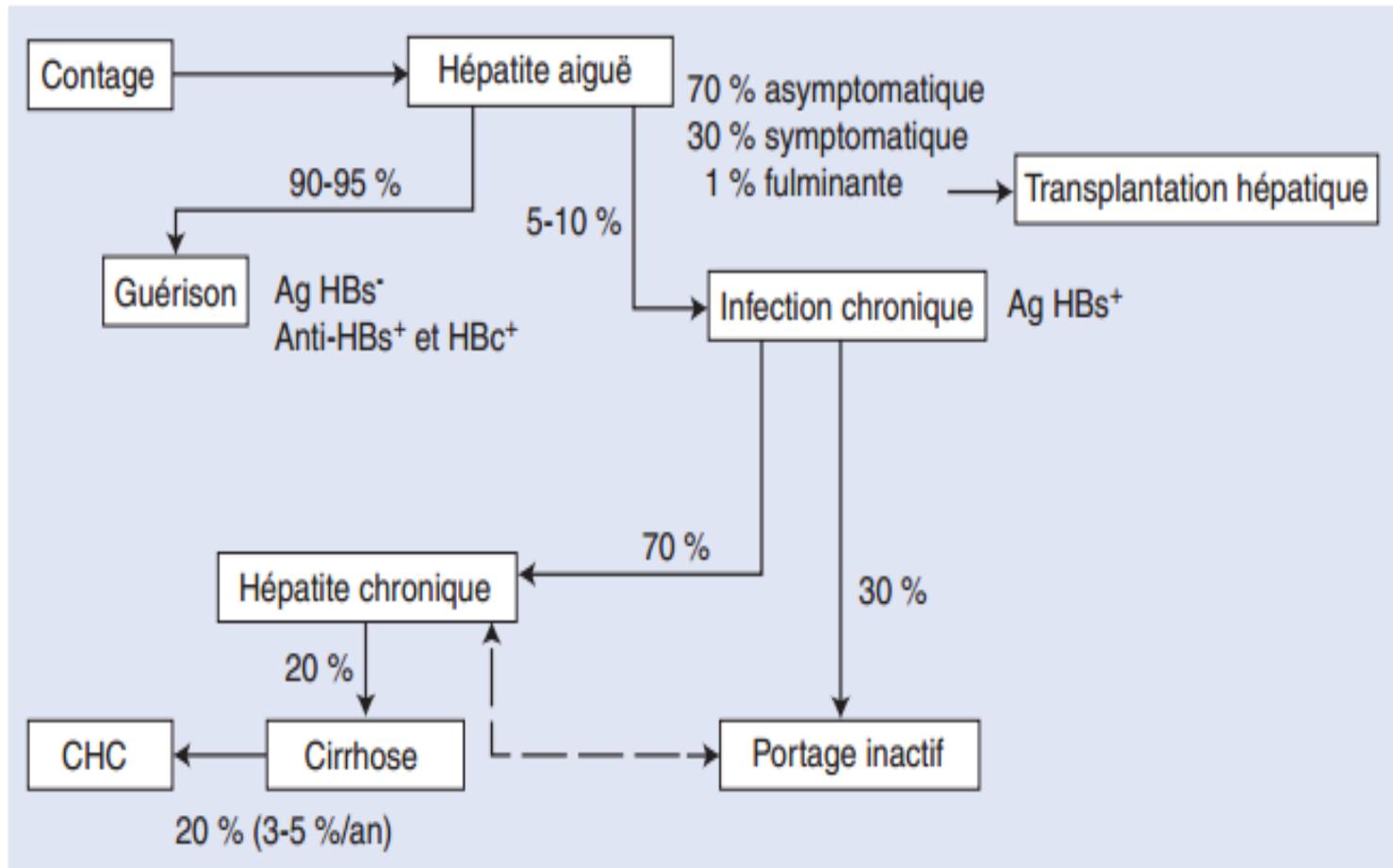
Autres liquides: salive, urines, sueur.

PATHOGÉNIE

- **Le virus n'a pas d'effet cytopathique.**
- **Les lésions hépatiques et les signes cliniques apparaissent avec la **réponse immunitaire** de l'hôte. Ils sont liés à la présence d'anticorps et de cellules T cytotoxiques capables de reconnaître les **Ag HBs** et ou **HBc** exprimés dans la membrane hépatocytaire.**

- **Le passage à la chronicité se fait une fois sur dix.**
- **L'hépatite fulminante survient une fois sur mille.**
- **Une cirrhose ou un cancer du foie : 15-25 % des formes chroniques.**
- **Le risque de passage à la chronicité dépend de l'âge et du système immunitaire du sujet**
- **Les nouveaux nés contaminés à la naissance font constamment une hépatite chronique 90 % et dans 25 % des cas un cancer primitif du foie à l'âge adulte jeune.**

Histoire naturelle de l'infection virale B



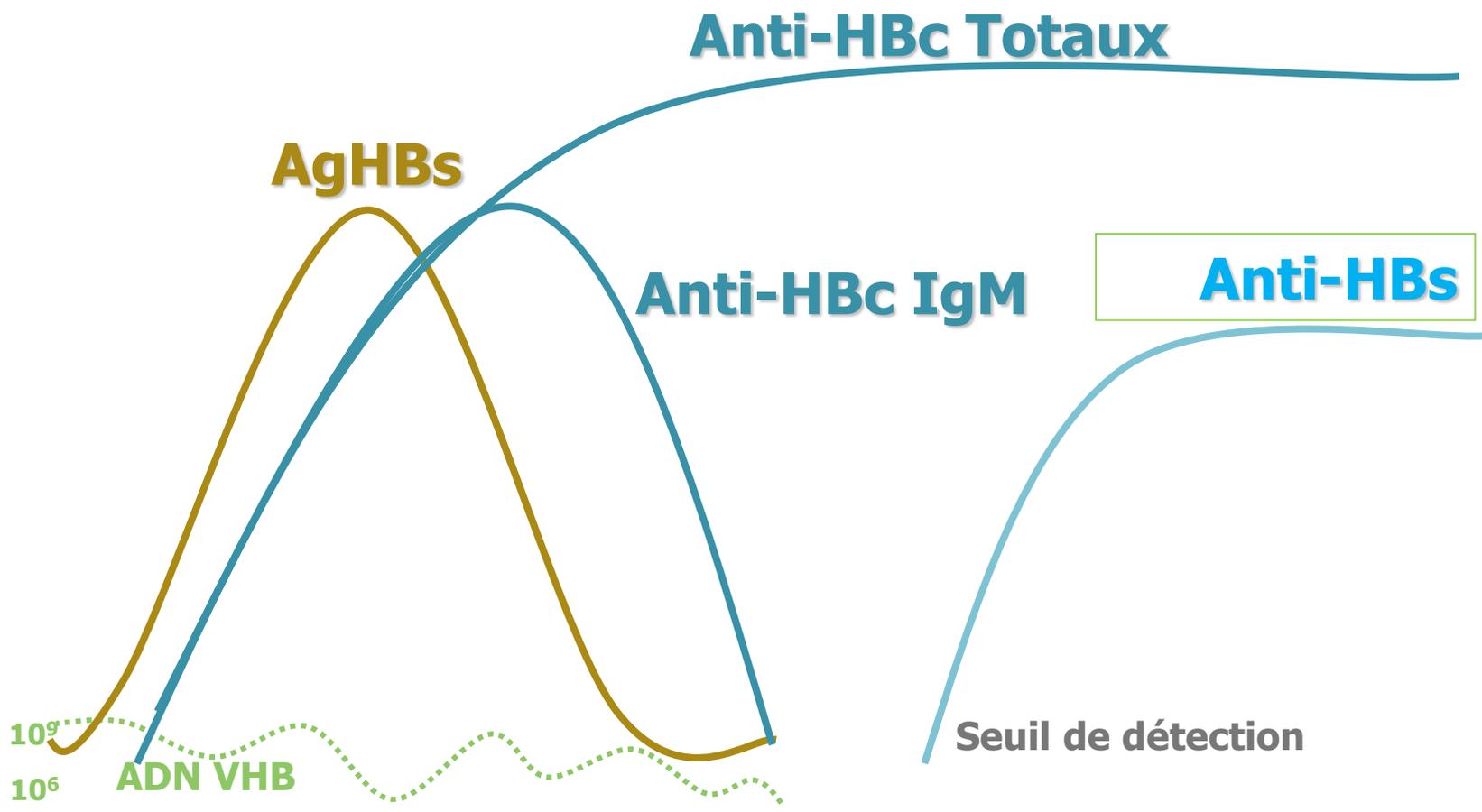
CHC : carcinome hépatocellulaire.

Diagnostic virologique

- **Le diagnostic est réalisé par la recherche dans le sérum des marqueurs d'infection HBV (antigènes et anticorps) par technique ELISA.**
 - **Ag HBs, Ag Hbe → DC direct**
 - **Ac anti HBs, AC anti HBc totaux
Ac anti HBc IgM, Ac anti HBe →
DC indirect**

Au cours d'une hépatite aigue:

- **l'Ag HBs apparaît 1-4 semaines avant l'ictère et persiste pendant la phase aiguë en moyenne 1-3 mois.**
- **l'Ag HBe apparaît pendant la phase aiguë, il témoigne de la réplication virale.**
- **les IgM anti HBc apparaissent ensuite et caractérise la phase aiguë, l'anticorps anti HBc apparaît avec l'élévation des transaminases et persiste toute la vie.**
- **l'apparition des AC anti HBs est tardive et signe la guérison.**



Anti-HBc Totaux

AgHBs

Anti-HBc IgM

Anti-HBs

10^9
 10^6

ADN VHB

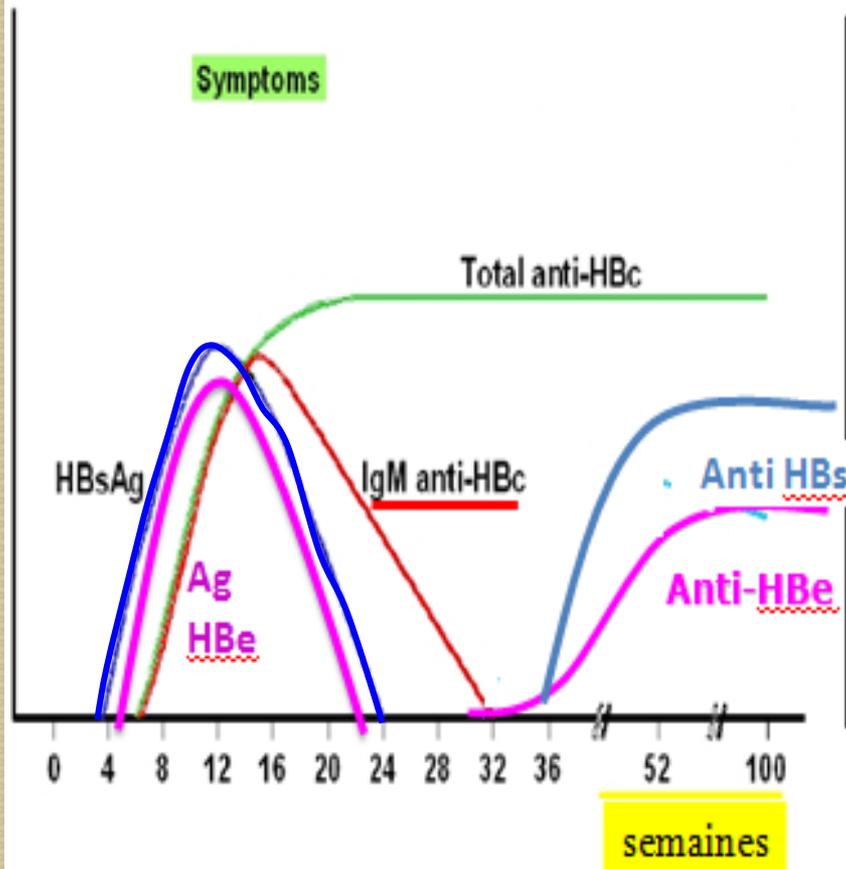
Seuil de détection

Au cours de l'hépatite chronique:

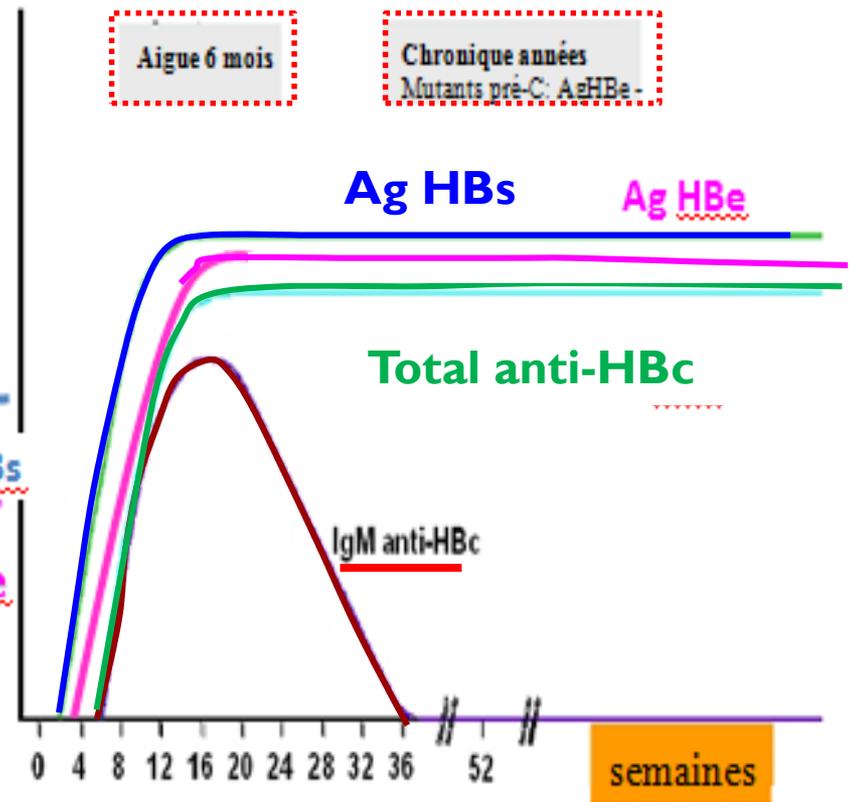
- L'Ag HBs persiste plus de 6 mois, l'AC anti HBc est également présent.
- l'AC anti HBS n'apparaît pas.
- La présence de l'Ag Hbe est le témoin de la réplication virale et de l'hépatite chronique active.
- Dans l'hépatite chronique persistante, le virus est intégré mais ne se réplique pas.

CINETIQUE DES MARQUEURS AU COURS VHB

Hépatite B aiguë



Hépatite B chronique



INTERPRÉTATION DES MARQUEURS DE L'HÉPATITE B

Tests	Résultats	Interprétation
Tous les paramètres	négatifs	Aucun contact ou non immunisé
HBsAg anti-HBc anti-HBs	négative positive positive	immunisation par infection
Tous les paramètres seul anti-HBs	negative positive	Immunisation par vaccination
Tous les paramètres (IgM HBc) Seul anti-HBs	Positive (positive) Négatif	Infection aiguë
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	positive positive negative negative	infection chronique (Ag HBe +/-) (Ag HBe- / Ac HBe+/ADN+)

TRAITEMENT

Hépatites chronique active documentée
(prouvée par des examens biologiques):

- interféron α et peg-interféron α -2a
- analogues nucléosi(t)diques de la transcriptase inverse contenue dans la polymérase
 - 1 ère génération: lamivudine, adénofovir, ...
 - 2^{ème} génération: ténofivir, entécavir

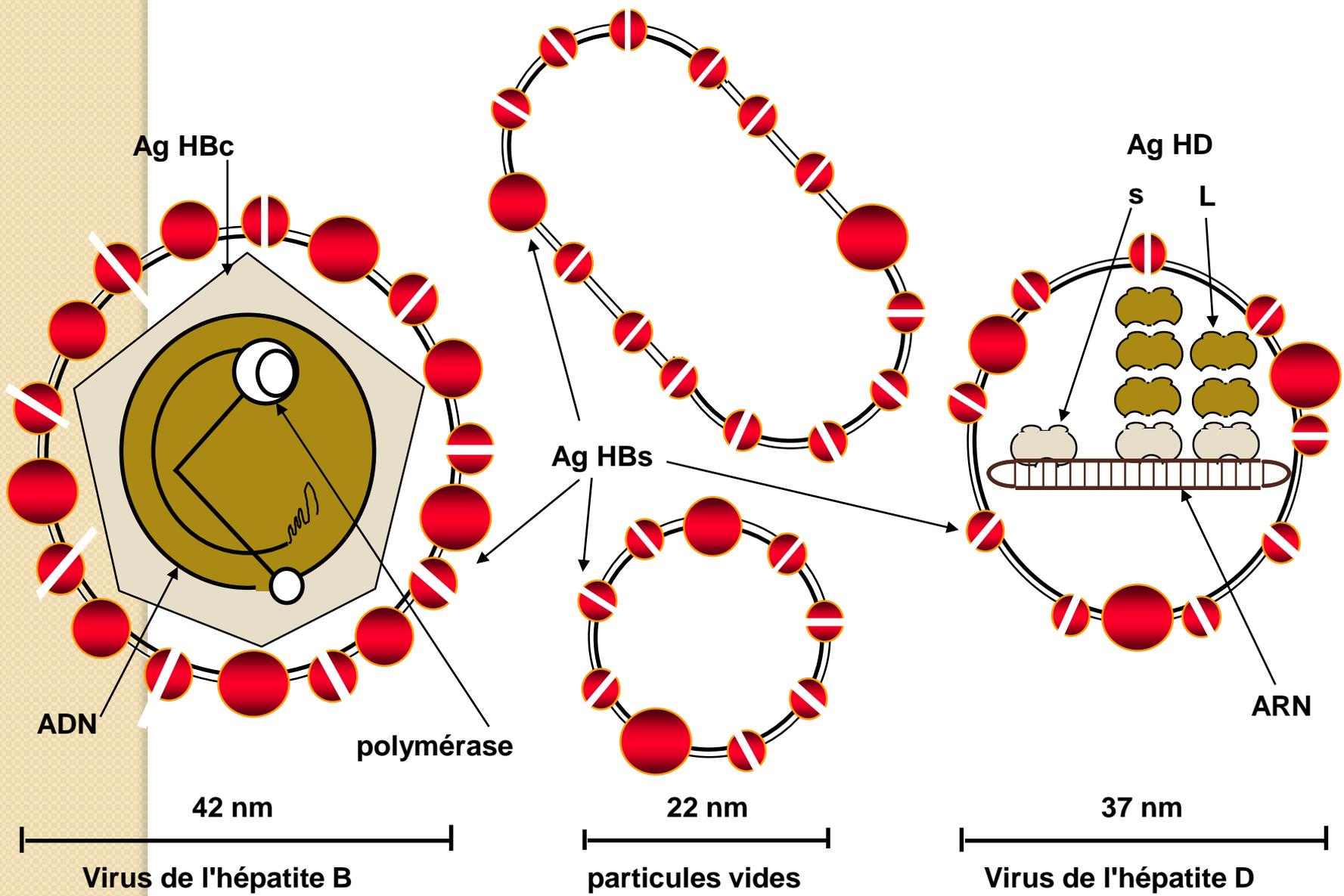
PRÉVENTION

- Prophylaxie mère-enfant: sérovaccination + traitement pendant le 3^{ème} semestre de grossesse si charge virale élevée.
- Prophylaxie post-exposition: immunoglobulines anti-VHB+ schéma vaccinal complet
- Prophylaxie primaire:
 - Schéma vaccinal en 3 injections (J0, M1, M6), à répéter si pas de réponse anticorps
 - Schéma accéléré en 4 injections (J0, J7, J2, et rappel à M12)

Virus de l'hépatite D

Le virus de l'hépatite D ou agent Delta (VHD)

- Découvert en 1977.
- Il possède un **ARN** mono caténaire de polarité **(-)** et une nucléocapside.
- Virus défectif, il a besoin d'un virus helper pour créer une infection, ce virus helper est le **VHB** dont il empreinte l'enveloppe pour donner des particules de 42 nm de taille.



Virus de l'hépatite B

particules vides

Virus de l'hépatite D

Epidémiologie

- La transmission est similaire à celle du VHB (périnatale rare).
- L'hépatite D est endémique dans certaines régions : méditerranée, Afrique subsaharienne, Amérique latine.
- 2 modes d'infection par le virus :
 - La coinfection**: survient en même temps que l'infection par le VHB, dans ce cas, le pourcentage d'apparition d'hépatite fulminante augmente.
 - La surinfection**: chez un sujet déjà porteur de VHB, dans ce cas, le pourcentage d'hépatite chronique augmente.

Diagnostic

- Recherche:
 - d'IgG et IgM anti VHD par ELISA+++
 - L'Ag VHD peut être recherché mais sa présence est transitoire, indiquée:
 - Chez tout porteur d'Ag HBs ou
 - Hépatite aigue chez un porteur chronique d'Ag HBs
 - Hépatite aigue sévère,
 - Rechute d'une hépatite B aigue.

- **Co-infection** : antigène HBs (+), IgM anti-HBc (+), IgM anti-delta (+)
- **Surinfection** : antigène HBs (+), IgM anti-delta (+)



Prévention

Prévention de l'hépatite B

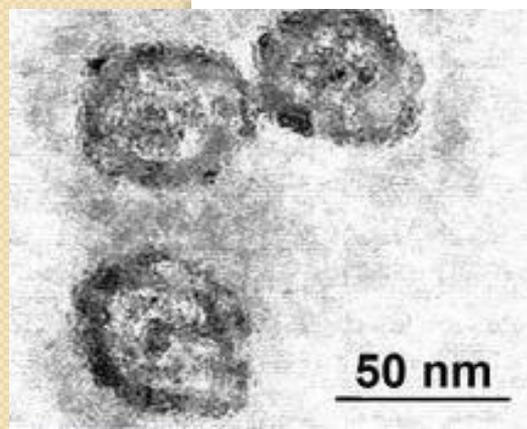


Le virus de l'hépatite C (VHC)

CLASSIFICATION

- Virus à **ARN**.
- Famille des **flaviviridae**.
- Genre **hépacivirus**.
- Différents types et sous types.
- Découverte récente **1989**
grâce à la biologie moléculaire.

STRUCTURE



- Petit virus de **55 à 65 nm** de \emptyset .
- **Enveloppe**: lipidique, ou sont ancrées **2** glycoprotéines **E1** et **E2**.
- **Capside**: icosaédrique
- **le génome**: **ARN** simple brin linéaire de polarité**(+)**

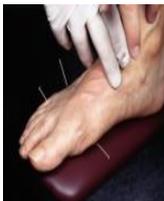
Epidémiologie

- **Hôte naturel: Homme**
- **Se transmet essentiellement par voie sanguine et par la toxicomanie intra veineuse.**
- **90 % asymptomatique.**
- **Passage à la chronicité fréquent 50-70% des cas et également vers une cirrhose.**
- **200 million de personnes infectées dans le monde**

Modes de contamination: contact avec le sang



- **Transfusions sanguines**
- **Injections:** médicales, toxicomanie intraveineuse
- **Gestes médicaux invasifs:** chirurgie, fibroscopie, ...
- **Tatouages, acupuncture,**
- **Mère-enfant**
- **Sexuelle**



Transmission nosocomiale

- **hémodialyse (séro-prévalence : 10-65%)+++**
- **endoscopie digestive avec biopsie**
- **cathétérisme cardiaque**
- **transplantation d'organes**
- **soins dentaires+++**

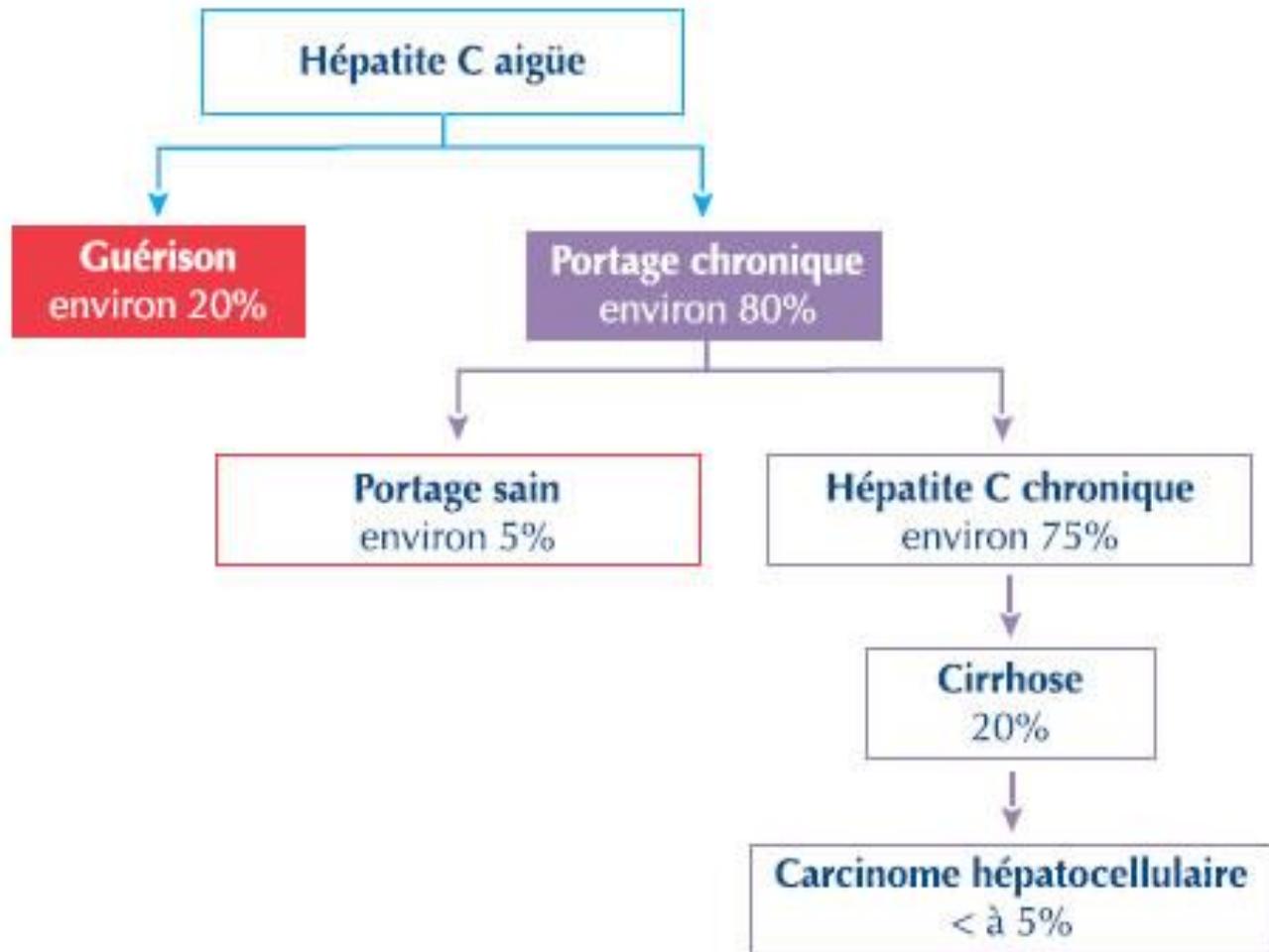


Inconnu?:

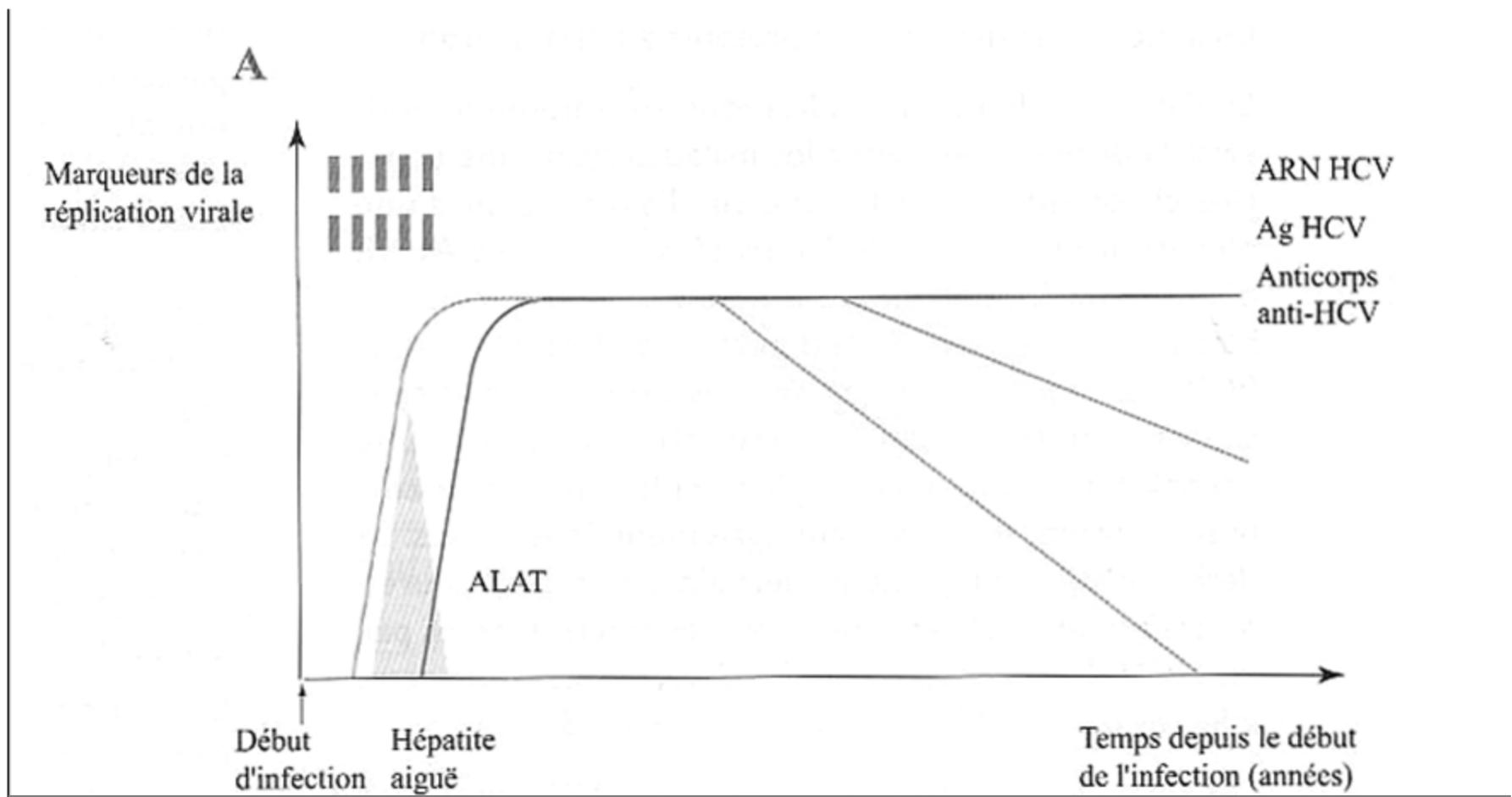
- **Le virus se transmet essentiellement par le sang**
- **Le partage d'objets de toilettes peut mettre en contact avec du sang contaminé (rasoir, brosse à dent, peigne, pince à épiler, coupe ongles,...)**



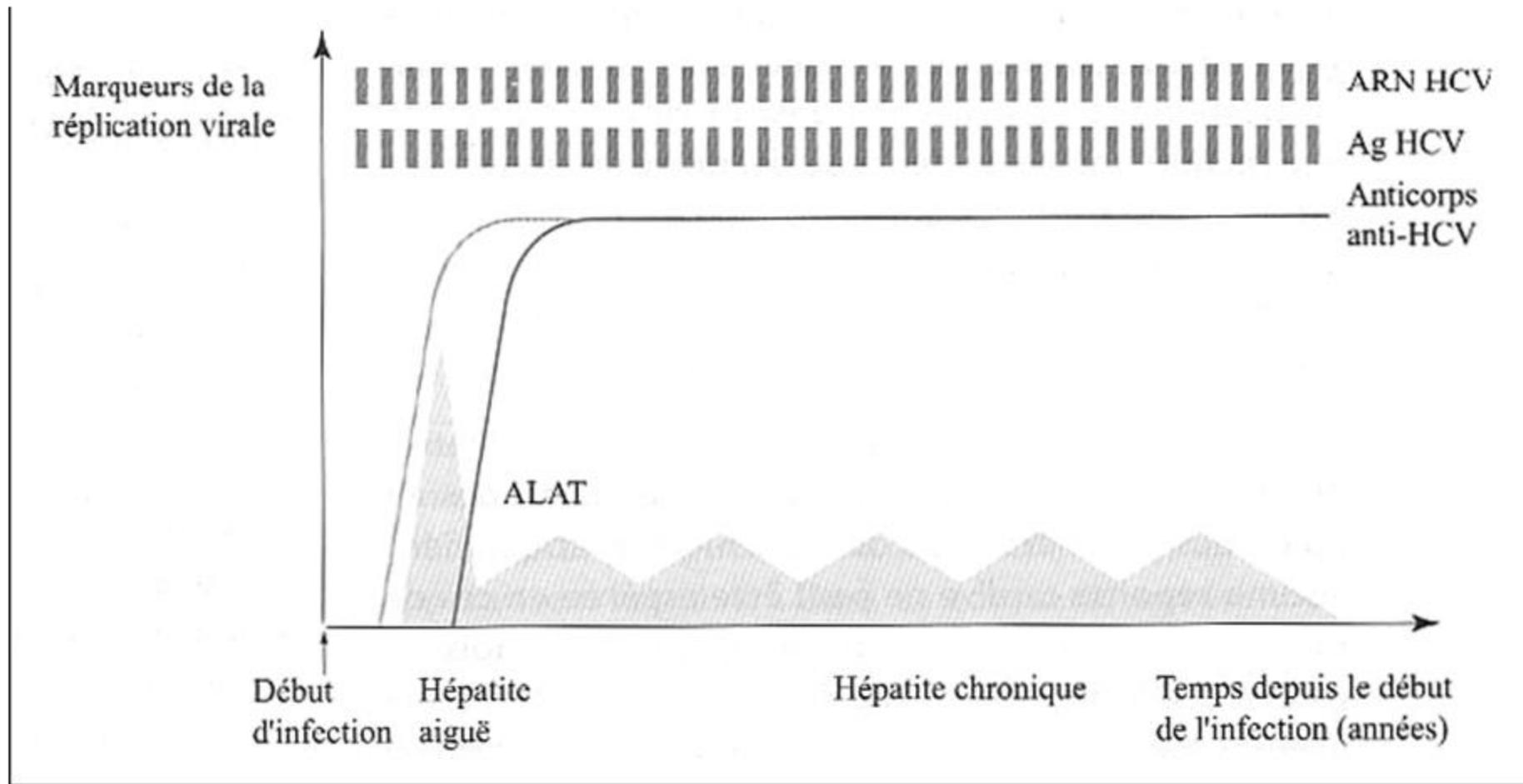
Histoire naturelle de l'infection



- Les **AC** apparaissent 02 mois après la contamination et sont **présents** en phase **aigue**, **chronique** et également chez **les malades guéris**.
- La détection de l'ARN viral par PCR: est possible 15 jours après la contamination, le **test est positif** dans les **hépatites en cours**.



**Marqueurs d'une hépatite C
aigue spontanément résolutive**



Marqueurs d'une hépatite C chronique

Diagnostic

- **Sérologie ELISA: détection d' Ac anti VHC signant le contact avec le virus.**
- **PCR VHC: quantification de la charge virale plasmatique**
- **Génotypage VHC : détermination du génotype (1 à 6), nécessaire pour déterminer le traitement à proposer et le durée.**

Buts du traitement

- **Primaire:** éradication du virus = guérison
- **Secondaire :**
 - ✓ Prévenir l'évolution vers la cirrhose
 - ✓ Réduire l'incidence vers le CHC
 - ✓ Réduire la nécessité de transplantation
 - ✓ Augmenter les chances de survie

- **Bilan pré-thérapeutique:**
 - ✓ Détermination du génotype de 1 à 6
 - ✓ Quantification de la charge virale
- Actuellement des nouvelles molécules permettent l'éradication vu VHC : **Antiviraux à Action Directe (AAD)**

Ex:

- **Le sofosbuvir + Lédispavir (Harvoni®)**
- **Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)**
- **Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®)**

Prévention

- **Pas de vaccin à ce jour**
- **Dépistage de l'AC anti HCV chez les donneurs de sang,**
- **Lutte contre la toxicomanie,**
- **Mesure d'hygiène permettant d'éviter la contamination par le sang.**
- **Application des mesures universelles d'hygiène (transfusion...)**
- **Eviter le contact avec brosse à dent, rasoir, etc. (au sein du couple ou de la famille)**
- **Attention, transmission sexuelle du VHC +++**