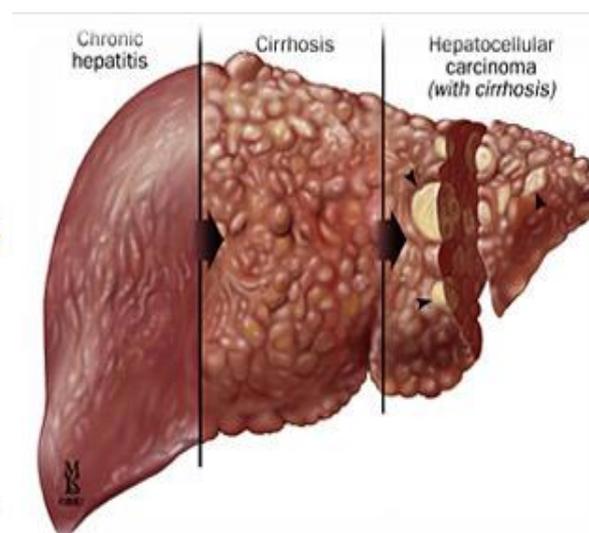
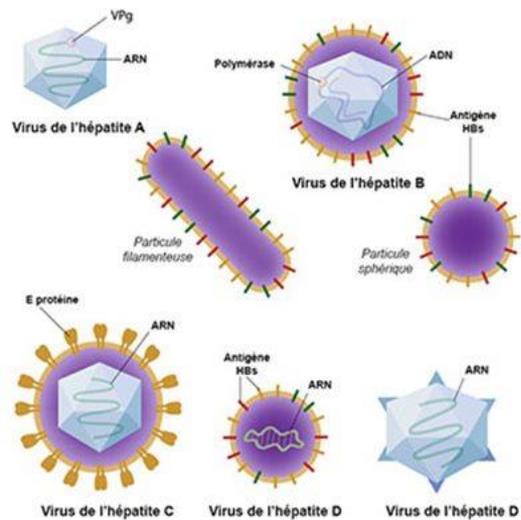


LES VIRUS DES HEPATITES



Dr Ketfi. Faculté de médecine de Sétif
Cours de microbiologie 3e année médecine
Année 2019-2020

INTRODUCTION

- *Les hépatites sont des lésions inflammatoires du foie dont les causes peuvent être multiples, infectieuses, médicamenteuses, auto-immunes, etc...
- Les atteintes hépatiques aiguës d'origine virale sont fréquentes, souvent asymptomatiques, liées soit à une action cytopathique directe du virus causal, soit le plus souvent à la réaction immunitaire dirigée contre les cellules hépatiques infectées.
- Le tableau clinico-biologique, quand il existe, associe un ictère fébrile, prurigineux, une décoloration des selles, un brunissement des urines et une augmentation plus ou moins importante des transaminases, témoignant de la cytolyse et du dysfonctionnement hépatique

De nombreux virus sont capables d'entraîner des lésions hépatiques

*le CMV, l'EBV, l'HSV, le virus de la fièvre jaune.

*Mais 5 virus, les virus des hépatites **A, B, C, Delta** et **E** et **G** ont véritablement un tropisme hépatique quasi-exclusif et sont reconnus comme responsables de ce que l'on appelle communément "**hépatites virales**".

*Les hépatites virales, bien que dues à des virus appartenant à des familles bien différentes, s'individualisent surtout par leur mode de transmission, leur évolution et la présence ou non d'un vaccin.

Virus	Genre	Transmiss ion	Génome	Chronicité	Vaccin ion
VHA	Hepatovirus	Orale	ARN	-	+
VHB	Hepadnavus	Sang	ADN	+	+
VHC	Flavivirus	Sang	ARN	+++	-
VHD	Viroïde	Sang	ARN	+	-
VHE	HEV	Orale	ARN	-	-

Le virus de l'hépatite A

(VHA ou HAV)

CLASSIFICATION

- * la famille des Picornaviridae
- * un seul genre Hepatovirus

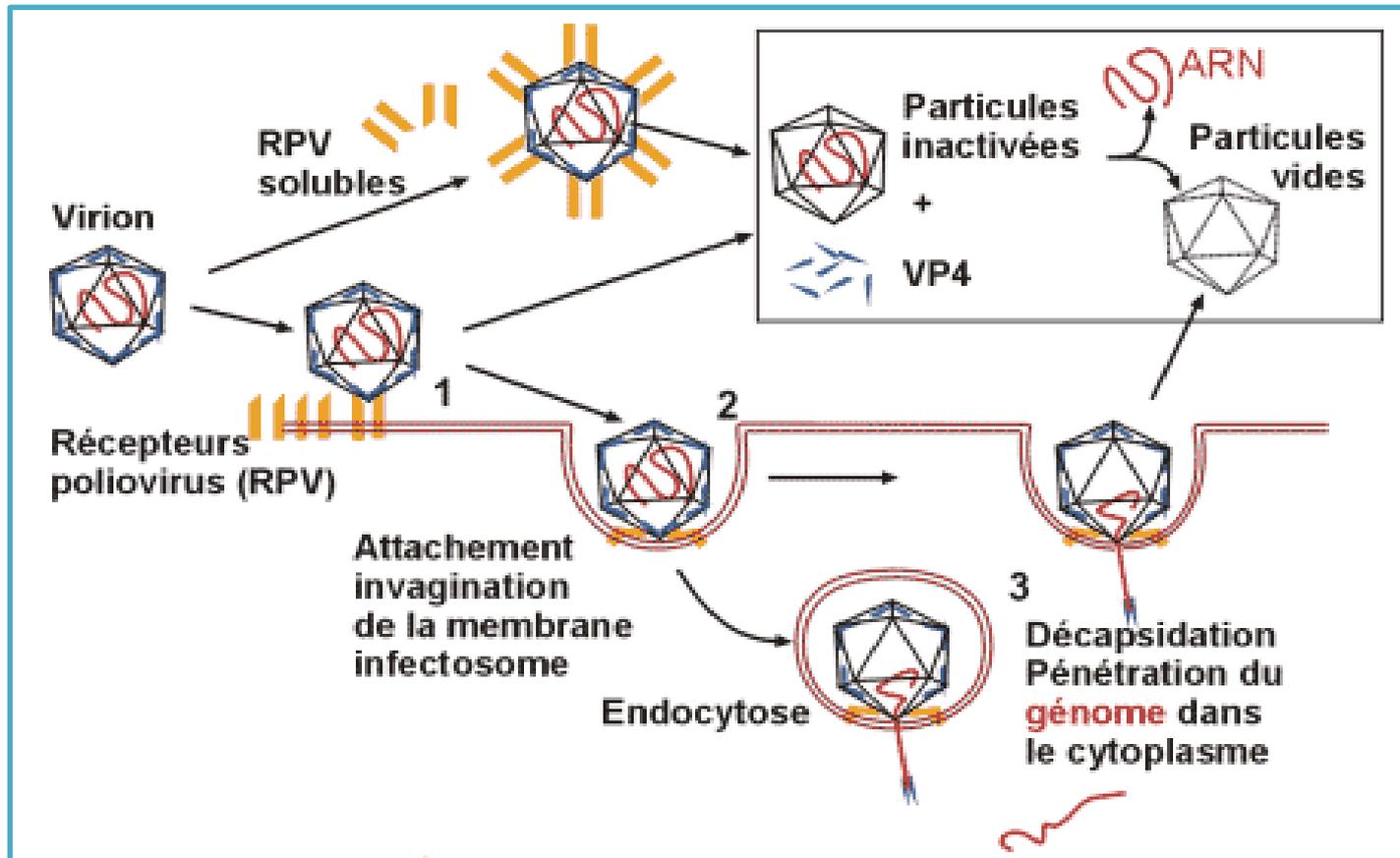
structure

- ✱ sphérique non enveloppée de 27nm de \emptyset .
- ✱ Capside: Icosaédrique
- ✱ Génome: ARN (+) simple brin

Cycle de multiplication

- ✓ La cible principale est l'hépatocyte.
- ✓ Le cycle de multiplication est celui des Picornavirus.

➔ **Attachement, pénétration, décapsidation**

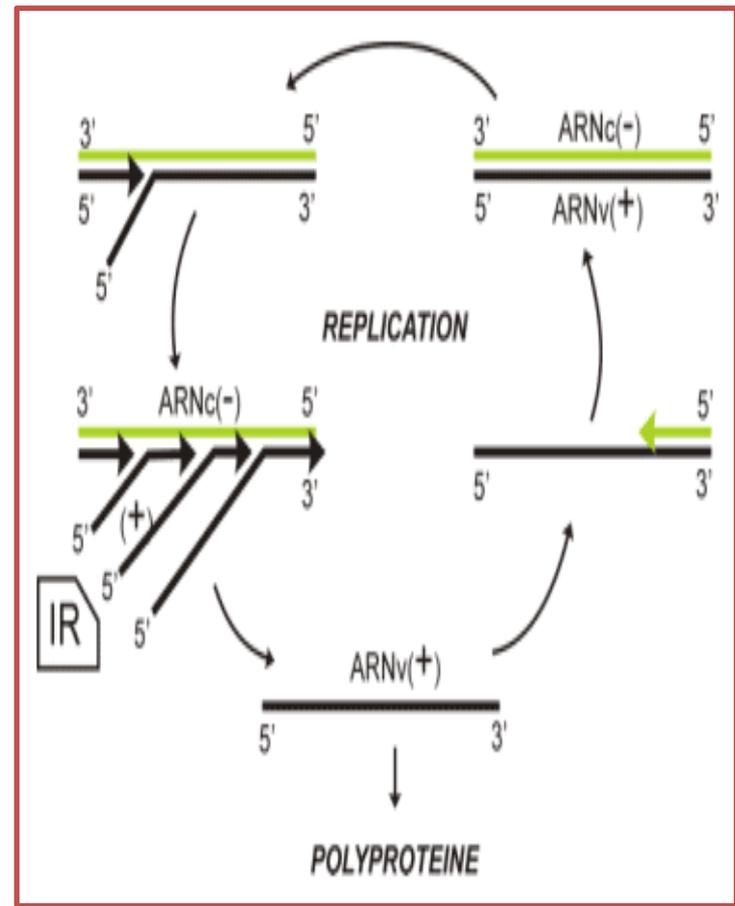
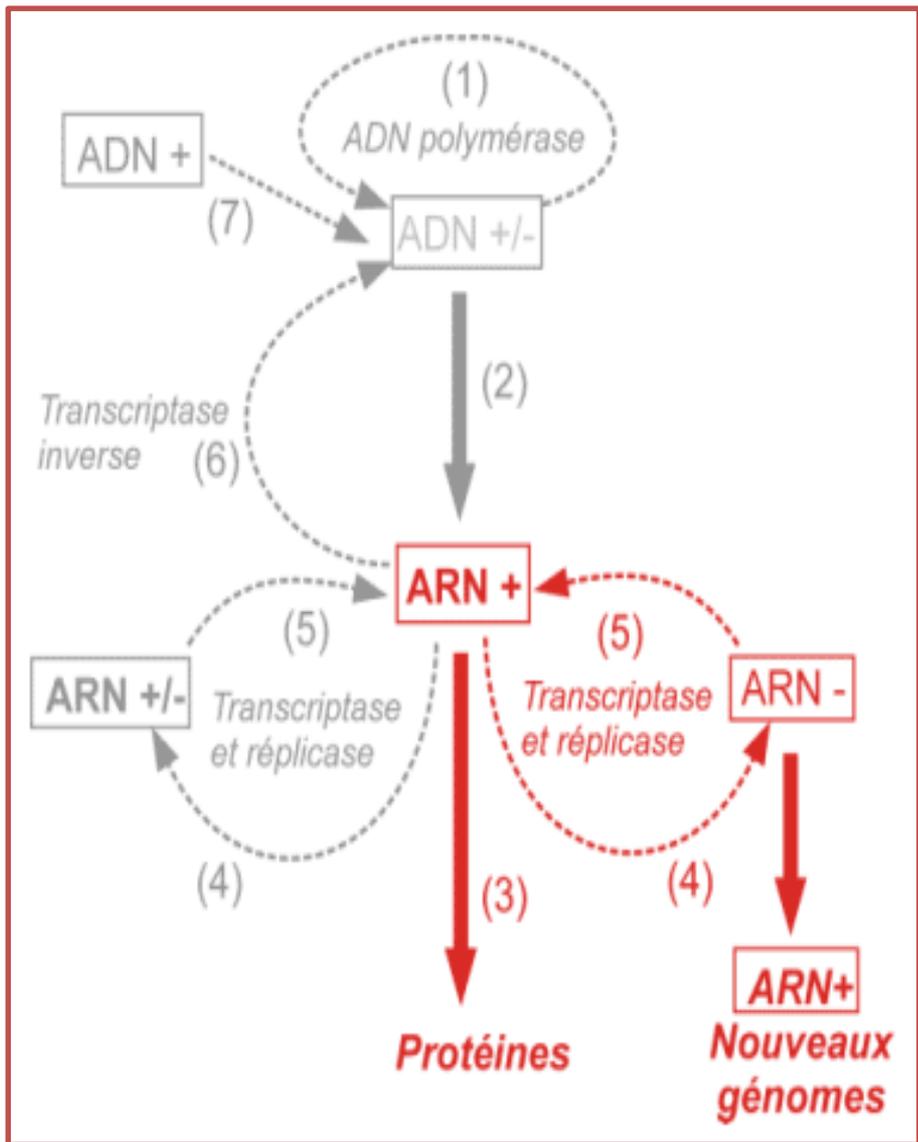


→ Réplication du génome

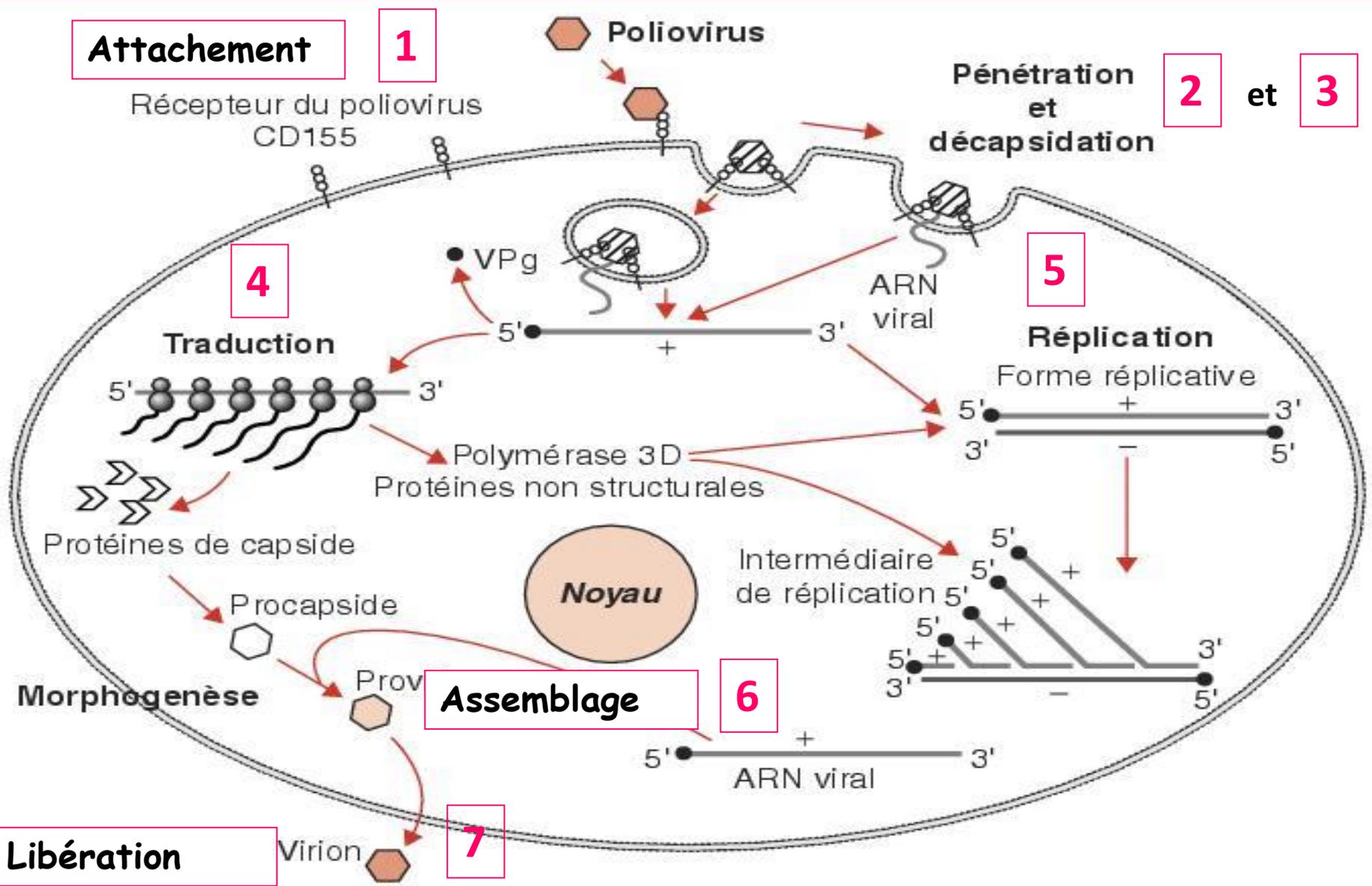
-La multiplication a lieu en totalité dans le cytoplasme de la cellule.

-La réplication du génome **ARNv(+)** par une **ARN polymérase** nouvellement synthétisée passe par une **matrice ARNc(-)** et des **intermédiaires de réplication (IR)**.

Les nouveaux génomes ARN(+) pourront être traduits en une polyprotéine, recommencer un cycle de réplication ou être encapsidés dans de nouveaux virions



IV- CYCLE DE MULTIPLICATION DES ENTEROVIRUS (6 à 8h) (cytoplasme c)



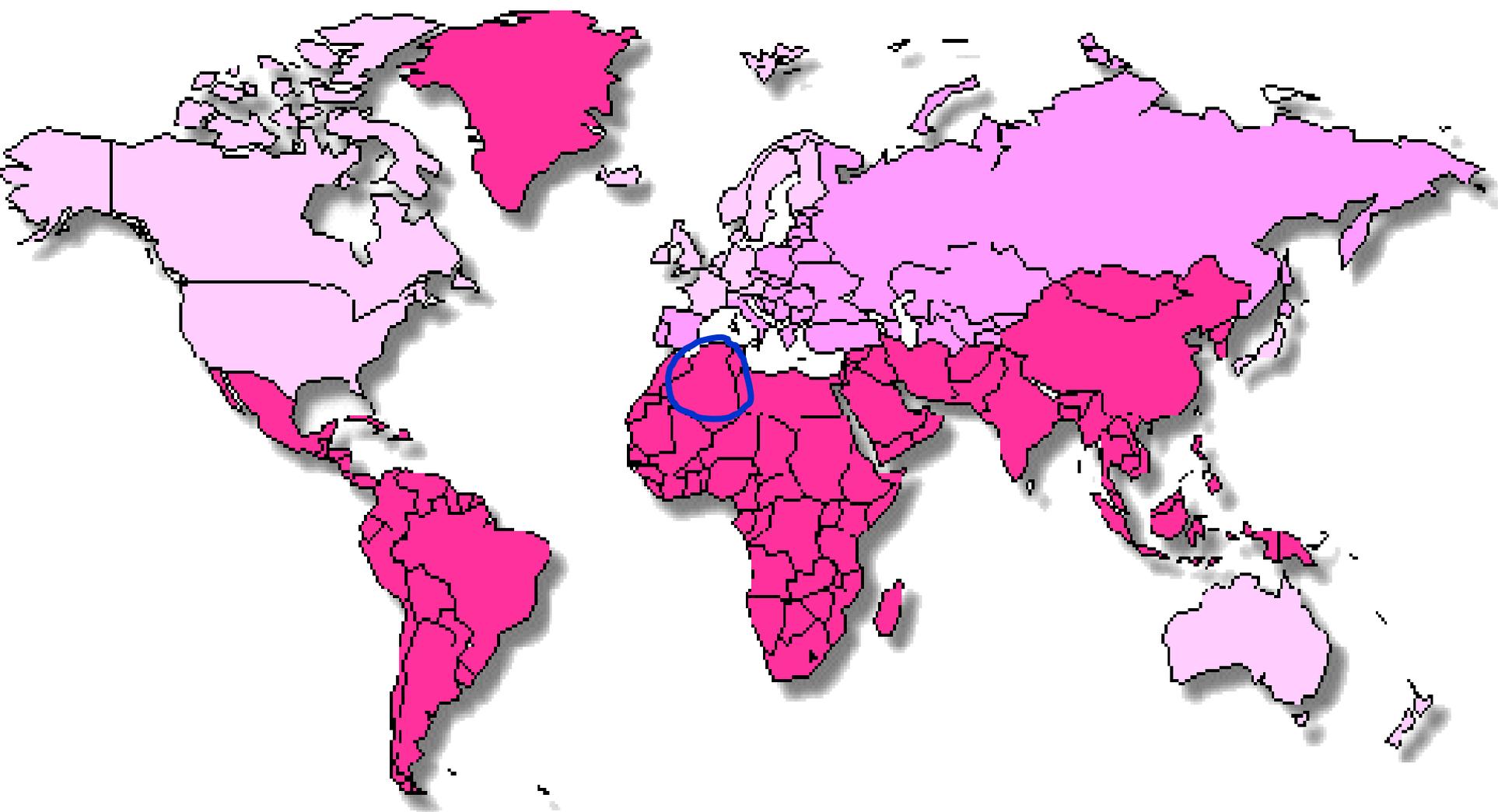
Transmission

- Le réservoir de virus est le sujet infecté, malade ou non.
- Les modes de transmission sont déterminés par l'exceptionnelle résistance du virus et sa concentration élevée dans les selles.
- Le principal mode de transmission est essentiellement fécal-oral.
- Un risque particulier est lié à la consommation de coquillages et de crudités souillées.

EPIDEMIOLOGIE

- la distribution de l'hépatite A dans le monde est corrélée au statut socio-économique.
- Dans les pays en développement, la prévalence des anticorps anti-HAV à l'âge de 20 ans atteint 70 à 100%.
 - Dans les zones d'endémicité modérée comme l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et l'Australie, l'épidémiologie de l'hépatite A a été modifiée.
 - La prévalence des anticorps à l'âge de 20 ans est passée de 50% en 1978 à 11% en 1997.

PREVALENCE DE L'HEPATITE A



faible intermédiaire élevée

CLINIQUE

- * toujours asymptomatique chez l'enfant < à 4 ans.
- * symptomatique et parfois sévère chez l'adulte.
- * La létalité > à 1% après l'âge de 40 ans.

DIAGNOSTIC

*Clinique: ictère , syndrome grippal, asthénie, troubles digestifs, selles décolorées...

*Interrogatoire: Notion de contagé récent (voyage en pays d'endémies, contact avec des enfants en crèche, consommation de fruits de mer...etc)

*Biologie non spécifique : élévation des transaminases.

Diagnostic virologique

A/- Diagnostic direct:

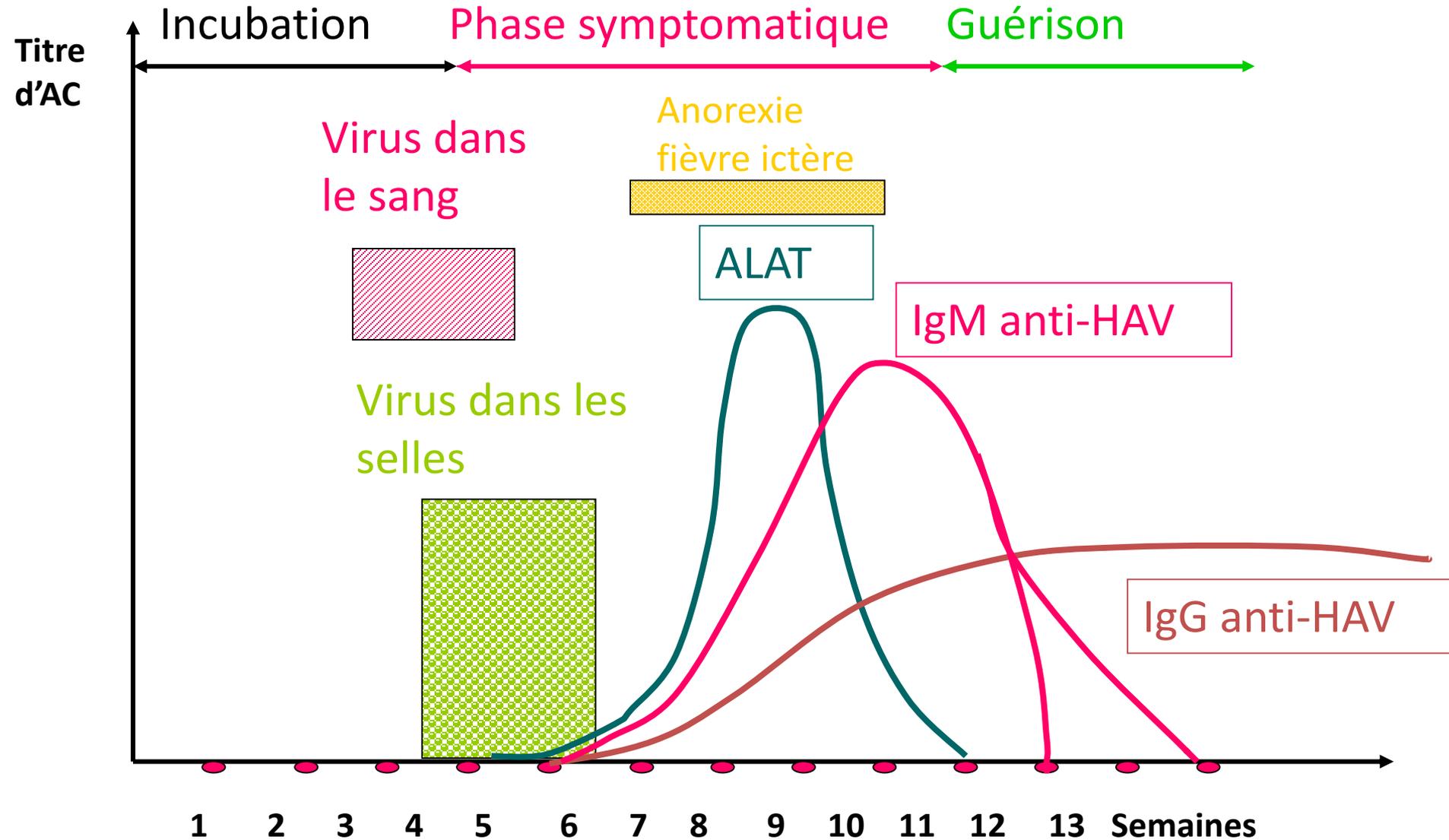
- * Microscopie électronique (selles).
- * Détection immuno-enzymatique ou radio-immunologique de l'Ag.
- * PCR.
- * Culture très difficile.

B/- Diagnostic indirect:

IgM anti-HAV = diagnostic de certitude d'une hépatite aigue

Apparition précoce (1 à 5 semaines), avant l'ictère, maximum 1 semaine après et disparaissent en 2 à 6 mois laissant la place aux IgG qui persistent à vie. (immunité)

CINETIQUE DES AC DANS L'HAV



TRAITEMENT

- * surveillance du personnel de cuisine, TRT des eaux de boisson, de piscines....etc.
- * Immunothérapie passive:
 - Recommandée au cours des 2 semaines suivant l'exposition, soit avant le départ en zone d'endémie.
 - Elle assure une immunité rapide en 3 à 5j qui dure environs 3 mois.
- ** Vaccin inactivé: 2 injections à 6 ou 12 mois d'intervalle, confère une protection de 20 ans, indiqué à partir de l'âge de 1 an

Vaccination:

- Vaccin inactivé: 2 injections à 6 ou 12 mois d'intervalle, confère une protection de 20 ans.
- indiqué à partir de l'âge de 1 an

VIRUS DE L'HEPATITE -E-

- *épidémique à l'échelle mondiale
- *épidémies dans les pays en développement
- *un virus à transmission entérique

CLASSIFICATION

la famille : des Caliciviridae

Genre : *Hepevirus*

Structure

- * non enveloppé
- * à symétrie icosaédrique
- * 27 à 34 nanomètres (nm) de diamètre.
- * le genome : acide ribonucléique (ARN) simple brin, de polarité positive, d'environ 7,2 kilo bases .

Répartition géographique et prévalence

*épidémique à l'échelle mondiale

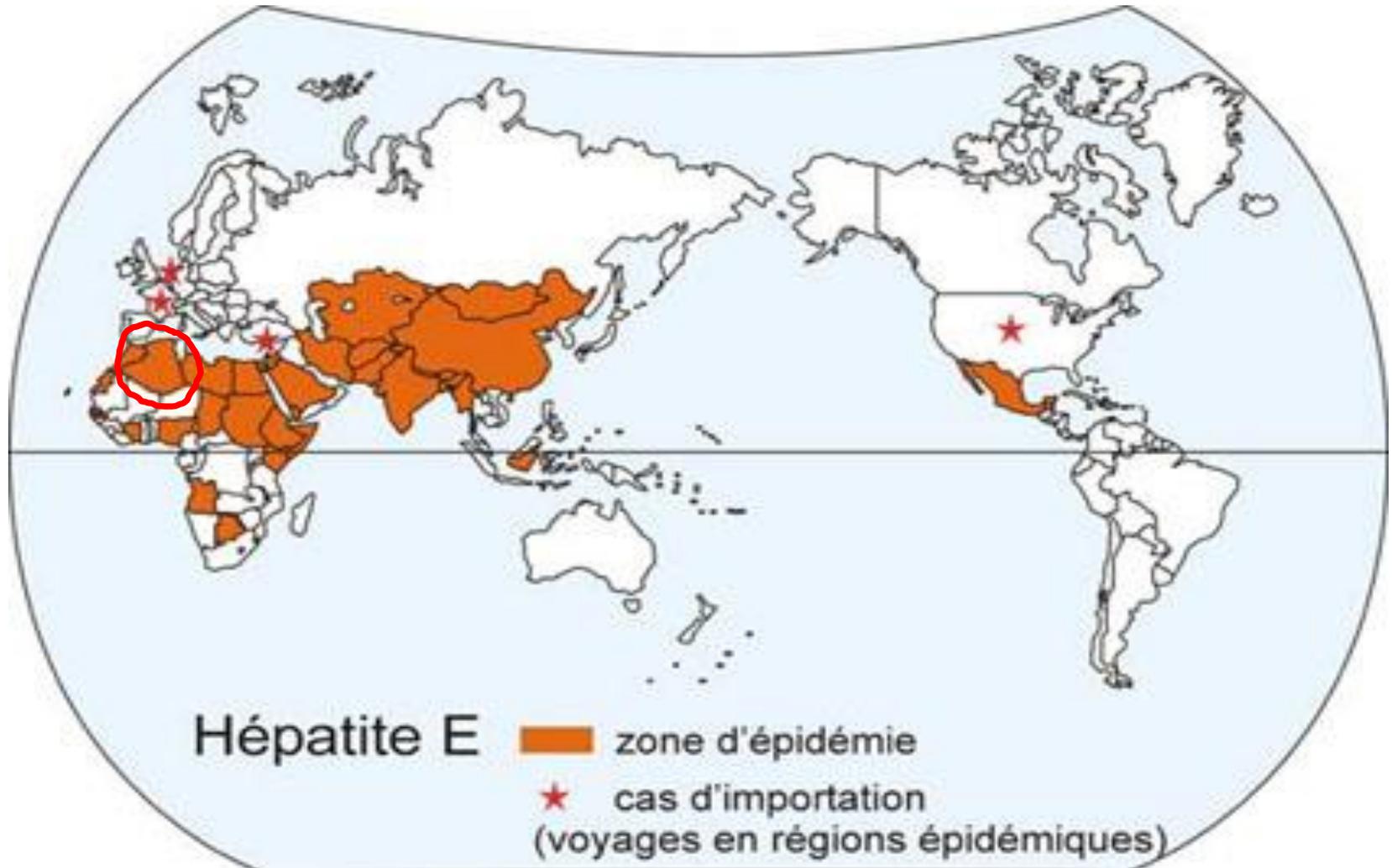
*épidémies dans les pays en développement

*un virus à transmission entérique

❖ L'HEV est responsable de plus de 50 % des hépatites aiguës entériques.

❖ Des épidémies apparaissent dans les régions à hygiène précaire et lorsque les systèmes d'épuration sont défectueux (pluies abondantes ou inondation)

ZONES DE PREVALENCE



Mode de contamination

**Transmission féco-orale interhumaine :++++++++++

dans les pays où l'hygiène collective et les dispositifs d'assainissement de l'eau sont insuffisants.

**Transmission zoonotique:

Dans les pays industrialisés, les réservoirs animaux représentent le principal facteur de risque de contamination.

**Transmission maternofoetale : au troisième trimestre de la grossesse

CLINIQUE

Infection aiguë par le virus de l'hépatite E:

- infections asymptomatiques dans la majorité des cas (plus de la moitié des cas)
- Des formes ictériques ou fulminantes sont possibles :
 - le tableau clinique pouvant inclure une grande fatigue, des nausées et vomissements, une jaunisse ([ictère](#)), des urines foncées et des selles décolorées, ainsi qu'une perte de poids parfois conséquente, en cas d'hépatite sévère aiguë.

***formes fulminantes** : grave et mortelle dans environ 2 % des cas.:

- femme enceinte (3^e trim)
- immunodéprimé

• Infection chronique :

Chez les immunodéprimés

Atteintes en dehors de foie:

Pancreatites aiguës, glomérulonephrites

DIAGNOSTIC

● Sérologie

*L'infection aiguë est marquée par une augmentation du taux des **IgM** se normalisant en queque semaines.

*suivie par celle des **IgG spécifiques** dont l'élévation signe le caractère ancien de la maladieques semaines

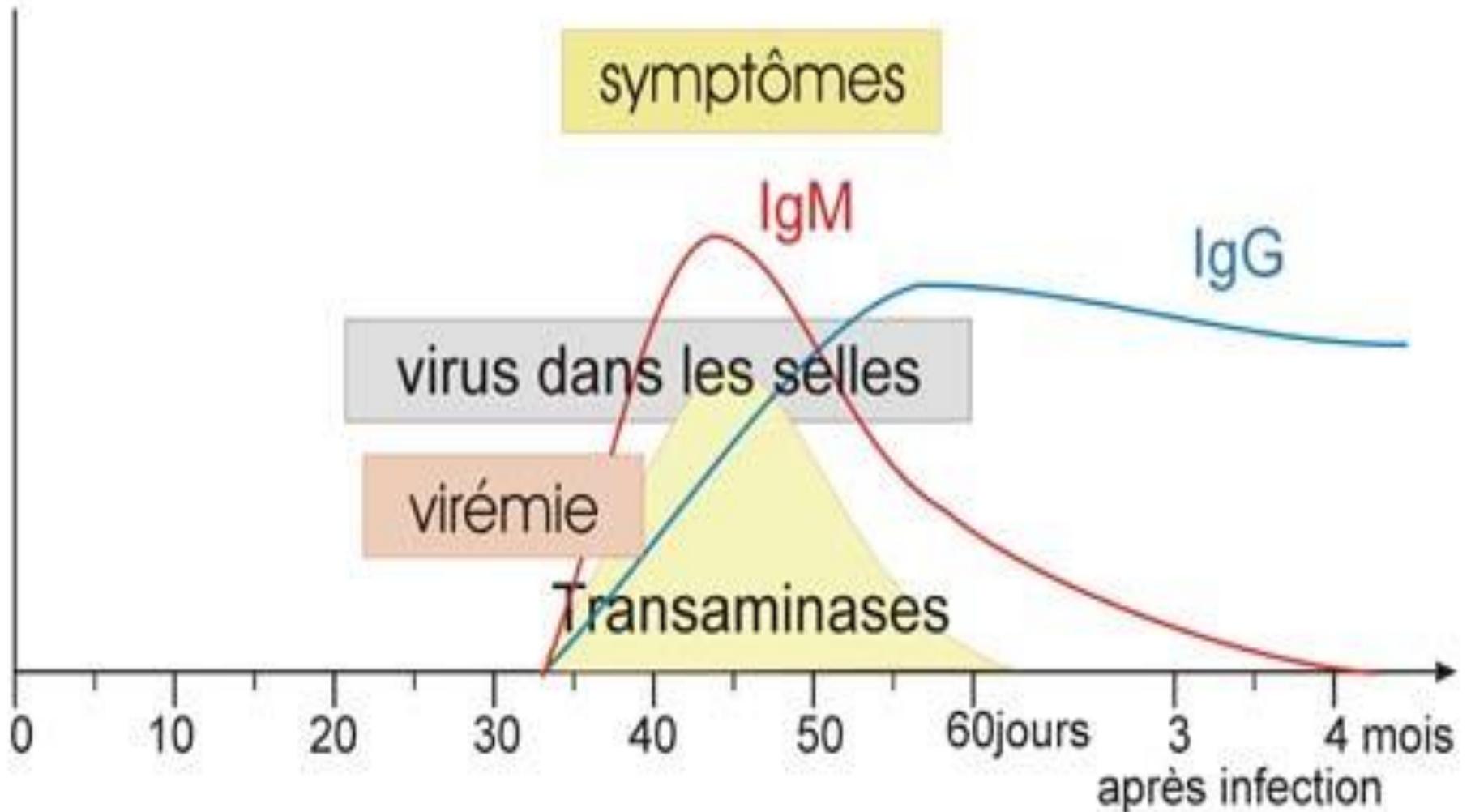
*

● Recherche de l'ARN viral

Amplification de l'ARN viral **PCR**

La virémie est courte (deux semaines) et le virus peut être détecté également dans les selles pendant quelques semaines

Evolution des marqueurs virologiques de l'hépatite à virus E



TRAITEMENT

** Les formes bénignes ne requièrent qu'un simple traitement symptomatique

** La [ribavirine](#) a été utilisée avec un certain succès sur les formes graves mais l'expérience reste faible

** L'[interféron](#)-alpha est également utilisé dans les formes chroniques

*** PREVENTION :

- Respect des mesures d'hygiène universelles.

- vaccins en cours d'évaluation ●

VIRUS DE L'HEPATITE –B-

VIRUS DE L'HEPATITE B

**très différent du virus de l'hépatite A(structure que par son pouvoir pathogène)

*Complications possibles:hépatite fulminante, hépatite chronique active, cirrhose et hépatocarcinome.

- Malgré son enveloppe, le virus résiste assez bien à l'éther, à la dessiccation et à la chaleur.
- Les sérums contagieux restent infectieux de longues années à - 20°C, plusieurs mois à + 30°C et plusieurs heures à + 60°C.
- Le virus est détruit par ébullition et par action de l'hypochlorite de Na.

CLASSIFICATION

- *famille : **Hepadnaviridæ**
- *genre : **Orthohepadnavirus**
- *espece : **virus hepatite B (HBV)**

STRUCTURE

* 42 nm de diamètre (particule de Dane)

* Enveloppe: **lipidique** contient a sa surface les **antigène HBs**

- Protéine Majeure « S » (Ag HBs)

- P. Moyenne « M » (Ag HBs et Prés2)

- Grande .P « L » (Ag HBs, Prés2 et Prés1)

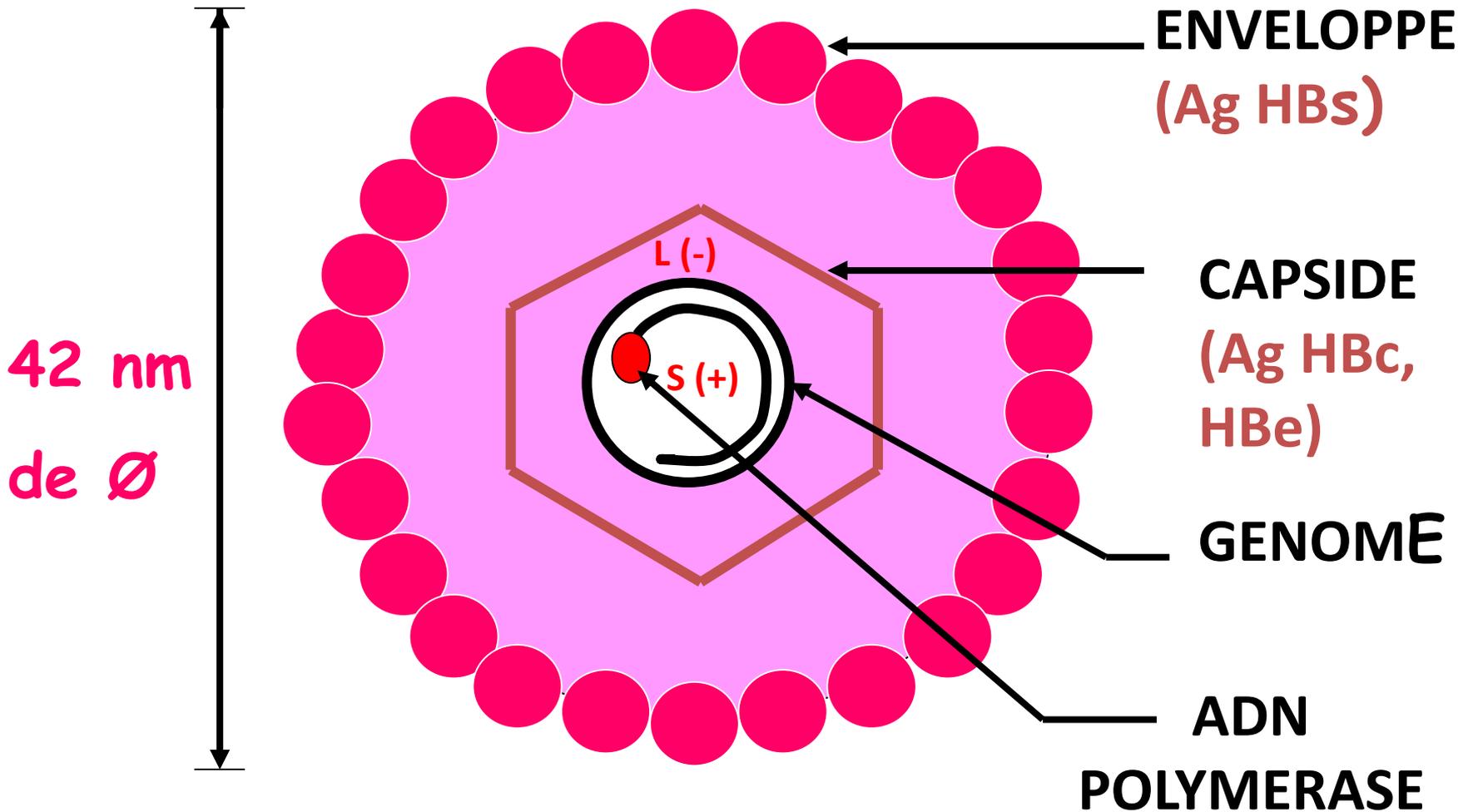
* Capside: **icosaédrique**

contient l' antigène **Hbc** (c pour capsid) et l'antigène **HBe**

* le génome : **ADN**

→ un **DNA circulaire, bicaténaire sur les 3/4 de sa circonférence**, de petite taille (1,6 millions de Dalton = 3200 paires de base = le plus petit génome viral humain à ADN), **associé à une DNA polymérase DNA-dépendante**

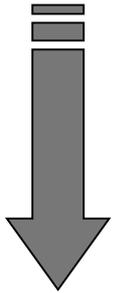
STRUCTURE DU VHB



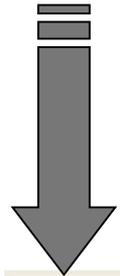
dans le sérum on retrouve 3 types de structures

Virion ou
particule de
DANE

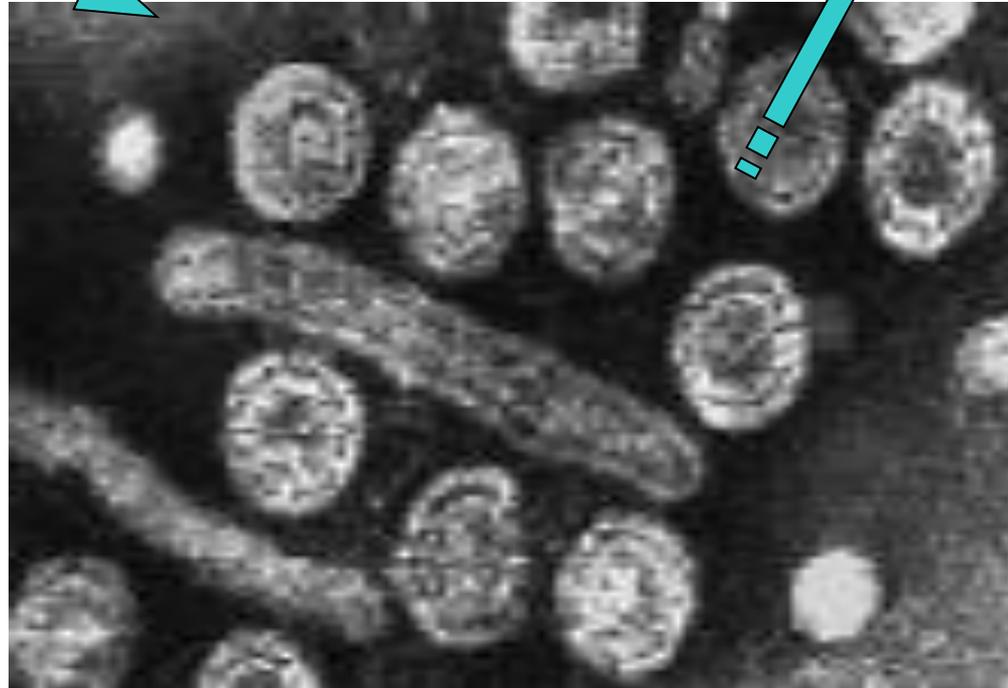
Sphères et
filaments



Virus complet
42 nm de ϕ



Protéines
d'enveloppe
synthétisées en
excès
→ Ag HBs
22nm de ϕ



INFECTIEUX

NON INFECTIEUX

- Malgré son enveloppe, le virus résiste assez bien à l'**éther**, à la **dessiccation** et à la **chaleur**.
- Les sérums contagieux restent infectieux de longues années à - **20°C**, plusieurs mois à + **30°C** et plusieurs heures à + **60°C**.
- Le virus est détruit par **ébullition** et par action de l'**hypochlorite de Na**.

CYCLE DE MULTIPLICATION

* Du fait de l'absence de système cellulaire permettant la culture du virus, la compréhension du cycle viral est compliquée.

1-l'attachement :le virus s'attache sur un récepteur cellulaire qui n'est pas identifié avec certitude; il se lie aux différentes protéines d'enveloppe du virus (HBs, pré-S2 et/ou pré-S1) .

2-pénétration

3-Après décapsidation dans le cytoplasme,

4- le génome pénètre dans le noyau de la cellule; le brin positif de longueur variable est complété, ce qui donne naissance à un ADN bicaténaire circulaire sous forme super-enroulée. La réplication du virus passe par un **ARN prégénomique** encapsidé qui est ensuite transcrit en DNA génomique par la DNA polymérase virale, douée aussi d'une **activité transcriptase inverse**.

****Le principal site de multiplication de l'HBV est constitué par le foie et ses hépatocytes.**
L'ADN viral peut également être trouvé dans différents types cellulaires tels que les cellules de la moelle osseuse, les cellules mononuclées du sang périphérique (monocytes, lymphocytes B et T) mais aussi dans le pancréas, les reins, la peau.
Toutefois les formes répliquatives sont rarement retrouvées en dehors des hépatocytes.

****Dans l'hépatolyse on invoque le rôle de la réponse immunitaire et en particulier des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus.**

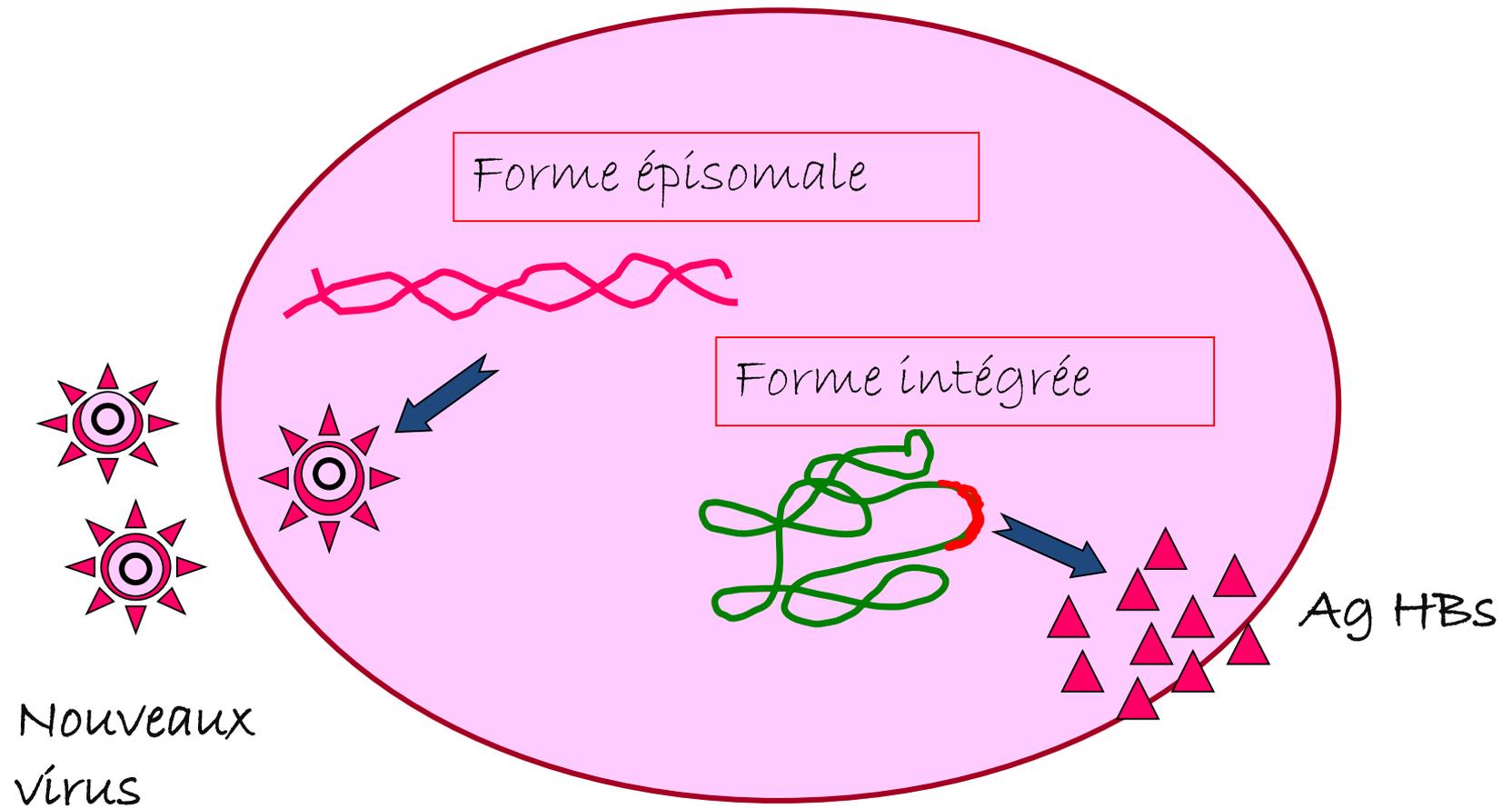
*****L'hépatite aiguë et en particulier l'hépatite fulminante seraient une conséquence de la réponse immune.**

Suite à la phase de multiplication (dans 5% des cas) l'infection peut évoluer vers la chronicité.

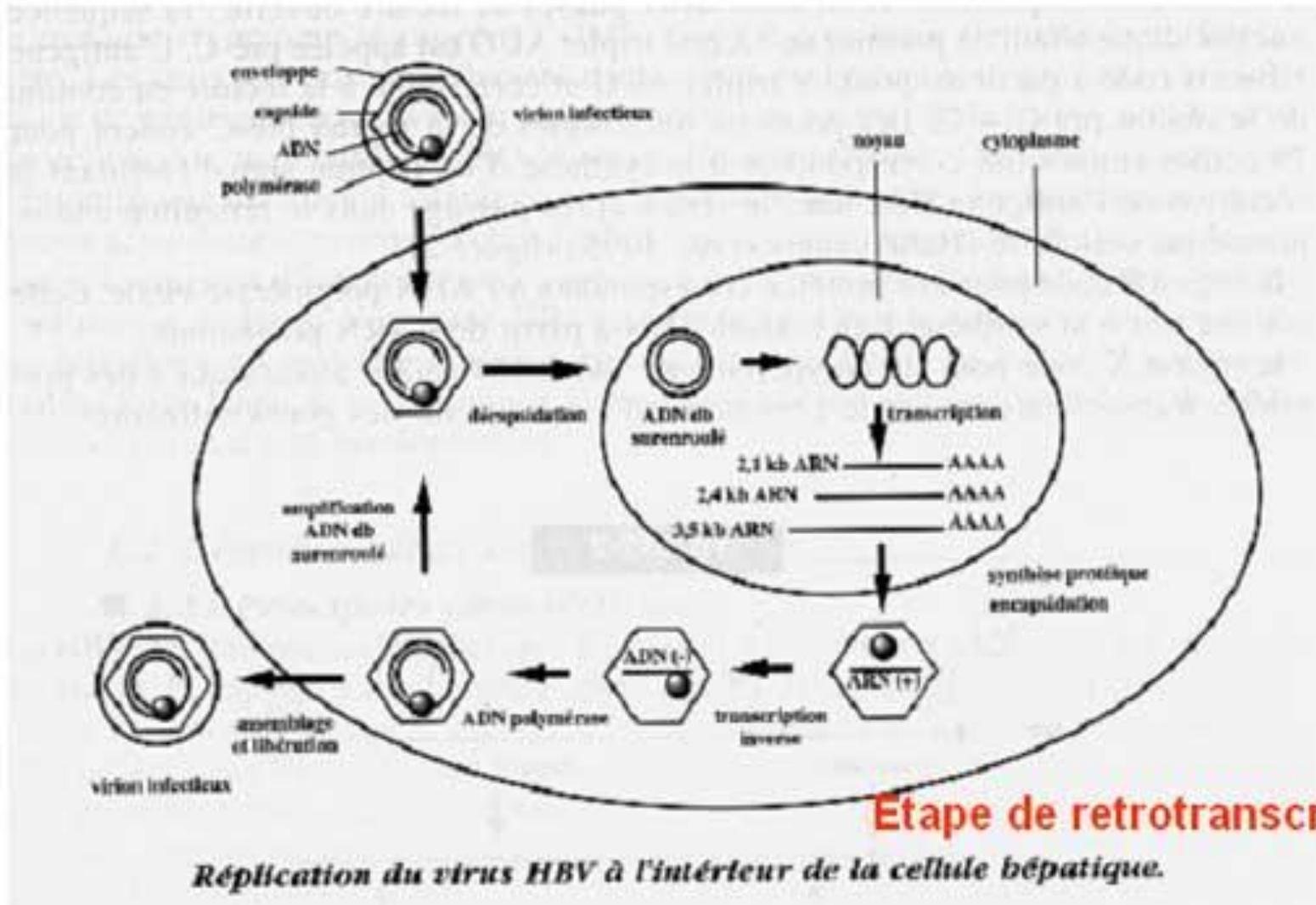
Dans ce cas l'ADN viral soit:

1. Reste sous forme épisomale dans l'hépatocyte et la réplication virale continue.
2. S'intègre dans le génome de l'hépatocyte qui devient capable de produire l'Ag HBs mais sans réplication virale ni expression d'Ag HBc ou HBe.

PASSAGE A LA CHRONICITE



Cycle de répllication du virus de l'hépatite B, existence d'une étape de transcription inverse



TRANSMISSION

**** le sang :parenterale ++++++ (transfusion de sang, injection ou piquêre accidentelle avec du matériel mal stérilisé).**

-Le virus HB est très répandu chez **les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues**, contamination également par **acupuncture, rasage, tatouage**.

Les **soins dentaires** ont également été décrits comme source de contamination dans le sens dentiste à patient ou patient à dentiste.

**** le virus est présent dans de nombreux liquides biologiques : salive, urines, selles, sécrétions génitales.**

**** Le risque de transmission sexuelle (homosexuelle, hétérosexuelle) est évident.**

L'infection à HBV fait partie **des MST** (favorisée par les rapports sexuels précoces et à nombreux partenaires).

Dans les pays riches, les deux modes croissants de transmission sont la toxicomanie i.V. et la transmission sexuelle.

**** La transmission mère-enfant est très importante par sa fréquence et sa gravité à long terme**

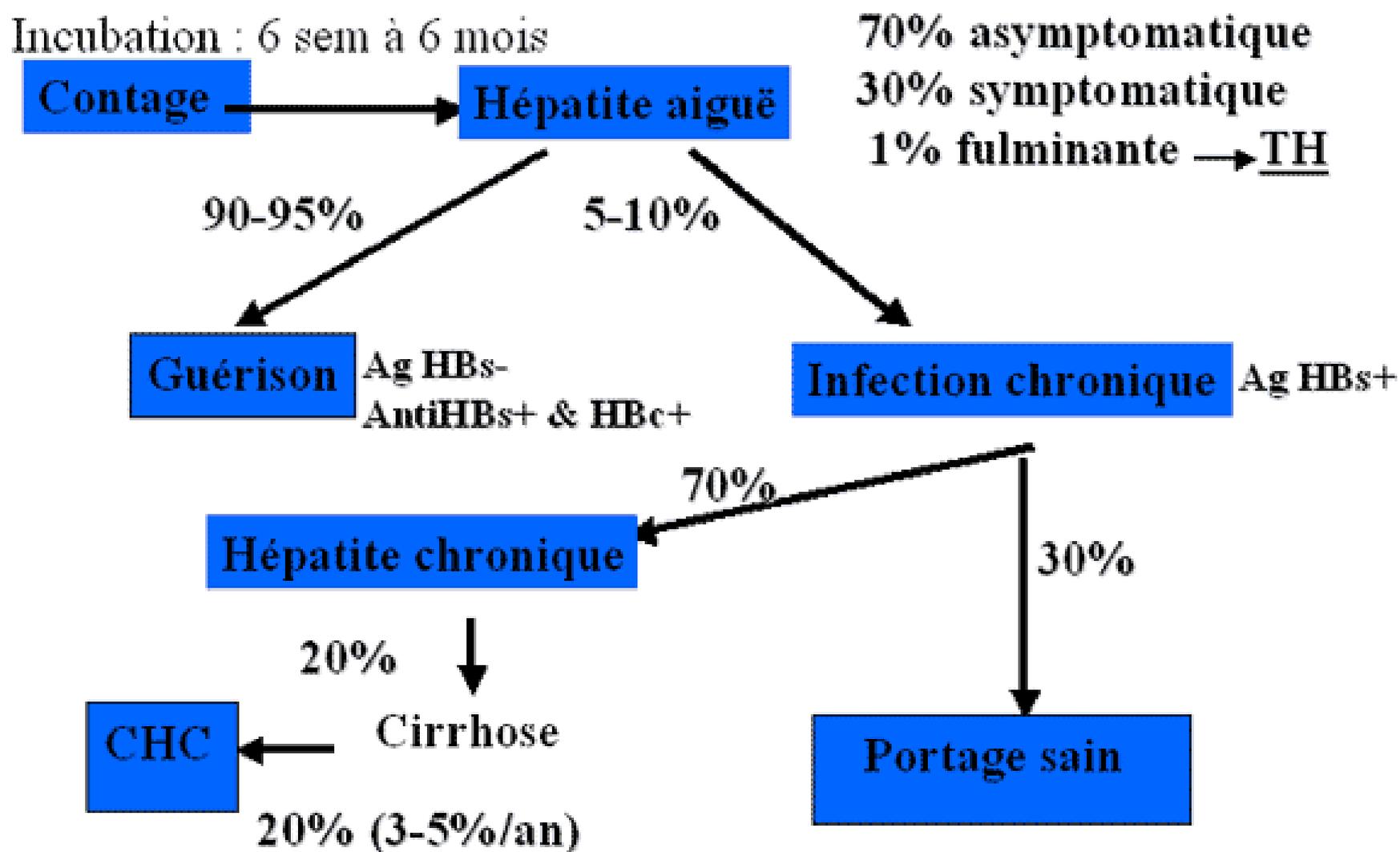
POUVOIR PATHOGENE

- Après contamination.
- Incubation: 30 à 120j (10 semaines en moyenne) marquée par des manifestations pseudo grippales ou des troubles digestifs.
- Phase d'état:
 - ❖ Hépatite aigue: symptomatique chez 20 à 30% des patient (sujets jeunes + + +) (ictère, urines foncées, selles normales ou décolorées, prurit)
 - ❖ Hépatite fulminante: forme avec insuffisance hépatique grave (0,1 % des cas). 70% de mortalité en absence de greffe hépatique.
 - ❖ Hépatite chronique: (5 à 10% des cas) Se définit par la persistance des manifestations cliniques, biochimiques et/ou du virus 6 mois après le début d'une hépatite aigue.

Le risque de passage à la chronicité dépend de l'âge et du système immunitaire du sujet (90 % chez le nouveau né ou l'immunodéprimé).

Histoire naturelle de l'infection virale B

Incubation : 6 sem à 6 mois



EPIDEMIOLOGIE

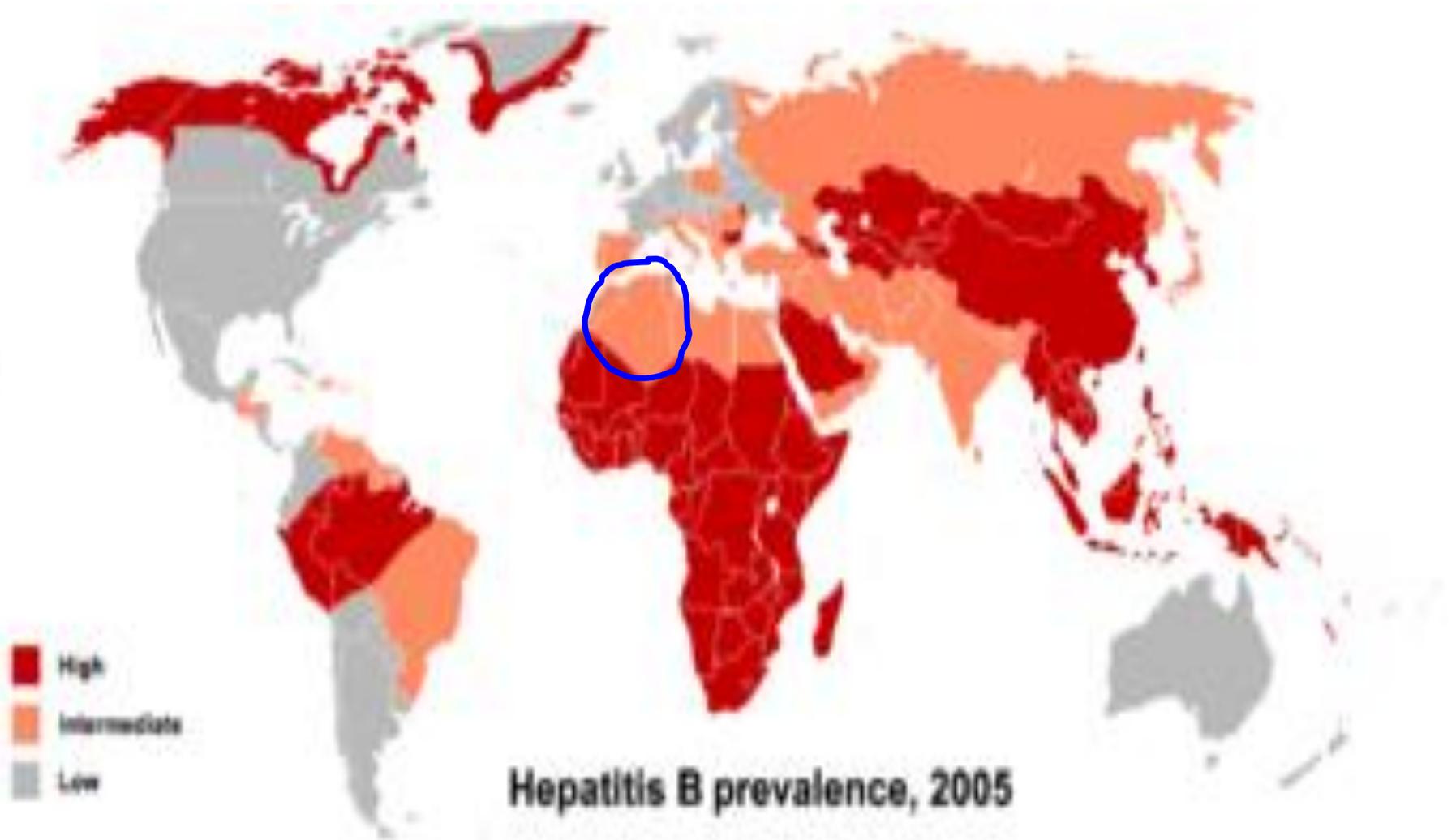
L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à :

* **2 milliards** le nombre de personnes qui sont ou ont été infectées, dont **370 à 400 millions** sont des porteurs chroniques:

• 2eme cause de cancer.

• 2 million de décès par an : **Véritable problème de santé publique.**

Prévalence Mondiale



DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

Repose en pratique courante par la mise en évidence dans le sang des marqueurs du virus de l'hépatite B, principalement de l'antigène HBs.

1- Diagnostic direct :

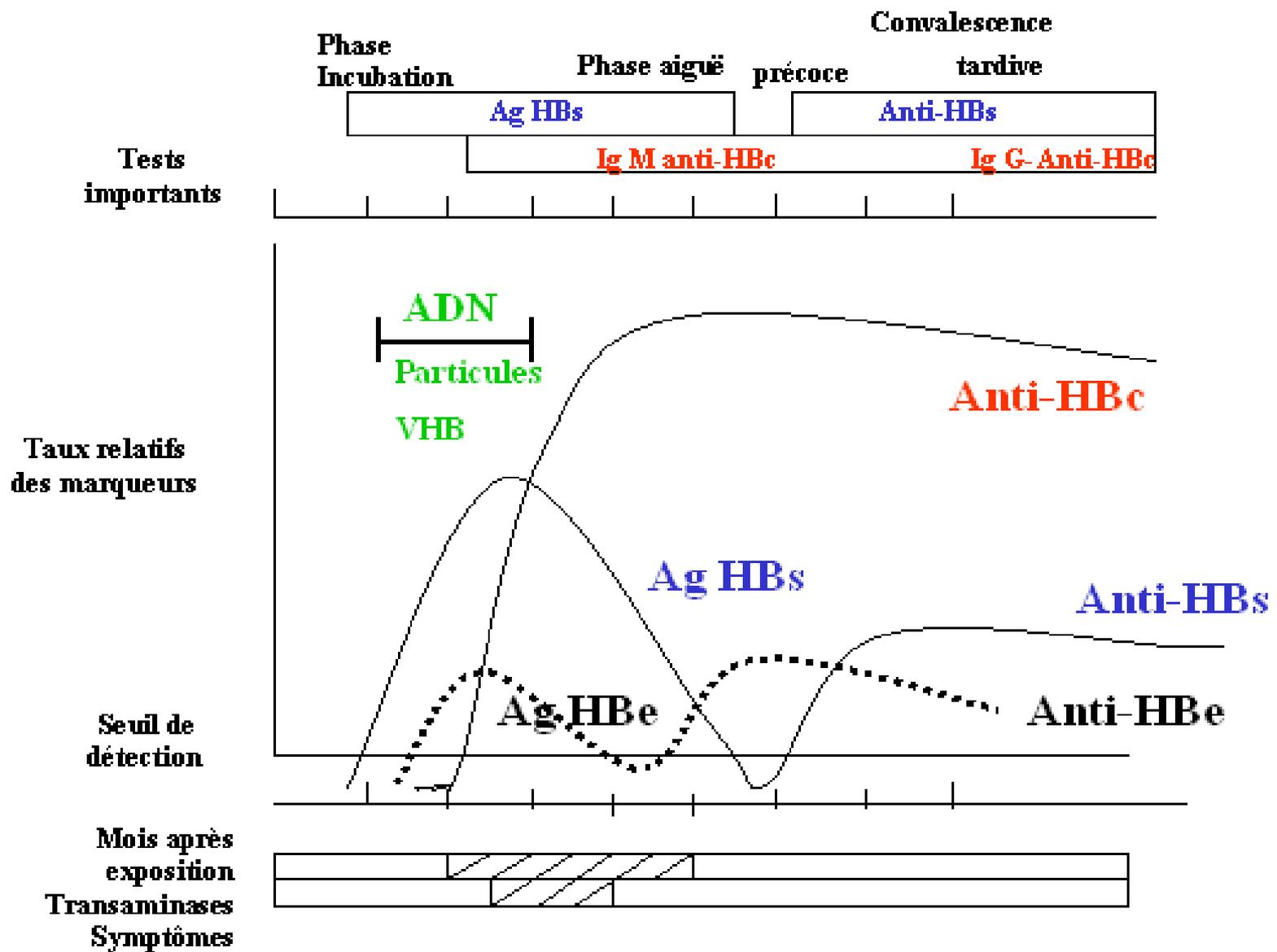
- Ag HBs, Ag HBe : ELISA++++.
 - Ag HBc et l'Ag HBs dans les biopsie hépatique par immuno-fluorescence ou immuno-peroxydase.
 - ADN du VHB : Hybridation à l'aide de sondes spécifiques ou PCR (la plus sensible: detection et quantification)
- **Permet après séquençage de révéler les mutant ou les variants.

2- Diagnostic indirect :

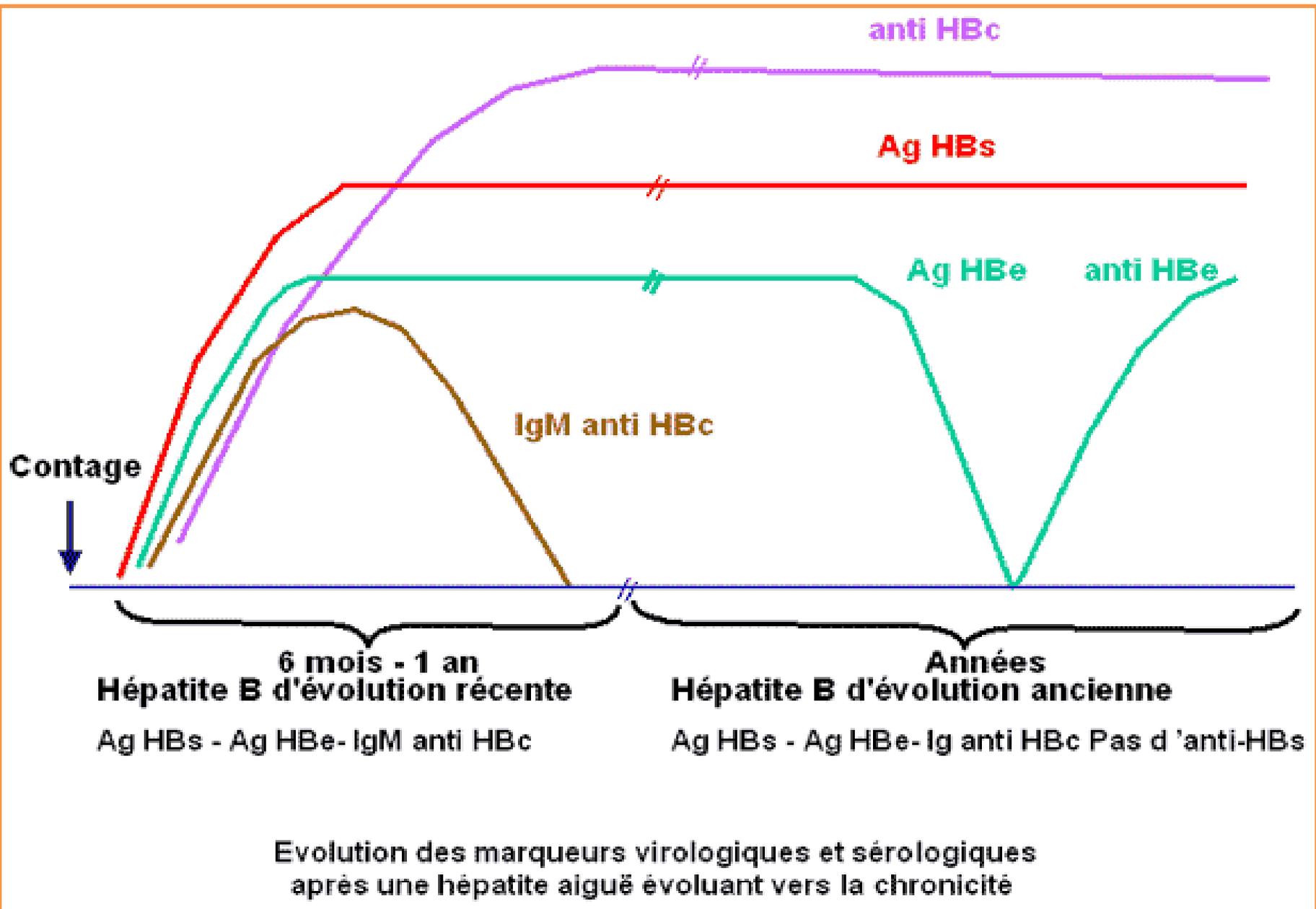
- Ac anti HBs: (immunisation ou guérison)
- Ac anti HBc totaux.:(IgG + et IgM (-) infection antérieure ancienne)
- Ac anti HBc IgM. (infection récente peuvent persister jusqu'à une année dans 70 % des cas. Peuvent être + en cas de réactivation d'une hépatite chronique)
- Ac anti HBe. (faible réplication virale)

Cinétique des anticorps

- Incubation 1 à 3 mois.
- Ag HBs : apparaît 3 semaines avant les signes cliniques ou biologiques, disparaît en 1 à 2 mois. si persiste plus de 6 mois, signe une infection chronique.
- AC HBs : apparition 1 à 6 mois après disparition de l'Ag HBs.
- AC HBc : apparition 2 à 4 semaines après l'Ag HBs. dès le début des symptômes, persiste à vie, permet le diagnostic entre le 2eme et le 4eme mois (fenêtre où l'Ag HBs et AC anti HBs sont négatifs)
- Ag HBe : signe la réplication virale, apparaît avant l'ictère et disparaît après l'apparition des signes cliniques (avant l'Ag HBs)
- AC anti HBe : apparition plus précoce que les AC anti HBs.



Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aiguë d'évolution favorable



LES PROFILS SEROLOGIQUES LES PLUS COMMUNS

		Ag HBs	Ac HBs	Ag Hbe	AC Hbe	Ac HBc		ADN
						IgG	IgM	
Hépatite Aiguë		+	-	+	-	+/-	+	+
Hépatite guérie		-	+/-	-	-/+	+	-	-
Hépatite Chronique	Porteur sain	+	-	-	+	+	-	-
	Virus Sauvage répliquant	+	-	+	-	+	-	+
	Mutant préC	+	-	-	+	+	-	+

TRAITEMENT

A/- TRAITEMENT CURATIF :

- ✓ - Hépatite chronique (ADN +).
- ✓ - Hépatite fulminante, en pré et post transplantation hépatique.

Les molécules :

- Interféron α
- Lamivudine (3TC)
- Vidarabine (peu utilisée à cause des effets secondaires)
- Adéfovir.

****Transplantation hépatique** en cas d'hépatite fulminante.

B/- TRAITEMENT PREVENTIF ::

- ✓ contrôle du sang et de ses dérivés.
- ✓ utilisation de matériel à usage unique.
- ✓ décontamination des objets réutilisables
- ✓ ne pas partager les objets personnels.
- ✓ port de gants et mesures d'hygiène et sécurité en milieu médicochirurgical.
- ✓ utilisation de préservatifs.

1)-Immunothérapie passive (Ig anti HBs)

2-Vaccination : A base d'Ag HBs **recombinant**.

****** 3 injections à 1 mois d'intervalle, 1 rappel à 1 an puis tous les 5 ans.

Indications:

- Systématique chez les N-Né en Algérie.(0, 1 et 5 mois)
- Sujet à risque : personnel de santé, polytransfusé, dialysé, toxicomane, famille de sujet infecté.
- N-Né de mère Ag HBs (+).

LE VIRUS DELTA ou V. DE L'HÉPATITE D (HDV)

*virus **défectif**, incapable de se répliquer sans l'**HBV qui lui prête son enveloppe, son antigène HBs**.

* L'infection à virus DELTA ne survient qu'en même temps qu'une infection à HBV dont le pronostic s'en trouve aggravé : risque accru d'hépatite fulminante et de passage à l'hépatite chronique active. L'infection par HDV est liée à l'infection par HBV

**** STRUCTURE :**

-C'est un **très petit virus à RNA**

-avec **1700 nucléotides soit 1,7 kb,**(c'est le plus petit génome de virus de mammifère),

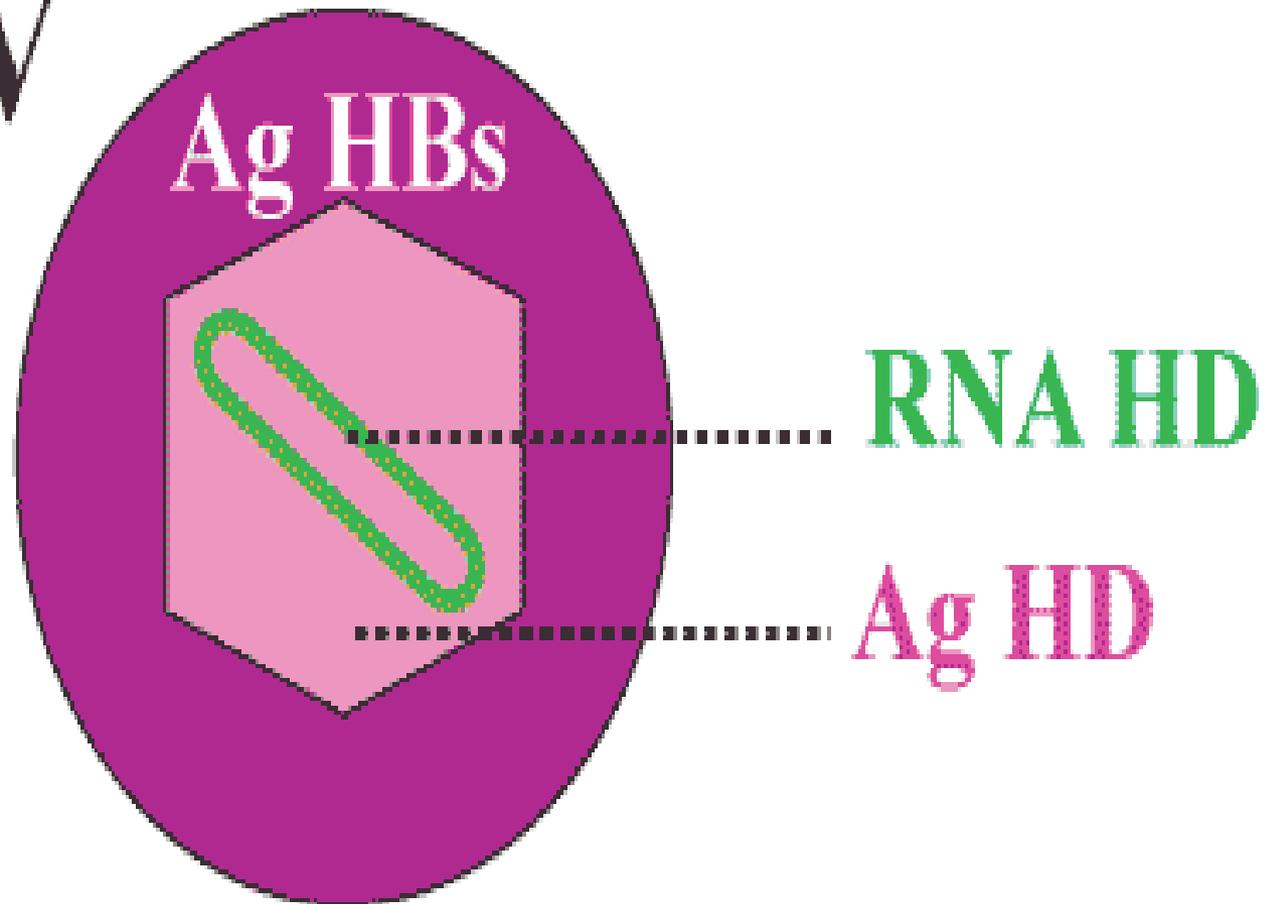
****L'épidémiologie** et les modes de contamination des deux virus se superposent donc en partie.

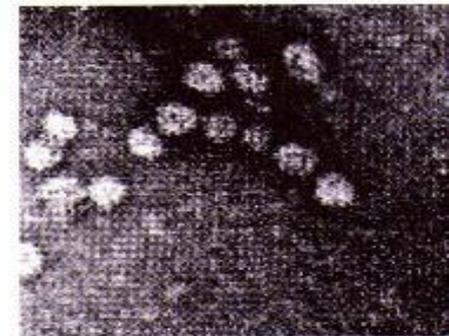
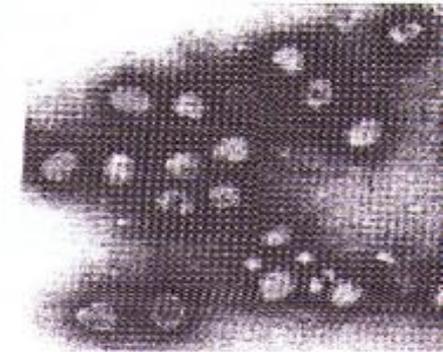
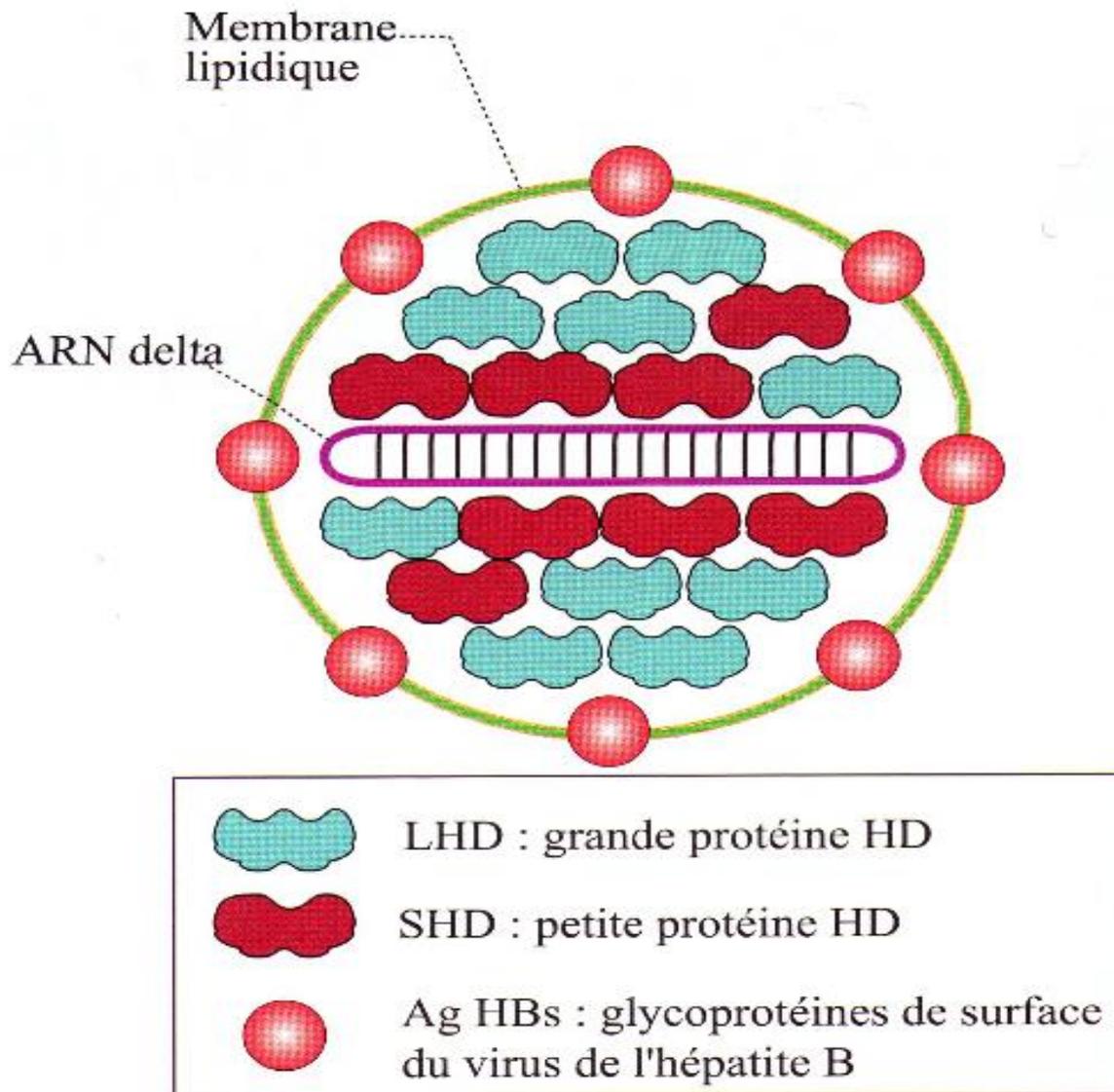
*On estime globalement à **5%** la proportion de porteurs d'Ag HBs infectés par HDV.

****** Le virus Delta est surtout répandu dans le **bassin méditerranéen** et chez les **toxicomanes** par voie veineuse

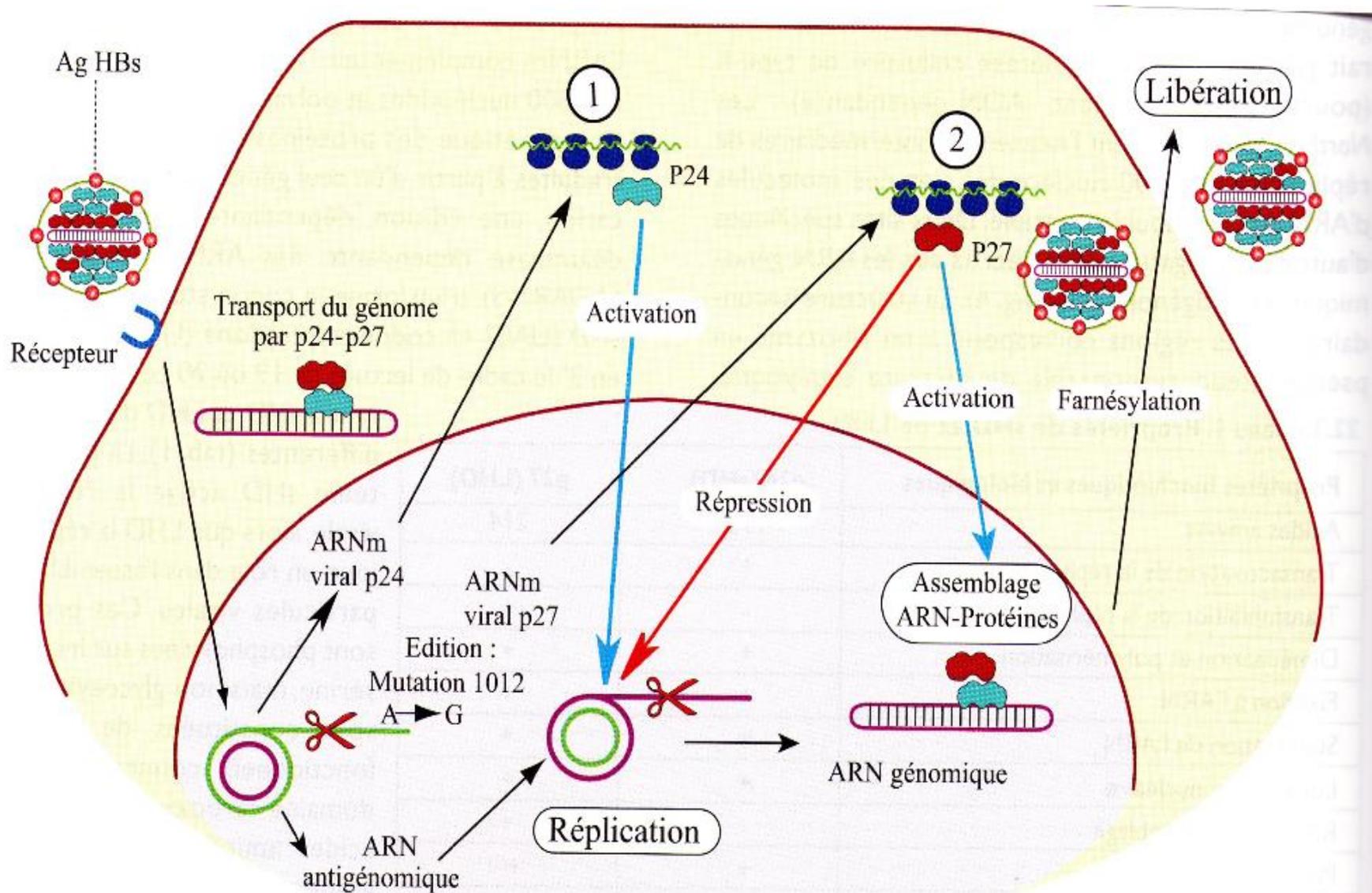
Virus delta

ou HDV





22. Figure 2. Structure de la particule virale delta. Encart à droite : images en microscopie électronique de la particule virale (Bonino F *et al.* J Virol 1986;58:945-50) en haut, et de nucléocapsides (Ryu WS *et al.* J Virol 1993;67:3281-7) en bas. Dans le cartouche, sont indiquées les protéines constitutives de la particule virale.



22. Figure 6. Réplication de l'HDV. Réplication nucléaire des ARN viraux ; assemblage intracytoplasmique des nucléocapsides s'enveloppant dans les membranes du réticulum endoplasmique où sont ancrées les protéines de surface de l'HBV.

****la clinique:**

l'HDV ne se développe que chez les patients également infectés par l'HBV, soit par co-infection, soit par surinfection.

-La **co-infection** est souvent caractérisée par une sévérité accrue de l'hépatite aiguë.

*** **L'évolution** est généralement marquée par une résolution de l'hépatite et seuls 5% des patients coinfectés évoluent vers la chronicité.

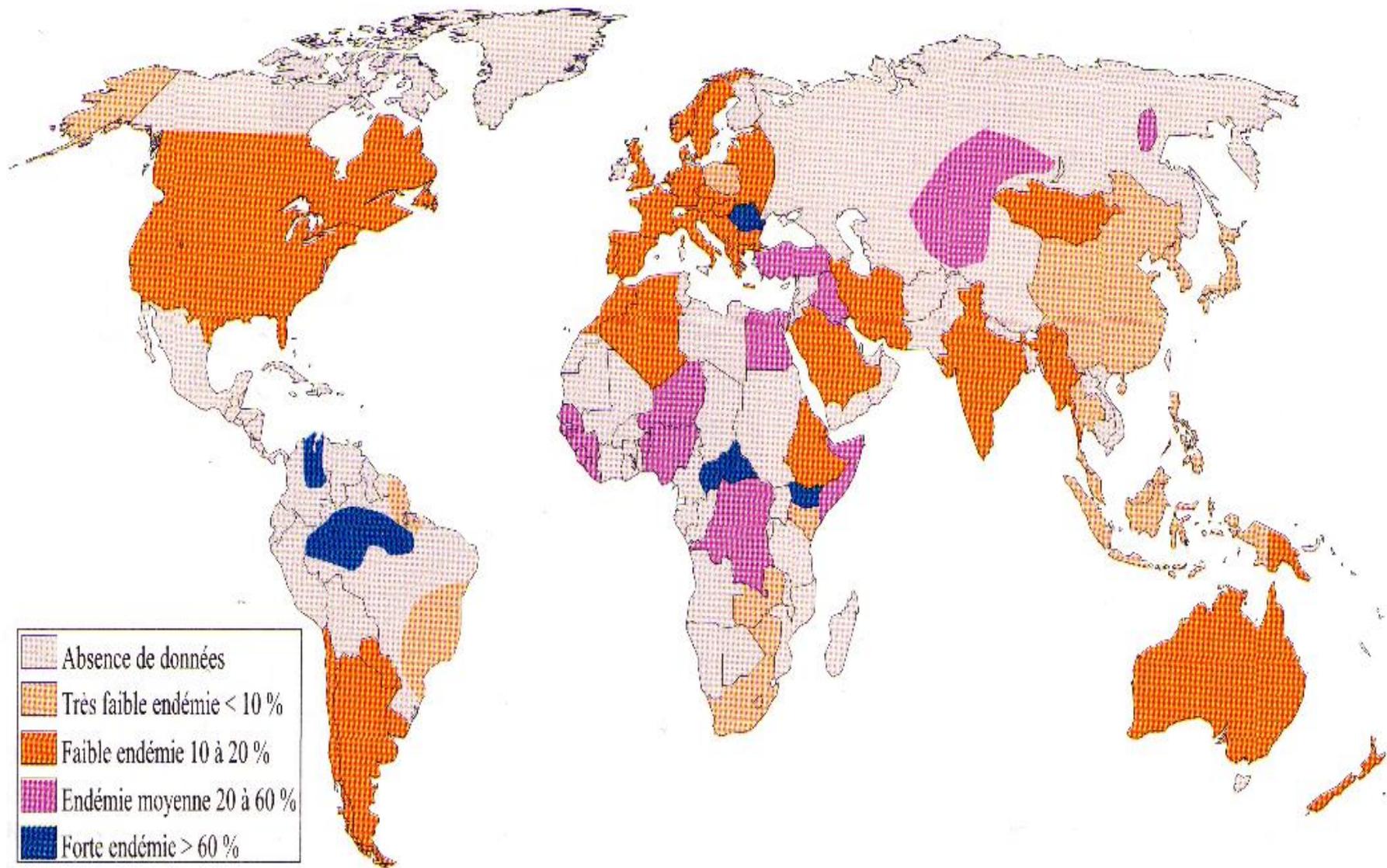
*** **La surinfection** évolue en phase aiguë vers l'hépatite fulminante dans près de 10% des cas.

*** De plus, elle entraîne dans 60 à 70% des cas une hépatite chronique active avec évolution rapide vers la cirrhose.

DGC:

Un test ELISA détecte dans le sérum l'antigène Delta (très fugace) ou surtout l'anticorps Delta.

On se protège du virus Delta par vaccination contre l'HBV !



22. Figure 7. Répartition géographique et prévalence de l'infection par HDV chez les personnes atteintes d'hépatite B chronique. Les différences de fréquence de l'infection à HDV chez les sujets porteurs de l'Ag HBs permettent de distinguer des pays d'endémie très faible, faible, moyenne ou forte. (d'après Halder SC, Fields H. Hepatitis Delta virus: In: Belche RB. Textbook of human virology. St Louis USA: PSG Publishing Co; 1991. p. 749-66, et Polish LB et al, Clin Microbiol Rev 1993;6:211-29).

LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (HCV)

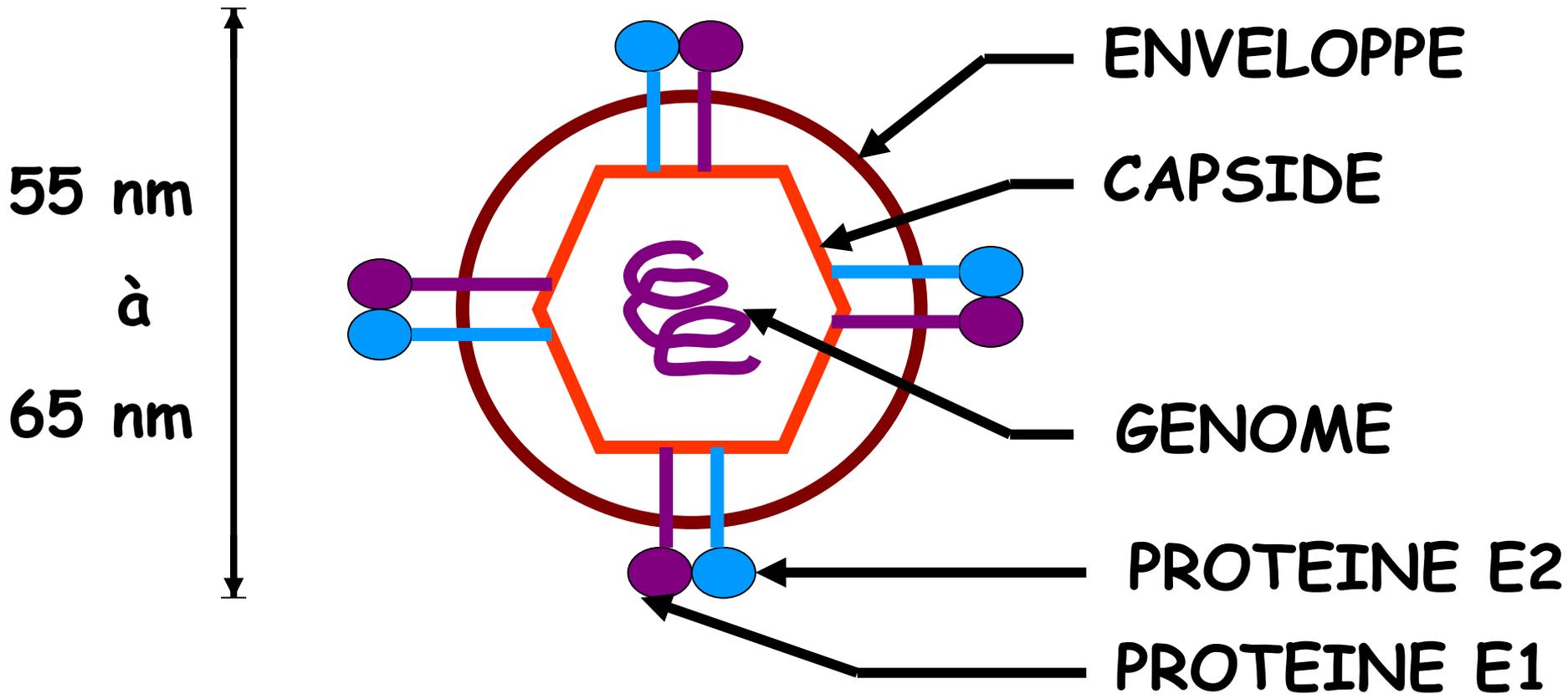
classification

- Famille des **flaviviridae**.
- Genre **hépacivirus**.
- 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**: Protéique icosaédrique formée par la polymérisation de la **protéine** de capside **C**.
- **le génome**: **ARN** simple brin linéaire de polarité**(+)** d'environ 9,6 Kb.

STRUCTURE DE L' HCV



La variabilité génétique de ce virus est très importante. Elle est liée à plusieurs facteurs :

- a) l'accumulation des mutations sur le génome au cours de la réplication, liée aux propriétés de l'ARN polymérase virale qui commet des erreurs et ne peut les corriger,
- b) les pressions de sélection exercées en particulier par les réponses immunitaires de l'hôte,
- c) les contraintes sur le génome liées à la nécessité de conserver les structures et les fonctions génomiques et protéiques vitales pour le virus.

*Cela définit de nombreux **génotypes** dont **6 principaux**, eux-mêmes subdivisés en **sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...)** et, chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variants d'un même sous-type définissant des **quasi-espèces**.

TRANSMISSION

* **L'HCV** est un virus strictement humain.

* Le mode de contamination est

1-principalement parentéral.

2-La transmission materno-fœtale est de l'ordre de 5% chez les femmes infectés par l'HCV seul et peut atteindre 20% chez les femmes coinfectées VHC-VIH.

3-La transmission sexuelle est estimée à moins de 5%.

4-une transmission nosocomiale (fibroscopie, procédures médico-chirurgicales invasives, soins dentaires, hémodialyse, piercing, tatouage...).

**En cas de piqûre par seringue ayant servi à prélever une personne infectée (AES, accident d'exposition au sang) le risque de contamination est estimé à 3 % (30 % pour AES à l'HBV et 0,3 % pour AES à l'HIV; et 0,03% pour exposition sexuelle à l'HIV)).

5-Une transmission intra-familiale du virus peut également survenir par le partage d'objets contondants (ciseaux, rasoirs...) contaminés par le sang d'un membre de la famille infecté. Fait important, chez 10 à 20 % des patients infectés par l'HCV, aucun facteur de risque n'est retrouvé.

CYCLE DE MULTIPLICATION

-La Cible : l'hépatocyte et certaines cellules mononuclées du sang (LB).

- Le cycle de multiplication est mal connu car pas de système de culture in vitro.

➤ **Fixation** sur des récepteurs cellulaires.

Le virus pénètre par l'endocytose,

➤ **Décapsidation:**

* la capsid virale est libérée dans le cytoplasme.

* l'ARN viral sert d'une part d'ARNm pour la synthèse de protéines et d'autre part comme matrice pour la réplication.

➤ **Fixation** sur des récepteurs cellulaires :

endocytose, la capsid virale est libérée dans le cytoplasme.

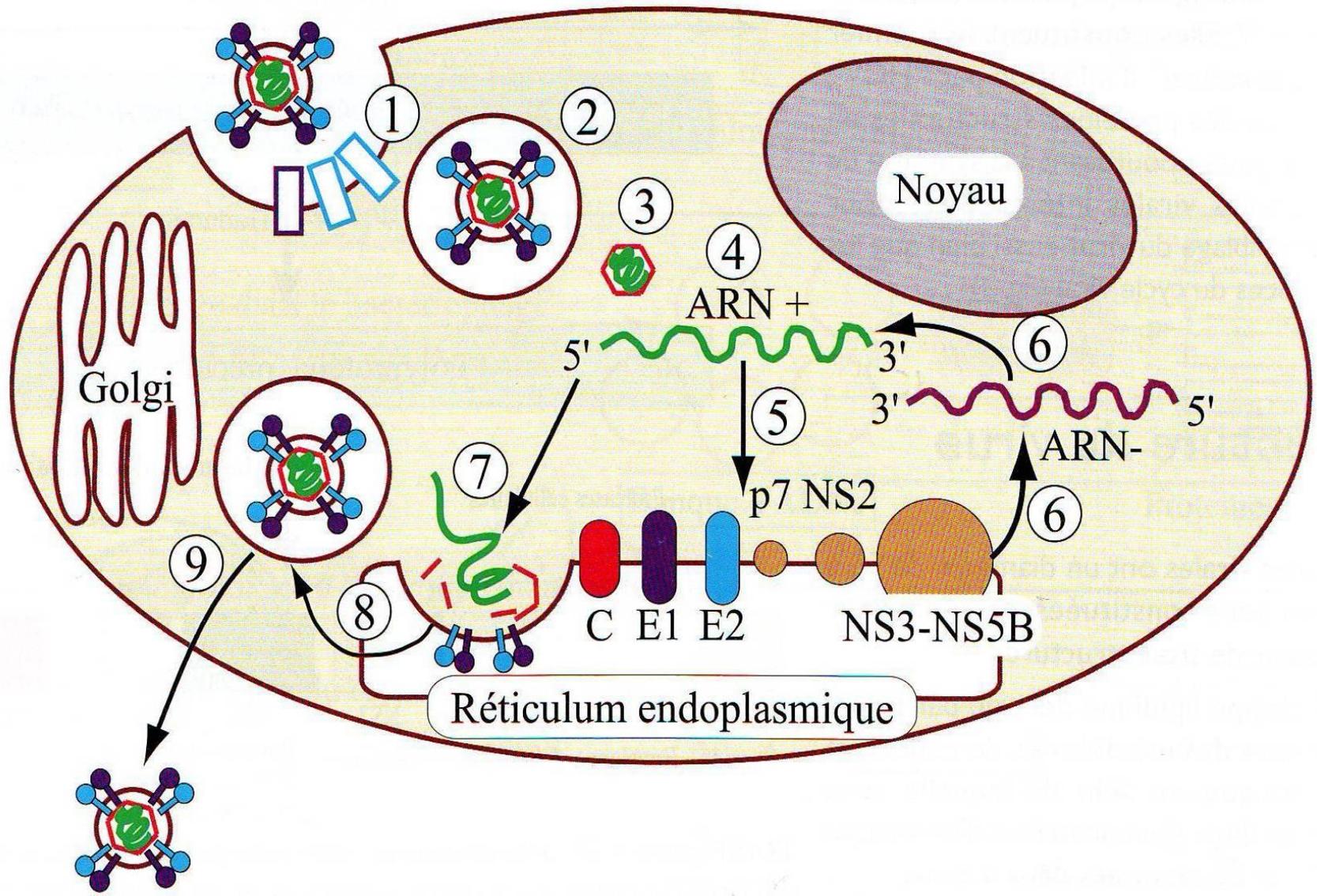
➤ **Décapsidation**: l'ARN viral sert d'une part d'ARNm pour la synthèse de protéines et d'autre part comme matrice pour la réplication.

➤ **Réplication**: l'ARN polymérase synthétise à partir du génome, un brin (-) qui sert de matrice pour la synthèse de nouveaux brin (+) qui seront encapsidés et enveloppés ou serviront de nouveaux ARNm pour la synthèse de protéines virales

➤ **Encapsidation** suivie du bourgeonnement de la nucléocapside dans la lumière du réticulum endoplasmique ou elle s'enveloppe.

➤ **Excrétion** des particules virales par exocytose.

CYCLE REPLICATIF DE L'HCV



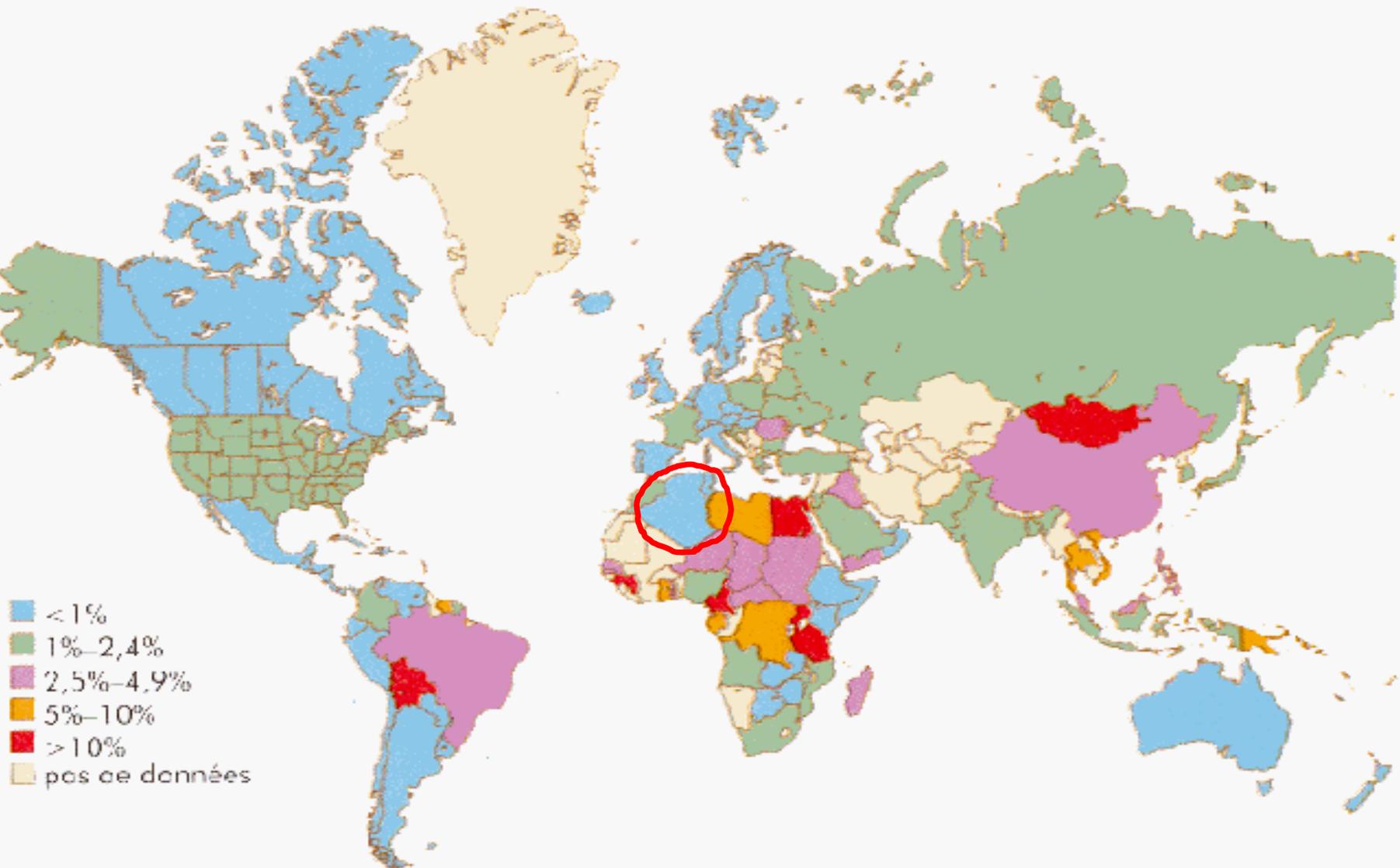
EPIDEMIOLOGIE

L'hépatite C constitue un problème de santé publique du fait de:

- ✓ sa fréquence (170 millions infectées dans le monde)
- ✓ sa gravité (passage à la chronicité et évolution possible vers un carcinome hépatocellulaire)

PREVALENCE DE L'HEPATITE C

L'HEPATITE C DANS LE MONDE EN 1997



clinique

*L'infection à HCV constitue donc **un très grave problème de santé publique à terme. L'évolution vers la cirrhose**, par fibrose, est d'autant plus à craindre que le sujet est **âgé (>40 ans)**, du sexe **masculin**, consommateur d'**alcool ou co-infecté par HCV et HIV**.

*L'hépatite chronique C s'accompagne fréquemment d'anomalies immunologiques. Dans 35 à 55% des cas, une cryoglobulinémie mixte circulante est détectable.

*L'élément le plus inquiétant de l'hépatite C est, qu'au-delà d'une **primo-infection généralement asymptomatique** (90 % des cas),

***l'évolution se fait dans 70 à 80 % des cas vers la chronicité, avec chez 20 % des infectés chroniques un risque de cirrhose et de cancer primitif du foie après une incubation de 20 ans en moyenne pour la cirrhose et de 30 ans pour le cancer.**

Histoire naturelle de la maladie après infection par le virus de l'hépatite C

✳ Après contamination :

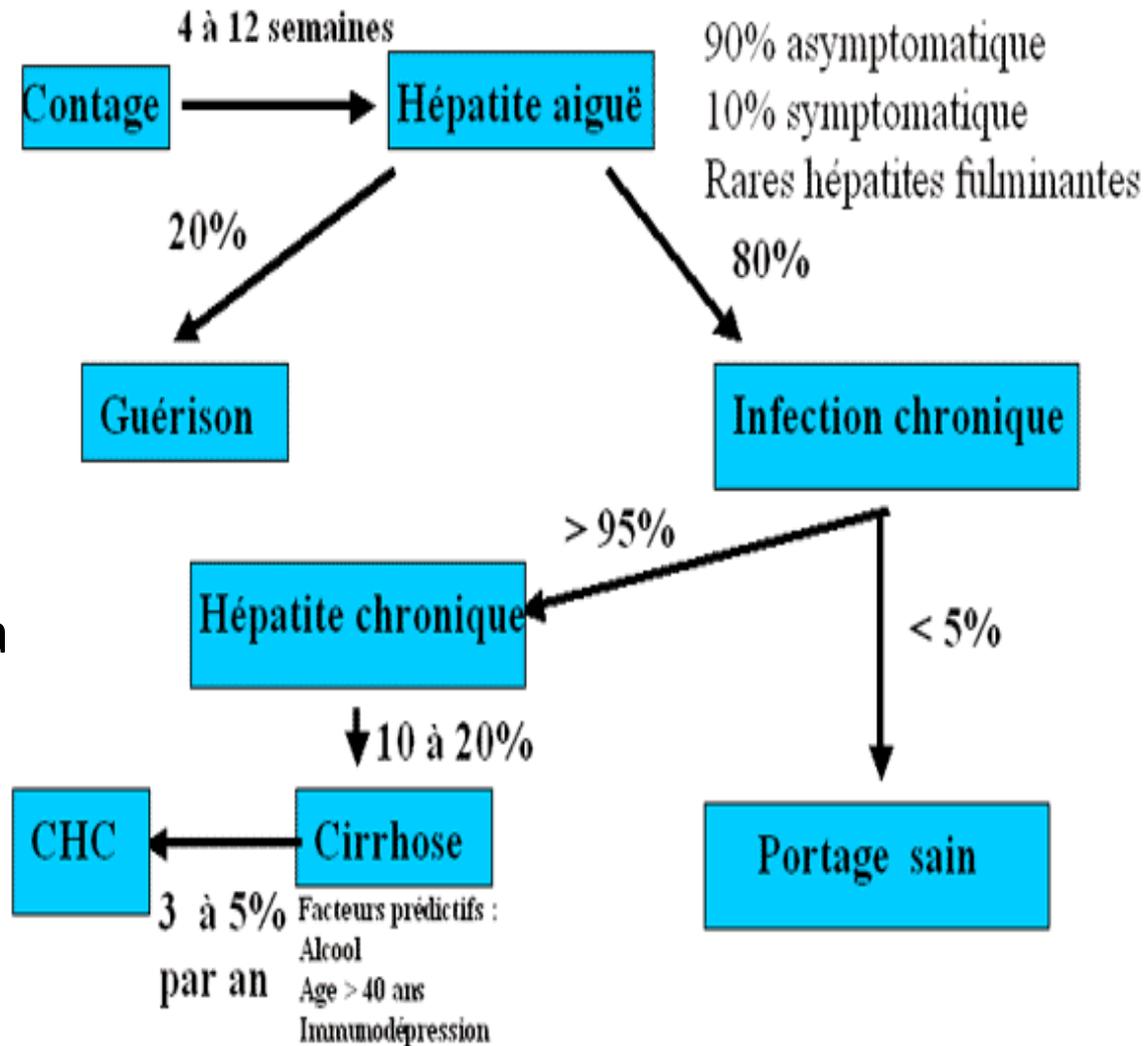
-Incubation : 4 à 12 semaines .

-Virémie : précoce 2 à 5 jours.

- Transaminases : augmentation souvent < à 10 fois la normale.

-Anticorps : apparition assez souvent retardée 30 à 90 jours, d'où l'intérêt de la recherche du génome par

PCR.



Diagnostic virologique

****SEROLIGIE** détection des anticorps **anti HCV (ELISA)**

****la recherche directe du génome de l'ARN viral dans le sérum.**

L'ARN du VHC peut être détecté par des techniques qualitatives fondées sur l'amplification de la cible telle que la **PCR** (polymerase chain reaction) .

**** L'ARN viral peut également être quantifié et la mesure de **la charge virale** reflète le niveau de production hépatique de virus.**

Traitement

*Il a pour **but l'éradication du virus**, prouvé par **la négativation de la recherche du RNA viral sérique**, mais ce but n'est actuellement atteint que dans **la moitié des cas**.

*Le premier traitement dont on a disposé a été:

→ **l'interféron (IFN) alpha recombinant** administré par injection sous cutanée à la dose **de 3 millions d'UI 3 fois par semaine durant 6 ou 12 mois**.

***Une guérison temporaire** est obtenue chez **40 %** des patients avec normalisation des transaminases (souvent dès le 1er mois) mais **une rechute** survient dans les **2/3** des cas.

*Les résultats du traitement sont donc décevants avec en réalité **20 à 25 %** de guérison **définitive**.

* En revanche, des données récentes indiquent qu'un traitement par IFN instauré dans la phase aiguë de la maladie (dans les 3 mois suivant le contage) aboutit **à une guérison dans plus de 90%** des cas.

Le traitement de l'hépatite chronique C est aujourd'hui fondé sur :

→ combinaison interféron alpha-ribavirine.

**L'interféron alpha est utilisé sous une forme retard dite "pégylée" car associé à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) qui lui confère des propriétés pharmacocinétiques permettant une administration hebdomadaire par voie sous-cutanée.

*Les résultats récents des traitements associant le PEG-IFN et la ribavirine indiquent une **guérison de plus de 80%** pour les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et de près de **50% pour le génotype 1.**

***Les éléments de mauvais pronostic, de risque d'échec du traitement:**

sont au départ un titre élevé de RNA dans le sérum, un génotype 1, un âge avancé, le sexe masculin, la consommation d'alcool, même modérée ou l'existence d'une fibrose à la biopsie du foie.

*De nouvelles molécules sont en cours de développement et l'on attend beaucoup de la mise au point

-d'inhibiteurs de la protéase ou de la réplicase virale.

-Des approches immuno-modulatrices ainsi que des vaccins à visée thérapeutique sont également à l'étude.

***La cirrhose par HCV est une indication à la greffe de foie (C'en est actuellement une des plus fréquentes indications) mais malheureusement l'infection récidive après la greffe**

LE VIRUS DE L'HÉPATITE G ET LE TTV.

→ **l'HGV**, comme l'HCV, a été **mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire** ayant permis d'isoler des séquences génomiques dans du sérum de sujet infecté.

Ce nouveau virus est proche de l'HCV et se classe dans la famille des *Flaviviridae*.

Il est largement répandu (4 % de la population générale, donneurs de sang compris). **Son pouvoir pathogène est en première analyse très limité** et il ne semble pas hépatotrope. Mieux vaudrait donc l'appeler virus G plutôt que HGV. On le détecte par RT-PCR dans le sérum et une sérologie en ELISA vient d'être mis au point.

→ **LE TTV**, le dernier des virus découvert associé à la transfusion.

TT sont les initiales de la personne chez qui ce virus a été découvert.

C'est un **petit** virus à **DNA, nu**, largement **répandu** dans la population (prévalence variable, supérieure à 50 %), de pouvoir pathogène encore imprécis, **en première analyse très limité**