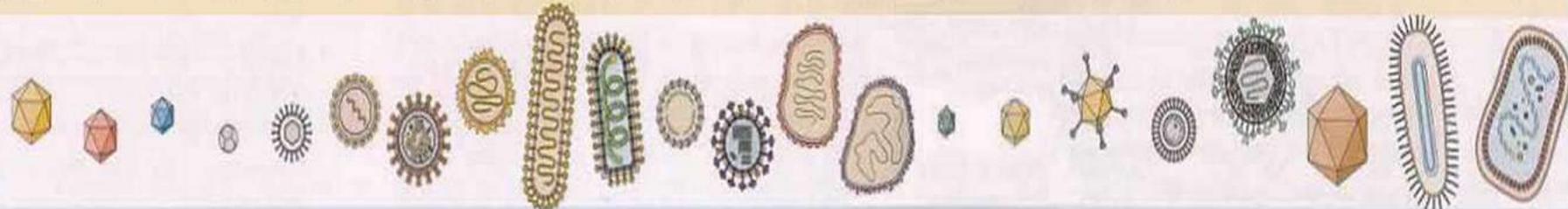
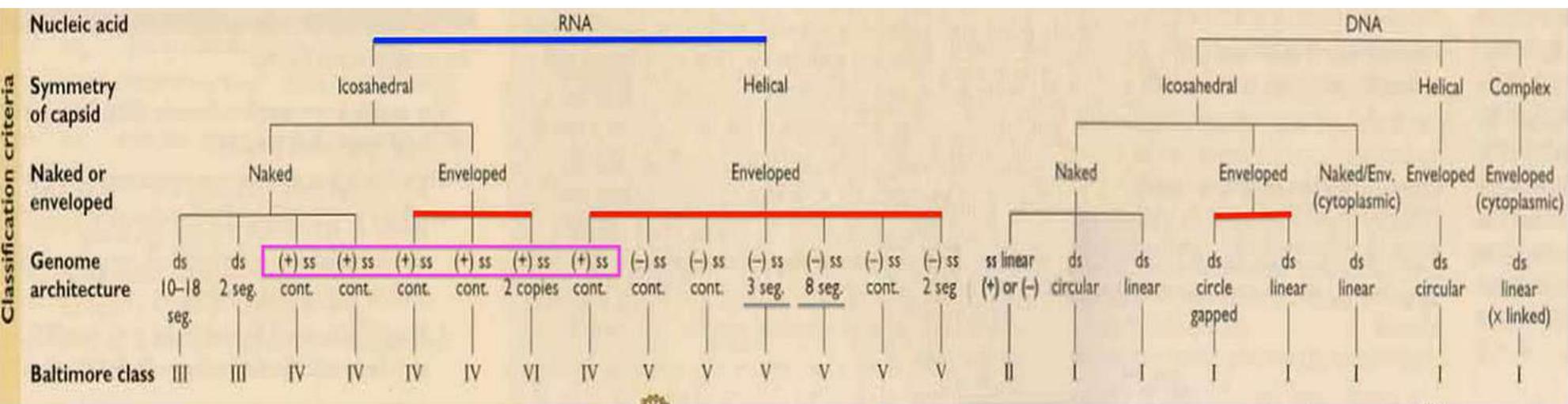


Les hépatites sont des lésions inflammatoires du foie dont les causes peuvent être multiples, infectieuses, médicamenteuses, auto-immunes, etc... Les atteintes hépatiques aiguës d'origine virale sont fréquentes, souvent asymptomatiques, liées soit à une action cytopathique directe du virus causal, soit 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, en particulier 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 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.

<b>Virus</b>	<b>Genre</b>	<b>Transmission</b>	<b>Génome</b>	<b>Chronicité</b>	<b>Vaccin</b>
<b>VHA</b>	Hepatovirus	Orale	ARN-sb	-	+
<b>VHB</b>	Hepadnavirus	Sang	ADN-dbp	+	+
<b>VHC</b>	Flavivirus	Sang	ARN-sb	+++	
<b>VHD</b> 	Viroïde	Sang	ARN-sb	+	
<b>VHE</b>	HEV	Orale	ARN-sb	-	



**Properties**

Family name	Reo	Birna	Calici	Picorna	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Orthomyxo	Paramyxo	Arena	Parvo	Papova	Adeno	Hepadna	Herpes	Irido	Baculo	Pox	
Virion polymerase	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Virion diameter (nm)	60-80	60	35-40	28-30	40-50	60-70	80-130	80-160	80 x 790-14,000	70-85 x 130-380	90-120	90-120	150-300	50-300	18-26	45-55	70-90	42	150-200	125-300	60 x 300	170-200 x 300-450	
Genome size (total in kb)	22-27	7	8	7.2-8.4	10	12	3.5-9	16-21	12.7	13-16	13.5-21	13.6	16-20	10-14	5	5-8	36-38	3.2	120-200	150-350	100	130-280	

### Le virus de l'hépatite A

- L'expression clinique augmente avec l'âge.
- L'hépatite fulminante A est rare.
- La protection par infection naturelle diminue avec le développement de l'hygiène.
- Il n'y a pas de passage à la chronicité
- Le vaccin.

### Le virus de l'hépatite B

- C'est un hepadnavirus.
- 350 millions de sujets infectés dans le monde.
- Sa réplication par une phase de transcription inverse.
- Les modalités évolutives de l'infection aux différents âges.
- Les différents marqueurs de l'infection et leur évolution dans l'infection aiguë et dans l'infection chronique.
- La transmission du virus et sa prévention.
- Le principe du traitement.
- La vaccination, principe, modalité, **innocuité**, efficacité : 1<sup>er</sup> vaccin anticancéreux.

### Le virus de l'hépatite C

- C'est un flavivirus, virus à RNA et enveloppe.
- 170 millions de sujets infectés dans le monde dont 600 000 en France.
- Les modalités évolutives de l'infection (chronique dans 80 % des cas).
- Les marqueurs de l'infection et les modalités du diagnostic.
- La transmission du virus, ses inconnues, sa prévention.
- Le principe du traitement.

## Le virus de l'hépatite E ou HEV

Le virus de l'hépatite E est **un petit virus nu non enveloppé dont le génome est un ARN simple brin de polarité positive**. Initialement classé dans la famille des Caliciviridae dont il est proche, la connaissance de son génome entier conduit aujourd'hui à le classer à part.

Cette hépatite E, qui comme l'hépatite A ne passe pas à la chronicité, a toutefois une particularité mal expliquée : **une mortalité pouvant atteindre 20% chez les femmes enceintes**. La transmission inter-humaine de ce virus se fait par voie fécale-orale (eau souillée, aliments). Les infections sont endémiques dans certaines régions d'Asie, d'Afrique et d'Amérique centrale et du Sud. Il existe cependant aussi des **cas sporadiques en Europe**. Le HEV n'est pas cultivable, mais il existe une trousse pour la détection des anticorps spécifiques en ELISA.

Certains animaux sont peut-être un réservoir de ce virus.

Il n'y a pas de vaccin actuellement disponible.

## 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**

L'HAV appartient à la famille des Picornaviridae et est le seul représentant du genre Hepatovirus. Il s'agit d'un virus nu à ARN. 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.

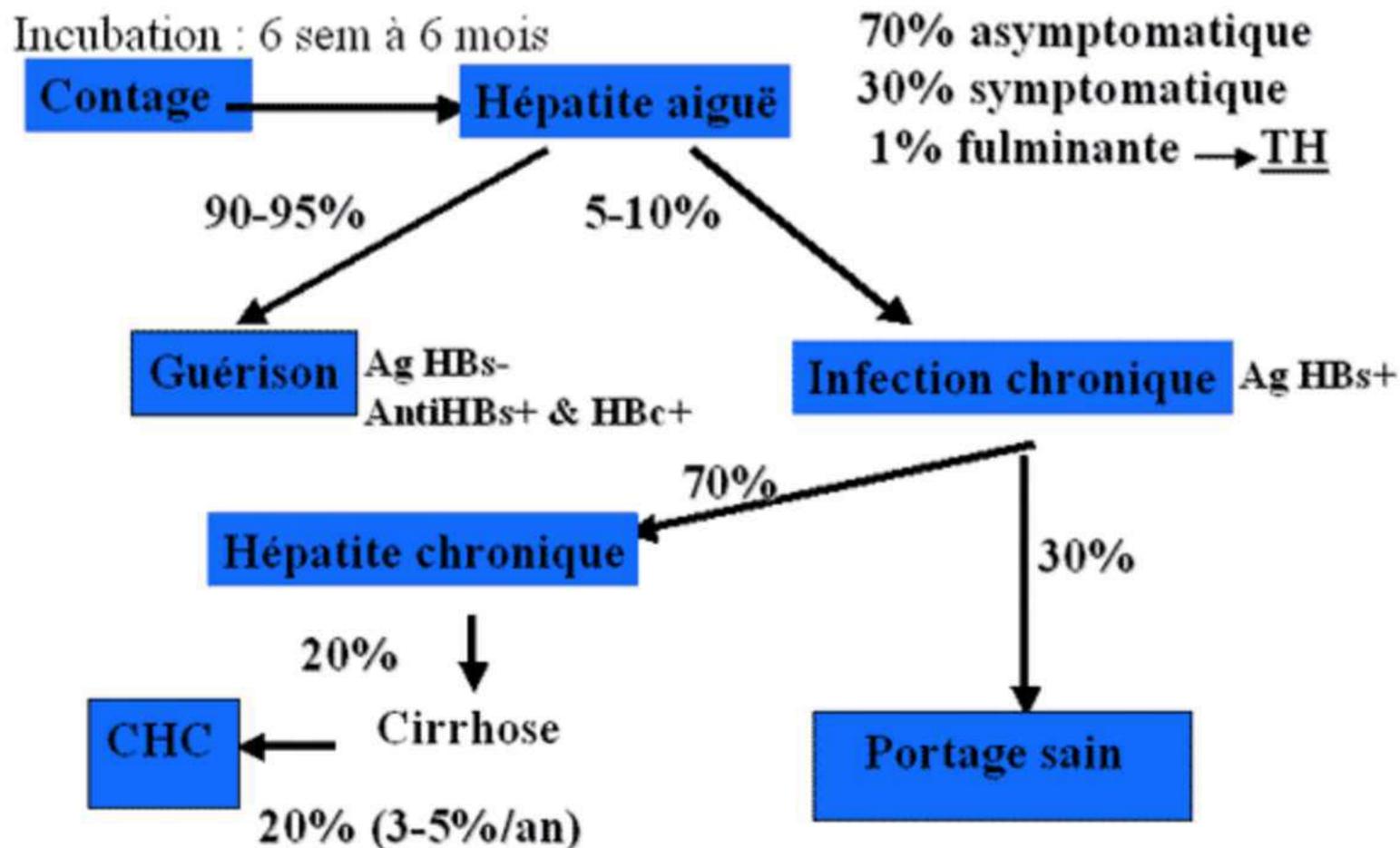
### Evolution clinique après infection par le VHA

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.

Comme pour les poliovirus, **l'expression clinique est d'autant plus marquée que l'âge est plus avancé.**

Clinique	Enfants - 5ans	Adultes
Formes asymptomatiques ou anictériques	90-95%	25-50%
Formes <u>ictériques</u>	5-10%	50-75%
Guérison complète	99%	
Formes chroniques	0%	
Mortalité par rapport		
- à toutes les infections	0,1%	
- aux formes ictériques	0,5%	
- > 40 ans	2,1%	

## Histoire naturelle de l'infection virale B

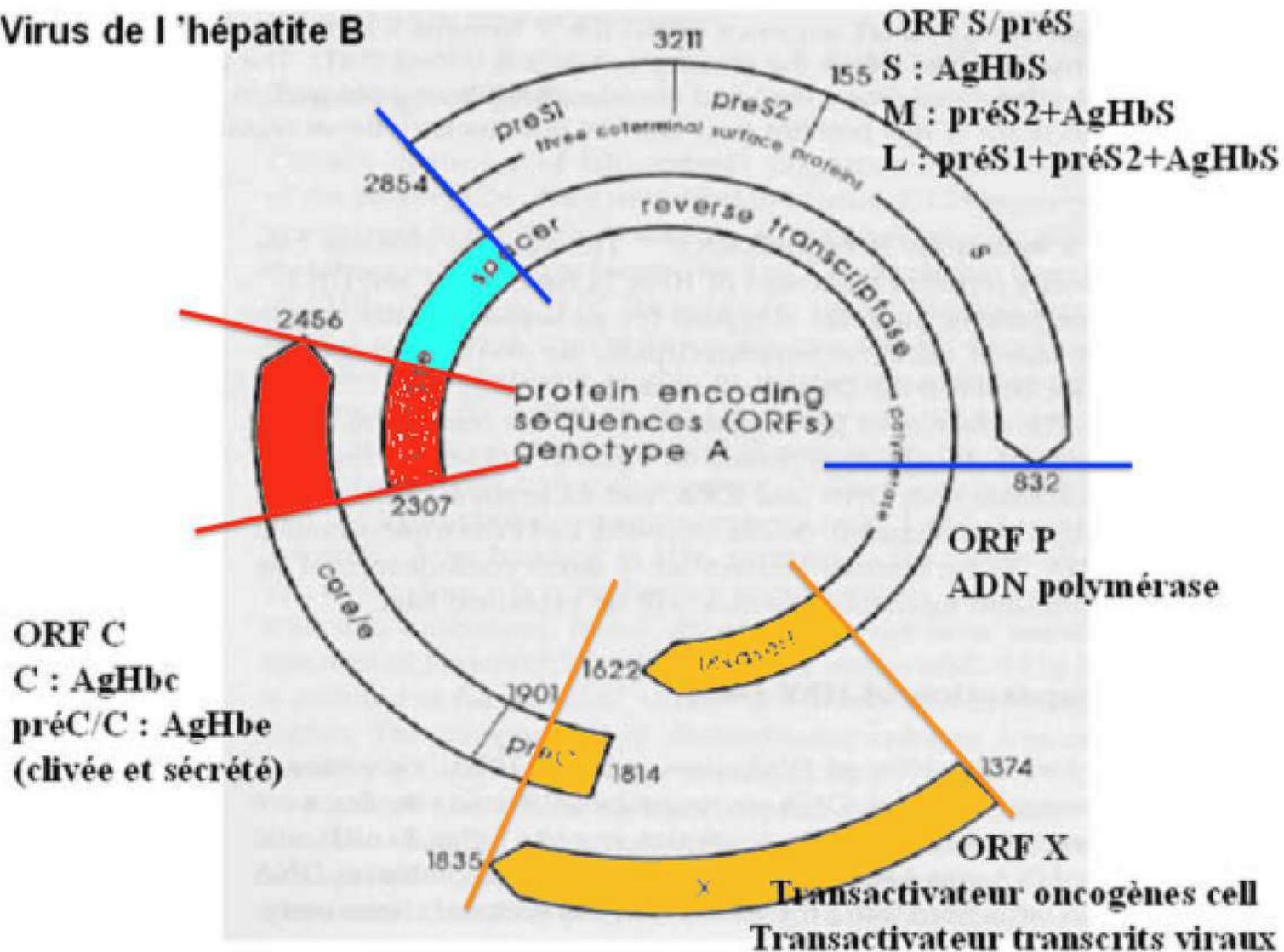


**Le portage chronique** qui est une infection chronique apparaît chez 10 % des sujets ayant fait une hépatite aiguë clinique. Le nombre de porteur chronique varie selon les pays de 20 % à 0,1 % (en Europe 0,1 %). La dernière estimation de l'Institut nationale de veille sanitaire (InVS) pour la **France** est de 100 000 à 150 000 porteurs d'Ag HBs et **1000 morts par an**.

Dans **1/3 des cas**, ce portage chronique se fait **sans aucune lésion hépatique**. Les sujets sont des porteurs "inactifs" dont le sang peut être infectant.

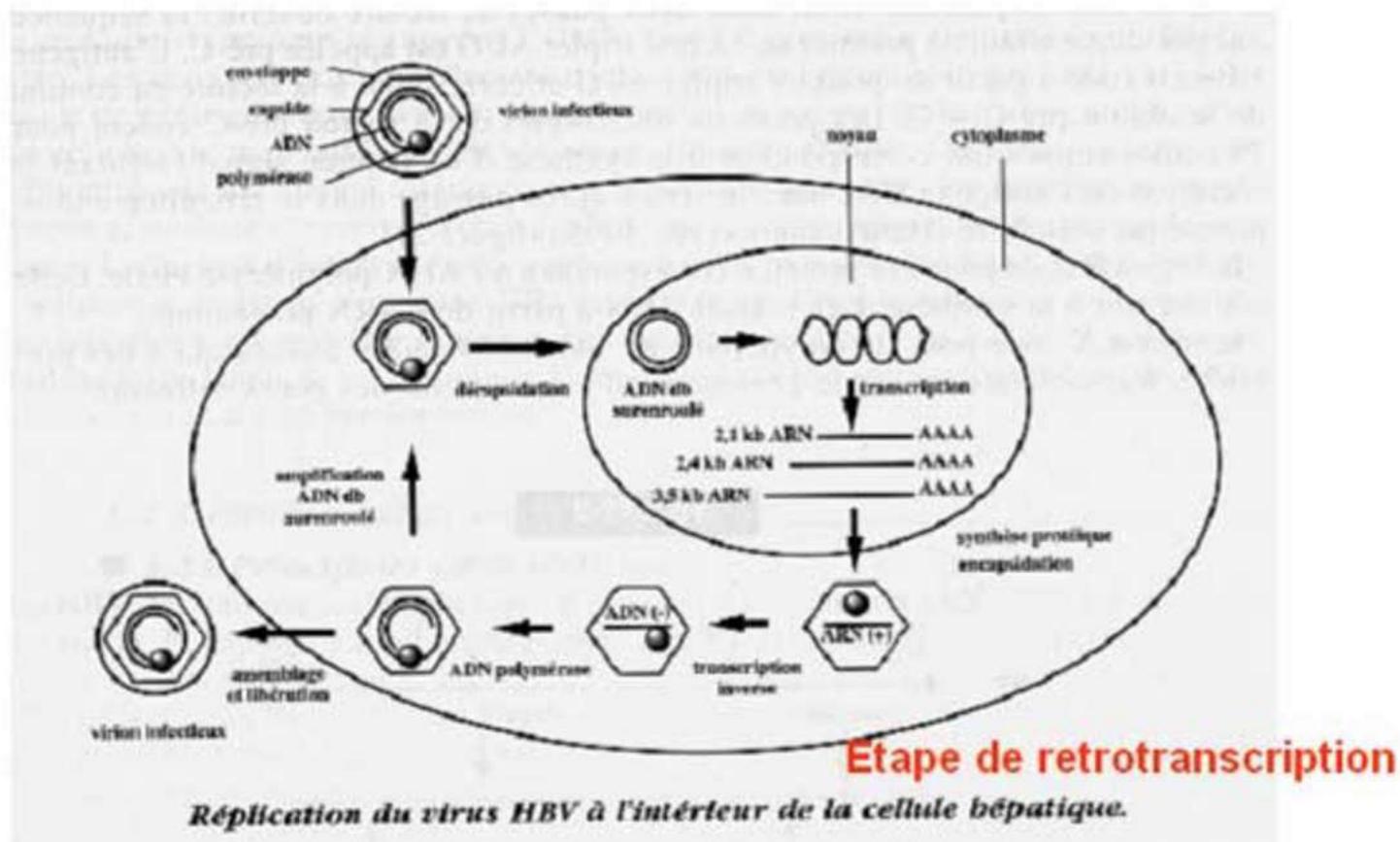
Le génome est extrêmement compact et, les protéines virales sont codées dans des cadres de lecture partiellement chevauchants.

### Virus de l'hépatite B



Ce sont le **gène S** pour l'antigène HBs (subdivisé en prés1, prés2 et S), le **gène C** pour l'antigène Hbc et pour l'antigène Hbe (subdivisé en préC et C), le **gène P** pour la **DNA polymérase** virale et le **gène X** pour une **protéine transactivatrice**. Donc 4 gènes au total.

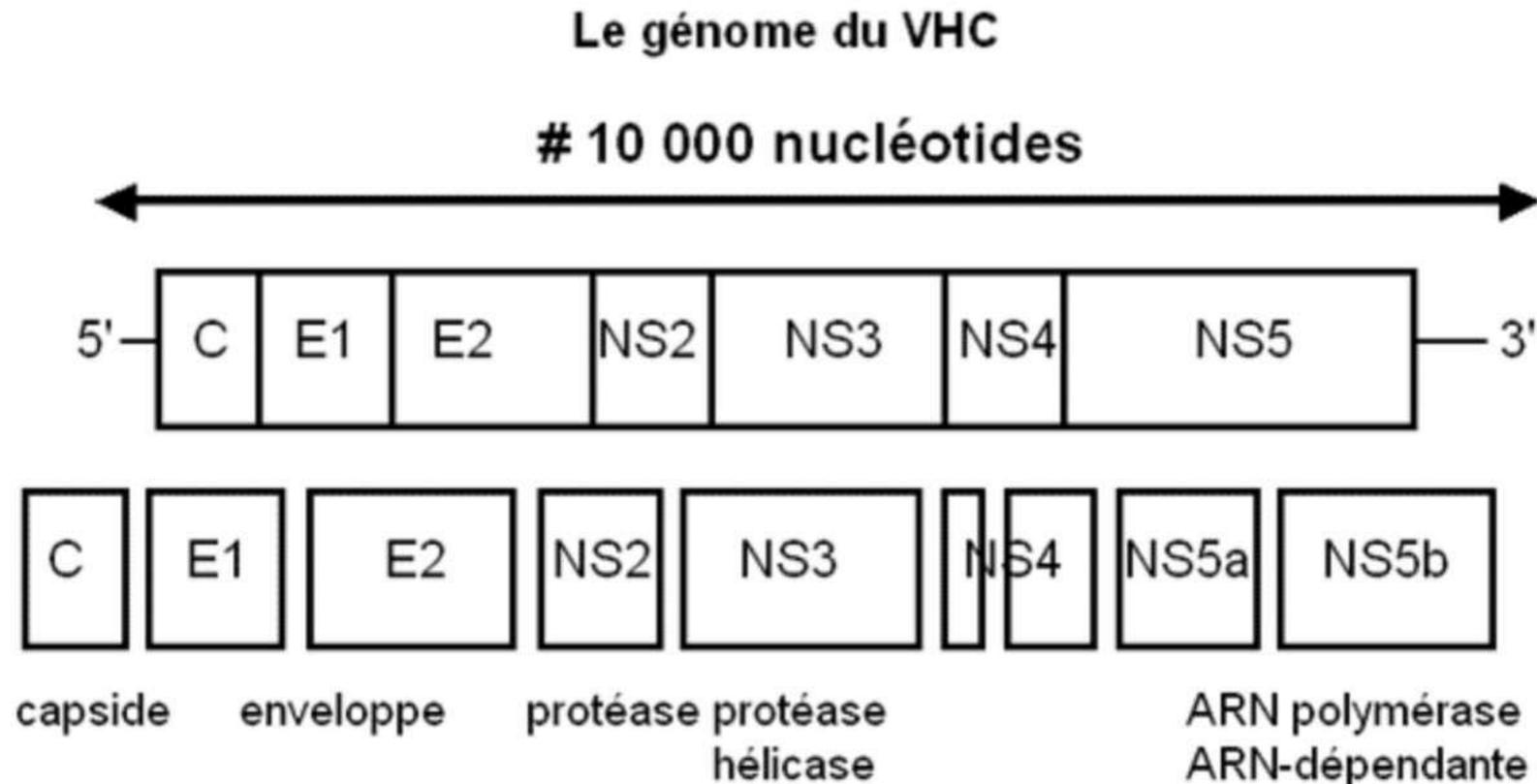
## Cycle de réplication du virus de l'hépatite B, existence d'une étape de transcription inverse



Le cycle viral débute par l'utilisation par le virus d'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).

Après décapsidation dans le cytoplasme, 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 pré-génomique** encapsidé qui est ensuite transcrit en DNA génomique par la DNA polymérase virale, douée aussi d'une **activité transcriptase inverse**.

Ce virus a un **génomé à RNA** de polarité positive et a une **organisation proche de celle des flavivirus** avec 9500 nucléotides (9,5 kb), des extrémités 5' et 3' non codantes, et en partant de l'extrémité 5' des gènes de **capside** (C), d'**enveloppe** (E1 et E2) et de **protéines non structurales** (NS1 à NS5), la protéine NS3 étant une protéase virale et la protéine NS5 étant la réplicase.



## Virus ARN sb polarité positive

Toutes ces protéines virales sont produites sous forme d'un **précurseur polypeptidique unique géant**, dont le clivage implique la **protéase virale** et des protéases cellulaires. La région 5' non codante est la mieux "conservée" parmi les différents isolats.

Toutes ces protéines virales sont produites sous forme d'un **précurseur polypeptidique unique géant**, dont le clivage implique la **protéase virale** et des protéases cellulaires. La région 5' non codante est la mieux "conservée" parmi les différents isolats.

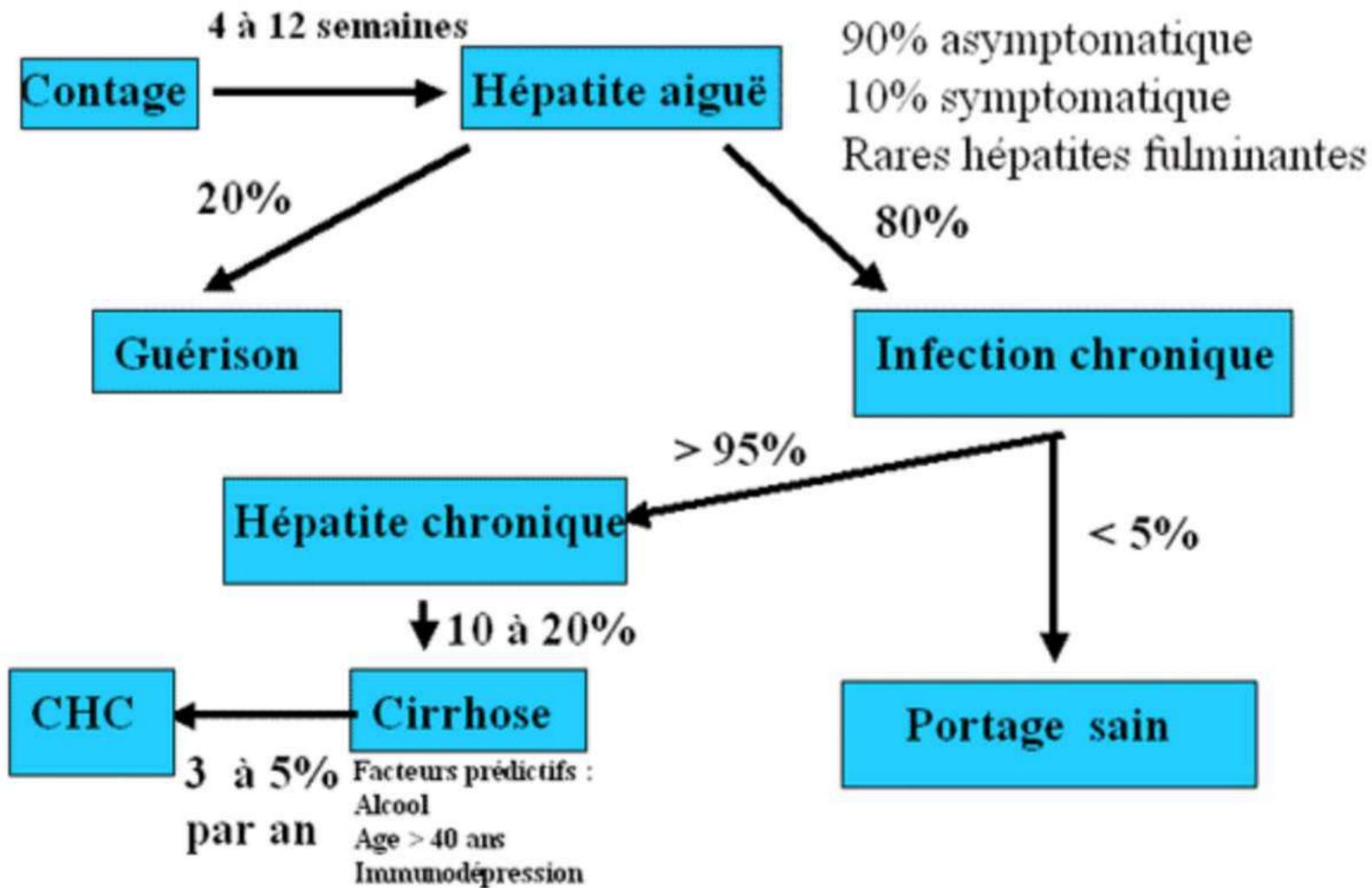
**La variabilité génétique de ce virus est très importante.** Elle est liée à plusieurs facteurs : a) l'accumulation des mutations sur le génome au cours de la réplication, liée aux propriétés de l'ARN polymérase virale qui commet des erreurs et ne peut les corriger, b) les pressions de sélection exercées 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**.

## Epidémiologie et histoire naturelle

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

Le mode de contamination est **principalement parentéral**. En France, jusqu'à l'apparition des tests de détection des anticorps spécifiques au début des années 1990, les deux principales voies de transmission de l'HCV, responsables d'environ 70% des infections, étaient la transfusion de sang et de produits dérivés (à l'origine de la contamination de 100 000 à 400 000 personnes en France) et la toxicomanie par voie veineuse. A ce jour, le risque transfusionnel de l'HCV est très faible et la **toxicomanie** par voie veineuse est aujourd'hui le principal vecteur d'infections par l'HCV en France, rendant compte d'environ 70% des 5 000 à 6 000 nouveaux cas annuels. Dans les **pays en développement**, la contamination se fait par **transfusion** de sang sans dépistage des donneurs ou par utilisation d'**aiguilles non stérilisées**.

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



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.

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 coinfectedes VHC-VIH.

**La transmission sexuelle** est estimée à moins de 5%.

Il existe également 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)).

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.

La **prévalence** de l'infection dans le monde, jugée d'après la prévalence des anticorps est de **1 % dans les pays occidentaux**, alors qu'elle peut approcher les **10 % en Afrique**, avec 180 millions de personnes infectées dans le monde.

L'incubation déterminée dans le cas des hépatites C post-transfusionnelles est de durée très variable, de 4 à 12 semaines.

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.