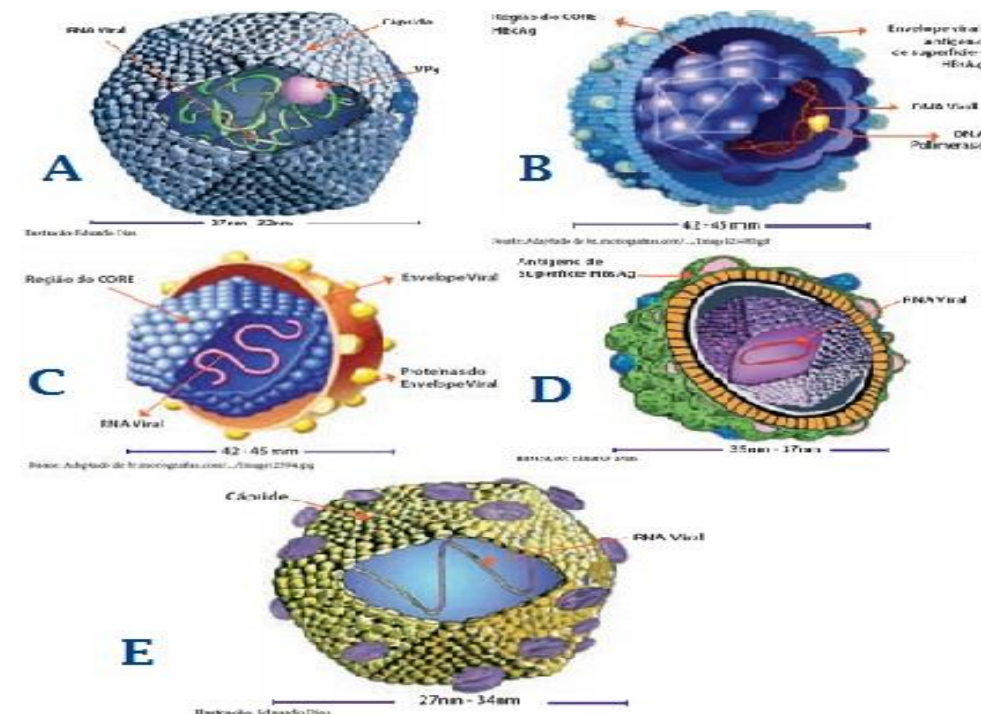
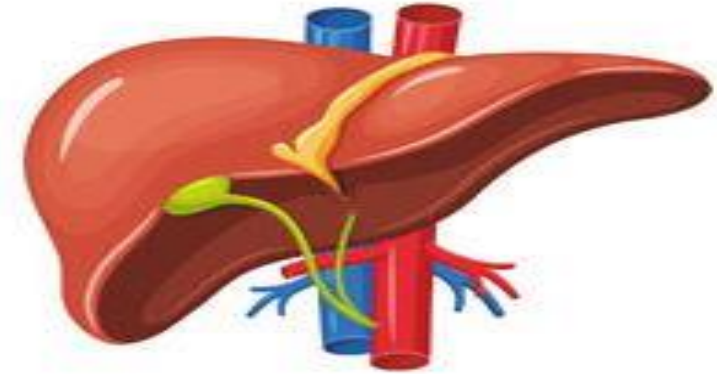


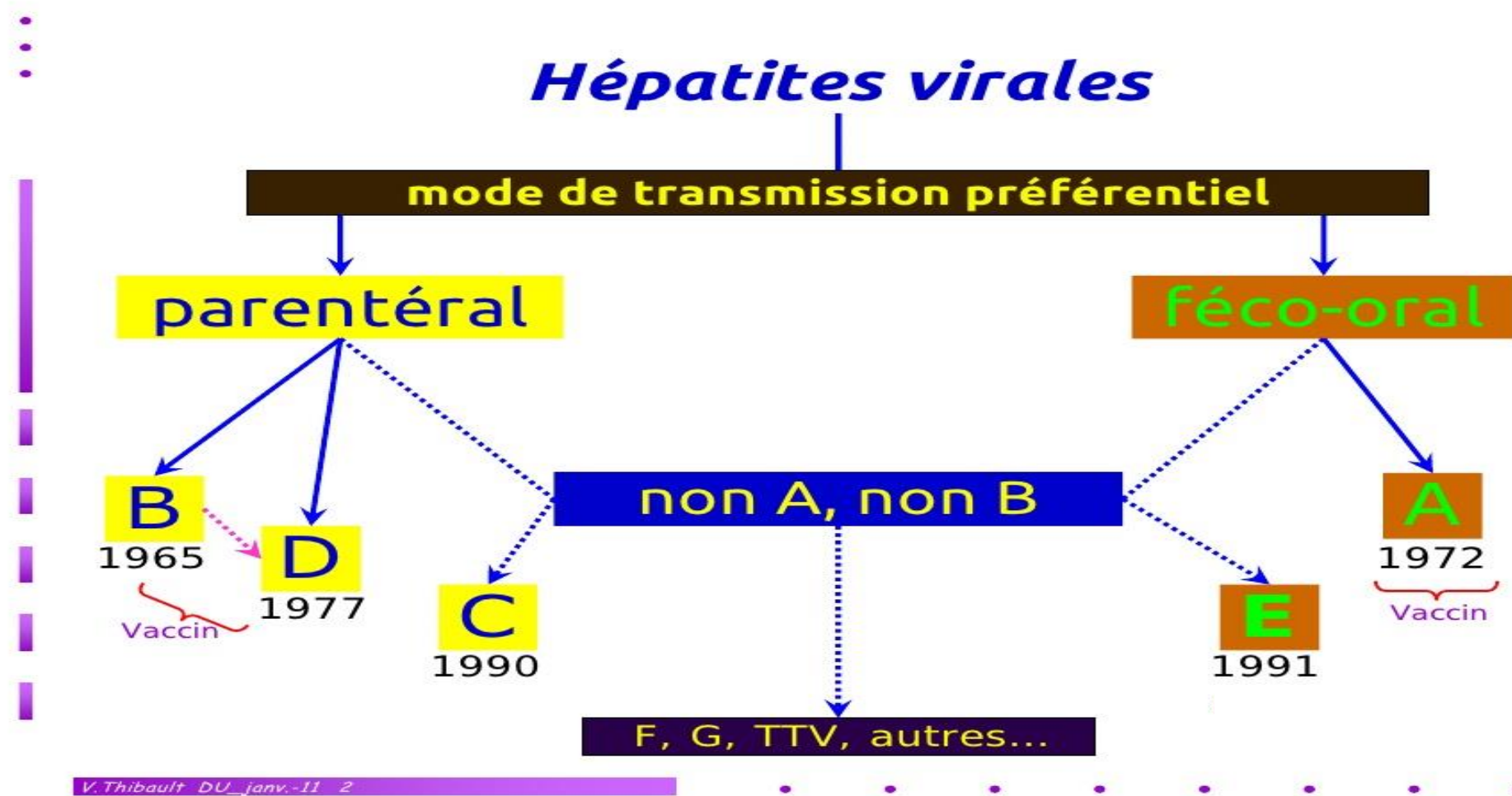
HÉPATITES VIRALES

Généralités:

- Une hépatite virale désigne toute inflammation aiguë ou chronique du tissu hépatique après infection de l'hépatocyte par un virus
- Cinq virus sont des agents spécifiques d'hépatites : il s'agit de l'hépatite A , B et de l'Hépatite delta ou hépatite D , hépatite C et hépatite E,
- Les virus F et G , TTV ne semble pas pouvoir être considéré comme des agents spécifiques d'hépatites virales,



Mode de transmission



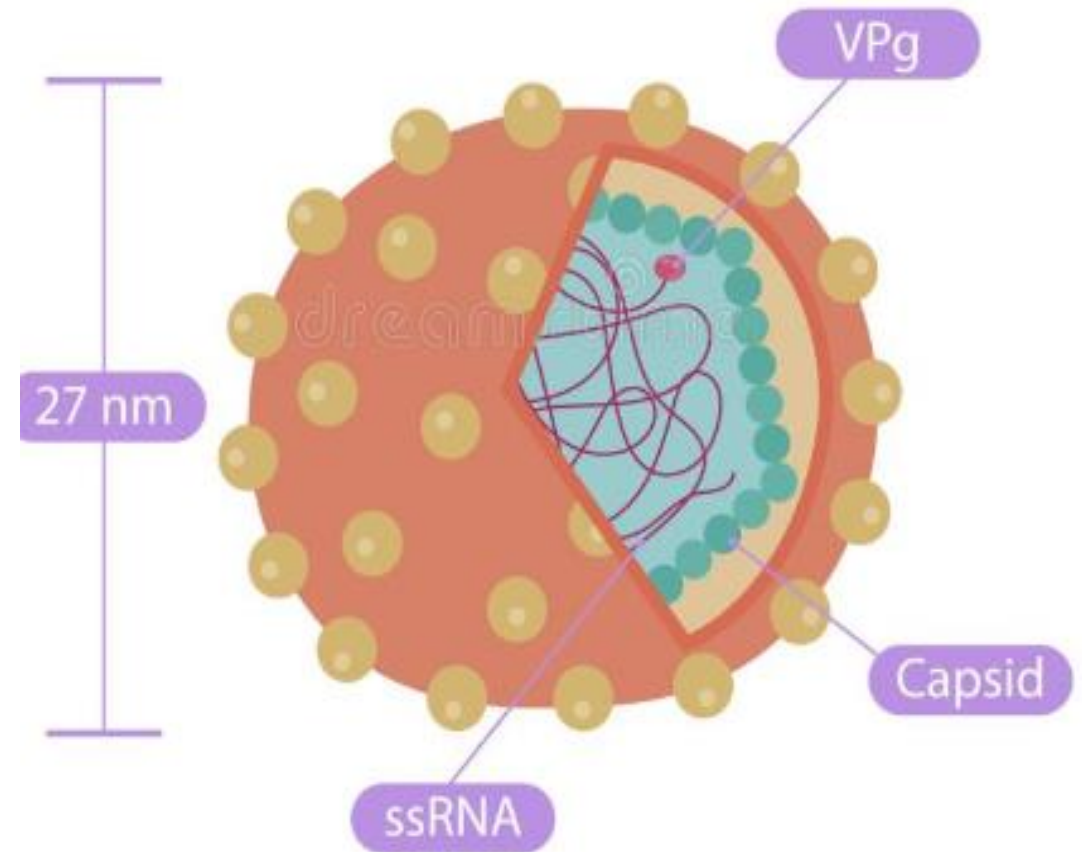
Transmission sexuelle

HÉPATITE A

STRUCTURE DU VIRUS DE VHA

Le virus de l'hépatite A (VHA):

- Virus à ARN
- Sans enveloppe
- Entouré d'une capsid protéique
- Famille des Picornaviridea
- Genre *hepatovirus*.

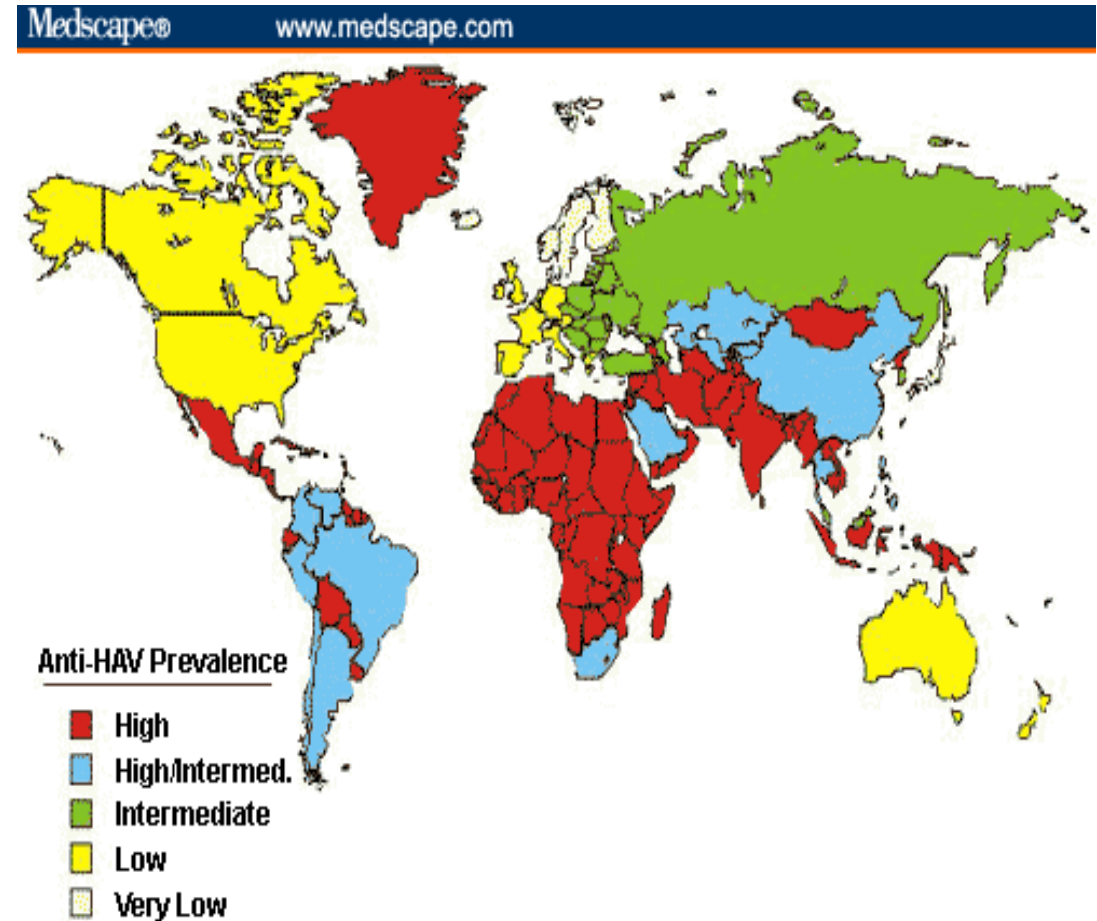


STRUCTURE DU VIRUS DE VHA

La distribution de l'hépatite A dans le monde est étroitement liée au statut socio-économique.

Fortement endémique dans les pays en développement.

Dans les pays développés où l'endémicité est faible: épidémies importées par des voyageurs au retour de pays endémiques.



STRUCTURE DU VIRUS DE VHA

L'hépatite virale A est la plus fréquente des hépatites infectieuses aiguës dans le monde.

Incubation de 30 jours en moyenne,

Clinique de la maladie est variable :

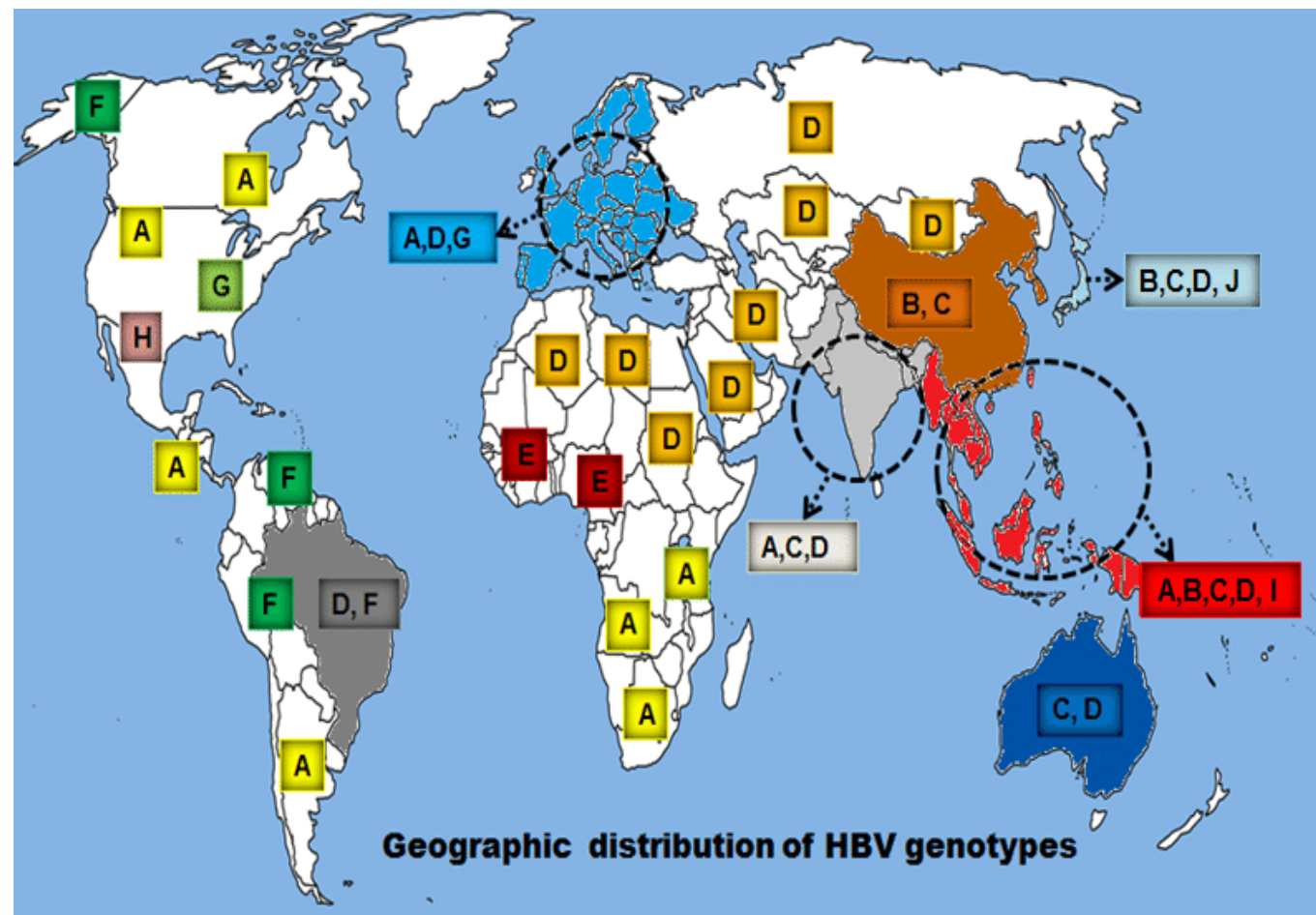
- Formes asymptomatiques,
- Formes bénignes (ictère bénigne),
- Formes sévères
- Parfois même des formes fulminantes.

L'expression clinique et la sévérité augmentent avec l'âge : les formes symptomatiques et sévères sont surtout observées chez l'adulte.

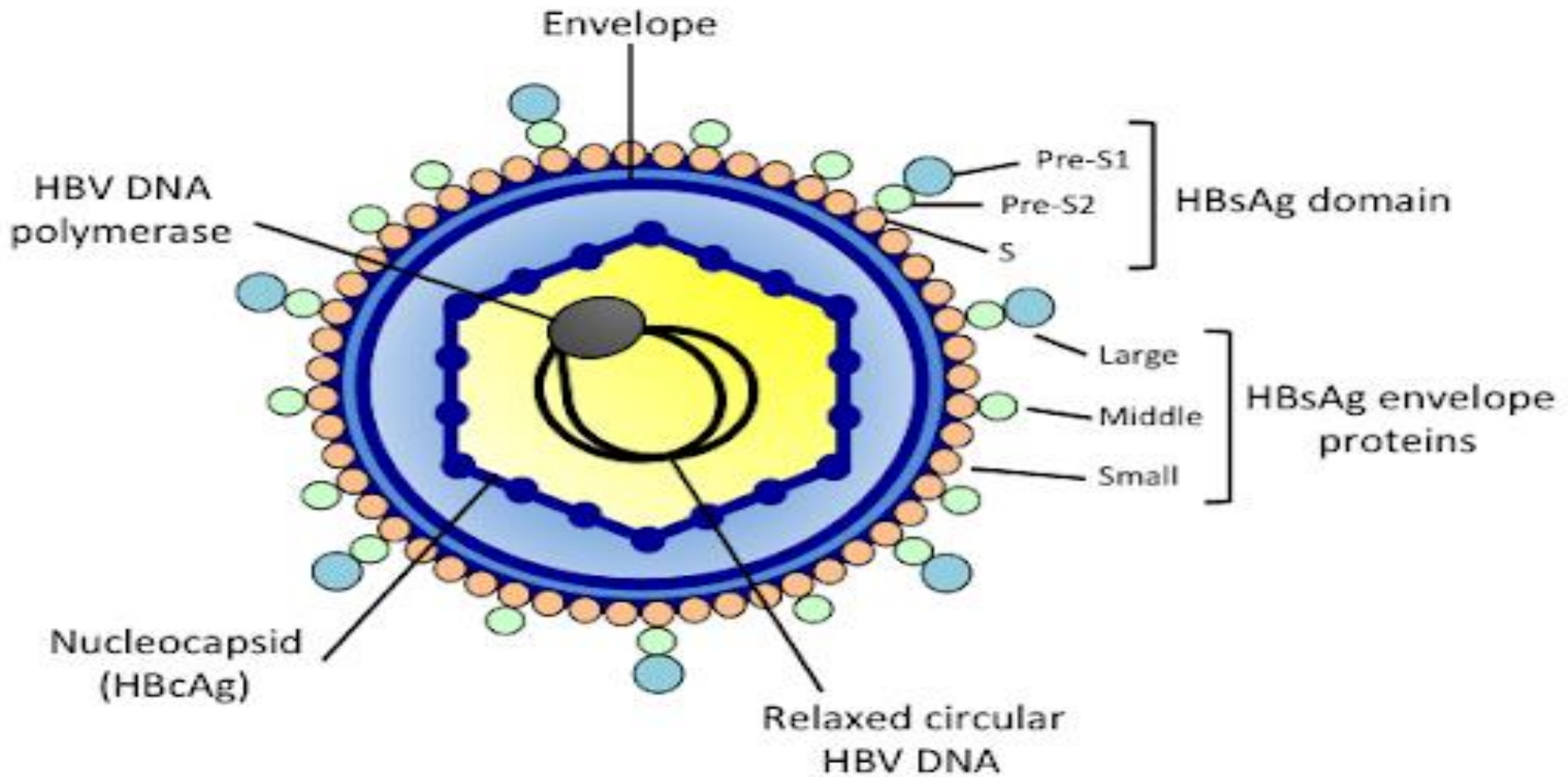
HÉPATITE B

VIRUS VHB

- Famille : Hepadnaviridae
- Genre: Orthohepadnavirus
- Espèce type: virus de l'hépatite B (VHB)
- 8 génotypes: A-H
- Génotype D est le fréquent dans le bassin méditerranéen



VIRUS VHB

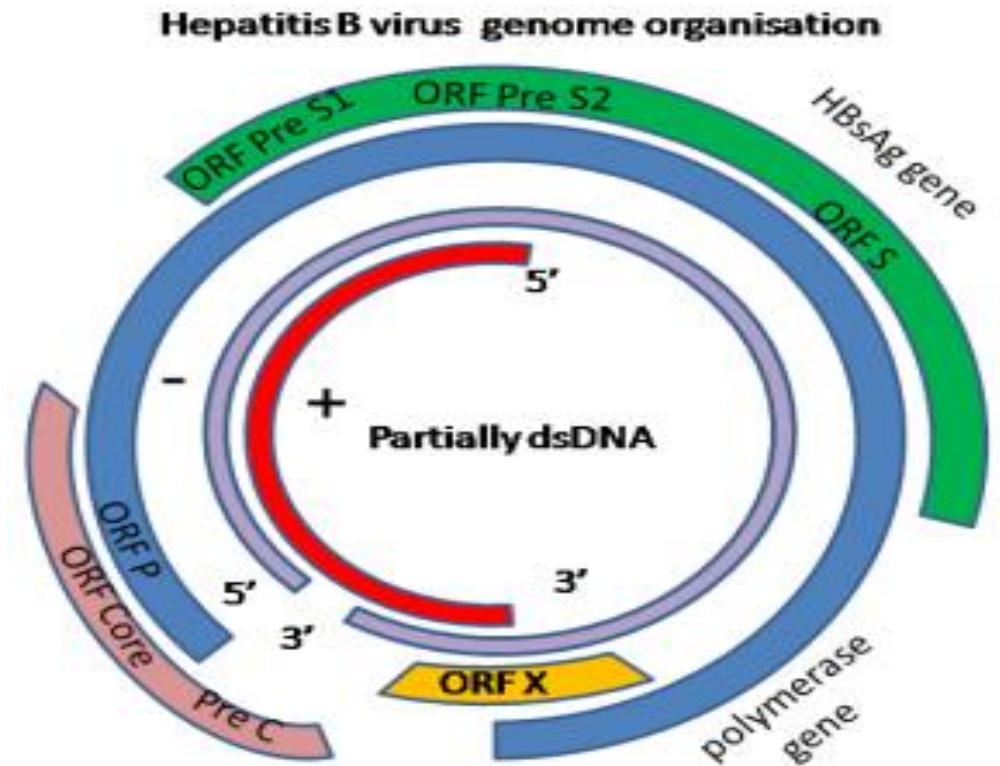


ORGANISATION GENOMIQUE VHB

- Le génome:

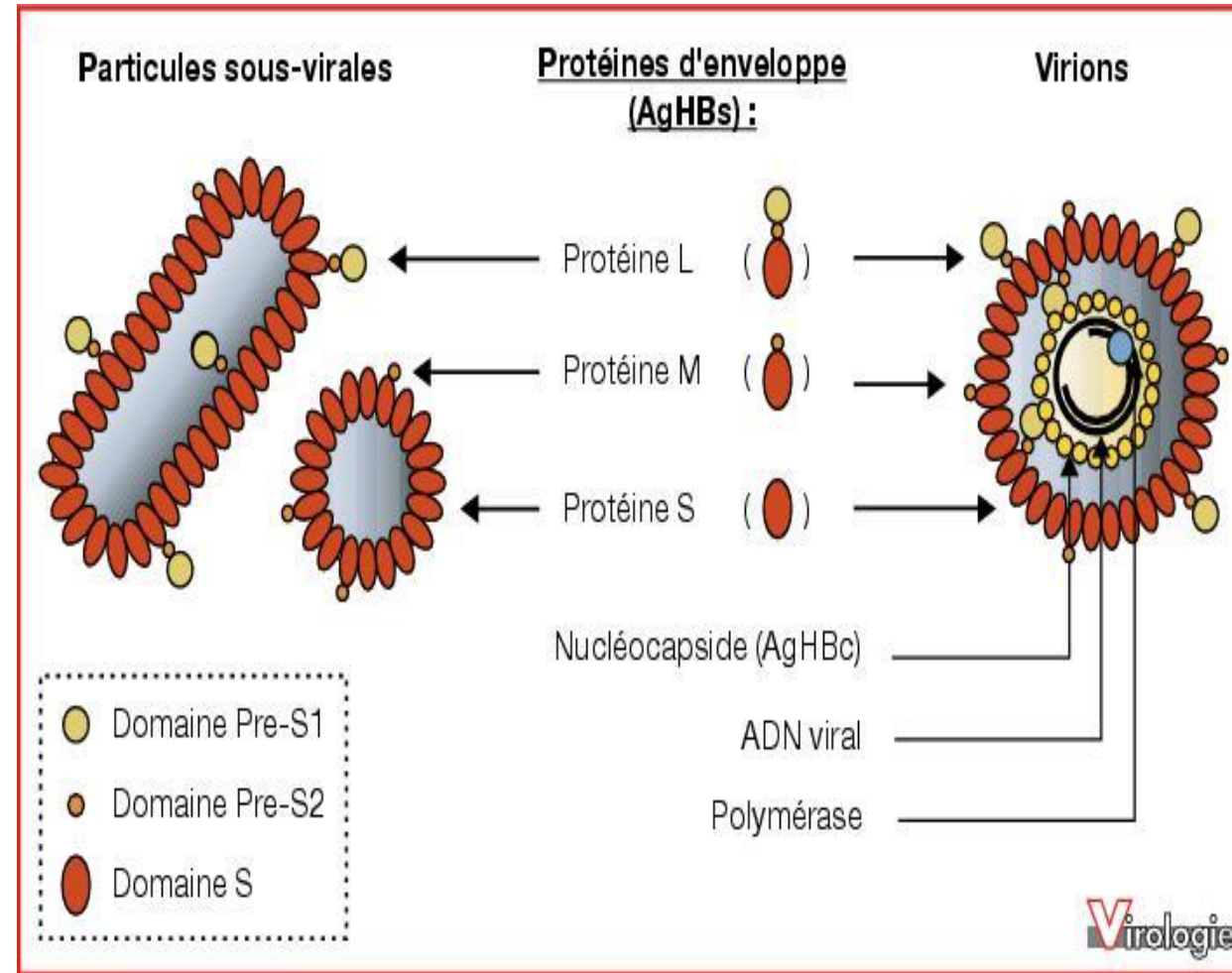
ADN circulaire partiellement bicaténaire codant pour 4 gènes :

- S : (région pré S1 , préS2 , S)
protéine d'enveloppe (Ag HBs)
- C : (région pré-C et C) protéine de
core (Ag HBc et Hbe)
- P : ADN polymérase
- X : Transactivateur



STRUCTURE VHB

- Le virion complet est constitué du génome entouré dans la capside elle même recouverte par une enveloppe (**particule de Dane**)
- Virus résistant dans le milieu extérieur et dans les produits contaminés inactivé par l'eau de javel ,
- Dans le sang du sujet infecté, à coté du virus complet (42 nm) circulent des particules constitués uniquement par l'enveloppe virale de forme sphérique ou tubulaire de 22 nm de diamètre non infectieuses,



The diagram illustrates the Hepatitis B virus (HBV) life cycle within a host cell. The process begins with the virus entering the cell via the NTCP (Nucleoside Transporter Core Protein). The viral genome is released and forms a rc DNA intermediate. This intermediate is converted to a PF-rc DNA intermediate, which then forms a cccDNA intermediate. The cccDNA is transcribed into preC mRNA, pg RNA, preS/S mRNA, and HBx mRNA. The pgRNA is translated and assembled into new virus particles. The preS/S mRNA is translated and assembled into new virus particles. The HBx mRNA is translated and assembled into new virus particles. The virus particles are then released from the cell via NTCP.

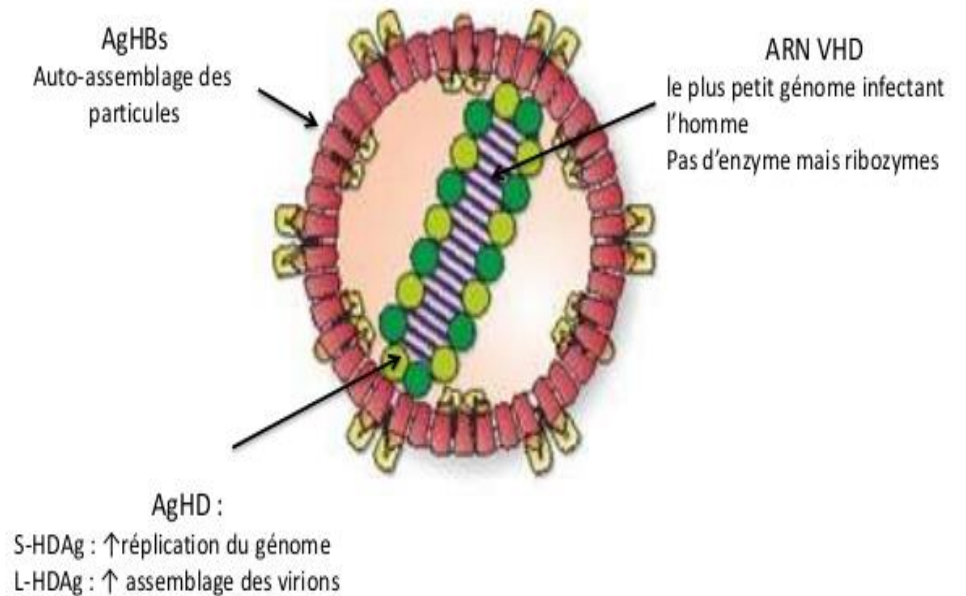
Non cultivable in vitro

HÉPATITE D

VIRUS D (VHD)

- Virus défectif qui ne se multiplie qu'en présence de l'HBV ,
- Plus petit virus chez l'homme
- Le génome est constitué d'un ARN monocaténaire circulaire codant pour 2 polyprotéines constituant l'Ag delta,
- Il utilise l'enveloppe de l'HBV nécessaire au pouvoir infectieux ; toutefois dans l'hépatocyte sa réplication est indépendante de celle de l'HBV,

Le virus Delta
Pas d'enzyme virale → pas d'agent anti-viral direct



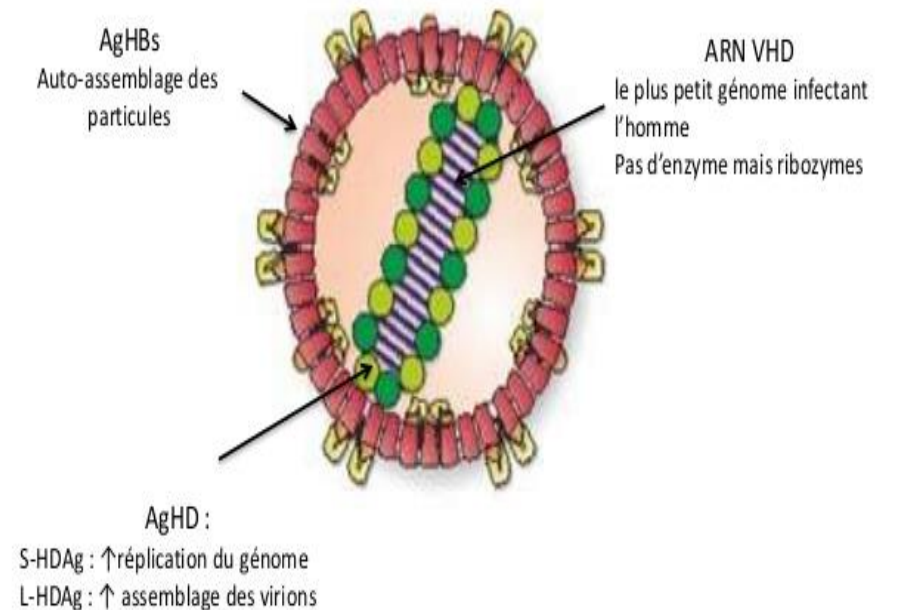
Virus VHD

02 situations peuvent être observées :

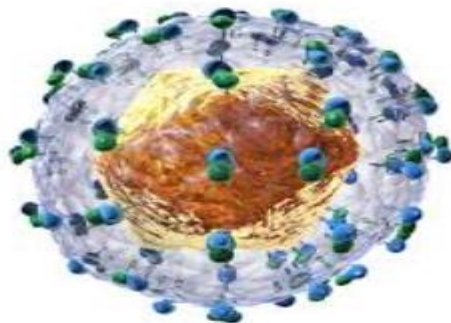
- La co-infection : la contamination par les virus HBV et HDV survient au même moment.
- La surinfection : la contamination par le HDV chez un patient déjà porteur du HBV.

Le virus Delta

Pas d'enzyme virale → pas d'agent anti-viral direct



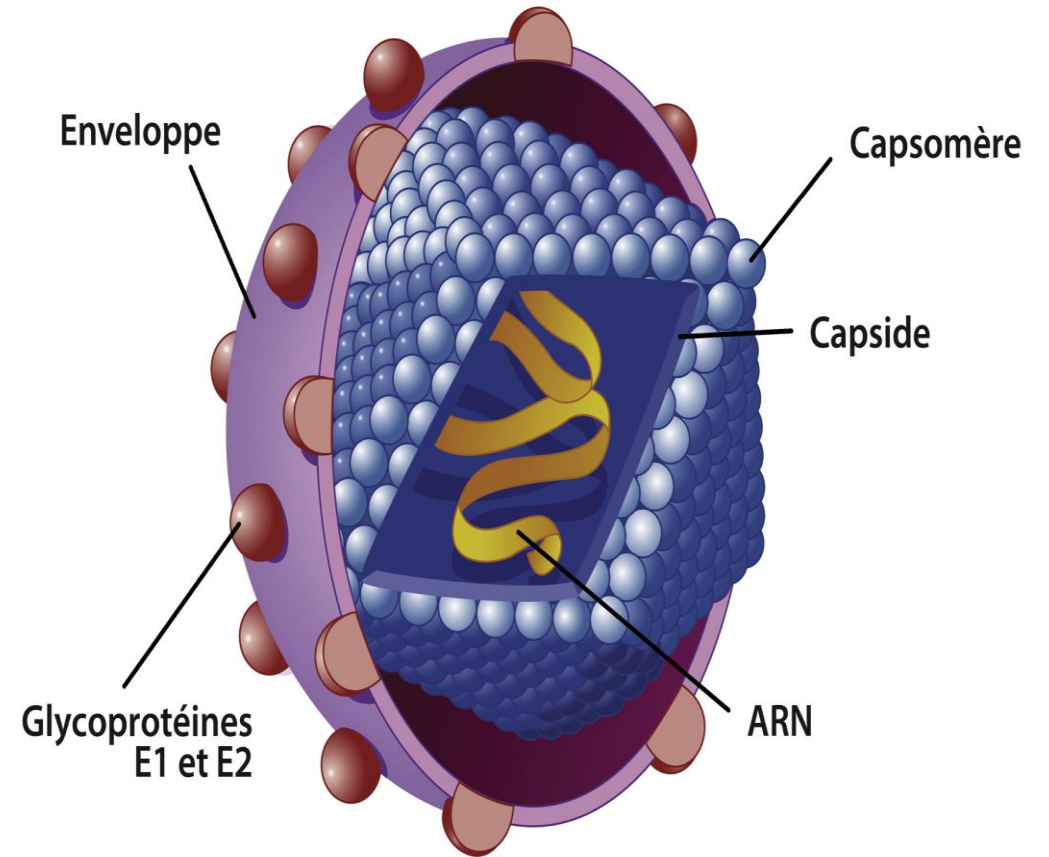
HÉPATITE C



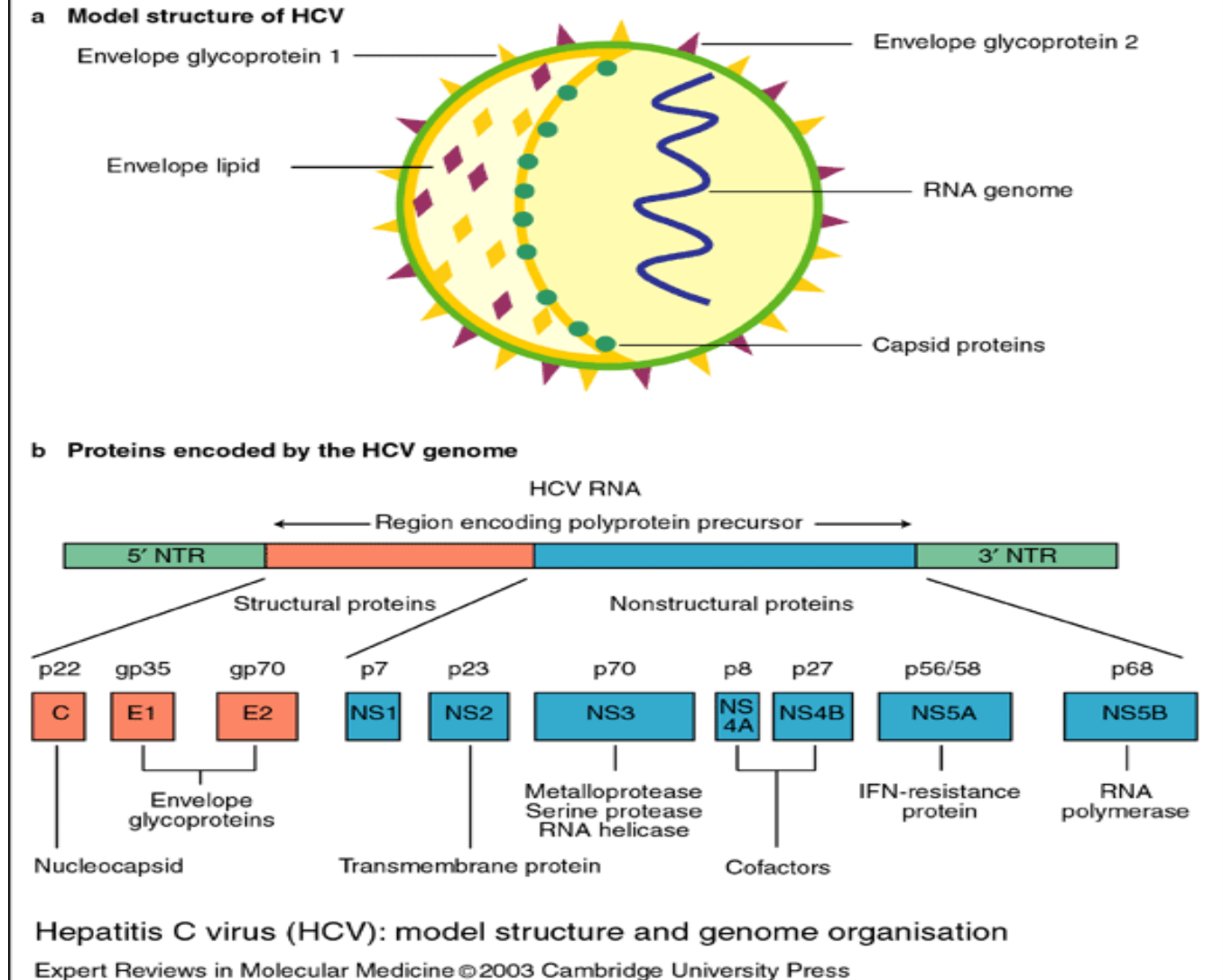
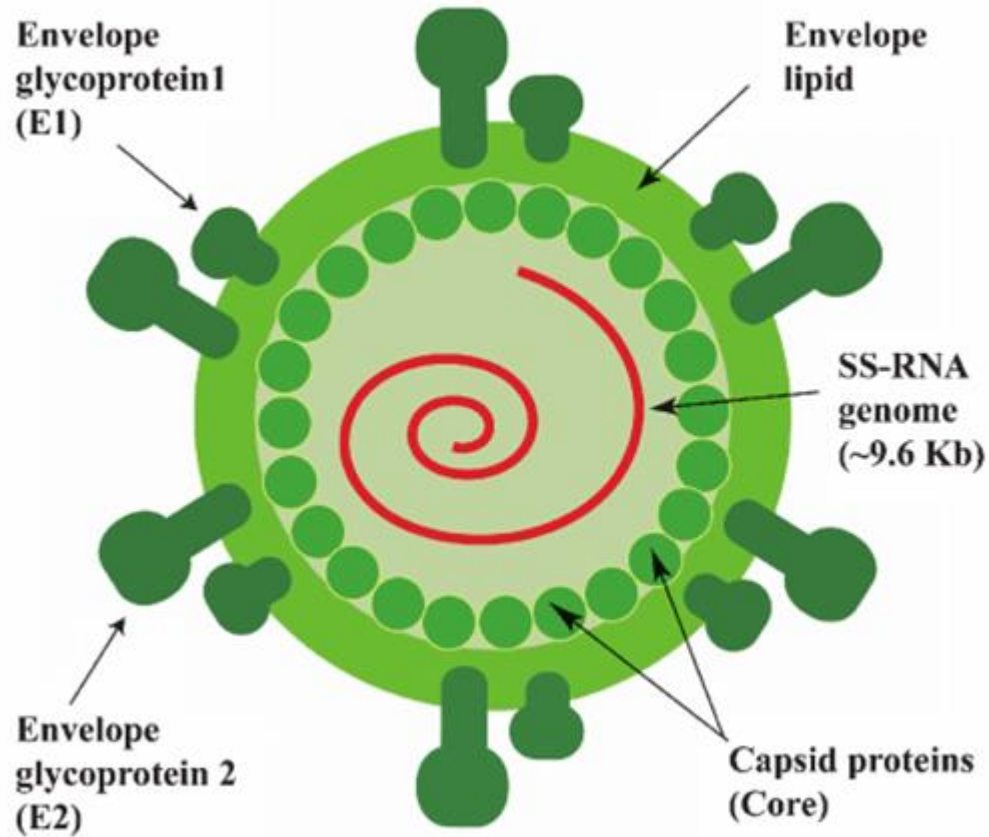
Hepatis C Virus (HCV)

VIRUS VHC

- Découvert en 1989 grâce aux techniques de géni-génétiques
- Famille des Flaviviridae , genre Hepacivirus
- Le génome est un ARN monocaténaire de polarité positive,
- Capside icosaédrique , présence d'une enveloppe
- Virus non cultivable in vitro,



VIRUS VHC



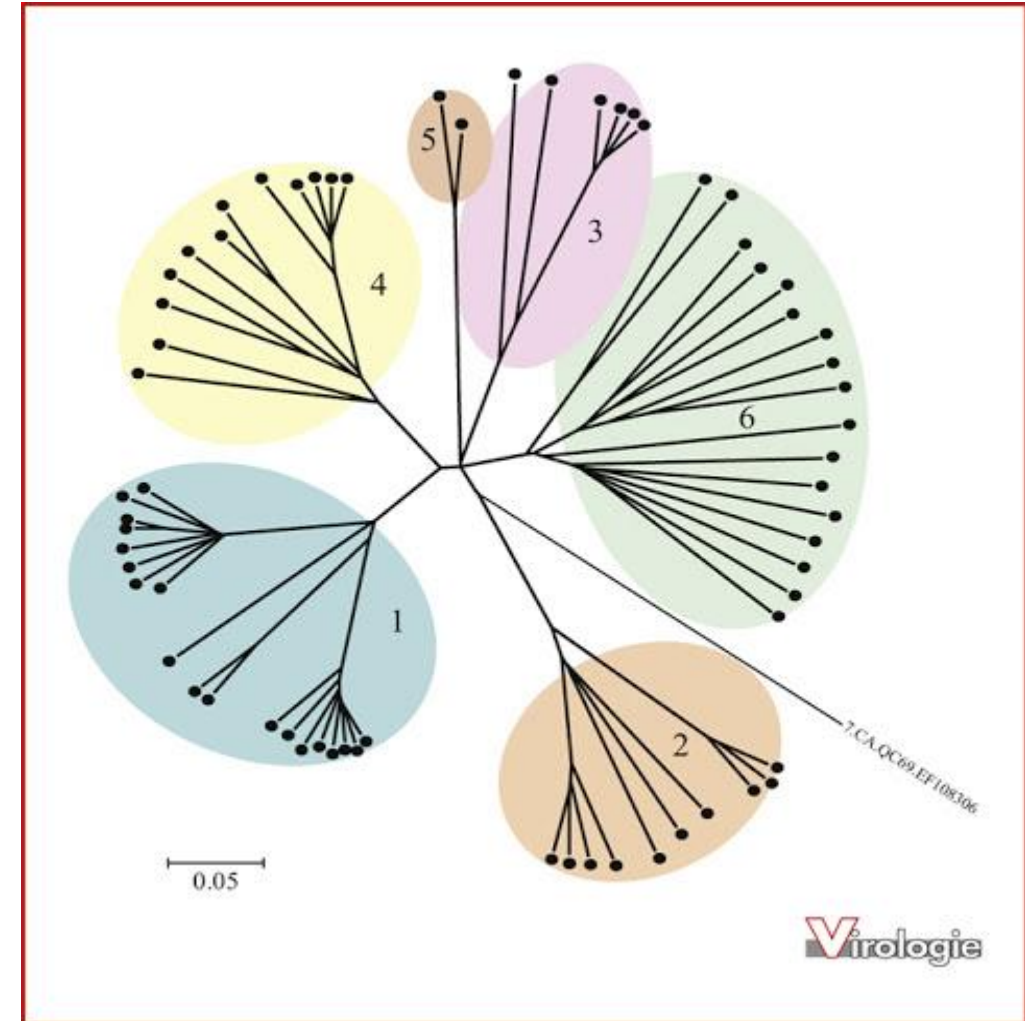
Variabilité du VHC

La variabilité génétique de virus d'HCV définit de nombreux génotypes dont 6 principaux, subdivisés en sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...) et,

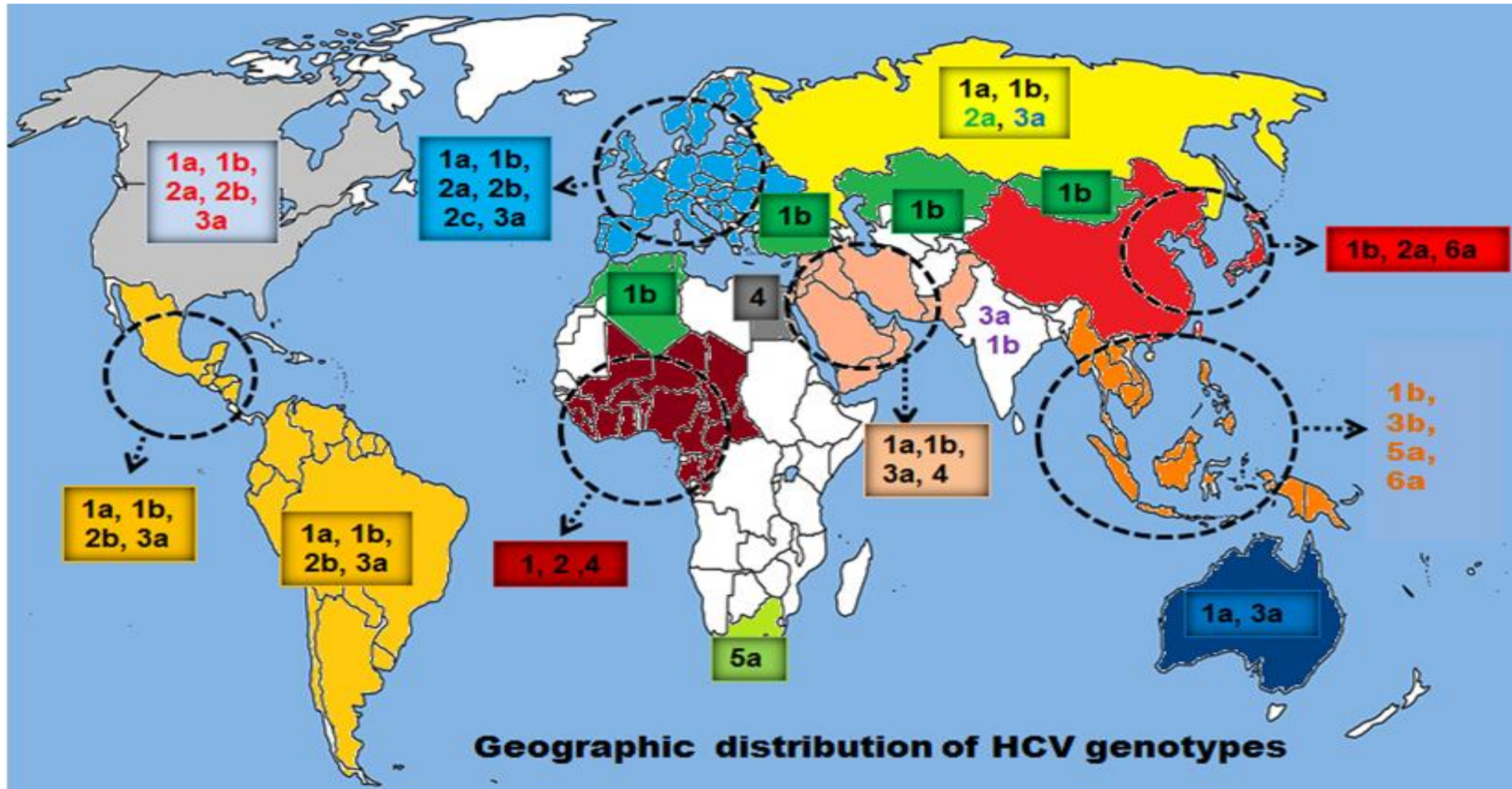
Chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variant d'un même sous-type définissant des quasi-espèces cela est du :

- L'accumulation des mutations sur le génome au cours de la réplication,
- Les pressions de sélection exercées en particulier par les réponses immunitaires de l'hôte.

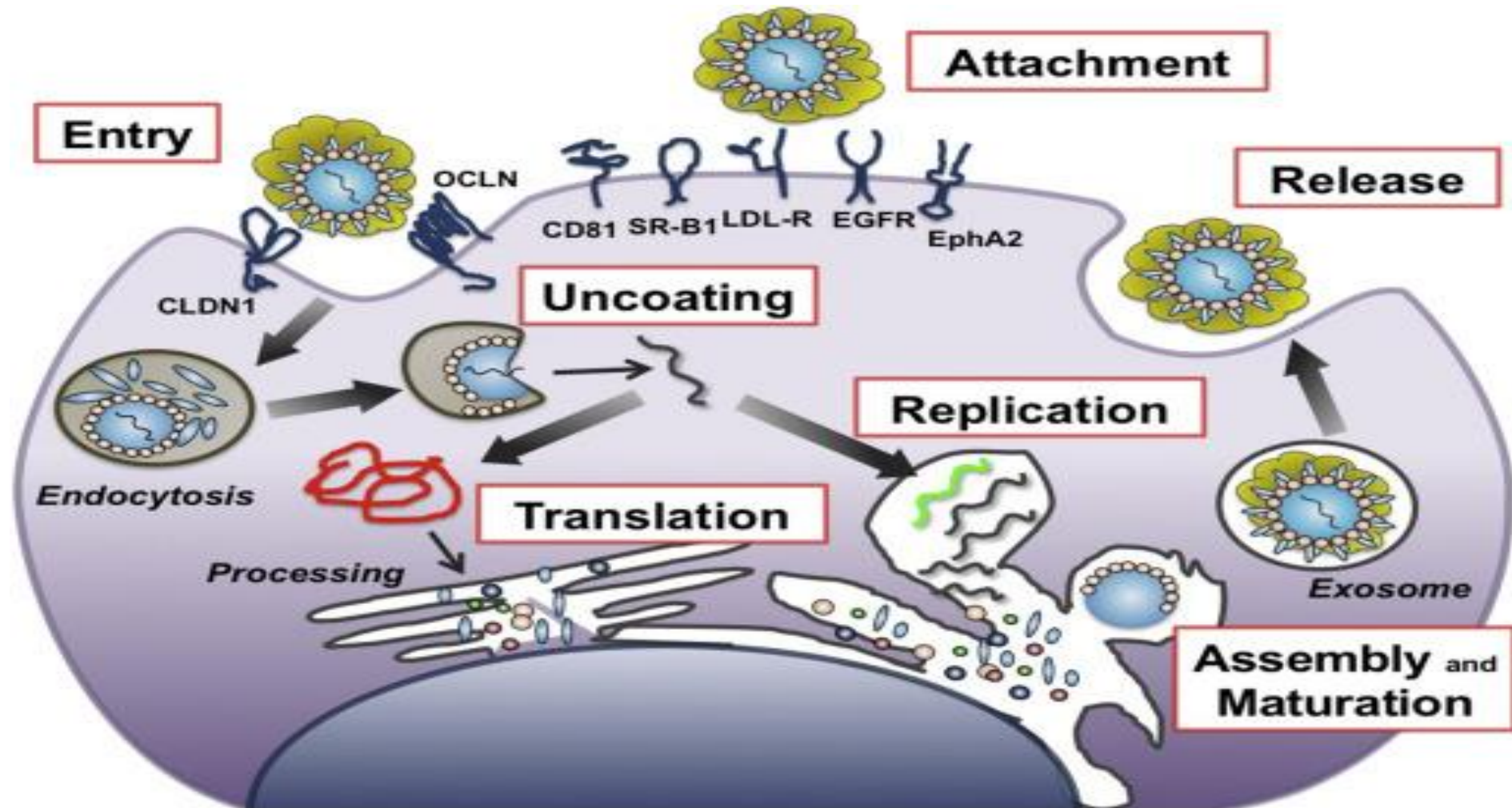
Ces différents sous-types ont une répartition géographique différente,



Repartition géographique des génotypes VHC



Cycle de réplication



HÉPATITE E

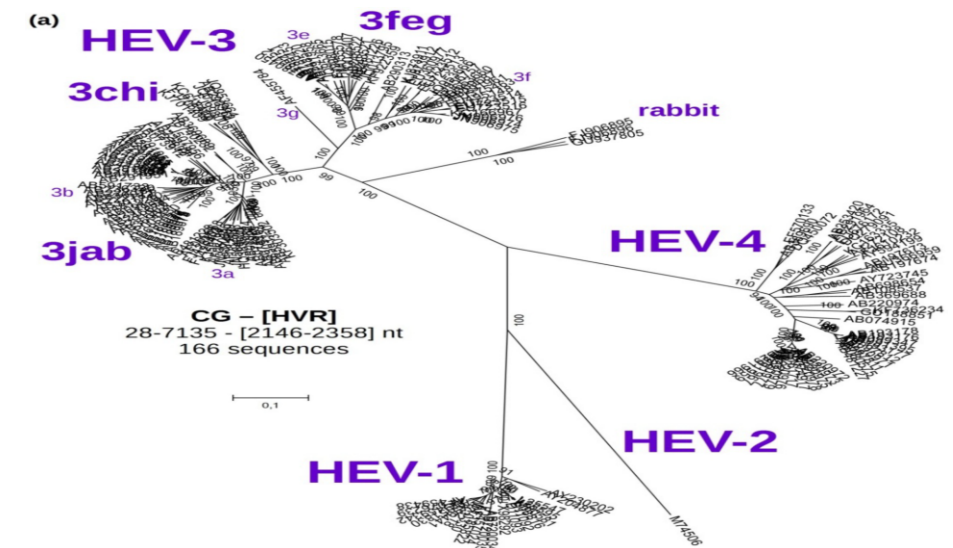
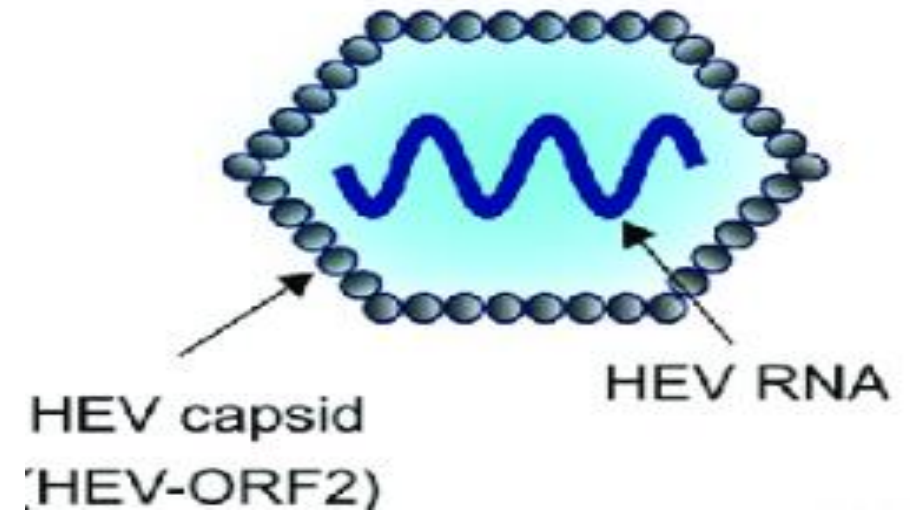
Virus VHE

Le virus de l'hépatite E (HEV) est le seul représentant du genre Hepevirus classe dans la nouvelle famille des Hepeviridae.

Petit virus d'environ 30 nm, non enveloppé à capsid icosaédrique.

ARN simple brin, non segmenté et de polarité positive.

Il existe ainsi 4 génotypes permettant une classification des souches affectant les mammifères.



Virus VHE

L'incubation moyenne est de 40 jours.

La présentation clinique de l'infection par le VHE est très variable :

- Formes asymptomatique,
- Forme aiguë ictérique,
- Forme fulminante.

Le taux de mortalité est très élevé (20 %) chez la femme enceinte pour des raisons encore inexpliquées.

Constamment résolutive,

Évolution vers la chronicité en cas d'immunodépression thérapeutique ou chez de sujets infectés par le VIH.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
HÉPATITES VIRALES

Diagnostic biologique HAV

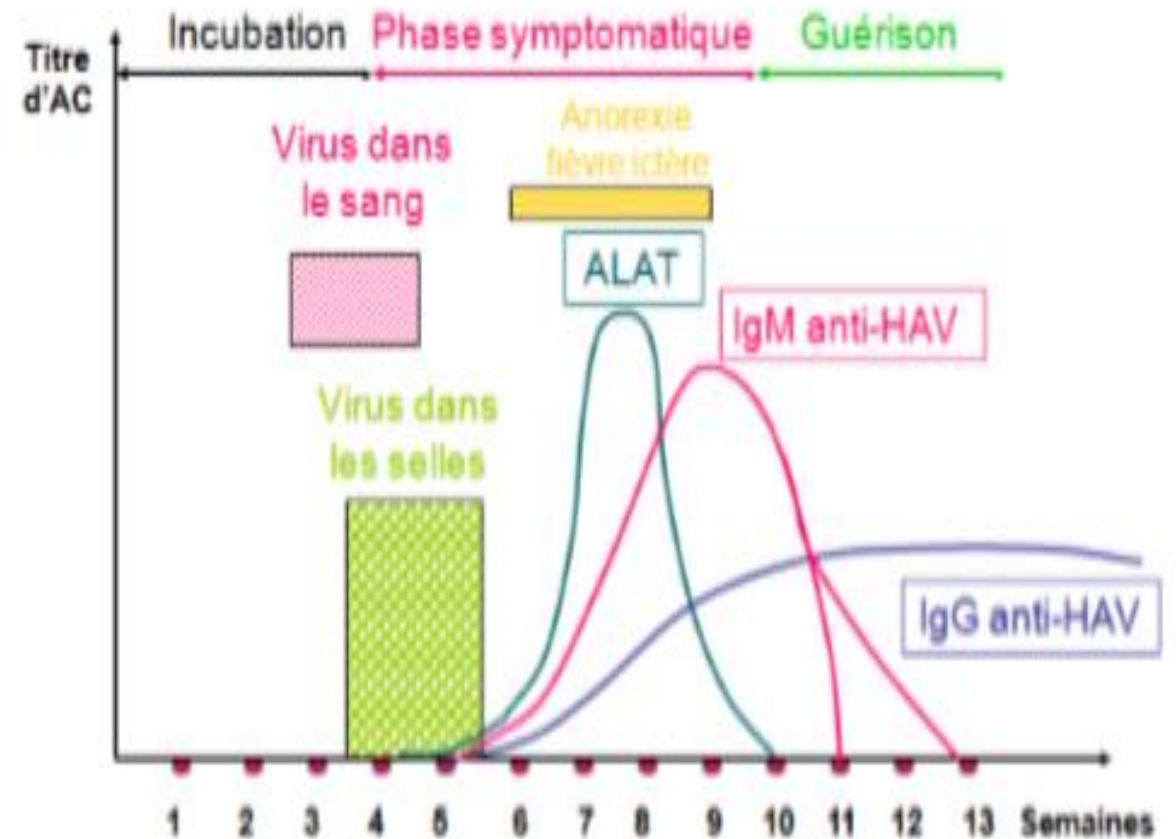
Hépatite A

IgM (IgM anti-HAV) est le meilleur moyen de diagnostiquer l'infection aiguë.

IgG anti-HAV : aucun intérêt pour le diagnostic de l'infection aiguë.

Intérêt : établir le statut immunitaire d'un sujet à risque en vue d'une vaccination :

La présence d'IgG indique que le sujet est protégé contre l'infection (car les IgG persistent toute la vie après la primo-infection)



Diagnostic biologique HEV

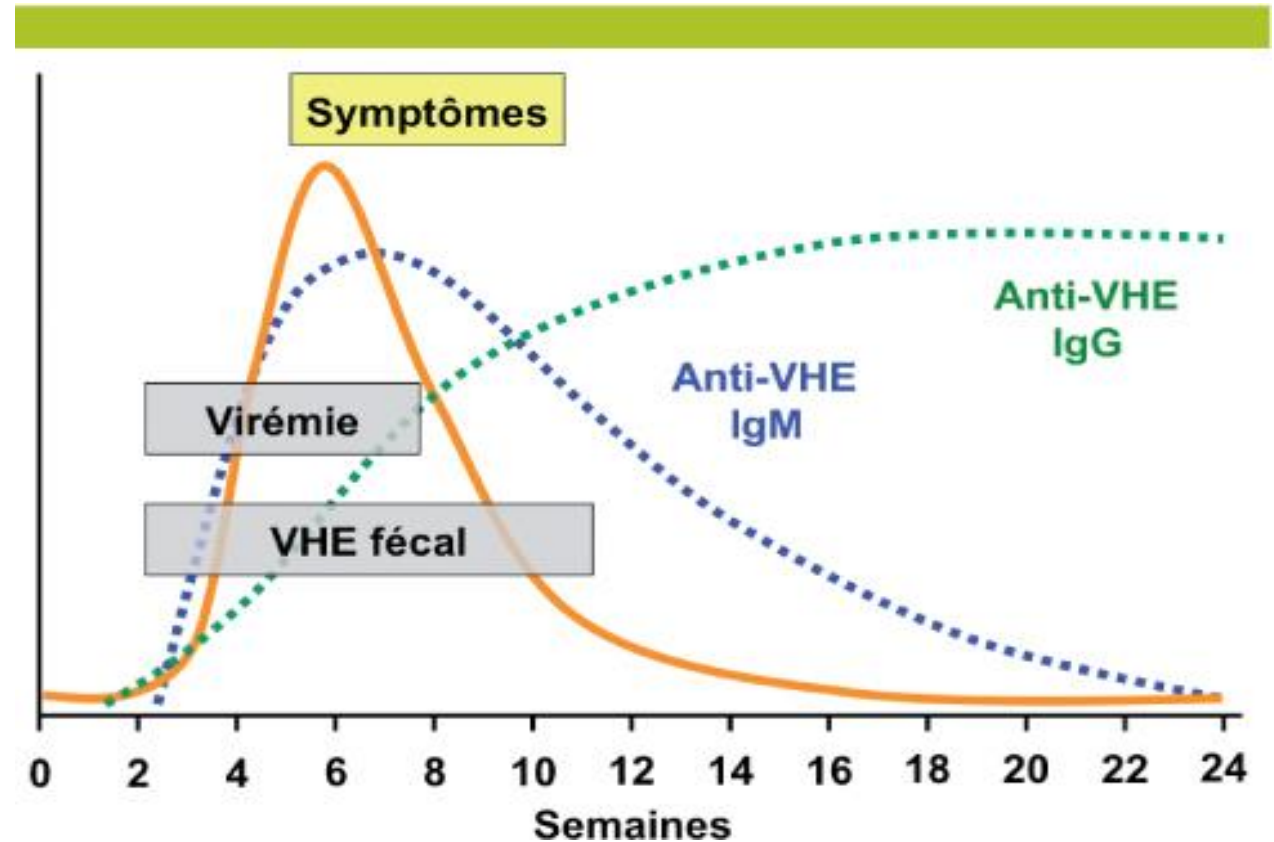
Hépatite E

Virus dans le sang en phase pré-ictérique, présent dans les selles au début de la phase ictérique puis disparaît rapidement

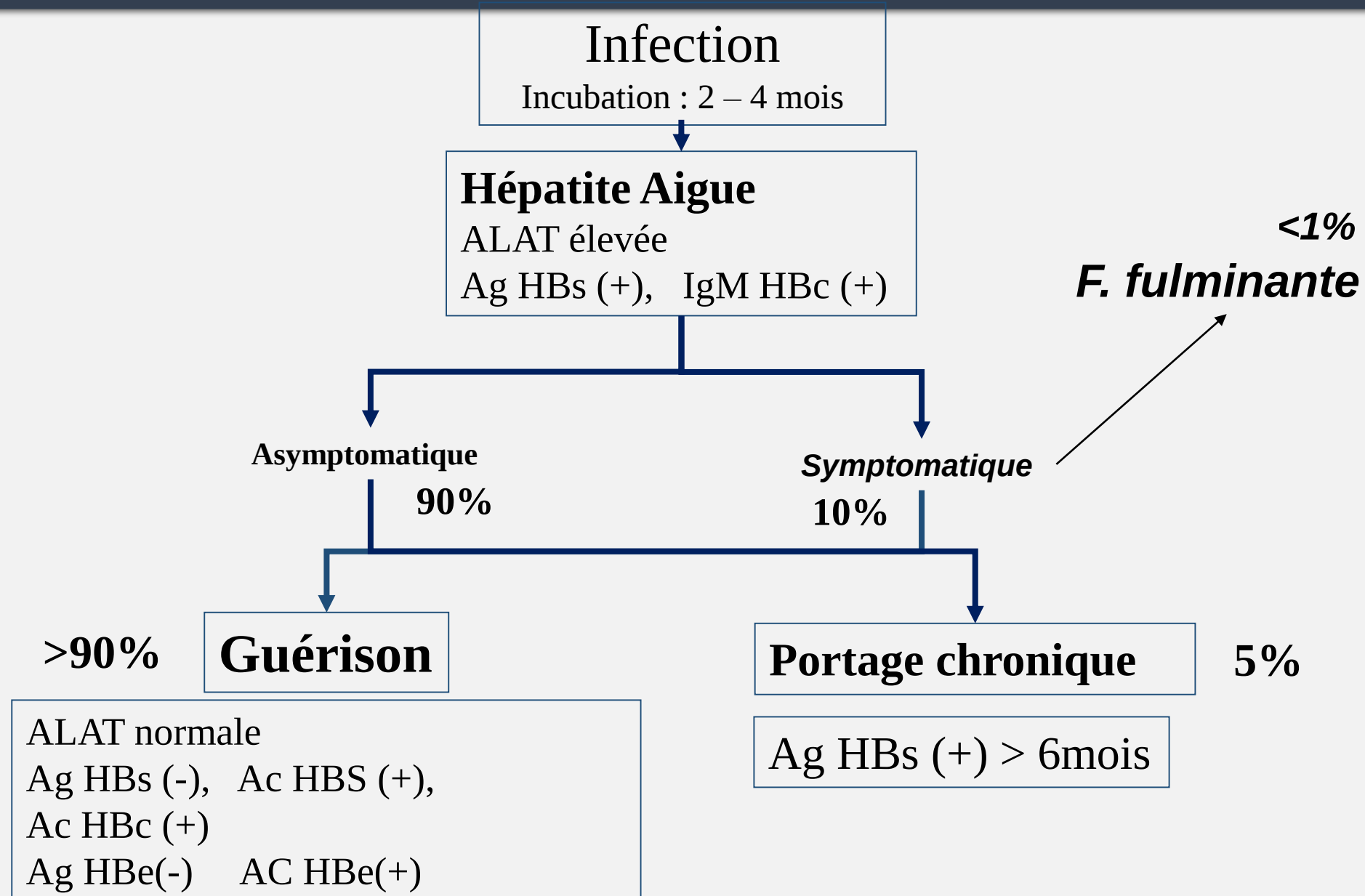
L'apparition des Acs est contemporaine des manifestations cliniques ,

Les diagnostic est sérologique,

Mise en évidence d'IGM spécifiques, les IGG persistent à vie



Histoire naturelle hépatite VHB



Marqueurs sérologiques infection HBV

Marqueurs sérologiques de l'infection virale (ELISA) :

- ☐ Ag HBs, Ac anti-HBs,
- ☐ Ag HBe, Ac anti-HBe,
- ☐ IgG antiHBc, IgM anti-HBc,

- **Antigène HBs** : D'apparition très précoce (01 à 03 mois après contact, 02 à 06 semaine avant la clinique), sa persistance au delà de 06 mois signe l'hépatite chronique.
- **Anticorps anti-HBs** : apparaissent après élimination virale (signe de guérison) ou après vaccination
- **Anticorps anti-HBc (IgM et Ig G)** : La présence d'IgM anti-HBc signe l'infection aigue

Marqueurs sérologiques infection HBV

➤ Système Antigène HBe/anticorps anti-HBe :

- ✓ Ag HBe : témoin de réplication
- ✓ Ac anti-HBe :

L'apparition d'anticorps s'accompagne d'une disparition des marqueurs de réplication (ADN viral, antigène HBe, antigène HBs) sauf dans les cas des mutants Ag HBe négatifs (mutants pré-C).

Marqueurs moléculaires infection HBV

➤ **ADN viral** : technique d'hybridation moléculaire ou par PCR(plus sensible)

Témoin de réplication.

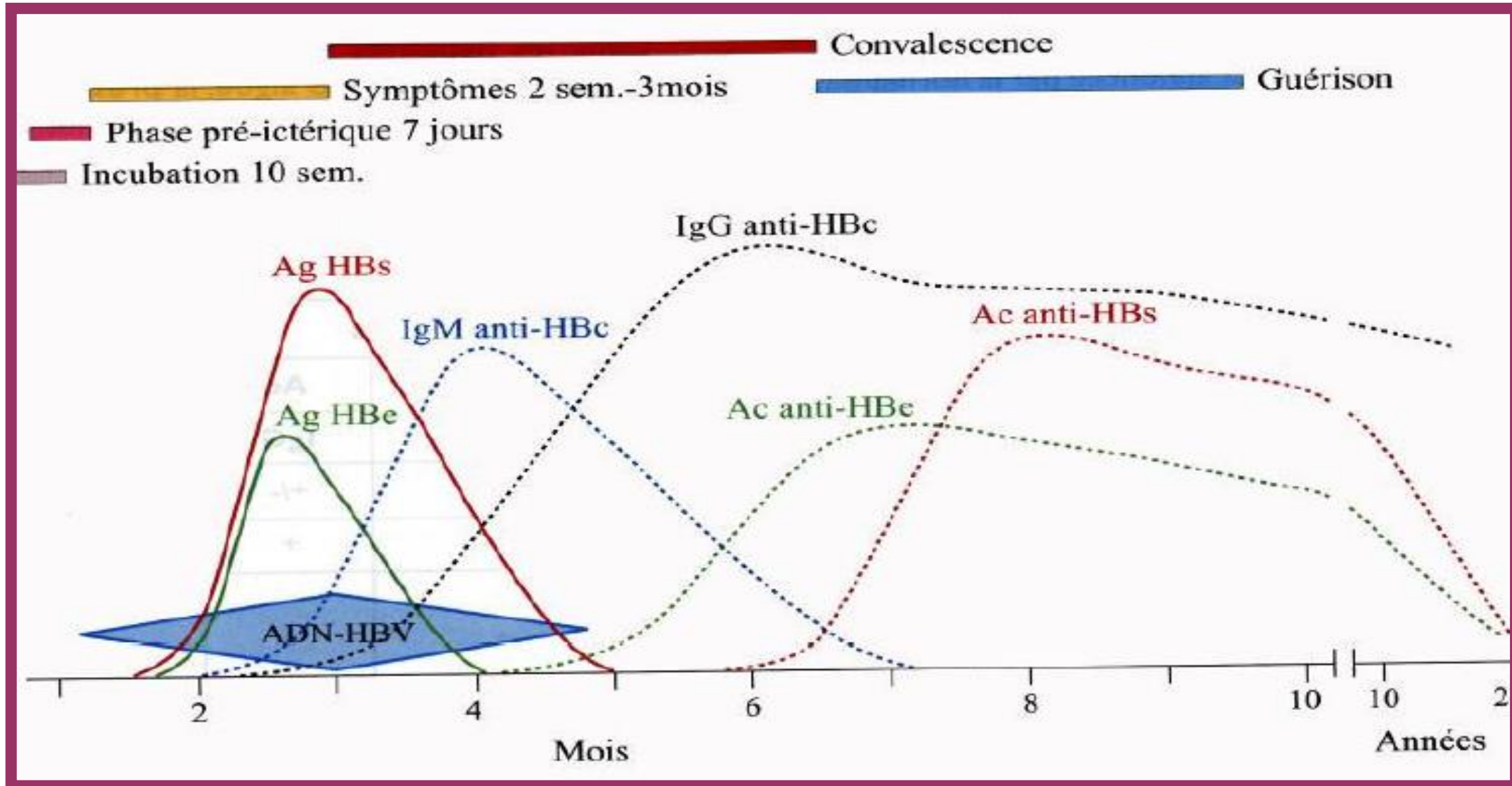
Lors des hépatites chroniques la quantification de l'ADN viral par biologie moléculaire (charge virale)

02 intérêts :

- Evaluer l'efficacité des traitements antiviraux : suivi thérapeutique.
- Marqueur nécessaire pour différencier les hépatites actives (charge virale significative) des porteurs inactifs.

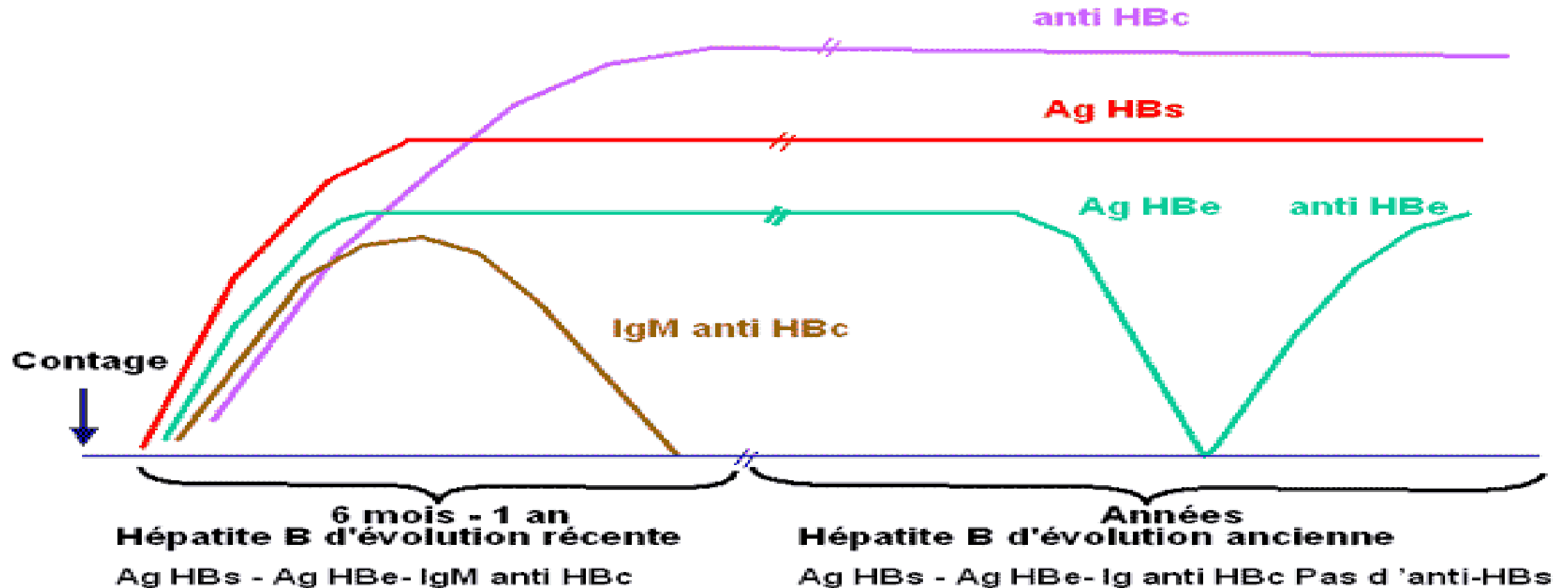
Cinétique des Marqueurs biologiques

Hépatite Aigue d'évolution favorable



Cinétique des Marqueurs biologiques

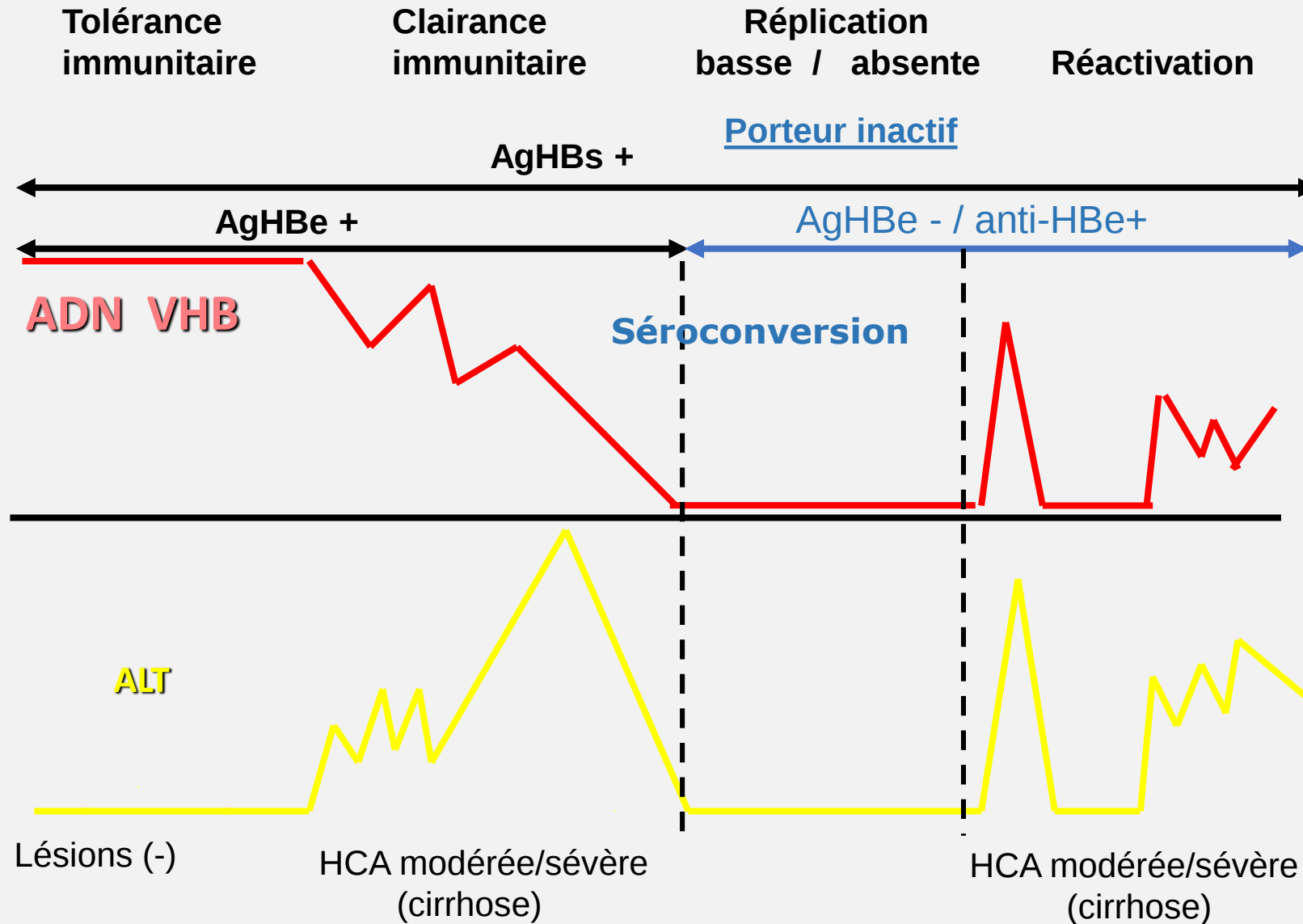
Hépatite Aigue évoluant vers la chronicité



Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques
après une hépatite aigüe évoluant vers la chronicité

Cinétique des Marqueurs biologiques

Hépatite Chronique



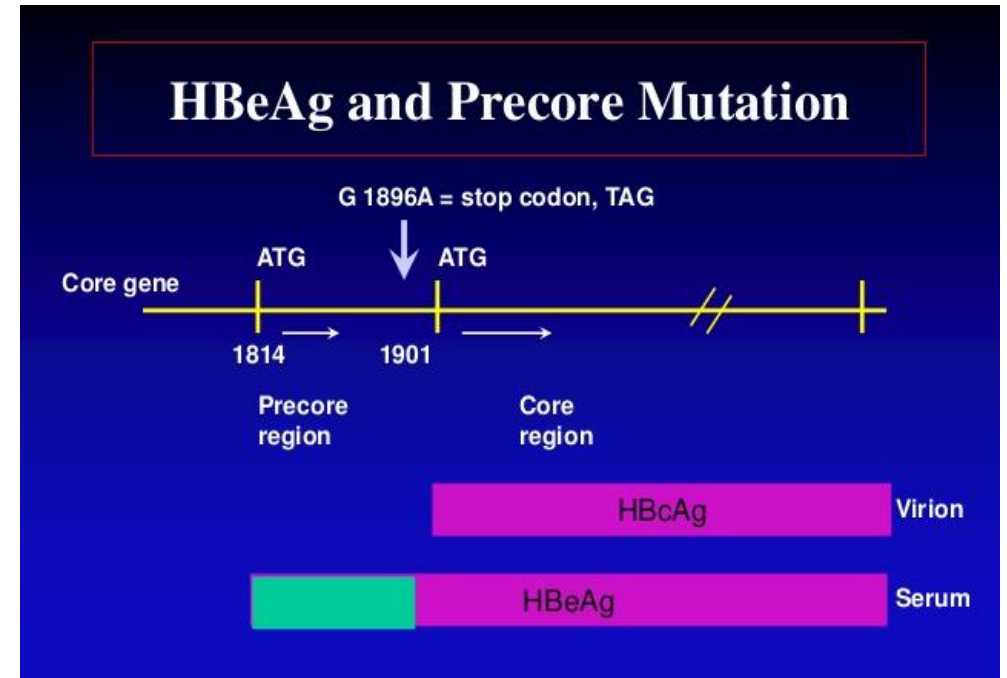
Situations infection HBV

	Ag HBs	Ac anti-HBs	Ag HBe	Ac anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	ADN
Hépatite aiguë	+	-	+	-	- ou +	+	+
Hépatite guérie	-	+	-	+	+	-	-
Hépatite chronique : • Porteur inactif • Mutant pré-C	+	-	-	+	+	-	-
	+	-	-	+	+	-	+
Réactivation (Hépatite chronique active)	+	-	+	-	+	-	+

Situations particulière Hépatite B

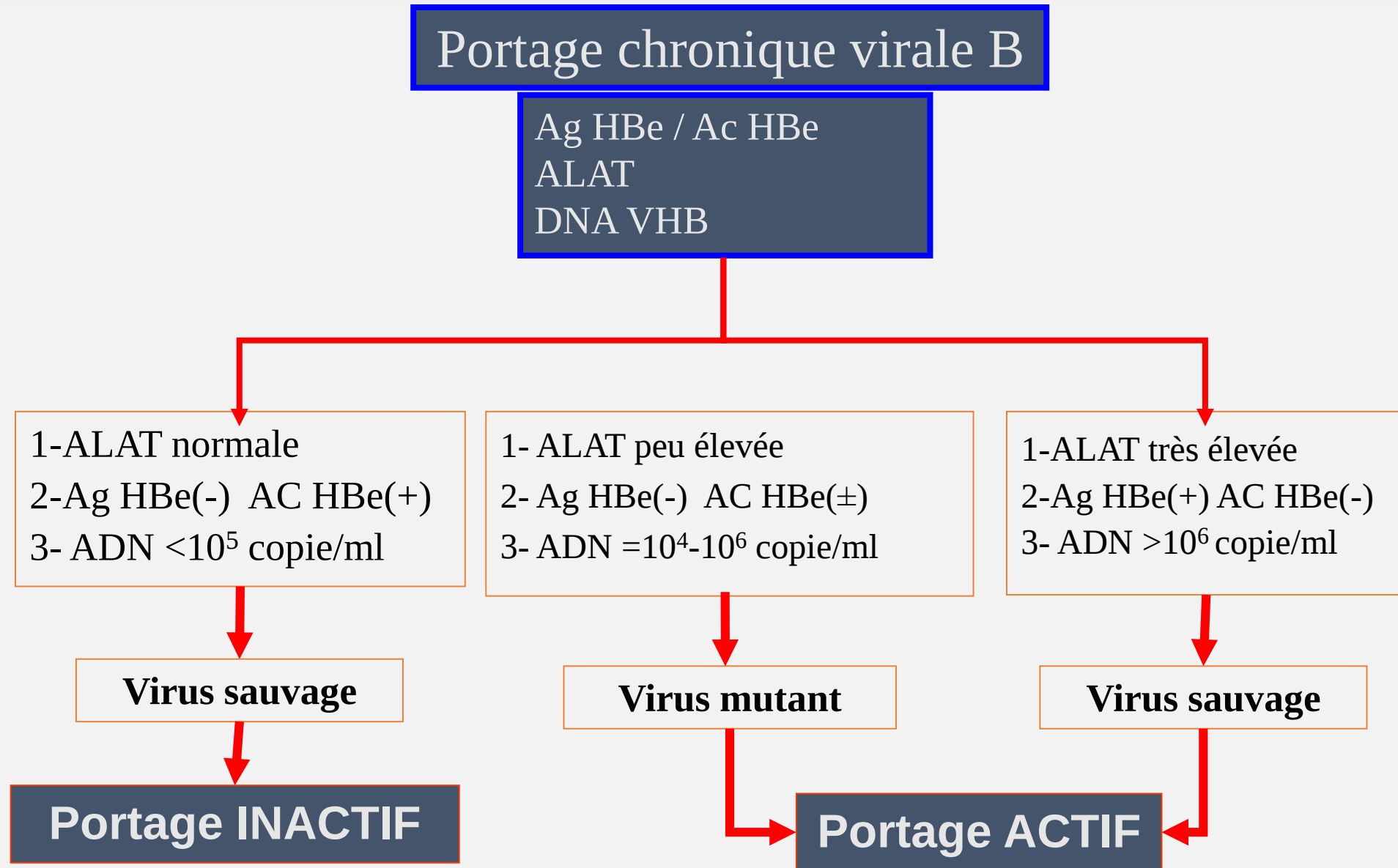
Mutants pré-core « pré C » ?

- Absence de production Ag HBe : **Ag HBe (-)**.
- Diagnostic différentiel avec virus sauvage inactif.
- Maladie fluctuante, Activité à bas bruit :
 - Cytolyse modérée et fluctuante
 - Virémie faible (10^4 - 10^6 copie/ml).



Cinétique des Marqueurs biologiques

Hépatite Chronique B

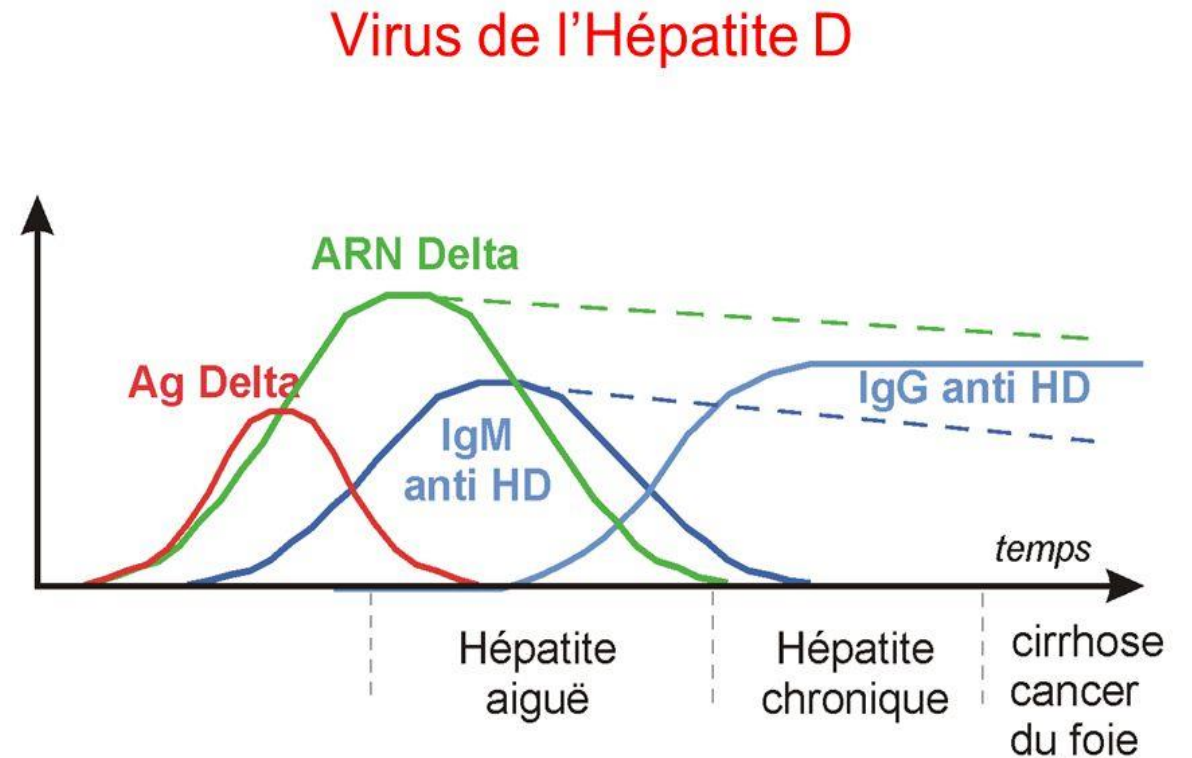


Diagnostic biologique infection HDV

Le diagnostic virologique repose sur :

- La détection de l'Ag HD,
- La détection des Ac anti-HD
- La détection du génome viral.

IgG anti-HD et IgM antiHD sont simultanément détectés dans les hépatites delta chroniques.

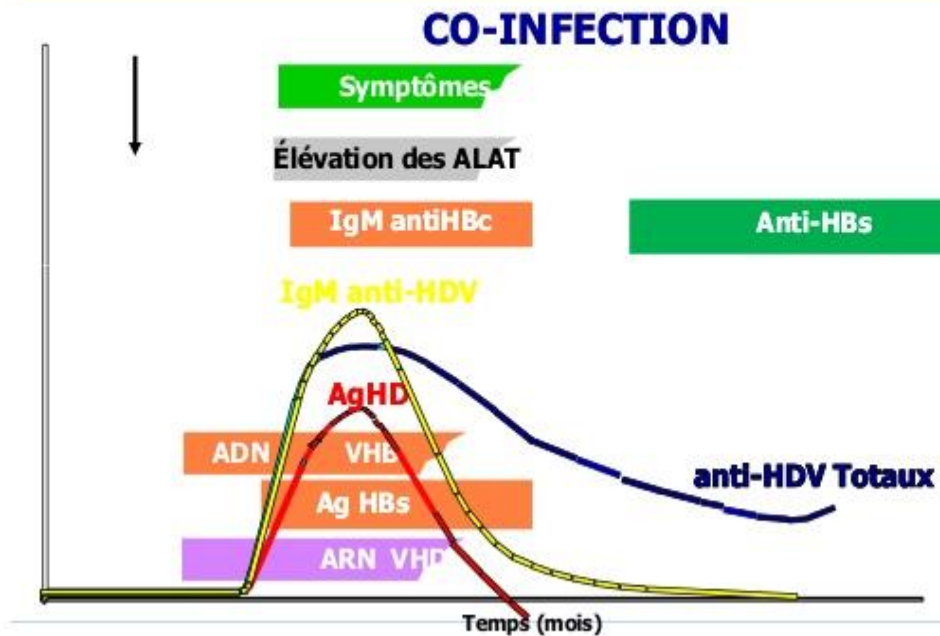


Diagnostic biologique VHD

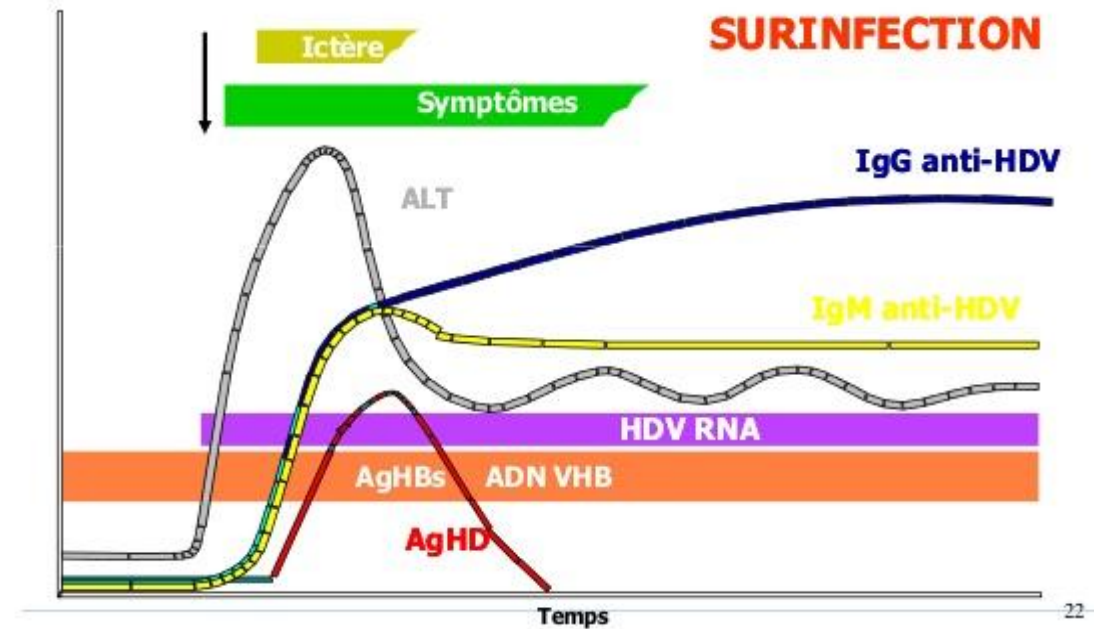
- La mise en évidence du génome delta traduit une infection active avec virémie,
- L'antigène delta peut être détecté dans le sang d'une manière fugace,
- Le diagnostic d'une co-infection HBV- HDV ou d'une surinfection HDV se traduit par une séro-conversion à IGG anti HDV
- Au cours de la surinfection le HDV induit fréquemment une diminution de l'Ag HBs qui peut se négativer transitoirement dans 10% des cas

Diagnostic biologique infection HDV

MARQUEURS SÉROLOGIQUES (1)

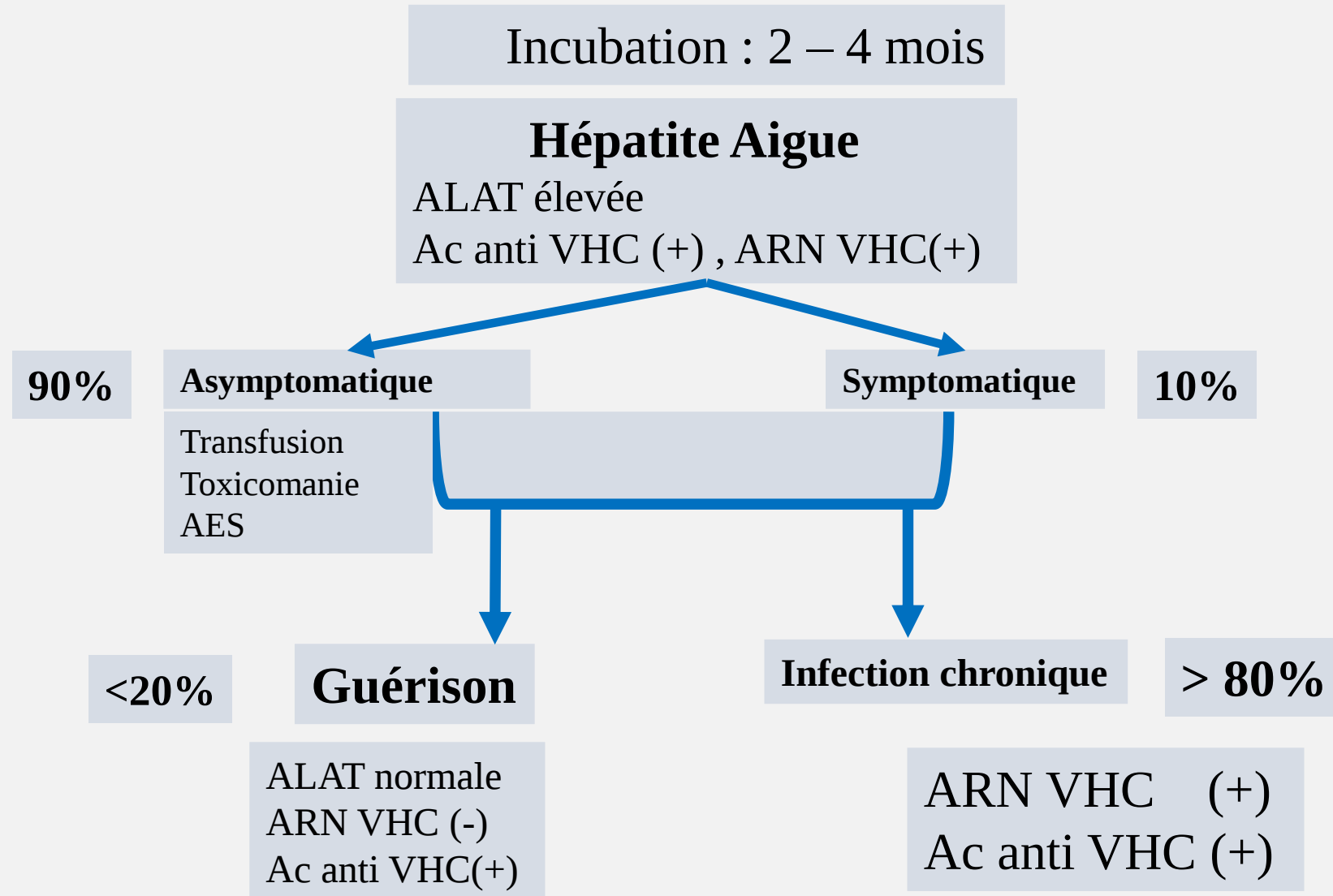


MARQUEURS SÉROLOGIQUES (2)



HÉPATITE C

Histoire naturelle infection HCV



Diagnostic biologique hépatite C (VHC)

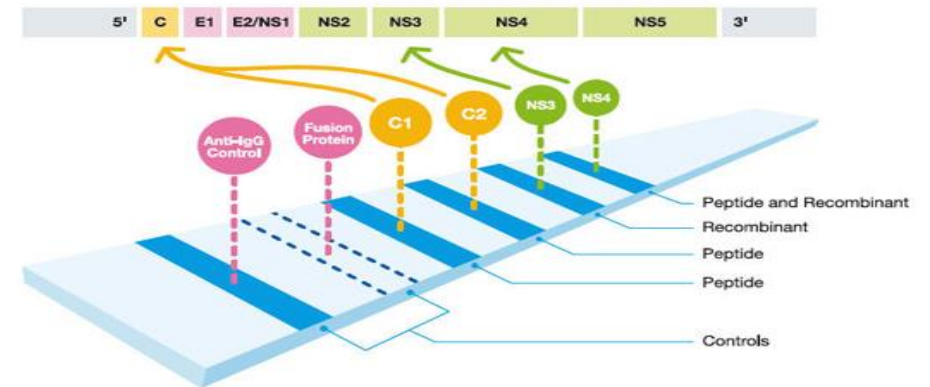
Diagnostic indirect

Les anticorps anti-HCV

- **Tests de dépistage :** (ELISA)
Spécificité / sensibilité : 99 % / 98 %

Un Dépistage Positif doit être confirmé sur un second prélèvement par un second test différent du premier

- **Tests de validation:** (Immunoblotting)
 - ELISA positive ou résultats douteux
 - Meilleure spécificité que les tests ELISA.



Diagnostic biologique infection à VHC

Diagnostic direct

Détection et quantification de l'antigène de capside du HCV

- Réduit la fenêtre sérologique en moyenne de 05 semaines.
- Suivre l'évolution de la réponse thérapeutique

Biologie moléculaire :

Test de dépistage de l'ARN

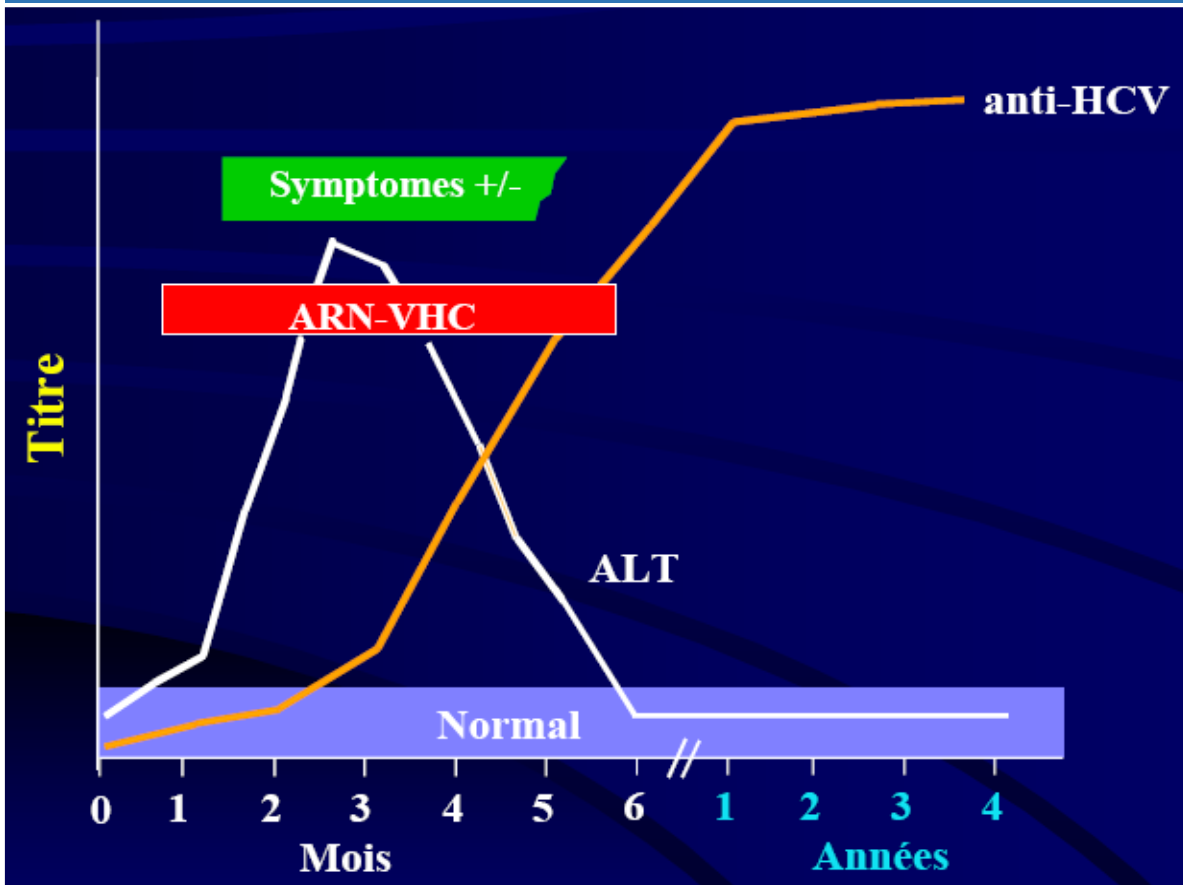
Test de quantification de l'ARN (charge virale)

Génotype : Intérêt Thérapeutique.

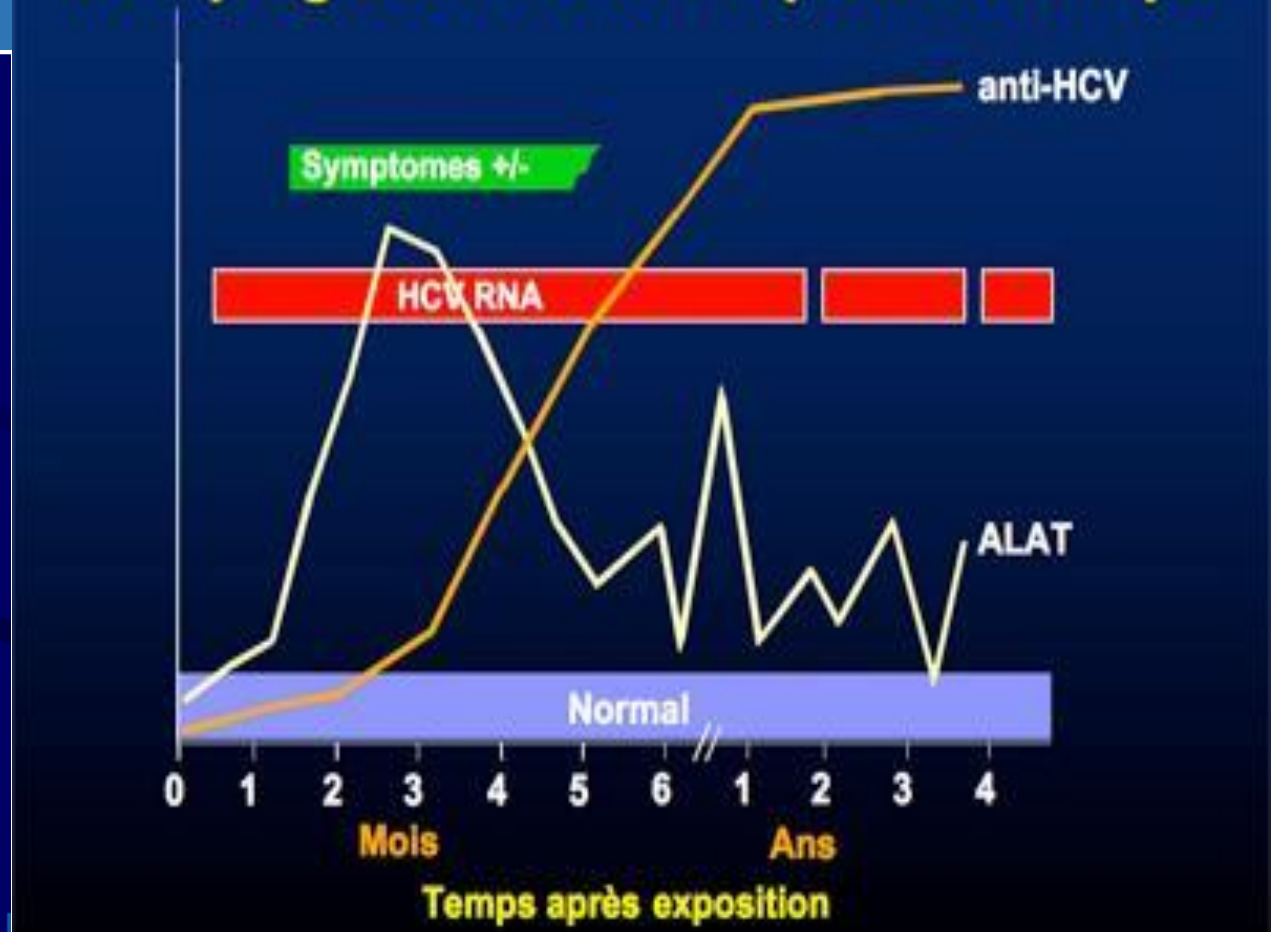


Cinétique des marqueurs biologiques hépatite C

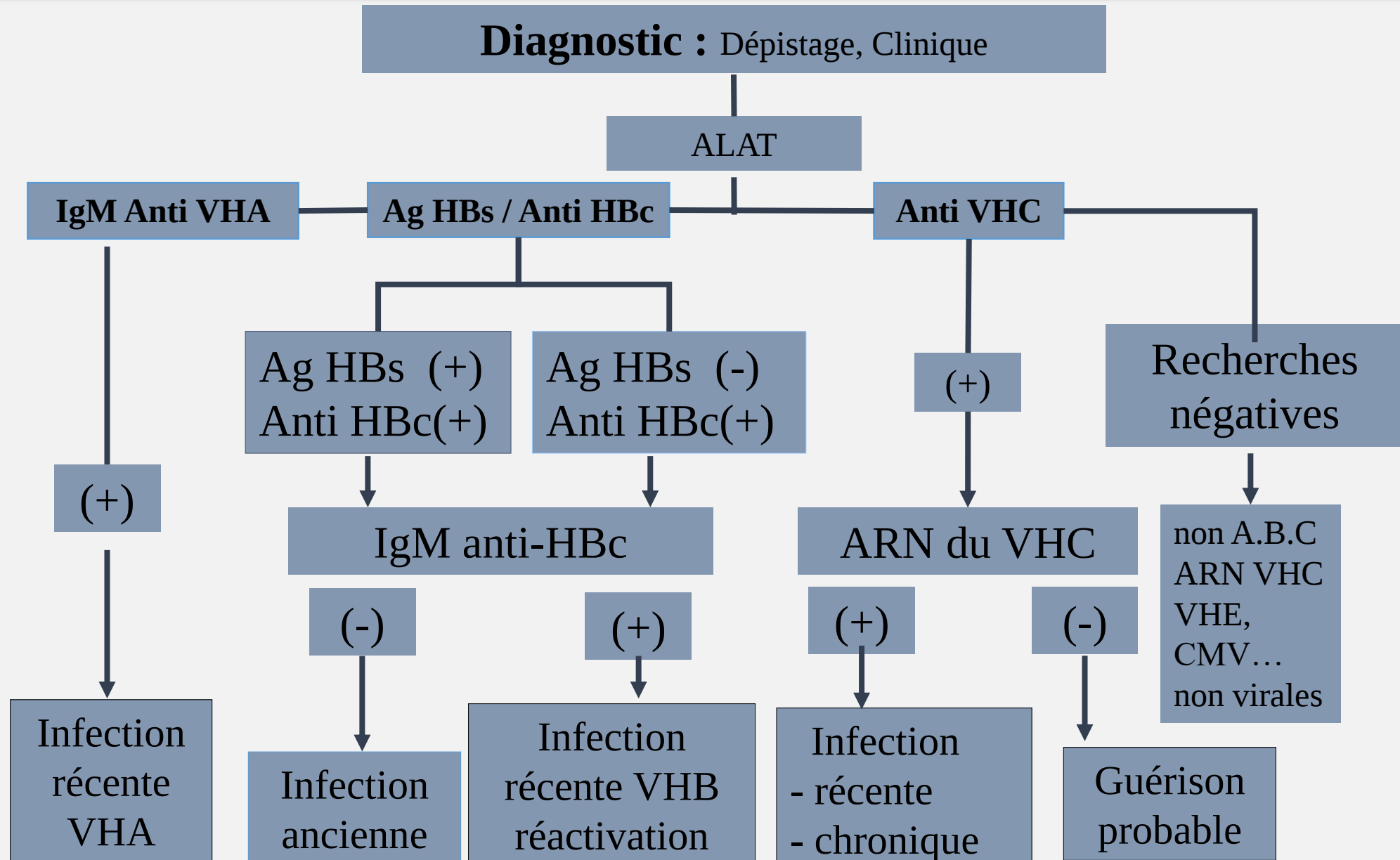
Cinétique des Marqueurs biologiques Hépatite Aigue



Evolution sérologique d'une hépatite aigue C avec progression vers l'hépatite chronique



Diagnostic des hépatites



Diagnostic des hépatites

DIAGNOSTIC DES HEPATITES

HAV : IgM HAV

HEV : IgG, IgM HEV , PCR sur sérum et selles

HCV : Diagnostic : Sérologie (Ac totaux) puis ARN qualitatif

Traitement : Génotype HCV, ARN quantitative

HBV : Diagnostic : Ag HBs, Ac totaux Hbc, IgM HBc, Ac Hbs, ADN quantitatif

Traitement : ADN quantitatif, Ag HBs, AgHBe, Ac HBe

HDV : Diagnostic : Sérologie (Ac totaux) puis ARN quantitatif

Traitement : ARN quantitatif

Prévention

Vaccination

- ❑ La vaccination **contre le virus de l'hépatite B:**
 - Obligatoire pour tout nouveau-né en Algérie dans le cadre du PEV.
 - Indiqué chez les sujets à risque
- ❑ Vaccin monovalent dirigé **contre le virus de l'hépatite A.**
- ❑ Aucun vaccin protecteur contre l'HCV
- ❑ hépatite D: prévention de l'infection par le HBV.
- ❑ HEV: pas de vaccin disponible.



Prévention

Mesures préventives générales

- Le contrôle des eaux de boisson,
- L'amélioration du traitement des eaux usées
- La consommation d'aliments cuits.
- Amélioration des conditions sanitaires.
- Éviction des dons de sang contenant des anticorps anti-HCV et/ou l'ARN anti HCV ;



Prévention

Mesures préventives générales

- Utilisation de matériel à usage unique
- Respect des règles élémentaires d'hygiène et de sécurité lors de toute procédure médico-chirurgicale invasive mais aussi dans la vie courante (tatouage, acupuncture)
- Mesures universelles visant à prévenir les infections sexuellement transmissibles et les expositions au sang contaminé



Prévention

Traitement curatif

Hépatite B:

- Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques : lamivudine ; adéfovir ; ténofovir, entécavir.
- L'interféron alpha.



Hépatite C:

- Interféron alpha pégylé.
- Ribavirine.
- Nouvelles molécules (bocéprevir, télaprevir).

