

Le virus de l'hépatite B - VHB ou HBV ***famille des Hepadnaviridae -*** ***genre Orthohepadnavirus***

- *Découvert en 1965*
- *ds-DNA partiel de 3.2 kb*
- *40-42 nm, enveloppé, nucléocapside icosaédrique de 27 nm*
- *6 génotypes (A-F) avec 8% différence aa*
- ***1 sérotype : déterminant commun « a » (Ac. neutralisant)***
- *Sous-types principaux : adw, adr, ayw et ayr*
- *Lignées cellulaires transfectées productrices*
- *Modèle chimpanzé*
- ***Vaccin recombinant sous-unitaire***

Epidémiologie du VHB

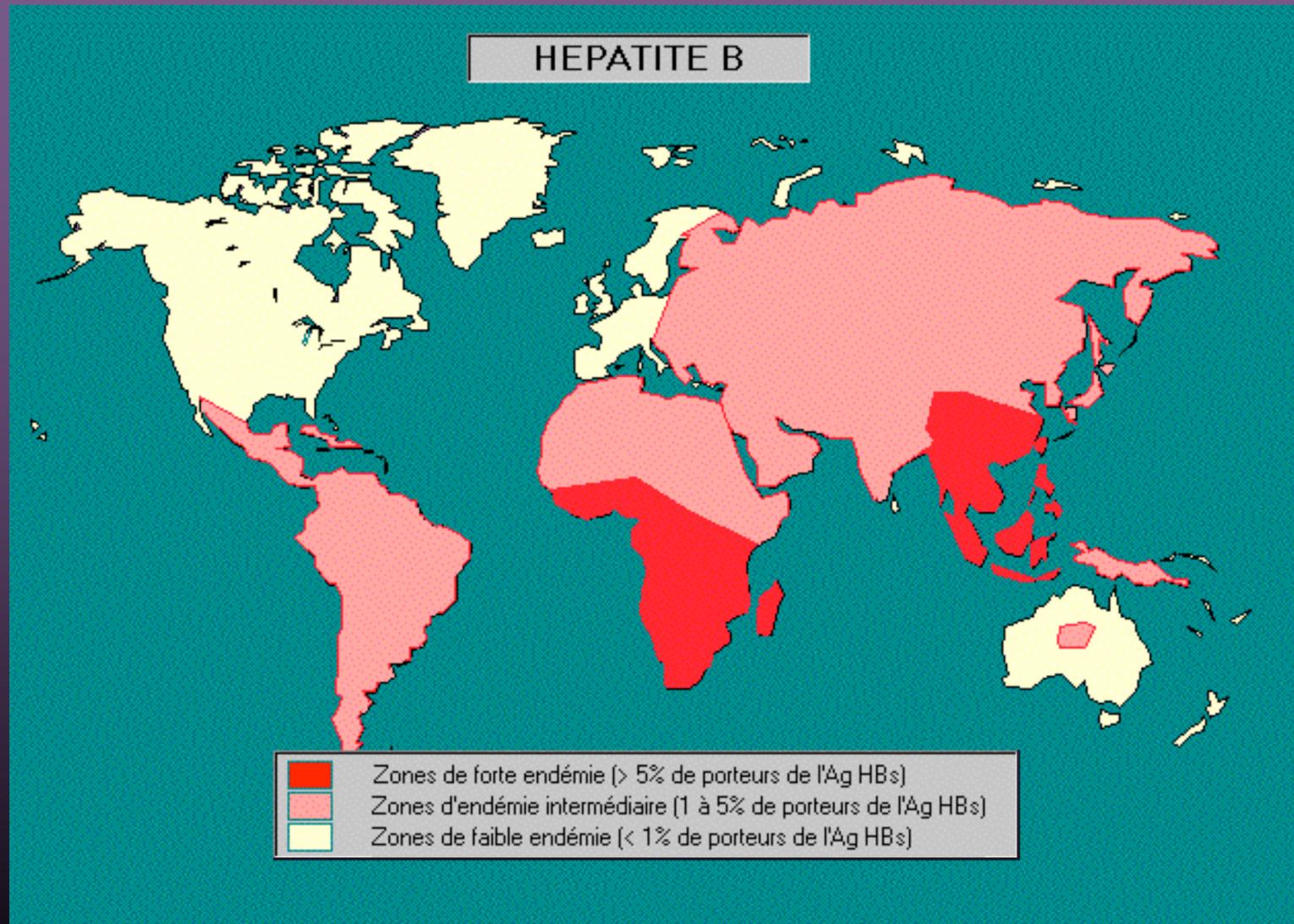
- **Epidémiologie:**

- *Prévalence mondiale \approx 5% (280 millions)*
- *Prévalence française $<$ 1%*

- **Modes de Transmission:**

- *Sexuelle: Hépatite B fait partie des IST*
- *Percutanée; sanguine*
- *Mère - enfant*
- *Nosocomiale (hémodialyse;...)*

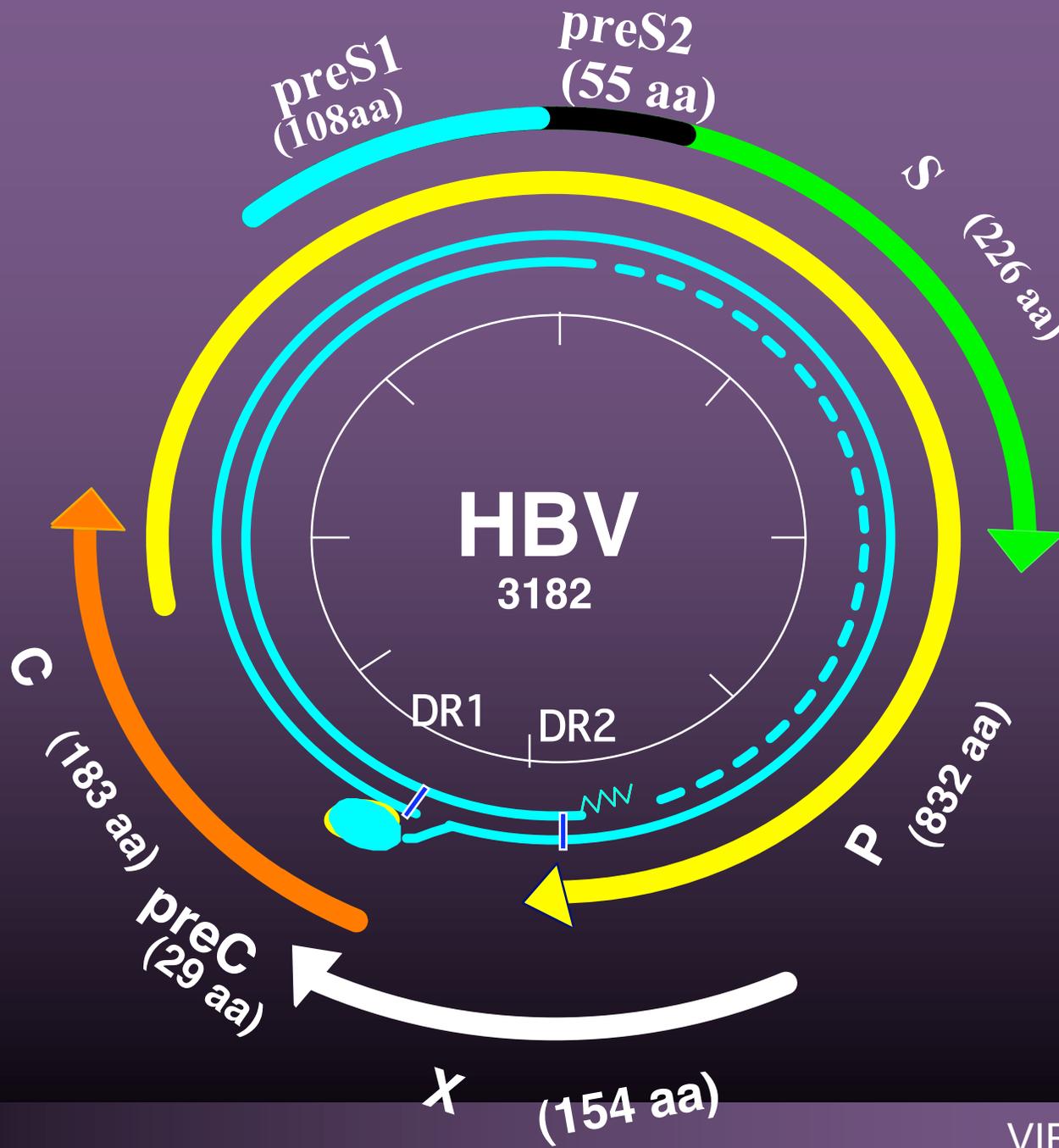
Epidémiologie de l'hépatite B

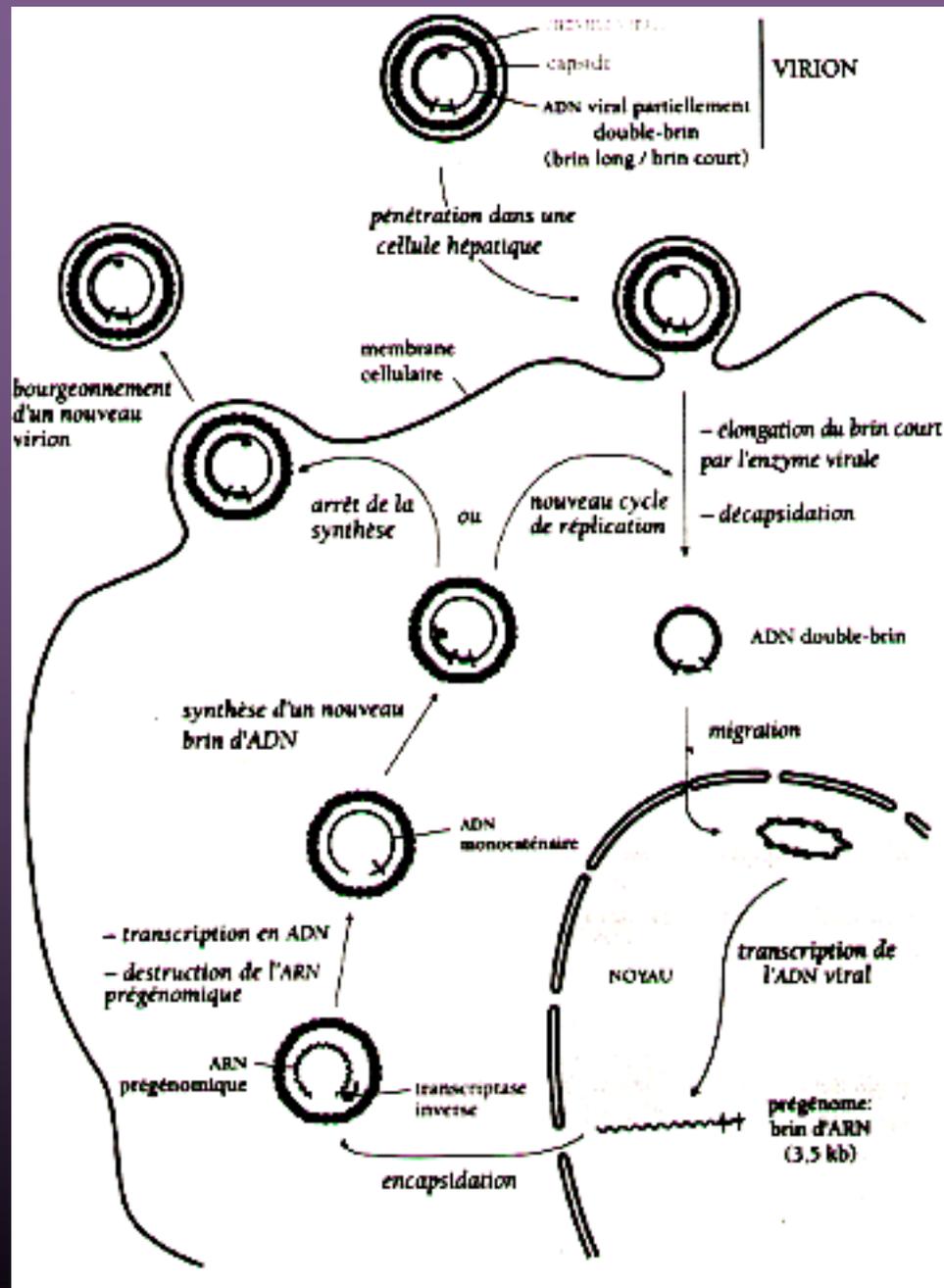


Physiopathologie du VHB

- **Stades cliniques:**
 - Incubation longue (3 mois en moyenne)
 - Hépatite B le plus souvent asymptomatique (95%)
 - Forme fulminante (1 cas / 1000)
 - Forme chronique <10%

 - Cas particulier de la transmission mère-enfant:
Avec un passage à la chronicité de 80-95% pour les enfants contaminés in utero ou en périnatal.





Cycle de réplication

- *Particule VHB internalisée et décapsidée*
- *Migration de l'ADN viral vers le noyau cellulaire; Synthèse complémentaire du brin court: **FORME DE PERSISTANCE DU GENOME**, Matrice pour la transcription et la réplication*
- **Synthèse de 2 types d'ARN:**
 - *1 ARN pré-génomique: matrice de réplication (3,5 kb); contient l'ensemble des informations génétiques, duplication des extrémités*
 - *transport de l'ARN génomique dans le cytoplasme*
 - *assemblage des nucléocapsides virales (ARN pré-génomique portant le signal d'encapsidation)*
 - *synthèse de l'ADN viral par transcription inverse à l'intérieur de la nucléocapside en plusieurs étapes*

Cycle de réplication

➤ *Synthèse des ARN messagers*

→ *ARN 3,5 kb: Synthèse des protéines pré-C/C et ADN pol*

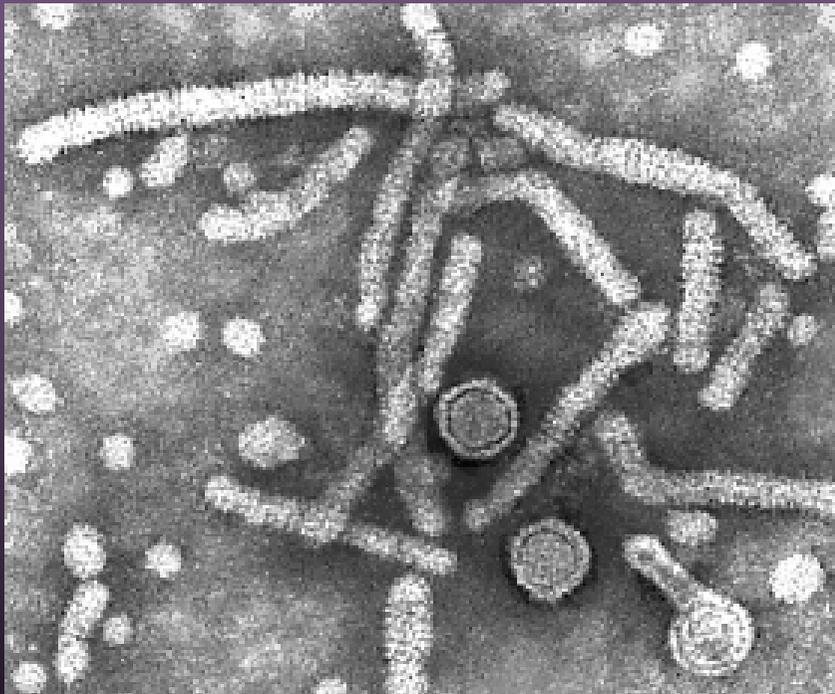
→ *ARN 2,4 kb: Synthèse des protéines d 'enveloppe (pré-S1 / pré-S2 / S)*

→ *ARN 2,1 kb: Synthèse des protéines d 'enveloppe Pré-S2 / S*

→ *ARN 0,7 kb: Synthèse de la protéine X*

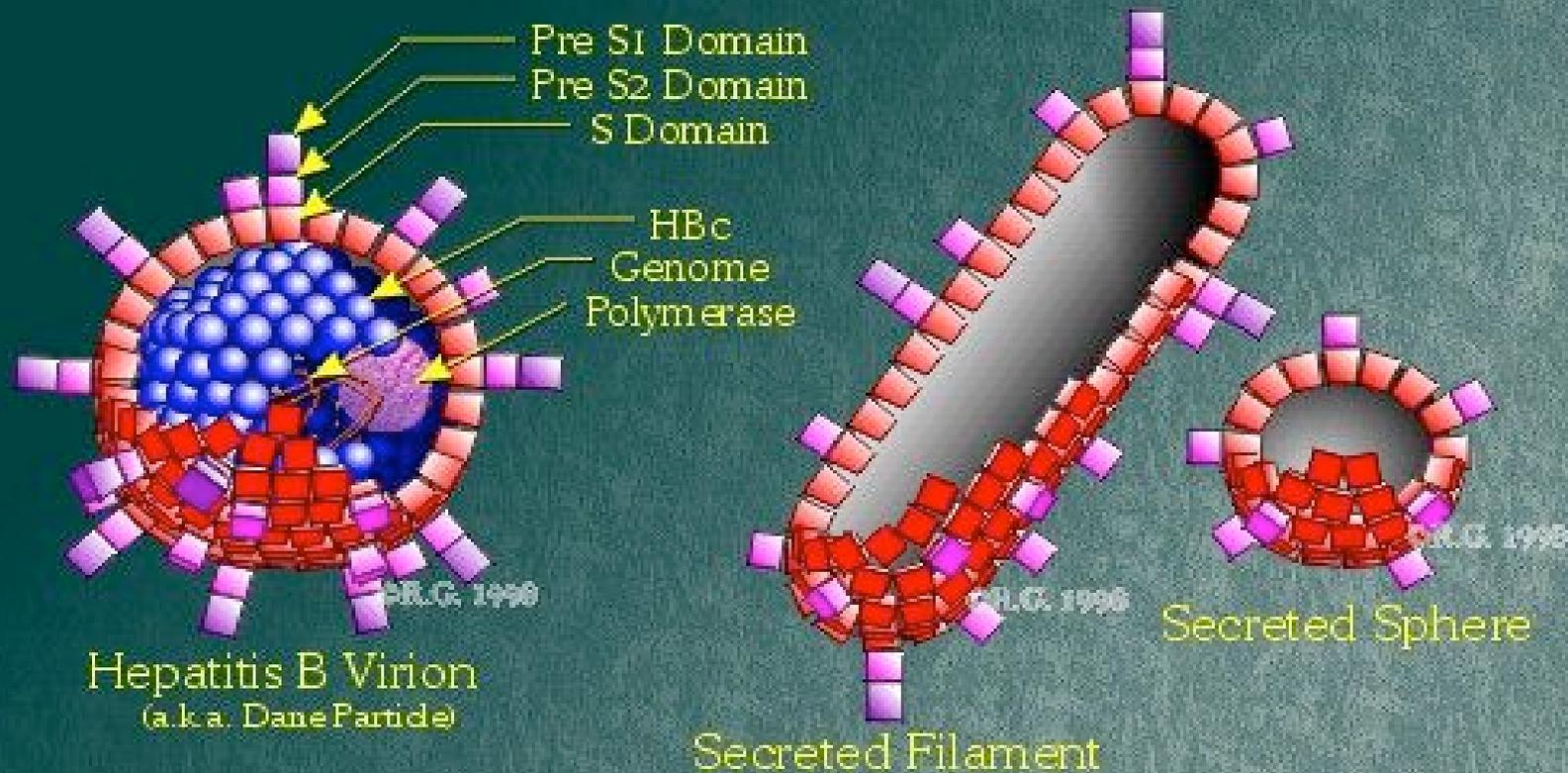
Particules circulantes du VHB

- ***Microscopie électronique***

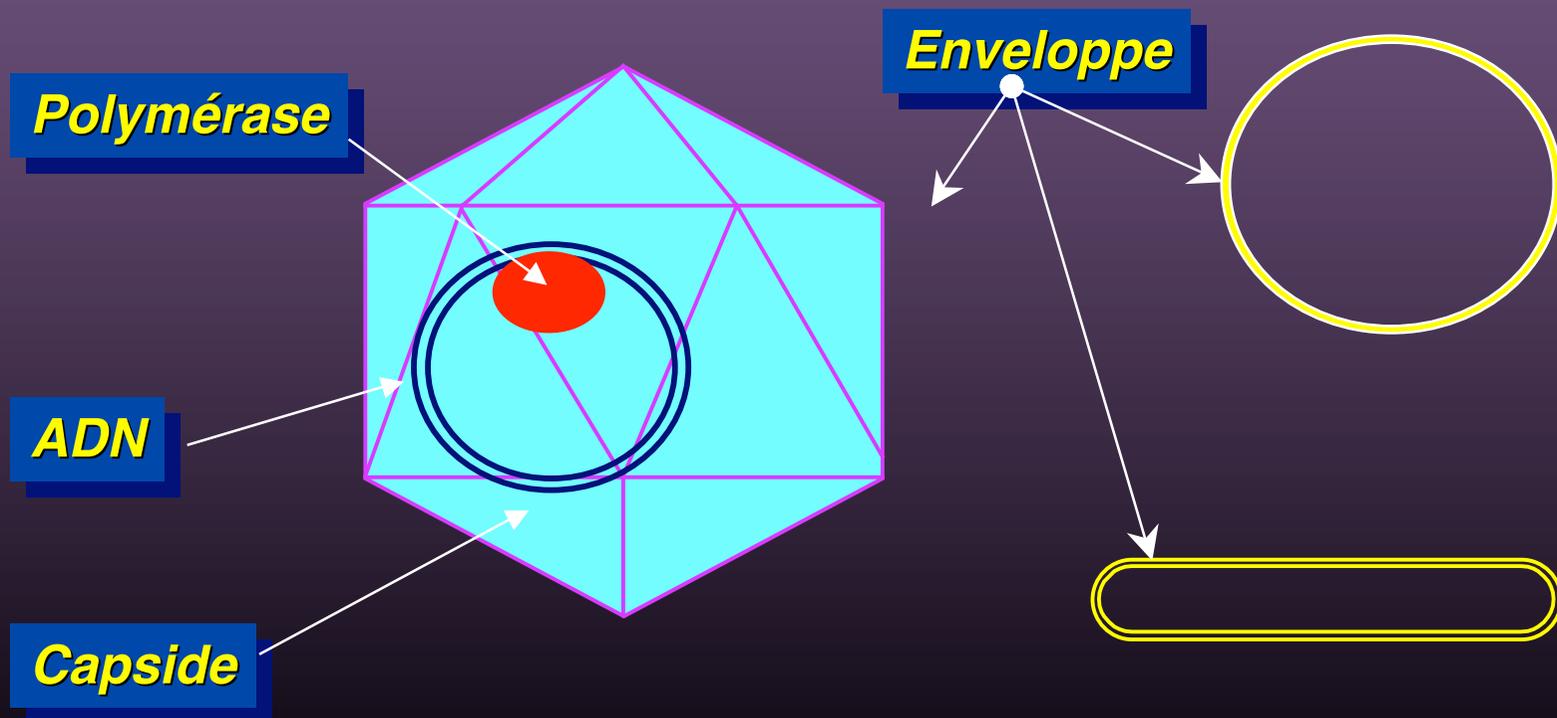


- ***Particules de Dane***
- ***virion de 42 nm***
- ***Sphérules de 22nm***
- ***Ag d 'enveloppe HBs***
- ***Tubules***
- ***Ag d 'enveloppe HBs***

Hepatitis B Particle Types



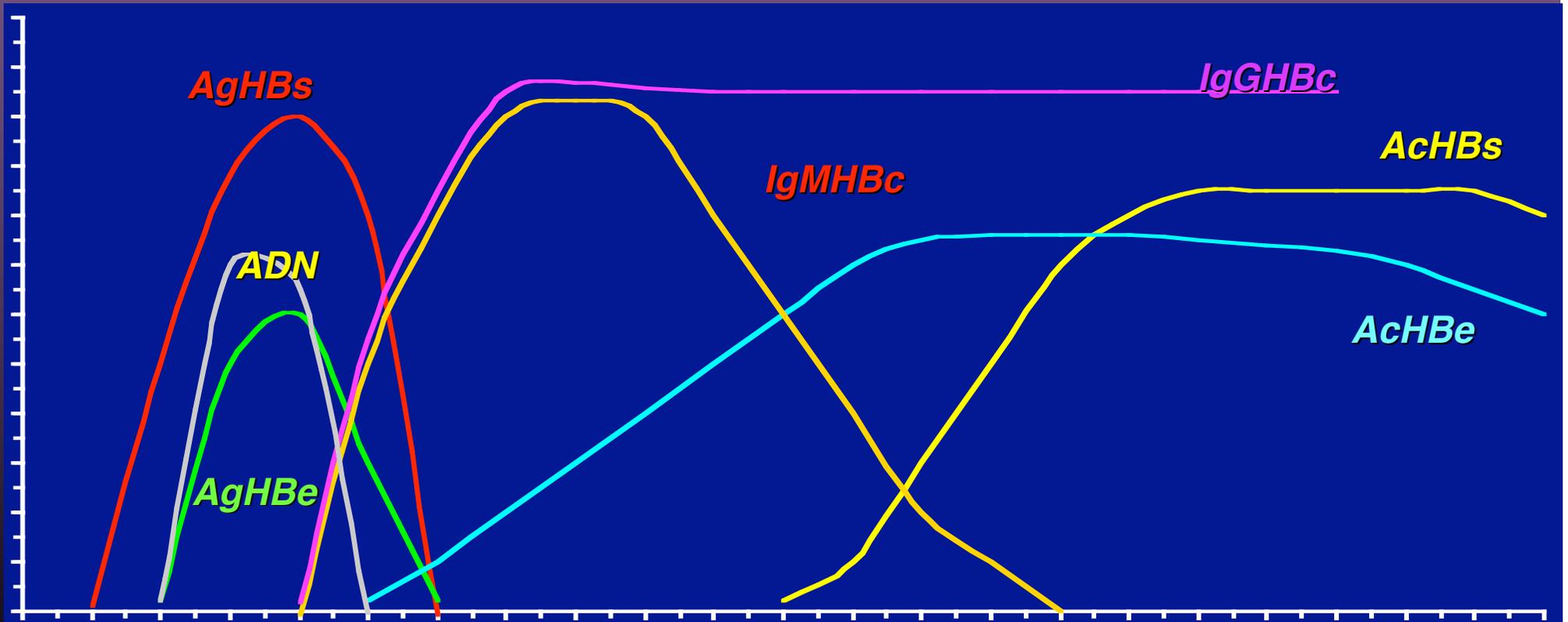
Le Virus de l'Hépatite B : morphologie
Sphères et filaments : 22 nm de diamètre,
synthèse excessive des protéines d'enveloppe.
Particules de Dane : 42 nm de diamètre = virion



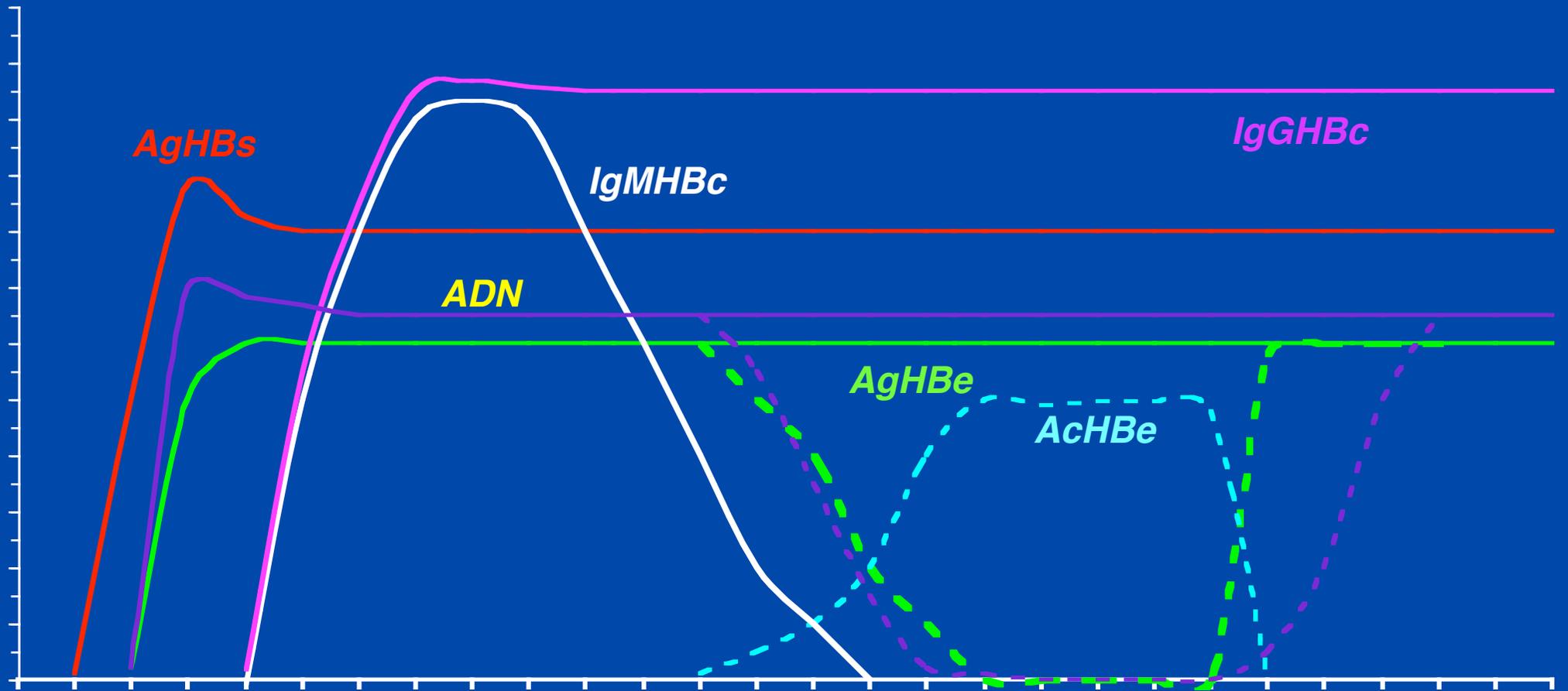
Marqueurs du virus de l'hépatite B

- **ADN viral (3.2 kb, 2 MD)**
- **HBsAg (enveloppe) et anti-HBs (immunité)**
- **HBcAg (capside) et anti-HBc (IgM et IgG)**
- **HBeAg (Ag sécrété) et anti-HBe**

Marqueurs du VHB



VHB : Hépatite Chronique



Séroconversions : "e" : 5-25% /an
"s" : 0-1% /an

VHB : Marqueurs biologiques

	AgHBs	AcHBs	AgHBe	AcHBe	AcHBc	ADN
Hép. Aiguë	+	-	+	-	IgM	+
Hép. Aiguë guérie	-	+	-	+/-	+	-
Porteur « sain »	+	-	-	+	+	+/-
Hép. Chronique	+	-	+	-	+	+
Séroconversion « e »	+	-	-	+	+	-
Hép. Chronique Mutant pré-C	+	-	-	+	+	+
Réactivation	+	-	+	-	(IgM)	+

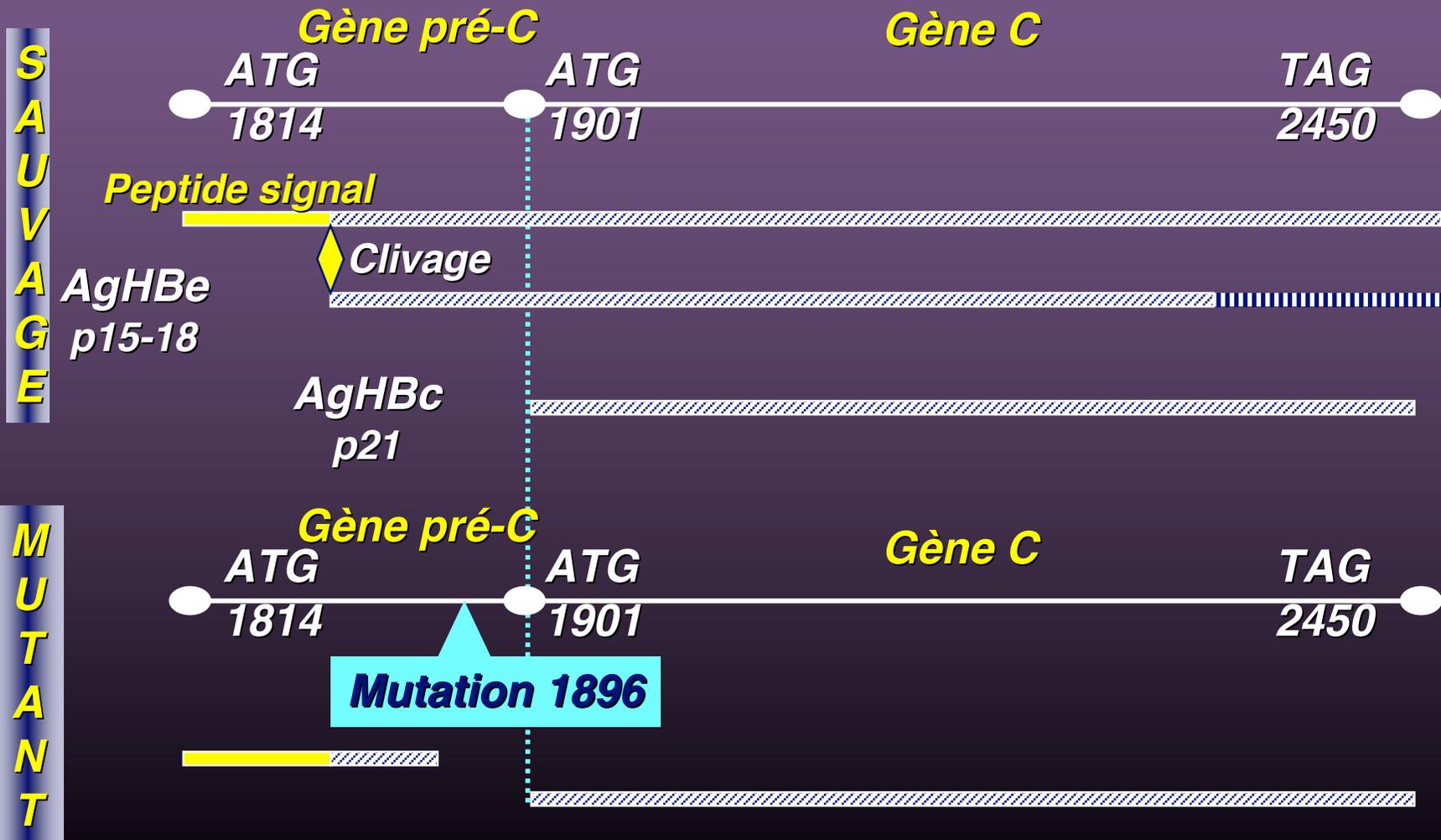
Limites des tests sérologiques HBV

- *Peu de signification au niveau de la réplication virale*
- ***Fenêtre sérologique*** d'apparition de l'AgHBs \approx 60 jours
- ***Présence de faux négatifs*** :
 - *Mutation du gène S : faux négatif AgHBs*
 - *Mutation : du gène pré-C/C : faux négatifs Ag HBe*
- ***Sérologies ambiguës*** :
 - ***Ac anti-HBc isolés***
 - *immuno-dépression*

Principaux variants du VHB

- **Pré-S/S :**
 - *Echappement immunitaire et/ou au vaccin (G145R)*
 - *Non détection (Ac monoclonaux)*
- **Pré-C/C : codon stop ou mutants**
 - *Négativité AgHBe*
 - *Persistance virale et sévérité de l' infection*
- **Polymérase : site catalytique YMDD de la région B**
 - *Échappements aux antiviraux (lamivudine M552V± L528M famciclovir, ...)*
 - *Rôle sur la réplication (v. défectifs?)*

Mutants pré-C du VHB



Hépatites B à virus mutant pré-C

- *Mutation au niveau du codon 28 de la région pré-C avec apparition d'un codon stop ⇒ disparition de la synthèse de l'antigène Hbe*
- *95 % des hépatites chroniques avec Ag HBe négatif sont infectés avec un virus mutant pré-C, représentant 40 à 80% des hépatites chroniques dans le bassin Méditerranéen*
- *Réplication faible et fluctuante du virus muté, mais sans arrêt spontané*
- *Transaminases le plus souvent élevées*
- *Evolution plus sévère avec lésions nécrotiques plus importantes*
- *Mauvaise réponse à l'interféron et rechutes fréquentes (> 80%)*

Biologie moléculaire et Traitement de l'hépatite B

- ***à côté du bilan clinique et histologique***
 - *Marqueurs sérologiques (système e)*
 - *HBV DNA quantitatif : virémie basse -> meilleure réponse*
- ***Suivi thérapeutique associé aux transaminases***
 - *HBV DNA*
 - *Séroconversion « e »*
- ***Résistance aux antiviraux :***
Lamivudine, Adéfovir, ...
 - *PCR et séquençage ou hybridation*

Le « virus » de l'hépatite D ou agent delta

VHD ou HDV

agents sous-viraux : satellites à ssRNA genre Deltavirus

- ***Découvert en 1977***
- ***Virus défectif nécessitant le VHB comme « helper »***
- ***ss-RNA de 1.7 kb***
- ***34nm, sphérique, enveloppé par HBs***
- ***Vaccin contre l'hépatite B***

Le « virus » de l'hépatite D ou agent delta

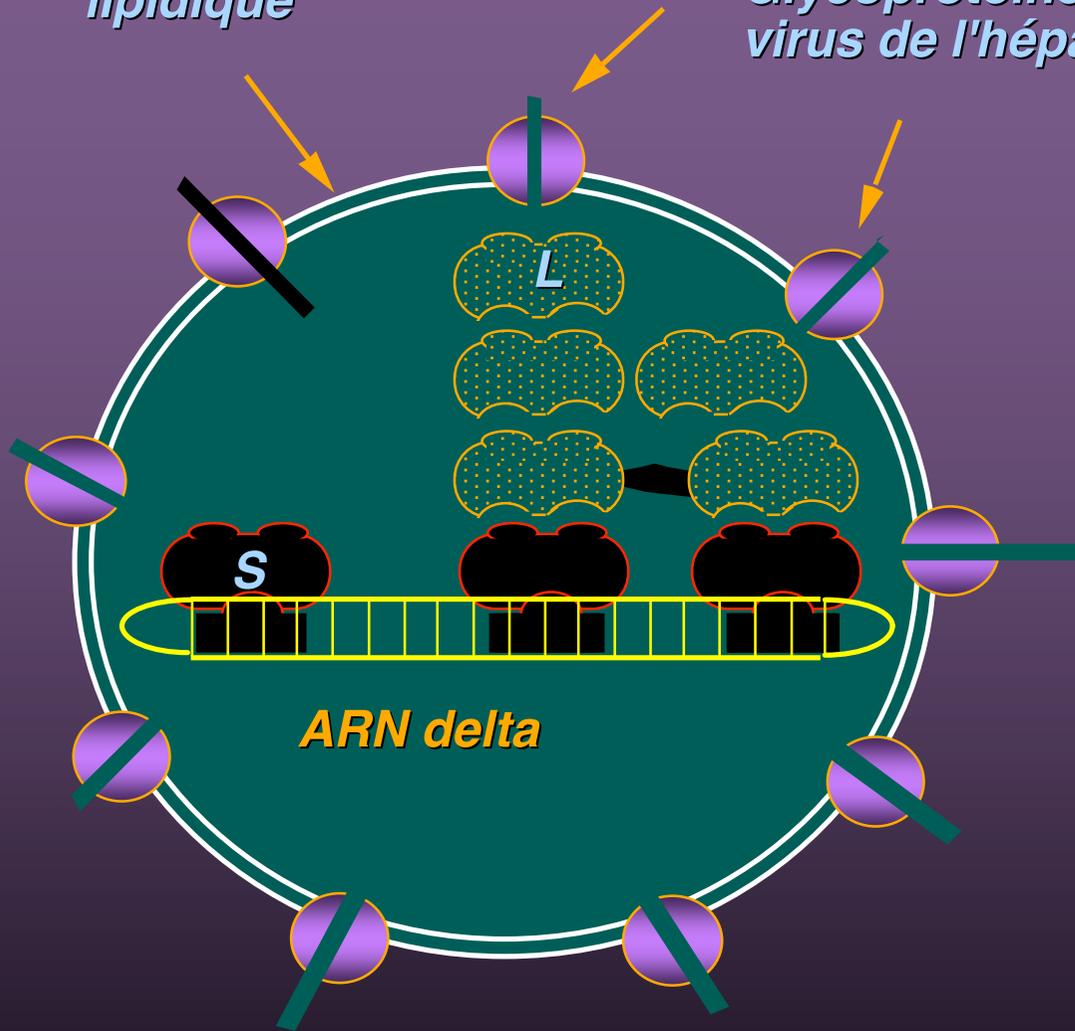
VHD ou HDV

agents sous-viraux : satellites à ssRNA genre Deltavirus

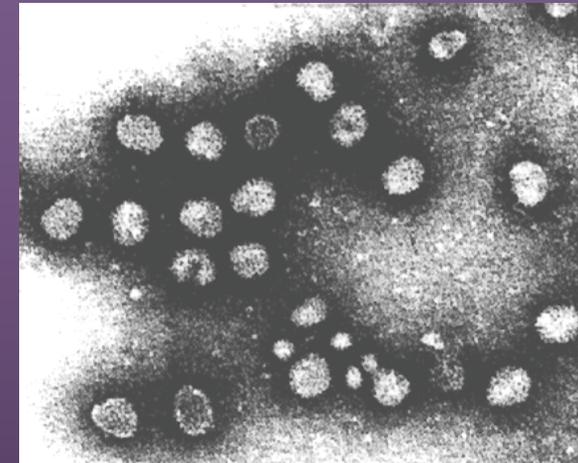
- ***Responsable d'hépatite aiguë en co-infection VHB***
- ***Responsable d'hépatite chronique en cas de surinfection***
- ***Forme grave fréquente en cas de co-infection***

Membrane lipidique

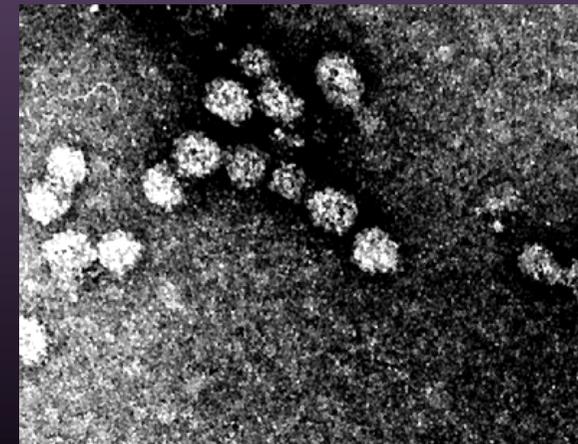
Glycoprotéines de surface du virus de l'hépatite B (Ag-HBs)



L : grande protéine HD (p27)
S : petite protéine HD (p24)



Agent delta ≈ 34 nm
Capside ≈ 19 nm (≈ 60 HDAg)





1636

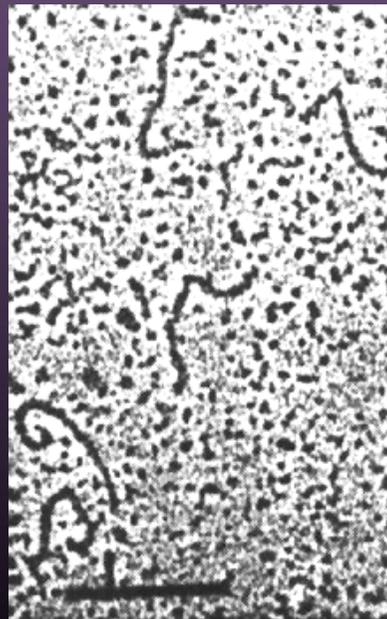
ARN GÉNOMIQUE

1/1679

688/689

70% d'appariement

793



1636

ARN ANTIGÉNOMIQUE

1679/1

70% d'appariement

793

GENE DELTA

900/901

1598

codon d'initiation

AUG

1013 953

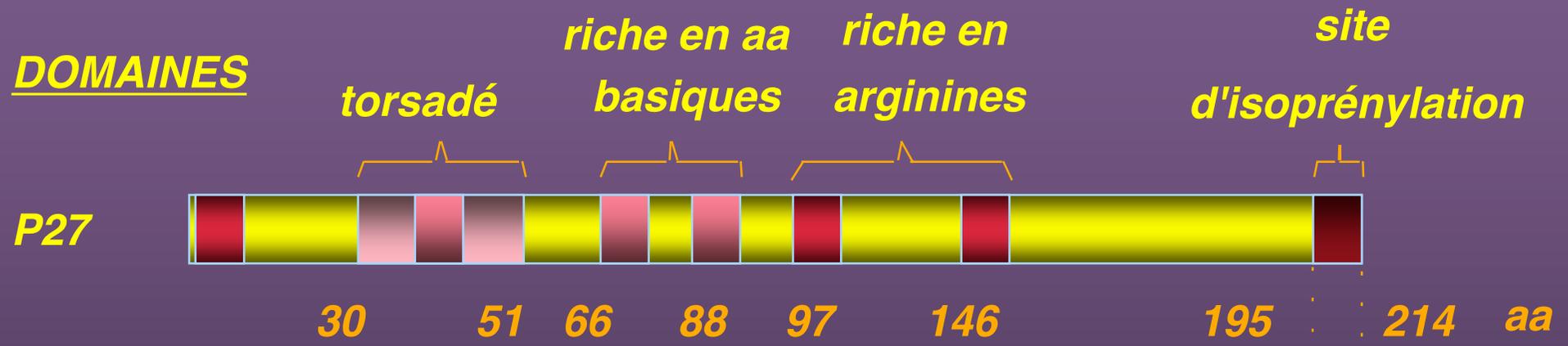
2 codons de terminaison

p24

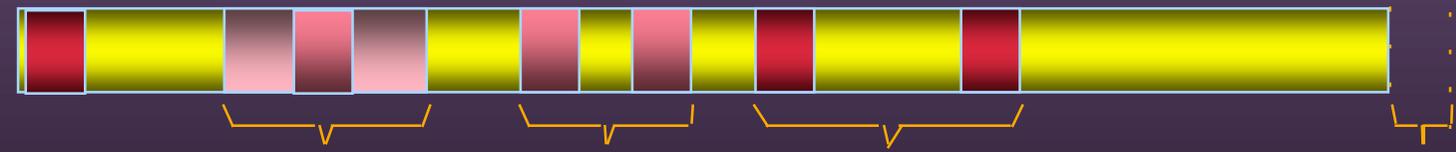
P27 (editing à 1012)

PROTÉINES DU VHD

DOMAINES



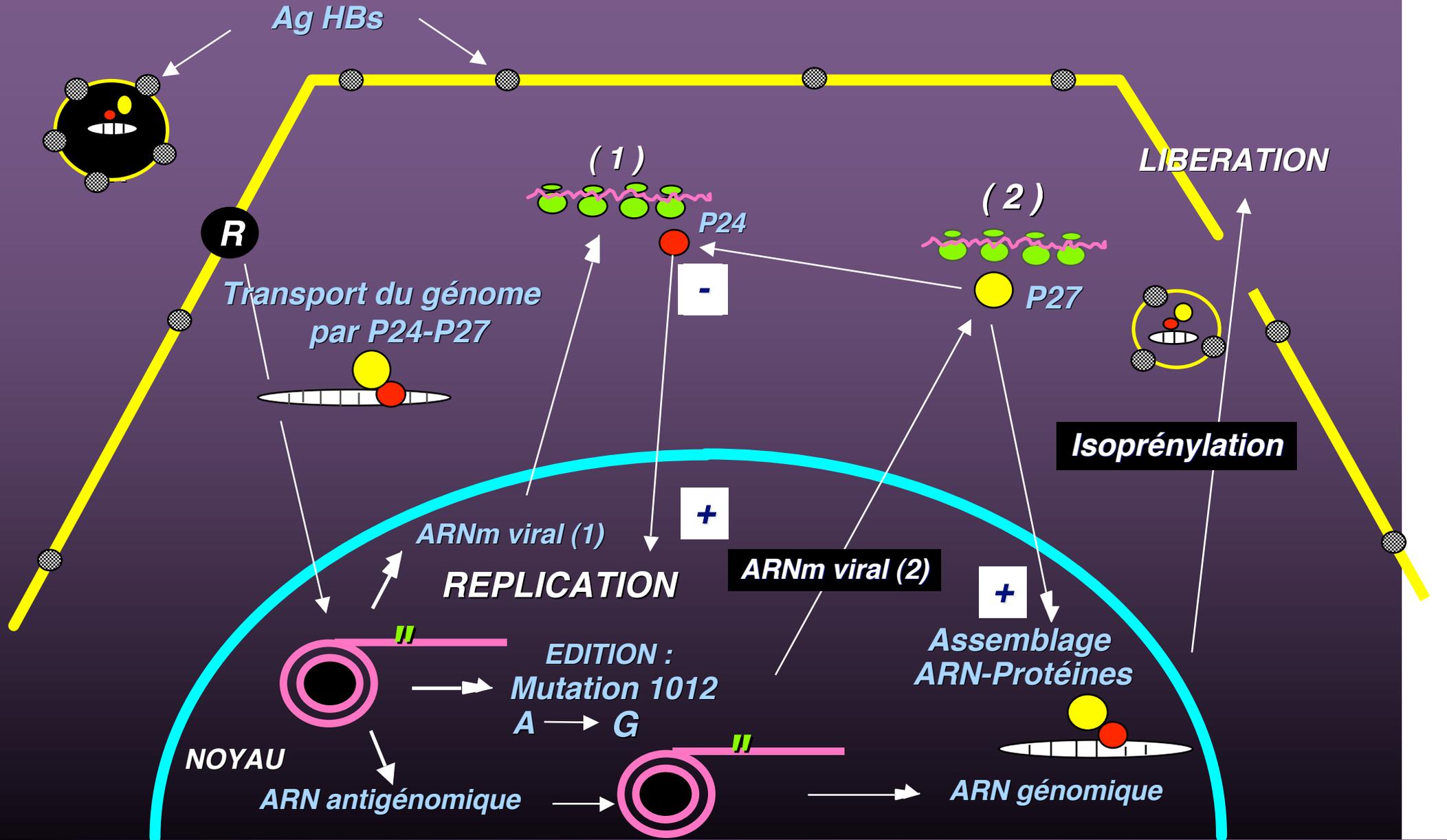
P24



FONCTIONS

site de polymérisation **signal de localisation nucléaire** **site de fixation à l'ARN** **signal d'assemblage**

Multiplication du VHD



Marqueurs virologiques de l'hépatite delta à associer à ceux du virus de l'hépatite B

• Marqueurs directs

- *Antigène delta (fugace)*
 - *EIA*
- *HDV RNA sérique*
 - *RT-PCR*

• Marqueurs indirects

- *IgM anti-delta*
- *IgG anti-delta*

L'hépatite D chronique est souvent associée à la baisse ou à la disparition des marqueurs de réplication du VHB (Ag HBe et ADN viral)

Principales situations diagnostiques de l'infection par le VHD

AgHBs	anti-HBc IgM	Ag HD	anti-HD	Anti-HD IgM	ARN VHD	Interprétation
+	+	+/-	-/+	-/+	+	Coinfection : phase aigüe
-	-	-	+	-	-	Coinfection : phase de guérison
+	-	+/-	-/+	-/+	+	Surinfection : phase aigüe
+	-	-	+	±	+	Infection chronique

VHD

***Le vaccin contre l'hépatite B
protège de l'hépatite delta***