

Virus des hépatites

Inflammation du parenchyme hépatique survenant en réponse à une agression et pouvant conduire à une nécrose hépatocytaire.

Le terme d'hépatite virale est réservé aux hépatites provoquées par des virus à tropisme hépatique dominant.

Les cinq principaux virus ayant un tropisme hépatique quasi exclusif sont :

- Le virus A (VHA) de la famille des picornavirus.
- Le virus B (VHB) de la famille des hépadnavirus.
- Le virus C (VHC) de la famille des togavirus.
- Le virus D (VHD) proche des viroïdes des plantes.
- Le virus E (VHE) de la famille des calicivirus.

Récemment, en 1995, ont été décrits le virus de l'hépatite G (VHG) et les GB virus, qui sont des virus à ARN apparentés aux Flavivirus et se transmettent par voie parentérale.

Il existe en outre un variant du VHB, " VHB like " responsable d'hépatites au cours desquelles les marqueurs habituels ne sont pas détectés.

1° Rappel clinique :

Les hépatites virales sont fréquentes. L'incubation a une durée variable selon le virus en cause, mais elle est généralement assez longue et peut durer entre quinze jours et trois mois.

La gravité de la maladie est également variable en fonction du virus en cause :

- Les virus A et E sont responsables d'hépatites aiguës évoluant généralement vers une guérison sans séquelles.
- Les virus B, C et D occasionnent des hépatites aiguës mais aussi des hépatites chroniques qui peuvent se compliquer.

La forme classique donne lieu, après une phase de fièvre, douleurs articulaires et troubles digestifs, à un ictère sans fièvre qui persiste trois semaines à un mois et s'accompagne d'asthénie et d'anorexie.

Les formes anictériques sont les plus fréquentes, elles sont asymptomatiques, pseudo-grippales ou atypiques.

La forme grave appelée " hépatite fulminante " est gravissime. Son pronostic est actuellement amélioré par la possibilité de transplantation hépatique.

Les formes prolongées durent plus de six semaines et comprennent l'hépatite chronique persistante (sans cytolyse) et l'hépatite chronique active (avec cytolyse). Les complications conduisent à la chronicité puis à la cirrhose ou au cancer primitif du foie.

2° Le virus de l'hépatite A (VHA) :

2.1. Particularités cliniques et évolutives :

L'hépatite A survient après une incubation courte (2 à 4 semaines). Elle se présente cliniquement comme une maladie aiguë, généralement bénigne et toujours transitoire. Les formes asymptomatiques et inapparentes sont les plus fréquentes, les formes graves exceptionnelles, les formes chroniques inexistantes.

2.2. Epidémiologie :

C'est la forme la plus fréquente des hépatites virales. Elle représente 85% des cas survenant chez l'enfant et plus de 50% des cas tous âges confondus (en France : 50% des hépatites aiguës sont des hépatites A et 50% des cas surviennent avant 30 ans).

La maladie est immunisante mais il n'y a pas d'immunité croisée avec les autres hépatites. L'homme est le seul réservoir de virus.

Dans les secteurs où le niveau de vie est élevé et l'hygiène satisfaisante, les cas surviennent de façon sporadique ou par petites flambées épidémiques localisées. Au contraire, dans les zones où l'hygiène est faible, la maladie est endémique, mais le taux d'immunisation est plus élevé.

Le risque de contamination est important pour les personnes se déplaçant d'un pays à faible endémicité, donc souvent non immunisées, vers une zone à forte endémicité. Les sujets jeunes, surtout ceux qui vivent en collectivité, sont plus fréquemment atteints.

La contamination se fait par voie entérale, liée au " péril fécal ". Elle est le plus souvent directe, interhumaine, favorisée par la vie en proximité et le risque de propagation est aggravé en cas d'hygiène déficiente. On se contamine également d'une manière indirecte par l'eau et les aliments souillés, car le virus est résistant dans le milieu extérieur. Les fruits de mer et coquillages constituent un danger impliquant de sérieuses mesures de surveillance.

2.3. Structure du virus :

Le virus VHA est un entérovirus résistant. Son génome est un ARN monocaténaire, non segmenté de polarité positive. Sa capside est icosaédrique, sans enveloppe. On ne connaît qu'un seul antigène qui détermine un seul sérotype.

Le virus se multiplie dans le foie, s'élimine dans les selles après un court séjour dans le sang. L'infection suscite la formation d'anticorps neutralisants anti-VHA.

La culture du virus est très difficile. L'effet cytopathogène n'est pas perceptible et il faut suivre le développement viral en microscopie électronique ou apprécier l'apparition d'antigènes viraux.

On peut trouver le virus dans le foie et dans les selles dès la phase pré-ictérique tandis que les anticorps spécifiques anti-VHA (IgM d'abord, IgG ensuite) apparaissent en même temps que l'ictère.

2.4. Diagnostic positif d'une hépatite A :

- **Symptomatologie :**

Ictère, syndrome grippal, asthénie, troubles digestifs, selles décolorées, etc....

- **Interrogatoire :**

Notion de voyage récent.

- **Biologie non spécifique :**

Elévation des transaminases.

- **Diagnostic sérologique :**

Présence d'IgM anti-HAV sur deux prélèvements différents.

3° Le virus de l'hépatite B (HBV) :

3.1. Particularités :

Les hépatites B sont moins fréquentes que les hépatites A mais elles sont plus sévères. Elles évoluent souvent vers la chronicité.

La forme gravissime (hépatite fulminante) survient une fois sur mille cas et une fois sur vingt environ, une cirrhose ou un cancer du foie apparaît plusieurs années après une hépatite B.

La maladie est endémique et mondiale. La prévalence varie selon les régions du globe.

Les principaux modes de transmission sont les suivants :

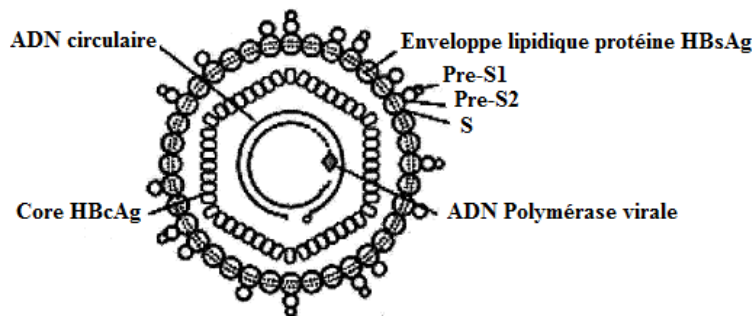
- La transmission parentérale par le sang et ses dérivés.
- La transmission sexuelle par le sperme ou les sécrétions vaginales.
- La transmission entre mère et enfant.

Toute la population est soumise au risque de contamination mais certaines catégories de personnes sont plus exposées :

- Polytransfusés, hémophiles, hémodialysés.
- Personnels des banques de sang, des laboratoires, les soignants.

3.2. Structure du virus :

Le virus VHB appartient à la famille des Hepadnavirus qui comprend en outre des virus animaux provoquant une maladie analogue chez leur hôte respectif.



3.3. Le cycle de multiplication :

La phase de réplication qui est la première phase, se déroule dans le noyau de l'hépatocyte et conduit à la libération de virions complets, infectieux et à une forte production d'antigènes HBs et HBc.

Dans le noyau, l'ADN polymérase virale associée au virion, complète l'ADN génomique partiellement bicaténaire en ADN bicaténaire circulaire surenroulé.

Celui-ci est transcrit par l'appareillage cellulaire en ARN (ARN messagers traduits en 4 protéines et ARN pré-génomique, particularité de l'HBV).

Ce dernier est rétrotranscrit par l'ADN polymérase en nouvel ADN génomique. Ainsi, l'ADN polymérase virale a une double activité (ADN polymérase, ADN-dépendante classique et rétrotranscriptase d'où son inhibition par plusieurs nucléosides anti-HIV dont la 3TC.

Le virus pénètre dans la cellule, débarrassé de son enveloppe grâce à son « récepteur pour l'albumine ». Après décapsidation, l'ADN viral pénètre dans le noyau et devient bicaténaire sur toute sa longueur. Le brin L(-) est transcrit en ARN « pré-génomique » par une ARN polymérase de l'hôte.

Cet ARN s'encapside et quitte le noyau pour le cytoplasme où l'ADN polymérase virale, qui a une activité transcriptase-réverse, synthétise le nouveau brin L(-) à partir de l'ARN pré-génomique. Le brin S(+) est alors synthétisé sur la matrice du brin L(-) nouvellement créé. Le virus est ensuite enveloppé et excrété.

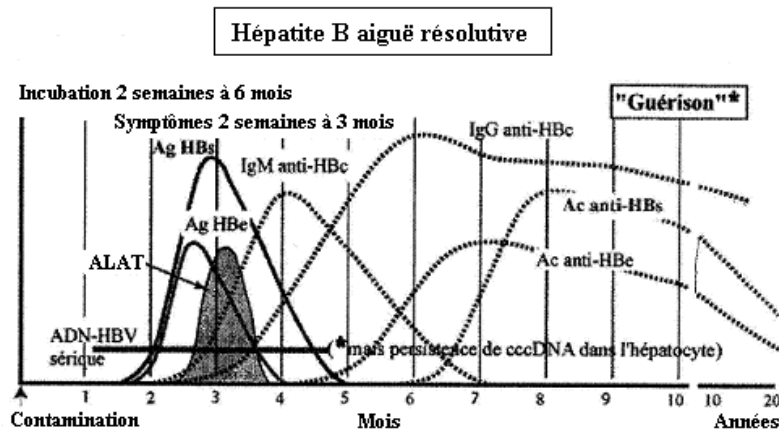
La phase « d'intégration » fait suite à cette première phase de multiplication. L'ADN viral s'intègre dans le génome de l'hépatocyte qui devient capable de produire l'HBs mais il n'y a plus de production de virions complets ni d'expression d'antigènes HBc ou HBe (le sérum n'est plus infectieux).

L'étape de « transcription réverse » apparente le VHB aux rétrovirus.

3.4. Les marqueurs :

L'évolution de la présence dans le sérum des antigènes et anticorps a été bien étudiée dans les différentes formes cliniques de la maladie :

- Dans l'hépatite aiguë :



- Dans l'hépatite fulminante :

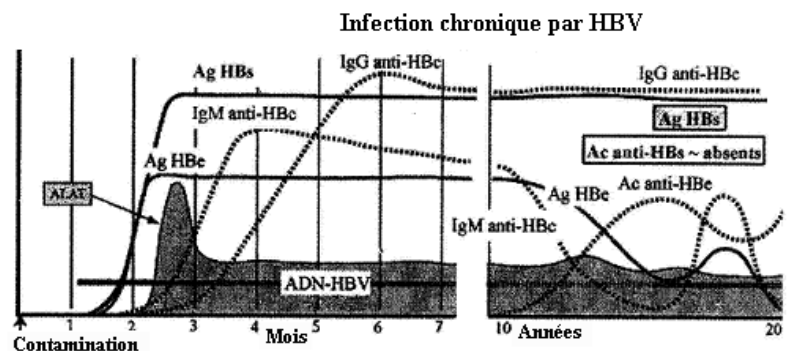
On observe la disparition très rapide de l'antigène HBs et l'apparition des anticorps anti-HBs à titre élevé. Parfois antigène et anticorps cohabitent.

- Dans l'hépatite chronique :

L'antigène HBs est présent ainsi que l'anticorps anti-HBc, mais la recherche d'IgM anti-HBc est négative. L'antigène HBe est le témoin d'une agression virale signant l'hépatite chronique active.

Dans certains cas d'hépatite chronique, l'antigène HBs n'est pas détecté.

En l'absence d'anticorps anti-HBs, qui témoignerait d'une hépatite ancienne guérie, il importe de rechercher l'anticorps anti-HBc et l'antigène HBe dont la présence signe l'hépatite chronique.



- Chez les convalescents, guéris ou vaccinés :

Le stigmate de guérison est la disparition de l'antigène HBs remplacé par l'anticorps anti-HBs qui persiste souvent associé à l'anticorps anti-HBc. La présence d'un anticorps anti-HBe conforte ce pronostic favorable.

Les sujets vaccinés n'ont que des anticorps anti-HBs puisque l'antigène vaccinal est l'antigène HBs.

Outre la recherche de l'antigène HBe dans le sérum, il existe plusieurs témoins de la réplication virale. La recherche de l'antigène HBc dans le foie par immuno-marquage et celle de l'ADN viral, imposent une biopsie hépatique et peuvent difficilement être répétés. Par contre, la mise en évidence dans le sérum de l'ADN viral par technique radio-immunologique ou par hybridation ainsi que la mise en évidence d'une activité ADN polymérase, sans être de pratique courante, sont utiles pour confirmer une redoutable évolution chronique ou pour surveiller l'efficacité d'un traitement antiviral.

3.5. Culture et pouvoir pathogène expérimental :

Il n'y a pas de système de culture cellulaire capable de propager le virus. Toutefois des cultures en lignée continues d'hépatocarcinome humain produisent de l'HBs mais pas d'HBc.

On a pu également transférer des fragments d'ADN viral dans des cellules bactériennes ou eucaryotes et ainsi obtenir d'utiles informations sur l'expression des gènes du virus.

Le singe chimpanzé est sensible au VHB et fait une maladie cliniquement et biologiquement semblable à la maladie humaine.

4° Le virus de l'hépatite C (VHC) :

4.1. Epidémiologie :

La transmission emprunte les mêmes voies que l'hépatite B. La transmission parentérale est très fréquente après transfusions de sang ou de produits sanguins, chez les hémodialysés ou les toxicomanes. La transmission sexuelle semble exceptionnelle et la transmission verticale mère-enfant vraisemblable mais mal documentée.

Il existe des cas sporadiques dont on ignore le mode de contamination.

4.2. Particularités cliniques et évolutives :

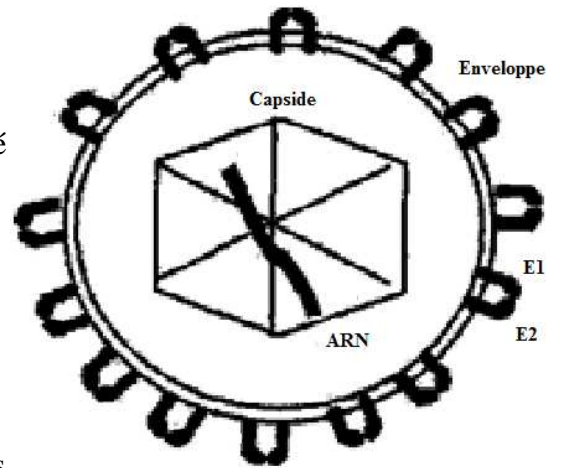
Dans la forme aiguë, les signes cliniques sont souvent d'assez faible intensité, le taux des transaminases modérément élevé et parfois oscillant. Les formes anictériques sont plus fréquentes qu'au cours des hépatites B.

Le risque de passage à la chronicité est élevé (30% des formes sporadiques et 50% des formes post-transfusionnelles) et 20 à 30% des hépatites chroniques VHC évoluent vers la cirrhose ou le cancer du foie. Les formes fulminantes existent mais sont plus rares. Plus encore que dans l'hépatite B, l'évolution est imprévisible et parfois après une guérison apparente surviennent des phases de réactivation annonciatrices d'une évolution chronique.

4.3. Le virus :

Le VHC n'est ni cultivable, ni observable. Il a été identifié par des techniques de biologie moléculaire. C'est un virus enveloppé, de symétrie icosaédrique, de la famille des togavirus, sous-famille des flavivirus. Son génome est un ARN linéaire simple brin de polarité positive. Il a une grande variabilité génétique.

Une protéine non structurale antigénique est utilisée pour détecter les anticorps anti-VHC grâce à un test ELISA. L'évaluation de ce test a montré qu'il était spécifique mais pas très sensible (il n'est positif que tardivement dans les formes aiguës et dans 80% des cas de formes chroniques).



5° Diagnostic biologique des hépatites :

Au stade initial, le résultat d'un bilan biologique " hépatique " comprenant un dosage des transaminases ALAT/ASAT et γ GT confirme le diagnostic d'hépatite.

Le risque d'hépatite fulminante est cliniquement imprévisible, aussi il importe de tenter de le dépister en surveillant le taux des facteurs de coagulation, le nombre des plaquettes et celui des leucocytes (thrombopénie, hyperleucocytose et chute du taux de prothrombine constituent les éléments biologiques d'un syndrome "de menace").

Ces examens doivent être répétés chaque semaine jusqu'à la guérison clinique et chaque mois ensuite. Trois bilans mensuels consécutifs normaux confirment la guérison mais pour dépister une éventuelle réactivation, il convient d'effectuer des contrôles trimestriels pendant un an encore.

Le diagnostic étiologique nécessite la recherche des marqueurs spécifiques des virus en cause.

5.1. Le diagnostic de l'hépatite A :

Il repose sur la mise en évidence d'IgM anti-VHA. La présence d'IgG de même spécificité témoigne d'une immunité.

5.2. Le diagnostic de l'hépatite B :

Les marqueurs de l'hépatite B sont l'antigène HBs, les IgM anti-HBc et l'antigène HBe. Leur évolution sera surveillée jusqu'à l'apparition des anticorps anti-HBs et anti-HBe.

Si la maladie se prolonge au delà de six semaines, si les transaminases ne se normalisent pas, si l'antigène HBe persiste et les anticorps anti-HBe tardent à venir, l'hépatite chronique est probable.

La recherche de l'ADN viral et de l'ADN polymérase (par des techniques de biologie moléculaire) éventuellement jointes à une ponction biopsie de foie sont utiles pour décider de mesures thérapeutiques particulières à l'hépatite chronique active et pour en surveiller l'efficacité.

Les possibilités de transmission mère-enfant invitent à préconiser au huitième mois de grossesse un dépistage systématique de l'antigène HBs chez les femmes enceintes "à risque" car une sérovaccination précoce du nouveau-né contaminé lui évite des complications. Il faut pratiquer la sérologie VHD chez les toxicomanes ou en cas d'hépatite prolongée.

5.3. Le diagnostic de l'hépatite C :

Les marqueurs de l'hépatite C sont les anticorps dirigés contre des peptides capsidiques et des protéines non structurales décelées par technique ELISA (technique de dépistage détectant globalement tous les anticorps) et immunoblot (technique de confirmation détectant séparément chaque type d'anticorps : la technique du radio immuno blotting assay ou RIBA est actuellement supplantée par des techniques d'immunoblot à révélation enzymatique).

Une élévation des transaminases au-delà de 6 mois plaide en faveur d'une infection évolutive et invite à rechercher l'ARN viral par des techniques de biologie moléculaire (amplification génique = P.C.R.).

6° Traitement des hépatites virales :

Les formes aiguës, spontanément résolutive dans la majorité des cas, ne nécessitent aucune prescription médicamenteuse et en particulier pas de corticoïdes. Le repos au lit est préférable en cas d'asthénie comme un régime "hépatique" en cas d'anorexie. L'alcool doit être proscrit.

Une évolution suraiguë (hépatite fulminante) est toujours possible aussi faut-il être attentif aux manifestations cliniques (sommolence, tendances hémorragiques) ou biologiques (chute du taux de prothrombine et de facteur V, hyperleucocytose, thrombopénie) constituant le "syndrome de menace" car ces cas constituent une indication de transplantation hépatique.

Les formes chroniques et même les formes prolongées doivent également être dépistées (marqueurs et signes cliniques) pour bénéficier de traitements comprenant et parfois associant Vidarabine ou Interféron α et γ .

7° Vaccination :

- **Hépatite B :**

Depuis 1972, on sait que la présence d'anticorps sériques anti-HBs a un effet protecteur. En 1975, MAUPAS et coll. ont mis au point un vaccin (HEVAC B® de l'Institut Pasteur) dont l'antigène vaccinant n'était ni un virus tué, ni un virus atténué, mais une fraction de virus correspondant à l'enveloppe porteuse de l'antigène HBs, dénuée de pouvoir infectieux mais très immunogène. Ce vaccin était préparé à partir de plasmas de porteurs sains de particules purifiées d'antigène HBs de 22 nm.

Les vaccins de "seconde génération" font aujourd'hui appel aux techniques du génie génétique. La partie du génome du virus qui code pour les protéines de surface du virus est sélectionnée puis transplantée dans une cellule hôte. La cellule hôte en se répliquant produit alors les protéines d'enveloppe S et pré-S suivant les gènes utilisés. Cet antigène est ensuite purifié à partir des cultures cellulaires. Il existe actuellement trois vaccins produits par génie génétique (ENGERIX B®, RECOMBIVAX®, GENHEVAC®). On pratique deux injections par voie intramusculaire à trois semaines ou un mois d'intervalle avec rappel après 6 mois. La protection serait assurée pendant dix ans.

La vaccination est indiquée chez toute personne soumise au risque d'hépatite B : personnel hospitalier soignant, malades hémodialysés, personnel des Centres de Transfusion, techniciens de Laboratoire, nouveau-nés de mère HBs positives, populations résidant dans les contrées à haute endémicité ou voyageurs s'y rendant.

On considère comme protecteur un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml.

- **Hépatite A :**

Un vaccin inactivé contre l'hépatite A a été récemment mis au point. Il est analogue au vaccin antipoliomyélitique injectable et confère une très bonne immunité. Il est recommandé aux populations résidant dans les contrées à haute endémicité ou aux voyageurs s'y rendant. On pratique deux injections par voie intramusculaire à trois semaines ou un mois d'intervalle avec rappel après 6 mois. La protection serait assurée pendant dix ans.

Des protocoles mixtes associant vaccinations anti-hépatite A et anti-hépatite B ou anti-typhoïde sont actuellement proposées.