

CAHIER DE

Formation

N° 21 **Biologie médicale**

Septembre 2001

**VIRUS DES HÉPATITES
B (VHB), delta (VHD), C (VHC), autres**



L I S T E D E S A U T E U R S

- F. DENIS
Service de Bactériologie - Virologie - Hygiène,
C.H.U. Dupuytren,
Limoges

- F. DUBOIS
Laboratoire de Virologie, CHU Bretonneau, Tours
Institut InterRégional pour la Santé (IRSA), La Riche

- M. MANIEZ
Laboratoire CQFD en virologie,
EFS Nord de France, Lille



LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB)

I - CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	13
I.1. Classification	13
I.2. Morphologie	13
I.3. Propriétés physico-chimiques du virus	14
I.4. Organisation génétique	14
I.5. Réplication du virus	18
I.6. Variants.....	21
I.6.1. Variants et virulence	21
I.6.2. Variants d'échappement	21
I.6.3. Variants et résistance à la thérapie	23
II - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	23
II.1. Diagnostic direct.....	23
II.1.1. Culture du virus	23
II.1.2. Mise en évidence du virus par microscopie électronique	24
II.1.2.1. Dans le sérum	24
II.1.2.2. Dans les biopsies de foie	24
II.1.3. Détection du génome et de l'ADN polymérase	24
II.1.3.1. La recherche du génome par hybridation	24
II.1.3.2. Amplification génique ou polymerase chain reaction (PCR)	25
II.1.3.3. ADN polymérase	25
II.1.4. Recherche d'antigènes viraux	25
II.2. Diagnostic immunologique et diagnostic indirect	25
II.2.1. Le système Ag HBs/anti-HBs	26
II.2.2.1. L'Ag HBs	26
II.2.2.2. L'anti-HBs	26
II.2.2. Le système Ag HBc/anti-HBc	27
II.2.3. Le système Ag HBe/anti-HBe	28

II.2.4. Le système protéine X/anti-HBx	29
II.2.5. Système polymérase/anti-pol	29
II.2.6. Protéine HBSP/anti-HBSP	29
III - PROFILS SÉROLOGIQUES DANS DIFFÉRENTS TABLEAUX CLINIQUES	30
III.1. Hépatites aiguës à évolution favorable	30
III.2. Hépatites fulminantes	30
III.3. Hépatites chroniques	31
III.4. Cancer primitif du foie (CPF) ou carcinome hépatocellulaire	32
IV - PROFILS SÉROLOGIQUES DANS DES CIRCONSTANCES PRÉCISES	33
IV.1. Cas des nouveau-nés des mères Ag HBs+	33
IV.2. Sujets vaccinés	34
IV.3. Sujets recevant des immunoglobulines	34
IV.4. Sujets immunodéprimés	34
V - PROFILS PARTICULIERS	34
V.1. Liés à des variants	34
V.2. Liés à la cinétique	35
V.2.1. Ag HBs isolés	36
V.2.2. Anti-HBc isolés	37
VI - DÉMARCHES SÉROLOGIQUES PRATIQUES	37
VII - ÉPIDÉMIOLOGIE	38
VI.1. Source virale	38
VI.2. Épidémiologie mondiale	40
VI.3. Épidémiologie en France	41
VIII - PATHOLOGIE	42
VIII.1. Premier cas : la réaction immunitaire est vigoureuse mais mesurée ...	43
VIII.2. Second cas : la réaction de défense est incomplète ou inadaptée ..	44
VIII.3. Le carcinome hépatocellulaire ou CHC	45
IX - ANATOMOPATHOLOGIE	45
IX.1. La ponction biopsie hépatique	45
IX.2. Lésions définissant une hépatite chronique	46
IX.2.1. L'infiltrat inflammatoire	46
IX.2.2. La nécrose hépatocytaire	46
IX.2.3. La fibrose	47

IX.3. Classification des hépatites chroniques	47
IX.4. Biochimie et histologie hépatique	48
IX.4.1. Transaminases	48
IX.4.2. Autres paramètres biochimiques	48
X - MESURES PRÉVENTIVES GÉNÉRALES	49
XI - TRAITEMENT	49
XI.1. Traitement prophylactique	49
XI.1.1. Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs	49
XI.1.1.1. Indications de l'immunisation passive après exposition au VHB	50
XI.1.1.2. Posologie recommandée	50
XI.1.2. Les vaccins contre l'hépatite B	50
XI.1.2.1. Généralités	50
XI.1.2.2. Nature des antigènes	52
XI.1.2.3. Concentration antigénique	52
XI.1.2.4. Rythme d'administration	52
XI.1.2.5. Voie d'administration	52
XI.1.2.6. Associations vaccinales	53
XI.1.3. Facteurs limitant l'efficacité ou la stratégie de la vaccination ...	53
XI.1.3.1. Échecs de la vaccination	53
XI.1.3.2. Précautions d'emploi, contre-indications à la vaccination	54
XI.1.3.3. Effets indésirables et polémiques	54
XI.1.4. Efficacité vaccinale	55
XI.1.5. Les cibles vaccinales	58
XI.1.6. Conclusion	58
XI.2. Traitement curatif des hépatites B	59
XI.2.1. Antiviraux.....	59
XI.2.1.1. Molécules ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM)	59
XI.2.1.2. Molécules de l'avenir	61
XI.2.1.3. Associations antivirales	61
XI.2.2. Immunothérapie	62
XI.2.3. Transplantation hépatique	62
XII - CONCLUSION	62

VIRUS DE L'HÉPATITE DELTA (VHD)

I - INTRODUCTION	69
II - CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	69
II.1. Classification	69
II.2. Morphologie	70
II.3. Réplication	71
II.4. Interaction VHD et VHB	72
III - LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE L'INFECTION DUE AU VIRUS DE L'HÉPATITE DELTA	73
III.1. Clinique.....	73
III.1.1. Coinfection.....	73
III.1.2. Surinfection	74
III.2. Pathogénèse	74
IV - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	75
IV.1. Diagnostic direct	75
IV.1.1. Culture	75
IV.1.2. Mise en évidence des constituants viraux	75
IV.2. Diagnostic indirect	76
IV.2.1. Coinfection	77
IV.2.2. Surinfection	77
V - ÉPIDÉMIOLOGIE	78
VI -TRAITEMENT	79
VI.1. Préventif	79
VI.2. Curatif	79
VII - CONCLUSION	80

LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

I - CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	83
I.1. Classification taxinomique	84
I.2. Organisation génétique	84
I.2.1. La région 5'NC	84
I.2.2. La région 3'NC	84

1.2.3. Région codant pour les protéines virales	85
1.2.3.1. Protéines structurales	85
1.2.3.2. Protéines non structurales	85
I.3. Cycle de réplication	85
I.4. Variabilité génétique	86
II - ÉPIDÉMIOLOGIE	87
II.1. Facteurs de risque	87
II.1.1. Risque transfusionnel	87
II.1.2. Risque dû à l'usage de drogue	88
II.1.3. Autres facteurs de risque	88
II.1.3.1. Transmission sexuelle	88
II.1.3.2. Transmission intra-familiale	89
II.1.3.3. Transmission mère-enfant	89
II.1.3.4. Transmission nosocomiale	89
II.1.3.5. Risque professionnel	89
II.2. Prévalence	90
II.3. Incidence	90
III - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	90
III.1. Les outils diagnostiques	91
III.1.1. Diagnostic indirect	91
III.1.1.1. Test ELISA	91
III.1.1.2. Test de validation	91
III.1.1.3. Sérotypage	91
III.1.2. Diagnostic direct	92
III.1.2.1. Recherche de l'ARN du VHC	92
III.1.2.2. Génotypage	93
III.1.2.3. Ag VHC	93
III.2. Cinétique des marqueurs sériques	93
III.2.1. Début d'infection	93
III.2.2. Évolution vers la guérison	93
III.2.3. Évolution vers la chronicité	94
III.2.4. Réinfection	95
III.3. Démarche diagnostique	95
III.3.1. Place des différents outils diagnostiques	95
III.3.2. Diagnostic et surveillance d'une hépatite aiguë	96
III.3.3. Diagnostic et surveillance d'une hépatite chronique	96
III.3.4. Diagnostic d'une infection chez le nouveau-né	97

IV - SYMPTOMATOLOGIE	98
IV.1. Atteintes hépatiques	98
IV.1.1. Hépatite aiguë	98
IV.1.2. Infection chronique et hépatopathies	98
IV.1.3. Diagnostic de l'atteinte hépatique : la ponction biopsie hépatique	100
IV.2. Manifestations extra-hépatiques	100
V - TRAITEMENT	101
V.1. Bilan pré-thérapeutique	101
V.2. Schémas thérapeutiques	102
V.3. Surveillance	102

VIRUS DES « HÉPATITES » G ET VTT

INTRODUCTION	111
VIRUS GB TYPE C OU VIRUS DIT DE L'HÉPATITE G	113
INTRODUCTION	113
I - CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	113
I.1. Structure	113
I.2. Génome	114
I.3. Etude phylogénétique	115
I.4. Classification	115
I.5. Réplication	115
II - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	116
II.1. Diagnostic direct	116
II.1.1. Culture	116
II.1.2. Détection de la virémie par technique moléculaire	116
II.2. Diagnostic indirect : sérodiagnostic	117
II.2.1. Dépistage	117
II.2.2. Test complémentaire	117
II.3. Interprétation des marqueurs viraux VHG	117
III - ÉPIDÉMIOLOGIE	118
III.1. Population générale	118
III.2. Mode de transmission	119

VI - SYMPTOMATOLOGIE	119
VI - PRÉVENTION ET TRAITEMENT	120
CONCLUSION.....	121

LE VIRUS TTV

INTRODUCTION	129
I - CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	129
I.1. Classification	129
I.2. Génome	130
II - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE	131
III - ÉPIDÉMIOLOGIE.....	131
IV - POUVOIR PATHOGÈNE	133
IV.1. Expérimental chez l'animal	133
IV.2. Chez l'homme.....	133
V - PRÉVENTION ET TRAITEMENT.....	134
CONCLUSION.....	134

+ un Addendum en fin du cahier