



Marie Ongaro¹, Francesco Negro^{1,2}, Sophie Clément²

Virus de l'hépatite B: biologie et clinique

L'hépatite B chronique est un problème de santé publique majeur. Elle est provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB), un virus à ADN hépatotrope appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*. Elle provoque une hépatite aiguë avec un risque d'évolution vers une forme chronique (notamment chez les nouveau-nés et les enfants en bas âge) dont les complications majeures sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Cet article propose une brève revue des principales caractéristiques du VHB.

Epidémiologie

On estime que 3,6% de la population mondiale pourrait être porteuse de l'antigène de surface (HBsAg), ce qui correspond à 248 millions d'individus infectés chroniquement (prévalence suisse 0,18%). Les pays à plus haute endémicité se trouvent dans les régions d'Afrique subsaharienne et de l'Asie. [1] Le nombre de décès attribuable à l'hépatite B en 2010 s'élevait à 786 000 dont la majorité découlent d'un cancer du foie et/ou d'une cirrhose. [2] L'Organisation mondiale de la santé a évalué en 2015 que seulement 9% des personnes infectées étaient diagnostiquées. [3] Le plus souvent, le virus se transmet de la mère à l'enfant lors de l'accouchement, ainsi que par contact parentéral ou sexuel non protégé.

Points-clés de l'épidémiologie

- 248 millions de porteurs chroniques
- 786 000 de morts en 2010, principalement de cirrhose et/CHC
- Transmission verticale, par voie sanguine et sexuelle
- Forte endémicité dans pays en voie de développement

Structure du virus

Plusieurs types de particules virales peuvent être produites (fig. 1) [4]: 1) les virions infectieux (particules de Dane) sont constitués d'une enveloppe lipidique dérivée de l'hôte contenant l'antigène HBsAg (sous trois formes S, M et L) et entourant une capsidie formée par l'antigène HBcAg. Dans la capsidie se trouvent l'ADN viral circulaire partiellement double brin (*relaxed circular DNA*, ou ADNrc) et la polymérase virale; 2) les particules dites subvirales sont de petites sphères ou des filaments avec une concentration sérique très élevée. Ces particules non infectieuses sont dépourvues de génome viral et consti-

tuées uniquement de l'HBsAg. Elles peuvent titrer les anticorps anti-HBs et permettre aux particules infectieuses d'échapper à la neutralisation.

Cycle viral

L'infection par le VHB débute par l'entrée dans les hépatocytes via une interaction avec le *Sodium Taurocholate Co-transporting Polypeptide* (NTCP), un transporteur d'acides biliaires exprimé spécifiquement à la surface des hépatocytes. [5] Le virus est ensuite internalisé dans la cellule, et la capsidie contenant l'ADN viral est transportée vers le noyau. L'ADNrc est alors converti en ADNccc (*covalently closed circular DNA*), servant de matrice pour la synthèse des ARN viraux. L'ADNccc est également la forme de persistance du VHB dans les hépatocytes et est peu sensible à l'action des antiviraux. Différents ARNm sont transcrits à partir de l'ADNccc: ceux nécessaires à la production de protéines, et un ARN pré-génomique (ARNpg) servant soit à la production de protéines virales, soit de matrice à la rétrotranscription en ADNrc via un processus complexe, semblable à celui des rétrovirus. Les nucléocapsides matures, celles contenant l'ADNrc nouvellement synthétisé, peuvent soit être renvoyées vers le noyau afin de reconstituer le pool d'ADNccc, soit être sécrétées (fig. 2). [4]

Points clés du cycle viral

- L'établissement d'une forme persistante, l'ADNccc
- Réplication du génome à ADN qui nécessite un intermédiaire ARN (rétrotranscription)
- Production de particules subvirales et non infectieuses qui neutralisent la réponse immune

Clinique

Après la contamination, la période d'incubation varie de un à six mois. L'hépatite aiguë est généralement paucisymptomatique (fatigue, nausées) et rarement fulminante (<1% des cas). La présentation clinique et l'évolution globale d'une infection au VHB sont étroitement liées à l'âge de l'individu au moment de l'infection. En effet, on observe une phase ictérique dans 30–50% des cas lors d'une infection à l'âge adulte, alors qu'elle est rare lors d'une transmission verticale ou périnatale. De plus, l'évolution vers une forme d'infection chronique s'observe chez 80–90% des individus infectés en période néonatale contre 1–5% des adultes. [6,7] L'infection chronique au VHB peut demeurer asymptomatique («porteurs sains») ou évoluer vers des complications extra-hépatiques (telles que vasculite, atteintes articulaires, glomérulonéphrite) et hépatiques comme la cirrhose ou le CHC dont l'incidence an-

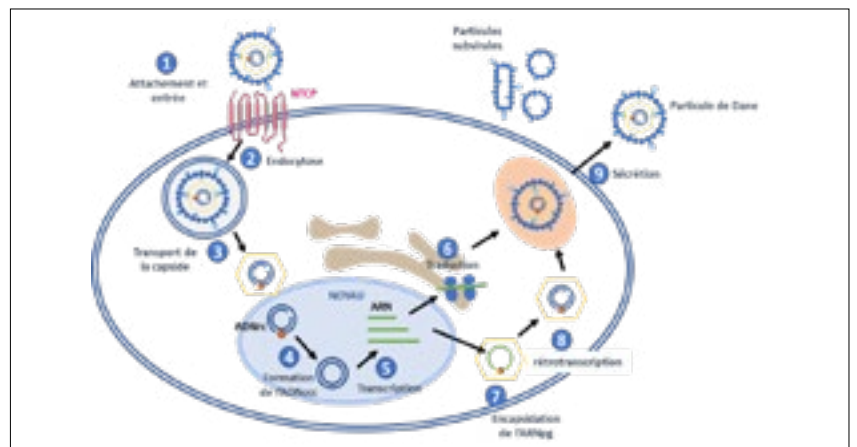


Figure 1: Les particules de VHB

1 Service de gastro-entérologie et hépatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

2 Service de pathologie clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève

HBsAg -	Anti-HBc -	Anti-HBs -	Susceptibilité à l'infection
	Anti-HBc -	Anti-HBs +	Immunisation suite à la vaccination
	Anti-HBc +	Anti-HBs +	Immunisation à la suite d'une infection passée et guérie
	Anti-HBc + IgM anti-HBc -	Anti-HBs -	Quatre possibilités: – Infection guérie (plus fréquent) – Faux positif anti-HBc (susceptible à l'infection) – Infection chronique à bas niveau – Infection aiguë en cours de résolution
HBsAg +	Anti-HBc + IgM anti-HBc +	Anti-HBs -	Infection aiguë
	Anti-HBc + IgM anti-HBc -	Anti-HBs -	Infection chronique

Tableau 1: Interprétation des tests sérologiques de l'infection par VHB (adapté de www.hepatoweb.com)

nuelle s'élève entre 2 et 5% chez les cirrhotiques compensés. [8]

Points-clés de la clinique

- Hépatite aiguë fréquemment asymptomatique
- Evolution en hépatite chronique (5% des adultes, 80–90% des nouveau-nés)
- Evolution possible de l'hépatite chronique en cirrhose ou CHC
- Vaccin très efficace et sûr disponible
- Deux stratégies thérapeutiques: INF-α pégylé ou analogues nucléos(t)idiques

L'infection chronique au VHB est un processus dynamique en lien avec les interactions entre le virus et son hôte. La classification actuelle définit cinq stades d'infection chronique sur la base des marqueurs de l'atteinte hépatique (valeur d'alanine aminotransférase (ALAT) et éventuellement l'inflammation hépatique) et virologique. Cette nomenclature permet de distinguer l'infection chronique isolée de l'infection chronique compliquée d'une hépatite. [9] Plusieurs marqueurs d'infection peuvent être identifiés dans le sérum des patients et permettent de distinguer les différentes phases de l'infection (tab. 1). [10] Ils comprennent 1) l'antigène HBsAg, détecté pendant les phases aiguë et chronique et dont la présence est le signe d'une infection active, 2) les anticorps anti-HBs qui ne peuvent pas être détectés pendant une infection car

ils sont titrés par la présence dans la circulation de grandes quantités de particules subvirales. La séroconversion (apparition d'anticorps anti-HBs et négativation de HBsAg) indique donc une guérison. La présence d'anti-HBs seuls correspond à une réponse efficace à la vaccination, 3) les anticorps anti-HBc qui apparaissent pendant l'infection aiguë et persistent toute la vie et dont la détection est synonyme d'une infection présente ou passée, 4) l'antigène e (HBeAg), une protéine sécrétée, considérée comme un marqueur de répllication virale, 5) l'ADN VHB, le marqueur sérique le plus sensible de répllication virale détectable dans la circulation pendant l'infection aiguë et chronique.

Vaccination et traitement

Le vaccin actuellement disponible est constitué par des molécules de HBsAg produits par génie génétique selon une méthode très sûre et générant un vaccin induisant une protection de 98 à 100% après trois injections. L'initiation d'un traitement antiviral a pour objectif principal d'empêcher la progression de la maladie vers la cirrhose et le CHC avec dans le meilleur des cas une séroconversion anti-HBs. Globalement, les patients avec une indication stricte à un traitement antiviral sont les cirrhotiques compensés et décompensés et les porteurs d'une hé-

Das Hepatitis-B-Virus: Biologie und Klinik

Die chronische Hepatitis B wird durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) hervorgerufen, ein hepatotropes DNA-Virus aus der Familie der *Hepadnaviridae*. Es verursacht eine akute Hepatitis mit dem Risiko des Fortschreitens zu einer chronischen Form (insbesondere bei Neugeborenen und Kleinkindern), die in der Folge häufig zu Zirrhose und Leberzellkarzinom (HCC) führt. Trotz der Verfügbarkeit eines wirksamen Impfstoffs stellt die HBV-Infektion nach wie vor ein bedeutendes und noch immer unterdiagnostiziertes Gesundheitsproblem dar. Ihre geschätzte Prävalenz beträgt das Sechsfache der HIV-Prävalenz. Im Jahr 2016 richtete die WHO ein Programm zum Management der Virushepatitiden ein, dessen wichtigstes Ziel darin besteht, die Virushepatitis als ernsthafte Bedrohung der öffentlichen Gesundheit bis 2030 mithilfe von Massnahmen auszuschalten, die den Zugang zu Impfstoffen und Behandlungen erleichtern, sowie durch die Prävention der Übertragung an Neugeborene bei der Geburt. [11]

pate B chronique se définissant par un ADN VHB >2000IU/ml, une élévation de l'ALAT et/ou une fibrose hépatique. Les deux lignes de traitement actuellement disponibles reposent sur l'interféron-alfa pégylé (IFN-α pégylé) et les analogues nucléos(t)idiques, tels que l'entécavir et le ténofovir. Ces derniers permettent d'atteindre une virémie indétectable dans la majorité des cas au prix d'un traitement au long cours et un faible taux de séroconversion. On observe un taux de séroconversion plus élevé avec l'IFN-α pégylé, mais son indication reste limitée en raison de ses effets indésirables. [9]

Conclusion

Malgré l'existence d'un vaccin efficace, l'infection par le VHB demeure un problème de santé publique majeur encore sous-diagnostiqué. Sa prévalence estimée est plus de six fois supérieure à celle du VIH. L'OMS a adopté en 2016 un programme pour la gestion des hépatites virales dont l'objectif principal est d'éliminer l'hépatite virale comme menace grave à la santé publique d'ici 2030 avec des mesures visant à améliorer l'accès au vaccin et aux traitements et par la prévention de la transmission néonatale. [11]

Correspondance
Francesco.Negro@hcuge.ch

Références

En ligne sur le site: www.sulm.ch/f/pipette -> Numéro actuel (N 5-2020)

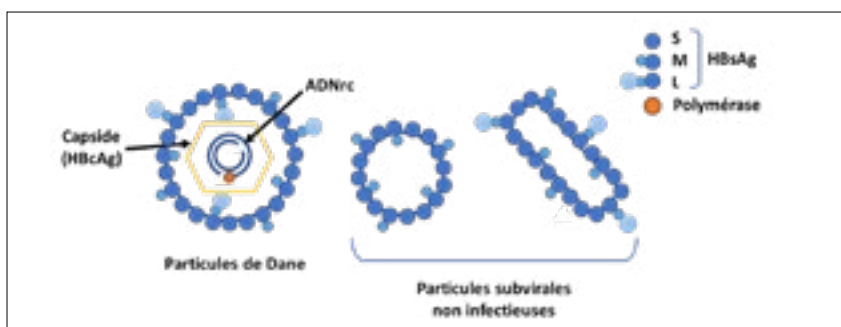


Figure 2: Cycle de multiplication de VHB