

**Clinique et pathogénie.** HHV-8 est sans doute transmissible par la salive et les rapports sexuels. Après l'infection primaire atteignant les cellules épithéliales des espaces buccaux et pharyngés, on assiste à une persistance à vie avec une infection latente des lymphocytes B CD19<sup>+</sup> et des cellules endothéliales et fusiformes. Les symptômes de la primo-infection, les sites de latence et les réactivations sont encore peu connus. L'infection des cellules endothéliales et fusiformes de la peau semble stimuler l'angiogenèse d'une manière encore inconnue. HHV-8 se retrouve pratiquement dans tous les sarcomes de Kaposi, dans le lymphome des séreuses (*body cavity-associated lymphoma* ou *AIDS related B cell lymphoma*) et dans la forme multicentrique de la maladie de Castelman, une lymphoprolifération atypique.

**Diagnostic.** La mise en évidence de l'agent repose sur la détection du génome par PCR. L'isolement du virus n'est pas possible. Sérologiquement, on peut détecter les anticorps dirigés contre l'antigène nucléaire associé à la latence (LANA) par un test d'immunofluorescence. Des procédés d'immunoblot avec des antigènes recombinant HHV-8 sont en voie de développement.

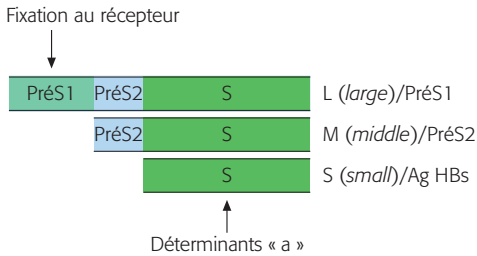
**Traitement et prophylaxie.** Il n'existe pas de prophylaxie et pas de traitement antiviral validé. Les sarcomes de Kaposi peuvent régresser spontanément avec la diminution de l'immunosuppression (p. ex. lors d'un traitement combiné antiviral chez des patients atteints de SIDA).

## 9.2 Virus de l'hépatite B (HBV)

HBV est d'une importance primordiale en médecine. De par le monde, 300 millions d'individus sont infectés. Le virus provoque une **inflammation hépatique** aiguë et chronique et participe à la survenue d'une **cirrhose hépatique** ou d'un **carcinome hépatocellulaire**. Une vaccination active dans l'enfance protège contre l'infection.

**Propriétés générales du HBV.** Le HBV pathogène de l'homme appartient à la famille des **Hepadnavirus**, à laquelle appartiennent aussi des virus d'autres mammifères (p. ex. le Woodchuck-HBV [WHV] chez les marmottes) ou d'oiseaux (p. ex. le Duck-HBV [DHBV] chez les canards). Il possède un **génomme ADN bicaténaire partiel** de seulement 3 kb. Le virus est strictement hépatotrophe, la multiplication virale a lieu dans les hépatocytes (Fig. 9.9). Après pénétration dans le noyau cellulaire, la réplication du génome ADN commence par une étape ARN intermédiaire aboutissant à la formation de l'ARN pré-génomique. Ce pré-génomme est alors retraduit par une reverse transcriptase virale en génome ADN bicaténaire partiel (détails, voir chapitre 8.4.2). Le génome viral ADN est empaqueté avec les polymérases/reverse transcriptases virales dans la



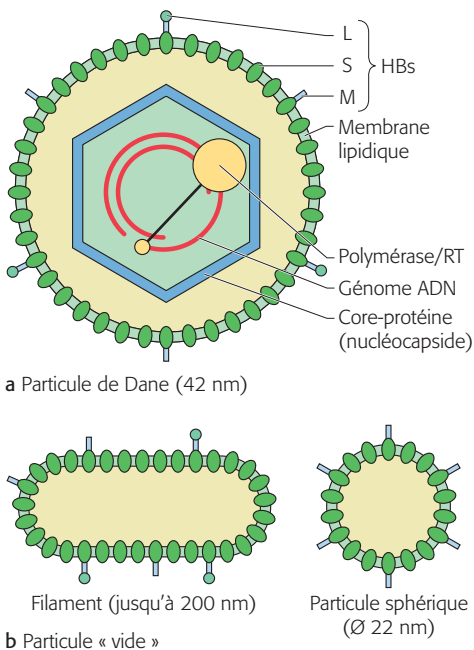


**Fig. 9.10 Synthèse et fonction des glycoprotéines de surface du HBV.** Construction des protéines d'enveloppe moyennes (M ou PréS2) et longues (L ou PréS1) qui sont constituées par un allongement aminoterminal de l'Ag HBs. PréS1 (40-80 molécules par virion) se fixe au récepteur cellulaire. HBs est le composant principal de l'enveloppe virale (300-400 molécules par virion) et se retrouve aussi dans les enveloppes virales vides. HBs est l'antigène du vaccin. Les trois protéines d'enveloppe partagent un déterminant immun de groupe « a » contre lequel des anticorps sont formés prioritairement. Les anticorps anti-HBs neutralisent le HBV et protègent contre une infection.

Le virion complet se compose du génome viral, d'une capside et d'une enveloppe ; il est aussi appelé **particule de Dane**, d'après le nom de son découvreur (Fig. 9.11a). Il a un diamètre de 42 nm. Les particules de Dane sont déversées en grand nombre dans le sang, ce qui conduit à une virémie marquée avec jusqu'à  $10^9$  unités infectieuses par ml de plasma. De plus, les hépatocytes infectés sécrètent des protéines d'enveloppe en excès (antigène HBs) sous forme de particules sphériques de 20 nm ou de particules filamenteuses (23-200 nm, Fig. 9.11b). L'antigène HBe est une autre protéine virale. Elle représente une forme raccourcie de la protéine préC post-traductionnelle. HBe est sécrété par les hépatocytes au cours de la multiplication virale. Son apparition dans le sérum est le signe d'une infection active, avec formation de particules virales infectieuses.

Le HBV est génétiquement stable et ne survient que chez l'homme. On distingue 8 génotypes (A à H) et 9 sous-types d'antigènes HBs. Le virus est peu cytopathogène. La lésion hépatique est causée par la réponse immunitaire (immunopathogenèse, voir chapitre 8.9.2). Après la guérison, le virus reste sous forme latente dans le foie et en partie aussi en extra-hépatique. Une réactivation virale est possible lors d'une immunosuppression.

**Tableau clinique et pathogénie.** La transmission de HBV se fait par le sang et les produits sanguins. La virémie, extrêmement élevée, explique pourquoi un faible apport du sang suffit à contaminer d'autres liquides corporels. L'infection se produit par voie parentérale, soit par contact mucocutané lors de rapports sexuels, soit par inoculation avec des aiguilles contaminées lors de blessures par piqûres ou de toxicomanie. Le nouveau-né est infecté au cours de l'accouchement (péri-



**Fig. 9.11 Représentation schématique du HBV.** **a** Le virion infectieux complet (particule de Dane) possède une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les formes longues (L), moyennes (M) et courtes (S) de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs). Le génome ADN bicaténaire partiel associé aux polymérase/reverse transcriptases est entouré par la core-protéine de l'hépatite B formant la nucléocapside (HBc). **b** Les particules filamenteuses et sphériques sont constituées d'enveloppe portant des Ag HBs, sont vides et de ce fait non infectieuses. Elles sont formées en excès par les hépatocytes et déversées dans le sang.

natal), en cas d'affection chronique à HBV chez la mère, et reste souvent lui-même infecté et infectant à vie (voir ci-dessous). Après sa pénétration dans l'organisme, le virus arrive par voie sanguine dans le foie où se produit une multiplication virale massive. L'évolution ultérieure dépend en premier lieu de la dose infectante et de l'état immunitaire de l'hôte (Fig. 9.12). Le fait que la réponse immunitaire cellulaire, par l'intermédiaire des lymphocytes T cytotoxiques et des  $IFN\gamma$ , circonscrit rapidement la multiplication du HBV dans les hépatocytes (60-70 % des cas) est déterminant. Dans ce cas, l'infection se présente sous forme inapparente et conduit à une immunité à vie (« envahissement silencieux ») ou sous forme d'une inflammation hépatique transitoire.

Lors des **évolutions cliniques symptomatiques**, l'hépatite se manifeste après un temps d'incubation de plusieurs mois (1-7 mois). Sa caractéristique principale est l'ictère (Fig. 9.13). Dans la plupart des cas, l'hépatite aiguë guérit sans conséquences. Rarement, on assiste à une hépatite fulminante (0,1-0,5 % des cas), avec 80 % d'évolution fatale. L'hépatite aiguë vire, dans 5-10 % des cas, vers une **hépatite chronique** qui conduit, après plusieurs années à une cirrhose hépatique et à un carcinome hépatocellulaire. L'infection périnatale a toujours une évolution asymptomatique mais conduit, dans 90 % des cas, du fait d'une réponse immunitaire inadaptée, à une forme évolutive chronique. L'hépatite chronique B

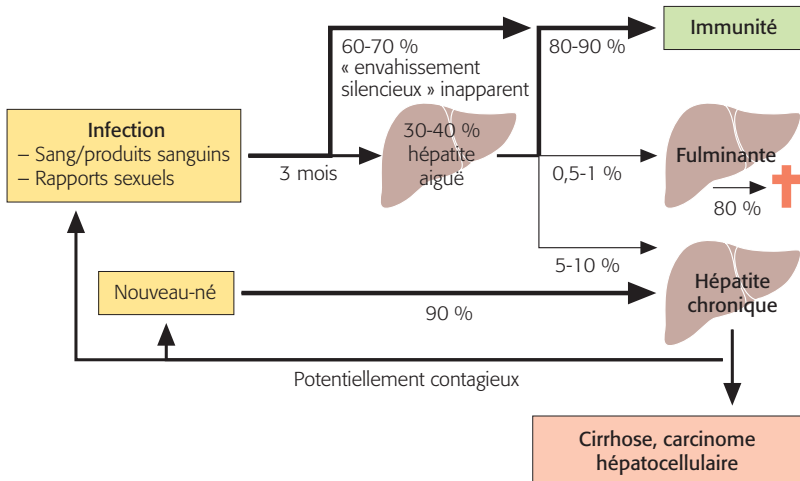


Fig. 9.12 Évolutions cliniques d'une infection à HBV. L'évolution d'une infection dépend en grande partie de la dose infectante et de l'état immunitaire de l'hôte (voir texte). L'infection soit se présente sous forme inapparente laissant une immunité (envahissement silencieux), soit se manifeste par une hépatite aiguë. Les évolutions chroniques sont fréquentes en cas de défense immunitaire insuffisante (en particulier lors des infections pendant l'accouchement) et conduisent, après des années, à une cirrhose et au cancer (voir aussi p. 137).

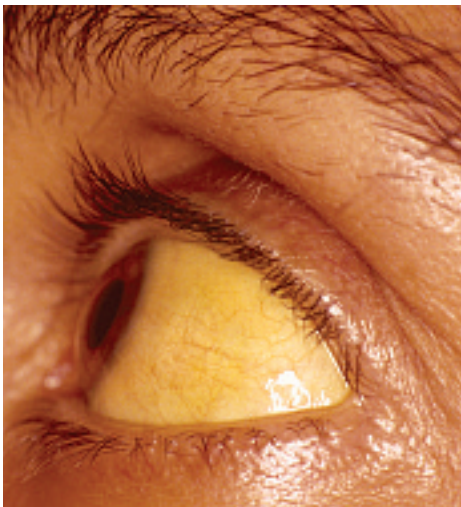


Fig. 9.13 Ictère : signe principal de l'hépatite. La coloration jaunâtre, liée au dépôt de bilirubine dans les tissus scléreux et la peau (ictère), reflète les perturbations de la fonction hépatique. Extrait de : Diaporama « Infektionskrankheiten », Recom GmbH & Co. KG, Bad Emstal.

peut rester asymptomatique pendant des années ou s'imposer comme hépatite chronique agressive avec lésions hépatiques qui accélèrent le développement d'une cirrhose hépatique et d'un carcinome hépatocellulaire. Ce stade, pauvre en signes cliniques, est lui-même subdivisé en deux catégories différentes. Un porteur sain de virus présente une virémie faible de  $10^2$ - $10^6$  génomes/ml plasma et un Ag HBe négatif. À l'inverse, un porteur de virus immunotolérant présente une charge virale élevée (jusqu'à  $10^9$  génomes viraux/ml) et un Ag HBe positif (Tabl. 9.2). Après une évolution chronique sur des années peuvent apparaître des mutants du virus (*immune escape mutant*) qui ne sont plus capables de former des Ag HBe (voir ci-dessous).

### Mutants HBV

**Résistance à la lamivudine** (mutations dans le gène des polymérases). Des échanges d'acides aminés dans le motif YMDD conduisent à une résistance vis-à-vis des analogues nucléosidiques.

« *Immune escape mutant* » (mutations dans le gène PrÉS/S). Des échanges d'acides aminés dans les déterminants immunodominants du groupe « a » conduisent à une absence de reconnaissance par les anticorps.

**Mutants HBe négatifs** (mutants avec codon stop dans la région préC). Par la présence d'un codon stop dans la région préC du génome, la formation de l'antigène HBe est inhibée. Il en résulte une hépatite chronique B avec Ag HBe négatif (environ 50 % des cas). ■

**Diagnostic.** Le diagnostic des hépatites B chroniques et aiguës repose sur la mise en évidence du génome viral et d'autres éléments viraux (Ag HBs, Ag HBe)

Tableau 9.2 Marqueurs sérologiques au cours de l'infection par HBV

Statut de l'infection HBV	Marqueurs sérologiques				
	Ag HBs	Ag HBe	anti-HBe	anti-HBc	anti-HBs
Absence d'infection HBV	-	-	-	-	-
Vaccination/immunisation	-	-	-	-	+
Infection récente en cours par HBV	+	+	-	+	-
Infection récente passée	-	-	+	+	+
Infection passée/immunisation	-	-	-	+	+
Persistance virale, porteur asymptomatique de l'Ag HBs	+	-	+	+	-
Persistance virale, porteur immunotolérant de l'Ag HBs	+	+	-	+	-

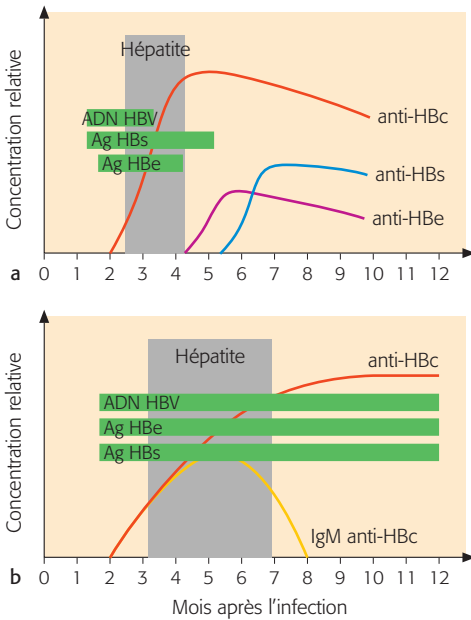


Fig. 9.14 Diagnostic de laboratoire des hépatites B chroniques et aiguës.

**a Forme aiguë.** Avant même l'inflammation hépatique d'origine immunologique, il existe une virémie élevée de  $10^9$ - $10^{12}$  particules virales/ml dans le sérum et une production exagérée d'enveloppes vides ( $10^{13}$ /ml). Aussi la détection de l'ADN HBV, de l'Ag HBs et de l'Ag HBe s'avère fortement positive. Les anti-HBc (IgM et IgG) apparaissent précocement, les anti-HBe comme signe de guérison et les anti-HBs tardivement, en relation avec l'élimination virale.

**b Forme chronique.** L'ADN HBV et l'Ag HBs persistent à des niveaux variables selon les individus. La persistance de HBe témoigne d'une multiplication active du virus et d'une production persistante de particules virales infectieuses.

dans le sérum ou le plasma. La détection d'anticorps spécifiques IgM ou IgG comprend les anticorps anti-HBs, anti-HBc et anti-HBe. Ces marqueurs de l'hépatite apparaissent successivement dans le temps, selon un ordre caractéristique (Fig. 9.14). La baisse de l'Ag HBs, la perte de l'Ag HBe et l'apparition d'anticorps anti-HBe sont des signes de pronostic favorable liés à une maîtrise de l'infection, qui se termine par l'apparition des anticorps anti-HBs. Les anticorps anti-HBs protègent d'une nouvelle infection. Les anticorps anti-HBc persistent à vie et sont un signe d'une infection passée ou persistante. En principe, chez tous les patients anti-HBc positifs, il persiste une latence HBV et une possibilité de réactivation. Lors des évolutions chroniques, l'Ag HBs persiste ainsi que, selon le statut du porteur, l'Ag HBe (Tabl. 9.2).

## Prophylaxie

**Prophylaxie d'exposition.** La vérification du sang et des produits sanguins, l'utilisation de matériel à usage unique et les mesures strictes de désinfection et de stérilisation ont permis d'abaisser fortement le risque de transmission dans le domaine médical. Fondamentalement, le sang, le sérum et les autres sécrétions de l'organisme sont à considérer comme matériaux potentiellement infectieux.

**Vaccination.** La vaccination active par l'Ag HBs (vaccin tué, fabriqué dans des cellules de levures par méthode recombinante) est actuellement généralement recommandée (voir ci-dessous) pour l'ensemble des enfants. L'efficacité vaccinale après trois injections doit être vérifiée, après un à deux mois, chez les personnes à haut risque d'hépatite B. Un titre d'anti-HBs de 100 UI/ml garantit une immunité de plusieurs années. Les non-répondeurs et les répondeurs insuffisants (titre inférieur à 100 UI/ml) sont à vacciner à nouveau. Pour une immunisation passive, simultanée à la vaccination, on dispose de préparations spécifiques d'immunoglobulines.

#### Recommandations du Comité technique des vaccinations du Conseil supérieur d'hygiène publique en France ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr))

1. Recherche de l'Ag HBs chez la femme enceinte et vaccination de tous les nouveau-nés de mère Ag HBs positive dans les 24 h qui suivent la naissance (vaccination simultanée, voir chapitre 8.10.3).
2. Immunisation généralisée des nourrissons et des adolescents :
  - tous les nourrissons à partir du 3<sup>e</sup> mois ;
  - tous les enfants/adolescents non protégés à l'âge de 13 ans.
3. Immunisation des sujets à risque :
  - tous les patients appartenant à un groupe à risque (toxicomanes, entourage d'un patient infecté par HBV ou porteur chronique, personnels de santé, patients insuffisants rénaux...) ;
  - tous les voyageurs dans des régions à forte prévalence d'hépatite B. ■

**Traitement.** Pour le traitement des hépatites B chroniques, on utilise l'IFN $\alpha$  et la lamivudine, inhibiteur de la rétrotranscriptase. Une efficacité thérapeutique prolongée n'est atteinte que dans environ 30-40 % des cas avec ces deux substances. En cas de résistance à la lamivudine, on utilise l'adéfovir. De nouveaux analogues nucléosidiques sont en développement ou déjà en expérimentation.

## 9.3 Virus de l'hépatite D (HDV)

HDV est à l'origine d'hépatites aiguës et chroniques, en interaction avec le virus de l'hépatite B.

**Propriétés biologiques générales du virus de l'hépatite D.** Le HDV est un **virus défectif** (satellite). Pour sa multiplication il a besoin de l'aide du virus de l'hépatite B (virus helper ou auxiliaire). Le HDV possède un **génomme ARN circulaire simple brin négatif**, codant une protéine de capsid appelée antigène de l'hépatite delta (Ag-HD). La capsid est entourée d'une enveloppe. Les protéines de l'enveloppe sont identiques à celles du HBV et se composent des petits, moyens et grands Ag HBs. L'entrée dans les hépatocytes est identique à celle de HBV. L'ARN viral se multiplie dans le noyau cellulaire grâce à des ARN polymérases cellulaires. L'ARN possède une activité ribozyme (voir ci-dessous).