

Hépatite B

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux



This page intentionally left blank

This page intentionally left blank

HÉPATITE B

Éditions EDK
2, rue Troyon
92316 Sèvres Cedex, France
Tél. : 01 55 64 13 93
edk@edk.fr
www.edk.fr
© Éditions EDK, Sèvres, 2009
ISBN : 978-2-8425-4131-6

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l’éditeur ou du Centre Français d’Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

HÉPATITE B

Jean-Michel PAWLOTSKY
Daniel DHUMEAUX



This page intentionally left blank

À Jean-Pierre Benhamou

This page intentionally left blank

Liste des auteurs

Harvey J. Alter, Department of Transfusion Medicine, Warren Grant Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Denise Antona, Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, 94415 Saint-Maurice Cedex, France
d.antona@invs.sante.fr

Tarik Asselah, Service d'Hépatologie, INSERM U773 CRB3, Université Paris 7, Hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex, France
tarik.asselah@bjn.aphp.fr

Pierre Bedossa, Université Denis Diderot Paris 7, Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Beaujon, 92110 Clichy Cedex, France
pierre.bedossa@bjn.aphp.fr

Yves Benhamou, Service d'Hépatogastroentérologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France
ybenhamou@teaser.fr

Gaëtan Billioud, INSERM U871, 69003 Lyon ; Université Lyon 1, IFR62 Lyon-Est, 69008 Lyon ; Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hospices Civils de Lyon, Hôtel-Dieu, 69002 Lyon, France

Patrice Cacoub, Service de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France ; CNRS UMR 7087, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, 75005 Paris, France
patrice.cacoub@psl.aphp.fr

Hélène Castel, Service d'Hépatogastroentérologie, CHRU, Hôpital Claude Huriez, avenue Michel Polonovski, 59037 Lille, France

Laurent Castéra, Services d'Hépatogastroentérologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André, 33000 Bordeaux et Hôpital Haut-Lévêque, 33604 Pessac Cedex, France
laurent.castera@chu-bordeaux.fr

Luchino Chessa, Department of Medical Sciences, University of Cagliari, Policlinico Universitario, SS 554 Bivio Sestu, 09042 Monserrato, Cagliari, Italie

Stéphane Chevaliez, Centre National de Référence des Hépatites B, C et delta, Laboratoire de Virologie, INSERM U955, Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
stephane.chevaliez@hmn.aphp.fr

Letizia Cimino, Dipartimento di Medicina Interna, Sapienza Università and Rome Oncogenomic Center, CRS, Regina Elena Cancer Center, Rome, Italie

Lucyna Cova, INSERM U871, 69572 Dardilly Cedex, France

François Denis, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France
francois.denis@unilim.fr

Elisabeth Delarocque-Astagneau, Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, 94415 Saint-Maurice Cedex, France

Daniel Dhumeaux, INSERM U955, Physiopathologie et thérapeutique des hépatites virales chroniques, CHU Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex, France
daniel.dhumeaux@hmn.aphp.fr

Christophe Duvoux, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Unité de Transplantation Hépatique, Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12, 94010 Créteil Cedex, France
christophe.duvoux@hmn.aphp.fr

European Association for the Study of the Liver (EASL), EASL Office, 7, rue des Battoirs, CH 1205 Genève, Suisse
easlooffice@easlooffice.eu

Patrizia Farci, Department of Medical Sciences, University of Cagliari, Policlinico Universitario, SS 554 Bivio Sestu, 09042 Monserrato, Cagliari, Italie ; Hepatic Pathogenesis Unit, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda MD, USA
pfarci@niaid.nih.gov

Claire Fournier, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hospices Civils de Lyon, Hôtel-Dieu, 69002 Lyon, France
zeb7@epicura.biz

Christophe Hézode, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, INSERM U955, CHU Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex, France
christophe.hezode@hmn.aphp.fr

Olivier Lada, Service d'Hépatologie, INSERM U773 CRB3, Université Paris 7, Hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex, France

Cécile Lagaudrière-Gesbert, Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire, UMR 8159 CNRS, École Pratique des Hautes Études (EPHE), Université Versailles Saint-Quentin, 45, avenue des États-Unis, 78035 Versailles, France

Maria Eliana Lai, Department of Medical Sciences, University of Cagliari, Policlinico Universitario, SS 554 Bivio Sestu, 09042 Monserrato, Cagliari, Italie

Gadi Lalazar, Liver Unit, Hadassah Hebrew University Medical Center, PO Box 12000, Ein-Kerem, Jerusalem 91120, Israel

Vincent Leroy, Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Pôle Digi-Dune, CHU de Grenoble et IAPC, INSERM U823, 38043 Grenoble Cedex, France
VLeroy@chu-grenoble.fr

Massimo Levrero, Dipartimento di Medicina Interna, Sapienza Università and Rome Oncogenomic Center, CRS, Regina Elena Cancer Center, Rome, Italie
massimo.levrero@uniroma1.it

Julie Lucifora, INSERM U871, 69003 Lyon ; Université Lyon 1, IFR62 Lyon-Est, 69008 Lyon ; Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hospices Civils de Lyon, Hôtel-Dieu, 69002 Lyon, France

Ariane Mallat, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, INSERM U955, CHU Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex, France
ariane.mallat@hmn.aphp.fr

Patrick Marcellin, Service d'Hépatologie, INSERM U773 CRB3, Université Paris 7, Hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex, France
patrick.marcellin@bjn.aphp.fr

Philippe Mathurin, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Claude Huriez, avenue Michel Polonovski, 59037 Lille, France ; INSERM U795, CHRU, 59037 Lille ; Université Lille 2, 59037 Lille, France.
p-mathurin@chru-lille.fr

Marie-Louise Michel, Laboratoire de Pathogenèse des virus de l'hépatite B, INSERM U845, Bâtiment Lwoff, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France
maloum@pasteur.fr

Jean-Michel Pawlotsky, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène et INSERM U955, CHU Henri Mondor, Université Paris 12, 94010 Créteil Cedex, France
jean-michel.pawlotsky@hmn.aphp.fr

Silvia Pierconti, Dipartimento di Medicina Interna, Sapienza Università and Rome Oncogenomic Center, CRS, Regina Elena Cancer Center, Rome, Italie

Stanislas Pol, Université Paris Descartes ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Unité d'Hépatologie ; INSERM U567, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14, France
stanislas.pol@cch.aphp.fr

Bruno Roche, Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, 14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif Cedex, France ; INSERM U785 ; Université Paris-Sud, UMR-S 785, 94804 Villejuif Cedex, France
bruno.roche@pbr.aphp.fr

Jean-Michel Rossignol, Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire, UMR 8159 CNRS, École Pratique des Hautes Études (EPHE), Université Versailles Saint-Quentin, 45, avenue des États-Unis, 78035 Versailles, France
Jean-Michel.Rossignol@uvsq.fr

Françoise Roudot-Thoraval, Service de Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
francoise.roudot-thoraval@hmn.aphp.fr

Concetta Sava, Dipartimento di Medicina Interna, Sapienza Università and Rome Oncogenomic Center, CRS, Regina Elena Cancer Center, Rome, Italie

Lawrence Serfaty, Service d'Hépatologie et INSERM UMR-S 893, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France
lawrence.serfaty@sat.aphp.fr

Didier Samuel, Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, 14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif Cedex, France ; INSERM U785 ; Université Paris-Sud, UMR-S 785, 94804 Villejuif Cedex, France
didier.samuel@pbr.aphp.fr

Daniel Shouval, Liver Unit, Hadassah Hebrew University Medical Center, PO Box 12000, Ein-Kerem, Jerusalem 91120, Israel
shouval@cc.huji.ac.il

Delphine Sitterlin, Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire, UMR 8159 CNRS, École Pratique des Hautes Études (EPHE), Université Versailles Saint-Quentin, 45, avenue des États-Unis, 78035 Versailles, France

Étienne Sokal, Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate n° 10, 1200 Bruxelles, Belgique
etienne.sokal@uclouvain.be

Xavier Stéphane, Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate n° 10, 1200 Bruxelles, Belgique

Benjamin Terrier, Service de Médecine Interne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France

Christian Trépo, Hospices Civils de Lyon, Hôtel-Dieu, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, 69288 Lyon Cedex 02 ; Université Lyon 1, IFR62 Lyon-Est, 69372 Lyon Cedex 08, France INSERM U871, 69572 Dardilly Cedex, France ; Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex, France
christian.trepo@chu-lyon.fr

Jean-Claude Trinchet, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 93143 Bondy Cedex, France et UPRES EA 3409, UFR SMBH, Université Paris 13, 93000 Bobigny, France
jean-claude.trinchet@jvr.aphp.fr

Elie-Serge Zafrani, Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France
elie-serge.zafrani@hmn.aphp.fr

Jean-Pierre Zarski, Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Pôle Digi-Dune, CHU de Grenoble et IAPC, INSERM U823, 38043 Grenoble Cedex, France
JPZarski@chu-grenoble.fr

Fabien Zoulim, INSERM U871, 69003 Lyon ; Université Lyon 1, IFR62 Lyon-Est, 69008 Lyon ; Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hospices Civils de Lyon, Hôtel-Dieu, 69002 Lyon, France
fabien.zoulim@inserm.fr

This page intentionally left blank

Sommaire

Avant-propos

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY, DANIEL DHUMEAUX..... XXVII

Préface

The past is prologue: the profundity, productivity and progress of the early HBV years

HARVEY J. ALTER XXIX

1. Le virus de l'hépatite B..... 1

JEAN-MICHEL ROSSIGNOL, CÉCILE LAGAUDRIÈRE-GESBERT,
DELPHINE SITTERLIN

- Particules virales et autres hepadnavirus 2
- Le génome du VHB 3
 - Les cadres de lecture ouverts 3
 - Génotypes du VHB et génomes des autres hepadnavirus..... 5
- Cycle cellulaire et réplication 5
 - Fixation au récepteur, internalisation et étapes précoces du cycle de multiplication..... 5
 - Reconnaissance récepteur-hépatocyte* 5
 - Entrée virale* 7
 - Libération du génome dans le noyau* 7
 - Synthèse des protéines virales 8
 - Synthèse des ARN messagers* 8
 - Les différentes familles d'ARN messagers* 9
 - Régulation et spécificité de la transcription* 11
 - Transport des ARNm viraux* 11
 - Réplication..... 12
 - Initiation de la synthèse de la chaîne longue* 12
 - Synthèse de la chaîne longue* 13
 - Synthèse de la chaîne courte*..... 14
 - Terminaison de la réplication*..... 14
 - Assemblage et excrétion des virions 14
 - Formation de la capside* 15
 - Encapsidation de l'ARN pré-génome* 15
 - Acquisition de l'enveloppe*..... 16
 - Régulation de la multiplication du VHB 16
 - Rôle régulateur de la protéine P* 16
 - Rôle régulateur de la protéine L* 16

• Structure et fonctions des protéines virales.....	17
Les protéines de l'enveloppe	17
<i>La protéine S</i>	18
<i>La protéine M</i>	18
<i>La protéine L</i>	19
La protéine de capside	19
La protéine P (polyprotéine répliquative)	20
<i>Traduction de la protéine P</i>	20
<i>Activités enzymatiques de la protéine P</i>	20
La protéine X	21
<i>Biosynthèse et localisation cellulaire de HBx</i>	21
<i>Propriétés associées à la protéine X</i>	21
La protéine précore et l'antigène HBe	23
<i>Biosynthèse et localisation cellulaire de la protéine précore</i>	23
<i>Rôle de la protéine précore</i>	23
• Conclusion.....	24
 2. Variabilité génétique du virus de l'hépatite B	27
JEAN-MICHEL PAWLOTSKY	
• Bases moléculaires de la variabilité génétique du VHB.....	27
Cycle cellulaire du VHB	27
Variabilité du VHB	28
• Génotypes du VHB.....	29
Génotypes et sous-types.....	29
Infections multiples et virus recombinants	29
• Distribution en quasi-espèces du VHB	30
Mutants précore et du promoteur du core.....	30
Mutants de l'antigène HBs.....	31
Mutations associées à la résistance du VHB aux médicaments antiviraux...	32
 3. Les modèles d'étude du virus de l'hépatite B	37
FABIEN ZOULIM, GAËTAN BILLIQUOD, JULIE LUCIFORA	
• Les modèles d'étude acellulaires	37
• Les modèles d'études cellulaires	39
L'infection de cultures primaires	39
La transfection transitoire de lignées d'hépatome.....	39
Les lignées cellulaires exprimant le VHB de façon stable	41
La transduction de lignée d'hépatome	41
L'infection de cellules HepaRG.....	42
• Les modèles d'études <i>in vivo</i>	45
Les primates.....	45
<i>Le chimpanzé</i>	45
<i>Le gibbon</i>	46
<i>L'orang-outan</i>	46

<i>Le singe laineux</i>	47
<i>Le babouin</i>	47
<i>Le macaque</i>	47
<i>Le tupaïa</i>	47
Les mammifères non primates	48
<i>La marmotte</i>	48
<i>L'écureuil</i>	49
Les avihépadnavirus	49
<i>Le canard</i>	49
<i>Les autres avihépadnavirus</i>	50
Modèles murins	50
<i>Modèles de réplication du VHB</i>	51
<i>Modèles d'infection du VHB</i>	52
4. Virus de l'hépatite B : cibles des traitements antiviraux et mécanismes de résistance du virus aux agents antiviraux	61
FABIEN ZOULIM, JULIE LUCIFORA, CLAIRE FOURNIER	
• Le cycle de réplication du VHB et les cibles des antiviraux	61
• Les inhibiteurs de polymérase virale et leur mécanisme d'action contre le VHB	64
• La résistance aux antiviraux et ses conséquences pathobiologiques	66
• Mécanisme de sélection des mutants résistants aux antiviraux	68
• Importance des résistances croisées	69
• Perspectives	73
5. Épidémiologie de l'hépatite B	77
DENISE ANTONA, ELISABETH DELAROCQUE-ASTAGNEAU, FRANÇOISE ROUDOT-THORAVAL	
• Contexte épidémiologique mondial	77
• Modes de transmission	79
• Situation épidémiologique en France	80
Données de prévalence	80
Données d'incidence	82
Données de mortalité	86
• Impact de la vaccination sur l'épidémiologie de l'hépatite B	87
• Conclusions	89
6. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B	95
BRUNO ROCHE, DIDIER SAMUEL	
• Infection aiguë par le VHB	96
Hépatite aiguë habituelle	96
Hépatite fulminante	97
Passage à la chronicité	97

• Infection chronique par le VHB.....	99
Hépatite chronique.....	99
Hépatite chronique à AgHBe positif (virus sauvage).....	101
Hépatite chronique à AgHBe négatif.....	102
Portage inactif de l'antigène HBs.....	103
Infection occulte.....	104
Cirrhose.....	104
Carcinome hépatocellulaire.....	105
Morbidity et mortalité.....	107
• Conclusions.....	107
 7. Réponses immunes et immunopathogenèse au cours des hépatites B aiguës et chroniques.....	 113
MARIE-LOUISE MICHEL	
• Réponse immunitaire dans les phases précoces de l'infection : rôle de l'immunité innée.....	114
• Réponse immunitaire adaptative au cours de l'hépatite B aiguë résolutive.....	117
Les réponses T au cours de l'infection aiguë résolutive.....	117
<i>Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (Tc)</i>	118
<i>Les lymphocytes T CD4+</i>	119
La réponse des lymphocytes B et les anticorps.....	120
• Réponse immunitaire au cours de l'infection chronique et persistance virale...	120
Mécanismes cellulaires impliqués dans l'effondrement de la réponse immunitaire au cours de l'infection chronique.....	122
Facteurs viraux affectant la réponse immunitaire au cours de l'infection chronique.....	123
• Conclusions et perspectives.....	124
 8. Mécanismes de la fibrogenèse au cours de l'infection virale B.....	 129
PIERRE BEDOSSA	
• Concepts généraux : tissu fibreux, fibrogenèse, fibrose.....	129
L'expansion du contingent matriciel repose sur un processus dynamique : la fibrogenèse.....	130
La fibrose est la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogenèse prolongé.....	131
La cirrhose est le stade ultime du développement de la fibrose hépatique...	131
• Sources cellulaires de la matrice extracellulaire : cellules étoilées du foie et autres types cellulaires.....	132
• Mécanismes d'activation des cellules étoilées du foie.....	133
• Virus de l'hépatite B et fibrogenèse.....	135
• Conclusions.....	136

9. Virus de l'hépatite B et carcinogenèse hépatique	139
MASSIMO LEVRERO, SILVIA PIERCONTI, CONCETTA SAVA, LETIZIA CIMINO	
• Épidémiologie virale	140
• Mécanismes de l'oncogenèse hépatique	140
Instabilité génétique	141
Vieillessement, télomères et CHC	142
Progéniteurs hépatocytaires et CHC	142
• Rôles direct et indirect du VHB	144
• Altérations génétiques et épigénétiques des CHC liés au VHB	146
• Conclusions	148
 10. Marqueurs virologiques de l'hépatite B et utilisation pratique des tests	 153
STÉPHANE CHEVALIEZ, JEAN-MICHEL PAWLITSKY	
• Les marqueurs virologiques de l'hépatite B	154
Détection des antigènes et des anticorps du VHB	154
<i>Antigène HBs</i>	154
<i>Anticorps anti-HBs</i>	155
<i>Anticorps anti-HBc</i>	156
<i>Antigène HBe et anticorps anti-HBe</i>	157
Détection et quantification de l'ADN du VHB	158
Analyse de la séquence du génome du VHB	158
<i>Détermination du génotype</i>	159
<i>Détection des substitutions nucléotidiques du gène pré-C/C</i>	159
<i>Identification des substitutions amino-acidiques associées à la résistance</i>	159
• Utilisation pratique des outils virologiques au cours des hépatites aiguës et chroniques B	160
Diagnostic de l'hépatite aiguë B	160
Diagnostic de l'hépatite chronique B	161
Évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique et pronostic	163
Prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique B	163
<i>Décision de traiter</i>	164
<i>Choix du schéma thérapeutique</i>	164
<i>Suivi de l'efficacité antivirale du traitement</i>	166
Suivi des hépatites B non traitées	166
 11. Lésions histopathologiques de l'hépatite B	 173
ELIE-SERGE ZAFRANI	
• Lésions histologiques de l'hépatite virale B	174
Hépatite aiguë virale B	174
<i>Hépatite aiguë commune</i>	174
<i>Formes particulières des hépatites aiguës</i>	176

This page intentionally left blank

This page intentionally left blank