

Identification du virus de l'hépatite C (VHC) : un progrès décisif pour la santé publique

L'hépatite C est de loin la plus fréquente des hépatites séro-négatives pour les marqueurs des virus des hépatites A et B. Les porteurs asymptomatiques sont nombreux et la maladie évolue fréquemment vers la cirrhose et le cancer du foie. L'hépatite C représentant de 50 à 90 % des hépatites post-transfusionnelles, selon les pays, elle est un réel fléau en santé publique. L'association de méthodes immunologiques et de génie génétique ont permis de caractériser l'agent en cause, apparenté aux flavivirus. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin de 10 kb. La mise au point de tests de détection, sérologiques et de biologie moléculaire, devrait permettre de réduire très significativement cette redoutable complication des transfusions sanguines.

Christian Trépo

La terminologie « hépatites non A, non B (NANB) » fut introduite il y a quinze ans pour désigner des hépatites dont les agents étiologiques n'étaient pas identifiés mais qui apparaissaient sérologiquement distinctes des hépatites A et B [1, 2].

En raison de la multiplicité présumée des agents responsables, la formule NANB fut confirmée par l'usage. Rapidement il apparut que, épidémiologiquement, deux entités [3] devaient être opposées : (1) des hépatites transmises par l'eau, dans les régions en voie de développement, n'évoluant jamais vers la chronicité mais responsables de morbidité et mortalité accrues chez la femme au 3^e trimestre de la grossesse. Ces hépatites épidémiologiquement voisines du VHA furent désignées *A-like*. Elles n'existent plus en France en dehors de cas importés — par exemple au retour des vacances d'été, chez les petits Nord-Africains qui se

sont rendus dans leur pays d'origine. L'agent responsable de ces formes est désormais caractérisé, il s'agit d'un petit virus ARN non enveloppé proche des calicivirus ; on le désigne virus de l'hépatite E (VHE) ; (2) le second groupe fut désigné *B-like*, car il s'observait dans les mêmes circonstances épidémiologiques que le VHB, chez les toxicomanes, les hémophiles et les sujets transfusés ou en contact avec le sang humain. Par opposition aux formes *A-like* et comme pour les cas dus au VHB, ces formes évoluaient fréquemment sur un mode chronique aboutissant volontiers à la cirrhose du foie. Le rôle éventuel du virus de l'hépatite delta (VHD)* a pu facilement être éliminé car le VHD est un virus défectif qui utilise le VHB pour lui fournir son enveloppe, ce qui n'est pas le cas des agents non A, non B responsables de ces formes B like.

* Voir *médecine/sciences*, n° 2, vol. 1, pp. 64, 66 et 69.

ADRESSE

C. Trépo : *professeur agrégé, directeur de recherche*, Unité de recherche sur les hépatites, le SIDA et les rétrovirus humains. Inserm U. 271, 151, cours Albert-Thomas, 69424 Lyon Cedex 03. Hôtel-Dieu, service d'hépatogastro-entérologie, place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex 02.

C'est ce second groupe qui représente le problème médical le plus important [5], comme nous allons rapidement l'évoquer, et c'est à lui que nous consacrerons le reste de cet exposé. Il était donc tentant de postuler la même dichotomie au plan virologique et de reprendre les mêmes approches méthodologiques que celles qui avaient permis d'isoler les virus A et B.

Cette approche fut rapidement confortée, dans le cas du virus *A-like*, par des progrès réguliers tels que la visualisation en microscopie électronique du virus dans les selles de sujets infectés [4], puis sa transmission au singe et enfin sa caractérisation immunosérologique. Finalement, au cours des dix-huit derniers mois, le virus *A-like* fut purifié, cloné et séquencé. Il s'agit d'un petit virus ARN dépourvu d'enveloppe, distinct du VHA et plus proche des calicivirus. Il n'en alla pas de même pour les formes *B-like*, pourtant les plus importantes au plan de la santé publique.

Gravité du problème de santé publique représenté par les hépatites post-transfusionnelles

Depuis la détection systématique de l'antigène HBs chez les donneurs de sang, introduite en France il y a plus

de dix ans, l'incidence des hépatites post-transfusionnelles a diminué, mais beaucoup moins qu'on pouvait l'espérer. Pourtant, l'incidence des hépatites B fut très significativement réduite. Bien que ne représentant plus que 5 % de l'ensemble des hépatites post-transfusionnelles, ces cas dus au VHB ont continué de poser problème dans des secteurs de médecine de pointe tels que la transplantation et l'oncologie. Il faut espérer qu'avec les mesures introduites en 1988 et en particulier la recherche systématique des anticorps dirigés contre la capsid du VHB (anti-HBc), on puisse aboutir à une quasi-suppression des cas dus au VHB [14]. La transmission par la transfusion du virus d'Epstein-Barr (EBV), du cytomegalovirus (CMV) et du virus de l'hépatite A (VHA) est rare à l'exception de celle du CMV, qui ne représente que 0,7 % des cas. L'immense majorité des hépatites post-transfusionnelles était donc due aux virus NANB (Tableau I) [15]. L'incidence des hépatites post-transfusionnelles dans différentes études [15] varie en fonction de facteurs géographiques et socio-économiques. Elle est estimée à 2 à 4 % en Europe du Nord et 15 à 20 % en Europe du Sud. Aux États-Unis, elle est de 10 à 12 %. En France, plusieurs études réalisées dans les quatre dernières années à Nancy, Lyon et Toulouse révèlent

une incidence de 7 % au minimum. L'histoire naturelle de ces hépatites post-transfusionnelles NANB est caractérisée par la fréquence des formes asymptomatiques, ce qui explique que seules les études prospectives permettent de les dépister, car moins de 30 % des cas sont cliniquement repérables. Jusqu'aux efforts récents, l'amplitude du problème était très largement méconnue [3-5]. A signaler toutefois que des formes fulminantes d'hépatites NANB encore plus graves que pour les autres virus (moins de 10 % de survie) sont bien documentées. L'incubation moyenne avec laquelle l'hépatite apparaît dans les études prospectives varie de 5 à 12 semaines en moyenne.

La deuxième caractéristique essentielle des hépatites NANB transmises lors de la transfusion est leur passage à la chronicité dans plus de 50 % des cas et leur évolution vers la cirrhose puis le cancer en l'absence de traitement. La complication par un cancer de la cirrhose ainsi induite n'est pas exceptionnelle. Elle a été très bien documentée au Japon. Un cas expérimental a été observé chez le chimpanzé [15].

L'importance de ces problèmes est considérable pour la santé publique. Une étude réalisée à Lyon [14] avait permis de chiffrer le coût direct de ces hépatites, qui varie de 121 378 000 à

Tableau I
INCIDENCE DES HÉPATITES POST-TRANSFUSIONNELLES (HPT) NANB AU COURS DE DIVERSES PROSPECTIVES

Pays d'étude	Années d'étude	Receveurs de produits sanguins	HPT NANB		Nombre d'unités donneurs/receveurs (moyenne) n	Risque d'hépatite NANB pour 1 000 unités/donneurs
		n	n	(%)		
États-Unis	1974-1979	1 513	156	10,4	3,7	28
États-Unis	1973-1980	283	35	12,4	11,9	10
Australie	1979-1980	842	14	1,7	5,7	3
Israël	1981-1982	50	4	8,0	12,1	7
Espagne	1978-1981	230	29	12,6	4,1	31
Italie	1980-1981	246	34	13,8	6,1	23
Pays-Bas	1979-1980	380	13	3,4	3	11
Pays-Bas	1984-1986	393	9	2,3	13,5	2
Royaume-Uni	1980-1982	248	6	2,4	6,3	3
Allemagne féd.	1980-1982	417	15	3,6	5,4	7
France	1985-1986	64	4	6,3	7	9
Suède	1980-1981	74	14	18,9	11,6	16
Suède	1984-1985	742	14	1,9	4,5	4

378 882 000 F par an. La fréquence de transmission est estimée à 7 pour 1 000 unités transfusées, soit, pour 4 millions annuellement délivrées en France, plus de 45 000 sujets contaminés. La gravité exceptionnelle de ce phénomène n'a pas été sans stimuler des études de prophylaxie et des stratégies préventives dans les milieux responsables de la transfusion dans le monde, aux États-Unis en particulier.

Deux méthodes sont susceptibles de réduire significativement l'incidence des hépatites post-transfusionnelles : le dosage des transaminases et la détection des anticorps anti-HBc. Ces deux mesures ont été respectivement mises en œuvre en France en avril et octobre 1988, plaçant ainsi notre pays au même niveau de vigilance que les États-Unis, qui avaient déjà adopté ces mesures. Le rapport coût-efficacité de cette stratégie préventive est très favorable [23] puisqu'il revient à 230 F et évite une dépense de 1 500 F par unité transfusée.

Identification du virus de l'hépatite C (VHC)

Alors que les études épidémiologiques et expérimentales chez le chimpanzé permettaient rapidement de préciser l'incidence élevée de ces infections dans certains groupes et leur histoire naturelle [5], les recherches étiologiques apparurent extraordinairement laborieuses et décevantes. De patients progrès permirent de suggérer qu'il existait probablement deux formes d'hépatite NANB *B-like*, dont l'une très majoritaire était due à un virus comportant une enveloppe lipidique sensible au chloroforme et de taille inférieure à 80 nm. Ces caractères ainsi que les aspects ultrastructuraux observés dans le foie des chimpanzés infectés se sont révélés ultérieurement précieux, comme nous allons le voir. Les très nombreuses tentatives d'identification des agents responsables des hépatites non-A, non-B utilisant les méthodes conventionnelles restèrent presque vaines au cours des dix dernières années. L'approche sérologique fut la plus utilisée, de même que les tentatives faisant appel à l'immunomicroscopie électroni-

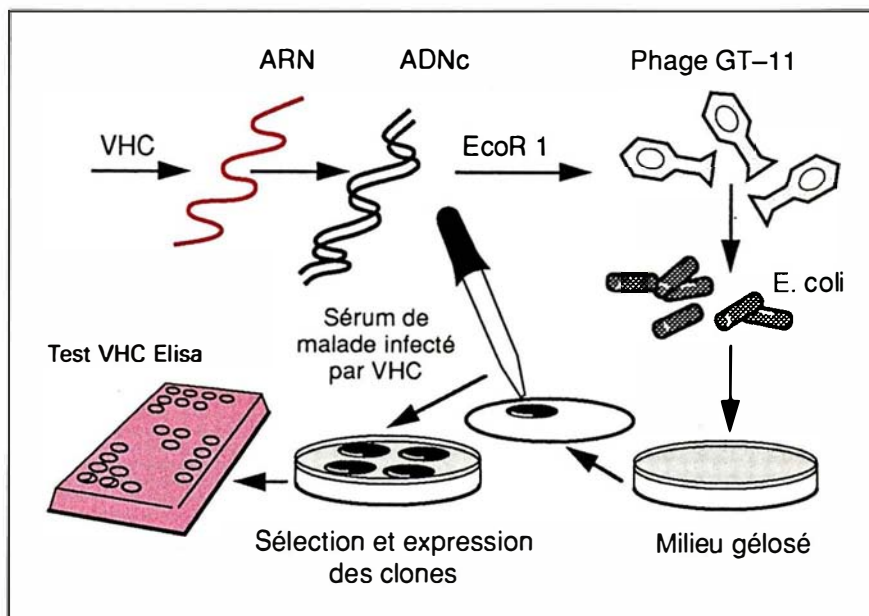


Figure 1. **Méthode d'identification du VHC.** L'ARN viral a été recopié en ADNc double brin qui a été inséré dans le phage lambda gt 11. Ce dernier a servi à infecter des bactéries *E. coli* qui ont donné des phages de lyse (voir *m/s*, suppl. au n° 7, vol. 3, p. 14). Celles-ci ont alors été criblées à l'aide d'anticorps de malades. L'obtention d'ANDc du VHC a permis de préparer une protéine recombinante utilisée pour un test Elisa.

que : (1) l'intervention d'un rétrovirus fut suggérée par la mise en évidence d'une activité transcriptase inverse [6] dans certains sérums de cas d'hépatites NANB et la description d'un antigène glycoprotéique présumé croiser avec le virus VIH en ELISA [7]. Ces observations, datant de plus de cinq ans, n'ont pu être confirmées malgré les immenses progrès de la rétrovirologie ; (2) le rôle éventuel d'un agent apparenté au VHB fut la seconde hypothèse initialement proposée par notre groupe, sur la base de réactions sérologiques faisant intervenir les composants internes du VHB (Ag HBc et Ag HBe) [8, 9]. L'analyse biologique moléculaire et les transmissions expérimentales au chimpanzé, réalisées dans un second temps, confortèrent cette possibilité [10, 11]. D'autres équipes — et en particulier celles du Dr C. Bréchet [12] en France et de J. Wands [13] aux États-Unis — ont confirmé le bien-fondé de ces observations. Une proportion encore mal définie mais probablement faible d'hépatites NANB pourrait correspondre à une infection par un virus proche du VHB, sinon à une variété d'infections à VHB non détectables par les méthodes actuelles pour des

raisons qui restent à préciser.

Plus récemment enfin, la biologie moléculaire pris le relais. Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un agent aura été identifié directement par une approche reposant intégralement sur le génie génétique, sans caractérisation préalable d'un système d'identification antigénique, protéique ou morphologique. Cette approche moléculaire reposait néanmoins sur les certitudes acquises grâce aux études post-transfusionnelles et aux transmissions expérimentales au chimpanzé. Le remarquable progrès réalisé est le fruit d'une collaboration entre la firme Chiron (M. Houghton, Q.L. Choo et G. Kuo) et le laboratoire des hépatites du *Center for Diseases Control*, dirigé par D. Bradley.

Ces auteurs utilisèrent plusieurs centaines de millilitres de plasma d'un chimpanzé reconnu hautement infectieux (titre > 10⁶) pour le plus fréquent virus des hépatites NANB. A partir des estimations de taille et de densité antérieurement réalisées, le virus présumé fut concentré par ultracentrifugation en gradient de densité. Des fractions présumées contenir ce virus furent l'objet d'une extraction de tous les acides nucléi-

ques et leur ADN complémentaire fut synthétisé à partir des ARN et ADN (*figure 1*). Tout le matériel nucléique ainsi obtenu fut cloné dans le bactériophage lambda-gt 11 afin d'obtenir une librairie d'ADN complémentaire qu'il fut possible de cribler pour l'expression d'un antigène viral potentiel. Celui-ci a alors été repéré avec le sérum d'un malade atteint d'infection chronique que l'on avait postulé contenir un anticorps contre ce virus [16].

Un très laborieux et minutieux travail imposant de très nombreux contrôles et durant plusieurs années a dû être réalisé. Il a été nécessaire d'étudier plus d'un million de clones avant de parvenir à l'identification du premier clone bactérien (5-1-1), qui produisait une protéine réagissant spécifiquement avec le sérum des malades infectés par le virus. Une insertion de 155 paires de base responsable de l'expression de la protéine virale spécifique fut alors identifiée et utilisée comme sonde d'hybridation afin de réanalyser la librairie d'ADNc. Un deuxième clone (C-100) contenant un plus grand fragment (350 pb) du génome viral a alors été sélectionné. Aucun des deux clones ainsi obtenus n'hybridait avec les ADN de l'homme ou du chimpanzé. En revanche, ces sondes reconnaissaient un ARN monocaténaire de 10 000 nucléotides, présent dans le concentré de particules virales préparé à partir du sérum de chimpanzé infectieux. Des études successives de séquences de différents clones suggéraient l'existence d'un cadre unique de lecture. L'étape suivante a consisté à insérer les séquences d'ADNc viral spécifique dans un plasmide contenant le gène de la superoxyde dismutase humaine afin de pouvoir exprimer de grandes quantités de polypeptides viraux. La protéine virale ainsi obtenue réagissait de façon spécifique en *immunoblot* avec des sérums de malades ainsi que de chimpanzés infectés par le virus NANB. Finalement, un premier dosage radio-immunologique a été réalisé à partir d'une protéine de 363 amino-acides exprimée dans la levure [16, 17].

Grâce à ce test, il a été possible de préciser la prévalence des anticorps dans différents sous-groupes d'hépatites présumées non-A, non-B. Les

m/s n° 2 vol. 6, février 90

Tableau II
PRINCIPALES PROPRIÉTÉS DU VIRUS DE L'HÉPATITE C

Diamètre 50-60 nm
Enveloppe lipidique
ARN monocaténaire polyadénylé 10 000 kb
Densité 1,09-1,11 en gradient de sucrose
<i>Togaviridae</i> (flavi- ou pestivirus)
Portage viral asymptomatique chronique fréquent

premiers résultats ont confirmé la validité de l'approche conduite. Le plus fréquent des virus NANB à contamination parentérale présumée avait bien été identifié. Il fut désigné virus de l'hépatite C (VHC) [17]. Ces principales caractéristiques figurent dans le *Tableau II* et son organisation générale est schématisée dans la *figure 2*.

La séquence de l'ARN du VHC permet d'établir une comparaison entre ce virus et certains togavirus, plus précisément les flavivirus. Comme

pour ceux-ci une seule phase de lecture ouverte est responsable de la synthèse d'un unique précurseur polypeptidique, qui est ultérieurement clivé pour donner naissance aux différentes protéines constitutives du virus. En reprenant la terminologie utilisée pour les flavivirus (*figure 3*), on trouve une zone d'homologie maximale avec les zones du génome ne codant pas pour des protéines structurales (NS 3 et NS 5). Le test anti-VHC reconnaît une protéine non structurale qui est située

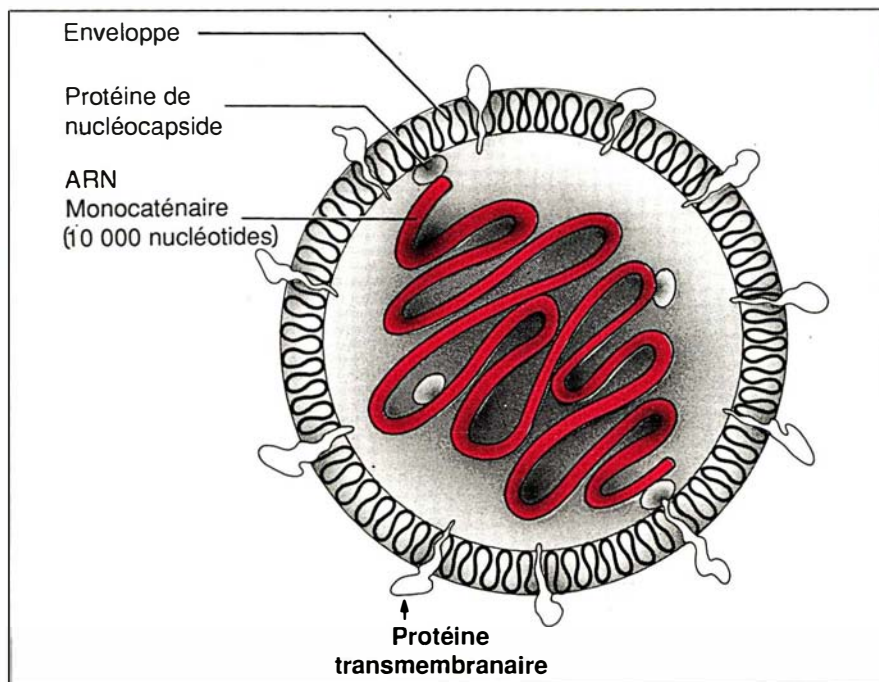
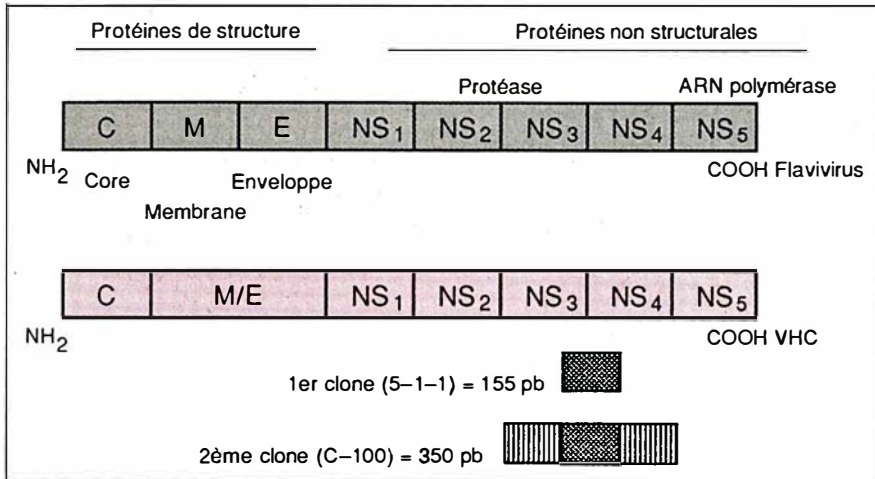
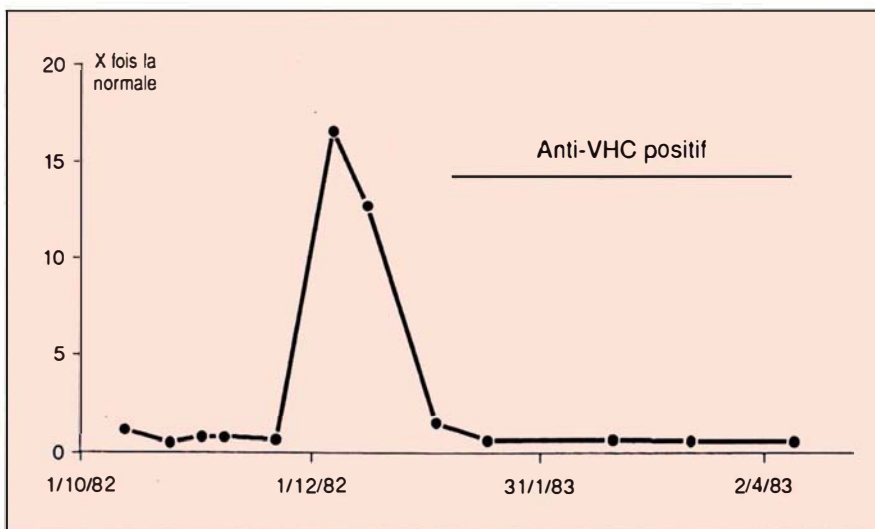
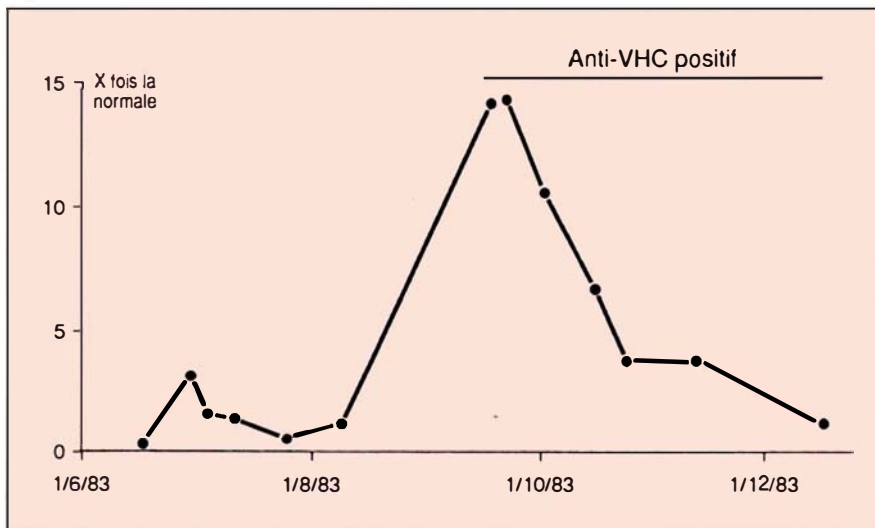


Figure 2. **Schéma d'organisation du VHC.**



▲ **Figure 3. Organisation générale du génome des flavivirus.** Les zones codant pour la protéine de capsid ou core (C), la protéine transmembranaire (M) ou l'enveloppe virale (E) correspondent aux protéines de structure du virion NS; 1 à 5 correspondent aux protéines fonctionnelles non structurales. Dans le VHC, la zone codant pour les protéines de membrane et d'enveloppe est plus condensée.



dans la zone NS 4. Les anticorps reconnus ne sont donc pas neutralisants. Il existe cependant des différences essentielles qui conduisent à considérer le virus de l'hépatite C comme un très lointain parent des flavivirus, en particulier parce que l'ARN est polyadénylé et que la densité du VHC est très différente de celle des flavivirus.

Des équipes japonaises ont réussi à identifier d'autres clones de virus non-A, non-B; l'un de ces clones plus particulièrement étudié a déjà révélé une importante variation (moins de 50 % d'homologie) vis-à-vis de la séquence nucléotidique initiale, suggérant qu'il existe très certainement diverses souches de VHC. Cinq agents distincts (A, B, C, D, E) (Tableau III) sont désormais reconnus comme virus responsables d'hépatites virales. Ces virus primordialement hépatotropes appartiennent chacun à un groupe distinct et sont très différents les uns des autres; pourtant ni la clinique ni la pathologie ne permettent de les reconnaître et seule la sérologie permet de préciser la nature du virus responsable.

Séro-épidémiologie de l'hépatite C telle qu'elle est reflétée par la détection des anti-VHC

Un nouveau test utilisant le même polypeptide recombinant que celui du dosage radio-immunologique prototype initial, mais légèrement plus sensible, est désormais diffusé dans le monde entier par la firme *Ortho Diagnostic System*. Il a permis d'établir la séroprévalence des anti-VHC à une plus vaste échelle. Ce test ELISA a fait l'objet d'études de validation dans les principaux pays. En France, ces études de validation ont été conduites, d'une part dans les laboratoires du Dr A.M. Couroucé, de l'Institut national de transfusion sanguine et dans celui du Dr L. Noël du centre de transfusion de Versailles et, d'autre part, dans notre unité de recherche, en ce qui concerne les maladies du foie.

◀ **Figure 4. Cinétique des anti-VHC et évolution des SGPT dans le temps de deux cas d'hépatites post-transfusionnelles.**

Tableau III
LES CINQ VIRUS DES HÉPATITES (1989)

Virus	Taille (nm)	Enveloppe	Acide nucléique	Taxonomie
VHA	27	—	ARN	Picornavirus
VHB	42	+	ADN	Hepadnavirus
VHC	50-60	+	ARN	Flavivirus
VHD	28-35	+	ARN	Viroïde
VHE	32-34	—	ARN	Calicivirus

Étude des anticorps anti-VHC au cours des infections aiguës. La cinétique d'apparition des anticorps anti-VHC au cours de l'hépatite a été très bien étudiée grâce aux études réalisées de façon prospective chez des sujets transfusés. Il apparaît très nettement que les anticorps, s'ils sont parfois contemporains du pic des transaminases (figure 4A), sont souvent retardés par rapport à celui-ci (figure 4B). Ils ne sont détectables que dans 55 % des cas seulement au cours du premier mois. Pour environ la moitié des cas, la séroconversion [19] est très tardive, entre 2 et 12 mois, alors que pour la moitié de ces malades, les transaminases sont déjà revenues complètement à la normale (figure 4B). En raison de l'absence de symptôme, qui caractérise de toute manière cette maladie, le malade risque beaucoup d'échapper au suivi sérologique.

Ce retard de séroconversion est un des obstacles à une épidémiologie exhaustive, y compris dans les études post-transfusionnelles dont beaucoup, hélas, se donnaient comme limite un suivi de six mois. En tenant compte de cette réserve, les études post-transfusionnelles prospectives réalisées dans divers pays, fournissent des chiffres d'incidence des anti-VHC qui varient de 47 % en Allemagne à 90 % en Italie. La France et les États-Unis se situent respectivement à 52 et 56 % (figure 5). L'analyse des résultats suggère fortement qu'il existe des hépatites NANB qui ne sont pas dues au virus C, et inversement, qu'un certain nombre d'hépatites C ne sont pas reconnues comme telles, puisque certains cas restent sérologiquement muets avec le seul test dont nous disposons actuellement. Il est tout

aussi manifeste que de nombreuses hépatites anti-VHC positives sont transmises par des donneurs de sang chez lesquels aucun anti-VHC ne pouvait être mis en évidence. Ceci n'est pas surprenant compte tenu de la cinétique des anti-VHC avec apparition tardive au cours de l'infection naturelle. Il faut d'ailleurs souligner que le sérum du chimpanzé qui a servi à l'identification du

virus ne contenait pas d'anticorps anti-VHC, prouvant que les cas les plus infectieux en sont paradoxalement dépourvus.

Prévalence des anticorps anti-VHC au cours des hépatopathies chroniques. La prévalence globale des anti-VHC est très élevée au cours des maladies du foie présumées NANB. Elle varie, bien sûr, selon les zones

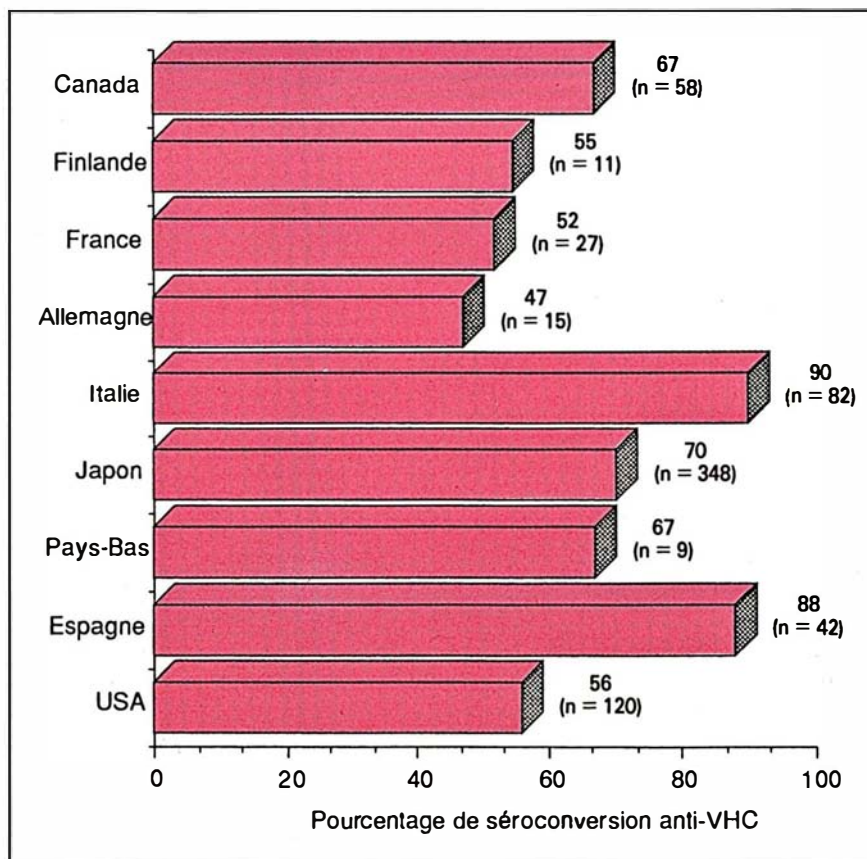


Figure 5. Proportion des cas d'hépatites post-transfusionnelles anti-VHC dans différents pays du Monde. Les résultats sont donnés en %. Entre parenthèses, le chiffre n d'hépatites analysées.

RÉFÉRENCES

1. Feinstone SM, Kapikiana AZ, Purcell RH, Holland PV. Transfusion associated hepatitis not due to hepatitis A or B. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 767-70.
2. Prince AM, Brotman B, Grady GF, et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus. *Lancet* 1974 ; 2 : 241-6.
3. Trépo C, Lindberg J. Non-A non-B hepatitis. World Congress of Gastroenterology, Quadriennial Review *Scand J Gastroenterol* 1982, 17 (suppl. 77) : 75-92.
4. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginski DM, Savinov AP, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983 ; 20 : 23-31.
5. Dienstag JL. Non-A non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983 ; 85 : 439-62.
6. Séto B, Coleman WG, Iwarson S, Gerety RJ. Detection of reverse transcriptase activity in association with the non-A non-B hepatitis agent(s). *Lancet* 1984 ; 2 : 941-3.
7. Séto B, Gerety RJ. A glycoprotein associated with the non-A non-B hepatitis agent(s) isolation and immunoreactivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 4934-8.
8. Hantz O, Vitvitski L, Trépo C. Non-A non-B hepatitis : identification of hepatitis B like virus particles in serum and liver. *J Med Virol* 1980 ; 5 : 73-86.
9. Trépo C, Vitvitski L, Hantz O, et al. Detection by immunofluorescence of a new « core-like » Ag/Ab system in liver and serum of patients with NANB hepatitis. *Liver* 1981 ; 1 : 191-200.
10. Charnay P, Bréchet C, Vitvitski L, Trépo C, Tiollais P. Analysis by hybridization with HBV DNA of hepatocellular DNA from patients with chronic non-A non-B hepatitis. In: Szmunes W, Alter HJ, Maynard JE, eds. *Viral Hepatitis: 1981 International Symposium*. Philadelphia : Franklin Institute Press, 1982, 656-7.
11. Trépo C, Degos F, Degotte C, et al. Serial transmission of hepatitis B like non-A non-B hepatitis and associated markers to chimpanzees successfully immunized against HBV. *Dev Biol Stand* 1983 ; 54 : 443-9.

géographiques. Si l'on considère la séquence hépatite chronique/cirrhose/cancer, on voit que la prévalence des anticorps anti-VHC en France par exemple décroît respectivement de 73 à 65 et 43 % dans notre série (figure 6). La proportion élevée de cancers sur cirrhoses post-hépatitiques non-B, anti-VHC positifs confirme bien les présomptions du risque oncogène lié à ce type d'infection chronique [21, 22]. Une étude italienne a déjà pu documenter que la double infection VHB/VHC s'accompagnait d'une majoration du risque oncogène très élevé des infections chroniques à VHB au stade de cirrhose [21].

Le deuxième résultat spectaculaire a été de démontrer qu'il n'existait pas, parmi les hépatites chroniques et cirrhoses, de différence de prévalence significative des anti-VHC entre les cas avec antécédent transfusionnel ou porte d'entrée dûment identifiée (contamination parentérale par piqûre accidentelle ou acupuncture) et les cas où la contamination était restée inconnue. Au plan thérapeutique, les hépatites chroniques NANB répondent à l'interféron indépen-

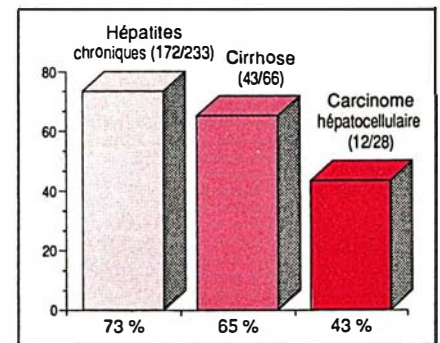


Figure 6. **Prévalence des anti-VHC dans les hépatopathies chroniques présumées non A, non B.**

amment de leur statut sérologique anti-VHC. Ces malades doivent donc être inclus dans les études cliniques actuellement en cours, indépendamment de leur statut sérologique.

La prévalence des anticorps anti-VHC au cours des hépatopathies de causes bien définies est faible et très influencée par la prévalence des anticorps dans la population générale. Dans notre expérience, moins de 5 %

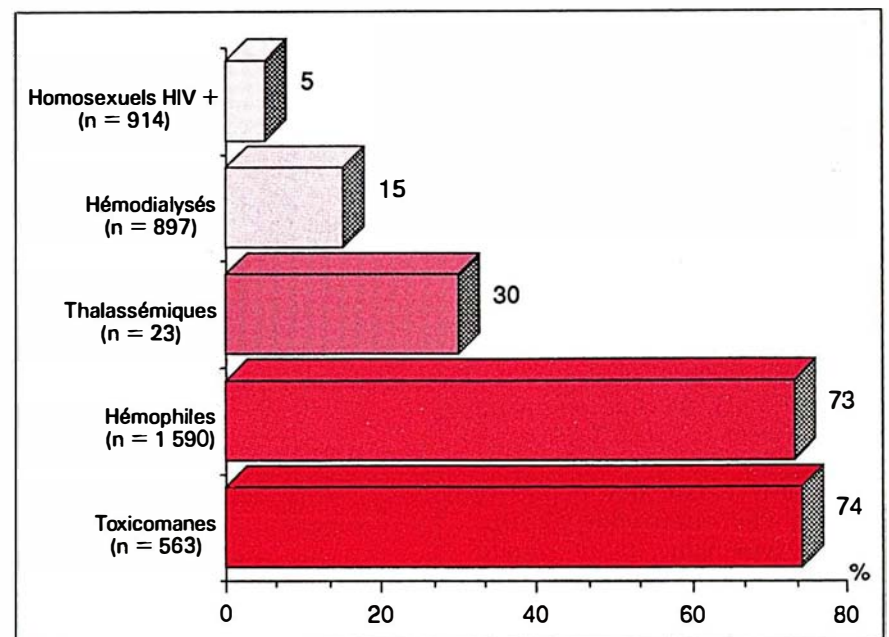


Figure 7. **Prévalence des anticorps anti-VHC dans les populations à risque (Europe). n = nombre total de donneurs testés.**

des hépatites chroniques dues au VHB ou d'origine auto-immune sont anti-VHC positives. En ce qui concerne néanmoins le groupe des hépatites dues à la double infection VHB et VHD (groupe qui s'individualise par une forte prévalence de toxicomanes ou de personnes venant de zones d'endémie pour les virus hépatotropes), une prévalence de 30 % d'anti-VHC a été observée. Cela permet de mieux comprendre certains résultats provenant de zones d'hyper-endémies du VHC telles que l'Italie et l'Espagne où des pourcentages très élevés d'anticorps ont été rapportés dans toutes les maladies du foie quelle que soit leur étiologie [17, 18, 21, 22].

Séroprévalence dans la population générale et dans les groupes à risque. Il existe trois zones de prévalence des anticorps anti-VHC dans le monde. Une zone de basse prévalence, inférieure à 0,5 %, dans laquelle se situent la Scandinavie, le Danemark, la Suisse, le Canada et l'Australie. A l'opposé, une zone de haute prévalence, supérieure à 1 %, regroupe l'Europe du Sud et de l'Est, le Japon et certainement de nombreuses régions en voie de développement. En France, les derniers chiffres sont de 0,68 %, et notre pays fait partie de la zone intermédiaire avec le Royaume-Uni, l'Allemagne fédérale, la Hollande et les États-Unis [20]. En ce qui concerne les groupes à risque, la prévalence des anti-VHC est faible chez les donneurs de sang ayant des transaminases élevées (< 5 % à Lyon). Un chiffre comparable est d'ailleurs observé de façon peut-être plus inattendue chez les homosexuels séropositifs pour le VIH 1. Chez les hémodialysés, la prévalence globale serait de 15 %, alors qu'elle atteint 75 % chez les toxicomanes (figure 7). Chez les donneurs de sang, les corrélations entre les marqueurs indirects déjà introduits en transfusion sanguine (voir p. 100) et l'anti-VHC sont illustrées dans la figure 8. Une corrélation significative a été observée dans toutes les séries entre la détection des anti-VHC et celle des anti-HBc. Ainsi au sein des maladies du foie, la proportion des anti-VHC est de 70 % dans le sous-groupe associé aux anti-HBc, alors qu'elle n'est que de 48 % chez

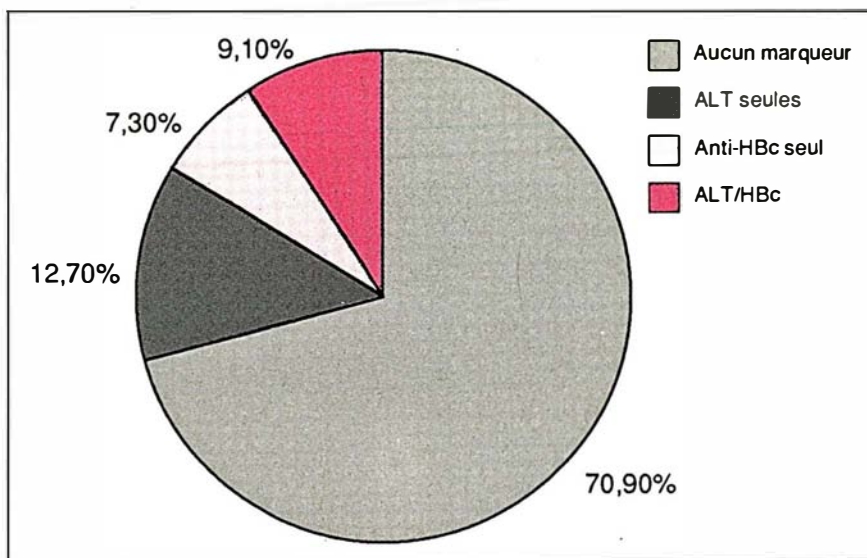


Figure 8. **Corrélation entre marqueurs indirects (anti-HBc et transaminase d'hépatite post-transfusionnelle et anti-VHC) chez les donneurs de sang aux États-Unis.** 70,9 % des donneurs de sang positifs pour les anti-VHC n'ont pas de marqueurs indirects détectables. (ALT seules = transaminases élevées seules ; ALT/HBc = transaminases + HBc).

les malades n'ayant pas d'anti-HBc dans le sérum.

Conclusions relatives aux données de la sérologie anti-VHC. (1) Au terme d'une étude intensive, il est permis d'affirmer que le test anti-VHC permet de détecter de façon spécifique des anticorps associés à une forme d'hépatite NANB désormais désignée « hépatite C » ; (2) l'hépatite C apparaît comme la plus fréquente des hépatites NANB transmises par voie parentérale en France. Cela est vrai pour les formes aiguës (plus de 50 % des cas si le suivi est suffisamment prolongé) mais surtout pour les formes chroniques ; (3) l'hépatite C paraît impliquée dans la plupart des cirrhoses NANB (plus de 65 % des cas) mais également dans une proportion surprenante de cancers du foie (40 % des cas) survenant sur des cirrhoses post-hépatitiques non liées au VHB ; (4) l'étude dans les groupes à risque a permis de retrouver des prévalences très élevées comme prévu chez les toxicomanes et hémodialysés mais, paradoxalement, des prévalences faibles ont été observées chez des donneurs de sang à transaminases élevées et, par ailleurs, chez les homosexuels, y compris dans

le sous-groupe séropositif pour le VIH ; (5) les études de séroprévalence disponibles permettent donc de mieux comprendre la bio-épidémiologie du VHC caractérisée par un vaste réservoir de porteurs chroniques asymptomatiques dont certains évoluent de manière insidieuse vers la cirrhose et le cancer. Ces mêmes individus sont responsables de la transmission des hépatites post-transfusionnelles par le don du sang mais aussi probablement par transmission horizontale accidentelle à l'occasion de gestes médicaux ou paramédicaux divers tels que l'acupuncture. La toxicomanie représente un vecteur en pleine extension, comme ce fléau. Le rôle de la sexualité paraît faible ; (6) 70 % des donneurs de sang anti-VHC détectés aux États-Unis n'avaient aucun marqueur indirect permettant de soupçonner leur risque de transmettre une hépatite post-transfusionnelle ; 16,5 % avaient des anticorps anti-HBc avec ou sans élévation des transaminases et 13 % une élévation isolée des transaminases (figure 8).

Un des impacts les plus importants du test anti-VHC va certainement être la possibilité de réduire significativement l'incidence des hépatites

RÉFÉRENCES

12. Bréchet C, Nalpas B, Couroucé AM, *et al.* Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982; 306 : 1384-7.
13. Wands JR, Lieberman HM, Muchmore E, Isselbacher K, Shafritz DA. Detection and transmission in chimpanzees of hepatitis B virus-related agents formerly designated « non-A non-B » hepatitis. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79 : 7552-6.
14. Habibi B, Smilovici W. Rapport sur la prévention des hépatites post-transfusionnelles non-A non-B. *Revue Française de Transfusion et Immunohématologie* 1988; 3 : 537-85.
15. Reesink HW, Van der Poel CL. Blood transfusion and hepatitis : still a threat ? *Blut* 1989; 58 : 1-6.
16. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244 : 359-62.
17. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. *Science* 1989; 244 : 362-4.
18. Esteban JL, *et al.* Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; ii : 294-6.
19. Van der Poel CL, *et al.* Anti-hepatitis C antibodies and non-A non-B post-transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet* 1989; ii : 297-8.
20. Janot C, Couroucé AM, Maniez M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989; ii : 796-7.
21. Colombo M, Choo QL, Del Ninno E, *et al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; ii : 1006-8.
22. Bruix J, Calvet X, Costa J, *et al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; ii : 1004-6.
23. Saint Paul E, Debeaux P, Martel F, *et al.* Efficacy and cost effectiveness of alt screening of blood donors for the prevention of post-transfusion hepatitis (PTH) : results of a randomised double blind study. London : International Society of Blood Transfusion, 1988 : 11-5.

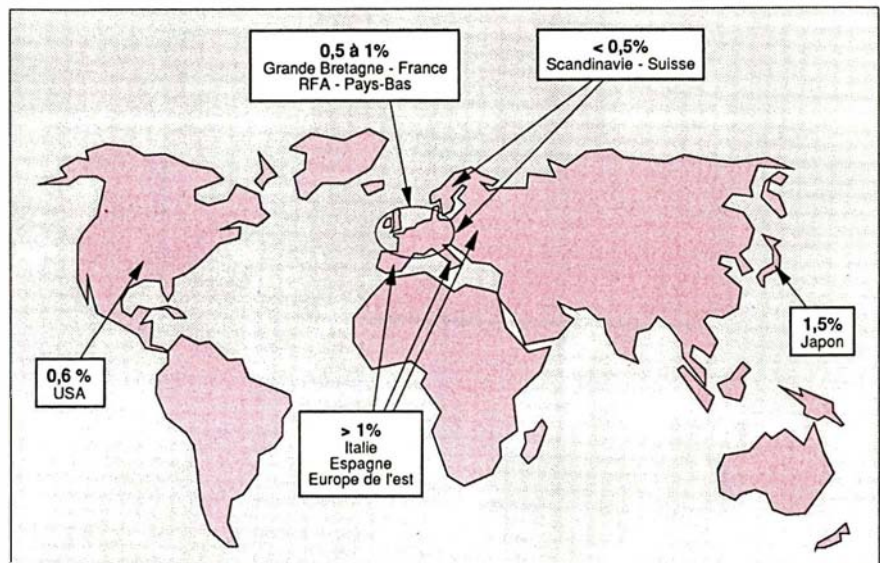


Figure 9. Prévalence des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang.

post-transfusionnelles. Rappelons qu'avec les méthodes mises en œuvre en 1988 et compte tenu des seuils choisis, on peut espérer avoir réduit de moitié l'incidence des hépatites post-transfusionnelles qui se situerait entre 3 et 6 % selon nos estimations.

Avec ces mesures indirectes, on méconnaît 70 % des porteurs d'anticorps anti-VHC dont au moins la moitié sont infectieux. A l'inverse, certains donneurs de sang infectants susceptibles de transmettre une hépatite NANB, éventuellement due au VHC (figure 9), n'ont pas d'anticorps anti-VHC mais peuvent être repérés par la présence d'anticorps anti-HBc et/ou une élévation des transaminases. Il convient donc d'ajouter ce nouveau test anti-VHC à ceux existant afin de ne pas prendre le moindre risque de régresser, en matière de sécurité transfusionnelle (y compris par effet indirect vis-à-vis du VIH et direct pour le VHB), on peut espérer que l'impact du nouveau test devrait réduire de 50 % l'incidence actuelle des hépatites post-transfusionnelles résiduelles et aboutir à une incidence inférieure à 2 %, comme il sera important de le vérifier. Compte tenu

de la gravité potentielle de cette maladie, il s'agira là d'un progrès essentiel en santé publique.

Existe-il plus de cinq virus des hépatites ?

Quel que soit l'impact d'une sérologie sensible et spécifique (tant attendue) pour le VHC, il ne s'agit là que d'une première étape dans l'identification d'un virus dont nous ignorons encore presque tout de la biologie et de l'épidémiologie. Compte tenu de la complexité du génome du VHC, de sa taille et des parentés avec d'autres virus, il est certain que de nombreuses autres protéines virales devront être identifiées. Leur utilité pour le diagnostic devra alors être appréciée. Il est, en effet, essentiel de pouvoir disposer d'un marqueur plus précoce de l'infection, tant en ce qui concerne les exigences de la sécurité transfusionnelle que celles du diagnostic clinique des infections aiguës. Il n'est pas certain que ces besoins pourront être satisfaits par les méthodes sérologiques usuelles et il faudra probablement faire appel à l'amplification moléculaire comme cela est déjà suggéré par M. Houghton lui-même. Ce n'est

que grâce à de tels progrès qu'il sera possible de préciser l'existence de virus NANB supplémentaires.

Dans une perspective historique, il convient d'évoquer l'évolution des connaissances concernant le VHB pour se convaincre que, si spectaculaire soient-ils, les progrès récents restent relatifs et ne doivent pas nous faire oublier que près de 30 % des hépatites chroniques NANB restent encore sans explication satisfaisante. Nous savons déjà qu'il existe des formes d'hépatite C séronégative et des études en immunomarquage et amplification moléculaire dans le foie ont déjà permis de le démontrer dans au moins 15 % des cas. Cette situation est comparable finalement à celle, toujours d'actualité, des hépatites B séronégatives au cours desquelles le VHB est uniquement détectable par PCR, ces cas étant toujours classés sérologiquement dans le groupe des hépatites NANB résiduelles (cf. article de C. Bréchet). Il n'est pas certain que la terminologie NANB doivent être maintenue. S'il est formellement démontré qu'il existe des cas d'hépatites B non repérables par la sérologie habituelle, la terminologie non-B devient impropre. Il paraîtrait désormais plus judicieux de suggérer comme nouvelle terminologie celle d'« hépatite virale séronégative », la nature virale étant affirmée par la sensibilité de ces formes à l'interféron. Le terme refléterait ainsi le besoin de rechercher de nouveaux marqueurs, tant pour le VHB que le VHC ou tout autre virus distinct.

En ce qui concerne le traitement, il est manifeste que non seulement de meilleurs marqueurs mais aussi de nouvelles molécules spécifiques devront être découverts afin de pouvoir traiter et réduire le vaste réservoir de personnes déjà infectées par le VHC et menacées à terme de cirrhose et de cancer du foie. Les études actuellement en cours avec l'interféron sont de la plus grande importance en vue d'enrayer cette progression. Des résultats extrêmement prometteurs ont déjà été obtenus et il est nécessaire d'intensifier les essais qui préciseront les doses et durées optimales du traitement. Grâce à l'identification du VHC, il est désormais permis d'envisager une prévention vaccinale future ■

m/s n° 2 vol. 6, février 90

Summary

Identification of hepatitis C virus (HCV) does represent a major breakthrough for public health

Hepatitis C is by far the most common form of viral hepatitis cases which are seronegative for hepatitis A and B markers. Asymptomatic carriers are common and the carrier state frequently and insidiously progresses towards cirrhosis and hepatocellular carcinoma within 10 to 30 years. Accounting for 50 and up to 90 % of all post transfusion hepatitis cases depending on the country, hepatitis C represents indeed a major public health problem worldwide. Recombinant DNA technology made it possible, at last, to identify the causative agent and classify it as a distant relative of Flaviviruses. HCV is a single stranded RNA virus of 10 kb. The available serological ELISA test and the many to come as well as molecular biological markers will certainly help to reduce significantly this serious complication of blood transfusion.

TIRÉS A PART

C. Trépo.