

## **L'hépatite fulminante à virus B est-elle la traduction clinique d'une mutation du génome viral ?**

L'infection par le virus de l'hépatite B est responsable d'une symptomatologie clinique très variée. Le plus souvent, après une période de multiplication virale dont l'un des stigmates est la présence dans le sérum de l'antigène de surface HBs, l'évolution se fait vers la guérison avec disparition de l'antigène HBs et apparition des anticorps anti-HBs, anti-HBc et anti-HBe. Plus rarement, la réplication du génome viral libre ou intégré au génome cellulaire peut se poursuivre, et une hépatite chronique se développer avec un risque important d'évolution vers la cirrhose. L'Ag HBc et l'Ag HBe sont tous deux les produits de traduction d'un même transcrite. L'initiation de la traduction du précurseur de l'Ag HBe est située 87 nucléotides en amont de celle du précurseur de l'Ag HBc. 87 étant un multiple de 3, la phase de lecture est conservée et les deux précurseurs ont la même extrémité COOH-terminale. Chacun subit une maturation post-traductionnelle spécifique, ce qui explique que l'Ag HBe ait finalement une extrémité NH<sub>2</sub>-terminale plus longue de seulement 10 acides aminés.

Il est resté longtemps communément admis que, d'une part, la détection dans le sérum de l'Ag HBe, dont la fonction est à ce jour encore inconnue, traduit la persistance d'une multiplication virale et que, d'autre part, des taux sériques élevés de cet antigène sont corrélés à la sévérité de la maladie. Cependant, ces dernières années, la valeur pronostique de la présence de l'Ag HBe ou des anticorps anti-HBe a été remise en question. Par exemple, quelques cas d'hépatite sévère ont été rapportés

chez des nourrissons ou des jeunes enfants non vaccinés à la naissance et nés de mères porteuses de l'Ag HBs mais ayant des anticorps anti-HBe. Plus significativement, un certain nombre de patients adultes porteurs de l'Ag HBs, le plus souvent originaires d'Asie ou du pourtour méditerranéen, ont développé une hépatite sévère malgré la présence d'anticorps anti-HBe. Chez ces mêmes patients, la persistance d'une réplication virale active a pu être confirmée par la mise en évidence par PCR d'ADN viral circulant, dont l'analyse après séquençage a permis, dans un certain nombre de cas, la caractérisation d'une mutation ponctuelle introduisant un codon stop et présente dans la région codante pour l'extrémité NH<sub>2</sub>-terminale spécifique de l'Ag HBe [1].

L'insuffisance hépatocellulaire aiguë avec encéphalopathie (hépatite fulminante) est la forme clinique la plus redoutable de l'infection par le virus B. Selon deux études récentes [2, 3], la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire au décours d'une infection par le virus B semble aussi associée à la présence de mutations dans cette même région du génome viral. Ainsi, dans une première étude japonaise [2], le séquençage après clonage d'un fragment d'ADN amplifié par PCR, obtenu chez sept patients présentant une hépatite fulminante ou l'exacerbation d'une hépatite chronique à virus B, a permis la caractérisation d'une mutation introduisant un codon stop dans la partie 5' du transcrite spécifique de l'Ag HBe. Des résultats similaires ont été rapportés par une équipe israélienne chez cinq patients victimes

d'une épidémie d'hépatite B sévère ou fulminante [3]. L'une des questions les plus intrigantes soulevées par ces résultats est comment l'absence de synthèse d'un antigène HBe normal est-elle responsable de la sévérité accrue de l'affection ? En particulier, cette mutation rend-elle le virus B cytopathogène ou, alternativement, accentue-t-elle la réponse cytotoxique du système immunitaire dirigée contre un antigène HBc présent en plus grande abondance sur la membrane hépatocyttaire ou contre le peptide tronqué issu de l'arrêt prématuré de la traduction ? L'obtention d'anticorps dirigés contre la partie NH<sub>2</sub>-terminale spécifique de l'Ag HBe et le modèle des souris transgéniques devraient permettre d'éclaircir ces questions. D'ores et déjà, ces résultats pourraient avoir d'importantes conséquences sur le plan thérapeutique, en constituant un critère décisionnel de première importance lorsqu'est envisagée, comme c'est souvent le cas dans cette circonstance, une transplantation hépatique.

T. L.-M.

1. Kremsdorf D, Thiers V, Garreau F, et al. Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et son expression sérologique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 108-16.

2. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1699-704.

3. Jake Liang T, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1705-9.