



médicine/sciences 1995 ; 11 : 1373-7

VIRUS DES HÉPATITES : LA SAGA D'UNE FAMILLE NOMBREUSE AU XX^e SIÈCLE

Christian Bréchet

1 965-1995 : en trente ans le domaine des hépatites infectieuses a basculé, passant de la démonstration de la nature infectieuse de ces hépatites à l'identification successive d'au moins sept virus : A à G(B)*. Là encore, le XX^e siècle aura donc été décisif pour la progression des connaissances. En 1900, une obstruction du cholédoque est encore discutée comme une alternative à une origine infectieuse des hépatites ! Et ce n'est qu'à partir des années 1940-1945 que la distinction entre les hépatites à transmission entérale et celles transmises par le sang commence à être acceptée. Ce sont les découvertes successives des virus des hépatites B (VHB) en 1965 [1], A (VHA) en 1973 [2] et D (VHD) en 1978 [3] et le développement de l'immunologie et de la biologie moléculaire qui permettent l'explosion de ce sujet ; l'identification du virus de l'hépatite C (VHC) en 1988 est une étape majeure, l'infection VHC rendant compte de la grande majorité des hépatites autrefois dénommées « non A, non B » [3-5]. Enfin, la découverte récente d'un groupe de nouveaux virus des hépatites (actuellement regrou-

pés sous le terme : hépatite GBV [6, 7]) est venue nous rappeler « la richesse » du réservoir en hépatites. On peut actuellement distinguer deux groupes de virus des hépatites : le premier comprend les virus des hépatites A et E qui sont des virus à ARN, à transmission entérale, évoluant par épidémies et caractérisés par l'absence de risque d'infections chroniques ; l'existence d'un virus « F » dans cette catégorie est probable mais il reste mal caractérisé. Le second groupe inclut les virus B, C, D à transmission essentiellement parentérale : sang, sécrétions, liquides biologiques. Ces infections virales sont caractérisées par le risque de chronicité (5 % pour le VHB et 50 % à 70 % pour le VHC) et de développement de lésions d'hépatite chronique, cirrhose et cancer primitif du foie. L'hépatite GBV est également transmissible par le sang bien que les données épidémiologiques soient encore très limitées [6].

Les modes de découverte

Ils illustrent bien comment, comme pour d'autres maladies infectieuses, la progression des connaissances sur ces virus est étroitement liée à l'évolution épidémiologique, éthique et technologique : la dissémination des hépatites B puis C a été, au moins en

ADRESSE

C. Bréchet : professeur des universités, praticien hospitalier, directeur de l'U. 370 de l'Inserm. Biologie cellulaire-hépatologie, CHU Necker, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

TIRÉS À PART

C. Bréchet.

* Le virus GB tient son nom des initiales du premier malade diagnostiqué.

partie, liée au développement des injections de sérums et de certaines vaccinations (comme la fièvre jaune) au cours des années 1930, puis à l'introduction massive de la transfusion sanguine lors de la Seconde Guerre mondiale [8] ; l'épidémie de l'infection VHC nous montre bien, également, l'importance des « petits » risques créés par des actes médicaux « banalisés » : utilisation de matériel souillé pour des injections, soins dentaires, acupuncture et, probablement, endoscopies digestives avec biopsies... Par ailleurs, l'hépatite B fait partie des maladies sexuellement transmissibles et en a suivi l'évolution ; enfin, la prévalence des infections par le virus A dépend du niveau d'hygiène d'un pays, mais une nouvelle forme d'infection virale est apparue avec les départs en vacances de sujets « propres », non immunisés, vers des pays à plus forte prévalence.

Diverses approches utilisées pour la caractérisation de certains de ces virus peuvent choquer : l'individualisation des hépatites à transmission parentérale a été réalisée dans des conditions d'éthique inacceptables : inoculation de sérums infectieux à des prisonniers et des handicapés mentaux ! Du fait de la spécificité d'espèce très étroite de ces virus, la majorité des expériences de transmission, essentielles pour leur identification, a été réalisée chez des primates et, en particulier, chez le chimpanzé pour les hépatites B et C ; les réflexions actuelles sur l'éthique de notre comportement vis-à-vis de certains primates supérieurs ne facilitent pas la répétition de telles expériences.

L'identification des virus des hépatites illustre, en outre, bien les progrès technologiques des quinze dernières années et l'importance fondamentale d'une bonne recherche clinique d'amont : le virus de l'hépatite B a été découvert grâce à l'utilisation intelligente du hasard par Blumberg (qui, en fait, découvrit l'antigène de surface du virus en travaillant sur un tout autre sujet [1]) et l'approche immunopathologique de Prince qui avait caractérisé des antigènes présents dans les hépatocytes de sujets infectés [9] ; le virus de l'hépatite A a été identifié, au contraire, par des

approches de virologie classique permettant de caractériser un agent infectieux à partir de selles d'individus contaminés [2].

Dans les années 1980, une révolution technologique a été introduite puisque la recherche du virus C impliquait de traquer un virus que l'on n'avait jamais vu (les premières images en microscopie électronique commencent seulement à apparaître sept ans après le premier clonage), ni, encore moins, cultivé. C'est en effet le développement de techniques de synthèse et de criblage de banques d'ADN et d'ARN qui permit le clonage de l'ARN VHC avant toute identification d'antigènes ou anticorps spécifiques ; la même stratégie permettait ensuite l'identification du virus E [4]. La découverte du (ou des) virus de l'hépatite GBV est fondée sur un nouveau raffinement : la combinaison de l'amplification génique *in vitro* et des techniques d'hybridation « soustraite », permettant d'identifier une séquence d'ARN viral du fait de sa présence dans l'échantillon collecté chez l'animal infecté et de son absence dans les prélèvements obtenus avant inoculation [6, 7]. En sept ans, la quantité de matériel nécessaire est ainsi passée de l'ordre de 500 ml à 100 µl, permettant l'analyse de prélèvements obtenus chez des petits primates comme le tamarin et créant un précédent formidable pour la recherche virologique en général.

La caractérisation des hépatites, enfin, a été un élément moteur considérable pour le développement de nouvelles générations de tests diagnostiques et de vaccins et pour l'implication de partenaires industriels dans ce développement. Les recherches sur les virus B puis C et D ont apporté des tests sérologiques performants et l'introduction des tests de biologie moléculaire (détection de l'ADN VHB et des ARN VHC et VHD). Ces développements conduisent maintenant à valider l'intérêt réel de chacune de ces techniques en pratique clinique et à discuter le financement de leur coût... Les discussions actuelles sur l'implantation de l'automatisation pour la détection des séquences

virales en PCR (en particulier dans le cadre de la transfusion sanguine et des laboratoires de diagnostic) illustrent bien l'importance de ces points. L'efficacité d'un vaccin recombinant contre l'hépatite B a été la première démonstration de l'importance de cette approche en vaccinologie [8] et l'ensemble des recherches actuellement réalisées concernant l'hépatite C [11] montrent la nécessité absolue du partenariat industriel pour la concrétisation de ces efforts.

La « saga » des hépatites est-elle terminée ?

Dès 1974, après l'introduction de tests sensibles de dépistage du VHB, il était déjà clair que de nouveaux virus devaient exister. La découverte du VHC en 1988 a été un élément majeur et nombreux ont été ceux qui pensaient que l'histoire des hépatites était close. L'identification de l'hépatite GB dément cette idée simpliste ; il existe, en fait, une famille de flavivirus et certains de ses membres restent à identifier.

De quand date ce réservoir ? Assistons-nous à la rupture d'un « équilibre » liée à l'introduction de nouvelles données épidémiologiques et de nouveaux procédés thérapeutiques ? Quel sera l'« avenir » de l'épidémiologie et de la recherche sur les hépatites ? Il est bien sûr difficile de le savoir mais on peut esquisser certains éléments de réponse.

Un premier problème est celui des mécanismes expliquant l'émergence de ces virus ; il est infiniment probable que l'on a assisté à une dissémination à partir d'un « réservoir » d'individus chroniquement infectés du fait des modifications épidémiologiques que nous avons décrites et qui ont introduit une « rupture » dans un équilibre entre l'infection virale, la population, et un ensemble de cofacteurs (facteurs nutritionnels, alcool, xénobiotiques, etc.). Les données concernant la variabilité du virus C peuvent aider à appréhender ces phénomènes : le virus C, virus à ARN, présente une variabilité génétique importante et au moins neuf « génotypes » de VHC ont été identifiés ; l'analyse comparative des

séquences de ces isolats a conduit à proposer que la divergence entre les types majeurs de VHC à partir d'un ancêtre commun remonterait à environ trois cents ans et serait donc un événement récent. Ce type de résultat doit être interprété avec prudence mais s'accorde bien aux données obtenues actuellement sur la distribution des génotypes viraux dans différentes populations : le génotype 1b est majoritairement détecté chez des sujets infectés de longue date par voie post-transfusionnelle ou dans le cadre des hépatites sporadiques [12] ; au contraire, le génotype 3 a une plus grande prévalence chez les jeunes toxicomanes [12]. On assiste donc actuellement à une modification profonde de l'épidémiologie génétique ; d'où viennent ces nouveaux génotypes ? On sait qu'il ne s'agit pas du passage d'un génotype à l'autre du fait de mutations ; il est possible que certains d'entre eux aient été « importés » d'Asie où la prévalence d'un génotype comme le 3 semble forte. On sait également que d'autres génotypes (comme le génotype 4) sont très prévalents en Afrique centrale et au Moyen-Orient ; une dissémination progressive de ces génotypes en Europe est donc parfaitement plausible.

Dans ce contexte il est très significatif que les nouveaux virus classés comme virus de l'hépatite GBV sont, comme le virus C, des flavivirus et présentent une analogie de séquence dans certains domaines de leur génome viral avec le VHC. Il est donc possible que la diffusion de ces virus ait bénéficié des mêmes facteurs épidémiologiques que celle du VHC, mais que leur propagation ait été plus limitée, probablement du fait de niveaux de répllication et de pathogénicité différents.

La propagation des virus C et apparentés pourrait également avoir été facilitée par la diminution de prévalence des hépatites A et B : le phénomène d'interférence virale, aboutissant à la diminution de répllication des deux virus, a été bien démontré pour les virus B et D puis B et C et la prévalence des infections à VHC est plus faible dans des zones géographiques où la prévalence des infections VHB est forte (comme en Asie).

Ces données peuvent, bien sûr, être interprétées de façon différente mais il est tentant de les rapprocher du concept de pathocénose développé par Grmek [13] selon lequel l'éradication de certaines maladies infectieuses pourrait avoir favorisé l'émergence d'infections comme les infections à VIH.

Quelle sera l'évolution de la prévalence des hépatites au début du XXI^e siècle ?

Globalement, dans un pays comme la France, le nombre total de nouveaux cas de patients atteints d'hépatite devrait considérablement diminuer dans les vingt prochaines années. Les trois virus posant les problèmes de santé majeurs sont les virus A, B et C. L'amélioration des conditions sanitaires a déjà permis, depuis la Seconde Guerre mondiale, de faire disparaître les épidémies d'hépatites A ; la récente mise au point d'un vaccin devrait permettre de bien contrôler les hépatites dues aux « voyages ». L'identification des virus B, et C, permettant le dépistage chez les donneurs de sang, associée à une amélioration générale des pratiques biomédicales, va conduire à une réduction très importante des nouveaux cas [14, 15] ; ce point est déjà en partie acquis pour l'hépatite B du fait de l'association du dépistage et de la vaccination. L'introduction récente de la vaccination obligatoire des « préadolescents » puis l'inclusion de l'hépatite B dans le calendrier des vaccinations systématiques du nouveau-né seront, bien sûr, un point essentiel de cette prévention. En ce qui concerne le virus C, l'introduction du dépistage chez les donneurs a non seulement éliminé la majorité des hépatites C post-transfusionnelles, mais a également réduit de façon majeure l'incidence de la totalité des hépatites post-transfusionnelles ; on peut également s'attendre à ce que les cas d'hépatites C dites « sporadiques » diminuent dans la mesure où la majorité d'entre elles sont liées probablement à des transmissions par du matériel souillé à l'occasion

d'actes médicaux « mineurs », ou à une transmission intrafamiliale à une période où la prise de conscience de ces risques était insuffisante. Enfin, les risques de transmission par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant sont manifestement très réduits et, d'une façon générale, le VHC est un virus dont le pouvoir infectieux apparaît faible. La réalisation d'un vaccin contre l'hépatite C reste, de façon évidente, un but majeur mais sa réalisation sera rendue difficile du fait de la variabilité génétique ; en son absence, la prise de conscience des modes de transmission devrait permettre de progresser dans la prévention.

Dans ces conditions, la découverte de nouveaux virus des hépatites ne modifiera pas sensiblement cette évolution. En revanche, la proportion des nouveaux cas, liés aux virus E (et possiblement F) pour les formes entérales, et GBV (puis H à Z ?) pour les formes parentérales, augmentera considérablement. Un problème majeur restera, cependant, celui des toxicomanes chez lesquels la prévention est difficile et qui risquent d'être une cible « privilégiée » de ces différents virus. Enfin, il est malheureusement clair que la situation sera toute différente en Afrique où le problème général de la prévention persistera.

Dans ce contexte quels seront les grands axes de recherche sur les hépatites dans l'avenir ?

• **La recherche de nouveaux virus reste d'actualité.** Elle nous fera prendre encore plus conscience du risque de co-infection par différents virus chez un même malade, expliquant souvent des profils clinico-biologiques et virologiques compliqués : on connaît bien l'association entre VHB et VHD ; on commence maintenant à appréhender la fréquence de l'association entre des infections persistantes par le virus B (identifiées chez des sujets séronégatifs) et le virus C ; les premiers résultats obtenus pour l'hépatite GBV suggèrent (bien que les données soient très préliminaires) que l'hépatite C restera l'agent étio-

logique majeur des hépatites chroniques en France ; l'hépatite GBV pourrait être impliquée dans certaines symptomatologies spécifiques : hépatites fulminantes « non A non B non C », aplasies post-hépatiques ? Cependant, l'hépatite GBV pourrait bien surinfecter également des sujets porteurs des virus B et C, et ce domaine de recherche s'annonce riche en surprises. D'une façon plus générale, on commence à prendre conscience de l'interaction entre les virus des hépatites et leur « environnement », qu'il soit viral, telles les co-infections avec le VIH, ou non : alcool, carcinogènes chimiques, hormones, etc. En France, en particulier, l'interaction entre l'intoxication alcoolique chronique et les virus hépatotropes restera d'actualité...

Nous allons donc passer de la phase d'un concept « viral dur », où la recherche est axée sur l'identification d'un nouveau virus capable de rendre compte à lui seul d'une affection fréquente, à une phase plus complexe, visant non seulement à identifier des virus impliqués dans des maladies plus rares mais également à mieux comprendre les mécanismes de l'équilibre subtil que le virus établit avec son hôte et l'environnement. La conception de nouvelles approches pour la culture de ces virus sera donc essentielle, en particulier fondées sur une meilleure connaissance du rôle des interactions entre différents types cellulaires dans leur cycle répliatif.

• **La prise en charge des infections par les virus B, C, et D** restera un problème majeur dans les vingt prochaines années, bien que l'on puisse espérer voir diminuer le nombre de nouveaux cas ; une « cohorte » de sujets chroniquement infectés a été constituée : environ 1 % à 1,5 % de la population générale pour le virus C et 0,3 % pour le virus B ; une forte proportion de ces individus développera une cirrhose et un cancer primitif du foie. Les problèmes des stratégies de dépistage et de sensibilisation de la population devront donc être abordés de façon sérieuse afin d'identifier les sujets infectés et proposer un traitement précoce. Cependant, du fait de l'insuffisance de ces traitements, la trans-

plantation hépatique restera longtemps encore un outil thérapeutique essentiel. Dans cet esprit, l'immunovirologie jouera un rôle majeur, visant à comprendre les implications de la variabilité génétique des virus pour la persistance de l'infection, l'échappement à la vaccination, la sévérité des lésions associées et la relation entre cette variabilité et la réponse immune vis-à-vis du virus [16] ; l'analyse de la prévalence réelle et des mécanismes du portage « sain » de ces virus sera, en particulier, déterminante dans cette optique. Ces recherches seront associées à celles visant à analyser précisément le tropisme cellulaire (et, en particulier, à comprendre l'implication des cellules mononucléées circulantes, médullaires et hépatiques) et les bases moléculaires et cellulaires de la fibrogenèse hépatique. Enfin, le risque élevé de cancer primitif du foie chez des sujets chroniquement infectés par les virus B et C devrait entraîner, dans les vingt prochaines années, une forte augmentation de prévalence de ces tumeurs (*m/s n° 2, vol. 6, p. 96*) ; le cancer du foie restera un des « modèles » de tumeur humaine induites par un virus ; là encore, après une phase d'études centrées sur le virus seul, c'est l'analyse de son interaction avec les facteurs génétiques et d'environnement qui prendra une place prépondérante.

• **Au niveau thérapeutique**, les hépatites seront une des cibles d'une évolution importante : le développement de la vaccinothérapie chez des sujets chroniquement infectés ; elle permet la démonstration que la présentation des antigènes viraux sous une forme et par des cellules différentes par rapport à l'infection naturelle peut rompre l'équilibre entre le virus et son hôte en stimulant une réponse immune antivirale, ouvrant ainsi des perspectives passionnantes. Cette approche a déjà débuté pour le VHB et pour des virus animaux de la même famille que le VHB [17]. Ce concept sera certainement étendu au VHC (et potentiellement à d'autres virus) et associé au développement de la vaccination utilisant l'ADN. Parallèlement, la découverte de nouveaux antiviraux restera un axe central, impliquant une meilleure com-

préhension des mécanismes de répliation de ces virus ; il est quand même frappant que, jusqu'à présent, les seules molécules utilisées sur une large échelle pour le traitement des hépatites B, C et D n'aient été choisies que du fait de leur efficacité sur d'autres classes de virus et donc sans aucune rationalité précise ! Les virus des hépatites représenteront en particulier un des modèles permettant de tester la faisabilité réelle des stratégies fondées sur l'utilisation d'oligonucléotides « antisens » ou de ribozymes et sur le transfert de gènes. Les virus eux-mêmes pourraient bien également nous aider : comme cela est décrit dans ce numéro [18], le virus D possède en effet une activité ribozymatique efficace et, par ailleurs, les nouvelles molécules devront être « ciblées » sur les cellules hépatiques. Parmi les différentes possibilités, l'utilisation de formes défectueuses de certains de ces virus pour ce ciblage nous permettrait ainsi de nous réconcilier enfin avec eux ! ■

Remerciements

L'auteur remercie le Dr Meyer pour sa thèse très documentée ainsi que le Pr. Pierre Berthelot et le Dr Patrizia Paterlini pour leurs critiques et suggestions.

RÉFÉRENCES

1. Blumberg S, Alter MJ, Visnich S. A new antigen in leukemia sera. *J Clin Invest* 1965 ; 44 : 1029.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A : detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 1973 ; 182 : 1026-8.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood borne non A-non B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; 244 : 359-62.

4. Rizetto M, Canese MG, Arico S, *et al.* Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d/anti-d) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977 ; 18 : 997-1003.

5. Trépo C. Identification du virus de l'hépatite C (VHC) : un progrès décisif pour la santé publique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 98-107.

6. Denis F, Nicot T. Découverte de nouveaux virus des hépatites, les « GBV » : quelle est leur place et quel est leur pouvoir pathogène ? *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 883-5.

7. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Mathias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1995 ; 1 : 564-9.

8. Meyer JL. Soixante ans de recherche sur l'étiologie des hépatites infectieuses (1920-1980). Thèse de doctorat, Université Paris I, 1992.

9. Prince AM. An antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968 ; 60 : 814-21.

10. Reyes GR, Purdy MA, Kin JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, Bradley DW. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990 ; 247 : 1335-9.

11. Cahour A. Les perspectives d'un vaccin contre l'hépatite C : quelle stratégie adopter ? *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 81-91.

12. Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 161-8.

13. Grmek MD. Le SIDA est-il une maladie nouvelle ? *Med Mal Infect* 1988 ; 18 : 577-82.

14. Degos F, Tron F, Benhamou J. Virus de l'hépatite B et vaccination. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 629-36.

15. Degos F, Janot C, Fleurette F, Durieux P. Evaluation de la prévention des hépatites non-A, non-B post-transfusionnelles en France. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 689-96.

16. Kremsdorf D, Thiers V, Garreau F, Tran A, Paterlini P, Gerken G, Nalpas B, Bréchet C. Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et son expression sérologique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 108-16.

17. Pol S, Driss F, Michel ML, Nalpas B, Berthelot P, Bréchet C. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1994 ; 344 : 342.

18. Poisson F, Roingeard P, Goudeau A. Le virus de l'hépatite delta : un mode de répliation bien singulier. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1379-87.