



UNIVERSITÉS
FRANCOPHONES

SCIENCES EN MARCHÉ

Hépatites virales

Christian BRECHOT
Stanislas POL



ESTEM

AUPELF-UREF

Hépatites Virales

Christlan Bréchet

*Service d'Hépatologie
Hôpital Necker, Paris.*

Stanislas Pol

*Service d'Hépatologie
Hôpital Necker, Paris.*

Collection Sciences en Marche
Editions ESTEM / AUPELF-UREF

ISBN 2-909455-12-2

© **1993 Editions ESTEM**

53 rue de Ponthieu, 75008 Paris

Tél. : 33 (1) 42 56 47 10 - Fax : 33 (1) 42 56 81 33

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants-droit ou ayants-cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivant du Code Pénal.

**Les collections « *Universités francophones* » de l'UREF :
un instrument nouveau pour consolider l'espace
scientifique francophone**

L'Université des Réseaux d'Expression Française (UREF), qui est appelée à devenir l'Université de la francophonie, a créé un ensemble de collections « *Universités francophones* » qui sont les instruments nécessaires d'une vie scientifique de qualité dans l'espace scientifique francophone.

La collection dans laquelle s'inscrit le présent ouvrage est constituée de monographies qui contribuent à établir régulièrement, en français, un bilan des travaux de recherche, notamment dans les domaines d'activité scientifique de l'UREF.

Nous espérons répondre ainsi à une demande souvent exprimée et servir les intérêts des chercheurs et de tous ceux qui attendent une relance de la production d'ouvrages scientifiques de langue française.

Cette nouvelle collection est complétée par une collection de manuels universitaires et par une collection (« *Actualité scientifique* ») d'actes de journées scientifiques et de colloques.

Professeur Michel Guillou
Directeur Général de l'AUFELF
Recteur de l'UREF

Ouvrages de médecine déjà parus dans la collection Universités Francophones :

- ☐ **Biologie des Cancers** (*Coordination : J.M. Andrieu*)
- ☐ **Cancer bronchique à petites cellules** (*Coordination : J.M. Tourani*) / Sciences en marche
- ☐ **Copro-parasitologie pratique** (*J.J. Rousset*)
- ☐ **Gastro-entérologie** (*Coordination : M. Mignon*)
- ☐ **Hépatites virales** (*C. Bréchet, S. Pol*) / Sciences en marche
- ☐ **Hépatologie** (*Coordination : M. Bourel*)
- ☐ **L'essentiel médical de poche** (*F. Aubert, P. Guittard*)
- ☐ **Maladie de Hodgkin** (*J.M. Andrieu, P. Colonna*) / Sciences en marche
- ☐ **Maladies tropicales transmissibles** (*Coordination : M. Gentilini, P. Viens*)
- ☐ **Manuel des techniques virologiques** (*P. Payment, M. Trudel*)
- ☐ **Néphrologie** (*Coordination : G. Richet*)
- ☐ **Paludisme** (*Coordination : M. Danis, J. Mouchet*)
- ☐ **Pédiatrie** (*Coordination : Y. Aujard, A. Bourrillon, J. Gaudelus*)
- ☐ **Pneumologie** (*B. Lebeau*)
- ☐ **Sida, infection à V.I.H., aspects en zone tropicale** (*Coordination : M. Rosenheim, A. Itoua-Ngaporo*)
- ☐ **Sociétés développement et santé** (*Coordination : D. Fassin, Y. Jaffré*)
- ☐ **Traumatismes du crâne et du rachis** (*Société de neurochirurgie de langue française*)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

LES VIRUS DES HÉPATITES 1

Virus de l'hépatite A 1

Virus de l'hépatite B 4

Virus de l'hépatite C 20

Virus de l'hépatite D 30

Virus de l'hépatite E 32

ÉPIDÉMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE 35

Infection par le virus de l'hépatite A 35

Infection par le virus de l'hépatite B 38

Infection par le virus de l'hépatite C : le démembrement
des hépatites Non-A, Non-B 46

Infection par le virus de l'hépatite "Delta" 53

Infection par le virus de l'hépatite E 54

SYMPTOMATOLOGIE 57

Diagnostic positif 57

Forme ictérique commune 57

Formes anictériques 58

Formes cholestatiques 58

Formes prolongées et formes à rechutes 59

Formes avec manifestations extra-hépatiques 59

Formes avec insuffisance hépatocellulaire grave :
hépatites fulminantes et subfulminantes 60

Hépatites chroniques 61

Hépatites de l'enfant 62

Hépatite du nouveau-né 63

Hépatites Bet C de la femme enceinte et du nouveau-né 63

Exploration fonctionnelle hépatique 64

Examens hématologiques 65

Anatomie pathologique 65

Diagnostic étiologique d'une hépatite aiguë 66

Diagnostic différentiel 71

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES 75

Anatomie pathologique 76

Histoire naturelle 78

Symptomatologie des hépatites virales chroniques 82

Diagnostic différentiel 85

CIRRHOSES	89
Définition et anatomie pathologique	89
Signes cliniques	90
Examens de laboratoires	93
Examens morphologiques	94
Complications des cirrheses	96
Hypertension portale	96
Ascite	98
Insuffisance hépatocellulaire	101
Tentative de pronostic : classifications proposées	102
Carcinomes hépatocellulaires	104
Diagnostic différentiel	107
CANCERS DU FOIE ET VIRUS DES HÉPATITES B ET C	111
Cancers du foie et virus de l'hépatite B	111
Cancer primitif du foie et virus de l'hépatite C	127
HÉPATITES VIRALES ET IMMUNOSUPPRESSION	131
Immunosuppression et hépatites aiguës	131
Immunosuppression et risque de progression vers la chronicité	132
Immunosuppression et hépatite chronique	133
Quelques situations particulières	140
TRAITEMENT DES HÉPATITES VIRALES	145
Traitement prophylactique de l'hépatite A	145
Traitement prophylactique de l'hépatite B	146
Traitement prophylactique de l'hépatite C	150
Traitement prophylactique de l'hépatite delta	150
Traitement prophylactique de l'hépatite E	150
Traitement curatif des hépatites virales aiguës	151
Traitement curatif des hépatites chroniques	151
Traitement des infections par le VHB	152
Traitement des hépatites chroniques C et Non-A, Non-B	155
Traitement curatif de l'hépatite delta	158
Immunosuppression et traitement des hépatites virales	159
Traitement de l'hépatite chronique B	159
Traitement de l'hépatite chronique C	161
Traitement de l'hépatite chronique delta	161
Traitement des cirrheses virales et de leurs complications	163
Traitement du carcinome hépatocellulaire	166
Place de la transplantation hépatique dans le traitement des maladies virales hépatiques	168

Introduction

En une vingtaine d'années, les progrès dans la connaissance des hépatites virales ont été considérables. L'alphabet des virus hépatotropes s'est élargi, et aux virus A et B, se sont ajoutés les virus C, D et E. Cette liste n'est pas exhaustive puisque l'existence de virus Non-A, Non-B, Non-C, Non-D et Non-E est fortement suggérée par les hépatites aiguës ou chroniques pour lesquelles aucun marqueur traditionnel d'infection n'est trouvé, même en utilisant des techniques aussi sensibles que l'amplification génomique.

Ces progrès expliquent que d'une part les hépatites virales soient aujourd'hui considérées comme un problème majeur de santé publique et que d'autre part tout ouvrage consacré aux hépatites virales soit rapidement démodé.

En effet, aux infections virales B qui étaient à tort considérées comme un problème ne concernant que des populations à risque (mais qui représentait cependant 400 millions de sujets), se sont additionnées les infections virales C qui posent un problème ubiquitaire touchant plusieurs millions de personnes, pour lesquelles, dans la moitié des cas, aucun facteur de risque viral n'est objectivé.

Le rapide développement des stratégies diagnostiques et thérapeutiques rend compte du caractère imparfait d'un traité qui se voudrait exhaustif. Que cette insuffisance nous soit pardonnée, notre but ayant été principalement de résumer les données récemment acquises sur l'épidémiologie, le diagnostic, l'évolution et le traitement des infections virales. Le pari est dorénavant double : progresser dans les prises en charges curatives et accélérer les recherches en vue de la fabrication d'un vaccin contre le virus de l'hépatite C ; celui-là, comme le vaccin contre le virus de l'hépatite B, serait le meilleur traitement préventif du carcinome hépatocellulaire.

Cet ouvrage est dédié à notre maître le Professeur Pierre BERTHELOT.

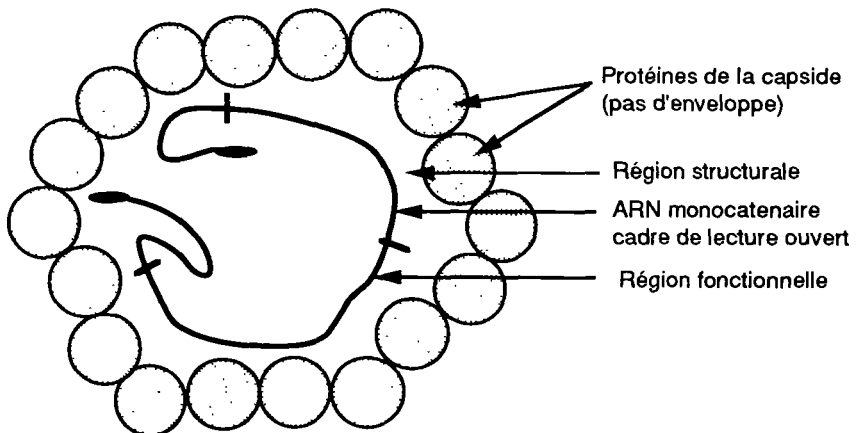
Les virus des hépatites

Les connaissances ont beaucoup évolué au cours des cinq dernières années et ont permis en particulier le démembrement des hépatites autrefois appelées Non-A, Non-B. On distingue actuellement les hépatites de A à E.

Virus de l'hépatite A

Il a été identifié en 1973. Le virus de l'hépatite A (VHA) fait partie de la famille des Picornavirus (qui inclut également le Poliovirus). Le génome ARN du virus code pour une polyprotéine qui est clivée secondairement en différentes protéines (Figure 1). Il existe différents isolats de VHA mais le degré de variation en nucléotides et en acides aminés est faible parmi ces différents isolats (1 à 10%).

Figure 1 : Structure interne du virus de l'hépatite A



Parmi les différences entre le VHA et les Picornavirus, la stabilité du VHA à la chaleur est supérieure ; cette observation suggère des différences de structure entre le virus de l'hépatite A et les autres entérovirus.

Le virus de l'hépatite A a été isolé sur culture cellulaire. Cependant la réplication virale est très limitée. Dans ces expériences le virus est capable d'établir une infection persistante mais il n'y a pas d'abolition de synthèse des protéines cellulaires et l'effet cytopathogène *in vitro* est très peu marqué, contrairement au Picornavirus. *In vivo* les mécanismes de cytotoxicité du VHA restent mal connus mais ne semblent pas directement liés à la réplication du virus ; elle ferait intervenir des réactions immunitaires en particulier à médiation cellulaire.

Tropisme et multiplication

Le virus de l'hépatite A a un tropisme uniquement hépatocytaire et des sites de réplication extra hépatique n'ont pas été identifiés. La pénétration se fait à travers la barrière gastro-intestinale. Après pénétration dans l'hépatocyte la multiplication du génome est assurée par la synthèse d'un ARN à polarité négative ; cet ARN sert d'intermédiaire pour la synthèse de l'ARN génomique à polarité positive. Cet ARN génomique est encapsidé mais parallèlement un grand nombre de particules virales sont synthétisées. Les virions sont sécrétés dans les canaux biliaires puis excrétés dans les selles.

Evolution de l'infection virale

Fait essentiel : il n'y a pas de portage chronique du virus de l'hépatite A. L'infection aiguë peut être symptomatique chez environ 10% des patients ; on a décrit des cas exceptionnels d'évolution vers une hépatite fulminante mais il n'y a jamais de passage à la chronicité. Il faut cependant noter que des rechutes d'hépatites aiguës A ont été bien documentées ; dans ces cas la recherche du VHA dans les selles de ces patients est positive suggérant que ces rechutes sont liées à la persistance de l'infection VHA.

Modes de contamination

La contamination se fait essentiellement par voie oro-fécale. Les infections par le VHA ont une prévalence maximale dans des régions avec un niveau d'hygiène mauvais. Cette observation explique que la fréquence

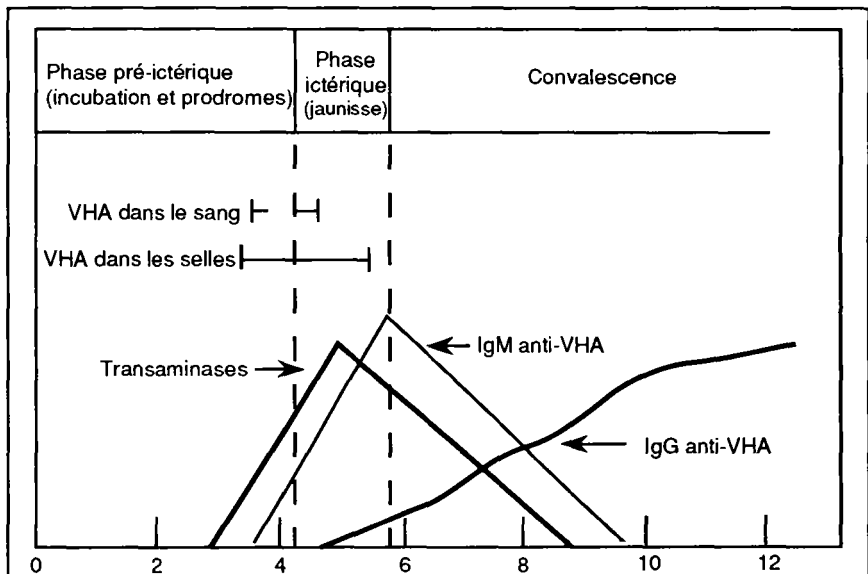
des infections VHA dans des pays "développés" diminue ; dans ces conditions le pourcentage d'individus adultes susceptibles d'être contaminés à l'occasion de voyage par le VHA a augmenté de façon très significative au cours des dernières années. Des données récentes suggèrent cependant que, dans certains cas très particuliers, il puisse y avoir une transmission par voie transfusionnelle : (des cas ont en effet été rapportés chez des hémophiles) ou sexuelles.

Evolution sérologique

La virémie VHA est brève et n'est généralement pas identifiable en pratique clinique. La période d'incubation est d'environ 28 jours et l'excrétion fécale du virus est généralement maximale juste avant les symptômes. Le diagnostic repose sur la présence des anticorps anti VHA de classe IgM, présente dès le début des symptômes cliniques. Cette réponse IgM est de durée courte, comparée à la réponse IgG qui persistera de façon très prolongée.

Un exemple représentatif de l'évolution sérologique est montré sur la figure 2.

Figure 2 : Cinétique des anticorps anti-VHA au cours de l'infection aiguë par le virus de l'hépatite A



Virus de l'hépatite B

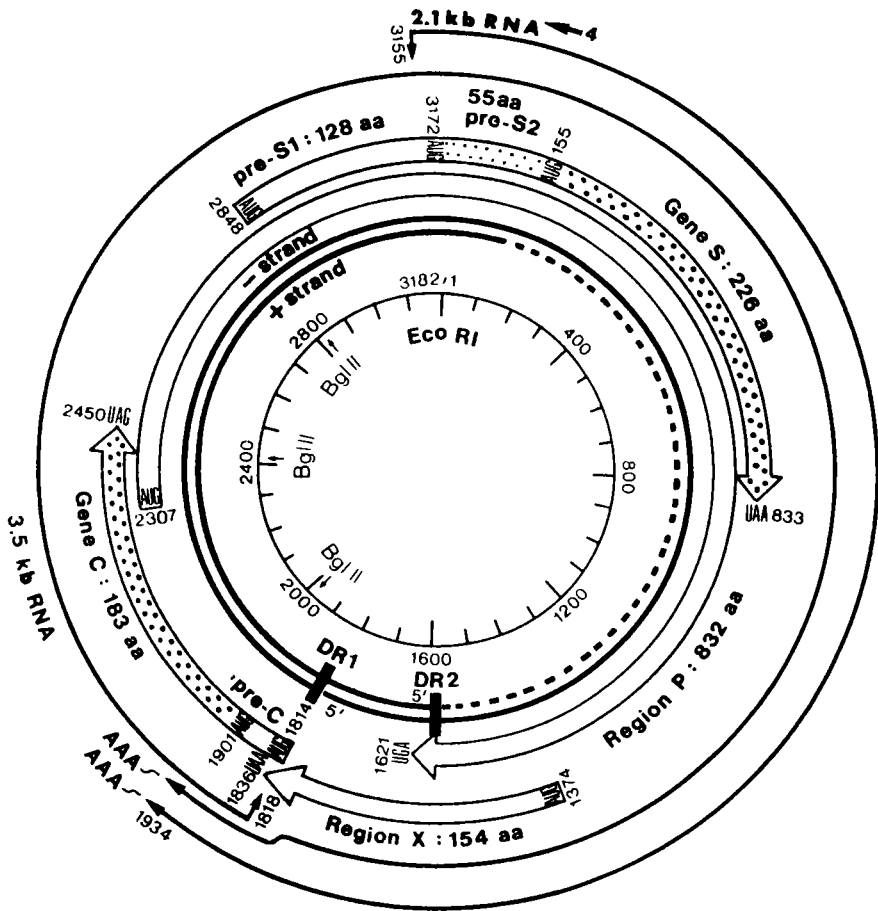
Les particules virales

Les particules virales identifiées dans le sérum d'un sujet infecté sont schématiquement de deux types : particules infectieuses sphériques de 42 nanomètres (particules de Dane) qui constituent le virion complet (10^9 ou plus particules/ml) (Figure 3) et des enveloppes vides de 22 nanomètres non infectieuses (utilisées pour la préparation des vaccins) et largement en excès par rapport aux particules de Dane (10^{13} ou plus particules/ml). La particule de Dane comprend une enveloppe lipoprotéique portant les déterminants de l'antigène de surface : Ag HBs qui entoure une nucléocapside (core de 27 nanomètres). Deux antigènes sont trouvés dans la nucléocapside : l'antigène HBc et l'antigène HBe. Ces deux déterminants sont codés par la même région du génome viral (PreC/C) mais seul l'antigène HBe est sécrété sous forme soluble dans le plasma. Dans la capsid se trouve l'ADN du virus de l'hépatite B. On peut également détecter par un test *in vitro* une activité ADN polymérase. Enfin une activité kinase a été également décrite associée au virion dont la signification n'est pas bien connue : elle pourrait phosphoryler le polypeptide principal de la capsid.

Les mécanismes de la nécrose hépatocytaire liée à une infection par le virus de l'hépatite B

Il est généralement admis que le virus de l'hépatite B n'a pas d'effet cytotoxique. Ce dogme est basé essentiellement sur l'absence de corrélation directe entre l'intensité de multiplication du virus et le degré de cytolysse. Par exemple, chez des sujets immunosupprimés, on peut observer des taux forts de virémie qui coexistent avec une nécrose hépatocytaire faible. *In vitro*, la transfection de l'ADN du virus de l'hépatite B dans des lignées d'hépatocarcinome bien différenciées permet d'obtenir une réplication virale complète et la production de particules infectieuses sans effet cytotoxique dans la majorité des expériences rapportées. L'ensemble des résultats suggère que c'est la réponse immunitaire et en particulier la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T cytotoxiques : CTL) qui entraîne la nécrose hépatocytaire. Les antigènes "cibles" sont les antigènes viraux exprimés sur la membrane des hépatocytes dans le contexte des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA).

Figure 3 : Transcription du VHB



Plusieurs antigènes du virus de l'hépatite B sont des cibles potentielles : l'antigène de capsid HBC a été particulièrement étudié ; il est exprimé sur la membrane des hépatocytes et des anticorps anti HBC pourrait moduler l'expression de cet antigène et donc la réponse immunitaire. Le passage transplacentaire des anticorps anti HBC a été ainsi proposé comme un des mécanismes intervenant dans la tolérance au virus de l'hépatite B lors d'une contamination à la naissance. Plus récemment, des arguments obtenus à partir d'expériences sur des souris transgéniques contenant une partie ou la totalité du génome VHB ont conduit à "cartographier" des épitopes de l'antigène de surface HBs comme une cible importante pour la réponse immunitaire cellulaire.

Un certain nombre d'arguments font penser cependant que le virus de l'hépatite B pourrait également avoir un effet cytotoxique direct sur l'hépatocyte :

- Dans des expériences de transgénèse, l'introduction des séquences codantes pour la grande protéine d'enveloppe (PréS1-PréS2-S) sous le contrôle d'un promoteur hétérologue a permis d'obtenir une accumulation dans les cellules de cette grande protéine, entraînant une nécrose hépatocytaire. En l'absence de phénomène inflammatoire, la nécrose déclenche une régénération hépatocytaire qui progressivement aboutit à l'apparition de nodules d'hépatocarcinomes. L'aspect des hépatocytes de ces souris transgéniques est semblable à celui d'hépatocytes en "verre dépoli" tels qu'ils ont été décrits chez certains porteurs chroniques du virus B. Ces "verres dépolis" correspondent en fait à l'accumulation dans les membranes du réticulum endoplasmique granuleux de l'antigène HBs stocké en excès. Il faut de plus préciser que cet effet pathologique qui induit la carcinogenèse n'a pas été obtenu dans des souris transgéniques exprimant les protéines moyenne et majeure. Enfin, ce modèle de souris transgénique reste un modèle très particulier et ne reflète pas nécessairement ce que l'on observe chez les porteurs chroniques du virus B.

- Un second type d'arguments est basé sur des cultures cellulaires : dans certains clones de cellules HepG2 transfectées avec l'ADN du virus B une accumulation d'antigène de capsid pourrait se produire et entraîner à une cytotoxicité directe.

Au total : la réponse immunitaire reste essentielle dans la détermination de la nécrose mais il est possible que l'on puisse approfondir dans les années qui viennent des mécanismes de cytotoxicité directe liée à certaines protéines virales.

Par ailleurs, un défaut de production d'interféron alpha est fréquemment constaté chez des sujets chroniquement infecté par le virus de l'hépatite B et l'infection virale B pourrait directement intervenir dans une diminution de réponse à l'interféron alpha.

Tropisme du virus de l'hépatite B

Les infections par le virus de l'hépatite B sont essentiellement à tropisme hépatocytaire. L'utilisation des techniques d'hybridation a cependant clairement montré que les séquences d'ADN du virus de l'hépatite B peuvent être trouvées dans différents types cellulaires. Les séquences d'ADN viral ont en effet été détectées dans le pancréas, le rein, la peau. De plus des séquences d'ADN sont très fréquemment identifiées, au stade aigu comme au stade chronique de l'infection virale, dans des cellules mononucléées du sang périphérique et de la moelle osseuse. En fait, dans le modèle expérimental de la marmotte, les cellules de la moelle osseuse sont les premières dans lesquelles on peut identifier l'ADN du virus de l'hépatite de la marmotte, avant la détection des séquences d'ADN dans le foie.

Dans le sang périphérique, l'ADN du virus de l'hépatite B a été identifié dans les différentes sous populations (monocytes, lymphocyte B, lymphocytes T : CD4+ et CD8+). Dans un second temps des séquences d'ARN ont été également détectées dans les cellules monoclueées de sujets infectés par le VHB.

Deux travaux ont par ailleurs rapporté la présence de séquence d'ADN viral dans le sperme : il ne s'agit pas seulement de la détection dans le liquide séminal mais également de forme de haut poids moléculaire dans les spermatozoïdes. Ce résultat, s'il pouvait être confirmé, aurait évidemment une importance, par analogie avec le risque de transmission verticale de certains rétrovirus.

D'une façon générale les formes de réplication de l'ADN du virus B ne sont pas détectées ou sont très minoritaires dans les cellules non hépatocytaires. Cependant la stimulation par des mitogènes peut permettre chez la marmotte de détecter des formes de réplication dans les cellules monoclueées du sang périphérique. Très récemment il a été possible de montrer que, dans la lignée monocyttaire U937, la transfection de l'ADN du virus de l'hépatite B pouvait conduire à une réplication virale complète et ce système pourrait permettre une autre approche de l'étude de la réplication virale. En ce qui concerne la moelle osseuse, il faut rappeler que la première démonstration de l'infection par le virus de

l'hépatite B des cellules monocluées a été obtenue par Romet-Lemonne grâce à l'immortalisation par le virus d'Epstein-Barr de cellules monocluées provenant de la moelle osseuse d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B. Dans ces conditions la lignée obtenue a produit au moins de façon transitoire des particules virales B complètes.

Les implications de ces localisations extra-hépatiques ne sont toujours pas clarifiées. En particulier aucune étude n'a pu démontrer un retentissement sur la fonction de ces différents types cellulaires. La présence de séquences d'ADN du virus B dans les cellules monocluées pourrait cependant avoir plusieurs implications :

- rôle de "réservoir" de séquences virales (favorisant en particulier les réinfections après greffe du foie) ;
- modification de la réponse immunitaire chez les porteurs chroniques du virus ou interactions avec d'autres virus lymphotropes (comme HIV) ;
- enfin, l'infection par le virus de l'hépatite B des cellules de moelle osseuse a été proposée par certains auteurs pour expliquer chez certains sujets le déclenchement d'aplasies post-hépatitiques B.

La famille des hépadnavirus

Le virus de l'hépatite B est le prototype d'une famille virale bien particulière dont les membres ont en commun une organisation génétique et un cycle réplcatif semblables et la capacité d'induire chez leurs hôtes naturels des infections chroniques, associées à des hépatites chroniques et des hépatocarcinomes pour certaines.

A l'heure actuelle, en plus du VHB, quatre virus font partie de la famille des hépadnavirus : le virus de la marmotte (WHV=woodchuck hepatitis virus), de l'écureuil (GHSV= ground squirrel hepatitis virus), du canard de Pékin (DVHB=duck hepatitis virus) et du héron. Chaque virus a un hôte qui lui est spécifique, mais peut cependant infecter des animaux phylogénétiquement proches, comme certaines espèces de primates en ce qui concerne le VHB, la marmotte pour le GSHV ou le canard col-vert pour le DVHB.

Les pathologies associées aux différents hépadnavirus sont variables en fréquence. Les tumeurs du foie se développent chez 100% des marmottes inoculées expérimentalement à la naissance. Le délai moyen d'apparition des tumeurs est de 2-3 ans. Les tumeurs peuvent également être identifiées chez les écureuils infectés mais leur temps d'apparition est plus long (supérieur à 4-5 ans) . Par contre la situation est bien différente pour le virus du canard : des lésions n'ont été observées que dans certaines régions

géographiques (Japon, Quidong, Chine Populaire) et la prévalence des hépatocarcinomes est beaucoup plus faible. L'absence habituelle de lésions hépatiques chez les canards de la même origine infectés par le même virus aux Etats-Unis semble indiquer que celui-ci est un bon modèle d'interaction entre facteurs viraux et autres facteurs d'environnement (en particulier carcinogènes chimiques). Les études récentes n'ont cependant pas pu démontrer dans ce modèle de synergie entre intoxication par l'aflatoxine B1 et infection par le virus de l'hépatite du canard. Le virus aviaire est le plus divergent de tous. La morphologie de ses particules est atypique et le génome encapsidé est le plus souvent totalement double brin. L'organisation génique est tout à fait particulière : la région X est absente et la région C est plus longue.

Organisation génétique de l'ADN du virus B

Dans le virus VHB, isolé du sang des malades, le génome viral est inséré dans une capside formée uniquement de la protéine core avec laquelle il interagit directement. Cette capside est entourée d'une enveloppe lipoprotéique contenant trois protéines virales dénommées "grande", "moyenne" et "majeure" (car elle est 10 fois plus abondante que les deux autres).

La détermination de la séquence nucléotidique de l'ADN du virus B a montré que celui-ci a une taille de 3,2 kb et est extrêmement compact, comportant 4 phases ouvertes de lecture qui se chevauchent dans la même orientation transcriptionnelle (Figure 3).

On distingue 4 gènes principaux :

- Gène PréS/S codant pour les 3 protéines de surface :

- . S pour la protéine majeure ;
- . PréS2/S pour la protéine moyenne ;
- . PréS1/PréS2/S pour la grande protéine.

- Gène PréC/C : la région PréC code pour une séquence signal nécessaire à l'insertion dans les membranes du reticulum endoplasmique d'un peptide de 25KD ; après maturation (protéolyse en N et C terminal) un peptide de 15-16KD est sécrété sous forme soluble dans le plasma et porte les déterminants AgHBe. En l'absence de cette séquence signal (initiation au codon start du C et non du PréC), l'antigène HBc est synthétisé, protéine cytoplasmique de 21KD qui s'assemble pour former la capside virale.

- Gène P : il code pour la polymérase virale. Celle ci est formée de trois domaines fonctionnels et d'un domaine non fonctionnel dans l'ordre

suivant : protéine terminale qui est la protéine servant d'amorce à l'initiation de la synthèse du brin (-), région intermédiaire non essentielle ("spacer"), reverse transcriptase/ADN polymérase, et RNase H. Ces deux derniers domaines possèdent une homologie avec les domaines correspondants des rétrovirus, mais le gène Pol n'a pas de région d'homologie avec l'intégrase ni avec la protéase rétrovirale.

- Gène X : codant pour la protéine X qui possède une fonction transactivatrice s'exerçant sur des promoteurs VHB et hétérologues (voir chapitre suivant).

On a également décrit une phase ouverte de lecture, en orientation opposée, dans la région X mais sans codon d'initiation (ORF5) dont le rôle n'est pas connu.

Il est à noter que cette capacité codante couvre la totalité du génome et que les séquences régulatrices sont également des séquences codantes.

Pénétration et réplication de l'ADN VHB du virus B

Les hépadnavirus répliquent leur génome par reverse transcription d'un intermédiaire ARN, dénommé ARN prégénomique. Les mécanismes de pénétration du virus B dans l'hépatocyte restent tout à fait mystérieux. Sur la particule virale, plusieurs arguments indiquent que la région N-terminale de la grande protéine (région N- terminale de PréS1) a un rôle important. Des anticorps dirigés contre les amino acides 21-47 peuvent en effet inhiber la fixation de la particule virale sur des membranes d'hépatocytes. Il est probable que d'autres domaines de la protéine d'enveloppe interviennent également, à la fois dans les régions PréS2 et S.

En ce qui concerne la molécule qui, sur la membrane de l'hépatocyte, intervient dans cette interaction on ne dispose que de peu d'informations : on a évoqué récemment le rôle du récepteur pour les immunoglobulines de classe A ou du récepteur pour des lipoprotéines. Très récemment le rôle du récepteur pour les asialoglycoprotéines a été également discuté.

Réplication de l'ADN VHB

Après entrée dans la cellule, le génome partiellement double brin et sous forme circulaire ouverte est transférée dans le noyau. Le génome est converti dans une forme superenroulée (supercoiled) circulaire fermée. Cette forme d'ADN viral va servir de matrice à la transcription d'un ARN "prégénome" de taille plus grande que le génome. Cet ARN prégénome est transféré dans le cytoplasme et immédiatement encapsidé

dans les protéines de capside. La reverse transcription de l'ARN pré-génome en ADN est initiée par "une protéine terminale" codée par le gène Pol, permettant la synthèse du brin (-) d'ADN VHB. A partir de ce brin (-) est synthétisé le brin (+) grâce à l'activité ADN polymérase de la polymérase.

Parallèlement, les ARN codants pour les protéines d'enveloppe et de capside sont transcrits à partir de la forme superenroulée. Les capsides sont secondairement associées à l'enveloppe pour former des virions matures exportés du foie dans le sang et contenant un génome partiellement double brin dont la synthèse du brin (+) est plus ou moins complète.

La forme superenroulée semble jouer un rôle important dans la persistance de l'infection virale. L'amplification de cette forme permet d'établir une réserve importante de matrices pour la transcription. Il existe un phénomène de rétrocontrôle négatif qui permet d'en limiter l'accumulation. En effet dans le modèle du virus du canard, il a été montré que des délétions dans la région PrÉS entraînaient une accumulation de cette forme superenroulée. Il semble donc qu'une fraction des capsides nouvellement synthétisées, puisse recirculer vers le noyau et permettre la reconstitution d'une réserve d'ADN superenroulé.

Les transcrits du virus B

Dans les foies chroniquement infectés et dans les lignées cellulaires permettant une réplication virale active, on peut détecter deux transcrits majeurs de 3,5 et 2,1 kb et deux transcrits mineurs de 2,4 et 0,8 kb. Ces transcrits polyadénylés sont colinéaires avec le génome viral et complémentaires au brin d'ADN (-). Ils possèdent des extrémités 5' hétérogènes et un site de terminaison commun dans le gène de capside, en aval d'un signal de polyadénylation original partagé par tous les hepadnavirus.

Deux sous-groupes d'ARN distincts peuvent être distingués dans les transcrits de 3,5 kb : les plus longs codent pour le polypeptide PréC/C (HBeAg) qui n'a pas de fonction essentielle pour la réplication virale. Les plus courts en revanche servent d'ARNm pour la synthèse de la protéine de capside et, par initiation interne de la traduction, pour la protéine P. De plus après l'assemblage avec les produits de ces gènes en particules de capside, cet ARN devient une matrice pour la reverse transcription. Les transcrits de 3,5 kb présentent des extrémités redondantes sur 120 nucléotides : ils sont en effet initiés en amont du

signal de polyadenylation déterminant l'extrémité 3' de tous les ARN viraux, et ce signal apparaît être ignoré au premier passage de la polymérase.

Deux transcrits de 2,1kb (majeur) et de 2,4 kb (mineur) codent pour les trois protéines d'enveloppe. Les protéines majeures et moyennes sont synthétisées à partir du transcrit de 2,1 kb qui présente plusieurs sites d'initiation, localisés soit en 5' du codon ATG de la région PréS2, soit en 3' et générant un transcrit codant uniquement pour la protéine majeure S. La synthèse de ces différentes espèces d'ARN, regroupés sous la taille de 2,1 kb, est sous contrôle d'un promoteur unique (le promoteur S), sans motif "TATA" et qui présente d'autres ressemblances avec le promoteur tardif du virus SV40 (prototype de promoteur dirigeant la synthèse d'ARN à extrémités 5' hétérogènes).

L'ARN de 0,8 kb, codant pour la protéine X, a été avant tout détecté dans des cellules en cultures transfectées avec l'ADN viral. Son taux est beaucoup plus faible *in vivo*, suggérant que le promoteur X est soumis à une régulation négative durant le processus de réplication. Cette observation est renforcée par la détection de très faibles concentrations de la protéine X dans les foies humains infectés. L'activité du promoteur X dépend d'éléments constitutifs de l'enhancer I avec lequel il est intriqué. Le promoteur foie-spécifique dirigeant l'expression des ARN de 3,5 kb est constitué d'un élément basal riche en résidus A et T et se superpose aux séquences composant l'"enhancer II".

ARN épissés

Récemment, à côté des ARN majoritaires non épissés ont été identifiés deux ARN épissés. Ces ARN ont été détectés dans des lignées après transfection de l'ADN VHB et *in vivo* dans le foie de sujets infectés. Récemment, notre laboratoire a pu montrer que certains de ces ARN épissés pouvaient *in vivo* être reverse-transcrits en une molécule d'ADN complémentaire; cet ADNcomplémentaire est encapsidé et ce phénomène conduit à la sécrétion dans le plasma de particules défectives VHB dont le rôle est actuellement testé.

Séquences régulatrices

Les séquences permettant la régulation d'expression des différents gènes viraux ont été maintenant bien identifiés. Très schématiquement, on distingue deux séquences "enhancers" : enhancer I et enhancer II. Ces enhancers confèrent une expression tissu-spécifique aux gènes C et PréS1.

De plus des séquences de réponse aux glucocorticoïdes ont été identifiées dans le gène S qui pourraient rendre compte de certains effets des corticoïdes sur l'expression du génome VHB.

Analogies avec les rétrovirus (surtout rétrovirus de type Cmurins)

Plusieurs analogies sont notées entre le virus de l'hépatite B et les rétrovirus :

Au niveau de l'organisation génétique :

- Organisation fonctionnelle C-P-S (nucléocapside-polymérase-enveloppe) comme Gag-Pol-Env des rétrovirus.
- Homologie de séquence dans 4 régions :
 - . région centrale de P - polymérase rétrovirale,
 - . région C-terminale de C - région C-terminale de p30 gag,
 - . région N-terminale de C - protéase rétrovirale,
 - . région "U5 like" (dans l'ORF PréC) - U5 du LTR rétroviral.
- Pour le gène X : pas d'homologie de séquence, mais comme pour les v-onc des rétrovirus et le gène Tax de HTLV1, l'usage des codons est celui des génomes des cellules eucaryotes et non des virus des cellules eucaryotes à la différence des autres gènes d'VHB. Ceci a fait suggérer une origine cellulaire récente de ce gène.

Au niveau de la réplication :

- Réverse transcription d'un ARN pré-génome.
- Dégradation de l'ARN au fur et à mesure de la synthèse de l'ADN.
- Utilisation d'un oligoribonucléotide comme amorce de la synthèse du 2ème brin d'ADN.
- Synthèse asymétrique des deux brins d'ADN.

Cependant, différence essentielle, les hépadnavirus n'ont pas besoin de s'intégrer dans le génome cellulaire pour leur réplication.

Variabilité génétique du virus de l'hépatite B

Elle a été pendant longtemps sous-estimée. Mais peut être maintenant mieux appréciée grâce à des études comparatives de séquences : une comparaison de 32 isolats différents a permis de montrer un taux de substitution de $4,57 \times 10^{-5}$ /nucléotide/an. Une étude comparative des séquences d'ADN viral isolé à différentes périodes de l'évolution d'une infection chronique a mis en évidence un taux de substitution dans le gène de capsid d'environ $2,2 \times 10^{-5}$ /nucléotide/an. Ces résultats sont environ

100 fois supérieurs à ceux observés pour un virus à ADN du groupe des Herpès virus et environ 100 fois inférieurs à ceux observés pour des rétrovirus. Ils montrent que la variabilité génétique du VHB est supérieure à celle des virus à ADN "classiques", probablement du fait de l'utilisation de la reverse transcriptase pour la réplication du génome viral.

Le développement de la technique d'amplification génomique (Polymerase chain reaction ou PCR) a permis un accès beaucoup plus rapide à des séquences nucléotidiques partielles d'un grand nombre d'isolats d'ADN du virus B de malades atteints de différentes formes d'hépatopathies. Un certain nombre de mutations ont été ainsi décrites dont les implications restent cependant à préciser.

Nous décrirons dans ce chapitre les mutations identifiées chez des sujets positifs pour l'antigène de surface dans le sérum, atteints d'infection aiguë ou chronique.

Mutations dans les séquences PréC/C

Une mutation G/A au nucléotide 1896, qui crée un codon stop (TAG) a été maintenant décrite de façon très fréquente. Cette mutation interrompt la phase ouverte de lecture PréC/C au codon 28 ; elle empêche donc la synthèse de l'antigène HBe. Cette mutation a été décrite initialement en Italie et en Grèce mais les études récentes montrent qu'on peut l'identifier dans de nombreux autres zones géographiques comme la France, l'Allemagne, la Bulgarie, le Japon et Israël. Ce n'est cependant pas une observation constante puisqu'elle n'a été que rarement identifiée chez des malades d'Afrique du Sud.

La plupart des patients sont infectés par un mélange entre une forme sauvage et une forme mutée et les proportions respectives de ces deux molécules vont varier au cours de l'infection virale.

Plusieurs études ont décrit une association entre la mutation PréC1896 et une maladie sévère du foie. Au stade d'infection chronique en effet, des hépatites sévères, résistant au traitement par interféron alpha, ont été décrites en Italie et en Grèce. Les patients infectés de façon prédominante par une forme mutée auraient des taux plus élevés de transaminases et une virémie augmentée, comparativement à ceux infectés majoritairement par une forme sauvage. Dans ces études, les différences observées ne sont apparemment pas expliquées par la durée de l'infection ou l'âge des patients.

Un fait constant retrouvé dans la quasi totalité des études est la relation entre l'existence ou l'absence de cette mutation PréC et la durée du portage chronique : la mutation PréC est beaucoup plus fréquemment identifiée après une évolution prolongée de l'infection VHB, qu'il s'agisse d'une évolution spontanée ou après traitement par interféron alpha. En ce qui concerne l'interféron alpha, plusieurs études ont montré une sélection des mutants PréC durant le traitement mais ce point n'est pas constant.

Au stade aigu de l'infection cependant, des mutations PréC peuvent être également identifiées lorsqu'il s'agit d'hépatites à évolution grave. Dans plusieurs études, réalisées au Japon et en Israël, les mutants PréC n'ont pas été détectés chez des patients avec hépatites bénignes bien que de nombreux clones aient été analysés pour chaque échantillon. Au contraire, le codon stop 1896 était mis en évidence chez des patients avec hépatite fulminante aiguë, due à une transmission transfusionnelle, sexuelle ou intrafamiliale. De façon très intéressante, le mutant a été identifié dans certaines de ces études à la fois chez le contaminant et chez les receveurs. L'analyse de nombreux clones a permis de montrer que chez les deux individus la forme mutée était bien la forme majoritaire. Une étude récente en France de notre groupe et une étude américaine n'ont cependant pas permis de détecter au stade d'hépatite grave ce mutant : il existe donc des variations géographiques importantes.

Les résultats que nous avons décrit suggèrent une association entre la présence de cette mutation PréC et la sévérité de la maladie du foie. D'autres études ont cependant présenté des résultats discordants. La même mutation PréC peut être identifiée chez des sujets parfaitement asymptomatiques et ce de façon prolongée ; cette observation a été faite en Israël, au Japon, en Indonésie et en Italie. En Italie en particulier une étude sur une période de 10 ans, incluant des biopsies du foie répétées, a montré la présence de la mutation PréC chez des individus ayant une histologie hépatique pratiquement normale. Ces résultats indiquent donc que la mutation PréC1896 ne peut être considérée comme seule responsable d'une évolution particulière mais qu'il existe plutôt une intrication entre différents facteurs (facteurs de l'hôte et facteurs viraux) qui interviennent dans la sévérité de la maladie du foie. De plus c'est probablement la combinaison de plusieurs mutations sur les différents gènes viraux qui est responsable, comme cela a été montré dans d'autres infections comme le HIV, d'un phénotype particulier.

Autres mutations PréC/C :

Plusieurs mutations sur la séquence PréC ont été décrites secondairement : elle incluent en particulier une mutation sur le premier nucléotide du codon d'initiation de traduction du PréC et des codons stop au position 1817 et 1874. Toutes ces mutations ont en commun, comme pour la mutation 1896 l'absence de synthèse d'antigène HBe.

En ce qui concerne les cancers primitifs du foie très peu d'études se sont attachées à rechercher ces mutations dans les tumeurs. Dans une étude récente cependant, réalisée en Italie, la mutation PréC 1896 a été mise en évidence dans 9/9 tissus cirrhotiques adjacents à la tumeur chez des sujets atteints de cancers du foie sur cirrhose antigène HBs positive ; au contraire, la mutation PréC chez ces mêmes individus n'était mise en évidence dans aucun des tissus tumoraux. De plus une mutation au codon 24 de la séquence PréC était mise en évidence dans le tissu tumoral, mutation qui éliminait une cystéine et pourrait donc modifier la conformation de la protéine.

Mutations sur le gène C

Plus récemment des mutations sur le gène C ont été décrites par plusieurs groupes. Des mutations situées entre les nucléotides 2150 et 2254 et 2062 à 2192 ont en particulier été décrites avec une grande fréquence chez des patients avec hépatite chronique active mais étaient absentes chez des sujets porteurs asymptomatiques.

De façon intéressante une mutation sur le codon 12 du gène C semble fréquemment associée à la mutation PréC1896 chez des sujets atteints d'hépatite chronique active ou d'hépatite fulminante. L'association de certaines mutations sur les deux phases ouvertes de lecture pourrait donc être déterminante dans certains cas pour le phénotype viral.

Mutation sur les gènes PréS/S

Des mutations PréS/S ont été identifiées sur plusieurs isolats au Japon et en Europe. Notre groupe a pu ainsi décrire deux mutants caractérisés par des mutations ponctuelles nombreuses et des délétions dans les phases ouvertes de lecture PréS1, PréS2 et S. Dans un cas ces réarrangements PréS étaient associés à une insertion dans le gène C et à la mutation PréC 1896. Des études prospectives chez un même malade ont permis de montrer des arguments pour la sélection progressive au cours de l'infection chronique de ce type de mutant.

Les mutations sur les gènes d'enveloppe interviennent également dans ce qui a été récemment décrit sous le terme de "escape mutants". Ces mutants ont été identifiés initialement en Italie, Gambie et Japon au cours du suivi de programmes d'immunisation chez des enfants qui ont eu une vaccination complète et avaient développé des anticorps anti HBs à un taux apparemment satisfaisant ; ils ont cependant été secondairement identifiés comme antigène HBs positifs. L'analyse de la séquence du gène S montre des mutations ponctuelles sur les acides aminés 145 et 126. Ces acides aminés font partie du déterminant antigénique "a", déterminant majeur pour l'apparition d'anticorps neutralisants. Les mêmes observations ont été réalisées chez des sujets ayant subi une transplantation hépatique pour cirrhose antigène HBs positive et traités par un anticorps monoclonal anti HBs pour prévenir la réinfection de l'infection VHB. Ces résultats, bien qu'ils concernent un nombre limité d'individus actuellement, suggèrent que des mutations ponctuelles dans un déterminant antigénique majeur pourraient permettre au virus "d'échapper" à la protection liée à la vaccination.

Ces résultats seront bien sûr à prendre en compte dans les stratégies ultérieures de vaccination.

Les implications potentielles de ces mutations.

Modification d'épitopes impliqués dans la réponse immunitaire au virus.

La sélection de certains mutants, mise en évidence au cours de l'infection chronique, suggère des modifications de conformation de certains déterminants majeurs des protéine d'enveloppe et de capside. Plusieurs des mutations qui ont été décrites sont en effet localisées dans des épitopes qui avaient été préalablement décrits comme impliqués dans les réponses lymphocytaires T et B.

On peut citer en particulier des épitopes codés par la région C terminale du gène PréS1 et la partie N terminale du gène PréS2. De plus dans le gène S on a vu que des mutations ponctuelles dans la séquence codant pour le déterminant antigénique a pourraient conduire à une absence de protection. Des mutations sur le gène C pourraient aussi avoir un rôle important dans la réponse immunitaire au virus puisque une réponse de type lymphocytaire cytotoxique a été mise en évidence vis-à-vis de la protéine de capside.

L'interprétation des mutations mises en évidence sur la séquence PréC est difficile actuellement : elles suppriment la synthèse de l'antigène HBe et celui-ci a été impliqué dans les phénomènes de tolérance immunitaire tels qu'on peut les voir dans l'infection du nouveau-né par une mère infectée. On considère en effet que l'antigène HBe, après passage transplacentaire, induit une tolérance au virus qui explique le développement très fréquent d'un portage chronique chez le nouveau-né. Cependant, d'un autre côté, l'antigène HBe est également une cible pour une réponse immunitaire cellulaire et humorale et l'absence de synthèse de l'antigène HBe pourrait favoriser, au cours d'une infection chronique chez l'adulte, une sélection de ces variants qui ne seraient pas reconnus par la réponse immunitaire. Enfin la mutation PréC au nucléotide 1896 peut conduire à la synthèse d'un peptide tronqué qui pourrait être une nouvelle cible pour une réponse lymphocytaire cytotoxique; récemment la synthèse *in vivo* d'un tel peptide dans le foie d'un sujet infecté par un variant PréC a été démontrée.

Effet cytotoxique direct des protéines virales sur les cellules infectées

Des arguments indirects suggèrent que certaines protéines, et en particulier la protéine de capsid HBc, pourraient avoir un effet cytotoxique direct dans certaines situations. Il est donc plausible que certaines des mutations conduisent à la synthèse de nouvelles protéines qui pourraient avoir un effet cytotoxique et/ou modifier par transactivation l'expression de certains gènes cellulaires. Certaines de ces protéines pourraient en particulier intervenir en modifiant la réponse de la cellule à l'interféron.

Modification d'expression des gènes du virus B et de la réplication du génome viral

Il est important de réaliser que, du fait de la structure très compacte du génome viral, les mutations que nous avons décrites vont modifier des éléments de régulation d'expression des différents gènes viraux et de réplication du génome viral. C'est ainsi que la région PréC se superpose à la séquence qui est nécessaire pour l'encapsidation de l'ARN prégénomique. De même, des mutations sur la région PréS vont modifier la régulation d'accumulation de la forme superenroulée de l'ADN viral : il a en effet été montré, dans le système du virus du canard, que des mutations dans le domaine PréS vont entraîner une accumulation de cette

forme superenroulée dans le noyau ; la forme superenroulée est probablement impliquée dans la persistance de l'infection virale et des mutations PrÉS peuvent donc considérablement modifier le cycle biologique du virus.

Enfin les séquences PrÉS/S sont impliquées dans la pénétration de la particule de Dane dans l'hépatocyte et là encore des mutations peuvent considérablement modifier l'infectiosité du virus mutant.

En résumé : chacune des mutations décrites peut avoir un effet pleiotrope. C'est probablement la combinaison de différentes mutations sur le génome viral qui peut déterminer un phénotype particulier. Lè encore, c'est également la balance entre ces variations génétiques et la réponse immunitaire de l'individu qui détermineront le profil évolutif de l'infection par le virus B.

Virus de l'hépatite C

Généralités

Le problème des hépatites Non-A, Non-B est devenu un problème important de santé publique en France. L'incidence des hépatites post transfusionnelles restait élevée malgré l'exclusion du don du sang des sujets infectés par le virus de l'hépatite B. On pouvait estimer à en effet 6 à 10% l'incidence d'hépatites post transfusionnelles qui étaient, de façon quasi exclusive, liées à des virus Non-A, Non-B. Une infection par le virus Non-A, Non-B (hépatite post-transfusionnelle ou sporadique) entraîne fréquemment (50 à 60 % des cas) un portage chronique du virus. Cette infection chronique est fréquemment associée à une hépatite chronique active qui elle-même peut induire l'apparition d'une cirrhose. Enfin un cancer primitif du foie peut compliquer l'évolution de cette cirrhose.

Le virus de l'hépatite C a été récemment identifié par la compagnie Chiron et par plusieurs laboratoires. C'est l'agent étiologique majeur de ces infections, repérées initialement comme "Non-A, Non-B". Elles regroupent en fait maintenant plusieurs entités virales différentes :

- virus de l'hépatite C ;
- virus de l'hépatite B chez des sujets séronégatifs : infections non décelées à l'aide des réactifs immunologiques classiques, néanmoins repérées par détection de l'ADN viral ;
- virus de l'hépatite E (VHE) (Transmission par voie entérale) ;
- autres virus non encore identifiés ?

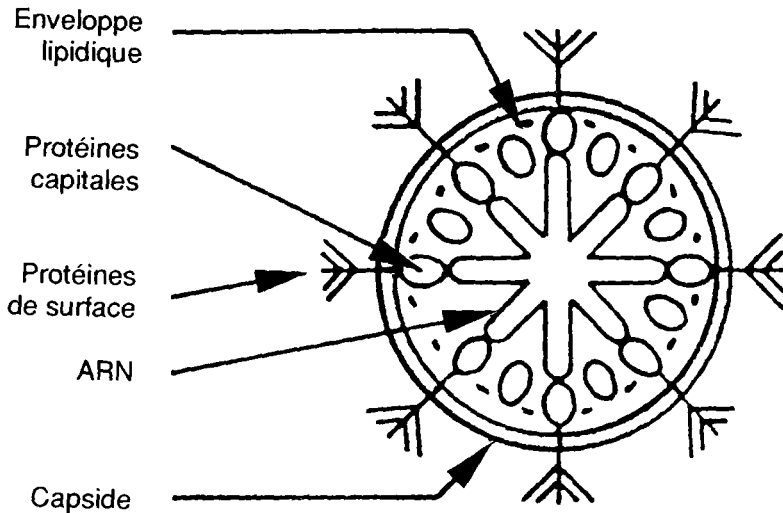
Le virus de l'hépatite C est essentiellement transmis par des transfusions de sang et les injections intraveineuses des toxicomanes. Par contre la transmission sexuelle est d'une importance beaucoup plus faible que pour le virus de l'hépatite B.

Le virus de l'hépatite E est l'agent étiologique majeur des hépatites Non-A, Non-B à transmission entérale.

Le virus de l'hépatite C (Figure 4) a été identifié grâce à deux approches complémentaires :

- expériences de transmission aux chimpanzés ;
- réalisation de banques d'expression d'ADN complémentaires à partir d'ARN purifiés de plasma infectieux. Ces banques d'expression ont été criblées en utilisant le sérum de sujets soit avec une hépatite chronique Non-A, Non-B, soit convalescents d'une infection Non-A, Non-B.

Figure 4 : Structure du virus de l'hépatite C



Ces approches ont permis le clonage, séquençage et expression de plusieurs ADNc qui ont été identifiés par la suite comme représentant une partie du génome du virus C.

Le génome du virus C est un ARN simple brin, codant, d'environ 10kb. Son organisation génétique montre des homologies significatives avec le groupe des Flavivirus (essentiellement virus de la dengue type 2) et les Pestivirus. De plus on peut retrouver certaines homologies de séquence avec des virus de plantes. Deux régions distinctes sont présentes : en 5' la région structurale inclut des gènes codant pour la capsidie et l'enveloppe. En 3' la région non structurale (NS2 à NS5) inclut des protéines impliquées en particulier dans la réplication du génome viral.

La séquence nucléotidique complète de plusieurs génomes du virus a maintenant été déterminée en utilisant des isolats provenant de différentes zones géographiques.

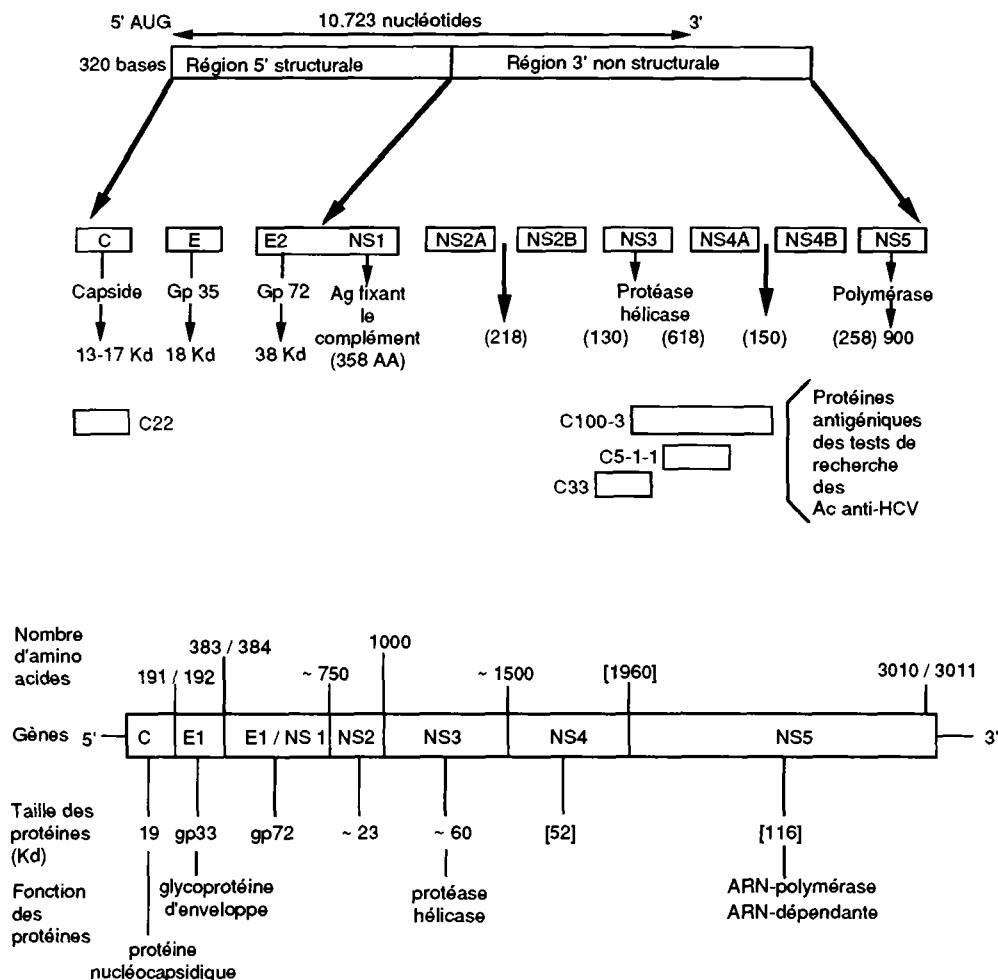


Figure 5 : Organisation structurale du virus de l'hépatite C

Les résultats peuvent être résumés de la façon suivante (Figure 5) :

- Il existe dans la région 5' du génome viral une région appelée "5' non codante" (5' UTR) très conservée parmi les différents isolats et qui pourrait intervenir dans la régulation d'expression des protéines du virus C.

- La région dite non structurale coderait pour des protéines impliquées dans la réplication virale, elle est relativement conservée parmi les différents isolats. La région NS3 code pour une hélicase/protéase et la région NS5 code probablement pour la RNA Polymérase-RNA dépendante.

- La région structurale code pour les protéines de capside (C) et d'enveloppe (E1 et E2/NS5). Les séquences codant pour les protéines d'enveloppe sont beaucoup moins conservées. Des régions hypervariables ont été identifiées dont l'une en particulier, située en 5' de la séquence E2/NS1, présente des analogies de structure avec la boucle V3 de la séquence du virus HIV.

L'étude comparative des séquences nucléotidiques, sur une période de 8 et 13 ans chez un humain et un chimpanzé chroniquement infectés, a montré que le taux de mutation était environ de $1,44 \times 10^{-3}$ /site/an.

Une classification est maintenant proposée en 5 génotypes. La divergence entre différents isolats d'un même génotype est inférieure à 10% alors que des divergences de l'ordre de 20 à 30 % dans les séquences nucléotidiques peuvent être observées entre les différents génotypes, pour les protéines d'enveloppe.

Variabilité génétique du VHC

Des résultats récents suggèrent cependant que la classification en 5 génotypes du virus de l'hépatite C ne rend qu'imparfaitement compte de la réalité du problème. En fait, des études de séquences au niveau de la région 5' non codante et au niveau de la capside montre un très grand nombre de génotypes (jusqu'à une dizaine...) avec des divergences variables. Cette variabilité génétique pose évidemment le problème de la protection contre l'infection virale.

Le Dr Farci (Laboratoire du Pr Purcell) a récemment montré qu'il était possible de réinfecter avec succès un chimpanzé avec la même souche d'VHC, malgré la guérison apparente après la première injection et l'apparition des anticorps anti VHC. Ce type de résultat suggère l'absence d'anticorps neutralisants efficaces chez l'animal infecté et

posera des problèmes dans la perspective de vaccination qui est actuellement en cours d'étude.

Une deuxième implication majeure de la variabilité génétique est de savoir s'il existe des différences en ce qui concerne la gravité de la maladie et la résistance au traitement par interféron suivant le type d'isolat viral. Plusieurs études ont en effet suggéré, à la fois au Japon et en Europe, que certains génotypes (notamment le Type II) sont associés à un taux plus élevés d'ARN du VHC, à une évolution clinique plus sévère et à une moins bonne réponse au traitement par interféron. Là encore, il s'agit d'études préliminaires qui demandent à être confirmées mais qui pourraient avoir des implications pratiques et fondamentales importantes.

L'étude de la biologie du virus nécessitera la reconstruction d'ADN complémentaires de taille complète correspondant à l'ARN du virus C, permettant alors la transfection d'un certain nombre de lignées cellulaires et, possiblement, l'obtention d'une réplication virale complète à un niveau suffisant qui en permettrait une étude détaillée. Ce type d'expérience permettrait également de tester l'effet potentiel de certaines protéines virales sur la transformation cellulaire.

Structure du virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C n'avait jusqu'à très récemment pas été visualisé en microscopie électronique. Il s'agit d'une particule de 40 à 60nm (d'après les expériences antérieures de filtration). Une étude japonaise a pu cependant montrer récemment la détection d'antigène du virus C (antigène de capside) dans le sérum de malades infectés ainsi que des photos en microscopie électronique du virus. On ne connaît pas actuellement les processus qui conduisent à l'assemblage de la capside et de l'enveloppe du virus.

Biologie du virus de l'hépatite C

En juin 1993, on ne dispose toujours pas de système de culture *in vitro* du virus de l'hépatite C et l'existence ou non d'un effet cytopathique du virus C n'est pas connu. Des tentatives ont été réalisées en utilisant des hépatocytes en culture primaire de chimpanzés, isolés à partir du foie de chimpanzés normaux. La mise en contact de ces hépatocytes avec des plasmas infectieux a permis d'obtenir des résultats préliminaires encourageants mais encore incomplets : des séquences d'ARN du virus C

(brin positif et brin négatif) sont détectés dans les cellules et dans le surnageant après une dizaine de jours de culture. Des résultats reproductibles ont pu être obtenus et il a été rapporté (mais non publié) qu'un passage serait possible, avec infection successive d'autres cultures primaires d'hépatocytes. De la même manière des cultures primaires d'hépatocytes foetaux humains sembleraient pouvoir avoir été infectés par des plasmas VHC positifs. Une autre approche a été rapportée récemment qui consiste à infecter par des plasmas infectieux une lignée lymphocytaire T humaine (MOLT-4).

Cette lignée, quand elle est préalablement infectée par le rétrovirus de Moloney, semble plus susceptible aux infections virales. La détection de l'ARN du virus C a été possible dans ces cellules, à la fois en PCR et en hybridation *in situ*. Des résultats préliminaires comparables ont été obtenus dans le laboratoire en utilisant des hépatocytes humains et la lignée MOLT-4.

L'ensemble des résultats suggère qu'une infection d'un nombre très limité de cellules (hépatocytes ou lymphocytes) est peut-être possible *in vitro*, mais que ce système de culture ne permet pas d'aborder actuellement le problème de la biologie du virus.

Dans les cellules infectées, la PCR permet de détecter non seulement le brin positif mais également le brin négatif d'ARN du virus C. La signification exacte de ces brins négatifs n'est pas connue. Il pourrait s'agir, par analogie avec les Flavi ou les Pestivirus, de formes de réplication de l'ARN viral. Ces séquences ont été détectées dans le foie et dans des lymphocytes (quand ils sont stimulés par des mitogènes). Des brins négatifs sont également détectés dans le sérum. Il est actuellement discuté de savoir si ces ARN sont effectivement encapsidés dans des particules virales comparables à celles qui contiennent le brin positif ou si, comme cela a été suggéré récemment, ces formes d'ARN négatif dans le sérum étaient associées à des protéines ou des lipides mais non encapsidés. Il est en tout cas certain que la détection de ces brins négatifs dans le sérum ne représente pas en soit un test de multiplication du virus C. Par contre leur présence dans les tissus examinés est un indice de réplication virale.

Tropisme du virus C

On connaît très mal actuellement le tropisme cellulaire du virus de l'hépatite C. Il est certain qu'il infecte les hépatocytes. Un certain nombre de résultats établit que le virus de l'hépatite C peut également

infecter différentes sous-populations de cellules monocluées du sang circulant. Les résultats basés sur les analyses de l'ARN viral sur des cellules monocluées stimulées ou non par différents mitogènes, ainsi que des résultats très préliminaires en hybridation *in situ*, indiquent en effet la possibilité d'infection des monocytes et des lymphocytes (B et T). Ces données restent cependant limitées et l'impact de l'infection par le virus C sur la fonction de ces différents types cellulaires n'est pas connu.

Diagnostic de l'infection VHC

Diagnostic sérologique

Il repose aujourd'hui sur la détection d'anticorps spécifiques de protéines codées par les régions non structurales (NS3-NS4) et structurales (capside). Des RIA et des ELISA ont pu être développés, qui ont permis de préciser plusieurs données épidémiologiques.

– *Au cours des infections aiguës* par le virus (dont la majorité est asymptomatique), la séroconversion est souvent retardée, de l'ordre de six semaines. Ce résultat explique que certains cas risquent de ne pas être diagnostiqués.

Ces sujets peuvent néanmoins évoluer secondairement vers une infection chronique asymptomatique.

– *Au stade d'hépatite chronique* le résultat essentiel a été la démonstration d'une très forte prévalence d'anticorps anti-VHC à la fois chez des sujets atteints d'hépatites post-transfusionnelles et d'hépatites dites sporadiques. Les chiffres varient de 50 à 80% suivant les zones géographiques considérées.

Ce résultat indique donc que le virus C serait responsable d'un très fort pourcentage des hépatites chroniques Non-A, Non-B.

– *Chez des patients avec cancer du foie* : une forte prévalence d'anticorps anti-VHC a également été mise en évidence chez ces sujets.

– *Dans la population générale* il existe des zones à faible prévalence (environ 0,5% de la population générale testée positive) incluant en particulier l'Europe du Nord et des zones à forte prévalence (entre 1 à 1,5% de la population générale testée positive), en particulier en Europe du Sud et au Japon. En France des études réalisées dans les centres de transfusion indiquent un chiffre de 0,68% de donneurs positifs pour l'anti-VHC (Tableau I).

Bien que les tests dits de seconde génération permettant la détection d'anticorps anti-capsides aient permis d'augmenter considérablement la

Tableau I : Fréquence des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang selon les zones géographiques

• Zones à très forte prévalence : 1 – 1,5 %
– Japon – Europe du Sud
• Zones à forte prévalence : 0,6 – 0,8 %
– Europe (France) – États-Unis
• Zones à faible prévalence : < 0,3 %
– Australie – Europe du Nord

fiabilité des tests, ceux-ci continuent à poser un certain nombre de problèmes d'interprétation :

- la séroconversion VHC est retardée après une infection aiguë ;
- il existe des sujets séronégatifs mais porteurs chroniques du virus ;
- certains tests sérologiques ont des résultats difficiles à interpréter (RIBA dits "indéterminés") ;
- les anticorps ne permettent pas de bien suivre la transmission mère-enfant dans la mesure où il existe une transmission des anticorps maternels à l'enfant jusqu'au 12ème mois environ ;
- il n'y a pas actuellement de marqueurs sérologiques de multiplication virale et en particulier de test pour la détection des antigènes du virus C.

Détection de l'ARN du virus de l'hépatite C

L'ARN du virus de l'hépatite C est actuellement le seul marqueur direct et sensible de multiplication virale C. Du fait d'une virémie généralement basse (de l'ordre de 10^4 à 10^6 particules/ml) la détection de l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum, dans des cellules monocluées ou dans le tissu a été jusqu'à présent essentiellement réalisée en utilisant la technique d'amplification génomique ou PCR.

Les différents résultats obtenus peuvent être ainsi résumés :

- *au stade d'infection aiguë*, la virémie C est détectée précocement (3 jours chez le chimpanzé et 1 semaine chez l'homme) et précède la séroconversion. La disparition de la virémie est en règle observée en cas de guérison de l'hépatite aiguë alors que sa persistance est associée au développement d'une infection chronique ;

- *chez des sujets avec hépatite chronique*, un résultat anti VHC positif avec un test de 2^e génération, est le plus souvent associé à une virémie. Environ 80 % des sujets avec hépatite chronique (HCA) anti VHC+ ont en effet un test ARN VHC positif dans le sérum.

Une dissociation est cependant possible entre les résultats de l'anti VHC et de l'ARN du virus C. Dans une étude récente de notre laboratoire , 4 sujets sur 27, avec HCA anti VHC+ étaient ARN VHC négatifs. Il est cependant possible de détecter chez certains de ces individus une virémie intermittente.

- *au cours des traitements antiviraux*, la PCR pourra être également indiquée pour le suivi des patients traités par l'interféron alpha. On peut estimer schématiquement que l'interféron induit une réponse transitoire chez environ 50 % des patients traités (normalisation des transaminases et diminution des signes d'activité histologique) mais qu'une réponse prolongée n'est observée que chez environ 20 à 30 % des sujets. L'interféron alpha entraîne une normalisation rapide des transaminases (environ quinze jours) et la virémie est également immédiatement négativée.

Si la détection de l'ARN du virus de l'hépatite C a de façon indiscutable un réel intérêt diagnostique, la PCR présente un certain nombre de limitations dans son interprétation.

Très récemment, un nouveau test a été proposé qui n'est pas basé sur l'amplification préalable des ARN avant leur détection mais utilise un système de sondes ADN "branchées" qui permet une amplification du signal après hybridation conventionnelle en milieu liquide. Ce test (proposé par la compagnie Chiron) a l'avantage de pouvoir donner une

estimation quantitative des résultats mais présente une sensibilité plus faible que la PCR.

Enfin il faut signaler que certaines équipes ont proposé une détection de l'ARN du virus de l'hépatite C en utilisant un *slot blot* sans amplification préalable du signal et ont rapporté une assez bonne corrélation avec les résultats de la PCR.

D'une façon générale cependant la PCR reste le test le plus sensible et donc l'examen de choix quand la virémie VHC est particulièrement basse.

Antigènes du virus de l'hépatite C : détection dans le foie.

Dans le foie plusieurs études ont rapportés, avec des résultats controversés, la détection d'antigènes VHC codés par la région structurale (capside) ou la région non structurale dans des coupes de foie de sujets infectés. La détection des antigènes reste cependant en pratique difficile et peu reproductible.

De même, des séquences d'ARN du virus C peuvent être détectées dans le foie de sujets infectés mais la quantité de séquences virales et le nombre de cellules qui les contiennent semblent très faibles. Une exception est représentée par une étude réalisée au stade aigu de l'infection chez les chimpanzés ou, en utilisant des sondes oligo-nucléotidiques marquées avec les produits non radioactifs, les auteurs ont détecté un marquage très important sur une proportion forte d'hépatocytes. Cette situation, si elle n'est pas liée à un artéfact, serait très particulière du stade aigu de l'infection virale chez les chimpanzés.

Virus de l'hépatite D

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un virus déficient seulement identifié chez des patients infectés par le VHB.

Structure

Il s'agit d'une particule sphérique de 36nm de diamètre dont l'enveloppe est constituée par l'enveloppe du VHB, portant les déterminants de l'antigène HBs. Cette enveloppe entoure une nucléocapside qui contient l'antigène HD et l'ARN génomique.

Le génome VHD est un ARN simple brin de 1,75kb. Une phase ouverte de lecture a été identifiée qui permet de coder pour deux polypeptides. L'ARN a une forme circulaire et des structures secondaires très fortes qui lui permettent de se refermer en formant une structure en batonnets. L'ARN VHD se rapproche par son organisation génétique de certains ARN pathogènes de plantes.

Tropisme

L'VHD a un tropisme apparemment uniquement hépatocytaire. La virémie est très forte (environ 10^{11} particules infectieuses/ml de sérum). On peut trouver environ 300 000 molécules d'ARN VHD génomique par cellule hépatique. La réplication se fait par un mécanisme de "rolling-circle".

Le rôle de l'antigène HD dans la réplication de l'ARN viral est discuté ; il n'est pas nécessaire mais pourrait faciliter cette réplication. Comme on l'a vu, il existe deux formes de l'antigène HD : une protéine S de 24kd et une protéine L de 27kd. Un changement de nucléotide au niveau du codon stop en position 1012 expliquerait l'expression de la protéine L à partir de la même phase ouverte de lecture que celle qui code pour la protéine S. La protéine L agirait plutôt comme un répresseur de la réplication et son expression réduit cette réplication ; son expression pourrait donc favoriser le portage chronique du VHD.

Evolution

L'infection VHD peut être compliquée par un portage chronique du virus ; elle est fréquemment associée à des lésions hépatiques sévères.

L'effet du virus D sur la cellule hépatique n'est pas établi. Il est souvent admis que le virus pourrait avoir un effet cytotoxique direct mais des résultats récents montrent que la transfection d'un ADN

complémentaire VHD dans des cellules en culture n'entraîne pas d'effet cytotoxique.

Modes de contamination

Elle suit les voies de contamination du virus B, mais la carte de prévalence des infections delta ne se superpose pas à celle du virus B. On distingue des zones à forte endémie (comme l'Italie du Sud) où la transmission se fait par voie sexuelle et par transmission verticale et des zones à basse endémie (comme l'Europe du Nord) où la prévalence de l'infection VHD est maxima chez les toxicomanes ; la transmission par voie sexuelle intervient alors dans des groupes à risque comme les homosexuels.

Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) a été identifié en 1990. En fait, c'est la convergence de deux approches complémentaires qui ont permis cette identification : dès 1983 l'étude de certaines formes d'hépatite Non-A, Non-B épidémiques, ainsi que les expériences d'inoculation aux macaques cynomolgus avaient permis d'identifier en immuno-microscopie électronique dans l'inoculum et dans les selles de volontaires pendant la phase aiguë de l'hépatite des particules virales de 27 à 32nm, reconnues par des anticorps provenant de sérum de patients infectés.

Ces particules ont été également détectées dans le foie et dans la bile de singes infectés. Elles ont une forme icosaédrique, comme le VHA, mais leur coefficient de sédimentation est comparable à celui des calicivirus non enveloppés.

En 1990 un ADN complémentaire a été cloné à partir de la bile de macaque cynomolgus infecté par VHE. Plusieurs génomes viraux entiers ont maintenant été analysés. Le virus de l'hépatite E est un calicivirus, petit virus sans enveloppe, constitué d'un ARN à polarité positive de 7,6 kb ; deux phases ouvertes de lecture (ORF1 ET ORF2) ont été identifiées. La partie 3' terminale de l'ORF2 code pour un épitope qui réagit avec des sérums provenant de patients de différentes épidémies d'hépatite E. La phase ouverte de lecture ORF1 code pour une ARN polymérase ARN dépendante.

Un antigène (AgVHE) a été identifié dans le cytoplasme des hépatocytes de macaques, de chimpanzés et de singes infectés expérimentalement. De plus un test de blocage des anticorps fluorescents a été mis au point pour détecter des anticorps antiVHE dans le sérum de malades. Ce type de tests a permis de détecter des anticorps anti VHE dans 77 à 100% de sérum de patients atteints d'hépatites E et provenant de différentes régions géographiques.

Plus récemment des tests ELISA ont été établis dont la spécificité et la sensibilité sont en cours d'évaluation.

Le degré de variabilité génétique du virus VHE est encore mal connu mais elle semble limitée. Il n'y a pas d'argument pour penser que les épitopes VHE, isolés à partir d'une forme épidémique ne réagiront pas avec les anticorps de patients atteints d'hépatites E dans d'autres régions géographiques.

Tropisme

Le tropisme du virus et son mode de réplication sont très mal connus mais le virus de l'hépatite E semble avoir un tropisme essentiellement hépatocytaire.

Références

1. BRECHOT C. Polymerase chain reaction for the diagnosis of hepatitis B and C viral hepatitis. *J Hepatol* 1993;17(S3):35-41.
2. BRECHOT C, KREMSDORF D. Structure et organisation génétique du virus de l'hépatite C. *Immunoanal Bio Spec* 1991;26:51-5.
3. BROWN JL, CARMAN WF, THOMAS HC. The clinical significance of molecular variation within the hepatitis B virus genome. *Hepatology* 1992;15:144-8.
4. CHOO QL, RICHMAN KH, HAN JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2451-5.
5. CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
6. HOUGHTON M, WEINER A, HAN J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses : implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;2:381-8.
7. KANEKO S, MURAKAMI S, UNOURA M, KOBAYASHI K. Quantification of hepatitis C virus RNA by Competitive Polymerase Chain Reaction. *J Med Virol* 1992;37:278-82.
8. 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.
9. PETERS M, et al. Immunology and the liver. *Hepatology*. 1991;13:977.
10. ROBINSON WS. Hepadnaviridae and their replication. *Virology*, 2nd ed, Piélas BN & Knipe DM (eds). Raven Press Ltd, New-York 1990;76:pp2137-69.
11. SCOTTO J, HADCHOUEL M, HERY C, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridization technique : comparison with results for other viral markers. *Hepatology* 1983;3:279-84.
12. THIERS V, NAKAJIMA E, KREMSDORF D, et al. Transmission of hepatitis B from hepatitis B seronegative subjects. *Lancet* 1988;2:1273-6.
13. TIOLLAIS P, POURCEL C, DEJEAN A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985;317:489-95.
8. TRAN A, et al. Emergence of take-over by hepatitis B virus (VHB) with rearrangements in the PreS/S and PreC/C genes during chronic HBV infection. *J Virol* 1991;65:3566.
9. ZAJNER HL, CUYPERS HTM, REESINK HW, et al. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993;341:722-24.

Epidémiologie et diagnostic sérologique des hépatites virales

Infection par le virus de l'hépatite A

Réactions sérologiques permettant d'identifier les hépatites liées au virus de l'hépatite A (VHA)

Les marqueurs de l'hépatite A sont sensibles. La présence des antigènes viraux ou du génome viral (ARN du VHA) peuvent être détectés dans les selles, le sang ou l'environnement (aliments, eau), signant la contamination. En routine, seuls sont utilisés les marqueurs de la réponse immunitaire qui donnent une information fiable sur le caractère récent ou ancien d'une infection, et sur le niveau d'immunité face à une nouvelle exposition.

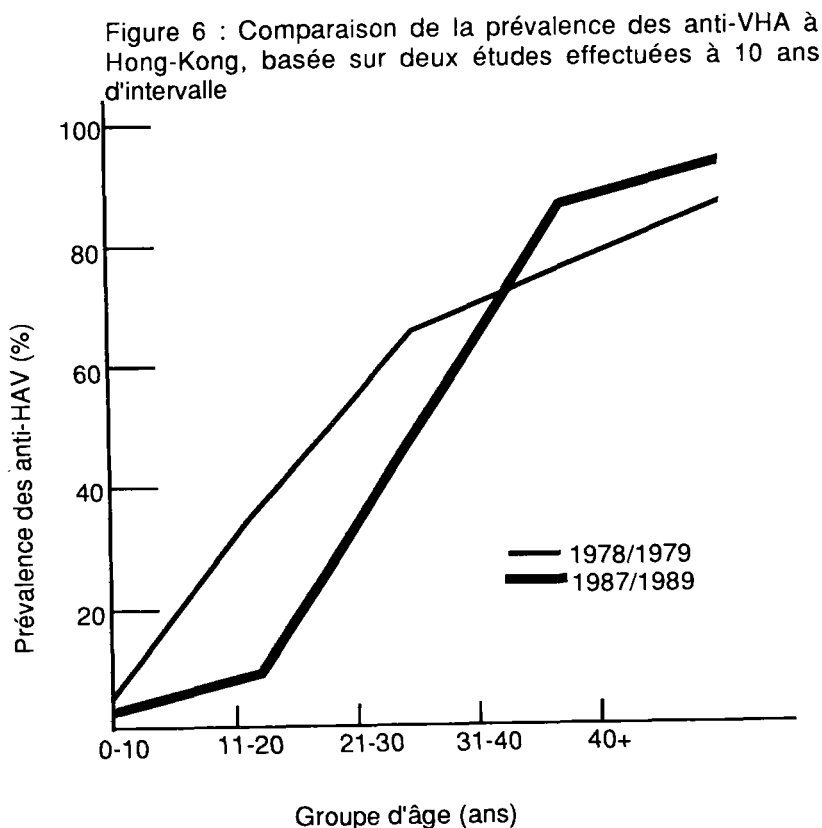
L'hépatite A entraîne l'apparition d'anticorps anti-VHA (Figure 2, p.3). Lorsqu'existent de tels anticorps, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'anticorps qui existaient antérieurement et qui seraient donc sans rapport avec l'hépatite actuelle. A cet effet il faut titrer les anticorps VHA de classe IgM : leur présence permettra d'affirmer le diagnostic d'hépatite aiguë récente liée au virus de l'hépatite A. Il n'y a pas de portage chronique du VHA ni d'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite A.

Prévalence des infections par le virus A

Les infections par le virus de l'hépatite A sont d'autant plus fréquentes et plus précoces que le niveau d'hygiène est bas. On distingue ainsi trois zones, de haute endémicité (Afrique du Nord, Indonésie, C.E.I), d'endémicité intermédiaire (Hong Kong, Singapour, Europe du Sud) ou d'endémicité faible (Suisse, Scandinavie, Allemagne). L'incidence de l'hépatite A évolue de façon cyclique par grandes épidémies, à intervalles réguliers (5 à 10 ans) : le virus circule alors largement, augmentant le nombre de cas de maladie et la fréquence de l'immunité limitant ainsi la propagation du virus. La diminution d'incidence aboutit à une situation où le virus peut de nouveau rapidement se propager et donc à une nouvelle épidémie.

En France, on peut estimer qu'à l'âge de 20 à 30 ans, 20 à 30 % de la population a rencontré le virus de l'hépatite A. Au contraire dans des pays comme l'Afrique la quasi-totalité de la population l'a rencontré dans cette tranche d'âge.

Ces 20 dernières années, avec l'amélioration des conditions d'hygiène, la prévalence des anticorps anti-VHA a considérablement diminué pour les moins de 40 ans (Figure 6). Cela explique la modification récente de l'épidémiologie du VHA. Les hépatites aiguës A étant d'autant plus symptomatiques que l'âge est élevé, les voyages dans les zones d'endémie ayant augmenté en fréquence, les formes symptomatiques sont en cours d'augmentation.



Mode de transmission

Le virus A est transmis par voie entérale principalement par contamination des aliments par les matières fécales infectées. L'hépatite évolue par épidémies. Il n'y a pratiquement pas de transmission du virus par les sécrétions contrairement au virus de l'hépatite B. Comme pour les autres virus hépatotropes, des populations à risque ont été récemment reconnues : voyageurs en zone d'endémie, toxicomanes intraveineux, homosexuels, personnel de santé, groupes de nourrissons, de jeunes enfants et d'handicapés mentaux, ou de personnes âgées vivant en groupe. Ces sujets pourraient bénéficier de la vaccination, aujourd'hui commercialisée, contre le VHA. Le risque de transmission parentérale (notamment par transfusion) est très faible quoique qu'une virémie VHA puisse être détectée dans le plasma pendant plusieurs jours, habituellement avant l'apparition de l'ictère. Malgré cela, la transmission sexuelle ou la transmission materno-fœtale n'ont jamais été décrites, à l'exception des contacts oro-anaux. La présence du virus dans la salive rend compte des cas rares transmis par les sécrétions bucco-pharyngées.

Infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

Particules virales : diagnostic sérologique

La durée d'incubation de l'infection virale B varie de 1 à 3 mois. La connaissance des différents antigènes viraux, précédemment détaillés, permet de mieux analyser les résultats sérologiques.

En résumé, le virus de l'hépatite B comporte une enveloppe externe et une capside (également appelée noyau). L'enveloppe porte des déterminants antigéniques qui définissent l'antigène de surface du virus (antigène HBs). L'antigène HBs induit la synthèse d'anticorps neutralisants anti-HBs qui protègent en règle l'individu contre une nouvelle infection par le virus de l'hépatite B (réalisant ainsi une immunisation active). L'antigène HBs est une protéine complexe et des variations dans sa composition ont permis de décrire différents sous-types du virus dont la répartition est variable suivant les pays. L'antigène HBs est présent à la surface des particules de Dane (virion complet) et sur des enveloppes virales vides, non infectieuses. Habituellement ces enveloppes vides sont en excès par rapport aux particules complètes et elles sont les seules détectées dans le sérum en l'absence de multiplication du virus. Sur l'enveloppe de la particule de Dane a également été localisé un récepteur qui pourrait intervenir dans la pénétration du virus dans les hépatocytes.

Dans la particule de Dane se trouve une capside qui porte les déterminants antigéniques de l'antigène HBc (Ag HBc). Cet antigène viral est très immunogène et induit la synthèse précoce et importante d'anticorps anti HBc de type IgM puis IgG. L'antigène HBc étant essentiellement situé dans la capside virale il n'est pas détecté dans le sérum par les techniques radioimmunologiques standard. Seul l'anti-HBc y est mis en évidence et l'interprétation de ce résultat n'est pas toujours simple quand l'anti HBc est isolé : guérison ou infection persistante ? L'évolution sérologique d'une infection par le VHB peut être présentée de la façon suivante : l'Ag HBs est détecté environ 3 semaines avant les signes cliniques et disparaît généralement dans le mois suivant ; sa persistance au delà de 2 mois fait craindre le passage à la chronicité de l'infection virale. L'anti-HBs est détecté de façon retardée (1 à 6 mois). L'anticorps anti-HBc apparaît dès le début de la symptomatologie et persiste pendant la phase d'infection aiguë puis pendant la phase de guérison : la présence de l'anticorps anti-HBc à elle seule ne permet donc

pas de distinguer entre infection actuelle et guérison ; l'intérêt de la recherche de l'anticorps anti-HBc est l'existence d'une "fenêtre", période schématiquement située entre les deuxième mois et quatrième mois après le début des signes cliniques où l'antigène HBs a déjà disparu et où l'anticorps anti-HBs peut ne pas être encore détecté : dans cette situation seul l'anticorps anti-HBc témoigne de l'infection VHB . L'antigène HBe apparaît peu avant l'ictère et disparaît rapidement après le début des signes cliniques ; l'anticorps anti-HBe apparaît plus précocément que l'anticorps anti-HBs. Au cours d'une hépatite aiguë banale, la recherche de l'antigène HBe et de l'anticorps anti-HBe n'apporte cependant pas de renseignement supplémentaire.

Le problème pratique est la surveillance de tout patient pour dépister un portage chronique du virus qui se définit traditionnellement par la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois d'évolution.

Portage chronique du virus

Ce portage chronique apparaît dans 5 à 10 % des cas chez les adultes, mais de façon beaucoup plus fréquente chez les enfants infectés tôt dans la vie (jusqu'à 80 % chez les nouveaux-nés infectés à la naissance) ou chez les immunodéprimés (hémodialysés, transplantés et autres sujets sous traitement immunosuppresseur, patients infectés par le VIH...).

Particularités de l'infection virale

L'infection par le VHB est caractérisée par son tropisme pour le foie, le risque d'infection chronique et son association au développement d'un cancer primitif du foie. Le virus présente de plus une spécificité d'hôte très étroite : le VHB ne peut en effet infecter que les humains et quelques primates supérieurs. La stabilité des virions du virus B infectieux, trouvés dans le sang des malades mais également dans d'autres fluides comme la salive, l'urine et le sperme, fait de l'hépatite B une maladie extrêmement contagieuse. La transmission peut se produire selon plusieurs modes dont la prévalence est radicalement différente dans les régions de faible ou de forte endémie ; de ce mode de transmission dépend l'évolution de la maladie : élimination du virus et guérison, ou persistance de l'infection et évolution vers la chronicité.

Dans des régions de faible endémie la transmission se fait essentiellement par voie sexuelle ou du fait d'une toxicomanie par voie veineuse. Le risque transfusionnel est devenu extrêmement faible depuis

le dépistage des donneurs de sang [moins de 1 % des hépatites post-transfusionnelles sont actuellement liées au virus de l'hépatite B (détecté par les tests sérologiques standards). L'hépatite B peut également toucher le personnel de santé ou faire suite à des soins dentaires ou à des séances d'acupuncture en cas de mauvaise stérilisation des instruments.

Au contraire, dans des régions à forte endémie, la transmission se fait au moment de l'accouchement lorsque le sang de l'enfant et de la mère sont mis en contact ou dans les premières années de la vie. La transmission à la naissance est surtout observée chez des femmes asiatiques chez lesquelles la virémie B est élevée. En Afrique noire la transmission se fait principalement au cours des premières années de la vie par des mécanismes mal clarifiés qui sont probablement liés à des pratiques tribales (scarifications, etc.) et à l'hygiène défectueuse (insectes...) ; la transmission materno-fœtale est faible.

Le risque d'évolution vers la chronicité dépend avant tout de l'âge auquel le sujet est infecté. Chez l'adulte, environ 5 % des infections aiguës sont suivies d'un portage chronique (défini par la persistance de l'antigène de l'Ag HBs, au delà de 6 mois). Par contre, chez des nouveau-nés infectés à la naissance par des mères virémiques, le taux de portage chronique varie de 40 à 80 % des cas suivant le niveau de virémie de la mère.

Le fort risque d'infection chronique lors de la transmission mère-enfant reflète probablement l'établissement d'une tolérance dont le mécanisme reste mal connu. On a évoqué le rôle d'un des antigènes de capsid (l'antigène HBe) qui est sécrété dans le sérum et pourrait induire un état de tolérance immunitaire pendant les premiers mois de la vie de l'enfant .

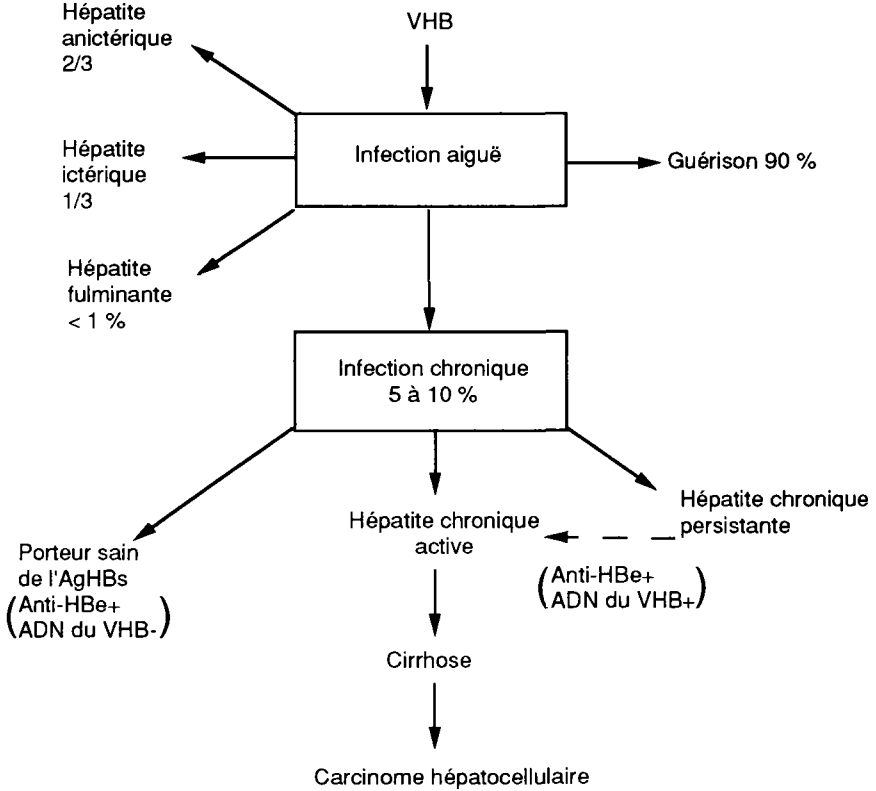
Evolution clinique de l'infection chronique par le VHB

La majorité (90 %) des infections aiguës sont asymptomatiques (Figure 7).

Seul, un très faible pourcentage (environ 1 % à 1 %) évolue de façon rapide vers une hépatite grave, mortelle en l'absence de transplantation hépatique (il s'agit des hépatites "fulminantes").

Comme on l'a vu, dans 5 % des cas chez l'adulte et 40 à 80 % des cas chez des nouveaux nés infectés l'infection devient chronique. Le portage chronique du virus de l'hépatite B peut être associé à des lésions de sévérité très variable. Schématiquement, environ un tiers des porteurs chroniques vont garder des tests biologiques hépatiques normaux et des lésions inflammatoires très minimales, voire absentes, sur la biopsie du foie : ce sont les "porteurs sains". Par contre environ deux tiers des sujets

Figure 7 : Évolution clinique des infections par le VHB chez l'adulte



développe des lésions d'hépatite chronique active modérée (définie par l'association d'une nécrose hépatocytaire, d'une fibrose d'importance variable et d'un infiltrat inflammatoire fait de cellules monocléées). A la distinction classique entre hépatite chronique "persistante" et hépatite chronique "active", on préfère maintenant le concept d'hépatite chronique active de sévérité et donc d'activité variable. Dans 20 à 30 % des cas, l'activité de l'hépatite (nécrose et inflammation) va être suffisamment sévère pour entraîner la progression vers des lésions de cirrhose. Enfin on a vu le risque évolutif de cette cirrhose B vers un hépatocarcinome avec des chiffres schématiques de 10 à 30 % en cas de cirrhose.

L'évolution naturelle de l'infection chronique par le virus B peut être schématiquement représentée de la façon suivante (Figure 8) : pendant une première phase de durée très variable (quelques mois à plusieurs années) on assiste à une persistance de la multiplication du virus. Les marqueurs de cette multiplication sont avant tout la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum ainsi que celle de l'antigène HBe. Au cours de cette phase, l'antigène HBc est détectable en immunohistochimie dans le noyau des hépatocytes ; de plus une activité ADN polymérase peut être mise en évidence dans le sérum par un test *in vitro*. Durant cette phase, l'infectiosité du malade est importante.

La deuxième phase est marquée par l'arrêt de la multiplication virale. Cet arrêt peut fréquemment être associé à une élévation transitoire (mais parfois très importante) des transaminases et un tableau d'hépatite aiguë, parfois sévère, si il survient chez un sujet ayant une insuffisance hépatocellulaire et une cirrhose. Cette aggravation de la cytolyse est vraisemblablement due à la réponse immunitaire cytotoxique, entraînant la nécrose des hépatocytes où se faisait la multiplication virale.

Au cours d'une troisième phase, le sujet est toujours porteur chronique du virus (antigène HBs positif) mais les signes de multiplication virale ont disparu (antigène HBe négatif, anti HBe positif, absence de détection de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum). L'arrêt spontané de la multiplication virale coïncide souvent dans le temps avec la phase de développement de la cirrhose pour des raisons inconnues (Figure 9).

Le but des traitements anti viraux (adénine arabinoside, interféron alpha surtout) est de stopper la multiplication virale, chez des individus qui probablement spontanément auraient vu s'arrêter cette multiplication virale, avant le développement de lésions irréversibles de cirrhose. En

Figure 8 : Évolution naturelle en 3 phases des marqueurs au cours de l'infection par le VHB

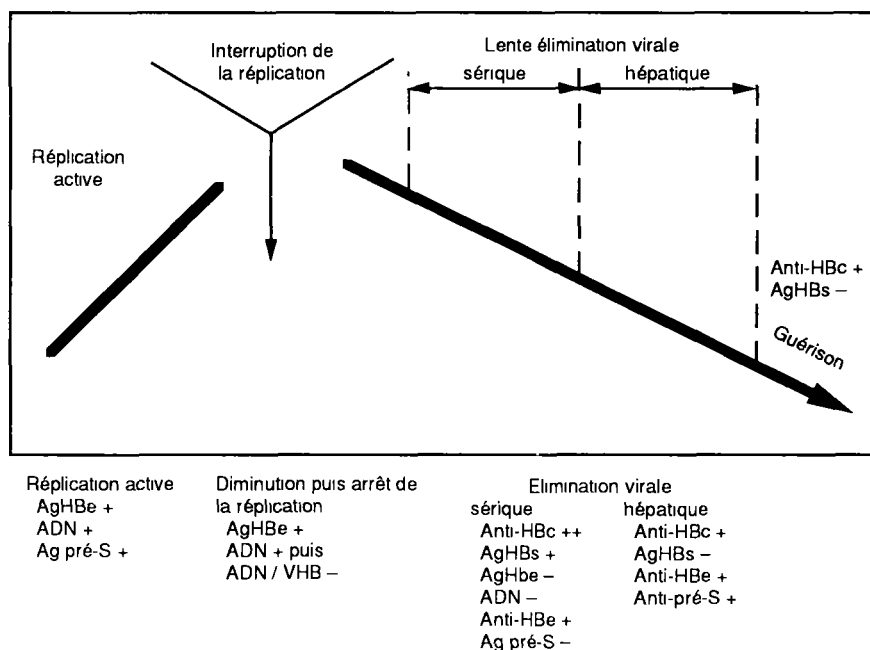
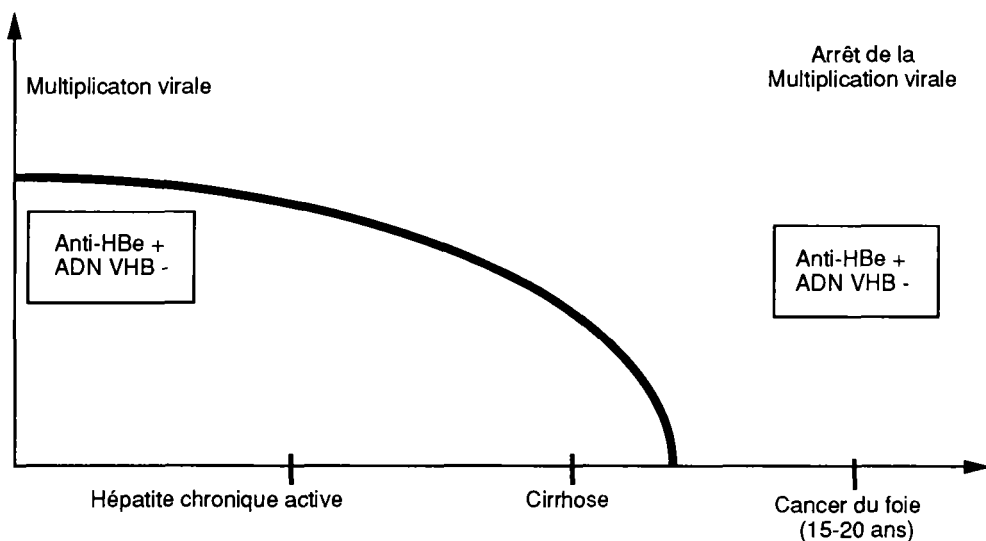


Figure 9 : Histoire schématique de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B



stoppant la multiplication virale ces traitements anti viraux diminuent la nécrose hépatocytaire et la régénération qui lui est associée.

Avec une fréquence variable (de l'ordre de 5 % par an) et pour des raisons le plus souvent inconnues on peut assister à une réactivation de la multiplication virale avec réapparition de l'ADN viral sérique, associé ou non à une repositivité de l'antigène HBe.

Prévalence des infections par le virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B est une maladie infectieuse largement diffusée dans le monde : on estime à plus de 300 millions le nombre de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B sur le globe ; on distingue schématiquement :

- des régions à forte prévalence de l'antigène HBs (Afrique, Asie du Sud Est) où 5 à 10 % de la population est porteuse chronique du virus de l'hépatite B ;
- des régions à prévalence intermédiaire : entre 2 à 5 % de la population générale est porteuse chronique du virus de l'hépatite B (Italie, Afrique du Nord, Espagne du Sud, Grèce, Japon) ;
- des régions de prévalence faible (Europe du nord et Etats-Unis d'Amérique) où 0,3 % de la population générale est porteuse chronique de l'antigène HBs.

Mode de transmission du virus de l'hépatite B

La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et materno-fœtale. Elle est donc liée aux transfusions sanguines, aux injections intraveineuses (essentiellement chez les toxicomanes), aux relations sexuelles avec une personne infectée par le virus, ou au passage transplacentaire ou lors de la délivrance pour la transmission mère-enfant.

D'une manière générale le virus de l'hépatite B est donc essentiellement transmis par les sécrétions et par le sérum. Lorsqu'on étudie la répartition des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B en France on peut distinguer de grandes variations de fréquence : l'hépatite B est particulièrement fréquente chez les toxicomanes, les homosexuels et les prostituées. Il est important de noter que ces "populations à risque" sont les mêmes que pour l'infection par le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH). En effet on a pu constater qu'environ 80 à 90 % des sujets infectés par le VIH ont également été exposés au virus de l'hépatite B puisqu'ils ont des anticorps (anti-HBs et anti-HBc) qui

témoignent d'une infection antérieure ; de plus environ 10 % des sujets infectés par le VIH sont antigène HBs positif et donc infectés par le virus B. La transmission verticale du virus de l'hépatite B est un facteur très important de la dissémination du virus dans des régions comme l'Asie : en effet une femme enceinte infectée au 3ème trimestre de la grossesse peut transmettre le virus à son enfant ; on admet que cette transmission se fait essentiellement au moment de l'accouchement par contamination du sang. Ce risque de transmission est d'autant plus fort que la mère présente des signes de multiplication du virus B : antigène HBe, ADN du VHB dans le sérum, activité ADN polymérase. Ce fait a donc deux implications essentielles : la recherche de l'antigène HBs doit être systématique au cours d'une grossesse ; chez une femme porteuse de l'antigène HBs au troisième trimestre de la grossesse on doit organiser une prévention de l'hépatite chez le nouveau-né : immunoglobulines et vaccination.

Infection par le virus de l'hépatite C : le démembrement des hépatites Non-A, Non-B

Le diagnostic d'hépatite "Non-A, Non-B" était jusqu'à présent un diagnostic par exclusion : il s'agissait d'hépatite n'ayant pas les marqueurs sérologiques de l'hépatite A et de l'hépatite B. On distinguait deux formes différentes : des hépatites observées surtout en Asie et en Afrique du Nord qui semblaient évoluer comme les hépatites A par épidémie avec une transmission entérale. A l'opposé bon nombre d'hépatites Non-A, Non-B évoluaient comme des hépatites B et avaient une épidémiologie superposable : ces formes "non épidémiques" des hépatites Non-A, Non-B pouvaient se compliquer d'un portage chronique du virus Non-A, Non-B et être responsables de lésions d'hépatite chronique et de cirrhose.

La caractérisation récente du virus des hépatites C et E ont permis le démembrement de ces hépatites Non-A, Non-B.

Diagnostic sérologique de l'infection par le VHC

Les tests de première génération

Le diagnostic sérologique a reposé dans un premier temps sur des tests ELISA permettant la détection d'anticorps spécifiques de protéines codées par la région NS4 (région non structurale) (Figure 5). Ces anticorps reconnaissent une protéine probablement impliquée dans la réplication virale. Il semble exister une relation entre le taux d'anticorps anti-VHC et la réplication virale et donc l'infériorité du sérum.

Limites des premiers tests sérologiques

Au stade aigu de l'infection VHC, la séroconversion est le plus souvent retardée. En moyenne elle est détectée 10 à 18 semaines après la contamination. Exceptionnellement elle peut ne survenir que après 1 an. Après guérison d'une hépatite aiguë C, on peut ne plus détecter dans les années suivantes l'anti-VHC (au contraire, la persistance de l'infection VHC et le développement d'une hépatite chronique sont associés à la persistance d'un taux d'anti-VHC).

Des résultats faussement négatifs pouvaient être observés chez 30 à 50 % des donneurs de sang, soulignant l'importance des tests de confirmation. Des résultats faussement négatifs pouvaient être obtenus chez des sujets avec hépatite chronique, cirrhose ou cancer du foie. La

présence de l'anti-VHC ne donne pas une appréciation directe de la virémie. Ces tests, quoiqu'imparfaits, ont permis d'établir un certain nombre de données épidémiologiques capitales.

Les nouveaux tests sérologiques

De nouveaux tests, dits de "deuxième génération" sont actuellement commercialisés. Il s'agit des tests RIBA ("Recombinant immuno blot assay") ou ELISA permettant la détection des anticorps spécifiques des protéines virales structurales (C22= capside) et non structurales (5.1.1, C100-3, C33.c). Ces tests sont plus sensibles et spécifiques que les tests de première génération mais la signification d'un résultat positif reste aléatoire. D'autres tests, moins utilisés, sont fondés sur des réactions de neutralisation. Enfin, des tests de troisième et de quatrième génération sont en cours de développement. Ils semblent bien diminuer les risques de faux positifs et faux négatifs et permettre de détecter plus précocement une séroconversion après infection aiguë ; l'absence de tests de détection d'antigènes viraux et de standardisation de la recherche d'anticorps de classe IgM limite cependant toujours l'interprétation des tests sérologiques.

Utilisation de l' amplification génomique pour le diagnostic et l'analyse de la variabilité génétique du VHC. Implications pour le développement de tests diagnostiques.

Utilisation de la "Nested PCR" pour la détection de l'ARN du VHC

La virémie VHC est généralement très basse expliquant à la fois des difficultés d'identification du virus dans les années précédentes et l'impossibilité de réaliser des tests conventionnels en hybridation pour l'identification de l'ARN du VHC dans le sérum ou dans les tissus. La "polymerase chain reaction" (PCR) ou amplification génomique est donc la technique de choix pour la détection d'ARN du VHC. De nombreux travaux ont en effet indiqué qu'il était possible d'utiliser la PCR pour mettre en évidence une virémie VHC chez des sujets avec hépatite aiguë ou hépatite chronique ainsi que chez des donneurs de sang potentiellement infectieux. De plus la PCR peut détecter l'ARN du VHC chez des sujets séronégatifs avec les tests sérologiques actuellement disponibles.

A partir des données de séquence il a été possible d'obtenir des séquences oligonucléotidiques, utilisées comme amorces, réparties le long

du génome viral. La comparaison des différentes amorces possibles nous a montré que celles qui étaient les plus efficaces sont situées dans la région 5' non codante de l'ARN viral (très conservée dans les isolats analysés). De plus, l'utilisation de la "nested PCR" a été nécessaire du fait de la faible quantité d'ARN du VHC circulant. Cette technique comprend 2 amplifications successives, la seconde étant réalisée avec des amorces en situation "interne" par rapport aux premières amorces. Elle permet la détection de l'ARN du VHC dans le sérum. Cette technique est sensible mais présente un grand risque de contamination.

Au cours de l'infection aiguë, la PCR permet de détecter une virémie C très précoce (jusqu'à 3 jours après transmission au chimpanzé) alors que la séroconversion VHC est retardée de quelques cinq à dix semaines. Chez des patients avec hépatite chronique, des séquences d'ARN du VHC peuvent être détectées chez des sujets séronégatifs, indiquant que la PCR devrait être utile pour déterminer la prévalence réelle des infections liées au VHC. Il faut également noter que des séquences d'ARN du VHC et d'ADN du VHB peuvent être simultanément détectées chez des patients avec hépatite chronique Non-A, Non-B posant le problème des interactions éventuelles des 2 virus dans le développement de l'hépatopathie chronique.

Des techniques nouvelles, basées sur la PCR ou sur la "branched DNA", permettent de doser la virémie C : elle est maximale au moment de l'épisode aigu, puis disparaît (guérison) ou persiste de façon chronique (à des titres parfois fluctuants). Le titre de la virémie est variable selon le génotype responsable de l'infection (plus élevée avec le type II).

Portage chronique du virus

Un portage chronique du virus apparaît chez environ 50 % des patients ayant rencontré le VHC, quelque soit le mode de contamination (Figure 10). Les situations d'immunosuppression augmentent probablement cette fréquence. Il ne semble pas clairement exister de phénomène d'extinction spontanée de la multiplication virale, comme cela est observé pour le VHB.

La possibilité d'un "portage sain" du VHC reste inconnue, mais a été suggéré chez des patients virémiques, infectés par le VIH, ayant des transaminases normales et une histologie hépatique normale. Seules des études systématiques incluant la recherche du VHC dans le sérum et le foie et l'histologie hépatique chez les sujets ayant des anti-VHC permettront de répondre à cette question.

Figure 10 : Histoire naturelle des infections par le virus de l'hépatite C

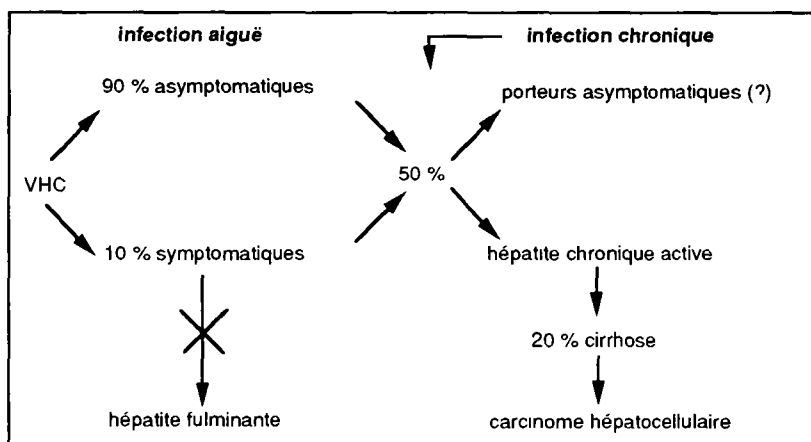


Tableau II : Prévalence (%) des anticorps anti-VHC (par test Elisa) en fonction des groupes (à risque ou non) et en fonction de l'histologie hépatique.

Groupes	
– Toxicomanes intraveineux :	48-75
– Hémophiles :	64-78
– Hémodyalysés (ou transplantés rénaux) :	5-40
– Contacts sexuels des toxicomanes intraveineux :	6
– Homosexuels masculins :	8
– Professions de santé :	4-8
– Entourage domestique des hépatites :	5
– Donneurs de sang :	< 1
Hépatopathies	
– Hépatites chroniques post-tranfusionnelles :	60-80
– Hépatites chroniques « sporadiques » :	60-80
– Cirrhoses alcooliques :	15-30
– Carcinomes hépatocellulaires AgHBs- :	30-70
– Cirrhoses biliaires primitives :	0

Prévalence des anticorps anti-VHC

Chez les donneurs de sang en France la prévalence des tests anti-VHC se situe autour de 0,65 %. Cette prévalence est plus élevée dans les pays comme l'Italie du sud, l'Espagne et le Japon (où elle est située entre 1 à 1,5 %). Elle est plus élevée dans certains pays du Moyen-Orient ou de l'Europe centrale (Tableau I p.26).

Le virus de l'hépatite C est un agent étiologique majeur des hépatites chroniques à la fois à transmission parentérale et d'origine sporadique. On détecte dans environ 60 à 90 % des cas des anti-VHC chez les sujets ayant une hépatite chronique active en l'absence d'antigène HBs détectable (Tableau II). Ces chiffres sont cependant à nuancer suivant la région étudiée.

Les études menées en France ont montré des taux de 60 à 80 % de positivité. Le virus de l'hépatite C est le principal agent des hépatites post-transfusionnelles. Les études récentes de "couples" donneurs-receveurs montrent que l'on retrouve le plus souvent un test anti-VHC positif chez l'un des donneurs de sang d'un receveur ayant développé une hépatite C. Le test anti-VHC ne se superpose pas aux autres tests potentiellement utiles pour la transfusion : anti-HBc et augmentation des transaminases. En effet, seul un faible pourcentage des donneurs anti-VHC positifs auront également un test positif pour l'anti-HBc ou un taux de transaminases élevé. Le dépistage des anti-VHC lors d'un don du sang, devenu obligatoire depuis le 01/03/90, n'implique donc pas l'arrêt des tests anti-HBc et du dosage des transaminases.

Chez les donneurs de sang identifiés comme ayant des anti-VHC, des études (menées en particulier en Espagne) ont montré la fréquence de lésions d'hépatites chroniques (jusqu'à 40 % des cas) et ce fréquemment, malgré la normalité des transaminases. Ce point illustre la complexité de l'attitude à avoir vis à vis des donneurs de sang ayant des anti-VHC.

Une relation a également été mise en évidence entre une inflexion chronique par le virus de l'hépatite C et le cancer primitif du foie. En effet, une prévalence de 60 à 80 % des anti-VHC a été identifiée au Japon, en Italie et en Espagne. En Europe du Nord, la prévalence est plus faible mais encore mal définie. En France, elle serait de l'ordre de 80 à 90 % chez les patients antigène HBs négatif atteints de cancers primitifs du foie (Tableau II). Cette prévalence est cependant nettement plus faible en Afrique du sud (où elle est de 30 %). Dans le groupe de sujets ayant l'antigène HBs avec cancer primitif du foie, la prévalence est plus faible (de l'ordre de 10 à 15 %). Enfin, on note une association fréquente entre les

marqueurs VHC et les marqueurs d'exposition au virus B chez ces malades.

Les résultats suggèrent qu'une infection par le virus C pourrait être un facteur étiologique du cancer primitif du foie. Ce virus ne s'intègre pas dans l'ADN cellulaire au cours de son cycle biologique. On peut faire l'hypothèse qu'il agirait surtout par la nécrose hépatocytaire et la régénération secondaire à cette nécrose. La fréquence élevée de persistance de séquences d'ADN du virus de l'hépatite B dans les tumeurs antigène HBs négatives suggèrent également qu'il pourrait y avoir interaction entre les deux infections virales dans le développement de cette tumeur.

Modes de transmission du virus

Les facteurs de risque majeurs sont les transfusions et la toxicomanie intraveineuse (Tableau III). La prévalence des anticorps anti-VHC est en effet très forte chez les toxicomanes (autour de 60 %) et chez les hémophiles (60 à 70 %) (Figure 12).

Par contre, la transmission sexuelle semble faible. On constate en effet que la prévalence des anti-VHC est faible (3 à 12 %) dans des populations de sujets homosexuels ou chez les sujets hétérosexuels "contacts" d'un patient atteint d'une hépatite chronique C. Ainsi, les partenaires sexuels de sujets hémophiles ont une prévalence d'anti-VHC de l'ordre de 5 %. La transmission du virus par des piqûres accidentelles semble également faible (prévalence de 3 % des anti-VHC dans le personnel de santé).

Il est important de rappeler que, comme pour le VHB, dans la moitié des cas d'infection par le VHC, aucun facteur de risque viral n'est trouvé, signant une transmission "communautaire" dont les mécanismes sont encore inconnus. C'est ainsi que les sujets "contacts" non sexuels de patients ayant une hépatite chronique C ont des anti-VHC dans environ 5 % des cas. En ce qui concerne la transmission mère-enfant, les études sérologiques ont permis jusqu'à présent de conclure, soit à son absence, soit à une prévalence faible, en l'absence d'infection VIH associée. Les enfants nés de mère ayant des anti-VHC se débarrassent habituellement des anti-VHC passivement transmis au cours de leur première année. La transmission sexuelle, horizontale ou verticale du VHC, quoique faible, est indiscutable ; elle fait intervenir de multiples facteurs dont principalement, la quantité de virus (virémie quantitative) et le génotype viral, lui-même responsable de virémies variables.

Tableau III : Épidémiologie : voies de transmission et groupes à risque pour les infections Non-A, Non-B

Voie de transmission Majeures : – Parentérale – Sporadique (transcutanée ?) Mineures : – Sexuelle – Materno-fœtal
Groupes à risque – Toxicomanes intraveineux – Polytransfusés : • hémophilie, hémoglobinopathies • chirurgie cardiaque • hémodialyse chronique – Hétéro ou homosexualité à partenaires multiples – Professions de santé – Contacts « domestiques »

Infection par le virus de l'hépatite "Delta"

Le virus delta (VHD) est responsable d'hépatites aiguës et chroniques. Ce virus a été isolé en Italie en 1977. Les infections par le virus delta semblent évoluer de façon endémique en Italie, en Amérique du Sud et certaines régions d'Afrique Noire ; elles semblent par contre actuellement rares en Asie. En Europe du Nord et aux Etats-Unis, le virus infecte principalement les toxicomanes et les homosexuels. Le virus delta est un virus "défectif" : sa multiplication dans les hépatocytes nécessite la présence du virus B pour des raisons encore inconnues ; une infection delta ne peut donc survenir que chez un patient infecté par le virus B. Il peut s'agir soit d'une infection simultanée par les deux virus (coinfection) : celle-là guérit habituellement en l'absence d'hépatite fulminante ; soit d'une surinfection par le virus delta chez un porteur chronique du virus B : celle-là est habituellement responsable d'une hépatite chronique active liée au VHD, usuellement plus sévère qu'une infection liée au seul VHB, et s'associant à un arrêt de la multiplication virale B. Il a été récemment montré *in vitro* que la présence d'un Hepadnavirus n'était en fait pas constamment indispensable à la propagation de l'infection par le VHD.

Le diagnostic d'une infection par ce virus repose sur la mise en évidence dans le sérum de l'antigène delta et des anticorps anti-delta ; en pratique l'antigène delta n'est détectable que pendant les 4 semaines suivant l'infection. On retiendra que l'IgG anti-HD isolée témoigne en règle d'une co-infection par les VHB et VHD guérie et que la positivité de l'IgM anti-HD est généralement synonyme d'infection active. Celle-là sera affirmée par la mise en évidence de l'ARN du VHD dans le sérum et de l'antigène HD dans le foie.

Le virus delta semble avoir une action cytoxique responsable d'hépatites aiguës grave et d'hépatites chroniques actives.

Infection par le virus de l'hépatite E

Il est responsable de la majorité des hépatites Non-A, Non-B à transmission entérale observées à travers le monde.

La transmission se fait par voie féco-orale par l'eau ou les aliments contaminés par les matières fécales de sujets infectés. Très rare en Europe, elle se voit surtout chez les voyageurs de retour de zone d'endémie (Extrême-Orient, Afrique et Amérique du Sud) ou chez les autochtones où elle évolue sous formes épidémiques ou sporadiques. La durée d'incubation est de 10 à 40 jours. Les manifestations cliniques sont celles de toutes les hépatites aiguës. Cette hépatite aiguë se caractérise par la fréquence (environ 20 %), au cours des épidémies, des formes fulminantes chez les femmes enceintes pendant le 3ème trimestre de la grossesse. Elle ne devient jamais chronique. Des tests diagnostiques de type ELISA sont en cours de développement, permettant la détection d'anticorps neutralisants anti-VHE.

Références

1. ALBERTI A. Diagnosis of hepatitis C. *J Hepatol* 1991;12:279-82.
2. AACH RD, STEVENS CE, BLAINE HOLLINGER F, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second generation assays. *N Engl J Med* 1991;325:1325-9.
3. ALTER MJ, PURCELL RH, SHIH JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non-A, Non-B hepatitis. *New Engl J Med* 1989;321:1494-500.
4. ALTER MJ. Risk factors for hepatitis B virus transmission between heterosexuals. *Jama* 1986;256:1307-10.
5. ALTER MJ, MARGOLIS HS, KRAWCZYNSKI K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United-States. *New Engl J Med* 1992;327:1899-905.
6. BRADLEY D, ANDJAPARIDZE A, COOK EH, et al. Aetiological agent of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *J Gen Virol* 1988;69:731.
7. BRECHOT C, HADCHOUEL M, SCOTTO J, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum : a direct appraisal of the chronic carrier state. *Lancet*, 1981;2:765-8.
8. BUTI M, ESTEBAN R, JARDI R, et al. Chronic delta hepatitis : detection of hepatitis delta virus antigen in serum by immunoblot and correlation with other markers of delta viral replication. *Hepatology* 1989;10:6:907-10.
9. CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, 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.
10. DEFRANCHIS R, MEUCCI G, VECCHI M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Internal Med* 1993;118:191-4.
11. DUBOIS F, GOUDEAU A, ROINGEARD P, et al. Diagnostic sérologique et épidémiologique des hépatites aiguës delta en Indre-et-Loire. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:887-93.
12. FARCI P, ALTER HJ, WONG D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in Non-A, Non-B hepatitis. *New Engl J Med* 1991;325:98-104.
13. GARSON JA, TEDDER RS, BRIGGS M, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990;335:1419-22.
14. GOUDEAU A, DUBOIS F. Diagnostic étiologique d'une hépatite virale en 1987. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:277-82.

15. HOPF U, MOLLER B, KUTHER D, STEMEROWICZ R, et al. Long-term follow-up of post transfusion and sporadic chronic hepatitis Non-A, Non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 1990;10:69-76.
16. JANOT C, COURROUCE AM, MANIEZ M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989;2:796-7.
17. KANEKO S, UNOURA M, KOBAYASHI K, et al. Detection of hepatitis C virus RNA. *Lancet* 1990;335:976.
18. KOFF RS. Natural history of acute hepatitis B in adults reexamined. *Gastroenterology* 1987;92:2035-7.
19. KUO G, CHOO QL, ALTER HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major and etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
20. KUROKI T, NISHIGUCHI S, FUKUDA K, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1991;164:427-8.
22. NALPAS B, THIERS V, POL S, et al. Hepatitis C viremia anti-HCV antibodies in alcoholics. *J Hepatol* 1992;14:381-4.
23. SAGNELLI E, STROFFOLINI T, ASCIONE A, et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatol* 1992;15:211-5.
24. SEEFF LB, BUSKELL-BALES Z, WRIGHT EC, et al. Long term mortality after transfusion-associated Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;327:1906-11.
25. SHERLOCK S. Virus hepatitis B, A, non A-non B. *J Hepatol* 1989;8 254-8.
26. SKIDMORES S. Recombinant immunoblot assay for hepatitis C antibody. *Lancet* 1990;335:1346.
27. THALER MM, PARK CK, LANDERS DV, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991;338:17-8.
28. TREPO C, MAGNIUS LO, SCHAEFFER RA, PRINCE AM. Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease and outcome in hepatitis B infections. *Gastroenterology* 1976;71:804-8.
29. TREPO C, RIZZETO M. Le virus de l'hépatite delta (VHD) : troisième virus des hépatites identifié. *Gastroentérol Clin Biol* 1986;10:248-54.
30. WEINER AJ, KUO G, BRADLEY DW, BONINO F, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1990;335:1-3.

Symptomatologie des hépatites virales aiguës

Malgré leurs caractéristiques différentes, notamment génomiques, les virus hépatotropes sont responsables de tableaux aigus clinico-biologiques similaires ne permettant pas de les différencier.

Diagnostic positif

Incubation

L'incubation est de 15 à 50 jours pour l'hépatite A (en moyenne 4 semaines), de 50 à 120 jours pour l'hépatite B (en moyenne 10 semaines) et de 15 à 90 jours pour l'hépatite C. L'incubation du VHD est celle du VHB pour les coinfections B- delta et d'en moyenne 5 semaines pour le VHD au cours des surinfections. L'incubation du VHE est de 10 à 40 jours. A la fin de la période d'incubation de l'hépatite A ou de l'hépatite B, il existe déjà une virémie ; dans le cas de l'hépatite A l'élimination du virus dans les matières fécales est présente également à la fin de l'incubation.

Forme ictérique commune

C'est une forme rare puisque présente dans 10 à 50 % des cas en fonction des virus. L'ictère est précédé, souvent mais pas constamment, d'une période anormale "préictérique" de 4 à 10 jours. Les manifestations les plus fréquentes sont pseudogrippales, associant fièvre ou fébricule, frissons, céphalées, asthénie, anorexie, myalgies, et douleurs articulaires. Dans la moitié des cas, le sujet se plaint de troubles digestifs, souvent modérés : douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit, vomissements et diarrhées. Chez un petit nombre de malades, il se développe une éruption cutanée de type varié, érythème maculopapuleux ou urticaire. A l'examen, le foie peut être sensible à la palpation. Les examens de laboratoire révèlent déjà une série d'anomalies qui seront décrites plus loin.

L'ictère s'installe progressivement et va atteindre son maximum en 4 à 8 jours. Son intensité est variable d'un malade à l'autre. Les urines sont peu abondantes et foncées. Les selles sont normales ou décolorées. Le prurit est inconstant. Les signes fonctionnels et généraux de la période pré-

ictérique persistent pendant une ou deux semaines, puis s'atténuent progressivement. Le foie est de volume normal ou, chez environ la moitié des malades, légèrement augmenté ; il est souvent sensible à la palpation. La rate peut être palpable. Quelques angiomes stellaires peuvent être rarement observés.

L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. L'appétit revient petit à petit et le patient retrouve son poids de base. L'asthénie disparaît peu à peu, généralement avec l'ictère ; cependant, il n'est pas rare de voir les sujets se plaindre d'une asthénie pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois après la disparition de l'ictère.

Il est assez fréquent que les médecins attribuent à une hépatite une certaine intolérance à différents aliments, notamment aux graisses : en réalité, il n'existe aucune relation scientifiquement prouvée entre une hépatite virale et de tels troubles.

Autres formes cliniques

Formes anictériques

Les symptômes cliniques, en particulier l'asthénie et les arthralgies, sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère. Les anomalies biochimiques, en particulier l'augmentation des transaminases, sont identiques, à l'exception évidemment de l'hyperbilirubinémie. Il existe des formes encore plus frustes voire asymptomatiques, sans aucune manifestation clinique, ni désordre biochimique détecté, ne se traduisant que par l'apparition des marqueurs d'infection dans le sérum. Ces formes frustes ou même asymptomatiques sont probablement fréquentes. En effet, la majorité des sujets ayant un anticorps contre le virus A (80 %) ou ayant un anticorps contre le virus B (70 %) n'ont aucun antécédent d'hépatite aiguë ictérique. Il en est de même pour les sujets porteurs chroniques d'antigène HBs.

Formes cholestatiques

Au cours de toute hépatite virale ictérogène, il existe évidemment un certain degré de cholestase. On réserve le nom d'hépatite virale cholestatique aux cas où la cholestase est intense, avec ictère foncé, prurit, élévation importante des phosphatases alcalines. Une hépatite cholestatique peut survenir secondairement à une forme commune. La cholestase prédomine et la cytolyse peut même avoir disparu posant

alors d'éventuels problèmes diagnostiques avec les cholestases extra-hépatiques. L'évolution de ces formes est généralement lente en 3 à 4 mois, mais la guérison est habituellement complète.

Formes prolongées et formes à rechute

Dans certains cas, l'évolution peut se prolonger au-delà de la 6^e semaine et durer 3 ou 4 mois, pour finalement se faire vers la guérison complète. Ces formes prolongées, généralement avec un ictère discret, sont particulièrement fréquentes chez les sujets atteints d'hémopathie maligne ou d'insuffisance rénale et chez les malades traités par hémodialyse ou par immunosuppresseurs ; le risque d'évolution vers une hépatite chronique est élevé. Dans certains cas, après une guérison complète ou presque complète, survient une rechute au cours de laquelle les signes cliniques et les anomalies biochimiques réapparaissent ; une 3^e rechute est rare, et une 4^e exceptionnelle. Ces formes à rechute peuvent évoluer vers une guérison complète. Les formes biphasiques sont ainsi observées dans 10 à 15 % des cas d'hépatites A et 5 à 10 % des hépatites B. Elles sont encore plus fréquentes en cas de coinfection par le VHB et le VHD où le premier pic correspond à l'hépatite B et le second à l'hépatite D.

Formes avec manifestations extra-hépatiques

Ces manifestations sont en rapport avec l'infection virale elle-même ou avec les réactions immunitaires provoquées par le virus.

- Une pleurésie ou une péricardite (voire une myocardite) peuvent survenir dans la période initiale de la maladie, parfois même avant le développement de l'ictère.

- Une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain et Barré, ou plus rarement d'autres lésions nerveuses périphériques (neuropathie périphérique, myélite) ou centrales (méningite, méningo-encéphalite, atteinte des paires crâniennes), peuvent les précéder ou les accompagner.

- Une anémie hémolytique par autoanticorps est une complication très rare de l'hépatite virale. L'aplasie médullaire est une complication exceptionnelle, survenant souvent tardivement, environ deux mois après le début clinique.

- Certaines hépatites virales, souvent anictériques, s'accompagnent d'immuns complexes circulants : ils peuvent être à l'origine d'une périartérite noueuse (VHB), de glomérulopathies (VHB et VHC) ou

d'une cryoglobulinémie mixte (80 % des cryoglobulinémies mixtes sont associées à des anticorps anti VHC ou à une virémie C) : les complexes immuns responsables de ces pathologies sont des complexes d'antigène HBs, d'antigène HBe ou d'épitopes du VHC et leurs anticorps correspondants.

Formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes ou subfulminantes

Ces formes sont caractérisées par un taux de prothrombine de moins de 50 % de la normale, compliqué par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique ; celle-ci peut survenir à tous les moments de l'évolution d'une hépatite aiguë dont la symptomatologie était jusqu'alors banale. Si l'encéphalopathie survient dans les deux semaines suivant l'apparition de l'ictère, on parle d'hépatite fulminante ; si elle survient dans les deux semaines à trois mois après le début de l'ictère, on parle d'hépatite subfulminante.

Symptomatologie

A la suite d'une phase pré-ictérique usuelle, apparaît une hépatite aiguë sévère avec ictère, foie cliniquement normal ou petit, et hypertransaminasémie souvent supérieure à 50 fois la valeur normale. Un ralentissement de l'activité électrique cérébrale peut être noté, parfois aggravé par les médicaments (antalgiques, antiémétiques, sédatifs) abusivement prescrits pour les symptômes préictériques.

L'encéphalopathie hépatique survient et évolue en trois stades de gravité croissante : Stade I avec l'astérisis ; Stade II avec un syndrome confusionnel et Stade III avec un coma de profondeur variable, fréquente agitation inaugurale et hypertonie oppositionnelle. Un œdème cérébral accompagne le coma et expose à une hypertension intracrânienne aiguë avec ses risques de mort cérébrale.

La nécrose hépatique aiguë massive s'accompagne d'un ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique, d'une hypertransaminasémie majeure. Une hypercinésie cardio-circulatoire insensible au remplissage vasculaire, l'hypovolémie et l'insuffisance rénale fonctionnelle sont fréquentes.

Il existe habituellement une diminution considérable des facteurs II, V, VII et X dont les taux sont inférieurs à 25 p. cent. Il apparaît parfois des ecchymoses, des hémorragies gingivales ou nasales et des hémorragies digestives ; ce syndrome hémorragique est dû en partie au défaut de

synthèse des facteurs de coagulation fabriqués par le foie, en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire. Dans quelques cas il se développe une ascite de volume modéré.

Evolution

– Favorable, elle traduit une régénération hépatique efficace avec augmentation transitoire de l'alpha feto-protéine sérique, augmentation progressive du facteur V et disparition des troubles neurologiques.

– Mortelle, elle révèle l'absence de régénération hépatique. Le décès est du aux complications de l'insuffisance hépatique profonde : hypertension intra-crânienne aiguë non contrôlée, majorée par l'insuffisance rénale, sepsis, hémorragies. La mortalité est moindre chez les patients hospitalisés avant l'encéphalopathie.

La mortalité globale des hépatites virales fulminantes est de l'ordre de 75 % : elle est de 50 %, si le sujet à moins de 20 ans, de 75 % entre 20 et 40 ans, de 90 % entre 40 et 60 ans et de 100 % au-delà de 60 ans. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire grave est d'environ 0,2 à 0,4 % en cas d'hépatite A (7 % des hépatites fulminantes virales) et de 1 à 3 % en cas d'hépatite B (qui représente 70 % des hépatites fulminantes virales). Le risque semble plus grand en cas de coinfection BD (5 %) ou BC alors que le VHC semble peu ou pas impliqué dans les hépatites fulminantes Non A, Non B. Certains mutants du VHB (mutation dans le gène pré-C) plus que les virus "sauvages" ont été incriminés dans les formes fulminantes des hépatites B, mais ce point reste discuté.

Hépatite chronique

Le risque d'hépatite chronique n'existe qu'en cas d'hépatite B ou Non A Non B ; il n'y a pas d'hépatite chronique au décours d'une hépatite A ou E. En général une hépatite chronique B ne se développe que si l'antigène HBs persiste dans le sang ; réciproquement la disparition de l'antigène HBs rend très improbable le développement d'une hépatite chronique. Le risque d'évolution vers la chronicité d'une hépatite aiguë semble plus grand chez le nouveau-né, les sujets atteints d'insuffisance rénale ou d'hémopathie maligne, les malades hémodialysés, les sujets traités par immunodépresseurs et chez ceux infectés par le VIH.

Il est exceptionnel qu'une hépatite chronique se développe chez un sujet ayant survécu à une hépatite fulminante. Une hépatite chronique au virus B peut s'installer au décours d'une forme fruste ; il existe même de nombreux cas d'hépatite chronique due au virus B chez lesquels on ne

retrouve aucun antécédent d'hépatite aiguë ictérogène. La persistance d'anomalies cliniques ou biochimiques, 6 mois après le début d'une hépatite aiguë, doit faire envisager la possibilité d'une hépatite chronique persistante ou active. Ce diagnostic justifie une ponction-biopsie hépatique qu'il convient d'effectuer à distance de l'hépatite aiguë : en effet, plus on s'éloigne de l'hépatite aiguë, plus la présence des lésions histologiques est significative d'une hépatite chronique. A l'inverse, plus un traitement antiviral est institué précocément après l'hépatite aiguë, plus il est efficace.

Hépatite de l'enfant

Dans l'enfance, l'hépatite revêt dans l'ensemble le même aspect que chez l'adulte. Cependant, les signes digestifs de la période pré-ictérique sont souvent très marqués ; la température est souvent élevée, pouvant atteindre 39° ou 40° C. Le foie est souvent augmenté de volume. Chez l'enfant, entre 6 et 12 mois, l'hépatite virale B, ictérique ou anictérique, peut s'accompagner d'une éruption cutanée particulière, l'acrodermatite papuleuse de Gianotti-Crosti. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire grave est plus faible que chez l'adulte, mais n'est pas nul et les signes en seront systématiquement recherchés lors de l'examen de l'enfant. La démarche diagnostique étiologique est la même que chez l'adulte. L'éviction scolaire pour les hépatites liées au VHA n'est pas nécessaire puisque l'excrétion du virus, essentiellement fécale, se fait surtout à la phase pré-ictérique : la reprise scolaire se fera dès que l'état général le permet.

L'évolution est favorable dans la grande majorité des cas, avec normalisation de la biologie hépatique. Le risque de passage à la chronicité chez l'enfant est de l'ordre de 10 %, comme chez l'adulte. Une enquête étiologique est justifiée dans l'entourage pour dépister les porteurs chroniques et vacciner les sujets séronégatifs. Les études pédiatriques sur le VHC sont peu nombreuses, mais elles semblent montrer peu de différence avec celles portant sur les adultes.

L'évolution vers la chronicité est habituellement marquée par des hépatites chroniques peu actives biologiquement et histologiquement. Parfois, des formes chroniques sont diagnostiquées au stade de cirrhose, asymptomatique et inactive, marquée par un arrêt spontané de la multiplication virale B.

Hépatite du nouveau-né

Les hépatites néo-natales sont définies comme survenant à la naissance ou dans les trois premiers mois de la vie et liées à une infection virale prouvée, excluant donc les maladies métaboliques. L'infection se fait en transplacentaire (prénatale), lors de l'accouchement (périnatale) ou après l'accouchement (postnatale).

L'infection prénatale s'accompagne souvent d'une fétopathie généralisée à CMV ou rubéoleuse. L'infection périnatale est liée à une contamination dans la filière génitale (CMV, Herpès ou VHB).

L'infection postnatale est la plus fréquente et concerne principalement le VHB. L'enquête étiologique (et la prévention) doit être faite rigoureusement dans la famille. L'enquête étiologique est essentiellement basée sur les sérologies virales et les isollements des virus : outre les virus hépatotropes usuels, on craindra particulièrement le CMV et la rubéole à l'origine de fétopathies, le virus herpétiques avec ses risques d'hépatite grave nécessitant un traitement antiviral rapide, voire les virus Echo, Coxsakie, Adénovirus ou varicelle, surtout observés en cas de déficit immunitaire associé congénital ou acquis (VIH) et exposant à des hépatites parfois sévères.

Hépatite B et C de la femme enceinte et du nouveau-né

L'hépatite virale n'a pas un caractère de gravité particulière pour la femme enceinte en Europe et en Amérique du Nord ; il n'en est pas de même dans certains pays tropicaux ou subtropicaux où l'hépatite virale fait courir un risque élevé d'hépatite fulminante quand elle survient au cours de la grossesse, notamment pour le VHE au troisième trimestre de la grossesse. En cas d'hépatite virale, une interruption de la grossesse peut se produire. Il ne semble pas que l'hépatite virale, même lorsqu'elle survient pendant le 1er trimestre, puisse déterminer des malformations fœtales. En cas d'hépatite aiguë B survenant au 3^e trimestre de la grossesse, le risque de contamination du nouveau-né est de l'ordre de 80 % ; pendant le 2^e trimestre, il est de l'ordre de 25 % ; pendant le 1^{er} trimestre, il est nul. La contamination du nouveau-né se fait au moment de l'accouchement, soit à l'occasion du passage du virus dans le sang du cordon, soit par contact avec le sang de la mère pendant l'accouchement. L'hépatite du nouveau-né ne débute donc qu'après un délai de 2 à 3 mois après l'accouchement. Il peut s'agir soit d'une hépatite ictérique simple, soit d'une hépatite anictérique ne se traduisant que par l'apparition de l'antigène HBs dans le sang.

Les hépatites B néonatales soulignent l'importance du dépistage des mères porteuses du VHB, aujourd'hui obligatoire et justifiant une sérovaccination systématique du nouveau-né à la naissance.

La situation pour le VHC apparaît différente que pour le VHB : la transmission materno-fœtale semble faible (de l'ordre de 5 %) chez les mères ayant une infection active par le VHC, en l'absence d'infection associée par le VIH. La transmission passive des anticorps antiVHC est constante mais ils disparaissent dans la première année de la vie. Quelques cas de virémie VHC prolongée chez les nouveaux-nés ont cependant été rapportés, s'associant le plus souvent à une hypertransaminasémie d'emblée ou secondairement. Chez les mères coinfectées par le VIH, et sans doute à cause d'une importante virémie VHC, le risque de transmission néonatale du VHC est élevé (20 %), résultant habituellement en un portage chronique.

Exploration fonctionnelle hépatique

L'anomalie la plus importante pour le diagnostic d'hépatite virale aiguë est l'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à 10 fois le taux normal. L'hypertransaminasémie survient dès la période pré-ictérique, où elle est souvent maximale ; après le maximum de l'ictère, les transaminases tendent à décroître progressivement ; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois. L'importance de l'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.

La bilirubinémie varie évidemment en fonction de l'ictère mais ne dépasse que rarement 200 $\mu\text{mol/l}$ et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes cholestatiques. Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie. L'activité de la gamma-glutamyl-transpeptidase est modérément élevée. Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombique sont peu perturbés dans les formes communes ; dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels. L'albumine est normale ou légèrement abaissée. Les gammaglobulines ou les immunoglobulines IgG et IgM sont normales ou modérément augmentées.

Examens hématologiques

Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée. Assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

Anatomie pathologique

L'hépatite virale aiguë habituelle n'est jamais une indication à la biopsie hépatique. Les lésions déterminées par l'hépatite virale sont des altérations des hépatocytes et une réaction inflammatoire.

Les altérations des hépatocytes sont représentées par la ballonnisation et la dégénérescence acidophile. Les hépatocytes ballonisés sont des cellules dont la taille est augmentée, dont la forme est arrondie et dont le cytoplasme est clair et spumeux ; le noyau est normal ou pycnotique. La dégénérescence acidophile est caractérisée par la disparition de la basophilie normale du cytoplasme : sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine, le cytoplasme devient rouge foncé ; la taille de la cellule est normale ou diminuée avec des bords concaves ; le noyau est pycnotique, ou fragmenté, ou absent ; lorsque la lésion est maximale, la cellule est transformée en un corps de Councilman. Dans quelques rares cas, surtout chez le nouveau-né et chez l'enfant, les altérations hépatocytaires se traduisent par la formation d'hépatocytes géants : il s'agit d'hépatocytes de grande taille, contenant plusieurs noyaux.

L'intensité de ces altérations hépatocytaires varie notablement d'un cas à l'autre. Dans les formes communes, un petit nombre d'hépatocytes est lésé ; les lésions hépatocytaires sont alors apparemment réparties dans tout le lobule ; cette atteinte de tout le lobule, sans prédominance péri-portale ou centrolobulaire est assez caractéristique de l'hépatite virale. Dans les formes plus graves, la nécrose est plus étendue ; en particulier la nécrose peut s'étendre entre un espace porte et une veine centro-lobulaire ou entre deux veines centro-lobulaires ; on parle alors de nécrose en pont (bridging necrosis) ; on a attribué à la nécrose en pont une signification pronostique fâcheuse car on estimait qu'elle annonçait une évolution vers une cirrhose ; en réalité, la nécrose en pont observée au cours d'une hépatite aiguë est susceptible de guérir complètement (alors que la nécrose en pont observée au cours d'une hépatite chronique active indique que le risque d'évolution vers la cirrhose est très grand). En cas d'hépatite fulminante, la presque totalité ou même la totalité des hépatocytes est nécrosée.

La réaction inflammatoire est faite, d'une part, d'une hyperplasie généralisée des cellules de Kupffer, plus nombreuses et plus grosses que normalement, et, d'autre part, d'une infiltration du parenchyme par des cellules mononucléées, lymphocytes ou plasmocytes. Cette infiltration siège dans l'espace porte, et, surtout dans le lobule, au contact des hépatocytes nécrosés (cette infiltration intralobulaire, sans prédominance péri-portale, est assez caractéristique de l'hépatite virale aiguë ; en cas d'hépatite chronique active l'infiltration prédomine dans la région péri-portale).

Suivant le degré de cholestase, il existe d'une part des amas pigmentaires à l'intérieur des hépatocytes, et, d'autre part, des thrombi-biliaires. Ces deux anomalies sont maximales dans les hépatites cholestatiques et manquent dans la forme anictérique.

Une caractéristique importante de l'hépatite virale commune est la remarquable conservation, même si la nécrose hépatocytaire est étendue, du réseau de réticuline. Ce réseau va permettre, lors de la guérison, la régénération des hépatocytes suivant une architecture normale. Dans les rares cas où le réseau réticulinique est détruit, la régénération ne peut plus se faire suivant une architecture normale : la conséquence peut en être une cirrhose post-hépatitique.

Dans les formes habituelles, la guérison se traduit par la disparition progressive des altérations des hépatocytes et de la réaction inflammatoire. Du fait de la régénération cellulaire, on constate souvent de nombreuses mitoses ; celles-ci peuvent d'ailleurs apparaître très tôt dans l'évolution, alors même que les lésions hépatocytaires sont encore marquées ; dans ces cellules en voie de régénération, il est possible d'observer de la stéatose ; mais celle-ci est toujours modérée. La réaction inflammatoire peut être lente à disparaître ; elle peut s'accompagner d'une prolifération modérée du tissu conjonctif qui peut persister pendant plusieurs mois ; cette prolifération conjonctive modérée ne doit pas être confondue avec le début d'une hépatite chronique active.

Diagnostic étiologique d'une hépatite aiguë

Virus hépatotropes classiques

Le diagnostic repose sur l'anamnèse établie par un interrogatoire complet mais surtout sur les tests sérologiques. Face à une hépatite aiguë, seront systématiquement recherchés : l'IgM anti-VHA, l'antigène HBs et l'IgM

anti-HBc, les anticorps anti-delta et anti-VHC. Dans un second temps et en cas de négativité persistante de ces marqueurs, seront recherchés une virémie CMV et les IgM anti-CMV, les marqueurs des infections par les autres virus du groupe herpès. Les anticorps anti-VIH seront systématiquement testés, particulièrement en cas d'infection par les virus hépatotropes à transmission sexuelle ou sanguine.

En résumé, le diagnostic d'hépatite virale aiguë repose sur :

- la positivité de l'IgM anti-VHA ;
- la positivité de l'Ag HBs et de l'IgM anti-HBc pour le VHB (associée à celle de l'ADN du VHB) ;
- la positivité inconstante des anticorps anti-VHC (et d'une virémie C) pour le VHC ;
- la positivité brève de l'AgHD et de l'apparition des anticorps anti-HD (associée à une courte virémie VHD) pour le VHD.

La persistance, dans un délai (uniquement théorique) de 6 mois, de l'AgHBs, des IgM anti-HD, des acides nucléiques sériques des VHB, VHC, VHD, témoigne du passage à la chronicité de l'hépatite virale.

Autres virus responsables d'hépatites aiguës

Hépatites dues aux virus du groupe Herpès

Les infections dues à certains virus du groupe herpès (Herpes viridae) s'accompagnent avec une fréquence variable d'atteinte hépatique. Elles sont rares chez l'adulte et traduisent une infection virale disséminée, avec des formes parfois fulminantes, notamment chez les immunodéprimés.

Ces virus sont le virus Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), le cytomégalovirus, les virus herpès simplex de type 1 et de type 2 (HSV1 et HSV2) et le virus du zona et de la varicelle (VZV). Ces virus à ADN entrent, après une primo-infection souvent inapparente, dans une phase de latence en se cachant dans des sites profonds (ganglionnaires pour les HSV et VZV, leucocytaires pour le CMV et l'EBV). Malgré une réponse immunitaire spécifique, après la primo-infection, une réactivation virale est toujours possible, éventuellement favorisée par une immunosuppression.

La transmission se fait principalement par contacts interhumains (HSV, EBV, CMV, VZV), transfusions ou transplantation (CMV).

Mononucléose infectieuse

L'EBV étant excrété dans la salive, la contamination est principalement

orale, exceptionnellement transfusionnelle. L'incubation varie de 4 à 7 semaines.

Au cours de la mononucléose infectieuse, l'atteinte hépatique est constante, mais généralement latente cliniquement. Histologiquement il s'agit d'une infiltration du foie, principalement des espaces portes, par des cellules mononucléées ; l'atteinte des hépatocytes est absente ou discrète. Les phosphatases alcalines sont souvent modérément augmentées ; mais parfois elles sont très élevées, même en l'absence d'ictère. Les transaminases sont normales ou modérément augmentées.

Dans quelques rares cas, il peut se développer un ictère. Exceptionnellement, en général chez des malades atteints d'un déficit immunitaire, la mononucléose infectieuse peut entraîner une nécrose hépatique étendue.

Le diagnostic repose sur le contexte clinique (fièvre, asthénie marquée, adénomégalie diffuse et hépatosplénomégalie, érythème fugace favorisé par la prise d'ampicilline), les anomalies hématologiques (syndrome mononucléosique) et la positivité des tests de la mononucléose infectieuse : réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn, positivité des IgM dirigés contre les antigènes de capsid (Ac VCA IgM) ou des anticorps IgM anti-EBN A1. Il n'y a pas de traitement antiviral contre l'EBV.

Infection à cytomégalovirus

Au cours des infections à cytomégalovirus du nouveau-né, l'hépatomégalie et l'ictère sont habituels. Dans l'enfance, l'infection entraîne souvent une hépatomégalie, une perturbation des tests hépatiques, mais assez rarement un ictère franc. Chez l'adulte, l'infection à cytomégalovirus peut s'observer 4 à 6 semaines après un contact infectant. La maladie se traduit par une fièvre, des myalgies, des arthralgies, une asthénie, une hépatomégalie mais exceptionnellement un ictère. Le syndrome mononucléosique (monocytes et lymphocytes correspondant à plus de 50 % de la formule blanche, présence de cellules monocytoïdes, hyperbasophiles) est présent. L'hypertransaminasémie est modérée (moins de 10 fois la normale). Histologiquement, il existe des infiltrats mononucléés portaux et périportaux, des lésions lobulaires de nécroses ; parfois des inclusions virales sont observées dans les hépatocytes, les cellules épithéliales biliaires ou endothéliales.

Chez l'immunodéprimé, l'hépatite s'intègre parfois dans un tableau sévère polyviscéral pouvant associer une pneumopathie interstitielle, une myocardite menaçant le pronostic vital, une atteinte digestive

(ulcérations oesophagiennes, coliques ou anales), une atteinte biliaire (cholangiopathie des transplantés ou surtout des patients infectés par le VIH) ou une chorioretinite assombrissant le pronostic fonctionnel. Chez les sujets infectés par le VIH, la cholestase biologique prédomine habituellement par rapport à la cytolyse et chez les transplantés hépatiques, les lésions hépatiques peuvent simuler des lésions de rejet.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du virus dans le sang et sur la présence des anticorps de type IgM. La présence d'inclusions cytomégalliques à l'examen histologique du foie est évocatrice mais ne peut être retenue comme critère diagnostique en l'absence de signe clinique ou biologique.

L'hépatite à CMV ne justifie pas de traitement antiviral (Ganciclovir ou Foscarnet) en l'absence d'atteinte systémique.

Infections herpétiques

Les hépatites herpétiques sont exceptionnelles chez le sujet normal. Elles peuvent être dues à l'HSV1 (type oral) comme à l'HSV2 (type génital).

Au cours des infections herpétiques disséminées, l'atteinte hépatique est fréquente, sinon constante. Histologiquement, elle se traduit par des foyers de nécrose extensive diffuse et des inclusions intranucléaires éosinophiles inconstantes. Cliniquement, le foie est augmenté de volume ; un ictère peut apparaître.

Des formes fulminantes sont possibles et seront évoquées devant l'association constante d'une hépatite sévère à une fièvre élevée et à une neutropénie qui devront conduire à un diagnostic rapide pour l'institution précoce d'un traitement antiviral efficace. Ces formes disséminées surviennent principalement chez le nouveau-né ; plus rarement chez l'adulte, surtout lorsqu'il existe un déficit immunitaire. Le diagnostic repose sur les autres signes cliniques, en particulier l'existence d'une éruption vésiculeuse cutanéomuqueuse évocatrice mais inconstante, sur la présence d'inclusions nucléaires dans les hépatocytes, sur la mise en évidence du virus dans le sang, les vésicules ou le foie par immunofluorescence ou immunoperoxydase, sur la présence d'IgM anti-herpès et enfin sur l'augmentation des anticorps à deux prélèvements successifs. Le traitement des formes sévères repose sur l'utilisation de la vidarabine (ARA-AMP, Vira-A) ou de l'aciclovir (Zovirax).

Varicelle

Une atteinte hépatique, comportant une nécrose hépatocytaire et une réaction granulomateuse, est exceptionnelle au cours de la varicelle du sujet normal. Chez l'immunodéprimé, une nécrose hépatique étendue peut être observée, simulant un syndrome de Reye. Le diagnostic est confirmé par l'éruption caractéristique et une séroconversion anti-VZV. Le traitement repose sur l'aciclovir (Zovirax), précocément prescrit.

Virus de l'immunodéficience humaine

Une élévation du taux sérique des transaminases est assez fréquemment observée au cours des infections par le VIH. La cause de ces élévations de transaminases est souvent difficile à bien cerner : il peut s'agir d'infections associées (virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C) ; on a également évoqué la possibilité d'une toxicité hépatique directe du VIH qui pourrait rendre compte de certaines élévations de transaminases au cours de la primo-infection par ce virus.

Autres virus

Fièvre jaune

Endémique en Afrique et en Amérique tropicale, la fièvre jaune touche en Europe les voyageurs en zone d'endémie n'ayant pas bénéficié de la vaccination anti-amarile. Après 3 à 6 jours d'incubation, la maladie débute brutalement par des frissons, de la fièvre, des myalgies. Succèdent la "phase rouge" associant une fièvre à 40° C, un faciès vultueux, un délire avec agitation. Après un jour d'apyrexie, survient la "phase jaune" avec ictère, fièvre, hémorragie et anurie. L'hypertransaminasémie et l'insuffisance hépatique sont marquées. La mortalité est de 10 à 20 %. La guérison est complète, sans séquelle et l'immunité acquise. Des formes frustres voire asymptomatiques sont possibles.

Le diagnostic est basé sur l'isolement du virus, lors de la brève virémie des premiers jours de la maladie, alors que le diagnostic sérologique est trop tardif.

Le traitement est uniquement symptomatique et impose un isolement strict du patient dans une chambre grillagée évitant la contamination des moustiques et la transmission.

Autres virus exotiques

Le virus de Lassa, le virus Marburg et le virus Ebola peuvent être à l'origine d'hépatites sévères ictériques, parfois mortelles, survenant en

moyenne une semaine après le contagé. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'antigènes détectables en immunofluorescence sur des cellules en culture. Le traitement est principalement symptomatique, imposant des mesures strictes d'isolement. La ribavirine serait efficace dans la fièvre de Lassa. Le virus de la Dengue peut être responsable d'hépatites biologiques qui passent au second plan derrière le syndrome pseudo-grippal et le syndrome méningé.

Diagnostic différentiel

Les virus sont principalement responsables des tableaux d'hépatites aiguës. L'anamnèse et les marqueurs viraux permettent d'éliminer :

- les hépatites médicamenteuses, toxiques ou immunoallergiques justifiant un interrogatoire complet incluant les prises médicamenteuses, particulièrement des trois derniers mois, dont les anesthésies récentes (dérivés halogénés...);

- les hépatites toxiques : amanite phalloïde, solvants industriels...

- l'hépatite alcoolique aiguë, principalement encas de stéatose microvésiculaire (spongiocytose), pouvant s'associer à une hypertransaminasémie élevée ;

- les formes aiguës des maladies de Wilson (antécédents familiaux, cuprémie, cuprurie, céruloplasminémie, voire dosage du cuivre intrahépatique)..

Références

1. ALAGILLE D, HADCHOUEL M, MAGGIORE G, et al. Viral hepatitis in children. In : Lebenthal E (Ed.) Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition. Raven Press, New York, 2nd ed 1989.
2. ALLEMAND H, VUITTON D, WACKENHEIM P, et al. Epidémiologie de l'hépatite A : étude sérologique dans une population française. *Nouv Press Med* 1979;8:3535-8.
3. ALTER HJ, PURCELL RH, SHIH JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-500.
4. BEASLEY RP, HWANG LY, LEE GCY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
5. BENHAMOU JP. Les manifestations cliniques extrahépatiques des hépatites virales aiguës. *Gastroenterol Clin Biol* 1979;3:851-8.

6. BERNUAU J, GOUDEAU A, POYNARD T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
7. BERNUAU J, RUEFF B, BENHAMOU JP. Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Sem Liv Dis* 1986;6:97-106.
8. BERNUAU J, RUEFF B, CLAUVEL JP, et al. Non-inflammatory herpes simplex hepatitis in an adult with chronic neutropenia. *Liver* 1981;1:244-8.
9. BISMUTH H, SAMUEL D, GUGENHEIM J, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;107:337-41.
10. BISMUTH H, SAMUEL D. Liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. In : Morris PJ, Tilney NL (eds). *Transplantation Reviews* 3, Saunders, Philadelphia 1989;47-58.
11. BORTOLOTTI F, CADROBBI P, BERTAGGIA A, et al. Chronic hepatitis B in childhood : longitudinal study of 35 cases. *Gut* 1981;22:499-504.
12. BRADLEY D, ANDJAPARIDZE A, COOK EH, et al. Aetiological agent of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *J Gen Virol* 1988;69:731-8.
13. BRECHOT C. Le virus de l'hépatite C : une découverte de la biologie moléculaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:54-6.
14. BUTI M, ESTEBAN R, JARDI R, et al. Clinical and serological outcome of acute delta infection. *J Hepatol* 1987;5:59-64.
15. CHALMERS TC, ECKHARDT RD, REYNOLDS WE. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest* 1955;34:1163-235.
16. CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
17. COBDEN I, JAMES OFW. A biphasic illness associated with acute hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1986;2:19-23.
18. COHEN JI, COREY GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine, Baltimore* 1985;64:100-14.
19. DAVIS GL, HOOFNAGLE JH. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:2028-30.
20. DEGOS F, BENHAMOU JP. Le traitement des hépatites chroniques. *Med Sci* 1990;6:117-24.
21. DUBOIS F, GOUDEAU A, ROINGEARD P, et al. Diagnostic sérologique et épidémiologie des hépatites aiguës delta en Indre-et-Loire. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:887-93.
22. GIMSON AES, WHITE YS, EDDLESTON ALWF, et al. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B, and non-A non-B. *Gut* 1983;24:1194-8.

23. GORDON SC, REDDY KR, SCHIFF L, et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984;101:635-7.
24. GOUDEAU A, DUBOIS F. Diagnostic étiologique d'une hépatite virale en 1987. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:277-82.
25. HABIBI B, SMILOVICI W. Rapport sur la prévention des hépatites post-transfusionnelles non A-non B. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1988;31:537-86.
26. HOOFNAGLE JH, SHAFRITZ DA, POPPER H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBs Ag carrier state. *Hepatology* 1987;7:758-63.
27. HOPF U, MOLLER B, KUTHER D, ET AL. Long-term follow-up of post-transfusion and sporadic chronic hepatitis Non-A, Non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 1990;10:69-76.
28. HOROWITZ MS, HOROWITZ B, ROOKS C, et al. Virus safety of solvent/detergent treated antihaemophilic factor concentrate. *Lancet* 1988;2:186-9.
29. INTERNATIONAL GROUP. Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977;2:914-19.
30. KOFF RS, GALAMBOS JJ. Viral hepatitis. In Schiff L, Schiff ER JB ed. *Diseases of the Liver*. Lippincott Company, Philadelphia 1987:457-581.
31. KOFF RS. Natural history of acute hepatitis B in adults reexamined. *Gastroenterology* 1987;92:2035-7.
32. KUO G, CHOO QL, ALTER HJ, et al. An assay for circulating antibodies to major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
33. LEMON SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985;313:1059-67.
34. MARKIN RS, LINDER J, ZUERLEIN K, et al. Hepatitis in fatal infectious mononucleosis. *Gastroenterology* 1987;93:1210-7.
35. MC CORMICK JB, KING IJ, WEBB PA, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20-6.
36. METREAU JM, BEAUGRAND M, BRECHOT C, et al. Etude multicentrique des effets de l'interféron alpha recombinant dans les hépatites chroniques actives nonA-nonB : résultats préliminaires à 6 mois. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:A44.
37. MIGUET JP, JOBARD JM, BERNUAU J, et al. Traitement et prévention des hépatites. *Encycl Med Chir (Paris) Thérapeutique* 25600 A 10 7-1986,10p.
38. O'GRADY JG, ALEXANDER GJM, HAYLLAR KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatitis B. *Gastroenterol* 1989;97:439-45.
39. RAMALINGASWAMI V, PURCELL RH. Waterborne Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1988;1:571-3.
40. REYES GR, PURDY MA, KIM JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A-non B hepatitis. *Science* 1989;247:1335-9.

41. ROSENBAUM J, CARNEIRO B, DHUMEAUX D, et al. Hépatites virales non A-non B. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:273-87.
42. SAKAMOTO N, CHIFUMI S, HARITANI H, et al. Detection of hepatitis C viral RNA in sporadic acute Non-A, Non-B hepatitis by polymerase chain reaction. Its usefulness for the early diagnosis of seronegative infection. *J Hepatol* 1993;17:28-33.
43. TEN NAPEL HH, HOUTHOF HJ, THE TH. Cytomegalovirus hepatitis in normal and immune compromised hosts. *Liver* 1984;4:184-94.
44. THOMAS HC. The hepatitis B virus and the host response. *J Hepatol* 1990;11:583-9.
45. TONG MJ, THURSBY M, RAKELA J, et al. Studies of the maternal infant transmission of the viruses which causes acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981;80:999-1004.
46. TREPO C, RIZETTO M. Le virus de l'hépatite delta (VHD) : troisième virus des hépatites identifié. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:248-54.
47. TREPO C. Identification du virus de l'hépatite C (VHC) : un progrès décisif pour la santé publique. *Med Sci* 1990;6:98-107.
48. WEINER AJ, KUO G, BRADLEY DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1990;1,355.
49. YANAGI M, KANEKO S, UNOURA M, et al. Hepatitis C virus fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1895.

Hépatites virales chroniques

Le terme "hépatite chronique" désigne un groupe de maladies, d'évolution chronique, liées à une nécrose des hépatocytes et associées à un infiltrat inflammatoire. Les hépatites chroniques ont différentes étiologies et leur présentation clinique et biologique ainsi que leur réponse au traitement diffèrent considérablement.

Le diagnostic d'hépatite chronique peut être porté, d'une manière générale, devant des lésions associant nécrose, inflammation et fibrose présentes depuis au moins 6 mois.

Deux grandes formes d'hépatite virale chronique ont été distinguées :

- *hépatite chronique persistante* : elle doit être considérée comme d'évolution en règle bénigne, ne nécessitant donc traditionnellement pas de traitement ;

- *hépatite chronique active* : le risque d'évolution vers des lésions de cirrhose est élevé et doit faire discuter un traitement.

En fait, cette distinction traditionnelle n'est pas aussi tranchée dans les faits dans la mesure où premièrement, du fait de l'hétérogénéité de repartition des lésions histologiques, des biopsies multiples montrent parfois l'association des deux formes ; deuxièmement il existe des formes de passage entre ces deux entités dans le temps ; et qu'enfin leur traitement en est identique et son efficacité d'autant plus grande que l'hépatopathie est minime.

Le diagnostic d'hépatite chronique comprend donc plusieurs temps :

- estimation de la sévérité des lésions : la distinction entre hépatite chronique persistante et active est orientée par la clinique mais affirmée seulement par l'examen histologique du foie, nécessaire au diagnostic ;

- enquête étiologique afin de rechercher les 3 grandes causes des hépatites virales (virus des hépatites B, C et delta) et éliminer les autres causes médicamenteuses ou autoimmunes ;

- discussion d'un éventuel traitement ;

- prévention de la dissémination, au conjoint et à l'entourage ;

- dépistage systématique d'une infection VIH associée. Cette recherche sera répétée environ tous les six mois chez les sujets à risque.

Anatomie pathologique

Les éléments histologiques suivants sont recherchés : nécrose des hépatocytes ; infiltrat inflammatoire dans les espaces portes et/ou dans les lobules hépatocytaires ; importance de la fibrose et sa topographie (limitée aux espaces portes ou extensive dans les lobules hépatiques modifiant alors l'architecture du foie).

Hépatite chronique persistante

L'architecture lobulaire est conservée, on trouve un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononuclées dans les espaces portes qui n'envahit pas le lobule hépatique. Les signes de nécrose hépatocytaires sont absents ou très rares. La fibrose est minime et limitée aux espaces portes. Le risque de cirrhose est classiquement faible, mais des formes de passage vers l'hépatite chronique active sont possibles, notamment en cas d'immunosuppression, marquée par une fibrose extensive contrastant avec des lésions modérées ou minimales de nécrose et d'inflammation.

Hépatite chronique active

L'infiltrat inflammatoire, marqué et fait de cellules mononuclées, est à prédominance portale ; surtout, il s'étend dans le lobule hépatique, rongant ainsi la lame bordante ; cet infiltrat s'associe à des lésions de nécrose hépatocytaire. Le terme de "piecemeal necrosis" désigne la nécrose d'hépatocytes situés à proximité de zones de fibrose (soit dans les espaces portes, soit dans les lobules) et entourés de cellules mononuclées. Cette lésion pourrait refléter la lyse des cellules secondaires à des mécanismes immunologiques. Dans de rares cas, la nécrose focale atteint les hépatocytes à l'intérieur du lobule : c'est l'hépatite chronique lobulaire, isolée ou associée aux lésions habituelles, à prédominance portale et périportale, de la classique hépatite chronique active. Si cette nécrose focale est la plus fréquente, la nécrose peut être étendue intéressant des travées hépatocytaires entières, réunissant en pont un espace porte et une ou deux veines centrolobulaires (bridging necrosis). La fibrose prédomine dans l'espace porte mais pénètre dans le lobule. Elle s'étend parfois en pont entre deux veines centrolobulaires ou un espace porte et une veine centrolobulaire (bridging fibrosis).

Ainsi il est important d'analyser en particulier la lame bordante hépatocytaire qui est constituée par la rangée d'hépatocytes situés à la

jonction entre le lobule hépatique et l'espace porte : la disparition de cette lame bordante reflète le caractère extensif de l'infiltrat inflammatoire et de la fibrose. L'infiltrat inflammatoire et la nécrose sont associés à une fibrose qui a débordé les espaces portes et s'étend elle aussi dans les lobules. L'architecture hépatique est conservée au moins au début. Après un délai variable, les nodules de régénération apparaissent, signant la constitution de la cirrhose : ce risque évolutif des hépatites chroniques actives peut être d'emblée mise en évidence lors du premier bilan d'une hépatite chronique active.

La distinction histologique entre hépatite chronique persistante et active n'apparaît plus aujourd'hui justifiée pour les raisons sus-citées. A l'inverse, l'homogénéisation de l'appréciation des lésions histologiques est apparue nécessaire et différents types de "gradation" des lésions anatomopathologiques ont été proposés. Le score de Knodell est le plus utilisé prenant en compte quatre index (deux de nécrose intralobulaire et périportale, un d'inflammation et un de fibrose) gradés de façon semi-quantitative de 0 à 5.

Histoire naturelle des hépatites virales chroniques

Infection chronique par le virus de l'hépatite B

La fréquence des hépatites chroniques liées au virus de l'hépatite B varie considérablement suivant les pays : par exemple l'antigène de surface du virus (Ag HBs) a été détecté dans le sérum de seulement 3% de malades australiens atteints d'hépatite chronique active alors qu'il est identifié chez 50 à 60% des malades dans certains pays d'Asie (Corée, Chine du Sud) et dans le bassin méditerranéen (Italie du Sud, Grèce, Afrique du Nord). En France, d'une façon générale, le portage chronique du virus survient dans l'évolution d'environ 5 à 10% des hépatites aiguës B de l'adulte ; il est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né et chez les patients immuno-déprimés. De plus les hommes restent nettement plus souvent porteurs chroniques du virus que les femmes. Le portage chronique du VHB n'est pas constamment synonyme d'hépatite chronique. Environ 30% des porteurs chroniques sont des porteurs "sains", c'est-à-dire, n'ayant pas d'hépatopathie histologique : ces patients ont une activité normale des transaminases, des marqueurs viraux témoignant de l'absence de multiplication virale (anticorps antiHBe présents, ADN du VHB absent du sérum) et un foie histologiquement normal. Cependant, l'absence d'histologie hépatique ne permet qu'un diagnostic de présomption du portage sain : 10 à 20% des patients ayant les caractéristiques biologiques et virologiques du porteur sain ont en fait une hépatite chronique.

Soixante dix pour cent des porteurs chroniques du VHB développeront une hépatite chronique dont 20% évolueront vers la cirrhose. Celle-là expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire de 10 à 30 %.

Après une phase de multiplication active du VHB durant 5 à 20 ans, la multiplication cessera spontanément : une séroconversion e/antiHBe contemporaine d'une disparition de l'ADN du VHB sérique survient avec une probabilité de 15% par an chez un porteur chronique. Cette séroconversion spontanée, parfois bruyante voire fulminante, coïncide généralement avec la constitution de la cirrhose. La maladie deviendra inactive avec possibilité de clairance de l'Ag HBs et risque de carcinome hépatocellulaire. Tant que l'Ag HBs est présent, des "réactivations" (reprises de la multiplication virale avec hypertransaminasémie), sont possibles, spontanées ou favorisées par une immunosuppression.

Infection par le virus de l'hépatite C

La fréquence des hépatites chroniques varie également considérablement en fonction de l'origine géographique et des facteurs de risque viraux. La survenue d'une hépatite chronique Non-A, Non-B est fréquente dans l'évolution des hépatites aiguës Non-A, Non-B (30 à 50% des cas) qu'elle soit post-transfusionnelle ou sporadique. Certains auteurs considèrent que le risque d'hépatite chronique est de 60% en cas d'hépatite transfusionnelle. Son diagnostic repose sur la notion de contagé, la mise en évidence des anticorps antiVHC dans le sérum ou de la virémie C et la confirmation histologique de l'hépatite chronique.

Si le couple hypertransaminasémie-anticorps antiVHC signifie dans plus de 90% des cas hépatite chronique liée au VHC, le diagnostic sera au mieux affirmé par l'objectivation du VHC dans le sérum ou dans le foie, et par l'examen histologique de la biopsie hépatique.

La notion de portage "sain" du VHC n'est pas aujourd'hui certaine. La confrontation des données virologiques sériques et hépatiques d'une part et des données histologiques d'autre part permettra de mieux préciser cette notion.

Vingt pour cent des hépatites chroniques liées au VHC évolueront vers la cirrhose dans un délai variable de 5 à 20 ans. Les facteurs prédisposant à une telle évolution sont encore inconnus, mais l'âge de la primo-infection et certaines souches virales semblent avoir une influence. Nous avons le sentiment que certains patients évoluent d'un seul tenant vers une hépatopathie sévère alors que d'autres gardent longtemps voire définitivement une maladie d'activité minime : cela pourrait aussi être le fait de certains génotypes du VHC (sévérité associée au type II). La possibilité d'une extinction spontanée de la multiplication du VHC est très improbable puisque la clairance annuelle de la virémie C a été calculée à moins de 0,5% par an.

Infection chronique par le virus delta

Les infections chroniques par le VHD font rarement suite à une coinfection B-D qui aboutit habituellement à une hépatite fulminante (5% des cas) ou à une guérison complète des infections B (apparition des anticorps antiHBs et antiHBc) et D (apparition des IgG antiHD faisant suite à la négativation de l'antigénémie delta et de la virémie delta).

Elle est généralement la conséquence d'une surinfection delta chez un porteur chronique du VHB, aboutissant dans 95% des cas à une hépatite chronique. Elle se caractérise par un arrêt de la multiplication virale B

(présence des anti HBe et absence de l'ADN du VHB sérique) qui se fait au profit de la multiplication virale delta attestée par la présence des IgM antiHD et de l'ARN du VHD dans le sérum et la présence de l'antigène delta dans le foie.

La fréquence des cirrhoses seraient supérieure à 20% et le risque de carcinome hépatocellulaire comparable à celui des autres cirrhoses virales.

Il se peut qu'un arrêt spontané de la multiplication virale delta survienne au cours de l'évolution.

Quelle que soit l'étiologie il est important de comprendre que le pronostic final de la maladie est lié plus à la persistance ou à l'arrêt de l'activité de l'hépatite qu'à l'importance de la seule fibrose hépatique : des lésions de cirrhose peuvent être mises en évidence par exemple dans le foie d'un malade en rémission clinique et biologique ; inversement la persistance d'une nécrose hépatocytaire associée à un infiltrat inflammatoire est un signe de pronostic défavorable. L'activité sera appréciée sur l'intensité des signes cliniques et biologiques et surtout sur l'examen histologique du foie.

On voit donc la place essentielle qui revient, en cas d'hépatite chronique, et à la différence des hépatites aiguës virales banales, à la biopsie hépatique.

Dans le cas d'une infection par le virus de l'hépatite B l'évaluation de l'importance et de l'éventuelle persistance de la multiplication du virus est devenue essentielle pour décider des indications thérapeutiques et estimer le pronostic chez les porteurs chroniques. L'antigène HBe a été pendant longtemps le seul marqueur de multiplication virale ; actuellement il est admis que la recherche de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum (contenu dans des particules virales infectieuses de Dane) par les techniques d'hybridation est le meilleur test de multiplication virale. En effet certaines mutations, notamment dans le gène pré-C introduisant un codon stop ATG dans la phase de lecture du gène, se caractérisent par des multiplications virales actives contrastant avec la présence des anticorps anti HBe. Enfin la recherche d'une activité ADN polymérase est également un test de multiplication virale mais qui n'est pas utilisé en pratique courante.

En résumé, la mise en évidence chez un sujet infecté par le virus de l'hépatite B de l'antigène HBe et, mieux, de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum témoigne de la multiplication virale ; au

contraire la mise en évidence de l'anticorps anti-HBe et de l'absence d'ADN viral dans le sérum reflètent l'absence de la multiplication virale : le virus est dans ces cas présent dans le foie mais sans répliation. De nombreuses études ont montré que le risque de développer une hépatite chronique active et une cirrhose est lié à la persistance de la multiplication virale.

L'importance de cette notion d'activité et de persistance de la multiplication virale est aussi capitale pour les virus des hépatites C et delta pour des raisons évolutives et thérapeutiques. Les marqueurs de multiplication virale delta sont la présence dans le sérum de l'IgM antiHD et de la virémie delta d'une part et de l'antigène delta dans le foie. Ils témoignent d'une multiplication virale active associée à une hépatopathie justifiant une prise en charge thérapeutique.

Le développement récent des techniques d'amplification enzymatique pour détecter le VHC autorise un parallélisme avec ce qui vient d'être exposé pour le VHB. La mise en évidence du VHC dans le sérum témoigne d'une multiplication virale active, habituellement associée à une hépatopathie active : les techniques de biologie moléculaire ou d'immunomarquage permettent d'objectiver la présence du VHC dans le foie. En cas de maladie inactive, notamment après un traitement antiviral efficace, le VHC disparaît du sérum et du foie.

Symptomatologie des hépatites virales chroniques

Les hépatites virales chroniques sont le plus souvent asymptomatiques et donc de découverte fortuite (don du sang, bilan systématique, médecine du travail). L'asthénie, souvent fluctuante, en est le signe principal et n'est corrélée ni à l'importance de l'hypertransaminasémie, ni à celle de l'atteinte histologique. La distinction classique entre hépatite chronique persistante et active nous apparaît aussi artificielle sur le plan clinique ou biologique que sur le plan histologique. Nous l'avons cependant maintenue pour des raisons didactiques.

Forme "persistante"

Parfois la maladie est tout à fait latente et n'est découverte qu'à l'occasion de la constatation d'une discrète anomalie des tests hépatiques lors d'un examen systématique ou de la découverte de l'antigène HBs ou des anticorps VHC lors d'un don du sang. Parfois la maladie se manifeste par une fatigue discrète, une anorexie modérée ou quelques douleurs de l'hypochondre droit.

L'examen clinique ne révèle généralement aucune anomalie. Parfois cependant le foie est modérément augmenté de volume et sensible à la palpation. Il n'y a ni ictère, ni angiome stellaire, ni splénomégalie.

Les tests d'exploration fonctionnelle hépatique sont généralement normaux sauf, souvent, une élévation modérée des transaminases, inférieure à 50 ou 100 unités internationales, et parfois une augmentation discrète des immunoglobulines (surtout IgG).

Le diagnostic de certitude repose sur la ponction biopsie hépatique et les marqueurs viraux.

L'évolution spontanée de la maladie est traditionnellement favorable. Généralement, les lésions histologiques persistent indéfiniment, sans s'aggraver. Toutefois, dans certains cas, un passage vers une hépatite chronique active et le développement d'une cirrhose ont été observés. Ce risque inchiffrable pourrait justifier une prise en charge thérapeutique comparable pour les hépatites chroniques persistantes ou actives.

Forme "active"

Les premières manifestations de l'hépatite chronique active peuvent être l'asthénie, des douleurs de l'hypochondre droit, une poussée ictérique ou

des manifestations systémiques qui seront décrites plus loin.

A l'examen, le foie est augmenté de volume ; sa consistance est ferme ; il est parfois douloureux à la palpation. Il peut exister une splénomégalie ou des angiomes stellaires.

La bilirubine est plus ou moins élevée. les phosphatases sont normales ou modérément élevées. Les transaminases sont en général modérément élevées entre 100 et 300 UI ; dans quelques cas elles peuvent atteindre des taux élevés, supérieurs à 500 unités. Les gammaglobulines sont élevées ; il existe une augmentation polyclonale des trois principales classes d'immunoglobulines, mais en général, l'augmentation des IgG est relativement plus importante que celle des IgA et des IgM ; chez certains malades, à l'augmentation polyclonale, s'ajoute l'augmentation monoclonale d'une immunoglobuline, généralement une IgG. Le diagnostic de certitude repose sur la ponction-biopsie hépatique et les marqueurs viraux.

Ces manifestations purement hépatiques de l'hépatite chronique active peuvent être précédées ou accompagnées de manifestations systémiques. Les plus fréquentes sont des éruptions cutanées de morphologie variée, des poussées thermiques, des arthralgies et le syndrome de Sjögren. On peut également rencontrer des pleurésies, des infiltrats pulmonaires, une fibrose pulmonaire, diverses atteintes rénales (en particulier, glomérulopathie et acidose tubulaire rénale), des anémies hémolytiques par auto-anticorps, une thyroïdite, une colite ulcéreuse, et des polynévrites. Ces manifestations systémiques relativement fréquentes en cas d'hépatite chronique autoimmune, sont très rares en cas d'hépatite chronique active due au virus B, au cours de laquelle on n'observe guère que des arthralgies et des glomérulopathies. A l'inverse, les cryoglobulinémies mixtes sont fréquemment (85%) associées aux infections par le VHC comme le syndrome sec et à un moindre degré les glomérulopathies.

L'évolution de l'hépatite chronique active varie considérablement d'un malade à l'autre. L'aggravation se fait soit progressivement, soit par poussées. L'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire peut entraîner une encéphalopathie et finalement la mort. Il peut se constituer progressivement une cirrhose : une hypertension portale peu alors se développer et entraîner des hémorragies digestives ; la cirrhose peut se compliquer de carcinome hépatocellulaire : cette éventualité n'est pas rare en cas d'hépatite chronique active due au virus B ou C.

Forme asymptomatique

Ce sont sans doute les plus fréquentes. Dans un certain nombre de cas, il existe des lésions plus ou moins intenses d'hépatite chronique active, sans aucun signe fonctionnel, en particulier sans asthénie et avec peu d'anomalies biochimiques, en particulier sans élévation marquée des transaminases. Ces formes asymptomatiques sont découvertes soit à l'occasion d'un examen biologique systématique qui révèle une élévation modérée des transaminases, soit chez un porteur apparemment sain chez qui l'antigène HBs ou les anticorps antiVHC peuvent être détectés à l'occasion d'un don du sang. Il semble que ces formes asymptomatiques puissent, en l'absence de tout traitement, être longtemps bien tolérées.

Forme cholestatique

Très rarement, l'hépatite chronique active entraîne une cholestase marquée, avec ictère plus ou moins intense, prurit et augmentation des phosphatases alcalines. Tantôt la cholestase est permanente, dominant le tableau clinique, qui ressemble alors d'assez près à celui d'une cirrhose biliaire primitive. Tantôt la cholestase survient par périodes, accompagnant les poussées évolutives de l'hépatite chronique active. Ces formes rares posent le difficile problème des hépatites chroniques auto-immunes, éventuellement viro-induites (notamment par le VHC) et des formes frontière entre hépatites chroniques virales, auto-immunes et cirrhoses biliaires primitives, exceptionnellement associées.

En résumé, le diagnostic d'hépatite chronique virale repose sur l'association d'une hypertransaminasémie (parfois trompeusement fluctuante, particulièrement avec le VHC), d'un marqueur d'infection virale active et de signes histologiques d'activité.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic des hépatites virales chroniques posent en règle peu de problème : la biopsie hépatique montre une hépatite chronique histologique et la recherche systématique et répétée des marqueurs viraux permet habituellement d'affirmer l'étiologie virale de l'hépatite. Les difficultés apparaissent lorsque les marqueurs viraux sont absents ou leur expression atypique. En attendant les résultats plus sensibles et spécifiques de la virémie, certains diagnostics seront discutés. L'interrogatoire minutieux du patient et de son entourage permet d'optimiser la démarche diagnostique.

Hépatites chroniques médicamenteuses

Une liste indicative des médicaments susceptibles d'induire l'apparition d'hépatite chronique est donnée ici (tableau IV).

Tableau VI : Médicaments ayant été accusés d'être à l'origine d'hépatites chroniques actives.

Dénomination communes internationales	Noms des principales spécialités en vente en France
Acide acétylsalicylique*	Aspirine
Acide tiénilique	Diffurex
Alpha-méthyl dopa	Aldomet
Amiodarone**	Cordarone
Chlorpromazine	Largactil (?)
Clométacine	Dupéran
Isoniazide*	Rimifon
Nitrofurantoïne	Furadoïne
Oxyphénisatine***	
Papavérine	
Paracétamol*	Doliprane
Perhexiline****	Pexid

* Cas bien documentés mais extrêmement rares et seulement après doses très fortes et prolongées.

** Histologie particulière avec inclusions cytoplasmiques type phospholipidose et corps de Mallory possibles.

*** Produit retiré du commerce vers 1980.

**** L'histologie peut être strictement celle d'une hépatite alcoolique.

(?) : spécialité dont la responsabilité n'a pas été établie avec certitude.

Hépatites autoimmunes

Il s'agit d'hépatite chronique active survenant surtout chez des femmes et associée à des "marqueurs" d'autoimmunité : incidence élevée d'autoanticorps, association à des maladies autoimmunes, fréquence élevée des antigènes d'histo-compatibilité HLA B8 et DRW3 qui sont des marqueurs génétiques fréquemment associés à une maladie autoimmune.

Plusieurs autoanticorps ont été identifiés :

- *Anticorps anti muscle lisse* qui sont les plus couramment utilisés pour le diagnostic d'hépatite auto-immune de type I, habituellement associés à des facteurs anti-nucléaires.

- *Anticorps anti "LKM"* dirigés contre les microsomes d'hépatocytes et de rein (LKM : Liver Kidney Microsomes) de type 1, définissant les hépatites auto-immunes de type II. Elles se rencontrent chez l'enfant (bonne réponse thérapeutique à la corticothérapie) ou chez l'adulte, chez qui d'intéressantes et intrigantes intrications avec l'infection par le VHC et l'inefficacité de la corticothérapie posent le problème, d'une part d'une hépatopathie auto-immune viro-induite, et d'autre part de l'utilisation paradoxale de l'interféron- α comme arme thérapeutique.

Les anti-LKM1 doivent être distingués des anti LKM2 (associés à une hépatite médicamenteuse déclenchée par l'acide tiénilique) et des anti LKM3 associés à une hépatite delta.

- *Anticorps antiantigène soluble hépatique* définissant les hépatites autoimmunes de type III.

Autres hépatopathies chroniques

Une hépatite chronique active doit être distinguée d'une hépatite virale quand la maladie est révélée par une élévation des transaminases liée à une poussée évolutive de la maladie (réactivation ou séroconversion HBe/anti HBe pour le VHB), ou surinfection par le virus delta).

Dans certains cas d'hépatite chronique active la présence d'une cholestase importante fait discuter une maladie des voies biliaires (cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante).

Une maladie de Wilson (maladie héréditaire avec surcharge en cuivre et symptomatologie hépatique et neurologique) doit être systématiquement recherchée devant un tableau d'hépatite chronique sans signe d'infection virale, la D- Pénicillamine permettant d'arrêter l'évolution de la maladie.

De même une hémochromatose doit être cherchée par principe devant une hépatite chronique sans étiologie apparente.

Références

1. ALLAIN JP, DAILEY SH, LAURIAN Y, et al. Evidence for persistent hepatitis C virus (HCV) infection in hemophiliacs. *J Clin Invest* 1991;88:1672-9.
2. BONINO F, ROSINA F, RIZETTO M, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers serum HBV DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986; 90:1268-73.
3. BRECHOT C, POL S, BERTHELOT P. Les hépatites chroniques Non-A, Non-B. Monographie Schering 1992.
4. BRECHOT C, DEGOS F, LUGASSY C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270-6.
5. BUDKOWSKA A, DUBREUIL P, POYNARD T, et al. Anti-Pre-S responses and viral clearance in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1992;15:26-31.
6. CASTILLO I, BARTOLOME J, MADEJON A, et al. Hepatitis Delta Virus RNA Detection in Chronic HBsAg Carriers with and without HIV Infection. *Digestion* 1991;48:149-56.
7. CHU CM, KARAYIANNIS P, FOWLER MJF, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan : studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985;5:431-4.
8. CHU CM, SHYU WC, KUO RW, LIAW YF. HLA class I antigen display on hepatocyte membrane in chronic hepatitis B virus infection : its role in the pathogenesis of chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1988;8:712-7.
9. FARCI P, ALTER HJ, WONG D, et al. A long term study of hepatitis C virus replication in Non-A, Non-B hepatitis. *New Engl J Med* 1991;325:98-104.
10. FATTOVITCH G, BROLLO L, ALBERTI A, et al. Chronic persistent hepatitis type B can be progressive disease when associated with sustained virus replication. *J Hepatology* 1990;11:29-33.
11. KANEL GC, GOVINDARAJAN S, PETERS RL. Chronic delta infection and liver biopsy changes in chronic active hepatitis B. *Annals of Internal Medicine* 1984;101:51-4.
12. KROGSGAARD K, WANTZIN P, ALDERSHVILE J, et al. Hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-positive blood donors : relation to the hepatitis B e system and outcome in recipients. *J Infect Dis* 1986;153:298-303.
13. KUHN M, MCNAMARA A, MASON A, et al. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992;103:1649-56.
14. HADZIYANNIS SJ, LIEBERMAN HM, KARVOUNTZIS GG, SHAFRITZ DA. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and Hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983;5:656-662.

15. HOMBERG JC, ABUAF N, BERARD O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type I : a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333-9.
16. HOFFNAGLE JH, SHAFRITZ DA, POPPER H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" carrier state. *Hepatology* 1987;7:758-63.
17. HOPF U, MOLLER B, KUTHER D, et al. Long-term follow-up of post transfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 1990;10:69-76.
18. IKEDA T, LEVER AML, THOMAS HC. Evidence for a deficiency of IFN production in patients with chronic HBV infection acquired in adult life. *Hepatology* 1986;6:962-5.
19. MADEJON A, CASTILLO I, BARTOLOME J, et al. Detection of HDV-RNA by PCR in serum of patients with chronic HDV infection. *J Hepatol* 1990;11:381-4.
20. MADDREY WC. Subdivisions of idiopathic autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1372-5.
21. MANNS M. Autoantibodies and antigens in liver diseases – updated. *J Hepatol* 1989;9:272-80.
22. MAYNARD JE. Hepatitis B : global importance and need for control. *Vaccine*, 1990;8(S):18-20.
23. MONDELLI M, VERGANI GM, ALBERTI A, et al. Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection : evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *J Immunol* 1982;129:2773-8.
24. POPPER H, SHAFRITZ DA, HOFFNAGLE JH. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1987;7:764-72.
25. PORCHON C, KREMSDORF D, POL S, et al. Serum hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in Non-A, Non-B post-transfusional and sporadic chronic hepatitis. *J Hepatology* 1992;16:184-9.
26. WEINER A, KUO G, BRADLEY DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1990;335:1-3.

Cirrhoses

La cirrhose constitue l'évolution néfaste d'environ 20% des hépatites chroniques virales.

Entité anatomique, souvent latente et asymptomatique, elle est parfois compliquée, et ces complications (hypertension portale, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire), précipitées par la persistance d'une multiplication virale, sont souvent alors des signes révélateurs.

Définition et anatomie pathologique

La cirrhose du foie est définie par l'association de trois lésions : des lésions hépatocytaires, l'existence d'une fibrose et la présence de nodules de régénération.

Cette dernière lésion est la plus souvent caractéristique : en effet, les nodules de régénération ne peuvent se développer que s'il y a lésion des hépatocytes (la régénération hépatique étant déclenchée par la suppression d'un certain nombre d'hépatocytes) et que s'il y a fibrose (l'altération du squelette réticulinique empêche la régénération d'aboutir à la reconstitution de lobules normaux et entraîne la formation d'amas d'hépatocytes). Les nodules de régénération vont se superposer à l'architecture normale du foie et entraîner ainsi une disparition de la structure normale de l'organe.

Suivant la taille des nodules, on distingue des cirrhoses micro et macronodulaires. Les micronodules ont par définition un diamètre égal ou inférieur à 1 mm ; ils sont formés d'amas d'hépatocytes, parfois disposés en travées irrégulières de plusieurs cellules d'épaisseur ; ces amas d'hépatocytes ont perdu les connexions vasculaires et biliaires normales du lobule hépatique ; en particulier, on ne retrouve pas en leur centre de veine centro-lobulaire. Les macronodules ont un diamètre supérieur à 1 cm ; parfois, comme les micronodules, ils sont formés d'amas d'hépatocytes ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales ; parfois, surtout lorsqu'ils sont volumineux, on peut encore y trouver quelques espaces portes et quelques veines centro-lobulaires ; cela

explique qu'une biopsie faite en plein centre d'un macronodule peut retirer un fragment hépatique dont l'apparence sera normale.

La fibrose hépatique est plus ou moins importante, mais constante, et tend, souvent mais pas constamment, à former de larges bandes.

Les lésions des hépatocytes sont d'importance très variable. Des lésions de nécrose intéressant des hépatocytes isolés, principalement au voisinage des espaces portes, sont assez fréquentes. En fait, en cas de persistance de l'activité de la maladie virale, des lésions d'hépatite chronique active se superposent aux lésions de cirrhose.

Signes cliniques

L'histoire de la cirrhose peut être divisée en deux périodes : non compliquée et compliquée. Au cours de la période non compliquée, la cirrhose est découverte fortuitement ou à l'occasion d'un examen systématique ou dans le suivi d'une hépatite chronique active. Les signes cliniques et le pronostic de la cirrhose dépendent en fait de l'expression de l'hypertension portale, de l'expression de l'insuffisance hépatocellulaire et de la persistance d'une multiplication virale active.

Examen clinique

Il recherche par l'interrogatoire une asthénie, un amaigrissement, les facteurs de risque viraux (qui ne sont présents que chez la moitié des patients), les antécédents familiaux (notamment d'infection par des virus hépatotropes), une prise médicamenteuse ou une exposition à des toxiques ; précise les caractères du foie ; recherche les signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale, souvent absents à ce stade.

Palpation du foie

Le volume de l'organe est tantôt normal, tantôt augmenté, tantôt diminué ; sa face antérieure est de consistance dure, généralement régulière (dans la majorité des cas, les nodules sont trop petits pour pouvoir être perceptibles par la palpation) ; le bord inférieur du foie est régulier, dur, et surtout tranchant ; ce dernier caractère représente un argument très important en faveur du diagnostic ; cependant il est quelquefois difficile d'apprécier l'état du bord inférieur, à cause de l'épaisseur de la paroi, de l'existence d'une ascite ou de l'atrophie hépatique (le bord inférieur ne pouvant être accessible à la palpation).

Signes d'insuffisance hépatocellulaire

Ils sont dominés par l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, la rétention hydrosodée et les manifestations cutanées.

L'angiome stellaire est un petit anévrisme artériolaire d'où irradient de petits vaisseaux qui forment une couronne autour du point central. En comprimant celui-ci, on peut effacer cette couronne et ne laisser persister que l'anévrisme dont on sentira parfois les battements systoliques ; lorsqu'on relâchera la pression, l'angiome se réinjectera du centre vers la périphérie ce qui est très caractéristique. Les angiomes stellaires siègent principalement sur le visage, les membres supérieurs et le thorax. L'érythrose palmaire est une confluence d'angiomes qui donne une teinte rosée à la paume de la main. Les angiomes stellaires sont inconstants et peu nombreux en cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë ; ils sont fréquents, et souvent nombreux, en cas de cirrhose. En dehors de l'insuffisance hépatique, les angiomes stellaires peuvent s'observer chez l'adolescent et l'adulte jeune normal, au cours de la grossesse et chez les sujets soumis à un traitement par les oestrogènes. Ils ne doivent pas être confondus avec "les taches rubis", les varicosités ou les télangectasies qui n'ont absolument pas la même valeur diagnostique, ni avec un purpura.

Un hippocratisme digital est d'observation fréquente au cours de l'insuffisance hépatocellulaire des cirrhoses. Une autre modification unguéale, les ongles blancs, est également fréquente chez les cirrhotiques ; elle n'a reçu aucune explication. L'insuffisance hépatocellulaire chronique détermine assez souvent chez l'homme une finesse du tégument, une diminution de la pilosité et parfois même une gynécomastie que l'on attribue à un déficit gonadique (féminisation chez l'homme, masculinisation chez la femme). Chez la femme, l'aménorrhée est fréquente ; la stérilité est habituelle sans être constante.

Autres signes

– *Les anomalies hématologiques* : au cours de la cirrhose, une anémie modérée est fréquente ; elle est due en partie à une hémolyse, en partie à une diminution de la production médullaire, en partie à une séquestration dans la rate (hypersplénisme), liée à l'hypertension portale.

– *Les désordres circulatoires* : chez les cirrhotiques, on observe habituellement une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques. Ces désordres circulatoires se traduisent cliniquement par une chaleur des extrémités et une diminution

modérée de la pression artérielle avec élargissement de la différentielle. Il existe souvent, chez les cirrhotiques une désaturation oxygénée du sang artériel, quelquefois suffisamment intense pour entraîner une cyanose. Cette anomalie est principalement en rapport avec des shunts artério-veineux pulmonaires liés à l'hypertension portale.

– *Les infections bactériennes* : on observe parfois au cours des cirrhoses une fièvre modérée, insensible aux antibiotiques, et qui ne paraît pas de nature infectieuse. Toutefois, chez certains malades atteints de cirrhose, on peut voir survenir des septicémies, généralement à bacilles Gram négatif. Ces septicémies, souvent, s'associent à une infection du liquide d'ascite ; leur pronostic est des plus médiocres.

– *La sensibilité aux médicaments* : de nombreuses drogues étant métabolisées dans le foie, l'insuffisance hépatocellulaire a pour conséquence une sensibilité particulière à ces médicaments qui ne devront donc être employés qu'avec la plus grande prudence chez ces malades. C'est le cas notamment des antivitamines K et des neurosédatifs.

Signes d'hypertension portale

Ils sont souvent cliniquement latents. La principale complication est représentée par des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes.

Circulation collatérale abdominale

Elle siège principalement entre l'ombilic et l'appendice xiphoïde ; elle est représentée par deux ou plusieurs veines, plus ou moins dilatées, dont le courant sanguin est ascendant. En cas de syndrome de Cruveilhier-Baumgarten, il se constitue des dilatations veineuses péri-ombilicales réalisant au maximum ce que l'on désigne sous le nom imagé de "tête de méduse". Sur ces veines dilatées on peut percevoir, spontanément ou en exerçant une pression convenable, un frémissement et/ou un souffle continu.

Splénomégalie

La rate augmente progressivement de volume, son bord inférieur est ferme. C'est un signe très important d'hypertension portale. Des anomalies hématologiques y sont associées, principalement la pancytopénie portant sur les globules blancs et surtout les plaquettes, par "hypersplénisme".

Développement des veines hémorroïdales (hémorroïdes)

La banalité de ce symptôme ne lui laisse aucune valeur diagnostique. Bien plus important est le développement de varices œsophagiennes et/ou cardiotubérositaires (voir complications) : c'est de loin le meilleur signe en pratique pour témoigner d'une hypertension portale, ce qui explique que la fibroscopie digestive haute sera quasi-systématique. De plus, la fibroscopie permettra de dépister avec une fréquence non négligeable chez le cirrhotique la présence d'une gastropathie d'hypertension portale, d'une gastrite congestive ou érosive et même d'ulcères latents, un syndrome de Mallory-Weiss, autant de lésions qu'il conviendra de traiter efficacement.

Examens de laboratoires

Même quand le diagnostic clinique est évident, il est raisonnable de le confirmer par des tests d'exploration fonctionnelle hépatique. Les anomalies les plus précoces sont l'augmentation fréquente de l'activité sérique de la gammaGT, souvent modérée et l'augmentation polyclonale des immunoglobulines, prédominant sur les IgG.

Dans quelques cas de cirrhoses, à la phase non compliquée, les modifications des immunoglobulines manquent totalement ; dans quelques très rares cas, l'augmentation des immunoglobulines au lieu d'être polyclonale intéresse plus particulièrement une seule d'entre elles et peut réaliser ainsi un aspect pseudomyélomateux.

Les autres anomalies biochimiques sont l'hypertransaminasémie dans les cirrhoses actives, un taux de Quick (et de facteur V) généralement diminué, les phosphatases alcalines normales ou légèrement augmentées, et l'albumine normale ou diminuée. Evidemment, en cas d'ictère, élévation de la bilirubine, conjuguée surtout mais souvent avec une proportion non négligeable de bilirubine non conjuguée. L' α -foetoprotéine sera en principe normale. Cependant, des élévations modérées (<100 ng/ml) peuvent être observées au cours des maladies virales actives.

Les examens mettent aussi souvent en évidence des anomalies hématologiques. Même en l'absence d'hémorragie digestive, il existe souvent une anémie modérée, autour de 3 500 000 hématies par millimètre cube ; généralement cette anémie est modérément macrocytaire ; il existe parfois des déformations des hématies dont la surface présente de nombreux spicules. Du fait de l'hypersplénisme, il existe assez souvent

une neutropénie et une thrombopénie ; ces anomalies sont généralement modérées et n'entraînent habituellement aucune manifestation clinique ; dans quelques cas, elles sont suffisamment marquées pour faire envisager, surtout lorsque la rate est volumineuse et que les signes d'atteinte hépatique sont discrets ou absents, un diagnostic d'hémopathie.

La vitesse de sédimentation est très variable ; parfois normale, souvent modérément augmentée, parfois très élevée.

Rappelons que ces anomalies n'ont qu'une valeur indicative et que dans près de 10% des cirrhoses (usuellement inactives), les valeurs biologiques peuvent être strictement normales.

Examens morphologiques

En pratique, les deux examens morphologiques les plus performants sont l'échographie et la biopsie.

Echographie du foie et des voies biliaires

Elle permet de préciser :

- . la taille du foie ;
- . les caractéristiques échographiques du parenchyme hépatique (surcharge, homogénéité, signes de fibrose) ;
- . l'existence de signes d'hypertension portale : élargissement des veines splénique et porte, existence de voies de suppléance (anastomoses spléno-rénales ou coronaires stomachiques), en particulier la veine ombilicale ;
- . la perméabilité des axes vasculaires ;
- . la splénomégalie dont l'échostructure est homogène ;
- . l'ascite qui peut être évidente ou sans traduction clinique ;
- . s'il existe un ictère, qu'il n'est pas dû à un obstacle sur les voies biliaires.

Si l'échographie est d'excellente qualité, elle rendra en principe inutiles, sauf recherche de complication particulière, tomодensitométrie (cf. plus loin) et IRM.

Le développement du Doppler-pulsé, associé à l'échographie, permet d'aborder l'hémodynamique hépatique de façon non-invasive et accroît les possibilités du diagnostic échographique.

Ponction biopsie hépatique

La ponction-biopsie du foie est seule à permettre de poser le diagnostic de cirrhose avec certitude. Le fragment retiré est très souvent morcelé : ce simple aspect macroscopique est évocateur. L'examen histologique permet de découvrir les lésions précédemment décrites. Cependant, le diagnostic histologique peut se heurter à certaines difficultés : il arrive que le fragment retiré soit de trop petite taille pour permettre le diagnostic ; en cas de cirrhose macronodulaire, le fragment retiré peut être apparemment normal.

Artériographie

L'artériographie coeliaque n'est pas un examen systématique en cas de cirrhose. Elle est effectuée soit parce qu'on s'est orienté vers un diagnostic autre que celui de cirrhose, soit comme examen pré-opératoire chez un malade pour lequel on envisage une anastomose porto-cave, soit enfin parce qu'on suspecte un carcinome hépatocellulaire. Au temps artériel de l'artériographie hépatique, on constate que les artères sont particulièrement sinueuses, surtout en cas de cirrhose atrophique ; très rarement, il existe une hypervascularisation d'un ou de plusieurs nodules de régénération. Au temps parenchymateux ; on pourra également apprécier le volume de l'organe ; l'opacification est parfois homogène, parfois hétérogène. En cas de splénomégalie, l'artère splénique est généralement augmentée de volume. La portographie, que l'on obtient après artériographie coeliaque ou mésentérique supérieure, permet de constater d'importantes anomalies. Il existe des anastomoses porto-caves. En général, la veine porte est opacifiée, indiquant que le bloc est intrahépatique.

Examen tomodensitométrique et IRM hépatique

Ils n'apportent pas, en cas de cirrhose non compliquée, de renseignements plus informatifs que ceux fournis par l'échotomographie et éventuellement l'artériographie. Ils auront au contraire un fort intérêt si on craint l'existence d'une tumeur surajoutée, cas où l'"angioscan" peut se révéler à la fois plus performant et moins invasif que l'artériographie.

Complications des cirrhoses

Elles rendent compte de la gravité de la cirrhose.

Hypertension portale

On désigne sous le nom d'hypertension portale, l'ensemble des manifestations pathologiques liées à une élévation de la pression portale à plus d'environ 15 mm de mercure, ou mieux, à une élévation du gradient porto-cave au-dessus de 5 mm de mercure. En effet, ce qui détermine le développement d'une circulation collatérale portocave, ce n'est pas l'élévation absolue de la pression portale, mais l'existence d'une différence anormale de pression entre le territoire porte et le territoire cave.

Symptomatologie

Splénomégalie

L'augmentation de la pression portale entraîne une distension de la rate ; cette splénomégalie entraîne une destruction accrue ou une séquestration à l'intérieur de l'organe des plaquettes, des polynucléaires et des hématies. Ces anomalies hématologiques sont groupées sous le nom d'hypersplénisme.

Anastomoses porto-caves

Leur développement est dû à l'augmentation de la pression du territoire porte par rapport à celle du territoire cave. Elles seront à l'origine d'une circulation collatérale superficielle et/ou profonde. La première est faite de dilatations veineuses visibles sur la paroi abdominale à l'inspection, et dont les plus évocatrices sont péri- et sus-ombilicales. La circulation collatérale profonde qui a le plus de conséquences pratiques (par son intérêt diagnostique et son risque de rupture) est celle, de type supérieur, qui se fait vers les veines azygos et cave supérieure par l'intermédiaire de la veine coronaire stomachique ou de la veine cardio-tubérositaire. C'est cette circulation qui est à l'origine des varices œsophagiennes.

Varices œsophagogastriques et hémorragie digestive

Les varices œsophagiennes n'entraînent aucun signe d'obstruction. On peut les mettre en évidence par la fibroscopie œsophagienne et gastrique : tuméfactions bleutées facilement dépressibles, siégeant au tiers inférieur

de l'oesophage. On peut également, mais de façon beaucoup moins sensible, les mettre en évidence par la radiographie de l'œsophage : images lacunaires bien arrondies, mesurant 5 à 10 mm, plus ou moins nombreuses, siégeant principalement dans le tiers inférieur.

Les varices cardio-tubérositaires n'entraînent elles aussi aucun trouble fonctionnel. Parfois il se développe une volumineuse varice qui détermine une image, radiologique ou même fibroscopique, qui peut être confondue avec celle d'une tumeur; les varices cardiotubérositaires sont presque toujours associées aux varices œsophagiennes.

La rupture de ces varices est à l'origine d'hémorragies digestives. Le plus souvent, il s'agit d'une hématomèse suivie d'un méléna ; plus rarement il s'agit d'un méléna isolé. Ces hémorragies sont généralement abondantes, parfois même au point de menacer la vie du malade. Elles ont tendance à récidiver, mais la fréquence de ces récurrences est imprévisible : un malade peut faire plusieurs hémorragies à quelques jours d'intervalle, et ne plus saigner pendant plusieurs mois ou même plusieurs années.

Autres varices

On a signalé d'autres localisations de varices : duodénales, coliques, rectales (hémorroïdes), péritonéales. Ces localisations sont beaucoup plus rares, et en tout cas, ne donnent lieu qu'exceptionnellement à des complications sérieuses : hémorragies digestives ou hémopéritoine. Très rarement, sur les radiographies du thorax, on découvre une image arrondie, pseudotumorale, siégeant sur le bord droit de la partie moyenne du médiastin, qui correspond à une dilatation de la crosse de la veine azygos (du fait de la circulation collatérale portocave, dont une grande partie est drainée par la veine azygos, le débit sanguin et la pression dans ce vaisseau peuvent être augmentés considérablement). Les hémorroïdes sont assez fréquentes en cas d'hypertension portale. Mais la banalité des hémorroïdes en fait bien sûr un signe qui n'a pas la moindre valeur diagnostique.

Gastropathie d'hypertension portale

Elle a la même signification physiopathogénique et les mêmes risques hémorragiques que les varices œso-gastriques. Donnant un aspect "en mosaïque" pathognomonique à la muqueuse fundique, elle correspond à une dilatation des veines sous-muqueuses gastriques, sans anomalie muqueuse histologique détectable.

Ascite

L'ascite n'apparaît guère que lorsqu'il existe à la fois hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire. Cette dernière en effet entraîne une rétention hydro-sodée expliquée en partie par un hyperaldostérisme dont le mécanisme de survenue est inconnu ; de plus, l'insuffisance hépatocellulaire est souvent cause d'hypoalbuminémie qui, par baisse du pouvoir oncotique, contribue à la constitution de l'ascite (et d'œdèmes).

En fonction des considérations ci-dessus, on peut retenir que :

- l'hypertension portale seule est généralement insuffisante pour créer l'ascite ; celle-ci de fait est très rare, et restera modérée, en cas d'obstruction portale coexistant avec un foie sain ;

- la rétention hydrosaline de l'insuffisance hépatocellulaire devrait, comme celle de l'insuffisance cardiaque, provoquer une anasarque et jamais une ascite isolée ; c'est l'existence de l'hypertension portale qui explique la localisation préférentielle de l'épanchement à la cavité péritonéale.

Symptomatologie

L'ascite s'installe rapidement ou progressivement. Souvent, elle est précédée d'un météorisme abdominal. Quand son volume est inférieur à un ou deux litres, l'ascite ne peut pas être cliniquement décelée et ne le sera que par l'échographie et/ou une ponction exploratrice. Toutefois, chez certains sujets, elle peut déjà entraîner la distension d'une hernie crurale, inguinale ou ombilicale, antérieurement connue ou méconnue. Dans certains cas l'installation de l'ascite s'accompagne de quelques douleurs abdominales, en particulier si l'ascite est infectée. Du fait du météorisme, une confusion avec une occlusion intestinale est possible ; du fait de la distension d'une hernie, une association ou une confusion avec un étranglement herniaire est également possible ; dans ces deux cas, il arrive qu'une intervention chirurgicale soit faite inutilement.

Quand l'ascite devient plus abondante, avant même qu'elle entraîne une distention évidente de l'abdomen, on constate une matité des flancs encadrant la sonorité de la région ombilicale. Si le malade est placé en décubitus latéral, la matité s'exagère dans le flanc où le liquide s'accumule et diminue ou disparaît dans l'autre.

Quand l'ascite est plus abondante encore, la distention de l'abdomen devient alors évidente. L'ombilic est souvent éversé. Les muscles grands-droits de l'abdomen sont plus ou moins écartés. La matité devient très

franche et très étendue ; elle peut même faire disparaître la sonorité de la région ombilicale. Elle peut nécessiter alors une ponction évacuatrice d'urgence.

Quand l'ascite est volumineuse, il est généralement impossible de palper le foie et la rate. Si l'abdomen n'est pas trop tendu, et s'il existe une splénomégalie ou une hépatomégalie, on peut observer le signe du glaçon : la dépression brusque de la paroi refoule l'organe qui donne ensuite un choc en retour (à la manière d'un glaçon qu'on enfonce dans l'eau et qui remonte à la surface). L'ascite s'accompagne parfois d'un œdème de la paroi abdominale, dans lequel les veines de la circulation collatérale forment de petites rigoles bien perçues par la palpation.

Elle s'associe parfois à un épanchement pleural, gauche, ou plus souvent droit ; il est dû à l'existence de communication entre les cavités pleurale et péritonéale à travers le diaphragme. Un œdème des membres inférieurs est d'observation assez fréquente, surtout lorsque l'ascite est volumineuse : il est dû, en partie à la rétention hydrosaline, en partie à la compression de la veine cave inférieure par l'ascite.

Quand l'épanchement liquidien est abondant, l'inconfort du sujet est souvent très grand. L'anorexie est habituelle. Du fait de la compression du diaphragme, ou d'un épanchement pleural associé, une dyspnée peut se développer et là encore une évacuation d'urgence devra être envisagée.

Pendant que l'ascite se constitue, bien évidemment le poids du sujet augmente. Parallèlement, la diurèse diminue. Chez les sujets régulièrement surveillés, les variations du poids et de la diurèse permettent de détecter la constitution d'une ascite avant même l'apparition de signes locaux.

La ponction d'une ascite "banale" permet de retirer un liquide transparent, un peu jaune, contenant 5 à 15 g/l de protéines, et 20 à 200 cellules/mm³, principalement des cellules endothéliales ; ce liquide est stérile. Chez certains malades n'ayant pourtant qu'une cirrhose banale, il arrive que le liquide soit légèrement rosé, ou qu'il contienne 20 à 40 g/l de protéines, ou qu'il soit légèrement lactescent (ascite chiliforme). Mais à priori la coexistence d'hématies et de protéines à plus de 20 g/l environ doit faire craindre un carcinome hépatocellulaire.

L'évolution de l'ascite cirrhotique est variable. Au début, elle régresse le plus souvent, soit spontanément, soit sous l'influence d'un traitement diurétique. Elle se reproduit suivant un rythme variable d'un malade à l'autre. Après plusieurs mois ou années, l'ascite répond souvent de moins en moins au traitement et tend à devenir irréductible.

Infections et autres complications

La rupture de l'ombilic est une complication non exceptionnelle des ascites volumineuses. Elle est due à l'ulcération de la paroi abdominale au niveau de l'ombilic éversé.

L'infection tuberculeuse du liquide d'ascite est une complication aujourd'hui exceptionnelle. Elle justifie cependant la recherche systématique du bacille tuberculeux dans le liquide d'ascite. Généralement la tuberculinisation entraîne une élévation du taux des protéines et des lymphocytes dans le liquide d'ascite ; mais elle peut survenir alors que celui-ci reste bas.

L'infection de l'ascite par des bactéries, en particulier par des bacilles Gram négatif, s'intègre souvent dans une septicémie, dont elle partage le pronostic fâcheux. Elle sera redoutée dès qu'il y aura plus de 75 ou 100 polynucléaires par mm³ d'ascite, même en l'absence de germes évidents et, bien sûr, en cas de douleurs abdominales même discrètes. Le cirrhotique est très exposé aux infections, et tout particulièrement à celle de l'ascite ; le risque majeur de ces infections est alors d'entraîner rapidement une aggravation mortelle de l'insuffisance hépato-cellulaire ou de favoriser un accident hémorragique de l'hypertension portale.

Au début de l'évolution, l'ascite ne s'accompagne généralement pas de désordres hydroélectrolytiques dans le sang. Quand l'ascite persiste ou se reproduit, spontanément ou sous l'action des diurétiques, il apparaît souvent une hyponatrémie. La kaliémie est diminuée ou normale ; mais dans ce dernier cas, il a été montré que chez ces malades le pool du potassium était généralement abaissé.

A un stade plus avancé, il peut se développer spontanément, ou sous l'action des diurétiques, une insuffisance rénale. Celle-ci se traduit par une diminution importante de la diurèse, une élévation de la créatinine et de l'urée sanguines et, moins constamment, une hyperkaliémie. La concentration uréique urinaire est conservée ou même élevée. Cette insuffisance rénale fonctionnelle ou syndrome hépato-rénal, accompagne une insuffisance hépatocellulaire marquée (TP < 50 %), souvent associée à une hyponatrémie ; elle est en rapport avec une diminution importante du débit sanguin rénal : le mécanisme de cette complication est inconnu et complexe, associant l'hyperaldostéronisme secondaire, l'hypovolémie efficace et un déséquilibre intrarénal entre prostaglandines vasodilatatrices et vasoconstrictrices, bradykinines et kallikréines... Le pronostic est généralement sévère en l'absence de transplantation hépatique.

Insuffisance hépatocellulaire

Encéphalopathie hépatique

On désigne sous ce nom l'ensemble des troubles neuropsychiques en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire. Le mécanisme de l'encéphalopathie est très mal connu. Elle semble en partie provoquée par l'accumulation de substances neurotoxiques dans le sang (ammoniac, amines aromatiques, faux neurotransmetteurs...), celle-ci étant due soit à une insuffisance hépatocellulaire proprement dite, soit aux anastomoses portocaves, expliquant l'absence de détoxification de ces substances par le foie.

On distingue trois degrés dans l'intensité de l'encéphalopathie. Le stade I est caractérisé par l'absence de trouble de la conscience et par la présence d'un astérisis. L'astérisis est une interruption brusque et brève de la contraction musculaire dont la mise en évidence nécessite le maintien actif d'une position. C'est en demandant au patient de tendre les bras en avant, les mains en extension et les doigts écartés, que l'astérisis se manifeste avec le plus de netteté. Dans cette position, apparaissent à intervalles irréguliers, des mouvements alternatifs de rapprochement et l'écartement des doigts, de flexion et d'extension des articulations métacarpophalangiennes et du poignet. L'astérisis est très évocateur de l'encéphalopathie hépatique. Mais il peut être observé dans certaines encéphalopathies toxiques et surtout dans diverses encéphalopathies métaboliques (en particulier, en cas d'anoxie, d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale).

Le stade II peut succéder à la phase précédente : il est caractérisé par un syndrome confusionnel. Il n'existe généralement pas de délire. L'astérisis est presque constant.

Le stade III est défini par un coma plus ou moins profond. Il est évidemment impossible de rechercher l'astérisis chez un malade comateux. Il n'existe pas habituellement de signe de localisation mais on peut constater un signe de Babinski bilatéral. L'examen permet souvent de découvrir des troubles du tonus (hypertonie plastique de type extrapyramidal avec une rigidité en "tuyau de plomb" ou un phénomène de la roue dentée) et une hyperventilation alvéolaire. A la phase terminale, il survient souvent des crises convulsives, puis une rigidité de décérébration.

Ces signes cliniques s'accompagnent d'importantes anomalies de l'électro-encéphalogramme. Il s'agit d'anomalies non spécifiques, faites

principalement d'un ralentissement progressif. Dans certains cas, existent un monomorphisme et des ondes triphasiques assez particulières à l'encéphalopathie hépatique. Les potentiels évoqués sont perturbés.

L'évolution et le pronostic de l'encéphalopathie dépend largement de sa cause ou d'un facteur déclenchant qui sera systématiquement recherché avec soins. Au cours des cirrhoses, l'encéphalopathie est parfois provoquée par un traitement diurétique, une infection, l'administration de neurosédatifs, et surtout une hémorragie digestive ; l'encéphalopathie des cirrhoses à une évolution souvent fluctuante ; dans l'immédiat, la plupart des malades sortent de leur coma ; mais le pronostic lointain est fâcheux, les trois-quarts des cirrhotiques ayant fait une encéphalopathie meurent dans l'année qui suit.

Cela est particulièrement vrai lorsqu'aucune cause précise n'a été trouvée et que l'encéphalopathie ne fait que témoigner de l'aggravation progressive de l'insuffisance hépatocellulaire ou d'anastomoses porto-caves spontanées à l'origine d'une encéphalopathie chronique.

Le "foetor" hépatique

Il s'agit d'une odeur douceâtre de l'haleine ; on la perçoit assez bien lorsqu'on entre dans la chambre du malade. Les urines ont souvent la même odeur. Le foetor serait dû à des substances aromatiques d'origine intestinale, normalement détruites par le foie ; en cas d'insuffisance hépatique ou d'anastomose porto-cave, elles passeraient dans la circulation générale et seraient éliminées d'une part par le poumon (ces substances étant volatiles) et d'autre part, par le rein. Le foetor est fréquent chez les malades atteints d'encéphalopathie hépatique ; mais ce signe peut être présent en l'absence de tout signe d'encéphalopathie.

Tentative de pronostic : classifications proposées

Pour tenter de porter avec précision un pronostic, en cas de cirrhose, divers "scores" ont été proposés. Deux au moins, celui de Child et celui de Pugh, souvent mélangés en un seul dit alors de Child-Pugh, se sont révélés très utiles. C'est tout particulièrement vrai lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée, anastomose porto-cave chirurgicale ou transhépatique ou même simple pose d'une valve péritonéo- jugulaire : le pronostic vital dans ces cas est très directement corrélé à la classe indiquée par le score et peu de chirurgiens acceptent d'opérer un patient

de la classe C. La classification de Child est indiquée dans le tableau IV. Celle de Pugh est très voisine mais attribue 1, 2, 3 points à chaque symptôme en fonction de sa gravité et c'est l'addition des points qui est ensuite transformée en classe A, B, ou C (de la moins grave à la plus grave). La transplantation hépatique sera principalement réservée aux cirrhoses sévères (Child C).

Tableau IV : Classification de Child

Classes	A	B	C
Biliburinémie ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 - 50	> 50
Albuminémie (g/l)	> 35	30 - 35	< 30
Ascite	absente	facilement contrôlée	non contrôlée
Encéphalopathie	absente	stade I ou II	stade III
État nutritionnel	excellent	bon	mauvais

Carcinomes hépatocellulaires

Il s'agit de tumeurs développées à partir des hépatocytes. Ils représentent environ 80 à 90 % des cancers primitifs du foie. En France ils sont développés sur une cirrhose pré-existante plus de 9 fois sur 10 (cirrhose d'origine alcoolique, virale (virus B et C), ou secondaire à une hémochromatose génétique). Ils surviennent à 80 % chez l'homme et donc à 20% chez la femme.

Leur incidence en France est faible, mais ils sont très fréquents en Afrique Noire et en Extrême Orient (8ème tumeur mondiale).

Parmi les facteurs jouant très probablement un rôle dans leur survenue : l'infection chronique par les virus des hépatite B et C, la prise prolongée d'androgènes, l'absorption (en Afrique Tropicale) de mycotoxines dans l'alimentation (Aflatoxine). La recherche d'autres facteurs co-carcinogènes est en cours. Ces éléments seront développés dans le chapitre suivant.

Sur le plan anatomopathologique, il peut y avoir une ou plusieurs tumeurs dans le foie ; l'envahissement de la veine porte est fréquent (l'envahissement des veines sus-hépatiques est rare) ; la tumeur est souvent hypervascularisée ; le carcinome hépatocellulaire métastase surtout aux poumons et à l'os.

Circonstances de découverte

En pratique on n'évoque guère la survenue d'un carcinome hépatocellulaire que s'il existe une cirrhose préexistante accompagnée des signes cliniques et biologiques suivants :

Signes cliniques

- Hypochondre droit douloureux ou nodule pierreux douloureux à la palpation du foie.
- Souffle dans l'aire hépatique (tumeur hypervasculaire).
- Existence d'une ascite lorsqu'elle est hyperprotidique et/ou hémorragique (alors souvent riche en lymphocytes ; la cytologie est généralement négative ; le dosage de l'alphafoetoprotéine dans le liquide d'ascite est inutile : il n'a de signification que dans le sérum).
- Altération de l'état général.
- Apparition d'une complication de la cirrhose sans facteur déclenchant (ascite, hémorragie digestive ou ictère).

En fait lorsqu'existent des signes cliniques patents de carcinome hépatocellulaire surajouté à la cirrhose le pronostic reste toujours fatal. Le parti à prendre doit donc être de surveiller *systématiquement* tout cirrhotique à la recherche de signe en faveur d'un cancer surajouté (seul un diagnostic précoce permettant parfois une thérapeutique d'exérèse à visée curatrice) : cette surveillance repose sur le contrôle échographique et de l'alpha-foetoprotéine tous les quatre à six mois de tout patient ayant une cirrhose.

Signes biologiques

- Syndrome inflammatoire sans cause évidente.
- Cholestase non expliquée.

Eléments du diagnostic

Dosage de l'alphafoetoprotéine

Une élévation de l'alphafoetoprotéine dans le sérum supérieure à 500 ng/ml est quasi-pathognomonique mais ne survient que dans environ 50% des cas. Dans 30% des cas des chiffres situés entre 20 et 500 ng/ml sont observés. Dans 20% des cas environ la valeur est normale. Au cours de la surveillance d'un cirrhotique la mise en évidence d'une élévation modérée de l'alphafoetoprotéine doit faire pratiquer des dosages répétés (pour confirmer l'évolution progressive) ainsi qu'une échographie abdominale. Le dosage de la décarboxyprothrombine a été proposé pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire. Sa sensibilité et sa spécificité sont comparables à celles de l'alphafoetoprotéine. Environ 10 % des carcinomes hépatocellulaires à alphafoetoprotéine normale s'accompagne d'une élévation de la décarboxyprothrombine (et 10 % de ceux à décarboxyprothrombine normale, d'une élévation de l'alphafoetoprotéine).

Echographie abdominale

Son interprétation est techniquement difficile car l'échostructure du foie est déjà remaniée par la cirrhose : l'examen cherche un ou plusieurs nodules différenciés au sein d'un parenchyme inhomogène. Le deuxième signe échographique très suspect de carcinome hépatocellulaire surajouté à la cirrhose est l'existence d'une thrombose portale. L'échographie permet enfin une ponction biopsie hépatique dirigée (seul l'examen histologique permettant de faire un diagnostic de certitude).

D'autres examens morphologiques du foie peuvent être utilisés, soit dans le cadre du dépistage d'un carcinome hépatocellulaire surajouté à la cirrhose (généralement pratiqués après une échographie abdominale) soit lors du bilan d'opérabilité : tomодensitométrie abdominale, angioscanner ou artériographie hépatique et mésentérique supérieure.

Autres formes cliniques

Elles sont rares :

- hémopéritoine aigu (par rupture tumorale intrapéritonéale) ;
- métastases patentes ;
- carcinomes hépatocellulaires sur foie non cirrhotique ;
- hématémèse révélatrice liée à la rupture de varices œsophagiennes secondaires à la thrombose portale ;
- syndrome paranéoplasique : hypoglycémie, polyglobulie, hypercalcémie ;
- hémobilie (secondaire à un envahissement tumoral des voies biliaires).

Evolution

Elle est fatale en quelques semaines ou mois (la survie moyenne à partir du diagnostic est actuellement de six mois).

En conclusion, on retiendra que la cirrhose virale est une maladie grave en raison de ses complications qui méritent d'être recherchées car elles peuvent être prévenues par des traitements prophylactiques. Il importe de chercher devant toute complication d'une cirrhose jusqu'alors stable un ou des facteur(s) déclenchant(s) : exacerbation de la maladie virale (réactivation ou séroconversion spontanées ou induites par un traitement, surinfection), carcinome hépatocellulaire, hémorragie digestive, infection, notamment du liquide d'ascite.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de cirrhose virale repose sur l'anamnèse, les marqueurs viraux et la biopsie hépatique. Il est rare qu'avec ces éléments persistent des doutes avec les autres étiologies de cirrhoses, mais des formes "associées" sont possibles.

Cirrhoses alcooliques

La fréquence des cirrhoses alcooliques dans les différents pays dépend évidemment de la fréquence et de l'intensité de l'intoxication éthylique. Il semble bien que le risque de cirrhose commence à apparaître avec une ingestion quotidienne relativement modérée d'alcool, surtout chez la femme ; toutefois, il existe certainement de grandes différences individuelles, et chez certains sujets, malgré une consommation excessive d'alcool, une cirrhose ne se développe pas. En France, on estime que l'alcoolisme est responsable d'environ 70% des cirrhoses, quoique assez nettement moins chez la femme que chez l'homme.

On se souviendra que les alcooliques chroniques sont fréquemment exposés aux virus hépatotropes, pour des raisons encore imprécises : les marqueurs du VHB et du VHC sont observés chez environ 35% et 15% d'entre eux pour des prévalences respectives de 5% et 0,7% dans la population générale. Ces infections virales participent indiscutablement au risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire au cours des cirrhoses alcooliques.

Cirrhoses métaboliques

Hémochromatose

C'est une maladie due à une anomalie congénitale et héréditaire du métabolisme du fer, à transmission autosomale récessive, responsable d'une surcharge en fer des différents organes (foie en particulier) avec réaction scléreuse. Il existe cliniquement une atteinte hépatique, cutanée (mélanodermie), pancréatique (diabète), cardiaque ou endocrinienne (gonadique), plus rarement articulaire (arthropathies). L'augmentation de la sidérémie, de la saturation de la sidérophylline, de la ferritinémie et de la concentration du fer intrahépatique en permettent le diagnostic.

Maladie de Wilson

C'est une affection génétique, de transmission autosomale récessive,

caractérisée par l'accumulation de cuivre dans l'organisme, en particulier le foie et le système nerveux central. Les manifestations sont généralement tout d'abord neurologiques : troubles du tonus musculaire et mouvements involontaires, parfois épisodes psychotiques.

L'atteinte hépatique se traduit parfois par les signes d'une cirrhose ; l'anneau cornéen de Kayser Fleischer est presque constant après 10 ans et pathognomonique de la maladie. D'autres signes sont plus rares : atteinte rénale, arthralgies, pigmentation cutanée, anémie hémolytique.

Le diagnostic doit être envisagé systématiquement devant toute cirrhose découverte chez un sujet de moins de 30 ans qui implique dans les dosages suivants : céruléoplasmine et cuivre sanguin (augmenté), cuprurie (augmentée) et cuivre intrahépatique (augmenté).

Déficit en α 1-antitrypsine (cirrhose et emphysème pulmonaire)

L'association d'une hépatopathie et d'un emphysème pan-lobulaire devront faire évoquer le diagnostic, confirmé par l'absence ou la franche diminution de l'activité α 1-antitrypsine.

Cholestase prolongée intra-hépatique

La cirrhose biliaire primitive est une hépatopathie cholestasienne chronique, caractérisée par sa plus grande fréquence féminine (90%), une asthénie et un prurit, associés à une cholestase chronique. Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps anti-mitochondries, une augmentation des IgM et sur l'histologie hépatique qui permet de distinguer 4 stades de gravité croissante. Au terme de l'évolution de cette maladie et en l'absence de traitement par l'acide urso-déoxycholique, une cirrhose peut inconstamment se constituer. Les nodules de régénération ne sont jamais abondants.

Cholestase prolongée extra-hépatique

Les cholestases extra-hépatiques peuvent se compliquer de cirrhose véritable si leur évolution est prolongée et surtout si elles s'accompagnent d'épisodes répétés d'angiocholite. Ces cirroses biliaires secondaires sont d'observation très rare. Leurs causes principales sont les sténoses traumatiques de la voie biliaire principale et la lithiasie biliaire.

On en rapprochera la cholangite sclérosante primitive, d'étiologie encore indéterminée, qui se caractérise par une atteinte inflammatoire et

sténosante des voies biliaires extra et/ou intrahépatiques. Elle est marquée par des épisodes angiocholitiques itératifs et un risque élevé de développement d'un cholangiocarcinome.

Cirrhoses auto-immunes

Elles compliquent l'évolution des hépatites chroniques actives auto-immunes qui peuvent parfois être asymptomatiques. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des autoanticorps, précédemment détaillés.

Cirrhoses médicamenteuses et toxiques

Méthotrexate, isoniazide, alpha-méthyl dopa, maléate de perhexilline, amiodarone, oxyphénisatine, acide tiénilique... sont des médicaments qui peuvent être responsables d'hépatite chronique, voire de cirrhose.

Références

1. ANDREANI T, POUPON RE, BALKAU BJ, et al. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990;12:12:1413-19.
2. BRECHOT C. Hepatitis B virus (HBV) and hepatocellular carcinoma. HBV DNA status and its implications. *J Hepatol* 1987;4:269-79.
3. COLOMBO M, CHOO QL, DEL NONNO E, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-500.
4. D'AMICO G, MORABITO A, PAGLIARO L, MARUBINI E, and the liver study group of "V. Cervello" Hospital. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *digestive diseases and sciences* 1986;31:5:468-75.
5. DEJONGH FE, JANSSEN HLA, DEMAN RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630-5.
6. GINES P, QUINTERO E, ARROYO V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:1:122-8.
7. HOEFS JC, CANAWATI HN, SAPICO FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:4:399-407.
8. INFANTE-RIVARD C, ESNAOLA S, VILLENEUVE JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;96:1087-92.

9. LECOMPTE Y, METREAU JM, SANCHO HS, BISMUTH H. Prediction of mortality in cirrhosis of the liver. Reprint from Surgery, Gynecology & Obstetrics 1974;139:529-30.
10. NAPALS B, DRISS F, POL S, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. J Hepatol 1991;12:70-4.
11. LEVY P, MARCELLIN P, MARTINOT-PEIGNOUX M, et al. Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 1990;12:570-4.
12. SAKUMA K, SAITOH N, KASAI M, et al. Relative risks of death due to liver disease among japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. Hepatology 1988;8:6:1642-6.
13. YONEYAMA T, TAKEUCHI K, WATANABE Y, et al. Detection of hepatitis C virus cDNA sequence by the polymerase chain reaction in hepatocellular carcinoma tissues. Jpn J Med Sci Bio 190;43:89-94.

Cancers du foie et virus des hépatites B et C

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une association claire entre une infection par le virus de l'hépatite B et le cancer primitif du foie. La découverte récente du virus de l'hépatite C a permis également de montrer une association entre l'infection virale chronique et le développement des tumeurs. D'autres facteurs étiologiques sont importants dans la carcinogénèse hépatique. La cirrhose hépatique elle-même, quelle qu'en soit l'étiologie, est un facteur de risque pour le développement des tumeurs. De plus le rôle de carcinogènes chimiques comme l'aflatoxine B1 est bien connu. Dans ce chapitre nous envisagerons les mécanismes qui pourraient intervenir dans la carcinogénèse hépatique liée aux infections par les virus des hépatites B et C.

Cancers du foie et virus de l'hépatite B

Cancers du foie chez des sujets antigène HBs positif

Une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est un des facteurs de risque essentiel pour le développement d'un cancer primitif du foie chez l'homme. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette observation.

Rôle de la protéine X

La phase ouverte de lecture, appelée X, code pour une protéine de 154 acides aminés. Son analyse montre une utilisation des codons semblable à celle utilisée dans des cellules eucaryotes, suggérant une analogie entre le gène X et des gènes cellulaires transduits par des rétrovirus. Le gène paraît aussi avoir un rôle important dans la réplication virale.

L'utilisation de différents vecteurs d'expression a permis de synthétiser la protéine et de mettre au point des tests sérologiques pour détecter des anticorps anti X chez des sujets infectés. Bien que des études initiales aient suggéré une association préférentielle entre anticorps anti X et tumeurs, il est clair actuellement que des anticorps anti X sont

détectés aussi bien au stade d'infection aiguë qu'au stade d'infection chronique bien avant le développement éventuel d'un cancer. En fait certains arguments suggèrent une relation entre la fréquence de détection des anticorps anti X et l'existence d'une multiplication virale B persistante.

Plusieurs arguments suggèrent l'implication de la protéine X dans la transformation hépatocytaire

– Des souris transgéniques ont été réalisées contenant le seul gène X du VHB sous le contrôle de son propre promoteur. Dans cette étude, des hépatocarcinomes ont été observés qui n'étaient pas associés à des lésions d'hépatite chronique. Ce résultat suggère fortement l'implication directe de la protéine dans la genèse des tumeurs mais il faut noter que, pour l'instant, plusieurs autres groupes n'ont pas réussi à reproduire ce type de résultat. Une explication partielle est l'utilisation du propre promoteur du gène X par rapport à d'autres études où des promoteurs hétérologues avaient été utilisés, conduisant possiblement à un niveau d'expression trop fort de la protéine

– Une deuxième série d'expériences est intéressante à discuter : chez des souris transgénisées avec l'antigène T de SV40 on peut observer le développement d'hépatocarcinomes. La mise en culture des hépatocytes de souris au moment de la naissance a permis d'obtenir dans ce modèle des lignées hépatocytaires immortalisées et non transformées (FMH202). La transfection de l'ADN du virus B dans ces lignées conduit à l'apparition de foyers de cellules transformées. L'analyse des expressions dans ces cellules des ARN et des protéines VHB montrent que c'est la protéine X qui est majoritairement exprimée au stade de transformation.

De plus la transfection de plasmides contenant la région X permet également d'obtenir une transformation dans certaines expériences.

Des expériences semblables ont été réalisées dans les cellules NIH 3T3 où la transfection de plasmides conduisant à un taux d'expression élevé de X peut induire des phénomènes de transformation cellulaire.

Des résultats récents mais non publiés suggèrent enfin une coopération entre X et l'oncogène c-ha-ras dans la transformation.

– Un argument *in vivo* a été rapporté récemment : des études en immunohistochimie suggèrent que la protéine X est détectée dans les cellules tumorales de 80% des cancers du foie survenant chez des sujets antigène HBs positif. Ce chiffre est largement supérieur à ceux observés pour l'antigène HBs (20% environ) et l'antigène HBc (qui n'est que très

rarement détecté). Ces résultats reposent cependant essentiellement sur la spécificité des anticorps X et devront être reproduits avant de pouvoir être définitivement acceptés.

La localisation de la protéine X dans une cellule infectée reste discutée : cytoplasmique dans certaines études, elle est au contraire mise en évidence dans les noyaux dans d'autres travaux. En fait la protéine X n'a clairement été détectée dans le noyau que dans certaines lignées transfectées avec l'ADN viral.

Mécanismes d'action de la protéine X

Un grand nombre d'expériences *in vitro* ont montré que la protéine X peut jouer un rôle de transactivation sur de nombreux promoteurs hétérologues ou homologues.

Parmi les promoteurs hétérologues on peut citer des ADN viraux (LTR du HIV1, promoteurs du SV40), des promoteurs cellulaires (gènes codant pour l'interféron β , les gènes HLA DR), les oncogènes c-fos et c-myc.

La protéine X agit également en stimulant la transcription des promoteurs viraux du VHB, en association aux séquences enhancer.

La protéine X n'a pas de séquence de liaison à l'ADN et semble agir essentiellement indirectement par son effet sur des activateurs transcriptionnels comme API, APII, CREB, ATF2, NF-K13.

D'autres auteurs ont proposé que la protéine X aurait une activité sérine thréonine kinase (activité qui pourrait intervenir dans la phosphorylation de certains activateurs transcriptionnels). Mais ces expériences n'ont pas actuellement été confirmées.

Enfin certains auteurs ont suggéré, en se basant sur des comparaisons de séquences, que la protéine X se rapprocherait en fait d'inhibiteurs de sérine protéase.

Il n'est pas actuellement démontré que ces phénomènes de transactivation ou ces éventuelles activités enzymatiques rendent compte des effets observés *in vivo* et *in vitro* pour la protéine X.

Au total, un certain nombre d'arguments sont compatibles avec le rôle de la protéine X dans la transformation cellulaire. L'analyse des séquences intégrées montre fréquemment des structures compatibles avec l'expression de protéines X tronquées en C terminal et fusionnées aux séquences cellulaires adjacentes, gardant potentiellement leur activité de transactivation. Enfin la protéine X est exprimée dès les stades précoces de l'infection virale à partir de séquences d'ADN libres. Il est donc

possible que cette protéine représente un des mécanismes fréquemment mis en cause dans la transformation hépatocytaire liée à l'infection par le virus B.

Analyse des séquences d'ADN du virus de l'hépatite B identifiées dans les tissus tumoraux ou non tumoraux de sujets infectés

Etat de l'ADN du virus de l'hépatite B dans les hépatocytes infectés

L'utilisation de la technique de Southern blot avec différents enzymes de restriction, ne coupant pas dans la majorité des génomes viraux ou ne coupant que dans un ou deux sites, a permis de définir plusieurs situations différentes.

Intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique

Cette situation a été initialement détectée dans le tissu tumoral de sujets avec cancer du foie. Les profils observés sont compatibles avec une prolifération mono ou oligoclonale des cellules contenant ces séquences d'ADN du virus B. Suivant les cas il existe un ou, plus souvent, plusieurs sites d'intégration. L'intégration peut précéder le développement apparent de la tumeur et des séquences intégrées ont été clairement détectées chez des sujets avec infection chronique sans tumeur évidente (incluant des enfants). De plus, dans notre expérience, des séquences d'ADN viral intégrées peuvent être détectées au stade aigu de l'infection chez des sujets ayant une hépatite aiguë sévère ou fulminante B. L'intégration de l'ADN du virus B peut également être observée après infection de cultures primaires d'hépatocytes foetaux humains. Il est possible que l'intégration ne se produise qu'en cas de régénération importante telle qu'on la voit surtout dans les nécroses hépatiques sévères et dans certaines hépatites aiguës chez l'homme.

La comparaison des profils obtenus en utilisant des enzymes ne coupant pas dans le génome viral (comme Hind III) ou coupant une ou deux fois dans le génome viral (comme Eco R1 ou Bam H1) permet de montrer deux types d'intégrations : intégration "clonale" que l'on vient de décrire dans les tumeurs et intégration apparemment à de nombreux sites sans que l'on puisse clairement distinguer l'émergence d'un clone contenant les séquences d'ADN viral intégrées. Cette situation est plus généralement observée chez des sujets avec hépatites chroniques sans cirrhose.

L'ensemble des résultats fait donc suggérer l'hypothèse suivante : l'intégration pourrait se faire soit au stade aigu de l'infection virale soit au début du portage chronique dans un petit nombre d'hépatocytes comme une conséquence de la régénération et donc de la réplication de l'ADN cellulaire. La nécrose liée au développement d'une hépatite chronique active et/ou d'autres cofacteurs peuvent assurer une promotion de la carcinogénèse en favorisant la prolifération de certains clones contenant les séquences d'ADN virales.

Ce schéma a donc amené à tester l'hypothèse suivant laquelle l'intégration de l'ADN viral pourrait conférer un avantage sélectif aux cellules qui les contiennent.

Séquences d'ADN du virus B libres

Elles sont fréquemment observées, surtout à la phase de début de l'infection virale. Là encore les études en Southern blot permettent de distinguer trois situations différentes :

- Réplication complète de l'ADN viral : le southern blot détecte l'ensemble des intermédiaires de réplication.

- Présence d'une bande unique correspondant à un ADN viral de taille complète, monomérique, présent soit sous une forme circulaire ouverte, soit sous une forme linéaire : cette forme d'ADN viral est généralement détectée à la phase de fin de réplication virale (fin d'une hépatite aiguë ou hépatite chronique à un stade d'arrêt de la multiplication virale).

- Formes de haut poids moléculaire correspondant à des structures oligomériques libres dont les implications ne sont pas claires. De telles structures ont également été décrites chez des marmottes chroniquement infectées. Chez l'homme elles ont été observées dans notre laboratoire essentiellement chez des sujets atteints d'hépatite aiguë .

Chez certains patients on peut détecter l'association de formes libres et de formes intégrées dans le même échantillon, bien que techniquement cette association rende plus difficile la détection des séquences intégrées (surtout en l'absence de prolifération clonale des cellules infectées).

Au stade de cancer du foie, la multiplication virale a généralement cessé dans les tumeurs observées en Afrique, en Europe et en Amérique. En Asie du Sud-Est, on peut observer une persistance de la multiplication virale au stade de cancer.

Des études combinant immunohistochimie et hybridation *in situ* ont permis de montrer que, avant le développement de la tumeur, il semble exister deux populations d'hépatocytes infectés : certains expriment

l'antigène de surface du virus et n'ont pas de multiplication virale détectable ; d'autres expriment l'antigène de capside HBc (localisé dans les noyaux des hépatocytes) et présentent une accumulation d'ARN compatibles avec une multiplication virale. Les cellules exprimant seulement l'antigène HBs correspondent aux cellules dites en "verre dépoli" décrites chez des porteurs chroniques du virus B et dont l'aspect morphologique particulier correspond à une accumulation importante d'antigène HBs dans le réticulum endoplasmique granuleux ; ces cellules pourraient échapper à la nécrose immunitaire (l'antigène HBc étant une cible particulièrement importante). La prolifération du réticulum endoplasmique pourrait également être associée à une modification des activités du cytochrome P450 et donc du métabolisme de certains toxiques et carcinogènes chimiques.

Structure des séquences d'ADN viral (VHB) intégrées

Séquences d'ADN viral

Les structures observées diffèrent d'une tumeur à l'autre mais on peut retrouver certaines structures semblables : il existe en effet une zone du génome viral qui semble préférentiellement utilisée pour l'intégration : la région des extrémités cohésives de l'ADN viral et des séquences directement répétées DR1 et DR2 (également impliquées dans l'initiation de synthèse de l'ADN). Dans une étude portant rétrospectivement sur la structure de 17 clones la moitié des intégrations ont été en effet identifiées dans la région des extrémités cohésives à proximité des séquences DR1 et DR2. Quand une duplication de l'ADN viral est observée les jonctions "virus-virus" sont également fréquemment identifiées dans cette région des extrémités cohésives.

Des formes complètes, sans délétion d'ADN viral, ont été décrites dans seulement 3 sur les 23 tumeurs ou lignées cellulaires rétrospectivement analysées ; c'est donc un événement rare. Le plus souvent des réarrangements complexes sont identifiés : délétions, insertions, duplications. Ces réarrangements ne sont pas seulement identifiés dans des tissus tumoraux mais également dans le foie de sujet avec hépatite chronique sans cancer apparent. La région codant pour l'antigène de surface (gène S) est cependant fréquemment conservée et dans quelques cas son intégrité a été confirmée par l'expression de l'antigène HBs obtenu après transfection des clones contenant les séquences d'ADN viral intégrées. Au contraire le gène codant pour la nucléocapside (gène PrÉC/C) est fréquemment délété. Enfin la phase ouverte de lecture X est

également fréquemment partiellement délétée du fait de l'insertion du génome viral dans les extrémités cohésives. Une structure fréquemment détectée comportera donc une insertion dans la régions des extrémités cohésives d'un côté, l'autre jonction étant située entre le gène C et le gène PrÉS.

Une autre situation relativement fréquente est la conservation d'une phase ouverte de lecture PrÉS2/S, délétée dans sa région 3'. Comme on le reverra, des protéines PrÉS2/S tronquées en C-terminal pourraient avoir un rôle de transactivation important dans la transformation cellulaire. Une récente communication personnelle de Caselman indique que de telles séquences (PrÉS2/S tronquée en 3') sont détectables dans 12 sur 53 clones analysés.

De différentes études, il ressort que les séquences situées dans les régions 5' des gènes PrÉS pourraient permettre une recombinaison assez fréquente avec le génome cellulaire. Il est également frappant qu'aucune des structures d'ADN VHB rapportées ne permette une transcription de l'ARN prégénome, nécessaire pour la réplication de l'ADN viral.

Structures des séquences cellulaires situées à la jonction avec l'ADN du virus B

Là encore il n'y a pas de profil commun à différentes tumeurs. La plupart des résultats sont compatibles avec des recombinaisons illégitimes entre ADN viral et ADN cellulaire, fréquemment associées à une courte délétion de l'ADN cellulaire au site d'intégration. Dans certains intégrants on retrouve des homologies partielles de séquences entre l'ADN cellulaire délété et le génome viral à proximité du site d'intégration.

Dans une tumeur cependant, l'intégration d'un ADN viral linéaire sans délétion est associé à une duplication de 12 paires de base de l'ADN cellulaire au site d'intégration, un résultat semblable à ceux décrits pour l'intégration de certains rétrovirus ; ce cas est cependant resté isolé.

L'ensemble des études n'a pas permis de mettre en évidence une séquence cellulaire unique comme cible de l'intégration de l'ADN viral. Dans plusieurs cas cependant l'intégration se produit dans des séquences répétées (séquence Alu ou séquence Satellite de type III) ; ces séquences pourraient être impliquées dans une recombinaison non homologue.

L'intégration de l'ADN viral est parfois associée à une duplication et à une inversion des séquences d'ADN cellulaire adjacentes. De plus une amplification et une translocation de séquences incluant les séquences

d'ADN du virus B associées aux séquences cellulaires adjacentes a été démontré dans la lignée PLC/PRF5 (dérivée d'un hépatocarcinome humain).

Mécanismes potentiels impliqués dans l'intégration de l'ADN VHB

Les résultats sont compatibles avec différents mécanismes. Dans certaines tumeurs, où la région des extrémités cohésives est située à une extrémité de l'intégrant on peut formuler l'hypothèse que l'une des jonctions est générée par l'insertion d'un intermédiaire de réplication (extrémité 5' du brin moins linéaire) dans le génome cellulaire tandis que l'autre jonction ne montre, soit pas de localisation précise dans le génome viral soit une insertion préférentielle dans la région PréS/S. Cette seconde jonction pourrait être créée par un évènement de recombinaison secondaire. D'autres hypothèses font appel comme substrat pour l'intégration à la forme circulaire ouverte de l'ADN viral. Il est enfin possible que dans certains cas des structures oligomériques aient été réalisées avant l'intégration, ces oligomères venant secondairement s'intégrer dans l'ADN génomique.

Des observations récentes montrent que, quel que soit le substrat pour l'intégration, les phénomènes de recombinaison non homologue font vraisemblablement intervenir la topoisomérase I pour laquelle des sites de clivage ont été mis en évidence au voisinage de la région DR1 du VHB et du WHB. Certains auteurs ont proposé que, après intégration, la région du génome viral dans les extrémités cohésives pourraient être "réactivée" par des protéines comme la protéine terminale, cette réactivation pouvant créer des réarrangements des séquences du virus B ainsi que des phénomènes de recombinaison entre des génomes du virus B situés sur différents chromosomes, conduisant éventuellement à des translocations chromosomiques.

Si ces hypothèses sont correctes, l'encapsidation immédiate de la polymérase virale telle qu'elle se réalise dans un cycle normal devrait prévenir ces phénomènes de "réactivation" de recombinaison du virus B. Certains auteurs ont cependant suggéré que, au stade de tumeurs, une encapsidation anormale pourrait se produire (possiblement du fait de mutations sur le gène C ?) qui favoriserait, d'une part de nouvelles intégrations, et d'autre part ces phénomènes de réactivation. Aucune démonstration directe de ces différentes hypothèses n'a été actuellement apportée.

Conséquences de l'intégration de l'ADN du virus B

Instabilité de l'ADN chromosomique

Les sites d'intégration ont été localisés sur différents chromosomes. Il semble cependant que les insertions sur les chromosomes 11 et 17 seraient plus fréquentes. L'intégration peut conduire à des délétions limitées de l'ADN cellulaire mais dans plusieurs cas des délétions chromosomiques importantes ont été identifiées sur le bras court du chromosome 11, bras long du chromosome 4 et bras long du chromosome 11, en particulier. Des translocations chromosomiques ont été également décrites au site d'intégration. Enfin dans une tumeur, les séquences d'ADN viral intégrées ont été trouvées co-amplifiées avec l'oncogène *hst-I*. L'ensemble de ces résultats suggère que l'intégration de l'ADN du virus B pourrait intervenir en augmentant le risque de réarrangements chromosomiques. Il faut souligner cependant qu'aucun gène n'a été actuellement identifié au niveau d'une délétion ou d'un point de cassure dans une translocation chromosomique.

Synthèse des protéines X et PréS2/S délétées en C-terminal

La protéine X peut être synthétisée à partir des formes virales libres comme à partir de certaines séquences intégrées. On met fréquemment en évidence une intégration dans la région des extrémités cohésives qui entraîne une délétion en 3' du gène X. Plusieurs travaux ont montré cependant que des séquences X délétées en 3' et fusionnées à l'ADN cellulaire adjacent gardaient une activité de transactivation, mise en évidence en particulier sur le promoteur des gènes *c-fos* et *c-myc*. En fait, la substitution de la région C terminale de la protéine X par des acides aminés codés par des séquences cellulaires pourrait même augmenter l'activité de transactivation de la protéine virale.

Comme on l'a vu, l'intégration de l'ADN viral conduit fréquemment à des séquences PréS2/S délétées dans la région 3'. Une revue récente de la littérature a montré l'existence de telles séquences dans 12 sur 53 clones testés (7 sur 23 tumeurs ou lignées cellulaires). Il a été démontré que de telles protéines peuvent avoir une activité de transactivation *in vitro* sur les promoteurs de gènes comme *c-fos* et *c-myc*. Des études récentes non publiées suggèrent que la protéine X d'une part et les protéines PréS2/S d'autre part pourraient agir de façon synergique dans la transformation cellulaire. Il a également été récemment suggéré que le transactivateur PréS2/S pourrait participer, via son interaction avec le facteur de

transcription NF- κ B, interaction en partie au moins médiée par la génération de radicaux libres.

Mutagenèse insertionnelle

La mise en évidence de séquences d'ADN du virus B intégrées dans l'ADN génomique a fait formuler dans les années 80 l'hypothèse suivant laquelle un des mécanismes essentiels d'action de l'ADN viral serait la mutagenèse insertionnelle. Cette hypothèse de travail s'est en grande partie confirmée dans le modèle des tumeurs observées chez les marmottes ; par contre, la mutagenèse insertionnelle n'a été actuellement mise en évidence que dans de très rares cas de tumeurs humaines.

Dans les cancers du foie des marmottes infectées par le virus de l'hépatite de la marmotte, Fourel et coll. ont montré que, dans environ 50% des tumeurs, on pouvait observer une intégration de l'ADN viral dans les gènes c-myc ou N-myc. De façon tout à fait remarquable, les sites cellulaires utilisés pour l'intégration sont semblables à ceux qui avaient été précédemment décrits pour certains rétrovirus murins. Ces observations ont considérablement renforcé les analogies entre VHB et rétrovirus. Il a été possible de montrer, par ailleurs, que l'intégration conduit à une modification d'expression significative de ces gènes myc ; de plus, des souris transgéniques contenant les séquences génomiques d'ADN viral intégré développent des hépatocarcinomes. On peut donc considérer que le phénomène de mutagenèse insertionnelle est bien établi et avec une forte prévalence dans ce modèle.

Au contraire dans les tumeurs humaines l'intégration de l'ADN du virus B dans un gène cellulaire n'a été décrit que dans trois cas :

– Récepteur beta pour l'acide rétinoïque

Dejean et coll. ont décrit l'intégration de l'ADN du virus de l'hépatite B dans un gène secondairement identifié comme le gène du récepteur beta de l'acide 19 rétinoïque. Dans cette tumeur les séquences d'ADN viral sont intégrées au niveau du gène PrES1. Vingt-neuf acides aminés du gène PrES1 sont fusionnés au domaine de liaison à l'ADN et de liaison à l'hormone du récepteur pour l'acide rétinoïque. Le rôle majeur de l'acide rétinoïque et des rétinoïdes sur les phénomènes de prolifération et de différenciation est bien connu et il est probable que l'insertion virale a modifié la fonction de ce récepteur.

Parallèlement une famille de récepteur pour l'acide rétinoïque a été identifiée ; en particulier, le récepteur alpha pour l'acide rétinoïque a

été localisé au niveau d'une translocation chromosomique fréquemment observée dans les leucémies aiguës à promyélocytes.

– Cycline A

Une tumeur (HEN) a pu être analysée dans notre laboratoire. Il s'agissait d'une tumeur très particulière : une femme jeune, sous contraception orale, avait été opérée pour ce qui était considéré comme un adénome probablement bénin du foie. Après exérèse, il est apparu qu'il existait un foyer d'hépatocarcinome débutant dans cette tumeur. Parallèlement, des prélèvements sériques ont permis de mettre en évidence la présence de l'antigène HBs.

L'analyse en Southern blot montrait la prolifération clonale de cellules contenant un seul site d'intégration de l'ADN du virus B dans la tumeur mais pas dans la zone non tumorale. La réalisation d'une banque d'ADN génomique à partir du tissu tumoral a permis de démontrer l'insertion de l'ADN viral dans un gène identifié comme celui étant de la cycline A humaine. A cette époque, seuls les gènes codants pour la cycline A chez les invertébrés avaient été identifiés. Ce travail a permis d'analyser de façon concomitante plusieurs aspects de ce problème :

- . caractérisation des séquences d'ARN présentes dans la tumeur HEN ;
- . analyse du rôle de la cycline A dans un cycle cellulaire normal en se centrant en particulier sur son rôle à la transition G1/S ;
- . clonage et analyse de la régulation d'expression du gène cycline A normal humain
- . analyse de l'expression de l'ARN et de la protéine cycline A dans différentes formes de tumeurs humaines.

Ces différentes approches ont permis de démontrer que l'ADN du virus B était inséré dans le deuxième intron du gène cycline A. L'ADN viral n'est délété que sur une centaine de nucléotides (au niveau de la région des extrémités cohésives).

L'analyse en Northern blot a permis de montrer une accumulation importante dans la zone tumorale d'ARN qui hybridaient à la fois avec la sonde cycline A et la sonde VHB. La synthèse d'une banque d'ADN complémentaire à partir de la tumeur HEN a permis de préciser ces observations et de montrer l'organisation génétique des deux transcrits principaux trouvés dans la tumeur. Il s'agit de transcrits hybrides, initiés au niveau du promoteur viral PréS2/S et, après épissage, fusionnés avec les séquences normales de la cycline A (exons 3 à 8). La phase ouverte de lecture était conservée et ces deux ARN hybrides codent donc

potentiellement pour une protéine chimérique pour laquelle les 152 acides aminés de la région N- terminal de la cycline A sont remplacés par 150 acides aminés d'une protéine Prés2/S délétée en C-terminal de l'enveloppe du virus B. La "boite" cycline et la région C-terminale de la cycline A sont intactes.

Tenant compte du rôle de la cycline A à la transition G1/S on peut formuler les hypothèses suivantes sur le rôle de cette protéine hybride dans la transformation hépatocytaire :

- . synthèse constitutive d'une protéine qui a perdu les signaux de dégradation et est donc stabilisée, protéine qui pourrait stimuler de façon non contrôlée la synthèse d'ADN cellulaire ;

- . localisation anormale de la cycline A du fait de la présence en N-terminale de séquences d'enveloppe du virus B transmembranaires ;

- . liaison anormale de la protéine hybride à un certain nombre de molécules normalement liées à la cycline A : cdk2, protéine p107, facteur de transcription E2F.

Ces différentes observations sont actuellement testées sur des modèles de culture *in vitro* et *in vivo* par la réalisation de souris transgéniques. Par ailleurs l'étude de la régulation d'expression du gène cycline A normal devrait permettre de préciser l'existence ou non d'une régulation transcriptionnelle du gène dans des cellules normales ou des cellules tumorales.

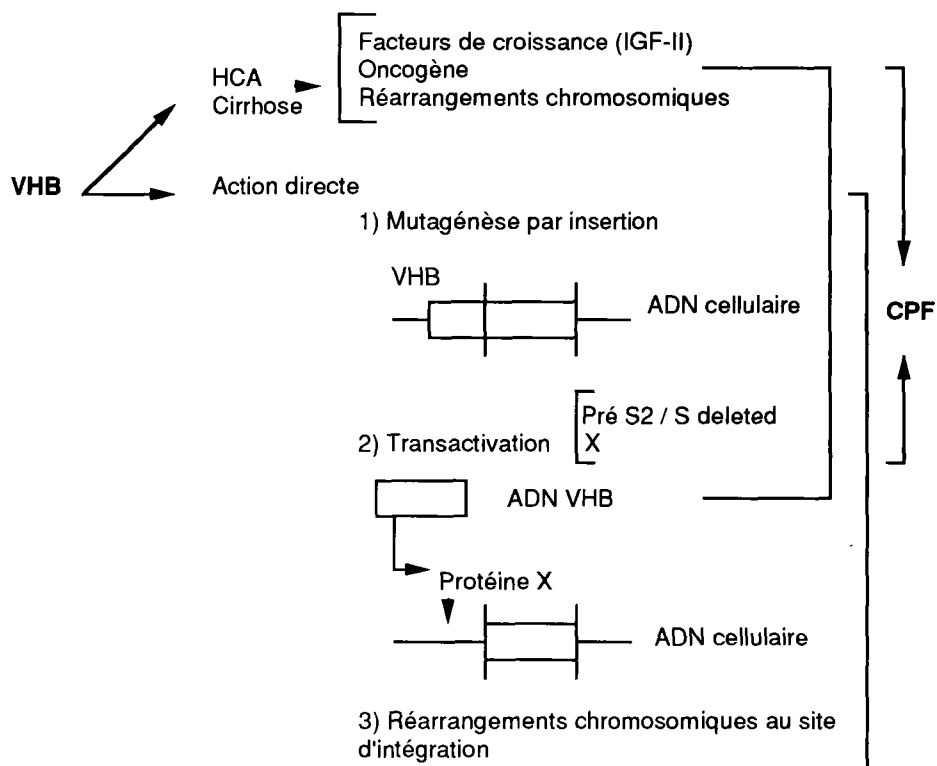
– Mévalonate kinase

Très récemment (résultats non publiés) il a été montré dans la lignée PLC/PRF5 que, à un des sites d'intégration, l'ADN viral est inséré dans un gène codant pour la mévalonate kinase humaine (qui n'était précédemment connue que chez le rat). Comme pour le cas décrit dans la cycline A, l'intégration conduit à la synthèse de transcrits hybrides, initiés à partir du promoteur Prés2/S et fusionnés aux séquences de la mévalonate kinase.

Au total, des cas indiscutables d'activation *in cis* ont été décrits dans les tumeurs humaines mais sont encore rares. On peut faire à ce sujet deux remarques générales :

- Dans les deux tumeurs décrites *in vivo* (ayant conduit à l'identification des gènes récepteurs bêta à l'acide rétinolique et cycline A), le cancer s'est développé en l'absence de lésions de cirrhose associée. Ce sous-groupe de tumeurs, développées sur un foie histologiquement

Figure 12 : Virus de l'hépatite B et cancer primitif du foie



pratiquement normal, et associées à une infection chronique par le virus B est extrêmement rare. Cependant l'étude de telles tumeurs pourraient permettre d'objectiver plus facilement un effet direct de l'intégration dans la mesure où un cofacteur majeur (la cirrhose) n'est pas présente. On peut cependant remarquer que le troisième cas (insertion dans le gène codant pour la mévalonate kinase) a été décrit dans une lignée cellulaire dérivée à partir d'une tumeur qui était associée à une cirrhose.

– Bien que de gros efforts aient été entrepris par de nombreux laboratoires pour l'étude détaillée des séquences d'ADN du virus B, on constate, d'après les revues de littérature, qu'environ seulement 25 à 30 tumeurs ou lignées cellulaires, correspondant à environ 50 à 60 clones, ont été analysées en tout. Ce point illustre la nécessité évidente d'analyser, avec des méthodes plus rapides et mieux adaptées à un criblage plus large, un plus grand nombre de tumeurs si l'on veut réellement pouvoir définir la prévalence réelle de ces phénomènes d'activation en cis par rapport aux activations en trans décrites dans les chapitres suivants.

En résumé, le virus de l'hépatite B peut intervenir dans la carcinogénèse hépatique par plusieurs mécanismes qui ne sont pas exclusifs et qui sont probablement associés chez des mêmes malades (Figure 12) :

– la cirrhose hépatique, secondaire au développement d'une hépatite chronique active est un facteur de risque majeur et est associée dans 80 à 90% des cas à la tumeur ;

– le VHB peut cependant avoir un effet "direct" :

. intégration avec réarrangement chromosomique,

. intégration avec mutagénèse insertionnelle,

. transactivation par des protéines virales générées à partir d'ADN VHB libre en cours de multiplication, ou intégré dans l'ADN cellulaire.

Cancer primitif du foie chez des sujets antigène AgHBs négatif

La prévalence d'un test positif pour l'AgHBs, chez des malades avec cancer primitif du foie, varie considérablement dans le monde. En Asie et en Afrique noire, 60 à 80% des sujets sont Ag HBs positif. Par contre, en Europe et aux USA la prévalence est beaucoup plus faible. En France, par exemple, seulement 20 à 30% des malades sont Ag HBs positif. Les facteurs étiologiques impliqués dans le développement des cancers primitifs du foie chez des malades AgHBs négatif (70 à 80% des cas) restent mal connus.

Des études, utilisant la technique d'hybridation sur réplique, ont montré dans environ 80% des tumeurs associées à une cirrhose, la présence d'ADN VHB. Des séquences virales ont, par contre, été plus rarement détectées dans des tumeurs se développant sur un foie non cirrhotique. Les profils de restriction observés sont compatibles avec la présence, soit de séquences virales intégrées dans le génome cellulaire, soit de formes libres, mais le plus souvent sans intermédiaires de réplifications. Contrairement aux tumeurs AgHBs positif, le nombre de copies d'ADN viral par cellule est faible (environ 0,01 à 0,1 copie par cellule). Des résultats contradictoires ont cependant été rapportés : des études réalisées au Japon, aux USA et en Allemagne n'ont pas montré la détection de séquences d'ADN VHB chez des sujets AgHBs négatif. Ces résultats divergents peuvent être liés au faible nombre de génomes viraux par cellule (et donc, à des différences de sensibilité et de spécificité) ; des variations épidémiologiques dans la fréquence d'exposition au virus doivent également être considérées.

Polymerase chain reaction

La Polymerase chain reaction (PCR) nous a récemment permis de confirmer la présence de séquences d'ADN VHB dans 17 sur 28 tumeurs de patients AgHBs négatifs. Ces tumeurs proviennent de régions avec une prévalence variable d'infection par le VHB (Afrique, Italie, Japon et France). La PCR a également permis de mettre en évidence l'existence de transcrits viraux dans ces tumeurs.

Ces résultats indiquent que la persistance de l'ADN et des ARN viraux pourraient représenter un facteur de risque pour le développement des cancers primitifs du foie. L'infection virale doit donc être prise en compte dans la discussion des facteurs pathogéniques d'apparition de ces tumeurs. Il est intéressant de noter que ces observations concordent avec celles décrites chez la marmotte après infection par le virus de l'hépatite de la marmotte (WHV). Certains animaux développent en effet une tumeur après inoculation du virus malgré la négativation du sérum pour l'antigène de surface. Alors que les tumeurs provenant d'animaux WHV-Ags positif contiennent environ 100 à 1000 copies d'ADN viral par cellule, un faible nombre de copies d'ADN viral intégré (0,1 à 0,01 copie par cellule) a été détecté dans des tumeurs se développant chez des animaux après séronégativation.

Chez l'homme, l'hypothèse selon laquelle la persistance de séquences d'ADN viral après la disparition de l'Ag HBs dans le sérum constitue un

facteur de risque pour le développement de cancers primitifs du foie, peut rendre compte des données épidémiologiques actuellement disponibles. En effet, alors que dans les premières études prospectives le développement du cancer du foie n'avait été observé que chez des sujets AgHBs positif, des données récentes ont montré l'apparition de tumeurs chez certains sujets AgHBs négatif, mais avec des signes d'une exposition antérieure au virus (anti-HBc et anti HBs positif).

En France, la forte prévalence de maladies chroniques du foie liées à l'alcoolisme chronique a permis d'analyser, dans ce groupe, les conséquences d'une infection par le VHB. Les alcooliques chroniques sont fréquemment exposés à la fois au virus B et au virus C. La forte prévalence des séquences d'ADN VHB détectées chez des sujets avec cirrhose alcoolique et cancer primitif du foie contraste avec le faible taux (10%) de résultats chez des alcooliques chroniques avec des hépatopathies mais sans cancer. Le rôle précis du VHB dans la genèse des tumeurs reste cependant méconnu. Le virus pourrait essentiellement intervenir en induisant une cirrhose qui représente un état pré-tumoral ; cependant, l'ADN VHB peut aussi être détecté dans des tumeurs se développant sur un foie non cirrhotique. L'infection virale pourrait intervenir dans l'initiation de la transformation cellulaire, le VHB n'étant plus nécessaire pour les étapes suivantes de la carcinogénèse. Enfin les virus VHB et VHC pourraient interagir dans la genèse de ces tumeurs.

Cancer primitif du foie et virus de l'hépatite C

Une infection par le virus C (hépatite post-transfusionnelle ou sporadique) entraîne fréquemment (50 à 60 % des cas) un portage chronique du virus. Cette infection chronique est fréquemment associée à une hépatite chronique active qui elle-même peut induire l'apparition d'une cirrhose dans 20 % des cas. Enfin un cancer primitif du foie peut compliquer l'évolution de cette cirrhose.

L'infection par le virus C semble également associée au cancer primitif du foie. Au Japon, en Italie et en Espagne, respectivement 80, 60 et 60 % des sujets ayant un hépatocarcinome ont des anticorps anti-VHC.

En France nous avons récemment montré une prévalence de 55 % chez des sujets avec cancer du foie. Nous avons observé un taux de 15 à 20 % de séropositivité chez les sujets alcooliques chroniques, qui semblent constituer également un groupe à risque pour l'infection VHC. De plus la prévalence de l'anti-VHC est plus forte chez les sujets avec cirrhose que chez ceux ayant des maladies moins sévères du foie, suggérant un rôle du virus dans le développement de la cirrhose elle-même. Cette observation contraste avec celle récemment réalisée en Afrique du Sud et au Mozambique où seulement 10 à 30 % des sujets, avec cancer du foie ont été identifiés comme anti-VHC positif.

Au total, ces études indiquent une association entre le développement de la tumeur et la séropositivité VHC, cependant que des profils épidémiologiques différents existent suivant la zone géographique.

L'utilisation de la PCR nous a permis d'apporter des informations nouvelles sur ce sujet : nous avons pu montrer en effet la persistance d'une multiplication du virus de l'hépatite C au moment du développement de la tumeur. En effet parmi 22 sujets analysés (dans le sérum et dans le foie) 11 étaient anti-VHC positif. Ces 11 sujets anti-VHC positif avaient tous également de l'ARN du virus de l'hépatite C détectable dans le sérum. De plus, dans le même travail nous avons pu montrer la persistance de séquences d'ARN du virus de l'hépatite C à la fois dans les zones tumorales et non tumorales du foie des malades avec cancer du foie. L'utilisation de la variabilité génétique des protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite C a permis d'analyser de façon comparative les séquences en nucléotides des molécules d'ARN provenant des zones tumorales et non tumorales d'un même sujet. Nous avons pu montrer ainsi l'existence de mutations significatives entre ces deux types de molécules, indiquant un

taux de mutation différent dans les cellules tumorales et non tumorales.

De nombreux travaux seront nécessaires pour aller plus loin sur la relation entre virus de l'hépatite C et cancer du foie. Encore une fois il est possible que l'effet soit en grande partie expliqué par le développement de l'hépatite chronique active et de la cirrhose. Des expériences visant à reconstruire des ADN complémentaires de taille complètes sont en cours qui permettraient alors par les expériences de transfection dans différents types cellulaires d'analyser la réplication du virus C, de rechercher un effet cytopathogène et éventuellement des effets de transformation cellulaire.

Virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B : interactions potentielles

Les infections par les virus de l'hépatite B et les virus de l'hépatite C apparaissent donc toutes deux être associées au cancer primitif du foie bien que les études concernant le virus de l'hépatite C demandent des approfondissements supplémentaires. Au moins dans certaines zones, de nombreux individus vont être infectés par les deux virus, une situation qui pourrait conduire à une diminution de la réplication de virus B. Chez les sujets avec cancer primitif du foie des études récentes, réalisées en France et en Italie, indiquent une association entre la présence de marqueurs sérologiques VHB et VHC. Il paraît donc logique de discuter l'importance des interactions entre les deux virus dans la carcinogénèse hépatique, ce point n'ayant pas été exploré actuellement.

En conclusion, le cancer primitif du foie chez l'homme est une des tumeurs les plus associées à des infections virales. En ce qui concerne le virus de l'hépatite B, de nombreux travaux moléculaires ont permis de dégager des mécanismes potentiellement impliqués dans la carcinogénèse hépatique. En ce qui concerne le virus de l'hépatite C, il existe une association certaine mais les mécanismes impliqués sont encore très mal connus. Le rôle des facteurs viraux ne doit pas faire oublier que d'autres facteurs sont en cause. En particulier des progrès récents ont été obtenus sur les mécanismes d'action d'un carcinogène chimique (l'aflatoxine B1). Il a en effet été montré que l'aflatoxine B1 pourrait provoquer l'apparition d'une mutation ponctuelle au niveau d'un gène à effet "anti oncogène" : la P53, cette mutation étant fréquemment identifiée dans des cancers du foie dans des zones avec une exposition forte à l'aflatoxine B1.

Enfin et d'une façon plus générale, l'étude des sites d'intégration de l'ADN du virus de l'hépatite B peut permettre, indépendamment même du rôle du virus dans la tumeur, d'identifier de nouveaux gènes (comme le récepteur à l'acide rétinolique ou la cycline A) dont la fonction est essentielle pour les contrôles de différenciation et prolifération cellulaire.

L'ensemble de ces travaux est bien sur motivé par l'existence dès à présent d'une vaccination efficace contre le virus de l'hépatite B et probablement, mais à plus long terme, d'une vaccination contre le virus de l'hépatite C.

Références

1. BEASLEY RP, HWANG LY. Hepatocellular Carcinoma And Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 1984.
2. BRECHOT C, DEGOS F, LUGASSY C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270-6.
3. BRECHOT C, HOUSSET C. Traitements antiviraux des hépatites chroniques. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 1990;11.
4. BRECHOT C, KREMSDORF D. Structure et organisation génétique du virus de l'hépatite C. *Immunoanal Biol Spéc* 1991;26:51-5.
5. BRECHOT C, POL S, BERTHELOT P. Les hépatites chroniques Non-A, Non-B. Monographie Schering 1992.
6. BRECHOT C. Hepatitis B virus (HBV) and hepatocellular carcinoma. HBV DNA status and its implications. *J Hepatol* 1987;4:269-79.
7. BRECHOT C. Interferon alpha et hépatites B chroniques. *Hepat Imm* 1991;1:1-4.
8. BRECHOT C. Polymerase chain reaction. A new tool for the study of viral infections in hepatology. *J Hepatol* 1990;11:124-9.
9. BRUIX J, BARRERA JM, CALVET X, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;2:1004-6.
10. COLOMBO M, CHOO QL, DEL NINNO E, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989;2:1006-8.
11. GERKEN G, PATERLINI P, MANNS M, et al. Assay of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction and its relation ship to pre-S and S-encoded viral surface antigens. *Hepatology* 1991;13:158-66.
12. HOUGHTON M., WEINER A, HAN J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses : implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;4:381-8.

13. KEW M, POPPER H. Relationship Between Hepatocellular Carcinoma And Cirrhosis. *Sem Liver Dis.*1984;4:136-46.
14. KIM CM, KOIKE K, SAITO I, et al. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991;351:317-20.
15. KORBA BE, WELLS FV, BALDWIN B, et al. Hepatocellular carcinoma in woodchuck hepatitis virus-infected woodchucks : presence of viral DNA in tumor tissue from chronic carriers and animals serologically recovered from acute infections. *Hepatology* 1989;9:461-470.
16. KREMSDORF D, THIERS V, GARREAU F, et al. Nucleotide sequence analysis of hepatitis B virus genomes isolated from serologically negative patients. In : *Viral hepatitis and liver disease*. Hollinger FB, Lemon SM,
17. 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.
18. LIANG TJ, BLUM HE, WANDS JR. Characterization and Biological Properties of a Hepatitis B Virus Isolated from a Patient without Hepatitis B Virus Serologic Markers. *Hepatology* 1990;12:204-12.
19. NALPAS B, DRISS F, POL S, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991;12:70-4.
20. NALPAS B, THIERS V, POL S. Hepatitis C viremia and anti-HCV antibodies in alcoholics. *J Hepatol* 1992;14:381-4.
21. OKUDA K, FUJIMOTO I, HANAI A, URANO Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987;47:4967-72.
22. OZTURK M, et al. P53 mutations in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991;338:1356.
23. PATERLINI P, FRANCO D, DRISS F, et al. Primary liver cancer in hepatitis B surface antigen-negative patients is associated with the persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in serum and tumorous tissue. 1992. *Soumis*.
24. PATERLINI P, GERKEN G, NAKAJIMA E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis SB virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis SB surface antigen. *N Engl J Med* 1990;323:80-5.
25. WANG J, et al. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in hepatocellular carcinoma. *Nature* 1990;343:555-7.
26. WU JY, et al. The hepatitis B virus-encoded transcriptional trans-activator HBx appears to be a novel protein serine/threonine kinase. *Cell* 1990;63:687-95.
27. YONEYAMA T, TAKEUCHI K, WATANABE Y, et al. Detection of hepatitis C virus cDNA sequence by the polymerase chain reaction in hepatocellular carcinoma tissues. *Jpn J Med Sci Biol* 1990;43:89-94.

Hépatites virales et immunosuppression

Les immunodéprimés sont fréquemment infectés par les principaux virus hépatotropes. Cela est lié principalement aux mécanismes communs de transmission (parentéraux et sexuels) des virus hépatotropes et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et des besoins transfusionnels des hémodialysés et des patients cancéreux. Alors que les virus de l'hépatite C (VHC) et delta (VHD) sont principalement cytopathogènes, les lésions liées au virus de l'hépatite B (VHB) sont médiées par les effecteurs de l'immunité cellulaire. Des mécanismes immuns humoraux et cellulaires intervenant dans la clairance de ces virus, principalement le virus de l'hépatite B, il paraît logique que les situations d'immunodépressions congénitales ou acquises puissent être associées à des variations de l'histoire naturelle de l'hépatite virale.

En fait, 4 questions principales se posent :

- est-ce que l'immunosuppression modifie les aspects cliniques et biologiques des hépatites virales aiguës ?
- augmente-t-elle le risque de progression vers la chronicité des hépatites ?
- modifie-t-elle le profil clinico-biologique et histologique de l'hépatite chronique, c'est-à-dire sa sévérité, pouvant rendre compte d'une variation de la survie des patients ?
- l'immunosuppression modifie-t-elle l'efficacité des traitements préventifs et curatifs des hépatites ?

Nous nous fonderons essentiellement sur l'expérience acquise chez les hémodialysés, les transplantés rénaux et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine pour aborder les réponses à ces différentes questions. Elles ne sont pas univoques et imposent la nuance.

Immunosuppression et hépatites aiguës

La littérature s'est peu intéressée aux variations clinico-biologiques des hépatites aiguës associées aux différentes situations d'immunosuppression. De façon générale, l'immunosuppression ne semble pas

modifier les aspects clinico-biologiques et histologiques des hépatites aiguës. Le rapport de 1 à 9 des formes symptomatiques sur les formes asymptomatiques est respecté. Les situations d'immunosuppression ne semblent pas augmenter la prévalence des hépatites fulminantes, notamment B, alors qu'elles augmentent le risque de réactivations virales B ou de séroconversion bruyantes voire sévères.

La gravité potentielle des hépatites aiguës dans les populations infectées par le VIH est liée non à l'état d'immunosuppression (d'autant que les virus A, C ou D sont principalement cytopathogènes) mais à la fréquente association à une hépatite chronique ou à une cirrhose virale préexistante B, C ou D.

Immunosuppression et risque de progression vers la chronicité

Dans la population générale, les risques de progression vers la chronicité d'une infection liée au VHB et au VHC sont respectivement de 5 à 10 % et de 50 %. De nombreux facteurs, imparfaitement compris, génétiques, immunologiques, virologiques et immunogénétiques participent à ce risque.

L'immunosuppression, quelle que soit sa cause, est associée à un risque accru de progression vers la chronicité des infections B et C, dont la fréquence varie en fonction de la cause de l'immunosuppression mais il est constamment augmenté. Ainsi chez les hémodialysés, le risque est de 40 à 80 % pour le virus de l'hépatite B et de 60 à 90 % pour le virus de l'hépatite C ; chez le transplanté rénal, le risque pour chacun des 2 virus B et C est de l'ordre de 100 %. Chez les sujets infectés par le VIH, le risque pour le virus de l'hépatite B est de l'ordre de 30 % : ce risque augmente chez les homosexuels comme chez les toxicomanes en cas de coinfection B et VIH (suggérant que l'immunodépression associée à la primo-infection VIH en accroît le risque) et il est corrélé au statut immunitaire apprécié par le compte des T4. Il n'y a pas actuellement de données appréciant le risque d'évolution vers la chronicité des hépatites C dans la population infectée par le VIH.

Dans d'autres populations immunodéprimées, notamment hématologiques (leucémiques, allo- ou auto-greffés de moëlle, patients ayant des hémopathies autoimmunes traitées par corticothérapie), le risque d'évolution vers la chronicité est aussi plus élevé que dans la population générale.

Immunosuppression et hépatite chronique

Puisque le risque de progression vers la chronicité des hépatites virales est accru, la fréquence des hépatites chroniques est élevée. Il importe de préciser la prévalence et la signification des marqueurs viraux, l'influence de l'immunosuppression sur l'hépatite chronique histologique et sur la survie des patients.

Prévalence et signification des marqueurs viraux

Patients hémodialysés

La prévalence des infections par le virus de l'hépatite B a considérablement diminué chez les hémodialysés avec l'apparition d'une vaccination efficace. Ainsi à l'hôpital Necker, alors qu'avant 1980 la moitié des hémodialysés candidats à une transplantation étaient porteurs chroniques de l'antigène HBs, moins de 5 % d'entre eux l'étaient après 1985. Environ deux tiers des hémodialysés chroniques ont une multiplication virale B (présence de l'ADN du VHB dans le sérum) associée au portage chronique de l'AgHBs. Les hépatites chroniques B chez les hémodialysés se caractérisent par une évolution clinico-biologique remarquablement asymptomatique contrastant avec une aggravation histologique constante marquée par une fibrose extensive et une inflammation modérée chez les patients ayant eu des biopsies hépatiques sériées. Cependant, la surmortalité liée à d'autres pathologies, notamment cardio-vasculaires dans cette population, explique que la morbidité et la mortalité liée aux hépatopathies chroniques virales apparaissent minoritaires.

Environ 25 % des hémodialysés français ont des anticorps antiVHC par les tests de 2ème génération. La recherche, par la technique d'amplification enzymatique, de l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum, est positive chez 60 à 85 % d'entre eux témoignant d'une infection active, malgré la fréquente normalité (70 %) des transaminases. Il est intéressant de remarquer que la prévalence des anticorps antiVHC est, dans bon nombre d'études, corrélée non seulement au nombre de transfusions sanguines (nécessitées par l'anémie liée à la néphropathie) mais aussi à la durée de l'hémodialyse. Ainsi un certain nombre de patients jamais transfusés (dans le cadre de polykystoses rénales, par exemple) ont des anticorps antiVHC témoignant de la réalité de la transmission nosocomiale dans ces secteurs où le nombre de patients

infectés est concentré et où le partage des machines d'hémodialyse sans discrimination sur le statut viral C est habituel.

Transplantés rénaux

La prévalence des infections B et C témoigne dans cette population essentiellement de l'acquisition de ces affections, au cours de l'hémodialyse périodique, avec son risque accru d'évolution vers la chronicité. Si grâce à la vaccination contre le virus de l'hépatite B, aujourd'hui effectuée chez tout insuffisant rénal, l'infection par le virus de l'hépatite B devient anecdotique chez les transplantés rénaux, l'infection par le virus de l'hépatite C est au premier rang des problèmes, autres que néphrologiques, que posent ces patients à distance de la transplantation.

La prévalence des porteurs chroniques de l'antigène HBs chez les transplantés rénaux est aujourd'hui inférieure à 5 %. Les 2/3 de nos patients transplantés AgHBs positif avaient de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum, quel que soit le statut e. Un groupe scandinave a rapporté la fréquence de la multiplication virale associée au portage chronique du virus de l'hépatite B chez les transplantés rénaux avec 99 % d'ADN du VHB dans le sérum des patients ayant l'antigène HBe et 53 % de ceux ayant les anticorps anti-HBe.

Sur une période de 10 ans (1979 à 1988), nous n'avons observé aucune surinfection delta chez les hémodialysés ou transplantés rénaux, porteurs chroniques de l'AgHBs. Les quelques cas décrits chez ces patients témoignent probablement d'un autre mode de contamination que la dialyse et les transfusions (géographique, toxicomanie intraveineuse....).

En utilisant les tests de 2^{ème} génération, la prévalence des anticorps antiVHC dans une population de 140 transplantés rénaux (127 AgHBs négatif et 13 cirrhotiques AgHBs positif) étaient de 23,4 %. La prévalence des anticorps antiVHC variait en fonction du statut histologique de ces patients puisque 60 % des patients ayant une hépatite chronique AgHBs négatif avaient des anticorps antiVHC contre seulement 8 % de ceux ayant un foie histologiquement normal. Quarante trois pour cent des transplantés ayant eu un suivi sérologique gardaient des anticorps antiVHC alors que 37 % d'entre eux acquéraient ces anticorps après la transplantation dans un délai moyen de 95 mois (3 à 231 mois) ; pour plus de la moitié d'entre eux, l'acquisition se faisait dans un délai de plus de 12 mois et en l'absence de transfusion sanguine évoquant une transmission nosocomiale ; enfin, 20 % des transplantés

rénaux clairaient leurs anticorps antiVHC : la moitié avait un foie normal, l'autre moitié une hépatopathie chronique. Deux études américaines ont montré que l'essentiel des transplantés rénaux ayant des anticorps antiVHC étaient virémiques, que l'infection par le VHC précède la transplantation ou qu'elle soit due à une transmission par le greffon.

Patients infectés par le VIH

Du fait des modes de transmission communs au VHB, au VHC, au VHD et au VIH, les infections associées entre VIH et virus hépatotropes sont fréquentes. Quatre vingt dix pour cent des patients infectés par le VIH ont rencontré le virus de l'hépatite B et au moins 10 % d'entre eux sont porteurs chroniques de l'antigène HBs. La prévalence des anticorps antiVHC est d'appréciation plus difficile en fonction des origines géographiques et des facteurs de risque. De façon globale, les tests de première génération donnaient une prévalence de 15 % et les tests de 2ème génération une prévalence plus réaliste de l'ordre de 8,5 % dans la population infectée par le VIH. La prévalence des marqueurs d'infection par le virus delta chez les patients porteurs chroniques de l'antigène HBs et infectés par le VIH est variable en fonction du facteur de risque viral. Dans notre expérience, elle concerne 70 % des toxicomanes et 15 % des homosexuels. Ces marqueurs d'infection par les virus hépatotropes sont fréquemment associés à une réplication virale attestée par la recherche de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum, l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum, l'antigène delta dans le foie ou l'ARN du virus delta dans le sérum.

L'effet de l'immunosuppression sur la multiplication virale C ou delta est d'appréciation plus délicate en l'absence de tests quantitatifs. Cependant, la fréquence des patients immunodéprimés ayant une virémie C détectable et la plus grande fréquence des transmissions materno-fœtales des infections C par les mères coinfectées par le VHC et le VIH plaident pour une augmentation de la multiplication virale C. Concernant le VHD, les résultats sont discordants et principalement décrits pour les infections VIH associées (vide infra).

Au total, dans les différentes situations d'immunosuppression, la prévalence des marqueurs viraux est accrue par rapport à la population générale. On retiendra que l'immunosuppression s'accompagne usuellement d'une multiplication virale persistante. Par ailleurs, lorsque la multiplication virale est présente, elle est généralement plus

importante sur le plan quantitatif que dans la population immuno-compétente. Cela est indiscutable pour le VHB où les dosages quantitatifs (type Genostics) montre des titres de virémie B souvent plus élevés chez les sujets immunodéprimés (notamment infectés par le VIH) que chez les sujets immunocompétents. Cette augmentation de la multiplication virale B rend sans doute compte de la plus rare clairance spontanée de l'AgHBs ou de l'AgHBe et de la plus grande fréquence des réactivations virales B spontanées chez les immunodéprimés.

Modifications histo-pathologiques au cours des infections virales hépatiques dans les différentes situations d'immunosuppression

Bien que les travaux épidémiologiques chez les hémodialysés soient nombreux, l'analyse histologique y est rarement effectuée. Dans la mesure où la moitié des hémodialysés ayant une hépatite chronique virale ont des transaminases normales, seules des études histologiques systématiques permettraient d'apprécier la prévalence et la signification des marqueurs viraux, et l'évolution des hépatites virales chez les hémodialysés. Par ailleurs, un certain nombre de lésions non spécifiques (particulièrement stéatose, hémossidérose ou granulomes de dialyse) peuvent être à l'origine d'anomalies biologiques hépatiques en l'absence d'hépatopathie chronique. L'utilisation habituelle, comme critère d'hépatopathie chronique, chez les dialysés (ou les transplantés) d'une augmentation des transaminases à plus de 2 fois la normale sélectionne arbitrairement les formes les plus sévères rendant ininterprétables les études de prévalence et d'impact des hépatopathies dans ces populations.

Chez les hémodialysés chroniques, l'aggravation histologique des hépatites chroniques B est la règle marquée par une fibrose extensive et une inflammation modérée, remarquablement peu symptomatique sur le plan clinico-biologique. Il n'existe guère de données, notamment de biopsies sériées pour les infections virales C chez les hémodialysés. Dans notre expérience, la plupart des hémodialysés ayant des anticorps antiVHC sont virémiques (85 %), et malgré des transaminases souvent normales, ont une hépatite chronique dans 95 % des cas, dont l'activité est habituellement modérée. Nous n'avons pas actuellement d'élément évolutif ou comparatif avec la population générale pour dire si l'hépatite C du dialysé est plus, autant ou moins sévère que l'hépatopathie des sujets immunocompétents.

Chez les transplantés rénaux, nous avons analysé l'évolution histologique de 87 parmi 129 patients ayant une hépatite chronique (98 AgHBs positif et 31 AgHBs négatif). Au moment de la transplantation, l'hépatite chronique était observée chez 60 % des porteurs de l'antigène HBs et 10 % des transplantés AgHBs négatif. Parmi les patients à foie histologiquement normal au moment de la transplantation 89 % des porteurs chroniques de l'antigène HBs et seulement 4 % des antigènes HBs négatif développaient une hépatite chronique. La prévalence des différents types d'hépatopathie (persistante, active ou cirrhotique) selon la classification de De Groote et coll. était comparable en fonction du statut viral B est donnée dans le tableau I. L'élément le plus marquant est que 80 % des transplantés ayant eu des biopsies sériées avaient une aggravation histologique quelque soit le statut de l'antigène HBs. Dans cette population, les co-facteurs responsables de cette fréquente aggravation histologique (inhabituelle dans la population immuno-compétente) étaient moins les infections virales ou les hépatites médicamenteuses associées que la fréquence d'une alcoolisation chronique. En effet, 32 % des transplantés ayant une hépatopathie avaient une consommation excessive d'alcool contre seulement 14 % des patients sans hépatopathie et la prévalence de l'alcoolisation chronique augmentait avec la sévérité de l'hépatopathie, atteignant 70 % chez les cirrhotiques AgHBs positif.

L'appréciation du retentissement histologique des infections B, C ou D chez les patients infectés par le VIH a donné des résultats contradictoires. Il est couramment admis que l'infection VIH augmente la réplication virale B, avec un retentissement biologique et histologique paradoxalement minime suggérant un phénomène de tolérance associé à l'immunodépression viro-induite. Mais certains travaux concluent différemment. Nous avons récemment étudié 260 porteurs chroniques de l'AgHBs dont 35 étaient coinfectés par le VIH. La prévalence globale des marqueurs de multiplication virale B, de cirrhose et le score de Knodell (incluant des index semi-quantitatifs de nécrose, inflammation et fibrose) et l'hypertransaminasémie étaient plus élevées en cas d'infection associée par le VIH. Lorsque l'on s'intéressait aux différents sous-groupes en fonction de leur facteur de risque de contamination virale, ces différences disparaissaient chez les homosexuels. A l'inverse, elles apparaissaient clairement chez les toxicomanes infectés par le VIH, malgré une fréquence comparable de surinfection delta ou d'alcoolisme chronique dans la population des toxicomanes non infectés par le VIH.

Cela suggère que l'influence du VIH sur la gravité des infections B est sans doute modérée chez les homosexuels et marquée chez les toxicomanes, témoignant de l'intervention de facteurs encore indéterminés (infections associées, réinfestations multiples par différentes souches de VIH, "charges virales" différentes...).

Si chacun est d'accord pour reconnaître que l'infection VIH accroît la multiplication du virus de l'hépatite B (quel qu'en soit le retentissement histo-pathologique), des résultats contradictoires concernent le retentissement de l'infection VIH sur la multiplication delta. Dans une série de 44 patients porteurs chroniques de l'antigène HBs et ayant une infection delta, nous avons comparé les marqueurs de multiplication B et delta sérique et histologique en fonction du statut VIH. La multiplication virale B était accrue chez les patients VIH positif. Cette augmentation de multiplication concerne non seulement la prévalence de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum mais aussi son titre apprécié par la méthode de Genostics. A l'inverse, les marqueurs classiques de multiplication delta (IgM anti-delta ou ARN delta sériques, antigène delta hépatocytaire) n'étaient pas plus fréquemment retrouvés chez les patients VIH positif que chez les patients VIH négatif. La sévérité de l'hépatopathie (score de Knodell et index semi-quantitatifs de nécrose, inflammation et fibrose) ne différaient pas en fonction du statut VIH. Un point important était la fréquence des antigénémies delta chez les patients VIH positif, absente chez les patients VIH négatif en l'absence de détection à la phase aiguë de la surinfection. Cette antigénémie delta prolongée, parfois isolée, chez les patients VIH positif reste d'explication mystérieuse puisqu'il ne semble pas s'agir d'une augmentation de la multiplication virale delta ou de la sévérité de l'hépatopathie. Il se peut que l'infection VIH soit associée à une diminution des titres ou de la synthèse des anticorps anti-delta ; il se peut qu'elle s'associe à des troubles des fonctions T cytotoxiques rendant compte d'une diminution de la destruction des hépatocytes exprimant l'antigène delta comme cela est suggéré par la plus grande prévalence des antigènes delta hépatocytaires exprimés dans le foie des patients VIH positif.

En résumé, l'infection VIH au cours des surinfections delta chez des porteurs chroniques de l'AgHBs se caractérise par :

- une plus grande fréquence des marqueurs de multiplication virale B (suggérant une diminution du traditionnel effet suppressif de l'infection delta sur la multiplication B) ;

- des fluctuations des marqueurs d'infection delta (IgG, IgM et antigénémie delta) ;
- une fréquence non modifiée des marqueurs de multiplication delta (Agδ hépatique et ARN du VHD sérique) ;
- des index histologiques et une fréquence de cirrhose comparables à ceux observés dans la population non infectée par le VIH.

Au total, les situations d'immunosuppression ont un retentissement variable sur l'histopathologie des hépatites chroniques. On retiendra la fréquence des formes sévères pouvant contraster avec des données clinico-biologiques à tort rassurantes et la fréquente évolution des hépatites chroniques d'activité minime vers des formes plus sévères.

Impact de l'hépatopathie sur la survie des patients immunodéprimés

La survie à 5 ans des sujets immunocompétents, hémodialysés et transplantés rénaux porteurs chroniques de l'antigène HBs ne semble pas différente. Il est intéressant de noter que 2,5 % des décès chez l'hémodialysé sont en rapport avec une hépatopathie contre 8,5 % chez les transplantés rénaux. Il se peut que les hémodialysés chroniques meurent plus rapidement de complications cardiovasculaires liées à la néphropathie (hypertensive, diabétique ...) ou à l'hémodialyse périodique que des complications de leur hépatopathie chronique. Quoique ce point reste discuté, il n'apparaît pas de différence statistiquement significative de la survie actuarielle des transplantés rénaux ayant ou n'ayant pas d'hépatopathie et étant ou non porteurs de l'antigène HBs, même si dans la population AgHBs positive, la mortalité dans 20 % des cas est rapportée à l'hépatopathie elle-même.

L'impact des hépatites chroniques sur la survie des patients infectés par le VIH est d'appréciation plus difficile étant donné leur espérance de vie réduite. Dans notre expérience comparant la survie des patients porteurs de l'antigène HBs et infectés ou non par le VIH, la survie des premiers était bien sûr réduite. Un fait important était qu'ils décédaient principalement d'une insuffisance hépatocellulaire alors que les seconds décédaient principalement d'un carcinome hépatocellulaire témoignant d'une durée d'évolution plus longue. Ce travail établissait que des hépatopathies sévères pouvaient survenir chez des patients VIH positif contrairement à ce qui était antérieurement affirmé.

Pour l'hépatite C au contraire, certaines études rapportent que l'immunosuppression associée à l'infection VIH ne semble pas modifier la fréquence de cirrhose ou le score de Knodell du fait du mécanisme principalement cytotoxique du VHC. Ces résultats sont cependant discutés.

Au total, il apparaît que, quoique ne modifiant pas les aspects clinico-biologiques des hépatites aiguës, les différentes causes d'immunosuppression augmentent le risque de progression vers la chronicité des infections virales. Les différentes situations d'immunosuppression s'accompagnent fréquemment, mais d'une manière inconstante, d'une aggravation histologique dont le retentissement sur la survie des patients n'est pas claire dans la population hémodialysée ou transplantée rénale. Le retentissement des hépatites chroniques sur la survie des patients infectés par le VIH est d'appréciation difficile. Cependant, les infections virales B ou C peuvent s'accompagner d'hépatopathie sévère avec insuffisance hépatocellulaire justifiant des prises en charges thérapeutiques en amont.

Quelques situations particulières

Vascularites et pathologies à immuns complexes circulants

La périartérite noueuse (PAN) systémique avec ses atteintes articulaires, rénales, cutanées, neurologiques, digestives et hépatiques (hépatite chronique souvent d'activité modérée) est rattachée à une infection par le VHB dans 30 à 40 % des cas. Le rôle des complexes antigène-anticorps (Ag HBs-AntiHBs, Ag HBe-antiHBe) est bien démontré, comme dans les glomérulonéphrites associées aux infections par le VHB. Il se peut qu'un déficit de l'immunité cellulaire représente un facteur prédisposant au développement d'une grande quantité d'antigènes viraux circulants et à la formation d'anticorps de faible affinité permettant la formation de complexes pathogènes circulants.

Le VHC a été récemment impliqué dans des PAN ou des glomérulopathies : la prévalence de l'infection virale C dans ces pathologies est en cours d'évaluation.

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence dans le sérum d'immunoglobulines qui précipitent à froid et se redissolvent lors du réchauffement. Elles sont liées à la formation de complexes

immunoglobulines anti- immunoglobulines. Elles s'accompagnent d'un syndrome associant purpura vasculaire, arthralgies, néphropathie glomérulaire. On distingue les cryoglobulines monoclonales, mixtes et polyclonales. La caractérisation récente du VHC a permis d'établir qu'environ 85 % des cryoglobulinémies mixtes étaient associées à une infection par le VHC, alors que le VHB en est rarement responsable.

Outre l'intérêt physiopathogénique de ce lien entre pathologies à immuns complexes et infections par les virus hépatotropes, on en soulignera l'intérêt thérapeutique. Les thérapeutiques antivirales (Vidarabine et interféron), associées aux traitements conventionnels (corticothérapie, échanges plasmatiques) ont révolutionné le pronostic de la PAN et pourraient modifier celui des glomérulonéphrites ou des cryoglobulinémies mixtes.

Corticothérapie

L'abandon dans les années 80 de la corticothérapie comme traitement des hépatites chroniques B fut motivé par le fait qu'elle augmente la multiplication virale et que malgré une diminution de l'hypertransaminasémie et des lésions inflammatoires histologiques, elle n'empêche pas la constitution d'une fibrose hépatique à bas bruit. Le caractère délétère de la corticothérapie est indiscutable, comme le confirme la fréquente aggravation histologique des hépatopathies B et C des transplantés rénaux ou la rapide détérioration des greffons hépatiques réinfectés par le VHB ou le VHC après transplantation hépatique. Il est dit, quoique non prouvé, que la corticothérapie n'a que peu d'influence sur les hépatites C et delta.

On rappellera les risques particuliers attachés aux corticothérapies de courte durée telles qu'elles sont pratiquées au cours des chimiothérapies anticancéreuses : l'exacerbation de la multiplication virale facilitée par la corticothérapie et la restitution d'une immunité normale peu après l'arrêt des corticoïdes sont un couple exposant à une hépatite subaiguë parfois mortelle.

Variations de l'expression des marqueurs viraux associés à l'immunosuppression

Les situations d'immunosuppression s'accompagnent fréquemment d'une variation d'expression des marqueurs viraux. Celle-ci peut témoigner d'une diminution de synthèse ou de titre des anticorps, d'une variation d'expression des mécanismes cellulaires (notamment cytotoxiques) de

reconnaissance des hépatocytes exprimant les antigènes viraux, et d'autres mécanismes non encore élucidés. Nous avons ainsi déjà signalé les antigénémies delta prolongées, parfois en l'absence d'anticorps, chez les sujets co-infectés par le VIH.

Rappelons :

- la fréquence des hépatites chroniques avec présence de l'ADN du VHB sérique en l'absence d'Ag HBs chez les transplantés rénaux ou les sujets infectés par le VIH ;

- la non apparition des anticorps antiHBe après un traitement antiviral efficace (attesté par la disparition de l'ADN du VHB) dans les mêmes populations ;

- les classiques fluctuations des anticorps antiVHC chez les patients coinfectés par le VIH ;

- l'inhabituel contraste entre une multiplication virale active et un foie histologiquement normal chez certains transplantés rénaux ou des sujets infectés par le VIH ;

- la négativité prolongée, voire définitive, des anticorps anti-VHC contrastant avec une virémie C détectable chez les hémodialysés, transplantés ou sujets atteints de cryoglobulinémie mixte.

Ces fluctuations des marqueurs viraux et ces apparentes discordances associées aux états d'immunosuppression justifient la répétition régulière des tests chez ces patients afin de mieux préciser les approches diagnostiques et thérapeutiques.

Récurrence des maladies virales après transplantation hépatique

La réinfection du greffon par les virus B, C et D est fréquente après transplantation hépatique pour des cirrhoses terminales, malgré les essais d'antiviraux encadrant la greffe et les immunoglobulines spécifiques antiHBs à fortes doses pour les infections liées au VHB. Cette réinfection témoigne de la présence du virus dans des sites extra-hépatiques, notamment dans les cellules mononucléées. Elle est d'autant plus fréquente qu'il existait une multiplication virale, notamment B, avant la greffe. La fréquence et la rapidité de constitution d'une hépatopathie active voire sévère souligne dans cette population les inconvénients de l'immuno-suppression indispensable à la prévention et au traitement du rejet de greffe.

En conclusion, s'il persiste de nombreuses inconnues sur les rapports entre hépatites virales et immunosuppression, on retiendra que chez les immunodéprimés les hépatites virales évoluent fréquemment vers la chronicité, qu'une multiplication virale active y est souvent associée, que des formes histologiquement sévères ne sont pas l'exception malgré une biologie rassurante. Cela justifie des prises en charge diagnostiques et thérapeutiques précoces. Cette partie sera abordée au chapitre "Traitement des hépatites virales".

Références

1. ALTER HJ, PURCELL R, SHIH JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-500.
2. BODSWORTH N, DONOVAN B, NIGHTINGALE BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B : a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-582.
3. BUTI M, ESTEBAN R, ESPANOL MT, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on cell-mediated immunity in chronic D hepatitis. *J Inf Dis* 1991;163:1351-1353.
4. CROSNIER J, JUNGER P, COUROUCE AM, et al. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in french haemodialysis units : II, haemodialysis patients. *Lancet* 1981;11:797.
5. DAVIS GL. Interferon treatment of viral hepatitis in immunocompromised patients. *Semin Liv Dis* 1989;9:267-272.
6. DEBURE A, DEGOS F, POL S, et al. Liver diseases and hepatic complications in renal transplant patients. *Adv Nephrol* 1988;17:375-400.
7. DEGOTT C, DEGOS F, JUNGERS P, et al. Relationship between liver histopathological changes and HBsAg in 111 patients treated by long-term hemodialysis. *Liver* 1983;3:377-384.
8. HARNETT JD, ZELDIS JB, PARFREY PS, et al. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation* 1987;44:369-379.
9. HOOFNAGLE JH, PETERS M, MULLEN KD, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human α -interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318-1325.
10. HOUSET C, POL S, CARNOT F, et al. Interactions between human immunodeficiency virus 1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:578-83.
11. KROGSGAARD K, LINDHARDT BO, NIELSEN JO, et al. The influence of HTLV-III infection on the natural history of Hepatitis B Virus infection in male homosexual HBsAg carriers. *Hepatology* 1987;7:37-41.

12. LA QUAGLIA NP, TOLKOFF-RUBIN NE, DIENSTAG JL, et al. Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 1981;32:504-507.
13. MARCELLIN P. Cirrhoses post-hépatitiques virales B, B-D et C. *Rev Prat* 1991;13:1149-55.
14. MARCELLIN P, OUZAN D, DEGOS F, et al. Randomized controlled trial of adenine arabinoside 5'-monophosphate in chronic active hepatitis B : comparison of the efficacy in heterosexual and homosexual patients. *Hepatology* 1989;10:328-331.
15. NORDENFELT E, LINDHOLM T, HENRIKSON H. The relationship between hepatitis B antigen, e antigen and liver pathology in patients treated with dialysis. *Scand J Urol Nephrol* 1975;9:277-81.
16. NORDER H, BRATTSTROM C, MAGNIUS L. High frequency of hepatitis B virus DNA in anti-HBe positive sera on longitudinal follow-up of patients with renal transplants and chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1989;27:322-8.
17. PERREIRA BJGR, MILFORD EL, KIRKMAN RL, et al. Prevalence of HCV RNA in hepatitis C antibody positive cadaver organ donors and recipients of organs from these donors. American Society of transplant physicians, Chicago, May 1992 (abstract).
18. POL S, DEBURE A, DEGOTT C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990;335:878-880.
19. POL S, JIANG JJ, DRISS F, et al. Efficacy of α -Interferon in chronic active hepatitis B of HIV-positive patients. *J Hepatol* 1992;16:S20 (abstract).
20. POL S, LEGENDRE C, MATTLINGER B, et al. Genetic basis of nonresponse to hepatitis B vaccine in haemodialyzed patients. *J Hepatol* 1990;11:385-387.
21. POL S, LEGENDRE C, SALTIEL C, et al. Hepatitis C virus in kidney recipients. epidemiology and impact on renal transplantation. *J Hepatol* 1992;15:202-6.
22. ROSINA F, RIZZETO M. Treatment of chronic type D (delta) hepatitis with α -interferon. *Semin Liv Dis* 1989;9:264-6.
23. TREPO C. Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:117-119.
24. WEISSBERG JI, ANDRES LL, SMITH CI, et al. Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. *Ann Intern Med* 1984;101:613-616.

Traitement des hépatites virales

Traitements prophylactiques

Traitement prophylactique de l'hépatite A

Une immunothérapie passive et active est aujourd'hui proposée contre le virus de l'hépatite A.

Immunothérapie passive

Du fait de la contamination entérale, des mesures d'hygiène sont nécessaires en plus de l'immunothérapie. L'injection d'immunoglobulines (gammaglobulines enrichies en anti-VHA) ne se discute que chez des sujets séronégatifs exposés (allant en zone d'épidémies ou des sujets contacts). Les immunoglobulines spécifiques, provenant de patients ayant développé une immunité naturelle contre le VHA, offrent une protection presque immédiate contre l'infection dans les 3 à 5 jours mais leur titre chute rapidement, ne conférant donc qu'une immunité de courte durée (3 mois environ).

Le coût et l'astreinte d'injections répétées du fait de la brièveté de protection en particulier pour les voyageurs non immunisés et les visiteurs de longue durée dans des régions de haute endémie pour le VHA a conduit au développement d'un vaccin efficace contre le VHA. Cette recherche était de plus motivée par la diminution de prévalence de l'hépatite A dans la population des donneurs de sang exposant à une diminution du niveau d'activité des anti-VHA qui aurait justifié le recours à des populations de donneurs spécifiques, issues de régions de haute endémicité. Le risque potentiel, quoique jamais décrit, de transmission du VIH (ou du VHC) par injection intramusculaire d'immunoglobulines a aussi renforcé la nécessité d'un tel vaccin.

Vaccin contre le VHA

Récemment commercialisé, ce vaccin contre le VHA (Havrix®) trouve son intérêt dans les populations exposées non immunes : voyageurs en zone d'endémie, homosexuels, toxicomanes, personnel de santé, cuisiniers...

Les récentes études de vaccination montrent une immunogénicité de l'ordre de 95 % après les 2 injections intramusculaires effectuées à un mois d'intervalle lors de la primo-vaccination, avec une totale inocuité. Les rappels vaccinaux seront réalisés un an après puis tous les 5 ans. Le coût de la vaccination est actuellement de 27 \$ US par dose.

Traitement prophylactique de l'hépatite B

Une immunothérapie passive (gamma globulines spécifiques anti-HBs) ou active peut être aujourd'hui proposée pour prévenir l'infection par le VHB.

Immunothérapie passive contre le VHB

L'immunothérapie passive a largement perdu de son intérêt depuis l'apparition du vaccin. Elle garde, cependant, un certain nombre d'indications qu'il importe de respecter.

Au stade d'hépatite aiguë la nécessité de la protection de l'entourage est discutée (faible infectiosité du sérum au moment où les symptômes apparaissent, la période de contagiosité étant déjà passée à ce stade). Cependant il paraît raisonnable de demander chez le partenaire une recherche d'anti-HBs et anti-HBc. En cas de résultat négatif la prévention est assurée par une injection d'immunoglobulines spécifiques anti HBs associée à une première dose de vaccin contre l'hépatite B (3 injections à 1 mois d'intervalle avec une dose de rappel un an après).

Au stade de portage chronique du virus B, cette prévention, principalement basée sur la vaccination, doit être systématique et concerne également les enfants.

En cas de piqûre accidentelle avec une aiguille souillée la dose d'immunoglobulines spécifiques doit être injectée dans les 48 heures (1 ampoule de 5 ml pour un adulte).

Au cours et au décours des transplantations hépatiques pour hépatopathies liées au VHB, et d'autant plus si il existait une multiplication virale avant la greffe, l'immunothérapie passive a une importance majeure. Différents protocoles d'immunisation ont été proposés.

Vaccination contre le VHB

La vaccination contre le VHB est disponible depuis 1981. Elle est hautement immunogène et son inocuité semble totale même si de rares

complications ont été rapportées (polyradiculonévrite, encéphalite, transmission du VIH...) qui ne lui sont en fait pas imputables directement. Seules les fébricules et les douleurs au point d'injection peuvent lui être reprochées dans 10 à 15 % des cas, constamment réversibles en 48 h. Si l'objectif ultime est une vaccination universelle, elle est aujourd'hui obligatoire pour le personnel exposé au VHB et doit être fortement conseillé dans les cas suivants : entourage du porteur chronique du virus, sujets polytransfusés, enfants nés de mère infectée (le dépistage de l'antigène HBs est obligatoire chez les femmes enceintes depuis 1992). La vaccination n'est pas contre-indiquée chez le nouveau-né et la femme enceinte.

Les différents vaccins

. Les vaccins dérivés du plasma : ils ont été les premiers utilisés, produits à partir du plasma de porteurs chroniques du VHB : porteurs sains sans lésions histologiques (Hevac B®) ou porteurs ayant une multiplication virale (MSD, Institut Merck).

. Les vaccins produits par génie génétique : Les vaccins produits par la levure actuellement disponibles ne contiennent que la protéine HBs du VHB (Engerix®). Les vaccins produits par les cellules de mammifères sont principalement représentés par la cellule CHO (chinese hamster ovary) transfectée par un plasmide contenant les séquences pré-S2 et S du gène de surface du VHB, permettant la synthèse non seulement de l'antigène HBs mais aussi de la protéine pré-S2 (GenHevac B®). Un vaccin produit par CHO est en cours de développement, contenant en plus des protéines S et pré-S2, la protéine pré-S1 dont l'intérêt théorique est souligné par l'action de cette protéine dans la pénétration intracellulaire du virus.

Il n'y a pas actuellement de preuve formelle de la supériorité des vaccins recombinants sur les vaccins plasmatiques en terme d'immunogénicité mais la production des anticorps anti-préS2 est plus précoce que celle des anti-HBs et leur cinétique différente pourrait permettre d'espérer une couverture meilleure en titres d'anticorps et en durée. Cela a un intérêt pour les non-répondeurs aux vaccins classiques.

Les protocoles vaccinaux et leurs résultats

Différents protocoles vaccinaux ont été réalisés dont l'efficacité est comparable dans la population générale. Traditionnellement, une injection (1ml contenant 5 µg d'antigène HBs et de l'hydroxyde d'alumine

comme adjuvant pour l'Hevac B® et 20 µg d'antigène HBs de pré-S2 pour le GenHevac B®) intradeltoïdienne (sous-cutanée ou mieux intramusculaire) est effectuée à un mois d'intervalle pendant 3 mois puis un rappel un an après la première vaccination. D'autres schémas (deux injections séparées d'un mois puis une six mois plus tard puis une autre un an après la première, par exemple) semblent ni plus ni moins immunogènes.

La vaccination induit l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre protecteur (>10 mU/ml) dans 90 à 95 % des cas. L'efficacité du vaccin a été certifiée dans la population générale (personnel de santé) et dans les populations à risque (notamment hémodialysés ou homosexuels). Il n'est plus observé d'événements correspondants à une infection par le VHB au moment de la troisième injection de vaccin contrairement à ceux observés dans la population recevant un placebo.

Certains facteurs acquis ou génétiques participent à la réponse vaccinale : la réponse est meilleure chez la femme et chez les sujets de moins de 50 ans. L'ensemble des situations d'immunosuppression diminue la qualité de la réponse en titres d'anticorps (qui conditionnent la durée de la protection) et en pourcentage de réponses effectives : les hémodialysés ne répondent que dans 60 % des cas, les transplantés dans 15 à 25 %, les alcooliques dans 50 %, les patients infectés par le VIH dans 80 %. Dans ces populations, le rôle de l'âge et du sexe sur la réponse vaccinale est maintenu. La répétition des injections lors de la primovaccination permet d'augmenter de 10 à 20 % l'efficacité vaccinale, au moins chez les hémodialysés. L'efficacité de la vaccination de rappel à un an, notamment dans les populations "mauvaises répondeuses", mériterait d'être mieux évaluée car nous avons observé que 86 % des transplantés rénaux (vaccinés au moment de l'hémodialyse mais généralement non rappelés) et 82 % des alcooliques répondaient à une injection de rappel, même lorsqu'ils n'avaient pas répondu à la primovaccination.

Environ 5 % de la population générale ne répond pas à la vaccination contre le VHB, en l'absence d'immunosuppression associée. Une étude récente a montré que les sujets mauvais ou non-répondeurs à la vaccination avaient plus fréquemment l'haplotype HLA A1 B8 SC01 DR3 du système majeur d'histocompatibilité que les sujets répondeurs. Les études familiales ont montré que la réponse anti-HBs à la vaccination était presque nulle chez les homozygotes, médiocre chez les hétérozygotes pour cet haplotype et bonne dans la population de référence n'ayant pas cet

haplotype. Ces résultats, retrouvés dans la population non répondeuse des dialysés, suggèrent qu'il existe un gène dominant, régissant la réponse à l'antigène HBs, situé dans le système HLA et que l'absence de réponse vaccinale contre le VHB est un caractère génétique récessif, lié au complexe majeur d'histocompatibilité.

Amélioration des réponses vaccinales

Il apparaît que les populations à risque pour le VHB sont souvent celles qui répondent le moins à la vaccination. Il importe donc d'améliorer les pourcentages de réponses. Chez les insuffisants rénaux, non répondeurs au vaccin, l'administration d'interleukine-2 ou d'interféron gamma permet d'induire une production efficace d'antiHBs. Le déficit fonctionnel des lymphocytes T et des monocytes et la diminution de production d'interleukine-2 associée à l'insuffisance rénale ou à la néphropathie sous-jacente rendrait compte de cette diminution de réponse vaccinale, palliée par l'injection d'immunostimulants associée à la vaccination. Cela mérite d'être confirmé dans des études plus larges, incluant d'autres déficits immunitaires.

Vaccination et mutants du VHB

La vaccination contre le VHB pourrait induire l'apparition de mutants. Ce fait préoccupant est suggéré par l'apparition de l'antigène HBs chez près de 3 % de 1000 vaccinés italiens ayant développé une réponse anti-HBs efficace après une vaccination traditionnelle. L'antigène était associé pour certains à des marqueurs de multiplication virale B (ADN du VHB sérique ou antigène HBe) et à une hypertransaminasémie, malgré des taux protecteurs d'anti-HBs. Le séquençage du génome du VHB chez un patient a objectivé une mutation du déterminant "a" du gène S modifiant une glycine par une arginine. Cette variation d'hydrophilicité du déterminant "a" pourrait modifier l'affinité des anti-HBs induits par le vaccin et le nouveau déterminant antigénique du mutant pourrait ne plus être reconnu par les anti-HBs "sauvages" protecteurs.

Quelles que soient les hypothèses visant à expliquer ce fait (explications géographiques, terrain immunogénétique particulier, non respect du protocole vaccinal initial...), il invite à une certaine vigilance en raison de l'inefficacité vaccinale potentielle ou de la pression de sélection exercée par la vaccination sur le VHB sauvage.

Politiques vaccinales

L'idéal serait une vaccination universelle, particulièrement dans les zones d'endémie du VHB et dans les populations à risque où la pénétration de la vaccination est paradoxalement faible. Pour des raisons principalement financières, une telle stratégie est encore illusoire. Des études de simulation mathématique ont apprécié les effets des diverses stratégies de vaccination sur la réduction de l'incidence des infections par le VHB. Une vaccination proposée aux nouveaux-nés, aux adolescents avant l'apparition de comportements à risque, aux sujets à risque réduirait de 50 % en 10 ans l'incidence des infections par le VHB.

Traitement prophylactique de l'hépatite C

La majorité des hépatites C observées en France sont post-transfusionnelles. La détection systématique et légale des anticorps anti-VHC chez tout donneur de sang et à chaque don semble porter ses fruits. Avant l'apparition des tests anti-VHC en 1990, le dépistage de l'antigène HBs dans les années 70, des anticorps anti-VIH depuis 1985, l'utilisation de "marqueurs indirects" d'infection Non-A, Non-B (activité ALAT et anticorps anti-HBc) depuis 1987 avait permis une diminution notable, quoique insuffisante, des hépatites post-transfusionnelles.

Outre ces mesures prophylactiques, il semble que l'administration de polyglobulines polyvalentes puissent réduire le risque d'infection virale, notamment dans les populations exposées, telles que les hémodialysés, à la posologie d'une ampoule IM à renouveler 3 semaines plus tard.

Traitement prophylactique de l'hépatite delta

La prophylaxie de l'infection par le VHD se superpose à celle du VHB. Une vaccination efficace contre le VHB doit permettre l'éradication des hépatites delta. Une vaccination contre le VHD, réservée aux porteurs chroniques du VHB, est en cours de développement.

Traitement prophylactique de l'hépatite E

Comme pour le VHA et du fait des mécanismes communs de transmission oro-fécaux et d'élimination fécale du VHE, des mesures d'hygiène s'imposent. L'efficacité d'une immunothérapie passive contre le VHE n'a jamais été appréciée, puisqu'on ne disposait pas de tests détectant les anticorps. La mise en évidence d'anticorps anti-VHE chez environ 2 % des donneurs de sang français ou hollandais laisse supposer une possible efficacité des immunoglobulines polyvalentes.

Traitement curatif des hépatites virales

Traitement curatif des hépatites virales aiguës

Généralités

Il n'y a pas de traitement des hépatites virales aiguës. Le repos strict et un régime alimentaire particulier ne sont pas nécessaires.

Sont à éviter :

- la corticothérapie : elle est formellement contre-indiquée car elle risque de favoriser le passage à la chronicité d'une infection virale B ou C ;
- l'alcool : arrêt pendant environ 3 à 6 mois ;
- les oestroprogestatifs : arrêt pendant 3 à 6 mois.

Place des traitements antiviraux dans le traitement des hépatites aiguës

Elle reste difficile à préciser. Les hépatites B évoluent vers la chronicité dans 5 à 10 % des cas et la question d'un éventuel traitement antiviral précoce se pose peu. Dans les formes prolongées avec répllication persistante au-delà de 2 mois d'évolution exposant à un risque de 100 % d'évolution vers la chronicité, l'interféron alpha ou bêta semble avoir sa place puisqu'il permet 80 % d'éradication du VHB si le traitement est entrepris tôt. Comme 50 % des hépatites C évoluent vers la chronicité, l'indication d'un traitement antiviral précoce apparaît nécessaire. Deux groupes japonais ont rapporté des résultats intéressants dans le traitement des hépatites aiguës post-transfusionnelles C par les interféron alpha ou bêta, puisque tous les patients traités normalisaient leurs transaminases. Des résultats espagnols et italiens, quoique moins optimistes, restent encourageants, confirmant l'intérêt du traitement précoce des hépatites aiguës C.

Traitement curatif des hépatites chroniques

De grands progrès ont été récemment réalisés dans le traitement des hépatites virales chroniques, incluant les moyens thérapeutiques eux-mêmes, leurs indications et la détermination des facteurs prédictifs de réponse.

Traitements des infections par le VHB

Le but du traitement de l'hépatite B est l'éradication complète du virus, si possible avant l'intégration de l'ADN viral au génome hépatocytaire, qui est parfois très précoce. Ce but est inconstamment obtenu et l'objectif principal est la suppression définitive non seulement de la multiplication virale B (attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum) mais aussi la disparition de toute synthèse protéique virale (antigène HBe mais aussi HBs), car malgré l'absence de multiplication, il est encore possible de trouver des produits de transcription et de traduction de l'ADN du VHB intracellulaire par les techniques d'amplification génomique. Cela justifie que le traitement soit le plus précoce possible. Rappelons que le meilleur traitement reste la vaccination contre le VHB dont le caractère universel doit permettre l'éradication du virus.

Deux types de traitement peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB : les antiviraux et les immunostimulants.

Antiviraux

Ils sont dominés par les analogues de l'adénosine. La vidarabine et surtout son équivalent soluble l'adénine 5'-monophosphate (ARA-AMP) sont les plus utilisés. Leur efficacité reste discutée bien que l'essentiel des études européennes rapportent un effet sur l'arrêt de la multiplication virale B. Une métaanalyse des essais contrôlés randomisés confirme cette tendance puisque 37 % des patients traités contre 17 % des non traités arrêtaient leur multiplication virale.

Leurs effets secondaires sont notables, dominés par les atteintes neuromusculaires, douleurs musculaires et neuropathies parfois invalidantes et généralement régressives à l'arrêt du traitement. Ceux-là sont principalement à craindre en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La répétition des cures chez les non-répondeurs à une première cure augmenterait l'efficacité thérapeutique.

L'aciclovir, efficace sur les virus du groupe herpès n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement des hépatites B, utilisé soit seul, soit associé à l'interféron alpha.

L'azydothymidine, antirétroviral efficace, ne semble pas avoir d'efficacité réelle lorsqu'il est utilisé seul, malgré le cycle réplcatif du VHB assimilable à celui des rétrovirus. L'intérêt de l'association azydothymidine-interféron semble exister, au moins chez les patients coinfectés par le VIH et le VHB.

Immunostimulants

Leur intérêt théorique est indiscutable puisque la physiopathogénie du VHB est principalement médiée par les effecteurs de l'immunité cellulaire. Leur place mérite d'être évaluée dans des études cliniques.

Interféron- α

L'interféron alpha (α -IFN), molécule physiologique de défense contre les virus, trouve une place de choix dans le traitement des hépatites chroniques B. En effet, il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives.

. Actions de l' α -IFN

L' α -IFN est une molécule ayant une double action : antivirale, par diminution de la synthèse des protéines virales, et immunomodulatrice comme c'est le cas aussi pour d'autres cytokines.

La première action découle de la liaison de l' α -IFN à un récepteur membranaire spécifique, activant la traduction de diverses protéines qui rendront la cellule plus résistante aux infections virales. C'est ainsi qu'une augmentation de la 2'-5' oligoadénylate synthétase activera certaines ribonucléases, telle la L RNase qui est capable de détruire l'ARN viral. Quant à l'action immunomodulatrice de l' α -IFN, son rôle dans l'efficacité du traitement apparaît sans doute plus clairement pour les hépatites chroniques B que pour les hépatites C. Pour ces dernières, en effet, on ne sait pas si l'expression des antigènes HLA à la surface des hépatocytes infectés intervient ; on ne sait pas davantage si d'éventuels complexes HLA-virus sont en cause lorsqu'il s'agit du VHC puisque celui-ci, comme il a été vu plus haut, est sans doute plus directement cytotoxique que le virus B.

. Les modalités thérapeutiques et les résultats

Différents protocoles internationaux ont été effectués. La posologie traditionnelle de l' α -IFN est de 2,5 MU/m², 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 4 à 6 mois. Au delà de cette période, le gain de réponse efficace ne justifie pas le coût financier et les effets secondaires. Les résultats de ces études sont tous en faveur du traitement avec environ 40 % de négativation de l'antigène HBe et de l'ADN du VHB sérique d'une part et 10 % de négativation de l'antigène HBs d'autre part. Chez les sujets non traités, le taux de réponse spontanée est de l'ordre de 15 % de négativation de l'ADN du VHB et de 0 % de disparition de l'antigène HBs. Il est par ailleurs montré que l'arrêt de la multiplication virale

s'accompagne d'une amélioration des index histologiques d'activité. Enfin, des études utilisant la PCR ont établi que l'arrêt de la multiplication virale testée par les méthodes conventionnelles, s'associait à une disparition complète de l'ADN viral chez la moitié des patients sur une période moyenne de 5 ans.

. Les effets secondaires liés à l' α -IFN

Aux posologies utilisées, ils sont nombreux mais totalement réversibles à l'arrêt du traitement. Les principaux sont dominés par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies, céphalées) et biologiquement par une leuconéutropénie.

. Les facteurs prédictifs de réponse

Différentes études se sont attachées à préciser les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement antiviral des hépatites chroniques B. L'ancienneté de l'infection est un facteur clinique de réponse puisque les patients dont les hépatites ont une ancienneté de moins de 2 ans répondent mieux. Le caractère symptomatique de l'hépatite aiguë initiale est un facteur positif de réponse car les formes asymptomatiques témoignent sans doute d'une insuffisance de la réponse immune au virus. La réplication faible ou modérée (moins de 200 pg/ml d'ADN sérique du VHB) et une hypertransaminasémie supérieure à 3 fois la valeur supérieure de la normale sont prédictifs d'une bonne réponse au traitement antiviral. D'autres facteurs sont prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement : une surinfection delta, une contamination périnatale, l'homosexualité et une immunosuppression associée à l'hépatite, notamment dans le cadre d'une infection par le VIH.

Ces facteurs ont une indiscutable valeur statistique mais leur valeur est pauvre à l'échelle individuelle, et il paraît encore difficile de prendre une décision thérapeutique sur la seule valeur de données anamnésiques, biologiques ou virologiques.

. Les associations de différents traitements

Les antiviraux en monothérapie n'ayant qu'une efficacité partielle, il apparaît tentant de proposer des associations thérapeutiques. Des résultats encourageants ont été rapportés pour l'association vidarabine-interféron.

L'intérêt d'une corticothérapie brève (4 à 6 semaines, précédant ou accompagnant le traitement antiviral) à doses dégressives (par exemple, 40 mg/j pendant 2 semaines puis 20 mg/j une semaine et 10 mg/j une

dernière semaine) a été suggéré. La corticothérapie vise à accroître la multiplication virale puis à induire un rebond de la réponse immunologique en rebond à son arrêt. En fait, le bénéfice de cette corticothérapie n'est pas clairement établi.

Une trithérapie (corticothérapie courte puis vidarabine puis interféron) aurait un effet supérieur à une monothérapie traditionnelle, associée ou non à la corticothérapie, en terme d'arrêt de la multiplication virale B.

Traitement des hépatites chroniques C et Non-A, Non-B

Le principe du traitement des hépatites chroniques C est justifié par la fréquence avec laquelle ces formes s'accompagnent de virémie persistante à l'origine d'aggravation progressive des lésions d'hépatite chronique active avec leur risque ultérieur de survenue de cirrhose puis de cancer hépatocellulaire. Un seul traitement à ce jour a été utilisé à cet effet avec des résultats tangibles : l' α -interféron (α -IFN).

Modalités du traitement d'attaque par l' α -IFN

De nombreuses tentatives thérapeutiques des hépatites chroniques C par l' α -IFN ont été faites au cours de ces dernières années, mais beaucoup n'ont concerné que de très petits groupes de patients. Les données qui actuellement font référence découlent essentiellement de deux études : celle menée par Di Bisceglie, de l'équipe de J. Hoofnagle à Bethesda, et celle de Davis et coll.

La première est une étude prospective, randomisée, conduite en double insu contre placebo. Elle a concerné 41 patients (dont 37 positifs pour le virus C par le test ELISA d'Ortho) ; 21 des patients ont reçu de l' α -IFN à la dose de 2 MU par voie sous-cutanée trois fois par semaine pendant six mois et 20 sujets ont reçu le placebo. L'effet de l' α -IFN a été très significatif sur la moyenne des activités sériques des transaminases et sur les "scores" histologiques ; ces deux paramètres ne s'étant au contraire pas modifiés dans le groupe placebo. Sur les 21 patients ayant reçu l' α -IFN, 10 (48 %) ont répondu complètement à en juger sur le retour à la normale de l'activité des transaminases ; chez trois autres sujets cette même activité a décru significativement (de plus de 50 %) mais incomplètement. Mais seuls 10 % des patients traités avaient encore des activités normales de leurs transaminases dix mois après la fin du traitement.

L'étude pluricentrique menée par Davis a porté sur une série beaucoup plus importante : 166 patients, qui furent randomisés en trois groupes : α -

IFN 1 MU (groupe 1) ou 3 MU (groupe 2) trois fois par semaine pendant 24 semaines ; le troisième groupe n'a reçu aucun traitement pendant le même temps. Au sixième mois, 28 % des patients du groupe 1 et 46 % de ceux du groupe 2 avaient des activités sériques des transaminases normalisées ou presque contre 8 % seulement chez les témoins non traités. Ces activités devinrent complètement normales chez 22 des 26 patients qui avaient répondu au traitement par 3 MU (soit 85 %), et 9 des 16 (56 %) qui avaient répondu au traitement dans le groupe 1 (1 MU). Tous les bons résultats, comme dans le travail de Di Bisceglie, étaient corroborés par une amélioration histologique.

Les patients ont été surveillés pendant les six mois qui suivaient la fin du traitement : les taux des rechutes ont été voisins dans les groupes 1 et 2, donc après traitement par 1 et 3 MU : respectivement 51 et 44 %.

Un troisième travail important à compléter un an plus tard les deux études précédentes. C'est celui mené par Saracco, de l'équipe de M. Rizzetto à Turin. Il porte sur 80 patients atteints d'hépatite chronique Non-A, Non-B ; 29 ont été traités par 1 MU et 26 par 3 MU d' α -IFN sous cutané trois fois par semaine. Les 25 autres sujets n'ont, pendant le même temps, pas été traités : ils l'ont été après, selon le schéma 3 MU mais poursuivi pendant 12 mois. C'est dans ce dernier groupe que les résultats ont été les meilleurs : 86 % de réponse.

Parallèlement, ce travail confirme la fréquence des rechutes, mais moins dans le groupe 3 MU (60 %) que dans le groupe 1 MU (77 %). Fait intéressant, les patients ayant une cirrhose ont moins répondu au traitement que ceux n'en ayant pas, ce qui a aussi été la constatation faite en France par J.M. Métreau et coll. dans une étude multicentrique. Enfin, l'histologie hépatique s'est nettement améliorée chez les répondeurs au traitement, et seulement chez eux, appréciée sur le "score" de Knodell qui était en moyenne de 8,9 avant traitement contre 6,0 après.

Au total, les impressions qu'on peut retenir de ces trois études peuvent se résumer comme suit : l'efficacité de l' α -IFN sur l'hépatite chronique Non-A, Non-B, au moins à bref terme, ne peut être mise en doute ; les doses à préconiser pour le traitement d'attaque sont assez faibles, se situant aux alentours de 3 MU trois fois par semaine. L'étude de Davis et celle de l'équipe de Rizzetto montrent en effet clairement que la dose d'1 MU est insuffisante ; Di Bisceglie et coll. ont, eux, utilisé un protocole à 2 MU ; cela explique peut-être en partie des résultats moins bons que ceux du groupe 3 MU de Davis et coll., mais cela peut aussi relever d'une

puissance statistique plus faible dans le travail de Di Bisceglie du fait de ses effectifs : 41 patients contre 166 chez Davis.

Toutes ces remarques amènent à penser que l' α -IFN, à 3 MU trois fois par semaine pendant six mois semble agir efficacement sur environ la moitié des hépatites chroniques Non-A, Non-B, sans oublier que le travail du groupe de Rizzetto fait évoquer que les résultats pourraient être améliorés par des protocoles durant douze mois plutôt que six. Mais, avec les schémas thérapeutiques utilisés jusqu'à présent, la moitié environ des patients ayant répondu au traitement rechuteront au cours des six mois suivants. Compte-tenu cependant du risque d'évolution vers la cirrhose, une guérison qui serait obtenue et maintenue chez environ un quart apparaît plus qu'encourageante. Cela paraît d'autant plus vrai que la tolérance au traitement, du fait sans doute des posologies modérées requises est tout à fait satisfaisante.

Principales incertitudes

Ne serait-ce que pour stimuler le travail qui reste à accomplir, il ne faut pas dissimuler quelques unes des principales incertitudes qui subsistent. C'est ainsi qu'on est bien loin encore aujourd'hui de pouvoir définir parmi les hépatites chroniques Non-A, Non-B, celles qui sont le plus susceptibles de répondre au traitement, même s'il commence à être suggéré que ce sont celles sans cirrhose et survenant chez des sujets jeunes. Le recul manque pour connaître la fréquence d'éventuelles récurrences après la première année qui suit la fin du traitement.

Au terme des six premiers mois de traitement, on ne sait pas clairement quelle est l'attitude la plus logique et l'on est amené à se poser les principales questions suivantes :

- arrêt en cas de normalisation de l'activité des transaminases sériques ou prolongation, et en ce cas à quelles doses ?
- poursuite en cas de réponse partielle, et si oui combien de temps et à quelles doses ? Dans tous les cas, les schémas thérapeutiques sont-ils à moduler selon que l'infection par le VHC est associée au VIH et/ou au VHB, voire au VHB et VHD ?

Autant de questions auxquelles les nombreuses études qui sont en cours, généralement randomisées et souvent pluricentriques, devraient répondre dans un avenir raisonnable.

Il semble ainsi aujourd'hui admis qu'une augmentation de la posologie initiale (6 MU pour six mois, trois fois par semaine) et une prolongation de la durée du traitement (3 MU les six mois suivants, trois fois par

semaine) permettent, non pas tant une amélioration du pourcentage de réponse qu'une diminution du nombre de rechutes.

Récemment plusieurs équipes ont décrit des facteurs prédictifs de réponses au traitement par α -interféron des hépatites chroniques C : l'âge jeune et l'absence de cirrhose émergent seuls en analyse multivariée. Le degré de variabilité de la région aminoterminal de la protéine E2/NS1 intervient dans la réponse à l' α -interféron de même que le génotype viral : le Type II semble moins bien répondre au traitement. De même, l'importance quantitative de la virémie conditionne la réponse, d'autant moins bonne que la virémie est élevée.

La ribavirine

Un nouvel antiviral, la ribavirine (1- β -D ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) a été récemment proposé dans le traitement des hépatites C. C'est un analogue nucléotidique ayant une large activité antivirale contre les virus à ADN et ARN, incluant les flavivirus. Son utilisation orale à la dose quotidienne de 1000 à 1200 mg pendant 3 mois a permis la normalisation des transaminases des 10 patients traités dans la première étude et de 4 des 13 (31 %) dans la seconde. Le problème est la rechute fréquente de l'hypertransaminasémie à l'arrêt du traitement. Ces données préliminaires confirment l'intérêt de cette molécule mais soulignent qu'elle ne pourra être utilisée en monothérapie. L'intérêt de l'association interféron-ribavirine, au moins chez les non répondeurs ou chez les rechuteurs après interféron, mérite d'être évalué.

Traitement curatif de l'hépatite delta

Le traitement antiviral de l'hépatite delta est moins bien codifié que celui des hépatites B ou C. Le problème est que l'efficacité potentielle de ces traitements contraste avec une rechute presque constante à l'arrêt du traitement. En effet les résultats restent discordants quant à l'efficacité de l'interféron- α utilisé aux doses de 3 MU ou 5 MU/m² pour 4 à 8 mois. En effet, si ce type de traitement permet une normalisation ou une diminution de l'activité des transaminases chez près de la moitié des patients immunocompétents, la rechute est pratiquement constante (90 %) après arrêt du traitement comme l'a confirmé un récent essai italien multicentrique randomisé contrôlé de 12 mois.

Immunosuppression et traitement des infections virales

Il est usuellement admis que l'immunosuppression quelle qu'en soit la cause, diminue l'efficacité des thérapeutiques antivirales. Un tel fait est logique puisque les mécanismes immuns humoraux et cellulaires participent à la clairance virale. Cependant, l'essentiel des séries se limite à des petits effectifs rendant les conclusions aléatoires.

Traitement de l'hépatite chronique B

Les traitements efficaces contre le virus de l'hépatite B sont essentiellement restreints à la Vidarabine et son dérivé soluble monophosphaté (ARA-AMP) et à l' α -IFN utilisé à la dose de 2,5 M/m² 3 fois par semaine par voie sous-cutanée.

Il est traditionnellement écrit que les homosexuels (considérés comme ayant un déficit immunitaire, même en l'absence d'infection VIH) ou les patients infectés par le VIH sont de mauvais répondeurs aux traitements antiviraux. Ces affirmations doivent être modérées par le fait que les séries sont limitées d'une part et qu'un nombre important d'études les contredisent d'autre part. Ainsi, Hoffnagle et coll. , quoique leur travail ne mette pas en évidence de bénéfice statistique de l' α -IFN sur la multiplication virale B, établissait l'absence de différence de réponse à l' α -IFN chez les patients infectés par le VIH. Par ailleurs, Marcellin et coll. ont montré dans une étude randomisée que l'ARA-AMP était aussi efficace chez les homosexuels que chez les hétérosexuels. Si le statut immunitaire et l'importance de la multiplication virale (habituellement accrue chez les immunodéprimés) sont des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement antiviral contre le VHB dans la population générale, il importe de souligner que ces facteurs prédictifs n'ont pas été systématiquement validés dans les populations immunodéprimées.

Dans une étude pilote, nous avons apprécié l'efficacité de la vidarabine monophosphate (ARA AMP) chez 10 transplantés rénaux porteurs chroniques de l'antigène HBs, ayant une multiplication virale active et recevant un traitement immunosuppresseur en prévention du rejet de greffe. Les patients ont reçu de l'ARA AMP intra-musculaire : 10 mg/kg/j pendant 5 jours au cours d'une hospitalisation puis 5 mg/kg/j en ambulatoire pour les 23 jours suivants. Chez 5 des 10 patients, l'ADN du virus de l'hépatite B est devenu non détectable 1, 3, 4, 5 et 11 mois après le début du traitement. Un des répondeurs a rechuté sa multiplication virale 22 mois après le traitement. L'ARA AMP était habituellement

bien toléré, si ce n'est un patient s'étant plaint d'une polyneuropathie sévère mais réversible à l'arrêt du traitement mais dont la fonction rénale était restée stable. On notera que parmi les 5 répondeurs, 2 patients initialement non-répondeurs ont reçu une deuxième cure de vidarabine. Ainsi, un traitement de 4 semaines par ARA AMP interrompt la multiplication virale B chez environ 40 % des transplantés rénaux ayant une hépatite chronique active et ce malgré la poursuite de l'immunosuppression. La tolérance et l'efficacité de ce traitement semblent relativement comparables à ce qui a été antérieurement rapporté dans la population immunocompétente puisqu'une métaanalyse des essais randomisés utilisant la vidarabine montrait un arrêt de la multiplication virale B dans 37 % des cas.

Dans une autre étude pilote, nous avons évalué l'efficacité de l' α -IFN (six mois de 6 MU de Roféron 3 fois par semaine par voie sous-cutanée) au cours des hépatites chroniques B des patients infectés par le VIH (sans SIDA). Dix des 12 patients recevaient quotidiennement 500 mg d'azidothymidine.

Chez 4 des 12 patients (33,3 %) une interruption prolongée de la multiplication virale attestée par la disparition de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum est apparue 2, 2, 4 et 6 mois après le début du traitement. Aucun des répondeurs n'a développé d'anticorps anti-HBe malgré la disparition de l'antigène e chez 2 et de l'antigène HBs chez une. La disparition de l'ADN du virus de l'hépatite B n'était pas clairement associée au statut immunitaire puisque 2 répondeurs avaient une antigénémie P24. L' α -IFN était bien toléré. Au cours de la même période, parmi les 14 sujets infectés par le VIH porteurs chroniques de l'antigène HBs et ayant une multiplication virale qui n'avaient pas reçu de traitement antiviral, 2 (14,3 %) ont présenté une disparition spontanée de leur multiplication virale au cours d'un suivi moyen de 31 mois. Cette amélioration d'un facteur 2,5 de la disparition de l'ADN du virus de l'hépatite B du sérum observée chez les patients infectés par le VIH et traités par interféron comparée à ceux qui ne l'ont pas été est similaire à ce qui est habituellement rapporté dans la population immunocompétente. Dans la mesure où nous avons décrit des infections sévères liées au virus de l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH, ces résultats suggèrent fortement qu'un traitement antiviral puisse être proposé à ces patients infectés par le VIH ayant une hépatite chronique B quel que soit leur statut immunitaire en l'absence de Sida.

Ces deux études pilote quoique portant sur des séries limitées confirment la prudence que l'on doit avoir dans les messages dogmatiques concernant les essais thérapeutiques antiviraux dans les populations immunodéprimées. Ces résultats encourageant invitent à poursuivre les essais, éventuellement contrôlés et randomisés, des thérapeutiques antivirales chez les patients immunodéprimés ayant des hépatites chroniques B.

Traitement de l'hépatite chronique C

Le virus de l'hépatite C est principalement cytopathogène et ne semble que peu faire intervenir des mécanismes immunologiques. Un certain nombre d'études se sont intéressées à l'efficacité du traitement de l'hépatite chronique C chez les patients immunodéprimés, principalement du fait d'une infection associée par le VIH. Il s'agissait de traitement classique basé sur l'utilisation de l' α -IFN à la dose de 3 MU 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pour 6 mois. L'infection VIH ne semble pas modifier la réponse aux thérapeutiques antivirales pour les hépatites chroniques C puisque l'on observe, comme dans la population immunocompétente, une normalisation des transaminases dans 50 % des cas et chez la moitié des répondeurs, une rechute à l'arrêt du traitement. Le développement des méthodes d'amplification enzymatique semi-quantitative permettra au mieux de conforter ces résultats qui restent préliminaires.

Nous effectuons actuellement une étude pilote de l'efficacité de l' α -IFN chez les patients hémodialysés ayant une hépatite chronique C. Les résultats sont trop préliminaires pour des conclusions définitives mais la morale provisoire que l'on peut en retenir est que ce traitement est réalisable, et que son efficacité ne semble pas fondamentalement modifiée.

Traitement de l'hépatite chronique delta

Il y a aujourd'hui peu de données concernant l'efficacité du traitement de l'hépatite chronique delta dans les populations immunodéprimées. Cela est lié d'une part au nombre moindre de patients ayant des hépatites chroniques delta et aux difficultés rencontrées pour le traitement de cette hépatite dans la population immunocompétente, chez laquelle la rechute est la règle à l'arrêt du traitement. Cette difficulté d'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques n'a conduit qu'à des essais ponctuels ne

permettant pas de conclusion définitive chez les patients immunodéprimés. A titre anecdotique, nous avons été amenés à traiter quelques cirrhoses sévères liées à des infections B et delta chez des patients principalement toxicomanes coinfectés par le VIH. Ces traitements non contrôlés, et prolongés ont permis une amélioration indiscutable de la fonction hépatique et des anomalies cliniques (ictère, ascite) chez l'ensemble des patients malgré la persistance chez la plupart d'entre eux d'une hypertransaminasémie. Nous considérons que ce type de traitement peut donc être proposé au moins à titre de sauvetage à des malades sévères et dans des essais contrôlés à des patients immunodéprimés ayant des hépatites chroniques delta. Un point qui semble peu discutable est la nécessité d'un traitement prolongé. La prolongation du traitement pour éviter les rechutes au cours des hépatites chroniques delta (ou au cours des hépatites chroniques C) semble une tendance actuelle à proposer aux populations immunocompétente et immunodéprimée.

En conclusion, si les données restent parcellaires et contradictoires, la gravité potentielle des hépatites chroniques virales dans les populations immunodéprimées justifie dans tous les cas des essais vaccinaux, au mieux avant l'apparition de l'immunosuppression et sinon au plus tôt éventuellement en répétant les injections et en effectuant un rappel dans les délais usuels. Les thérapeutiques antivirales, même si leur efficacité peut rester discutée, trouvent un intérêt au moins à titre individuel et méritent d'être essayées chez les patients hémodialysés, transplantés ou coinfectés par le VIH.

Traitement des cirrheses virales

Traitement spécifique

Il ne diffère pas de celui des hépatites chroniques. Il est réservé aux formes actives avec multiplication virale. Deux points méritent d'être soulignés :

- les cirrheses sont un facteur de mauvaise réponse aux traitements antiviraux, au moins pour le VHC où l' α -INF semble efficace dans moins de 10 % des cas renforçant la nécessité de traitements précoces ;

- les cirrheses virales B sévères (TP < 50 %) exposent à un risque élevé de complications, notamment d'insuffisance hépatocellulaire, en cas d'efficacité de la thérapeutique antivirale ; en effet l'efficacité thérapeutique expose à une exacerbation de l'hépatite, telle qu'on en observe au cours des séroconversions spontanées dans le système e : cela justifie que de tels patients soient inscrits sur une liste de transplantation hépatique avant le traitement, en cas de problème en cours de traitement.

Cependant des essais thérapeutiques récents à doses faibles ont donné des résultats encourageants au cours des cirrheses B sévères sans effets délétère notable.

Traitement des complications de la cirrhose virale

La cirrhose virale, active ou inactive, expose à de nombreuses complications. Notre but n'est pas de détailler leurs différents traitements, mais de schématiser quelques approches thérapeutiques, récemment développées.

Traitement de l'hypertension portale

L'hypertension portale expose principalement aux hémorragies digestives par rupture de varices œso-gastriques ou par gastropathie hypertensive. Si le plus souvent l'hémorragie se tarit spontanément, évitant le recours à la sonde de compression (Blakemore ou Linton), à la vasopressine, à la somatostatine, à la sclérothérapie d'hémostase ou à l'anastomose porto-cave en urgence, le risque est dominé par la récurrence hémorragique.

La récurrence hémorragique pourra être prévenue (prophylaxie secondaire) par :

- les bêta-bloquants (propanolol ou nadolol) à une posologie réduisant la fréquence cardiaque de 25 % ;

- la sclérothérapie éradicative, imposant des endoscopies répétées ;
- l'anastomose porto-cave qui expose à un risque de 10 % d'encéphalopathie porto-cave, parfois invalidante.

L'association de ces deux premières méthodes semble encore augmenter l'efficacité prophylactique.

Deux nouvelles méthodes de prophylaxie secondaire sont récemment apparues : la ligature élastique endoscopique des varices et le shunt porto-cave intra-hépatique par technique radiologique interventionnelle (TIPS). Cette méthode expose aux mêmes risques d'encéphalopathie porto-cave que l'anastomose chirurgicale, mais a pour avantages principaux d'éviter une laparotomie souvent lourde et dangereuse chez ces patients dans un état précaire et de ne pas compromettre une transplantation hépatique ultérieure.

A la prophylaxie secondaire visant à prévenir une récurrence hémorragique, s'est aujourd'hui substituée la prophylaxie primaire qui a pour but de prévenir un premier accident hémorragique par rupture variqueuse ou par gastropathie hypertensive. Le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité est l'utilisation des mêmes bêta-bloquants et aux mêmes posologies que pour la prophylaxie secondaire en cas de varices œsophagiennes dont la taille, appréciée endoscopiquement, est supérieure au grade I.

Traitement de l'ascite

Il est principalement basé sur le repos, le régime sans sel et les diurétiques, visant à une perte quotidienne de 500 g sous contrôle clinique (poids, périmètre ombilical, diurèse) et biologique (natriurèse, natrémie, créatininémie) réguliers. Une restriction hydrique n'est justifiée qu'en cas d'hyponatrémie qui contre-indique le recours aux diurétiques.

Les progrès récents dans le traitement de l'ascite sont de deux types :

- les vidanges complètes de l'ascite, associées aux traitements usuels, et nécessitant une compensation volémique par des macromolécules de synthèse désodées ou de l'albumine humaine. Elles autorisent une gestion ambulatoire de ce problème fréquent ;
- l'antibiothérapie prophylactique, habituellement par une fluoroquinolone à demi-dose, indiquée lorsque le liquide d'ascite contient moins de 10 g de protides.

Une antibiothérapie secondaire, après le traitement d'un premier épisode d'infection d'ascite, est justifié, selon le même protocole que la prophylaxie primaire, tant que l'ascite persiste.

Les ascites dites irréductibles, en l'absence de syndrome hépato-rénal (qui justifie une transplantation hépatique), pourront conduire à une dérivation péritonéo-jugulaire ou à une anastomose porto-cave, en l'absence de contre-indication. L'intérêt des shunts porto-caves intra-hépatiques est actuellement suggéré dans ce type d'indication.

Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire

Les différents traitements proposés pour l'insuffisance hépatique se limite, en dehors de la transplantation hépatique, au traitement de l'encéphalopathie. Celui-ci est décevant et exclusivement symptomatique renforçant l'importance d'une part de traitements antiviraux précoces, avant la constitution de la cirrhose, et d'autre part des traitements prophylactiques évitant les hémorragies digestives ou les infections. Une mesure prophylactique majeure est l'économie des prescriptions médicamenteuses, notamment des psychotropes qui sont fréquemment à l'origine d'une encéphalopathie induite.

Les traitements "classiques" de l'encéphalopathie (lactulose, lactitol) sont d'un apport limité. L'utilisation d'antibiotiques, notamment de néomycine, apparaît d'un intérêt restreint. Le chlorhydrate de vancomycine, à la dose d'un gramme matin et soir, a été rapporté comme efficace dans le traitement des encéphalopathies résistant au lactulose et à la néomycine ; cela doit être confirmé par des études contrôlées.

Traitement du carcinome hépatocellulaire

Du fait de sa gravité (20 % de survie à un an et une médiane de survie de l'ordre de 6 mois), le carcinome hépatocellulaire justifie un dépistage précoce et un traitement curatif si possible.

Dépistage du carcinome hépatocellulaire

Bien que son intérêt en reste discuté en terme économique et thérapeutique, le dépistage précoce du carcinome hépatocellulaire mérite d'être proposé à tout patient ayant une cirrhose virale, active ou inactive. Il repose sur un examen clinique, un dosage de l'activité sérique de l'alpha-fétoprotéine et une échographie quadrimestriels. Bien que l'alpha-fétoprotéine ne soit augmentée que dans 60 à 80 % des cas, son augmentation progressive ou une valeur supérieure à 500 ng/ml sont fortement évocatrices. Lorsque la valeur est normale, une mesure de la décarboxyprothrombine peut être effectuée : des dissociations entre alpha-fétoprotéine et décarboxyprothrombine sont observées dans 10 % des cas.

L'échographie systématique pourra révéler l'apparition d'une ou plusieurs image(s) nodulaire(s) hépatiques, justifiant la réalisation d'une biopsie hépatique échoguidée. L'angioscanner ou l'artériographie hépatique confirmeront la suspicion de tumeur et pourront orienter la resection chirurgicale éventuelle.

En cas d'augmentation de l'alpha-fétoprotéine sans image nodulaire échographique, une artériographie hépatique avec injection de lipiodol ultrafluide sera réalisée. Une tomodensitométrie hépatique un mois après l'artériographie recherchera un ou des foyers d'hyperfixation du lipiodol ultrafluide, fortement évocateurs de carcinome hépatocellulaire. Dans tous les cas, les examens morphologiques apprécieront la perméabilité des axes vasculaires : l'existence d'une thrombose portale est très évocatrice du diagnostic de cancer primitif du foie et elle modifie les indications thérapeutiques.

Modalités du traitement du carcinome hépatocellulaire

Nous nous limiterons à indiquer les modalités thérapeutiques tant les techniques, résultats et indications sont mouvants.

Le traitement curatif est principalement chirurgical, si l'état physiologique du patient l'autorise, si la ou les tumeurs sont limitées et en l'absence de métastases, vérifiées par une scintigraphie osseuse et une

tomodensitométrie thoracique. Plus que la transplantation hépatique lourde et exposant à un risque de récurrence hépatique ou de localisation extrahépatique de 40 % environ à 2 ans, une résection est préférable à type d'hépatectomie ou mieux de segmentectomie en fonction du volume tumoral. La thrombose portale est une contre-indication habituelle au traitement chirurgical, même si certains chirurgiens réalisent des thrombectomies tumorales.

En cas de contre-indication chirurgicale, d'autres approches thérapeutiques peuvent être proposées. La chimio-embolisation intraartérielle hépatique (utilisant le cis-platine ou le 5 fluoro-uracile), contre-indiquée en cas de thrombose portale, semble efficace pour prolonger la survie des patients inopérables, bien que cela reste discuté : quatre séances sont habituellement nécessaires pour obtenir une réduction notable du volume tumoral. L'alcoolisation transcutanée des carcinomes hépatocellulaires a vu ses indications récemment élargies : réservée aux tumeurs de moins de 5 cm, elle a pour avantage principal d'être peu agressive pour le patient, réalisable en cas de thrombose portale et de permettre des fontes tumorales complètes après 3 à 4 séances; certains auteurs proposent cette technique comme alternative au traitement chirurgicale des tumeurs résecables.

L'hormonothérapie par tamoxifène a été récemment décrite, à la dose quotidienne de 20 mg, comme allongeant la survie de patients ayant des carcinomes hépatocellulaires inopérables. Par analogie avec le cancer du sein, cette approche est justifiée par la présence dans certains carcinomes hépatocellulaires, de récepteurs hormonaux ; cependant, leur présence n'est pas une condition nécessaire à l'efficacité des antiœstrogènes.

Place de la transplantation hépatique dans le traitement des maladies virales hépatiques

Les progrès considérables de la transplantation hépatique en font une méthode de choix pour le traitement des hépatopathies virales sévères. Si dans les hépatites fulminantes elle reste le seul traitement efficace, sa place et son heure sont plus difficiles à préciser dans les cirrhoses virales qui sont aujourd'hui la principale indication de transplantation hépatique.

La transplantation pour cirrhose virale est habituellement retenue chez des patients présentant une dégradation rapide de leur fonction hépatocellulaire ou ayant déjà présenté des complications (hémorragies digestives par rupture variqueuse ou gastropathie d'hypertension portale, ascite difficilement contrôlable ou infection d'ascite, encéphalopathie hépatique...). Si les résultats à court terme sont bons (environ 85 % de survie à un an), le risque de persistance de l'infection virale ou de récurrence de l'hépatopathie sur le greffon sont les principaux facteurs limitants. Ainsi, la réinfection par le VHB survient chez 75 à 90 % des patients en l'absence de prophylaxie (possiblement du fait de la multiplication du VHB dans les cellules mononucléées), chez 80 % des patients infectés par le VHC et chez 50 % des patients infectés par le VHD. Le risque de récurrence est corrélé à la présence d'une multiplication virale précédant la transplantation hépatique, ce qui renforce la nécessité de traitements antiviraux en attendant la greffe. Si, pour les infections par le VHB, les immunoglobulines polyclonales (ou monoclonales) anti-HBs apparaissent efficaces pour réduire considérablement la fréquence des récurrences d'infections par le VHB ou le VHD, le problème reste entier pour le VHC. Cela est d'autant plus problématique que les thérapeutiques antivirales apparaissent peu efficaces après la transplantation, sans doute du fait de l'immunosuppression nécessaire à la prévention ou au traitement du rejet de greffe. La récurrence de l'infection virale et la réinfection du greffon conduisant à une hépatopathie chronique rapidement cirrhogène ou à une insuffisance hépatique aiguë, on ne peut là encore que trop insister sur la nécessité de traitements antiviraux en amont de ces difficiles problèmes, avant l'apparition d'une cirrhose histologique qui compromet l'efficacité du traitement et la survie du patient.

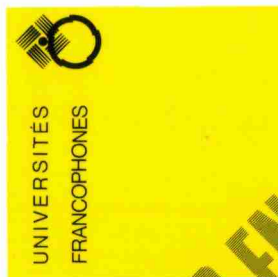
Références

1. BRILLANTINI S, GARSON JA, TUKE PW, et al. Effect of interferon therapy on hepatitis C viraemia in community-acquired chronic Non-A, Non-B hepatitis : a quantitative polymerase chain reaction study. *J Med Virol* 1991;34:136-41.
2. CARMAN WF, ZANETTI AR, KARAYIANNIS P, et al. Vaccine induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990;336:325-9.
3. CAUSSE X, GODINOT M, CHEVALLIER M, et al. Comparison of 1 or 3 MU of interferon alpha-2b and placebo in patients with chronic Non-A, Non-B hepatitis. *Gastroenterology*, 1991;101:497-502.
4. CHAMAYA K, SAITO S, ARASE Y, et al. Effect of interferon administration on serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1991;13:1040-43.
5. DAVIS GL, BALART LA, SCHIFF ER, et al. and the Hepatitis Interventional Therapy Group. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant Interferon alfa. A multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med*. 1989; 321:1501-6.
6. DAVIS GL, HOOFNAGLE JH. Interferon in viral hepatitis : role in pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1986;6:1038-41.
7. DEGOS F. Vaccinations contre les virus des hépatites A et B en 1990. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:521-23.
8. DEGOS F, MARCELLIN P, BENHAMOU JP. Traitement de l'hépatite chronique active due à l'infection par le virus de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:845-54.
9. DEMETRIS AJ, JAFFE R, SHEAHAN DG, et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. *Am J Pathol* 1986;125:161-72.
10. DI BISCEGLIE AM, MARTIN P, KASSIANIDES C, et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1501-6.
11. DI BISCEGLIE AM, SHINDO M, FONG TL, et al. A pilot study of ribavirin therapy for the chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992;16:649-54.
12. FERAY C, SAMUEL D, THIERS V, et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus (HCV) after liver transplantation. *J Clin Invest* 1992;89:1361-5.
13. FERAY C, ZIGNEGO AL, SAMUEL D, et al. Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear blood cells without concomitant liver infection : the liver transplantation model. *Transplantation* 1990; 49:1155-8.
14. GARCIA G, SMITH CI, WEISSBERG JI, et al. Adenine arabinoside monophosphate (Vidarabine Phosphate) in combination with human leukocyte interferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1987;107:278-285.

15. HAGIWARA HY, HAYASHI N, MITA E, et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1993;104:877-883.
16. HOOFNAGLE JH. Alfa interferon therapy of chronic hepatitis B. Current status and recommendations. *J Hepatol* 1990;11(S):100-7.
17. HOOFNAGLE JH, JONES EA. Interferon therapy of chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1989;9:4.
18. HOOFNAGLE JH, MULLEN KD, JONES D, et al. Treatment of chronic Non-A, Non-B, hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
19. HOOFNAGLE JH, PETERS M, MULLEN KD, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318-25.
20. LORIOT MA, MARCELLIN P, BISMUTH E, et al. Demonstration of Hepatitis B Virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to Anti-HBe or HBsAg to Anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992;15:32-6.
21. MARCELLIN P, OUZAN D, DEGOS F, et al. Randomized controlled trial of adenine arabinoside 5' monophosphate in chronic active hepatitis B : comparison of the efficacy in heterosexual and homosexual patients. *Hepatology* 1989;10:328-31.
22. O'GRADY JG, SMITH HM, DAVIES SE, et al. Hepatitis B reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992;14:104-11.
23. OUZAN D, VICANT E, CHOSSEGROS P, et al. Metaanalysis of randomised controlled study of Vidarabin or its monophosphate derivative in the treatment of HBeAg and HBV DNA positive chronic hepatitis. *J Hepatol* 1988;5:128.
24. OUZAN D, DEGOS F, MARCELLIN P, Et al. Traitement par la vidarabine de l'hépatite chronique active associée à la multiplication du virus de l'hépatite B. Etude multicentrique randomisée. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:568-73.
25. PERILLO RP, SCHIFF ER, DAVIS GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
26. PERRILLO R, REGENSTEIN F, PETERS M, ET AL. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha-Interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1988; 109:95-100.
27. PETERS M. Mechanism of action of interferons. *Semin Liver Dis.*1989;9:235-9.
28. POLSON RJ, PORTMAN B, NEUBERGER J, et al. Evidence for disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Clinical and histologic follow-up studies. *Gastroenterology* 1989;97:715-25.

29. ROSINA F, PINTUS C, MESCHIEVITZ C, et al. A Randomized Controlled Trial of a 12-month Course of Recombinant Human Interferon-alpha in Chronic Delta (Type D) Hepatitis ; A multicenter Italian Study. *Hepatology* 1991;13:1052-56.
30. SAMUEL D, BISMUTH A, MATHIEU D, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991;337:813-5.
31. SARACO G, MAZZELA G, ROSINA F, et al. A controlled trial of human lymphoblastoid Interferon in chronic hepatitis B in Italy. *Hepatology* 1989;10: 336-41.
32. SARACO G, MAZZELA G, ROSINA F, et al. A randomized controlled trial of interferon alfa-2b as therapy for chronic Non-A, Non-B hepatitis. *J Hepatology* 1990;11:543-9.
33. SHINDO M, DI BISCEGLIE AM, HOOFNAGLE JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha interferon. *Hepatology* 1992;15:1013-16.
34. TODO S, DEMETRIS AJ, VAN THIELD D, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus related liver disease. *Hepatology* 1991;13: 619-26.
35. WRIGHT HI, GAVALERS JS, VAN THIEL DH. Preliminary experience with alpha 2b Interferon therapy of viral hepatitis in liver allograft recipients. *Transplantation* 1992;53:121-4.
36. YOSHIOKA K, KAKUMU S, WAKITA T, et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to alpha interferon therapy: Relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992;16:293-9.
37. ZIGNEGO AL, DUBOIS F, SAMUEL D, et al. Serum hepatitis delta virus RNA in patients with delta hepatitis and in liver graft recipients. *J Hepatol* 1990;11:102-10.

Achevé d'imprimer en septembre 1993
sur les presses de l'imprimerie Laballery
58500 Clamecy
Dépôt légal : septembre 1993
Numéro d'impression : 303084



Universités francophones est la collection de l'Université des Réseaux d'Expressions Françaises (UREF). Cette dernière, qui fonctionne au sein de l'AUPELF comme une Université sans murs, a été choisie par le Sommet des Chefs d'Etat et de Gouvernement des pays ayant en commun l'usage du français comme l'opérateur privilégié du Sommet en matière d'enseignement supérieur et de recherche. Cette collection de manuels universitaires et d'ouvrages de référence s'adresse à tous les étudiants francophones. Elle est appelée à constituer une bibliothèque universitaire en langue française dont les ouvrages sont proposés à des prix modérés.

Prix public : 180 FF
Prix préférentiel UREF (Afrique, Asie, Amérique du Sud et Haïti) : 50 FF

59.4372.5



9 782909 455129