

# 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 à 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 2ème 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 replication 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 immunocompétente. 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, hémosidérose 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 (Ag $\delta$  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 co-infectés 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  $\alpha$ -interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318-1325.
10. HOUSSET 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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.