

LE POINT SUR...

VHG/GBV-C, TTV: l'alphabet désordonné des virus des hépatites

Stanislas Pol

Hôpital Necker (Paris)

A à E -voire l'improbable F-, l'alphabet des hépatites a été décliné de façon ordonnée. Récemment, cette logique a été successivement étendue par l'identification des virus des hépatites G, puis bousculée par celle du virus " TTV ".

Le virus de l'hépatite C (VHC) était la cause principale des hépatites posttransfusionnelles avant l'introduction des mesures d'hémovigilance (marqueurs indirects d'infection " non A-non B ": transaminases et sérologie antiHBc du VHB), incluant la sérologie virale C. Depuis la détection obligatoire des anti-VHC chez les donneurs de sang, la prévalence des hépatites C posttransfusionnelles s'est effondrée et ne serait plus que de l'ordre de 1/200 000 à 300 000. Malgré cette incidence faible, des hépatites inexplicables par les agents étiologiques identifiables persistent dans 10% des cas d'hépatites aiguës posttransfusionnelles et 20% des hépatites sporadiques (1). Ceci explique la poursuite de la recherche d'agents responsables d'hépatites et l'identification récente de ces 2 nouveaux types de virus, le virus de l'hépatite G (VHG), ou GBV-C, et le virus TTV (2). Qu'en est-il de ces nouveaux virus des hépatites, et surtout quelle en est l'importance réelle sur le plan clinique? Nous aborderons ces aspects à partir de quelques publications récentes.

Dans un premier travail, Blair et coll. ont évalué la prévalence, l'incidence et les caractéristiques cliniques des infections par le virus de l'hépatite G (VHG) ou GBV-C chez les donneurs de sang non rémunérés écossais (3).

Vingt-trois des 1020 donneurs réguliers (2,25%) avaient une virémie G détectable et 18 des 19 contrôlés 10 semaines plus tard restaient positifs. Seuls 2 donneurs avaient des transaminases discrètement élevées (47 et 43 pour une normale supérieure à 40 UI/ml) et les autres tests biologiques hépatiques étaient normaux. L'activité de l'alanine aminotransférase était plus basse chez les donneurs infectés que non infectés par le VHG (médiane: 20 *versus* 32 UI/ml, $p = 0,015$). L'examen clinique n'identifiait pas d'anomalie hépatique ou extra-hépatique. Quinze des 17 donneurs excrétaient du virus dans la salive à des taux 3 log inférieurs à ceux observés dans le sérum (moyenne: 7800 *vs* 7.400.000 copies d'ARN/ml). Un an après la première évaluation, 11 des 14 donneurs restaient virémiques pour le VHG: les 3 sujets qui avaient négativé leur virémie étaient ceux qui avaient les virémies les plus basses au moment du premier test. Des dons précédents ont pu être analysés sur les collectes des 23 donneurs de 1986 à 1994: tous les prélèvements de 6 donneurs étaient positifs en PCR alors que ceux des 17 autres étaient antérieurement négatifs. Dix-sept donneurs sont donc devenus virémiques sur une période d'observation de 9,7 ans, permettant sur le nombre de donneurs de calculer une incidence approximative d'infection virale G de 0,17% par an.

L'absence de retentissement clinicopathologique et les limites des PCR de routine pour les tests de dépistage suggèrent qu'un tel dépistage n'est ni nécessaire ni faisable.

Le VHG a été identifié en 1996 par deux laboratoires différents par des méthodes de criblage immunologique à partir de sujets ayant fait une hépatite non A-non B-non C-non D-non E. Ce virus, appelé GBV-C ou VHG, appartient comme le VHC, dont il est parfaitement distinct, au groupe des flaviviridae. Son organisation génomique est proche de celle précédemment décrite pour le VHC, avec lequel il ne partage que 20% d'homologie structurale, définissant un nouveau genre dans cette famille de virus hépatotropes (4).

Sa transmission est principalement parentérale mais des transmissions materno-fœtale et sexuelle sont indiscutables et supérieures à celles observées avec le VHC; il est en effet suggéré que la transmission varierait de 20 à 70% pour le VHG (contre 3 à 10% pour le VHC). D'autres modes de

contamination " sporadiques " sont fortement suggérés par la fréquence élevée de l'infection G chez les donneurs de sang réguliers connus comme n'ayant pas de facteur " usuel " d'infection hépatotrope d'une part, et par la fréquence des infections récentes observées dans la cohorte écossaise d'autre part (5).

Le VHG peut être à l'origine d'hépatites aiguës spontanément résolutive: la guérison spontanée est possible et affirmée par la présence d'anticorps anti-VHG qui ne coexistent pas avec l'ARN viral et qui permettent d'affirmer le caractère résolutif de l'infection virale G; en effet, un test sérologique détectant des anticorps d'une protéine probable de l'enveloppe du VHG est aujourd'hui disponible, permettant d'apprécier la fréquence des anticorps, a priori neutralisants, dans les populations infectées ayant une infection aiguë ou chronique. Le VHG peut être responsable d'hépatites fulminantes (des mutations spécifiques ont été identifiées expliquant le caractère fulminant associé à certaines souches). Enfin, il peut être à l'origine d'infections chroniques avec une fréquence moindre que le VHC (de l'ordre de 20 à 50%). Le diagnostic d'une infection active repose (comme pour le VHC) sur l'identification de l'ARN viral par PCR (5,6).

Tableau 1. Prévalence de l'ARN du VHG chez les donneurs de sang (%)

Ecosse	2,25
Allemagne	1,3-1,9
France	4,2
Etats-Unis	1,7
Australie	4
Japon	0,5 – 1,2

Les analyses épidémiologique-sérologiques suggèrent, comme le concluent les auteurs de ce travail, que l'histoire naturelle de l'infection par le VHG est assez rassurante. L'abondante littérature publiée sur le VHG peut être résumée par:

- une prévalence des anticorps anti-VHG de l'ordre de 1 à 3 % chez les donneurs de sang de même qu'une prévalence comparable de la détection directe de l'ARN du VHG chez ces mêmes sujets (tableau 1);
- une détection de l'ARN du VHG chez 10 à 20 % des patients ayant des hépatites aiguës ou chroniques sans autre marqueur d'infection active;
- la possibilité d'infections multiples notamment par le VHC et le VHG, particulièrement chez les polytransfusés et les toxicomanes intraveineux (30 % environ): cette co-infection ne s'accompagne pas de lésions histologiques plus sévères que l'infection liée au seul VHC. C'est pourquoi il est actuellement suggéré que le virus de l'hépatite G, en dehors des hépatites fulminantes, peut donner des infections aiguës ou chroniques mais qui n'ont habituellement pas de retentissement clair sur le plan anatomo-pathologique;
- l'efficacité de l'Interféron- α , qui peut normaliser l'hypertransaminasémie des patients infectés -mais la rechute semble fréquente à l'arrêt du traitement et indépendante d'une infection associée par le VHC.

En résumé, on retiendra de l'infection virale G une prévalence variant de 2 % (Etats-Unis et Europe du Nord) à 15 % (Afrique de l'Ouest), un rôle pathogène discutable, une détection du virus par une PCR ou des anticorps neutralisants par un test sérologique de type ELISA en cours de développement.

Bien que fréquents, les VHC et VHG ou GBV-C ne semblent pas être non plus les agents étiologiques majeurs des hépatites aiguës ou chroniques inexplicables. En 1997, des chercheurs japonais ont isolé un clone ADN d'un nouveau virus humain par l'analyse du sérum d'un patient (dont les initiales étaient TT) ayant une hépatite post-transfusionnelle d'étiologie inconnue: ce nouveau virus a été nommé TTV pour " transfusion-transmitted virus ".

L'histoire du TTV et ses conséquences sont assez superposables à celles du VHG. Les travaux initiaux établissent que le virus TTV est un virus non enveloppé, ayant un ADN simple brin de 3739 nucléotides. L'analyse phylogénétique identifie 4 groupes génétiques différents correspondant aux types 1a et 1b, 2 et 3. La divergence nucléotidique des TTV britanniques et japonais, par analyse d'alignement des séquences, est de l'ordre de 4 % pour le génotype 1a et de 15 à 27 % pour le génotype 2a. La virémie TTV varie de 50 à 50 000 copies/ml. Le virus TTV partage de nombreuses caractéristiques des parvovirus bien que sa densité soit moindre (1,26 g/cm³), son génome plus grand et qu'il n'ait pas d'homologie de séquence avec les parvovirus connus (7,8).

La question aujourd'hui est de connaître la réelle pathogénicité du virus TTV. Sommes-nous face à un virus dont la physiopathogénie, comme celle du VHC, rend compte d'hépatites chroniques, avec leur risque de cirrhose (de l'ordre de 20%) et de carcinome hépatocellulaire (incidence annuelle de 3 à 5% en cas de cirrhose) ? Sommes-nous au contraire face à un virus tel que le VHG, dont la physiopathogénie n'est donc jusqu'à présent pas prouvée, même si certaines souches virales peuvent être à l'origine d'hépatites fulminantes ?

Plusieurs études récentes ont tenté de répondre à ces questions. Les résultats en sont résumés dans la tableau 2 (7,9,10). La confrontation des résultats ne permet pas de conclusions définitives: l'ADN du TTV est fréquemment détecté chez les donneurs de sang (2 à 10 %), au cours des hépatites fulminantes non A-non G (19 et 41 %) et des hépatites chroniques quelle qu'en soit l'étiologie (cryptogénétique, B ou C) (25 à 45 %); sa plus grande fréquence au cours des hépatites chroniques sans marqueur d'infection B ou C (38 %) que dans les autres groupes analysés (2 à 25%) suggère qu'il puisse être la cause d'hépatopathies aiguës sévères ou chroniques. Deux tiers des patients ayant un ADN du TTV détectable ont un antécédent de transfusion ou d'usage parentéral de drogue. La moitié des sujets infectés ont des tests biologiques hépatiques normaux et la plupart n'ont pas de lésion histologique notable.

Enfin, le TTV était présent dans environ 50% des préparations des facteurs anti-hémophiliques mais n'est pas détectable dans les préparations d'immunoglobulines. La pasteurisation à 60° pendant 10 heures semble plus efficace pour inactiver le TTV que le traitement par solvant-détergent, expliquant la plus grande fréquence de l'infection par le TTV chez les hémophiles traités par des concentrés non inactivés (27 %) que chez ceux traités par des concentrés inactivés (5 %). La fréquence de la détection du TTV n'apparaît pas supérieure en cas d'infection par le VIH, mais augmente avec la sévérité de l'hémophilie.

L'ensemble de ces études montrent que l'infection par le TTV est:

- fréquente au Japon comme en Europe;
- à transmission parentérale chez deux tiers des patients mais on ne peut exclure une transmission non parentérale;
- indépendante des infections par le VHC, le VHB ou le VHG;
- associée à des infections aiguës spontanément résolutive ou chroniques.

Notre connaissance du TTV est aujourd'hui encore trop incertaine et son histoire ressemble à celle du VHG, dont l'impact clinique reste à prouver. Le virus TTV semble peu pathogène, mais on ne peut éliminer chez des sujets susceptibles un risque d'hépatite fulminante, éventuellement favorisé par des mutants du TTV.

Ceci souligne aujourd'hui les difficultés d'interprétation engendrées par l'identification de nombreux génomes viraux incluant ceux du VHG et du TTV par des techniques de biologie moléculaire de sensibilité croissante dans certaines situations pathologiques, sans qu'on puisse définitivement en affirmer le rôle causal. A la suite du VHC, du VHG et du TTV, des virus restent à découvrir, et principalement ceux qui rendraient compte des hépatites aiguës ou chroniques encore inexplicables. On retiendra enfin la recommandation -peut-être audacieuse- des auteurs écossais de ne pas effectuer la recherche des marqueurs d'infection par le VHG (et ceci doit être extrapolable au TTV) chez les donneurs de sang. - Stanislas Pol

Tableau 2: Pourcentages de détection de l'ADN du TTV chez les donneurs de sang et au cours de diverses hépatopathies

Référence	Donneurs de sang	Hépatites chroniques cryptogénétiques	Hépatites fulminantes	Hépatites C chroniques/ guéries	Hépatites B
Okamoto (Hepatol Res, 1998)	10	46	41	--	--
Naoumov (Lancet, 1998)	10	25	--	21/12	20
Simmonds (Lancet, 1998)	1,9	--	19	--	--

- 1 - Allain J-P. Emerging viruses in blood transfusion. *Vox Sanguinis* 1998; 74: 125-9
- 2 - Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 347: 909-13
- 3 - Blair CS, Davidson F, Lycett et al. Prevalence, incidence, and clinical characteristics of hepatitis G virus/GB virus C infection in scottish blood donors *J Infect Dis*, 1998, 178, 1779-82
- 4 - Simons JN, Leary TP, Dawson GJ et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis *Nature Med*, 1995, 1, 564-9
- 5 - Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpoler J et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease *N Engl J Med*, 1997, 336, 747-54
- 6 - Lunel F, Frangeul L, Chuteau C et al. Transfusion-associated or nosocomial hepatitis G virus infection in patients undergoing surgery *Transfusion*, 1998
- 7 - Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology *Biochem Biophys Res Comm*, 1997, 241, 92-97
- 8 - Okamoto H, Nishizawa T, Kato N et al. Molecular cloning and characterisation of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology *Hepatology*, 1998, 10, 1-16
- 9 - Naoumov NV, Petrova EP, Thomas MG et al. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease *Lancet*, 1998, 352, 195-97
- 10 - Simmonds P, Davidson F, Lycett C et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products *Lancet*, 1998, 352, 191-95