

VHB - IMMUNITE

## Hépatite fulminante et mutants du VHB

Fabien Zoulim

Service d'hépatologie et de gastro-entérologie, Hôtel-Dieu (Lyon)

**Three cases of severe subfulminant hepatitis in heart-transplanted patients after nosocomial transmission of a mutant hepatitis B virus**

Stuyver L., De Gendt S., Cadranel J.-F., Van Geyt C., Van Reybroeck G., Dorent R., Gandjibachkh I., Rosenheim M., Charlotte F., Opolon P., Huraux J.-M., Lunel F.  
Hepatology, 1999, 29, 1876-83

**Des mutants pré-C du VHB ont été retrouvés dans trois cas d'hépatite fulminante consécutifs à une transmission nosocomiale. Mais, comme le montre la littérature, il n'y a pas de mécanisme unique à l'origine des hépatites B fulminantes. D'autres facteurs, notamment liés à l'hôte, sont concernés, en premier lieu l'environnement génétique HLA.**

La clairance des hépatocytes infectés est le résultat d'une réaction immunitaire complexe associant une réponse dirigée contre des épitopes cellulaires T restreints par les antigènes HLA de classe II, des épitopes T cytotoxiques restreints par les antigènes HLA de classe I, la production de cytokines présentant un effet antiviral direct au niveau de l'organe infecté (interféron gamma, TNF alpha, interleukine 12), et la réponse humorale

antivirale neutralisante. D'autres facteurs sont impliqués dans la clairance virale, notamment la régénération hépatocytaire et l'effet antiviral des cytokines produites par les lymphocytes T cytotoxiques. Les bases physiopathologiques de l'hépatite B fulminante sont mal connues, mais on peut supposer la présence d'une infection massive des hépatocytes et d'une réponse immunitaire cytotoxique extensive à l'origine de la nécrose de plus de 80% du foie.

Le rôle de certains mutants du virus de l'hépatite B a été évoqué, soit par le biais d'une augmentation de la réplication virale et donc du nombre d'hépatocytes infectés, soit par le biais d'une modulation du système immunitaire par des protéines virales mutées, soit par le biais d'un effet cytopathogène direct de certains mutants.

Dans l'étude de Stuyver et coll. publiée récemment dans *Hepatology*, la souche virale associée à ces cas d'hépatite fulminante présentait un codonstop au niveau de la région pré-C, à l'origine de l'absence d'expression d'antigène HBe. L'antigène HBe pourrait prévenir ou diminuer l'attaque des hépatocytes infectés par les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissant l'antigène HBc du fait que ces deux antigènes partagent des épitopes cellulaires T. Ainsi, les hépatocytes répliquant le virus mutant et exprimant l'antigène HBc pourraient donc être la cible d'une attaque par les lymphocytes T cytotoxiques à l'origine d'une nécrose extensive. Ce type de mutant pré-C a été retrouvé dans certaines autres études de patients atteints d'hépatite B fulminante. Cependant, les mutants pré-C du VHB ne sont pas toujours la cause d'hépatites fulminantes et tous les patients atteints d'hépatite fulminante ne sont pas forcément porteurs d'un mutant pré-C.

Les mutations de l'antigène HBc retrouvées dans cette souche virale pourraient être extrêmement importantes puisqu'elles se trouvent dans une région exposée des protéines de capsid et ces changements d'acides aminés pourraient influencer la reconnaissance de cet épitope par les lymphocytes T cytotoxiques.

D'autre part, des mutations ont été retrouvées dans la région codant pour la protéine X qui contient aussi le promoteur de l'enhancer II. Ces mutations pourraient affecter l'activité transcriptionnelle du virus de l'hépatite B en changeant l'affinité de liaison des protéines nucléaires pour les séquences virales mutées. Les mutations du promoteur du core ont été retrouvées chez les patients négatifs pour l'antigène HBe porteur chronique du virus et sont à l'origine d'une diminution de l'expression de l'antigène HBe qui pourrait être l'un des facteurs impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire chez ces patients. Il

aurait été intéressant dans cette étude, de connaître la capacité de réplication de cette souche virale, le niveau d'activité transcriptionnelle, d'expression des protéines virales et de réplication du génome viral afin d'expliquer éventuellement une réplication plus élevée pouvant être à l'origine de l'infection d'un nombre d'hépatocytes plus important.

D'autres études extensives des génomes viraux associés à des cas d'hépatite B fulminante n'ont pas retrouvé de profil commun de mutations sur ces génomes viraux. Ces études suggéraient que d'autres facteurs, notamment reliés à l'hôte, seraient importants et en particulier l'environnement génétique HLA. Dans cette étude, une analyse du locus HLA de classe II a été réalisée mais n'a pas permis de retrouver de type HLA commun aux cas d'hépatite fulminante. D'autre part, la détection d'un mutant au moment de l'hépatite fulminante n'établit pas forcément de lien de causalité entre ce mutant et l'hépatite fulminante. En effet, la détection du mutant en question pourrait être en fait le résultat de la sélection d'une souche mutée particulière par la réponse immunitaire, la souche responsable de l'hépatite fulminante pouvant être éliminée par la réponse cellulaire T cytotoxique. Très récemment, un modèle de souris transgénique pour le virus de l'hépatite B avec transfert de cellules immunitaires naïves a permis de montrer l'importance des cellules NKT dans le contrôle précoce de l'infection virale : celles-ci pourraient être impliquées dans la lyse massive des hépatocytes lors de la phase initiale de l'infection. Pour autant, le rôle de ces cellules dans les hépatites fulminantes reste à démontrer.

Cette étude ainsi que les autres travaux publiés antérieurement soulignent tous la complexité des mécanismes impliqués dans l'hépatite B fulminante et l'absence d'un mécanisme unique commun. Le développement de modèles animaux permettant une analyse détaillée de la réplication virale immunitaire est donc nécessaire pour améliorer nos connaissances et développer de nouvelles stratégies de traitement de ces hépatites fulminantes dont le pronostic reste catastrophique en dehors de la transplantation hépatique. - Fabien Zoulim

---

Ando K, Moriyama T, Guidotti G et al.

" Mechanisms of class I restricted immunopathology. A transgenic mouse model of fulminant hepatitis "

J Exp Med, 1993, 178, 1541-54

Chisari F

" Hepatitis B virus transgenic mice: insights into the virus and the disease "

Hepatology, 1995, 22, 1316-25

Hasegawa K, Huang J, Rogers S et al.

" Enhanced replication of a hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis "

J Virol, 1994, 68, 1651-9

Laskus T, Rakela J, Nowicki M et al.

" Hepatitis virus core promoter sequence analysis in fulminant and chronic hepatitis B "

Gastroenterology, 1995, 109, 1618-23

Pult I, Chouard T, Wieland S et al.

" A hepatitis B virus mutant with a new hepatocyte nuclear factor 1 binding site emerging in transplant-transmitted fulminant hepatitis "

Hepatology, 1997, 25, 1507-15

Sternbeck M, Günther S, Sanantonio T et al.

" Hepatitis virus genomes of patients with fulminant hepatitis do not share a specific mutation "

J Virol, 1996, 24, 300-306