

Physiopathologie de l'hépatite C : des progrès et des attentes

Jean-Michel Pawlotsky

Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII (Créteil)

Dix ans de *Transcriptase* ont aussi été dix ans de recherches sur le virus de l'hépatite C (VHC). Si des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance du virus, de son épidémiologie, des pathologies qui lui sont associées et dans les thérapeutiques antivirales, les mécanismes de la persistance virale et la pathogénie des manifestations de l'hépatite C restent encore mal connus. La raison principale n'en est pas le désintérêt des équipes de recherche, mais l'obtention difficile de matériel abondant provenant de l'organe cible principal, le foie, et le manque de modèles cellulaires ou animaux permettant une telle étude. Dans ce contexte, l'état des connaissances reste insuffisant, même si les acteurs de l'infection ont été clairement identifiés et si des études observationnelles ont permis d'émettre des hypothèses cohérentes.

Les acteurs de l'infection

Le virus. Le VHC est un virus de 55 à 65 nm de diamètre. Son génome est un ARN linéaire de polarité positive contenu dans une capsidie icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe lipidique au sein de laquelle sont ancrées les deux glycoprotéines d'enveloppe virales. Les protéines de la capsidie et celles de l'enveloppe sont antigéniques. Le VHC se fixe à la surface des cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs, pour l'instant non identifiés avec certitude. L'internalisation est suivie de la décapsidation et de la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme. La réplication virale (synthèse de nouveaux ARN génomiques) et la synthèse des protéines virales structurales et

non structurales se déroulent dans le cytoplasme cellulaire. Les étapes ultimes du cycle viral aboutissent à la formation des particules virales dans le cytoplasme et à la libération des virions par exocytose.

Les cellules hépatiques. La principale cible de l'infection par le VHC est l'hépatocyte. La production intracellulaire de protéines virales et leur dégradation en peptides de petite taille aboutit à la présentation d'épitopes viraux à leur surface en association aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, faisant de ces cellules des cibles pour les réponses immunes cellulaires spécifiques. D'autres cellules semblent pouvoir être infectées et abriter une réplication virale : c'est en particulier le cas de certaines populations lymphocytaires B et des cellules dendritiques. L'infection de cellules du système immunitaire joue probablement un rôle important dans les phénomènes d'immunotolérance de l'infection virale.

Les composants de la réponse immune. Tous les composants de la réponse immune sont impliqués dans les défenses contre la réplication du VHC et leur échec, qui aboutit à la persistance virale. C'est le cas des cellules de la première ligne de défenses non spécifiques contre l'infection (cellules "natural killer" ou NK, polynucléaires neutrophiles et macrophages) et des cellules impliquées dans les réponses immunes spécifiques (cellules présentatrices d'antigènes, cellules T CD4+ ou "T-helper", cellules cytotoxiques ou CTL, cellules dendritiques). Les réponses immunes intrahépatiques semblent jouer un rôle clé dans les mécanismes de l'infection.

Mécanismes de la persistance virale

L'infection par le VHC persiste après l'hépatite aiguë dans environ 55% des cas chez l'enfant, 80% des cas chez l'adulte. La persistance virale est le résultat d'un échec de la réponse immune, pourtant présente et adaptée, à éliminer le virus et/ou les cellules qui l'abritent.

Réponses non spécifiques. La première barrière non spécifique de défense contre l'infection intervient à un stade très précoce. Elle a été peu étudiée. Son efficacité devrait prévenir l'infection plus qu'empêcher la persistance après une hépatite aiguë.

Réponses humorales. L'infection par le VHC est à l'origine de la production de très nombreux anticorps dirigés contre les protéines virales. Leur rôle dans le contrôle de l'infection est mal connu. Des anticorps neutralisants sont produits, en particulier dirigés contre la région hypervariable 1 (HVR1) de la glycoprotéine d'enveloppe E2. A ce jour, aucune différence qualitative ou quantitative des réponses humorales n'a été observée entre des sujets guérissant spontanément de l'infection et des sujets évoluant vers la chronicité.

Réponses cellulaires. Une réponse cellulaire T CD4 + spécifique restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II est observée au cours de l'infection, en particulier au niveau du foie. L'élimination spontanée de l'infection virale semble associée à une réponse CD4 forte et constante, principalement dirigée contre les protéines virales non structurales, ce d'autant que la réponse est de type Th1, c'est-à-dire que sont produits de l'interleukine 2 (IL-2) et de l'interféron gamma, cytokines capables d'activer à la fois les cellules NK et les réponses CTL. A l'inverse, les sujets développant une infection persistante ont une réponse CD4 quantitativement plus faible, principalement de type Th2, caractérisée par la production préférentielle d'IL-4 et d'IL-10. Le rôle direct du virus sur la réponse immune est possible, en particulier par sa présence au sein de certaines cellules du système immunitaire. Au stade chronique de l'infection, la réponse CD4 + est forte, en particulier au niveau du foie, et principalement de type Th1. Elle n'empêche alors pas la persistance de l'infection et concourt à l'évolution des lésions hépatiques.

Les réponses CTL, restreintes par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, sont également présentes chez les malades infectés par le VHC, en particulier au niveau du foie. Là encore, la réponse CTL semble moins forte et moins étendue chez les sujets développant une infection persistante que chez ceux guérissant de la maladie. Là encore, le rôle direct du virus est possible. Au stade chronique de l'infection, la réponse CTL spécifique est présente, mais semble relativement faible. Elle n'empêche pas la persistance de l'infection et participe à l'évolution des lésions hépatiques.

Rôle du virus. Plusieurs caractéristiques virologiques du VHC semblent également jouer un rôle dans l'échappement du virus aux réponses immunes. Il pourrait être directement responsable de l'atténuation de certaines réponses en se répliquant directement dans certaines cellules du système immunitaire. A cet égard, sa présence récemment démontrée dans les cellules dendritiques pourrait jouer un rôle déterminant. Par ailleurs, les cinétiques de répllication virale très rapides (demi-vie des virus libres : 3 heures, production quotidienne de l'ordre de 10^{12} virions par jour chez les patients infectés) pourraient déborder les cinétiques d'apparition de la réponse immune dans les premiers jours de l'infection. Enfin, le VHC est un virus très variable, et la production constante de nouveaux variants pourrait permettre à ceux-ci d'échapper en permanence aux réponses immunes spécifiques humorales et cellulaires. Il n'est toutefois pas démontré aujourd'hui que la variabilité génétique du VHC puisse être la cause de la persistance virale plutôt que la

conséquence du maintien de la réplication à l'origine d'une accumulation des mutations sur le génome.

Rôle du terrain génétique de l'hôte. Un certain nombre de facteurs génétiques pourraient influencer l'évolution vers la chronicité de l'infection par le VHC. Ils restent mal connus, à l'exception de certains profils HLA qui pourraient favoriser la clairance virale au cours de l'infection aiguë.

Mécanismes de survenue des lésions hépatiques

L'hépatite chronique C est caractérisée sur le plan histologique par la présence d'infiltrats lymphoïdes dans les espaces portes, souvent sous la forme d'agrégats ou de follicules lymphoïdes. Les lésions hépatocytaires nécrotiques (*piecemeal necrosis*) s'accompagnent d'une inflammation lobulaire d'intensité variable. Une nécrose en pont peut être observée, mais la nécrose confluyente est rare. L'évolution de la maladie virale C est caractérisée par l'accumulation de la fibrose, dont l'abondance est un signe de gravité. La stéatose macrovésiculaire est fréquente, surtout chez les malades infectés par un VHC de génotype 3.

Mécanismes des lésions hépatiques. Le VHC est très peu ou pas cytopathique. La sévérité des lésions hépatiques n'est donc pas liée au virus ou à l'intensité de la réplication virale. Seule la stéatose semble directement liée à l'action toxique intracellulaire des protéines virales - en particulier la protéine de capsid - qui interagissent avec le métabolisme lipidique.

Les réponses immunes jouent donc un rôle de premier plan dans la constitution des lésions inflammatoires de l'hépatite C et dans leur évolution. Au cours de l'infection chronique par le VHC, des cellules T CD4-positives, principalement de type Th1, et des CTL spécifiques du VHC s'accumulent au niveau du foie. Les hépatocytes infectés exprimant à leur surface des épitopes viraux sont la cible des CTL qui induisent leur apoptose par différentes voies, tandis que la production locale par les cellules Th1 de grandes quantités de *tumor necrosis factor* (TNF) alpha et d'interféron gamma participe à l'élimination loco-régionale des hépatocytes infectés, mais aussi de nombreux hépatocytes non infectés. Ce mécanisme est supposé prévenir la diffusion du virus à l'intérieur du foie, mais il contribue à l'extension et à la progression des lésions hépatocytaires.

Certains facteurs génétiques de l'hôte pourraient également influencer l'évolution de la maladie, ainsi que des paramètres exogènes, parmi lesquels la prise de boissons alcoolisées semble particulièrement importante.

Mécanismes de la fibrose. La fibrose est la principale complication de l'hépatite chronique C et expose les malades à

son terme évolutif, la cirrhose. La fibrose est le résultat de la fibrogenèse, qui est la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire qui s'organisent en réseaux tridimensionnels interconnectés, mécanisme de défense de l'organisme visant à limiter l'extension de la réaction inflammatoire. La fibrogenèse est déclenchée par l'activation des cellules étoilées du foie qui produisent ses composants. Celle-ci résulte de l'action de molécules activatrices libérées par les cellules hépatiques lors de la réaction inflammatoire initiale : cytokines, chimiokines, radicaux libres, constituants de la matrice extracellulaire. Les cellules étoilées du foie activées acquièrent ensuite de nouvelles propriétés sous l'influence de facteurs de croissance. Dans ce contexte de fibrogenèse, le développement de la fibrose résulte du dépôt et de l'organisation des molécules de la matrice extra-cellulaire dans le tissu hépatique. Au cours de l'hépatite C, la vitesse de progression est variable et sous l'influence de facteurs aggravants, tels que le sexe masculin, l'âge élevé au moment de l'infection, la prise régulière de boissons alcoolisées, l'existence d'une coinfection par le VIH, et certains polymorphismes génétiques.

Carcinogénèse hépatique. Chez les patients ayant une cirrhose virale C, l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est de l'ordre de 4 à 5% par an. Le CHC représente aujourd'hui une importante cause de mortalité liée à l'hépatite C. La cirrhose semble être le facteur étiologique essentiel et non spécifique. Il ne peut toutefois être exclu que des facteurs purement viraux participent au déclenchement puis à l'entretien du processus carcinogénétique, même si l'existence d'une cirrhose sous-jacente apparaît comme un élément indispensable. A cet égard, certaines protéines virales semblent capables de transformer des cellules *in vitro* ou d'induire des cancers primitifs du foie chez des souris transgéniques. Il n'est toutefois pas certain que les niveaux d'expression des protéines dans les hépatocytes des sujets infectés soient suffisamment élevés pour permettre à de tels phénomènes de se produire. Enfin, le rôle des mécanismes apoptotiques dans la survenue du CHC au cours de l'hépatite C reste également obscur. Au total, le rôle direct du VHC dans la survenue du CHC reste hypothétique et fait aujourd'hui l'objet d'une recherche active.

Manifestations extra-hépatiques. L'infection par le VHC s'accompagne de nombreuses manifestations extra-hépatiques, essentiellement de mécanisme immunologique. La principale est la cryoglobulinémie mixte, dont le VHC est l'agent principal, qui s'accompagne de vascularites systémiques de gravité variable et de glomérulonéphrites membrano-prolifératives. Les complexes cryoglobulinémiques sont formés de complexes immuns

associant virions, anticorps spécifiques et lipoprotéines, reliés entre eux par des pentamères IgM ayant une activité facteur rhumatoïde et capables de les fixer spécifiquement. La production de cette IgM monoclonale semble être le résultat d'une prolifération lymphocytaire B clonale en réponse à une stimulation antigénique chronique par des antigènes du VHC. Celle-ci dure tant que dure l'infection et disparaît si celle-ci guérit, en particulier après un traitement antiviral efficace. La prolifération lymphocytaire B clonale semble pouvoir aboutir, dans un petit nombre de cas, à la survenue d'un lymphome non hodgkinien, généralement de type lympho-plasmocytoïde.

Perspectives

La compréhension des mécanismes de la clairance virale spontanée est aujourd'hui indispensable au développement de la recherche vaccinale, encore balbutiante. Elle est cependant limitée par la faible incidence actuelle des nouveaux cas d'infection et par le manque de modèles animaux adaptés. De nouveaux modèles et méthodes d'étude voient le jour, d'autres apparaîtront dans le futur, qui devraient permettre une meilleure connaissance de la réponse immune intrahépatique, des mécanismes de contrôle de la réplication et de ceux de la mort cellulaire.

La compréhension des mécanismes de la fibrogenèse devrait aboutir au développement de thérapeutiques

"antifibrosantes" qui pourraient s'avérer particulièrement utiles chez les sujets n'éliminant pas l'infection à la suite d'un traitement antiviral, en particulier en cas d'infection par un VHC de génotype 1 associée à des lésions hépatiques évolutives. De tels traitements pourraient prévenir ou ralentir la survenue des complications de la maladie : fibrose, cirrhose et CHC.

L'exploration des mécanismes de la carcinogenèse est également nécessaire, afin d'identifier les composantes purement virales impliquées dans le processus cancéreux, si elles existent.

Un effort considérable est donc aujourd'hui nécessaire pour soutenir la recherche sur la physiopathologie de l'hépatite C. Dans ce contexte, il faut souligner les efforts financiers et d'animation de la recherche actuellement consentis en France par l'Agence nationale de recherches sur le sida et l'hépatite C (ANRS), l'Inserm et l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC). La mise en place de ces programmes spécifiques complémentaires, qui s'intègrent dans le cadre plus vaste d'un plan national de lutte contre l'hépatite C, devrait permettre des progrès substantiels à court et moyen termes.