

# Virus de l'hépatite G : un nouvel agent responsable d'hépatites virales.

F. Bricaire (1) (2)

(1) Service des maladies infectieuses et tropicales, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 bd de l'hôpital, 75013 Paris

(2) Communication MR1996/132. Article accepté le 5 juillet 1997

*Summary:* HGV: a new agent of viral hepatitis.

*Key-words:* Viral hepatitis

Modern biology has allowed to detect a new hepatitis virus called G (HGV), joining an already important member of hepatitis viruses. Thus the share of viral hepatitis non A-non D decreases.

The HGV belongs to the Flaviviridae and is similar to the HCV. Transmission occurs essentially by contaminated blood.

There are still some open questions, particularly concerning the real pathogenic responsibility of the virus, which is far from clear considering latest publications. Further studies are necessary to precise epidemiologic data, ways of transmission, and pathogenic properties.

*Résumé :*

*Mots-clés :* Hépatite - Virus -  
Hépatite G - Bilan

Les moyens de détection de la biologie moderne ont permis de mettre en évidence un nouveau virus intitulé G (VHG). Ce virus vient compléter une liste déjà importante des hépatites virales. Ainsi se réduit le pourcentage des hépatites virales non A-non D. Ce virus proche du VHC fait partie des Flaviviridae. Il est essentiellement transmis par voie sanguine et pose encore un certain nombre de questions non résolues, en particulier sa responsabilité réelle en pathologie qui s'avère, à la lumière des travaux les plus récents, loin d'être certaine. Des études sont encore nécessaires pour préciser les données épidémiologiques, ses modes de transmission, sa pathogénicité.

Depuis la mise en évidence du virus de l'hépatite B (1970), puis de celle de l'hépatite C (1989), le démantèlement des hépatites infectieuses virales se poursuit. Le virus de l'hépatite E de transmission féco-orale, comme la A, était isolé en 1990. La mise en évidence d'un virus dénommé F en 1994 devrait en réalité être rapidement contestée pour, semble-t-il, ne plus être retenue. Le virus, ou plutôt les virus de l'hépatite G venaient alors réduire encore la proportion d'hépatites infectieuses supposées virales et dénommées non A - non E.

Cette découverte soulève dès lors un certain nombre de questions quant à la structure exacte de ces virus, leur épidémiologie, leur pathogénicité, autant de points qui seront évoqués et pour lesquels les réponses ne sont pas encore toutes certaines et définitives.

## Découverte

C'est en 1967 que DEINHARDT (5) met en évidence une origine virale à une hépatite aiguë, apparue chez un chirurgien américain de Chicago dont les initiales sont GB, et d'étiologie inconnue. Son sérum, inoculé à des singes tamarins (*Sanguinus labiatus*), provoquait une hépatite aiguë. Il faudra attendre 1995 pour qu'à partir de sérum conservé, puisse être identifié l'agent viral responsable. A l'instar de la mise en évidence du virus C, c'est grâce aux techniques de biologie moléculaire, et notamment de la PCR par amplification génique, que seront identifiés non pas un, mais trois virus dénommés GBV-A, GBV-B, GBV-C. Deux techniques différentes ont été utilisées pour cette découverte.

La première est la PCR soustractive, appelée RDA (Representationnal Difference Analysis), utilisée sur du sérum et du foie de tamarin (9). L'hypothèse de base est qu'en séquençant des acides nucléiques chez le tamarin avant, puis après inoculation de sérum d'hépatite, la différence constatée ne pouvait être que le virus GB. Par amplification, clonage et séquençage, trois sous-types étaient alors caractérisés GBV-A, GBV-B, GBV-C. La deuxième technique a utilisé la méthode SISPA (Sequence Independant Single Primer Amplification) (12). Une banque d'ADN complémentaire testée avec le sérum d'autres patients infectés a permis, comme pour le virus C, de mettre en évidence un virus dit VHG. La découverte de ces quatre virus amenait alors à se poser la question de leur parenté, l'analyse de leur structure permet aujourd'hui de répondre. Ces virus sont à ARN simple brin, enveloppés d'environ 9400 nucléotides possédant des gènes structuraux pour la nucléo-capside (core) et l'enveloppe (E1-E2), des gènes non structuraux NS1 à NS5, NS3 codant une hélicase et une protéase, NS5 une ARN polymérase et une replicase, des régions non codantes étant situées aux extrémités : 5' et 3' (4). La protéine de capsid est déficiente pour les virus VHG, GBV-B et GBV-C, complète pour GBV-A. Ces caractéristiques permettent de classer ces virus dans la famille des *Flaviviridae*, comme le virus de l'hépatite C ou celui de la fièvre jaune. Grâce à l'analyse des séquences nucléotidiques, il apparaît que le VHG et le GBV-C sont identiques, correspondant à 2 isolats d'un même virus. Ainsi peut-on retenir l'existence de trois virus distincts mais proches : le GBV-A, le GBV-B, GBV-C ou VHG (2, 4, 6).

## Histoire naturelle

Grâce à des inoculations faites chez l'animal, il est possible de mieux cerner l'infectiosité de ces virus. Le virus GBV-A ne provoque chez le tamarin aucune élévation des transaminases, pas de virémie, ni aucune élévation des anticorps sériques. Le GBV-B est retrouvé dans le sang, parfois de façon prolongée (4 mois) (2, 6) (PAVLOTSKI), tandis que les transaminases s'élèvent et que des anticorps apparaissent. Cette réponse est d'ailleurs souvent de courte durée (5 mois) (4). Quant au VHG, il devient détectable dans le sérum, son ARN retrouvé dans le foie des tamarins pendant une période prolongée, comme ce que l'on peut observer chez l'homme. Les transaminases s'élèvent, des lésions histologiques inflammatoires avec infiltration périportale sont visibles. Ces dernières manifestations ne sont pas observées chez le chimpanzé. Ainsi peut-on raisonnablement supposer que le GBV-A est un virus de tamarin non hépatotrope, non pathogène pour l'homme (4). Le GBV-B est source d'hépatite chez le tamarin et n'est probablement pas pathogène chez l'homme. Seul, finalement, le GBV-C ou VHG est potentiellement pathogène chez l'homme. C'est donc à lui que nous nous intéresserons quant aux données épidémiologiques.

## Epidémiologie

Un préalable doit être évoqué : la détection du virus GBV-C ne se fait valablement que par la technique PCR. Les tests immuno-enzymatiques de type Elisa sont de faible sensibilité, et ne détectent des anticorps que dans un quart des cas. Ils sont donc insuffisants. Sensibilité et spécificité de la PCR doivent elles-mêmes être encore précisées, en fonction des amorces choisies. La RT PCR utilise souvent soit des amorces situées dans la région NSB de l'hélicase, soit dans celle non codante 5', très conservée. Une technique d'ADN branché (CHIRON), actuellement mise au point, se révèle fiable et bien corrélée à la RT PCR (7).

Ainsi, les études de prévalence de GBV-C-VHG montrent un certain nombre de résultats permettant de se faire une idée de la circulation de ce virus. Il est retrouvé dans 1 à 2 % de la population générale aux Etats-Unis. Une étude, conduite chez des donneurs de sang ayant des transaminases normales, montre une prévalence de 0,8 % pour GBV-C, 1,7 % pour VHG. Chez des donneurs de sang ayant des transaminases élevées, les chiffres sont alors de 1,5 % et 3,9 %. Parmi une population de toxicomanes, la prévalence passe à 10 % ; elle est située entre 12 et 15 % chez des polytransfusés. Ailleurs dans le monde, les chiffres se révèlent variables chez les donneurs de sang : 0,7 % au Japon, 3 % en Allemagne, 4 % en France, 6 % en Italie, 27 % en Afrique. Chez les toxicomanes, la prévalence est de 33 %, de 18 % chez des polytransfusés. Parmi les hémodialysés, la prévalence au Japon est de 3,1 %, de 20 % aux Etats-Unis ; elle serait plus élevée en Europe. Dans les hépatopathies d'origine auto-immune, la prévalence du VHG est de 8 %, de 10 % dans les cirrhoses alcooliques. Des différences existent toujours selon les zones géographiques, les chiffres les plus bas étant retrouvés au Japon, puis, venant par ordre croissant, les Etats-Unis, la Nouvelle Zélande, l'Europe, enfin l'Afrique. Des anticorps anti GB-A sont par ailleurs retrouvés chez 1,5 % des donneurs de sang et 14 % des toxicomanes aux Etats-Unis, chez 30 % de donneurs de sang en Afrique. Dans des hépatites d'étiologie indéterminée, la prévalence des anticorps anti GB-A était de 4,5 %, celle des anti GB-B de 6,6 % (11).

## Transmission

Le virus de l'hépatite G est essentiellement transmis par voie sanguine (7). Il n'est pas retrouvé chez des sujets n'ayant jamais été transfusés ou n'étant pas à risque, tels les usagers de drogue par voie intraveineuse. Autrement dit, sa transmission est très proche de celle du virus de l'hépatite C. ALTER et coll. ont précisé la part de responsabilité du VHG dans les hépatites post-transfusionnelles. Sur 13 cas d'hépatite aiguë post-transfusionnelle non A-B, trois cas (23 %) étaient dus au seul VHG. Dans chacun de ces cas, l'un des donneurs retrouvés était lui-même positif pour le VHG. A côté de cette dominance de la transmission parentérale, une possibilité de transmission mère-enfant a été rapportée chez trois des 9 enfants (33 %) nés de mères positives pour le VHG. Il n'est pas possible d'exclure d'autres modes de transmission non encore retrouvés à ce jour (sexuelle,...) (2). Ainsi, dans ce contexte, le VHG représenterait 0,4 % des hépatites aiguës en général, 6% des hépatites non A-E en Grande-Bretagne.

## Pathogénie

Il est incontestable que le virus G peut persister longtemps dans le sang, des mois, voire des années. Les taux de transaminases restent soit normaux, soit modérément élevés. La surveillance prospective d'hépatite aiguë post-transfusionnelle non A-B-C a permis de montrer leur caractère habituellement anictérique. ALTER, à propos de 12 cas, notait des transaminases normales dans les trois quarts des cas (2). Le passage à la chronicité reste encore mal déterminé. En dépit de la persistance virémique, l'évolution vers la chronicité reste possible, non prouvée, vraisemblablement alors très faible (2, 10). Les chiffres de 3 à 15 % sont avancés. De même, le risque d'hépatocarcinome est sans doute très réduit. Même si le VHG a pu être retrouvé dans 2 cas de carcinome hépatocellulaire, l'ARN sérique de ce virus n'a pu être détecté chez aucun des 28 malades européens ayant un hépatocarcinome d'étiologie indéterminée (9). Quant au risque d'hépatite fulminante, il est également très discuté. Les premières études sont contradictoires. Des auteurs japonais (13) ont rapporté la détection du virus GBV-C dans trois cas, sur six malades présentant une hépatite fulminante non A-E. Une seconde équipe japonaise (8) n'a au contraire pas retrouvé GBV-C au cours de six cas mortels d'hépatite fulminante non A-E. Certains estiment de plus que les malades, atteints d'hépatite fulminante et devant être traités, recevaient du sang pouvant être responsable de la présence de virus G. Doit enfin être évoquée la possibilité de manifestations extra-hépatiques attribuables au VHG : ici encore, la réponse est des plus hypothétique. ZAÏDI a décrit deux cas d'anémie aplasique. Cette constatation ne constitue pas une preuve, dans la mesure où, là encore, des transfusions avaient pu être administrées préalablement (14). Mais, si le rôle pathogène de VHG n'apparaît finalement guère évident, s'il apparaît en tout cas modeste à la lumière des quelques études à notre disposition, il semble qu'il faille davantage insister sur son rôle possible de cofacteur. Sa présence associée au virus B ou surtout au virus C est incontestable. A propos de 84 hépatites post-transfusionnelles non A non B, il était retrouvé la présence du VHC dans 75 % des cas, la co-infection C + VHG dans 7 % des cas. De même, chez des thalassémiques polytransfusés, 21 % des malades positifs pour

le VHC l'étaient également pour le VHG. Ces co-infections prédominent dans les populations polytransfusées ou à risque, tels les toxicomanes.

Si l'on peut légitimement se poser la question d'une coresponsabilité du virus dans la pathologie, notamment dans l'évolution vers la chronicité, voire le développement d'hépatocarcinome, il n'est, à ce jour, nullement démontré que la sévérité d'une atteinte hépatique, due au VHB ou au VHC, soit influencée par la présence du VHG. Au décours de transplantations hépatiques pour cirrhoses à virus B, C, pour cirrhoses d'autre étiologie, la responsabilité du VHG dans la survenue d'une hépatite n'a pas non plus été observée (3).

Si ces éléments n'incitent pas, à ce jour, à envisager une thérapeutique quelle que soit, l'efficacité de l'interféron a été évoquée par quelques travaux. Si son rôle et son efficacité sont incertains, on a pu montrer la disparition du VHG, lors de traitements d'hépatites mixtes, soit avec le virus B, soit avec le virus C (4).

## Conclusion

**P**our le clinicien, le virus de l'hépatite G n'apparaît pas aujourd'hui comme un problème majeur, même si sa présence peut rendre compte d'hépatites virales non A non E. Aux Etats-Unis, 5 % des hépatites chroniques pourraient relever d'une telle cause. A l'heure actuelle, il importe encore d'améliorer sa technique de détection, de préciser sa présence dans diverses populations.

Ce virus, encore à la recherche de sa pathogénicité, est-il à lui seul vraiment pathogène ou agit-il comme cofacteur ? Son rôle est-il alors important, le virus peut-il même être source d'atteintes sévères ? Autant de questions qui nécessiteront des réponses ultérieures. Elles permettront alors de mieux apprécier l'importance d'un éventuel dépistage systématique chez les donneurs de sang.

## Références bibliographiques

1. ALTER HJ, NAKATSUJI Y, MELPOLDER J, WAGES J, WESLEY R, *et al* - The incidence of transfusion associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 747-754.
2. ALTER HJ, NAKATSUJI Y, SHIH JW-K *et al* - Transfusion associated hepatitis G infection. *Proceedings of the 9th Triennial International Symposium on Viral hepatitis and liver disease* (Abstract 120). Rome, Italy, April 21-25, 1996, 34.
3. BELLI LS, IDEO G & SILINI E - Hepatitis G Virus and Post-Transplantation Hepatitis. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1394-1395.
4. COHARD M - Les nouveaux virus responsables d'hépatite. (Editorial). *Gastroenterol Clin biol*, 1996, **20**, 527-530.
5. DEINHARDT F, HOLMES AW, CAPPS RB & POPPER H - Studies on the transmission of disease of human viral hepatitis to marmoset monkeys. Transmission of disease, serial passage and description of liver lesions. *J Exp Med*, 1967, **125**, 673-687.
6. DENIS F & NICOT T - Découverte de nouveaux virus des hépatites, les "GBV" : quelle est leur place et quel est leur pouvoir pathogène ? *Médecine/Science*, 1995, **11**, 883-885.
7. HALFON P, CARTOUZOU G & OUZAN D - Hépatite G, la famille des virus responsables d'hépatites vient encore de s'enrichir... *La Revue de Praticien, Médecine Générale*, 1997, **11**, 21-23.
8. KUROKI T, NISHIGUCHI S, TANAKA M, ENOMOTO M & KOBAYASHI M - Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan ? *Lancet*, 1996, **347**, 908.
9. LINNEN J, WAGES J, ZHANG-KECK ZY, FRY KE, KRAWCZYNSKI KZ *et al* - Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion transmissible agent. *Science*, 1996, **271**, 505-508.
10. MASUKO K, MITSUI T, IWANO K *et al* - Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 1485-1490.
11. PILLOT J - Virus des hépatites, des anciens aux nouveaux. L'alphabet suffira-t-il pour les dénombrer ? *La Presse Médicale*, 1996, **25**, 333-336.
12. SIMONS JN, LEARY TP, DAWSON GJ, PILOT-MATIAS TJ, MUEHROFF AS *et al* - Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med*, 1995, **1**, 564-569.
13. YOSHIBA M, OKAMOTO H & MISHIRO S - Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown etiology. *Lancet*, 1995, **346**, 1131-1132.
14. ZAIDI Y, CHAPMAN CS & MYINT S - Aplastic anaemia after HGV infection. *Lancet*, 1996, **348**, 471-472.