

Peter J. Grob<sup>1</sup>, Philippe C. Frei<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für klinische Immunologie, Universitätsspital, Zürich

<sup>2</sup> Division d'immunologie et d'allergie, CHUV, Lausanne

## Virus et pathogénie de l'hépatite B

### Résumé

- Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN.
- Le génome viral peut s'intégrer dans le génome de la cellule-hôte (implication dans carcinogénèse).
- Le VHB n'est pas cytopathogène en soi; la pathogénie est induite par la réponse immune de l'hôte infecté.
- La présentation clinique est essentiellement déterminée par le type et l'intensité de la réponse immunitaire.
- L'antigène de surface du virus (AgHBs) induit la production d'anticorps anti-HBs qui sont protecteurs.
- Les 6 génotypes du VHB ont un épitope commun de l'AgHBs. Les anticorps anti-HBs sont donc protecteurs contre tous les génotypes et ces derniers sont tous détectés par les tests actuels.

Les propriétés biologiques et le cycle du virus de l'hépatite B (VHB), de même que les diverses réponses immunes dirigées contre lui, expliquent le large spectre des conséquences d'une infection à VHB.

### Le virus de l'hépatite B (VHB)

#### Structure du virus

Le VHB est un virus enveloppé à ADN circulaire double brin, de la famille des hepadnavirus (Fig. 1)<sup>1,2</sup>. Le génome du VHB comprend quatre gènes: 1) Sur le gène pré-C/C sont codées 2 composantes

importantes: (a) la capsidopeptidique qui constitue l'enveloppe interne (encapsulation du génome viral) et contient l'antigène HBc, et (b) une protéine qui, après scission d'un peptide de signal, apparaît dans le sérum comme antigène HBe (AgHBe). Cette protéine est un marqueur indiquant une réplication virale et une infectiosité élevées, mais sa signification physiopathologique est encore peu connue. 2) Le gène pré-S1/pré-S2/S code pour les 3 lipoprotéines qui constituent l'enveloppe de surface: la protéine «large» (pré-S1), la protéine «middle» (pré-S2) et la protéine «major» (S). La région S du gène code pour

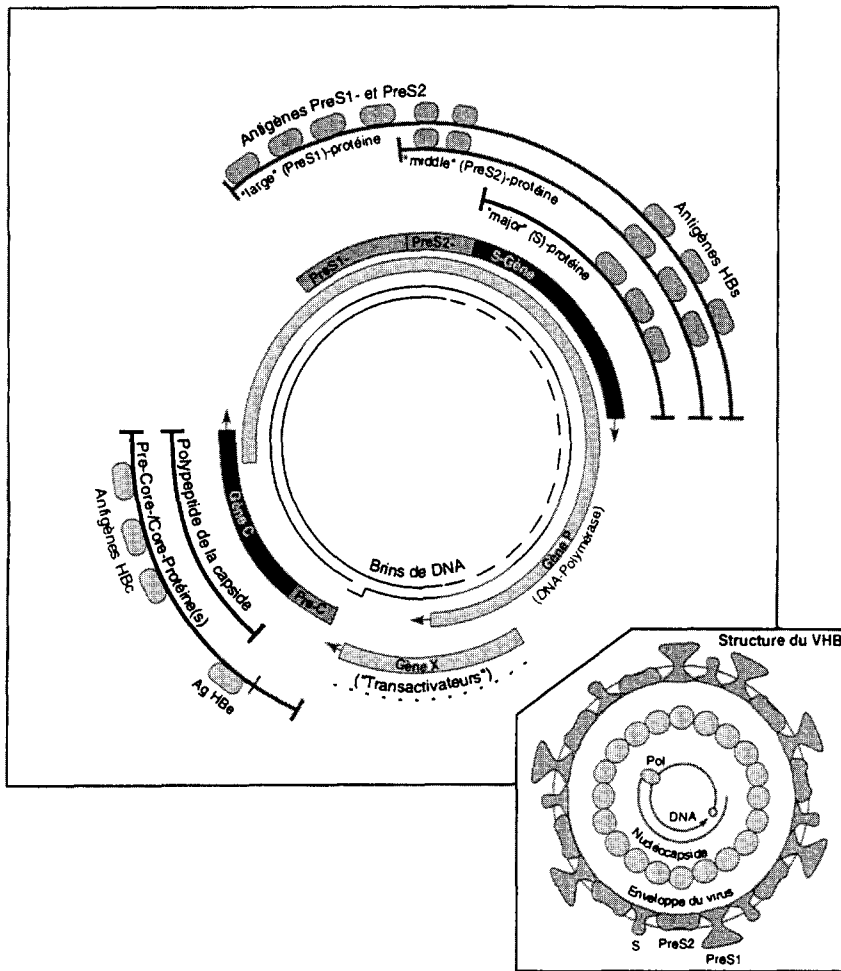
l'antigène HBs (AgHBs) et pour bien d'autres gènes de l'enveloppe. 3) Le gène P code pour l'ADN polymérase/reverse transcriptase. Celle-ci est essentielle à la réplication du virus. 4) Le gène X possède des fonctions régulatrices, dont celles qui permettent l'intégration.

#### Organotropie

Les structures des protéines pré-S1 ou pré-S2 sont vraisemblablement responsables de la liaison du virus à l'hépatocyte. L'annexine VI est un site de fixation possible à la surface de la cellule hôte, mais d'autres sites sont en discussion<sup>3</sup>.

#### Réplication du virus

La réplication du virus a lieu dans le cytoplasme, ce qui n'entraîne pas d'emblée de lésion de la cellule-hôte (virus non pathogène). Le génome viral peut s'intégrer dans le génome de la cellule-hôte, un processus facultatif avec des conséquences très diverses qui vont de la surproduction «bénigne» de l'AgHBs jusqu'à des atteintes majeures, survenant souvent après plusieurs années, et pouvant s'accompagner d'une réplication virale réduite et de processus conduisant à la formation d'un carcinome hépatocellulaire.



**Figure 1.** Génome du VHB, gènes et antigènes.

Les génotypes, sérotypes et mutants de VHB

On distingue au moins 6 génotypes (A-F) et encore davantage de sérotypes. En Europe occidentale, on trouve essentiellement les génotypes A et D. Tous possèdent des structures conservées de l'AgHBs, ce qui permet de produire un vaccin anti-HBs efficace dans toutes les régions du monde. Les mutations du VHB surviennent fréquemment dans toutes les régions du génome. Nous ne citerons ici qu'un exemple avec des conséquences cliniques: la mutation en position 587 du gène S permet au VHB d'infecter un sujet même s'il a été auparavant vacciné efficacement, une situation heureusement très rare.

### La réponse immunitaire

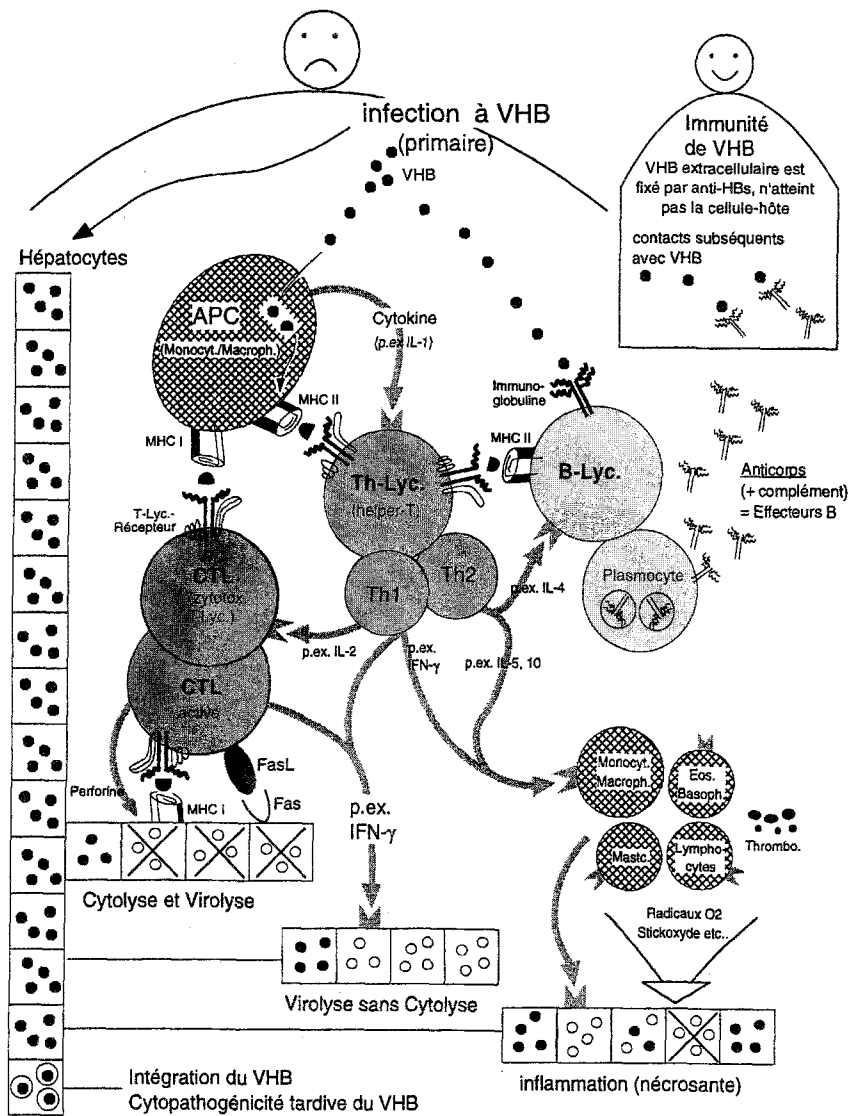
Les immunogènes décrits et les réactions qu'ils déclenchent sont responsables des manifestations de l'infection (Fig. 2). L'AgHBs induit la synthèse de l'anticorps protecteur anti-HBs par les plasmocytes (immunité humorale). Cet anticorps n'agit toutefois que sur le virus circulant extra-cellulaire. Si le virus est intra-cellulaire, l'immunité cellulaire est déterminante. Ses médiateurs principaux sont les lymphocytes T dont les caractéristiques et fonctions sont les suivantes<sup>4-6</sup>:

*Lymphocytes T cytotoxiques (= CTL, CD8 positifs):* Les CTL activés, spécifiques du VHB, peu-

vent détruire les hépatocytes infectés et ainsi détruire le VHB, une étape cruciale du processus de défense. Deux mécanismes sont importants: La cytolyse par la perforine (provoque des trous dans la membrane cellulaire) et le système Fas (récepteur sur les hépatocytes) et ligand du Fas (exprimé sur les CTL) qui induisent la mort cellulaire programmée (apoptose). Les CTL activés produisent aussi des cytokines comme l'interféron- $\gamma$  qui exerce entre autre un effet inhibiteur sur la réplication virale, sans détruire les cellules-hôtes (une découverte récente importante).

*Lymphocytes T-helper (CD4 positifs):* Les lymphocytes T-helper activés, en particulier la sous-population TH-1, produisent également de l'IFN- $\gamma$ , mais aussi de l'interleukine 2 (IL-2), qui active les CTL. Les lymphocytes T-helper 2 (TH-2) synthétisent des cytokines qui sont essentielles pour la production des anticorps et pour l'accumulation sur le lieu de l'inflammation de diverses cellules inflammatoires, telles que monocytes, lymphocytes non sensibilisés et mastocytes. Ces mécanismes effecteurs peuvent également contribuer à l'élimination du virus. L'inflammation hépatique peut devenir excessive et nécrosante et, si elle devient chronique, conduire à la cirrhose et à l'hépatocarcinome.

*Sensibilisation et reconnaissance des cellules cibles:* Les lymphocytes T responsables de la défense cellulaire ne peuvent reconnaître un antigène viral que lorsqu'il est correctement présenté. Ceci se produit lorsque des peptides viraux se fixent dans un sillon localisé à la surface de molécules présentatrices membranaires: Les molécules MHC de classe I (présentes sur toutes les cellules) et les molécules MHC de classe II (présentes sur certaines cellules seulement).



**Figure 2.** Schéma simplifié de la réponse immune et de la pathogénie du VHB.

### Stratégies virus-hôte – état des connaissances

La principale stratégie de survie du virus consiste à: 1) se «cacher» dans la cellule-hôte (comme la plupart des virus) et éventuellement à muter, pour ne plus être reconnu («immune escape») et 2) empêcher une destruction précoce de la cellule (préservation l'espace vital), une spécialité des virus non pathogènes. En contrepartie, la stratégie de l'hôte consiste à contourner le mécanisme de «l'immune escape»

en exposant à la surface des peptides viraux. Un système de transport de substances endogènes vers la surface cellulaire joue ici un rôle central. Des peptides viraux de 8-12 acides aminés sont chargés dans la cellule sur les molécules MHC de classe I, et transportés à la surface de l'hépatocyte où ils sont exposés. Les cellules infectées deviennent ainsi reconnaissables par les lymphocytes T et les mécanismes de défense immunologiques se mettent en route. A noter que les lymphocytes T ne reconnaissent un

antigène viral que si ce dernier est lié à un élément du «self» (structure autoantigénique sur les molécules MHC). L'observation de cette restriction importante a conduit au prix Nobel de R. Zinkernagel. Elle est une des raisons expliquant les difficultés, voire l'impossibilité, de mesurer les lymphocytes T spécifiques du VHB en laboratoire. C'est pourquoi plusieurs mécanismes pathogéniques de l'infection à VHB ne sont que partiellement connus ou doivent être déduits de l'expérimentation animale. Importantes sont les expériences faites chez les souris transgéniques exprimant les protéines de l'enveloppe du VHB, ou même le VHB<sup>7</sup>, ou encore les infections expérimentales de souris avec le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), un virus non cytopathogène qui peut toucher le foie<sup>8</sup>. A cela s'ajoutent des observations faites chez des rongeurs ou des canards infectés par des hépadnavirus.

### Élimination immune et immunopathogénèse

Une réponse immune polyclonale efficace, comportant les éléments mentionnés (lyse virale et cellulaire par les CTL, lyse virale par les cytokines, inflammation adéquate) conduit à l'élimination de l'infection à VHB chez 92 à 96% des adultes infectés (Fig. 3). Elle est accompagnée dans 30 à 40% des cas d'une hépatite aiguë (nécrose cellulaire marquée à la suite d'une inflammation excessive mais adéquate).

Si la réponse immune est insuffisante en qualité ou en quantité, il en résulte une infection chronique avec un équilibre précaire entre réplication virale/mutation/intégration et défense immunitaire. Les processus immunitaires physiologiques deviennent pathogènes et peuvent conduire à l'hépatite chronique, la cirrhose et l'hépatocarcinome<sup>9</sup>.



**Summary****Hepatitis B virus and pathogenesis**

The hepatitis B virus belongs to the hepadna viruses family. Its genome consists of an incompletely double stranded DNA. The preS/S domain encodes proteins which make up the outer viral coat containing the HBs surface antigen (HBsAg). Other viral genes programme for structures inside the virus and for various regulatory enzymes. HBV mainly infects hepatocytes. The virus replicates in the cytoplasm and is primarily non-cytopathogenic. HBV can also integrate into the host cell. Various stable genotypes and subtypes are known, which have a characteristic geographic distribution. They all share a common HBsAg epitop, which has allowed the development of a vaccine which is efficient world-wide. The protective principle consists of inducing protective anti-HBs. The infected cell has to be destroyed to eliminate the virus. Cellular immune defence mechanisms are mainly relevant, the principle effectors being cytotoxic T lymphocytes, activated monocytes/macrophages and cytokines such as interferon-gamma. The natural course of infection is highly variable, comprising viral elimination with or without acute hepatitis and chronic infection which might lead to chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This is due to the balance respectively to the imbalance between the viral replication capacity and the immune defence mechanisms.

**Références**

- 1 Howard CR. The structure of hepatitis B envelope and molecular variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1995; 2:165-170.
- 2 Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. *Bailliers Clin Gastroenterol* 1996; 10:207-225.
- 3 De Meyer S, Gong ZJ, Suwandhi W, van Pelt J, Soumillon A, Yap SH. Organ and species specificity of hepatitis B virus (HBV) infection: a review of literature with a special reference to preferential attachment of HBV to human hepatocytes. *J Viral Hepat* 1997; 4:145-53.
- 4 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:29-60.
- 5 Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997; 99:1472-1477.
- 6 Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Paschetto V, Chisari FV. Pathogenetic effector function of CD4-positive T helper 1 cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1997; 159:2001-2008.
- 7 Chisari FV. Hepatitis B virus transgenic mice: insights into the virus and the disease. *Hepatology* 1995; 22:1316-1325.
- 8 Moskophidis D, Battegay M, van den Broek M, Laine E, Hoffmann-Rohrer U, Zinkernagel RM. Role of virus and host variables in virus persistence or immunopathological disease caused by a non-cytolytic virus. *J Gen Virol* 1995; 76:381-391.
- 9 Brechot Ch. Hepatitis B and C viruses and primary liver cancer. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1996; 10:335-373.

**Adresse pour correspondance**

Prof. Dr. med. P.J. Grob  
Abteilung für klinische Immunologie  
Departement für Innere Medizin  
Universitätsspital  
Haldeliweg 4  
CH-8044 Zürich