

"HÉPATITE" À VIRUS G : MYTHE OU RÉALITÉ ?

VHG/GBV-C: diagnostic, épidémiologie, risque transfusionnel et pathogénicité

CH. GÉRARD (1), D. VAIRA (2), J. DELWAIDE (3), J. PIROTTE (4)

RÉSUMÉ : Le virus G (désigné selon les équipes par GBV-C ou par VHG) récemment découvert est transmissible par le sang et par voie sexuelle. Sa prévalence est élevée, non seulement dans les populations classiquement exposées à un risque parentéral (les toxicomanes, les polytransfusés), mais aussi chez les donneurs de sang. Le diagnostic d'une infection active repose sur la mise en évidence du RNA VHG/GBV-C par amplification génomique (Polymerase Chain Reaction); celui d'une infection ancienne, par la démonstration de la présence d'anticorps spécifiques.

Jusqu'à présent, aucune étude clinique n'a pu établir de façon convaincante un lien causal entre l'infection par le virus VHG/GBV-C et une maladie hépatique spécifique aiguë ou chronique. Au contraire, un faisceau d'arguments suggère que le VHG/GBV-C n'est pas dommageable pour le foie bien que partageant avec d'autres virus hépato-pathogènes (connus ou inconnus) certains modes de transmission.

Dès lors, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il ne paraît pas raisonnable d'envisager un dépistage systématique du virus VHG/GBV-C chez les donneurs de sang.

INTRODUCTION

L'hépatite a de tout temps été une complication majeure des transfusions de produits sanguins et les virus B et C ont rapidement été reconnus responsables de la majorité de ces infections. Depuis 1989, on sait que ces virus B et C ne suffisent pas à expliquer tous les épisodes d'hépatites aiguës ou chroniques d'allure virale qui surviennent encore chez des patients transfusés (1). Par ailleurs, on estime à 10-15 % la proportion de patients présentant une hépatite non-A, non-B, non-C à transmission parentérale appelée "non-A-E". Un champ précis d'investigation étant ainsi défini, deux firmes très impliquées dans le domaine du diagnostic (Abbott et Genelabs) se sont attelées, dès 1992, à la recherche d'un agent viral susceptible de combler ce vide étiologique. En 1994, elles ont simultanément annoncé la découverte d'un virus "G" (GBV-C/Abbott, reprenant les initiales GB du chirurgien trouvé porteur du virus, et VHG/Genelabs, virus de l'hépatite G) (2, 3). En comparant les séquences génomiques complètes des isolats viraux du GBV-C et du VHG, il est vite apparu, en vertu de leur degré élevé d'homologie (> 95 %), qu'il s'agissait en fait du même virus. L'organisation génomique du GBV-C est très semblable à celle des *Flaviviridae*, une famille de virus à laquelle appartient aussi le virus de l'hépatite C. Le virus GBV-C et celui de l'hépatite C sont cependant des virus distincts; leur degré d'homologie n'excède pas 29 % (4). Le génome GBV-C ne semble pas contenir, dans la partie 5', de région codant pour une capsid. Dans la région 3' se trouvent les gènes codant pour des protéines non structurales.

"HEPATITIS" G VIRUS : MYTH OR REALITY ?

HGV/GBV-C : DIAGNOSTIC, EPIDEMIOLOGY, TRANSFUSIONAL RISK AND PATHOGENICITY

SUMMARY : The recently discovered G virus (also called either GBV-C or HGV) is transmitted by blood transfusion as well as by sexual intercourses. The global prevalence of GBV-C is high, not only in those groups classically known to be exposed to parenteral risks (IV drug users, polytransfused patients), but also in the blood donors population. The diagnosis of active infection lies on the search of GBV-C RNA by Polymerase Chain Reaction whereas that of resolved (past) infection lies on the presence of specific antibodies. Till now, it has not been possible to correlate convincingly the presence of GBV-C RNA with any acute or chronic hepatopathy. On the contrary, a lot of arguments tend to suggest that the GBV-C is not pathogenic for the liver, although some modes of transmission are common with those of other (known and probably not known) hepatotropic viruses. According to the actual knowledge of the consequences of GBV-C infection, it appears as non relevant to instaurate a systematic screening of this new virus in blood donors.

KEY WORDS : *Hepatitis G virus - Transfusional risk - Pathogenicity*

Après avoir fait l'objet de nombreux rapports et caractérisations dans les domaines de la virologie, du diagnostic et de l'épidémiologie, il semble cependant qu'aucune étude clinique n'ait permis d'établir un lien causal entre une infection par le GVB-C et l'existence d'une maladie hépatique spécifique. C'est la raison pour laquelle dans cet article, à la dénomination "VHG", nous avons préféré "GBV-C" qui ne préjuge pas du pouvoir hépato-pathogène du virus.

DIAGNOSTIC

Sur le plan diagnostique, la mise en évidence - dans le sérum ou tout autre liquide biologique - de GBV-C RNA par amplification génomique (Polymerase Chain Reaction) signe la présence du virus. Les séquences-cibles de l'amplification sont choisies dans des régions conservées (NS3, NS5, 5'). Un contrôle de qualité, récemment

(1) Chef de Laboratoire associé, (2) Assistant, Université de Liège, Service d'Immuno-Hématologie et de Transfusion (Prof. P. Mahieu, Prof. D. Sondag).

(3) Chef de clinique adjoint, (4) Agrégé de Faculté Honoraire, Université de Liège, Service de Gastro-Entérologie (Prof. J. Belaiche).

organisé par le Groupe Français d'Etudes Moléculaires des Hépatites (GEMHEP) indique que, contrairement à ce qui avait été observé il y a quelques années pour le virus C, la détection du GBV-C RNA est réalisée par la plupart des laboratoires participants avec une sensibilité et une spécificité jugées satisfaisantes (5).

Des tests immuno-enzymatiques ont également été développés pour détecter des anticorps dirigés contre des protéines de l'enveloppe virale (anticorps anti-E2) du GBV-C. Dans la majorité des cas, la présence des anticorps signe l'éradication du virus. Les deux marqueurs (le GBV-C RNA et les anticorps anti-E2) ne sont jamais détectables en même temps sauf, et dans ce cas le phénomène n'est que transitoire, au début de la séroconversion-guérison.

L'histoire naturelle de l'infection révèle qu'un sujet infecté par le GBV-C présente un portage chronique et asymptomatique du RNA pouvant durer plusieurs années au bout desquelles la réplication virale s'essouffle. A ce moment, les anticorps dirigés contre l'enveloppe du virus (anti-E2) deviennent détectables pour le rester longtemps. Pour définir le statut d'un patient vis-à-vis du virus G, ce sont donc ces deux marqueurs qu'il faut rechercher simultanément. Les études épidémiologiques portant sur des groupes à risque faible et/ou élevé de contact avec un virus transmissible par voie sexuelle ou sanguine indiquent que chez les individus ayant eu un "contact" avec le GBV-C, un tiers environ sont virémiques tandis que les deux autres tiers sont guéris et présentent des anticorps anti-E2.

EPIDÉMIOLOGIE DU VIRUS G

L'infection par le GBV-C est ubiquitaire; les prévalences varient d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays, d'un groupe à l'autre de patients

ou de populations. Comme le virus C, le GBV-C semblerait présenter plusieurs variétés génotypiques associées à des distributions géographiques différentes.

Chez les donneurs de sang, la prévalence varie d'un pays à l'autre : 1,2 % en Allemagne, 1,3 % au Japon, 1,5 % en Angleterre, 4,2 % en France et 6 % en Italie. Aux Etats-unis, chez les donneurs rétribués, la fréquence de l'infection atteint 12,9 % (6).

Chez les receveurs de sang polytransfusés, par exemple les malades hémodialysés, 57,5 % sont trouvés porteurs du RNA viral en France, 20 % aux USA, 19 % en Italie, et 3,1 % seulement au Japon. Comme le suggère le tableau I, la proportion de sujets porteurs du RNA viral ou des anticorps anti-E2 varie aussi en fonction du statut immunitaire des patients.

MODES DE TRANSMISSION ET RISQUE TRANSFUSIONNEL

Les modes de transmission du virus G sont déjà bien documentés. La toxicomanie par voie intraveineuse est un facteur de risque comme en attestent les prévalences élevées relevées dans ces populations (7). Le GBV-C est présent dans le sperme et la transmission sexuelle, plus efficace de l'homme à la femme, pourrait être une des voies importantes de la dissémination de l'infection dans la population générale. La transmission verticale du GBV-C interviendrait plus souvent que celle du VIH ou du VHC; elle semblerait favorisée par les co-infections par les virus VHC ou VIH. Eu égard aux modes de transmission partiellement communs aux virus VHC et GBV-C, la proportion de patients infectés par le VHC qui sont également porteurs du GBV-C peut atteindre 20 % (8, 9). Toutefois, il semble d'ores et déjà établi que la co-infection G ne modifie en rien le décours d'une hépatite C.

PRÉVALENCE DE L'ARN DU VHG/GBV-C, DE L'ANTICORPS ANTI-E2 ET DU CONTACT AVEC LE VIRUS DANS DIFFÉRENTS GROUPES À HAUT OU BAS RISQUE DE CONTAMINATION PAR DES VIRUS TRANSMISSIBLES PAR VOIE SANGUINE ET/OU SEXUELLE

	Nombre de sujets testés	positif pour ARN VHG/GBV-C (en %)	positif pour anticorps anti-E2 (en %)	positif pour l'un ou l'autre marqueur (en %)
Donneurs de sang				
- en France métropolitaine	500	4,0	8,4	12,6
- aux Antilles	189	2,6	14,3	16,9
Donneurs d'organes	198	7,0	17,1	24,2
Femmes enceintes	100	5,0	11,0	16,0
Malades polytransfusés non immunodéficients	194	8,8	13,9	23,2
- déficit immunitaire commun variable	46	8,7	2,2	10,9
- greffés de moelle	89	20,2	5,6	27,0
Sujets homosexuels				
- séropositifs pour le VIH	78	24,4	16,7	41,0
- séronégatifs pour le VIH	17	11,8	29,4	41,2
Toxicomanes séropositifs VIH	27	25,9	14,8	40,7

d'après JJ Lefrère, La Gazette de Transfusion, N°139, octobre 1997.

La transmission du GBV-C par transfusion de produits sanguins, historiquement à l'origine de sa découverte, est déjà démontrée (10). La preuve est faite que les produits sanguins labiles (les concentrés érythrocytaires et aussi les plaquettes) prélevés à des donneurs virémiques peuvent contaminer les receveurs (6); mais le GBV-C étant un virus enveloppé, il est détruit par les procédés d'inactivation virale (solvants/détergents) appliqués aux produits sanguins stables tels le plasma, les facteurs de coagulation, les immunoglobulines, etc.

La fréquence de la transmission du GBV-C par transfusion de produits sanguins est très bien illustrée dans une étude française récemment publiée (10). Les auteurs rapportent que la prévalence du GBV-C RNA dans un échantillon (n = 500) représentatif de la population des donneurs de sang de la région parisienne est de 4,2 %. Ces 500 donneurs étaient exempts de tout marqueur infectieux, leurs transaminases étaient normales et, en raison des critères d'accession au don de sang appliqués maintenant en France, aucun d'entre eux ne rapportait d'antécédent transfusionnel. Ce dernier point suggère fortement que des facteurs de risque autres que transfusionnels sont probablement à l'origine de la contamination par le virus G de ces donneurs. D'après cette étude, la proportion de receveurs infectés est, globalement, de 14,2 % (47 sur 331 testés) mais l'analyse des différentes catégories de patients montre que la proportion de patients infectés par le GBV-C est plus importante chez les receveurs immunodéprimés (tels les greffés de moelle) (24,7 %) que chez les patients poly-transfusés non immunocompromis (10,7 %).

Par ailleurs, une étude réalisée en 1997, portant sur 82 patients dialysés au CHU de Liège (11, 12) indique que la prévalence du GBV-C dans cette population particulièrement exposée aux risques de transmission parentérale est supérieure à celle des virus C et B (16 % *versus* respectivement 11 % et 4 %). L'analyse détaillée du curriculum transfusionnel des patients montre aussi que si l'éviction dès juillet 1990 des donneurs de sang porteurs d'anticorps VHC a eu un impact très salutaire sur l'incidence de l'infection VHC chez les dialysés, elle est cependant restée sans effet sur la transmission du GBV-C chez ces mêmes patients. En effet, la séroprévalence élevée (20 %) des anticorps VHC chez les dialysés transfusés uniquement avant 1990, c'est-à-dire avec des produits sanguins non testés pour le virus C, est réduite à 3,3% chez ceux qui n'ont reçu que des produits testés séronégatifs ($p < 0,05$); alors que la prévalence du GBV-C RNA chez les receveurs de sang testé VHC séronéga-

tif n'est pas significativement diminuée (20 % *versus* 13,3 %).

POUVOIR HÉPATO-PATHOGENE DU VIRUS GBV-C

GBV-C ET HÉPATITES AIGÜES NON A-E

L'étude initiale de Linnen et coll. (2) suggère une association entre le GBV-C et l'hépatite aiguë non A-E. Parmi 12 cas d'hépatite aiguë post-transfusionnelle non-A non-B non-C explorés prospectivement par ces auteurs, le GBV-C RNA apparaît après transfusion chez 2 patients et est retrouvé dans le sérum des donneurs. Cependant, l'acquisition du GBV-C RNA signifie d'autant moins que ce virus est responsable de l'hépatite qu'aucun des donneurs impliqués ne présentait une biologie hépatique anormale. Par ailleurs, l'infection par le GBV-C n'est pas plus fréquente chez les transfusés qui développent une hépatite aiguë que chez ceux qui ne le font pas (13). La même étude (2) montre que sur 38 patients atteints d'hépatite aiguë non A-E non transfusionnelle, 5 (soit 13 %) sont porteurs du GBV-C RNA. Ce pourcentage est similaire au taux de co-infection par le GBV-C constaté chez les patients présentant une hépatite C aiguë (19 sur 107, soit 18 %). La prévalence élevée de l'infection par le GBV-C dans ces 2 groupes de malades suggère un mode de contamination commun (toxicomanie intraveineuse, partenaires sexuels multiples) mais n'apporte pas la preuve d'une relation étiologique entre l'hépatite et le GBV-C.

GBV-C ET HÉPATITES CHRONIQUES NON-B NON-C

L'hypothèse d'une responsabilité causale éventuelle du GBV-C dans les hépatites chroniques non-B non-C reste très aléatoire. Ainsi, le GBV-C RNA détecté chez 8 à 13 % des patients atteints d'hépatite chronique non-B non-C est retrouvé avec une fréquence comparable chez des sujets présentant une hépatite B chronique (10 %), une hépatopathie alcoolique (10 %) ou une atteinte présumée auto-immune (9 %) (2).

Par ailleurs, la prévalence du GBV-C RNA chez les candidats donneurs de sang n'est pas plus élevée chez ceux dont la transaminasémie est accrue (11/710, soit 1,5 %) que chez ceux dont les tests hépatiques sont normaux (13/769, soit 1,7 %) (2).

Enfin, quand les malades souffrant d'hépatite C chronique sont comparés avec les patients co-infectés par le VHC et le GBV-C, les paramètres biologiques et histologiques, le taux de VHC

RNA et la réponse du VHC RNA à l'alpha interféron ne sont pas différents (14).

GBV-C ET HÉPATITES FULMINANTES

Deux études, montrant que 50 % des patients (respectivement, 3/6 et 5/10) atteints d'hépatite fulminante sans étiologie connue sont porteurs du GBV-C RNA, suggèrent que ce virus pourrait être à l'origine de certaines hépatites fulminantes non-A-E (15, 16). On ne peut cependant exclure dans la première étude (15) la possibilité d'une transmission du GBV-C par les transfusions reçues après le début de l'hépatite. Cette éventualité a été examinée dans une publication plus récente évaluant 10 patients présentant une hépatite non-A-E (17). La recherche du GBV-C RNA, négative au départ chez les 10 malades devient, après transfusion, positive chez 4 d'entre eux.

Le rôle du GBV-C dans les hépatites fulminantes n'est pas clairement démontré.

GBV-C ET HÉPATITES POST-TRANSPLANTATION

Le pouvoir pathogène du GBV-C a été évalué dans plusieurs études qui mesurent les conséquences d'une infection par ce virus chez les patients ayant subi une greffe hépatique. Ainsi, l'évolution clinique de l'hépatite C récurrente n'est pas modifiée par une co-infection GBV-C : les transplantés porteurs des deux virus VHC et GBV-C ne se distinguent des transplantés infectés par le seul VHC, ni par une diminution du délai d'apparition de l'hépatite, ni par un taux significativement plus élevé de transaminases, ni par des lésions histologiques plus importantes ou évoluant plus rapidement vers la fibrose, ni par une survie moins longue du greffon ou par un pronostic vital plus mauvais (18, 19).

Les transplantés pour cirrhose cryptogénétique (c'est-à-dire sans cause virale ou non virale connue) constituent un matériel d'étude privilégié puisque 20 % d'entre eux développent après la greffe une hépatite dont l'agent causal n'est pas identifié. Il était donc intéressant chez ce type de patients, de vérifier si le GBV-C pouvait jouer un rôle étiologique à la fois dans l'affection originelle et dans l'hépatite post-transplantation. Pessoa et coll. (20) ont détecté du GBV-C RNA dans 22 % des cirrhoses cryptogénétiques (10/45) avant transplantation mais le score histologique et les caractéristiques cliniques étaient identiques chez les malades GBV-C positifs et chez les GBV-C négatifs. L'influence de la contamination par le GBV-C sur le devenir des transplantés pour cirrhose cryptogénétique a été évaluée chez 25 patients soigneusement sélectionnés (absence de RNA VHC et de DNA VHB, et absence de rejet aigu ou chronique); la

recherche du GBV-C s'est avérée positive chez 16 entre eux, et négative chez les 9 autres. La proportion d'hépatite récurrente n'était pas différente dans les deux groupes (6/16 versus 2/9). De même, les deux groupes de patients étaient caractérisés par des valeurs moyennes de transaminases et de bilirubine similaires et un taux de survie comparable. La concentration de GBV-C RNA n'était pas corrélée avec le score histologique. Celui-ci était cependant légèrement supérieur dans le groupe de patients porteurs du GBV-C, mais comme ce score était globalement très bas, la comparaison histologique entre les deux groupes est restée hasardeuse.

L'ensemble de ces données suggère que le GBV-C ne peut pas être incriminé dans les cirrhoses cryptogénétiques et qu'il n'est pas non plus responsable chez ces malades de l'hépatite post-transplantation.

CONCLUSIONS

L'ubiquité du virus G dans le monde, l'importance démontrée de sa transmission par les produits sanguins labiles et la prévalence élevée des individus virémiques dans la population des donneurs de sang suscite la question du dépistage systématique des donneurs. Celle-ci se pose avec d'autant plus d'acuité que, de toute évidence, les tests biologiques et les critères actuels de sélection des donneurs ne permettent pas d'identifier, donc d'écartier, les dons contaminés. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de test sérologique qui permettrait de repérer facilement les porteurs d'une infection active. La détection des anticorps anti-E2 ne repérant par définition que les individus guéris, elle ne serait d'aucune utilité dans le contexte de la prévention de la transmission par le sang; il faudrait dès lors recourir à des méthodes de biologie moléculaire, c'est-à-dire rechercher le RNA du GBV-C par PCR pour dépister les porteurs du virus.

Par ailleurs, parmi les arguments en défaveur du dépistage systématique, on doit rappeler que le GBV-C n'est pas une cause d'hépatite post-transfusionnelle, que l'infection est cliniquement inapparente, et que la pathogénicité du virus est de plus en plus sérieusement mise en doute. Les cas d'hépatites aiguës et fulminantes non-A-E positives pour le GBV-C s'expliqueraient par l'acquisition simultanée d'un virus non encore identifié et responsable des lésions hépatiques.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il ne paraît ni opportun ni raisonnable d'envisager l'application de techniques de biologie moléculaire au dépistage du virus G chez les donneurs de sang.

BIBLIOGRAPHIE

1. Di Bisceglie AM.— Hepatitis G virus infection : A work in progress. *Ann Intern Med*, 1996, **125**, 772-773.
2. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al.— Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus : a transfusion transmissible agent. *Sciences*, 1996, **271**, 505-508.
3. Simons J, Pilto-Matias T, Leary T, et al.— Identification of two Flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**, 3401-3405.
4. Lefrère J-J.— Le point sur le virus dit "de l'hépatite G" deux années après son identification. *La Gazette de Transfusion* N°139 - octobre 1997, 9-21.
5. Groupe Français d'Etudes Moléculaires des Hépatites.— Gemhep multicentre quality control of serum GB virus C (GBV-C)/hepatitis G virus (HGV) RNA polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* (sous presse, 1998).
6. Roth WK, Waschk D, Marx S, et al.— Prevalence of hepatitis G virus and its strain variant, the GB agent, in blood donations and their transmission to recipients. *Transfusion*, 1997, **37**, 651-656.
7. Schreier E, Hohne M, Kunkel U, et al.— Hepatitis GBV-C sequences in patients infected with HCV contaminated anti-D immunoglobulin and among intravenous drug users in Germany. *J Hepatol*, 1996, **25**, 385-389.
8. Barbara J.— Does GB virus C (hepatitis G virus) threaten the safety of our blood supply ? *Transfusion Medicine*, 1997, **7**, 75-76.
9. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al.— Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 741-746.
10. Loiseau P, Mariotti M, Corbi C, et al.— Prevalence of hepatitis G virus RNA in French blood donors and recipients. *Transfusion*, 1997, **37**, 646-650.
11. Vaira D, Delwaide J, Lamproye A, et al.— Hepatitis G virus (HGV) prevalence in a Belgian population of chronic hemodialyzed patients. *Gut*, 1997, **41**, suppl. 3, A129.
12. Gérard C, Vaira D, Delwaide J, et al.— Does HCV screening of blood donors affect transmission of HGV in dialyzed patients ? *Vox Sanguinis*, 1998, **75**, 77.
13. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al.— The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 747-754.
14. Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y, et al.— Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*, 1996, **125**, 740-743.
15. Yoshida M, Okamoto H, Miskiro S.— Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet*, 1995, **346**, 1131-1132.
16. Herinlake S, Osterkamp S, Tranwein C, et al.— Association between fulminant hepatic failure and a strain of GB virus C. *Lancet*, 1996, **348**, 1626-1629.
17. Kanda T, Yokosuka O, Ehata T, et al.— Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse transcription Polymerase Chain Reaction. *Hepatology*, 1997, **25**, 1261-1265.
18. Cotler SJ, Gretch DR, Bronner MP, et al.— Hepatitis G virus co-infection does not alter the course of recurrent hepatitis C virus infection in liver transplantation recipients. *Hepatology*, 1997, **26**, 432-436.
19. Fried MW, Khudyakov YE, Smallwood GA, et al.— Hepatitis G virus co-infection in liver transplantation recipients with chronic hepatitis C and non viral chronic liver disease. *Hepatology*, 1997, **25**, 1271-1275.
20. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrel LD, et al.— Hepatitis G virus in patients with cryptogenic liver disease undergoing liver transplantation. *Hepatology*, 1997, **25**, 1266-1270.

Les demandes de tirés-à-part sont à adresser à Madame Ch. Gérard, Service d'Immuno-Hématologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.