

Les mutants pré-core du VHB

Pr Françoise Lunel-Fabiani, CHU d'Angers

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN, enveloppé, responsable d'hépatites aiguës voire fulminantes, qui peuvent évoluer vers la guérison ou vers la chronicité (5 à 10% des cas chez les adultes immunocompétents, jusqu'à 50% chez les immunodéprimés et 90% chez les nouveau-nés infectés par leur mère). L'infection chronique par le VHB touche aujourd'hui plus de 350 millions de personnes dans le monde et plus de 100 000 personnes en France. Son principal risque est le développement d'une cirrhose puis d'un carcinome hépatocellulaire.

L'histoire naturelle de l'hépatite B dépend de nombreux facteurs liés à l'environnement, à l'hôte et à des facteurs viraux, comme les géotypes et les variants du VHB. Les mutants précoces sont des variants du VHB qui surviennent au cours de l'histoire naturelle de l'hépatite B sous la pression du système immunitaire de l'hôte. Des mutations dans les régions du promoteur du core et dans la région précore du génome viral diminuent voire inhibent l'expression de la protéine précore (AgHBe) sur le plan moléculaire. Les mutants précoces ont été décrits pour la première fois en Italie chez des patients atteints d'une hépatite B chronique. Le phénotype précore entraîne un profil sérologique particulier : AgHBs +, AgHBe – et anticorps-antiHBe+. Des études récentes montrent une augmentation de la prévalence de ces variants dans le monde entier. En Angleterre, la prévalence de ces mutants a été étudiée chez les donneurs de sang et a montré que 70% de ces donneurs étaient AgHBe négatifs. Aucune donnée épidémiologique sur les mutants précore n'est disponible en France. C'est pourquoi, nous proposons, avec le Groupe des Agents Transmissibles par Transfusion (GATT) d'évaluer la prévalence des géotypes et des mutants pré-core chez les donneurs de sang, recrutés au niveau des établissements de qualification du don et de transfusion sanguine en France membres du GATT. Les donneurs de sang seront inclus après confirmation du résultat de leur AgHBs positif. L'effectif attendu de la population, calculé à partir des données de l'Institut National de Transfusion Sanguine (INTS) sera de 200 donneurs de sang avec une durée d'étude estimée à 2 ans. L'étude débutera à compter du mois de Janvier 2007. Le géotypage des souches du VHB sera réalisé par le Dr Syria Laperche à l'INTS. La détection des mutants pré-core sera réalisée au laboratoire de virologie du CHU d'Angers. Les mutations dans le promoteur du core et dans la région précore du génome viral seront détectées par diverses techniques de biologie moléculaire : séquençage, PCR quantitative en temps réel, hybridation moléculaire. Une évaluation de la fibrose hépatique par des méthodes non invasives (Fibromètre) pourra être proposée gracieusement aux donneurs de sang inclus dans ce protocole. Le transporteur TSE assurera le ramassage des prélèvements dans les différents centres de transfusion (1 fois tous les deux mois) ainsi que leur acheminement jusqu'au laboratoire du CHU d'Angers. Ce projet permettra d'étudier la diversité génétique des souches de VHB qui circulent en France et de renseigner sur le rôle pathogène de ces mutants précoces dans l'évolution de la maladie hépatique.