

# On peut désormais identifier l'A.D.N. viral dans des tissus humains

Par JEAN-YVES NAU.

Une équipe scientifique française est parvenue à mettre au point une méthode diagnostique permettant l'identification du patrimoine génétique du virus de l'hépatite B dans des tissus (foie ou sang) humains (1). Obtenue à partir des nouvelles techniques d'hybridation moléculaire, ce nouveau procédé apporte un élément supplémentaire d'investigation dans la batterie, déjà importante, des examens de laboratoires concernant ce virus. Il représente surtout l'une des toutes premières applications pratiques du " génie génétique " à la médecine et, à cet égard, ouvre de larges perspectives. Cette découverte découle directement de l'important travail de recherches fondamentales concernant le virus de l'hépatite B entrepris à l'Institut Pasteur de Paris par l'équipe du professeur Pierre Tiollais, l'un des principaux spécialistes, à l'échelon international, de ce domaine en pleine expansion.

Une pathologie fascinante : rarement la perception et la compréhension d'une maladie infectieuse ont autant évolué en si peu de temps que l'hépatite virale de type B, entité détachée du vaste ensemble hétérogène des " jaunisses " grâce aux travaux du professeur Baruch Blumberg, prix Nobel de médecine 1976. En mettant en évidence en 1965 une particule exogène (antigène) dans le sang de certains aborigènes australiens, particule baptisée " Australia " le Pr Blumberg devait déclencher une impressionnante série - encore inachevée - de découvertes en cascade.

Perçue dans un premier temps comme une maladie due " à la seringue " (l'hépatite survenant avant tout chez des malades recevant de fréquentes injections ou transfusions sanguines), son profil s'est rapidement modifié. Dans les pays industrialisés, l'hépatite B affecte aujourd'hui essentiellement quatre groupes de personnes : les toxicomanes et les homosexuels des grandes villes, le personnel soignant hospitalier et les malades fréquemment transfusés. Si bien des mystères demeurent à propos de l'écologie exacte du virus, sa transmission par contact sexuel est l'une des principales et importantes données établies ces dernières années. Il est aussi démontré qu'un contact avec le virus ne déclenche pas obligatoirement les symptômes de la maladie et que certains sujets hébergent de manière continue et sans conséquence pour eux un virus qui conserve une partie de sa virulence (sujets dits " porteurs chroniques "). Selon des estimations faites par le professeur Jean-Pierre Benhamou (hôpital Beaujon, Paris), quatre-vingt mille personnes " font " chaque année une hépatite B en France. Parmi elles seules 10 % présentent les symptômes caractéristiques de l'affection ; 10% deviennent " porteurs chroniques ". À soixante ans, un Français sur dix conserve les stigmates biologiques d'un contact ancien avec le virus.

Bien différente est la situation dans certaines zones géographiques comme l'Afrique noire où le contact avec le virus est quasiment " obligatoire " et où 5 à 10 % des sujets sont " porteurs chroniques ". Tel est le cas pour deux cent cinquante millions de personnes à travers le monde.

Les principales recherches concernant l'hépatite virale de type B ont porté sur la mise en évidence de la présence virale dans l'organisme humain. Maladie infectieuse, l'hépatite B, dans sa phase aiguë, ne se distingue guère par ses symptômes (fièvre, maux de tête, anorexie et nausées suivis de l'apparition d'urines foncées et de la survenue d'un ictère) des autres lésions inflammatoires du foie.

Avec la possibilité d'une mise en évidence dans le sérum de l'antigène

Australia on détenait un fil conducteur qui, avec les progrès de l'immunologie, devait mener à la mise au point de l'actuelle batterie des tests de dépistage. Ces derniers sont basés sur la complémentarité de structure des antigènes (éléments du virus) et des anticorps, éléments de défense sécrétés contre eux par l'organisme. On ne connaît pas de manière formelle la situation exacte des antigènes dans l'architecture virale.

Certaines données semblent bien établies (voir schéma). En pratique on peut mettre en évidence dans le sérum :

- L'antigène Australia, aujourd'hui dénommé antigène HBs. Il s'agit d'un motif protéique composé de 250 acides aminés, reproduit à de nombreux exemplaires sur l'enveloppe virale. C'est cette structure, isolée de

certaines dons de sang, qui sert de principe actif dans les deux vaccins protecteurs contre l'hépatite B commercialisés par l'Institut Pasteur Production et la firme américaine Merck Sharp and Dohme. De très nombreux travaux sont actuellement engagés à travers le monde pour faire produire cette structure par les méthodes des manipulations génétiques. Si des résultats positifs ont déjà été obtenus- en France notamment - dans la production d'HBs par des cellules au patrimoine héréditaire modifié, en revanche aucun essai clinique de vaccination n'a encore été entrepris. Les recherches portent aussi sur la production par synthèse chimique de cette structure.

- L'antigène HBc. Il s'agit d'un motif structural, élément constitutif de la capsid virale. Dans certains cas, à cet antigène se trouve associée une autre structure (antigène HBe). La présence ou l'absence de l'antigène HBe est un critère qui différencie les sérums acceptés pour la fabrication des vaccins français et américain. Le premier exclut l'utilisation de sérum " HBe positif " alors que le second l'accepte.
- L'antigène Delta. Longtemps supposée être un élément constitutif du virus, cette structure est aujourd'hui réputée appartenir à un autre virus capable d'infecter l'organisme parallèlement à l'infection du virus de l'hépatite B. Selon certaines hypothèses il pourrait s'agir là d'une forme élaborée de parasitisme entre virus.
- Les anticorps correspondants. À chaque antigène correspond en effet un anticorps spécifique qui peut être détecté.

L'ensemble de ces marqueurs biologiques peuvent actuellement être utilisés pour situer avec précision le stade d'évolution de l'affection et les chances possibles de guérison du malade. On est ainsi parvenu à faire un schéma dynamique de la traduction sérologique de l'infection virale.

#### Nouvelle approche

Avec le travail de l'équipe française, c'est une tout autre approche qui a été entreprise : l'identification directe du patrimoine héréditaire (génome) viral, structure qui dirige notamment la synthèse des différents antigènes. Rendue possible grâce au remarquable travail de recherche fondamentale entrepris depuis quelques années, qui a permis d'accéder à la connaissance détaillée des 3 200 paires de base qui constituent l'ADN du génome, la mise au point de cette technique (voir schéma) constitue une étape importante . La voie est désormais ouverte à des travaux similaires concernant d'autres virus. Plusieurs centaines de prélèvements ont déjà été analysés, biopsie hépatique ou échantillon de sérum. Le génome du virus vient, en outre, d'être mis en évidence, intégré au génome cellulaire dans d'autres organes. Au-delà du nouvel outil diagnostique on dispose donc là d'une méthode permettant de mieux appréhender le " comportement " viral.

Cette nouvelle technique est aussi utilisée pour mieux situer les liens entre l'hépatite B et une forme de cancer hépatique (hépatome). Elle a notamment permis de démontrer que le génome viral était intégré au génome des cellules tumorales, apportant ainsi une preuve supplémentaire du rôle cancérogène de ce virus. Menés chez des malades atteints de cirrhose alcoolique, ces travaux aident à préciser les relations qui peuvent exister entre cirrhose, alcoolisme, infection virale et hépatome.

Dans le domaine commercial cette nouvelle approche pourrait prochainement bouleverser l'important marché constitué aujourd'hui par les réactifs de laboratoire (2).

Rendue possible grâce à une collaboration entre l'équipe de Pasteur et plusieurs centres hospitaliers français, cette nouvelle technique est encore dans une phase expérimentale. Sa généralisation se heurte à un obstacle important : l'utilisation de produits radioactifs dont l'emploi n'est autorisée que dans peu de laboratoires. Cet inconvénient pourrait néanmoins disparaître avec la mise en œuvre de certains procédés techniques déjà à l'étude. Si tel pouvait être le cas et si le développement de ce test ne connaissait aucune difficulté, un tel travail aiderait à consolider à l'échelon international la position de pointe scientifique et commerciale qu'occupe aujourd'hui la France dans le domaine de l'hépatite virale.

---

(1) Ce travail est essentiellement dû au professeur Pierre Tiollais et au docteur Christian Brechot (Institut Pasteur, INSERM), et pour la partie sérologique au docteur Jacques Scotto (Hôpital Bicêtre, Paris).

(2) Trois firmes commercialisent ces produits réactifs : Abbott (U.S.A.), Organon (Hollande) et Behring (R.F.A.). L'Institut Pasteur Production développe actuellement en liaison avec le Centre national de transfusion sanguine un nouveau procédé de dépistage de l'antigène HBs.