

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 190

LA VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DU VIRUS DE
L'HÉPATITE VIRALE C

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Saâd BOUCHIKHI

Né le 26 mai 1987 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Virus de l'hépatite C, Géotypes, Diagnostic, Traitement.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. S. ELHAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de biochimie

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك اللهم لعلنا إله ما حملنا
إنك أنت العليم الخبير

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février,Septembre,Décembre1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

JanvieretDécembre1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars,AvriletSeptembre1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

MaietOctobre1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALIM Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989, Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février, Avril, Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars1994

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 129. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophthalmologie |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars1995

- | | |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane* | Urologie |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre1996

- | | |
|------------------------|------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
|------------------------|------------|

163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdeselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie

204. Pr. LAZRAC Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier2000

208. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophthalmologie

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213. Pr. CHAOUI Zineb

Ophthalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218. Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

219. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophthalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242. Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI El Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 286. Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 287. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 288. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 289. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 290. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 294. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 295. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 296. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 297. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 299. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 300. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 305. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 310. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 313. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 314. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 315. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 316. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 318. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 319. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 320. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 325. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 326. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 327. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |

329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURSAGREGES:

Janvier2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Noureddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie

368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamy
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

Toutes les lettres

ne sauraient trouver les mots qu'il faut....

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

✿ Je dédie cette thèse à... ✍



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A MES TRÈS CHERS PARENTS :

Pour votre inéluctable patience et pour tous les efforts que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez enduré durant mes longues années d'études.

C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné.

Puisse ALLAH vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes amour et respects les plus dévoués.

A MES CHÈRES FRÈRE ET SOEUR LOUBNA ET REDA

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes cotés et j'espère que vous trouvez trouverez dans cette thèse l'expression de ma grande affection pour vous.

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

MES CHERS AMIS ET COLLEQUES :

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements le long de mes études.

Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles, et des camarades serviables et marrant.

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.



Remerciement

-A mon maître, Rapporteur de thèse Monsieur le Professeur

Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie.

J'ai eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde considération et admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma gratitude.

-A mon maitre, Président de thèse, Monsieur le Professeur

Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie.

*Merci pour l'honneur que vous m'avez accordé, en présidant
ma thèse thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en moi une grande admiration, et sont pour
vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et
mon profond respect.*

-A mon maitre et Juge de thèse, Madame le professeur

Sakina ELHAMZAOUI

Professeur de microbiologie.

C'est un honneur de vous avoir parmi les membres de mon jury.

*Veillez accepter mes remerciements et mon admiration pour vos
qualités d'enseignante et votre compétence.*

A notre maître et juge de thèse Mme le professeur

Saida TELLAL

Professeur de biochimie

C'est un honneur de vous avoir parmi les membres de mon jury.

*Veillez accepter mes remerciements et mon admiration pour vos
qualités d'enseignante et votre compétence.*



Sommaires



LISTE DES FIGURES

FIGURE 1:	5
FIGURE 2 :	9
FIGURE 3:	10
FIGURE 4 :	15
FIGURE 5:	20
FIGURE 6 :	27
FIGURE 7:	39
FIGURE 8 :	51
FIGURE 9 :	52
FIGURE 10 :	59
FIGURE 11 :	63
FIGURE 12 :	84
FIGURE 13:	122

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I.....	26
TABLEAU II:	30
TABLEAU III:.....	30
TABLEAU IV :.....	54
TABLEAU V:	81
TABLEAU VI :.....	99
TABLEAU VII :	106
TABLEAU VIII:.....	133
TABLEAU XI :.....	136

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	1
I. INTRODUCTION.....	4
II. LE VIRUS DE L'HEPATITE C (HCV)	5
A. CLASSIFICATION.....	5
B. STRUCTURE VIRALE.....	7
C. LE CYCLE VIRAL.....	13
III. EPIDEMIOLOGIE DE L'HEPATITE VIRALE C	18
A. REPARTITION GEOGRAPHIQUE	19
B. MODE DE TRANSMISSION.....	21
1. <i>Transmission parentérale transfusionnelle:</i>	21
2. <i>Transmission parentérale non transfusionnelle :</i>	22
3. <i>Transmission non parentérale dite sporadique :</i>	24
4. <i>Facteurs de favorisants :</i>	25
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	27
A. HISTOIRE NATURELLE	27
1. <i>Hépatites Aigues</i>	28
2. <i>Hépatite chronique à transaminases normales</i>	28
3. <i>Hépatite chronique minime</i>	30
4. <i>Hépatite chronique modérée ou sévère</i>	31
5. <i>Fibrose et cirrhose</i>	32
6. <i>Carcinome hépatocellulaire</i>	33
7. <i>Mortalité</i>	34
8. <i>Cas particuliers</i>	35
B. CIBLES EXTRA-HEPATIQUES	37
C. LA REPOSE IMMUNE LORS DE L'INFECTION.....	38
1. <i>Les acteurs de la réponse immune</i>	38
2. <i>Réponse immune lors de l'infection</i>	40
D. VARIABILITE ET PHYSIOPATHOLOGIE	46
V. VARIABILITE GENETIQUE DU HCV.....	48
A. VARIABILITE INTER-INDIVIDUS : LES GENOTYPES ET SOUS-TYPES DU HCV.....	49
B. VARIABILITE INTRA-INDIVIDUS : LES QUASI-ESPECES.....	54
C. LES VIRUS RECOMBINANTS.....	56
D. IMPLICATIONS CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES DE LA VARIABILITE GENETIQUE.....	58
1. <i>Au niveau des génotypes et des sous-types</i>	58
2. <i>Au niveau des quasi-espèces</i>	63

VI. SYMPTOMES CLINIQUES	[290]	65
A. HEPATITES VIRALES AIGUES		65
1. Phase d'incubation		65
2. Forme ictérique commune		65
3. Formes anictériques		67
4. Formes cholestatiques		67
5. Formes prolongées et formes à rechute		68
6. Formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes		68
B. HEPATITES VIRALES CHRONIQUES		69
VII. DIAGNOSTIC		70
A. DIAGNOSTIC NON SPECIFIQUE		70
1. Circonstances épidémiologique		70
2. Bilan hépatique : Mise en évidence d' : [292 ; 293]		71
3. Bilan de l'hémostase		71
4. Hémogramme:		71
B. DIAGNOSTIC SPECIFIQUE (AU LABORATOIRE)		71
1. Diagnostic indirect		72
2. Diagnostic direct		74
C. DIAGNOSTIC DES HEPATITES EN PRATIQUE		82
1. Hépatite aiguë		82
2. Hépatite chronique		83
3. Diagnostic de la transmission mère-enfant du VHC		85
4. Diagnostic de la transmission après accident d'exposition au sang		85
D. MESURE DE LA FIBROSE HEPATIQUE		86
1. Les mécanismes de la fibrose hépatique		86
2. La ponction biopsie hépatique		88
3. Les marqueurs non invasifs : une alternative à la PBH		90
VIII. LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE C	[375]	106
A. LES INDICATIONS		106
B. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE		109
1. Bilan clinique		109
2. Bilan décisionnel		110
C. LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX		113
1. Les molécules		113
2. Les schémas thérapeutiques		115
3. Evaluation de l'efficacité du traitement		120
D. LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE		123
E. LES MESURES D'ACCOMPAGNEMENT		123
F. LE SUIVI DES MALADES NON TRAITES		124
G. PERSPECTIVES		126
1. Optimisation de la bithérapie pégylée		126
2. Nouveaux traitements		127

3. <i>Les perspectives vaccinales</i>	130
H. EN CONCLUSION :	131
IX. PERSISTANCE OCCULTE DU HCV	132
A. DEFINITION DE L'INFECTION OCCULTE A HCV	132
1. <i>Les différents types d'hépatite C occulte</i>	132
2. <i>Diagnostic de l'infection occulte à HCV</i>	134
B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE L'INFECTION OCCULTE	135
C. REPLICATION ET INFECTIOSITE DU VIRUS DANS L'INFECTION OCCULTE	137
D. GROUPES DE PATIENTS A RISQUE D'INFECTION OCCULTE	138
E. IMMUNOBIOLOGIE DE L'INFECTION OCCULTE A HCV	139
1. <i>Réponse immune humorale anti-HCV</i>	139
2. <i>Réponse immune cellulaire anti-HCV</i>	140
F. TRAITEMENT DE L'INFECTION OCCULTE	141
X. PROPHYLAXIE DU VHC :	142
A. SECURITE TRANSFUSIONNELLE :	142
B. VIS A VIS DES TOXICOMANES :	142
C. EN CAS DE CONTAMINATION ACCIDENTELLE :	142
D. VIS A VIS DE L'ENTOURAGE FAMILIALE DU PATIENT PORTEUR DU VHC :	143
E. VIS A VIS DE L'ALCOOL:	143
F. VHC ET VACCINATION :	144
XI. CONCLUSION	145
RESUME	146
BIBLIOGRAPHIE	150

GLOSSAIRE

AA : acides aminés

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

ARF : alternative reading frame

ARN : acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

Cellules NK : cellules natural killers

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CMSPs : les cellules mononuclées du sang périphérique

CTL : lymphocytes T cytotoxiques

D.Mesure de la fibrose hépatique

DC : Les cellules dendritiques

ELFG : European Liver Fibrosis Group

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

FRET : transfert de fluorescence

GAGs : glycosaminoglycans et des

GGT : gamma glutamyl tranferase

HCV : hépatite virale C

HCVcc : hépatocytaire Huh-7

HCVpp : pseudoparticules rétrovirales HCV

HDL : lipoprotéines de haute densité

IFN : interféron

IRES : internal ribosomal entry site

ISDR : interferon sensitivity determining region

LDL : lipoprotéines de faible densité

LDLR : récepteurs des lipoprotéines

Lipa : technique d'hybridation inverse (line Probe Assay)

LVP : lipo-viro-particules

MEC : matrice extracellulaire dans le foie

miRNA : micro ARN

MMP : métallo protéases matricielles

MMP : métallo protéases matricielles

MST : maladie sexuellement transmissible

NASBA : nucleic acid sequence-based amplification

OMS : organisation mondiale de la santé

PAL : Phosphatase alcaline

PBH : ponction biopsie hépatique

PCR : polymerase chain reaction

PIIINP : le pro peptide aminoterminal du collagène de type III

PKRBD : PKR binding domain

RdRp : ARN polymérase ARN dépendante

RE : réticulum endoplasmique

ROC : Receiver Operating Characteristic

RVP : réponse virologique prolongée

RVS : réponse virale soutenue
SR-BI : le récepteur cellulaire scavenger classe B site I
TIMPs : inhibiteurs tissulaires spécifiques
TLR : récepteurs Toll-like
TMA : transcription-mediated amplification
TP : Le taux de prothrombine
TSH : Thyroid stimulating hormone
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VLDL : lipoprotéines très faible densité
VP : veine porte
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

I. Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) est une des principales causes d'hépatite chronique, de cirrhose du foie et de carcinome hépatocellulaire. Le génome du virus a été caractérisé pour la première fois en 1989 à partir du sérum d'un sujet présentant une hépatite chronique post-transfusionnelle non-A non-B [1]. C'est un ARN simple brin de polarité positive codant pour un seul cadre de lecture. L'agent causal des hépatites non-A non-B, ainsi identifié, a été nommé HCV. A cette époque, la visualisation de la particule virale et la culture du virus in vitro n'étaient pas réalisables. En 20 ans, les progrès scientifiques ont permis la mise au point d'un système de culture cellulaire efficace pour le HCV. Cette découverte a ouvert une nouvelle ère dans la recherche sur le HCV permettant ainsi d'accélérer la compréhension des mécanismes d'entrée et du cycle répliatif du HCV dans les cellules hépatocytaires, et de cribler des nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Cependant, les options thérapeutiques restent à ce jour limitées et il n'y a pas de vaccin disponible. Le traitement actuel consiste en une bithérapie par interféron- α pégylé et ribavirine. Ce traitement difficilement toléré permet l'élimination du virus dans 50% des cas. Une meilleure connaissance des facteurs influençant le traitement, des interactions virus-hôte, et du cycle répliatif du virus sont nécessaires afin de développer des thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées. Différentes molécules sont en cours de développement et permettront probablement d'augmenter le taux de succès thérapeutique des patients chroniquement infectés.

Six génotypes différents subdivisés en plus de 70 sous-types ont été décrits pour le HCV. Cette variabilité est impliquée dans la réponse au traitement. Elle est aussi l'un des principaux freins à la mise au point d'un vaccin. Dans ce contexte, il est important de connaître les différentes souches circulantes, et d'identifier leurs prévalences respectives.

II. LE VIRUS DE L'HEPATITE C (HCV)

A. Classification

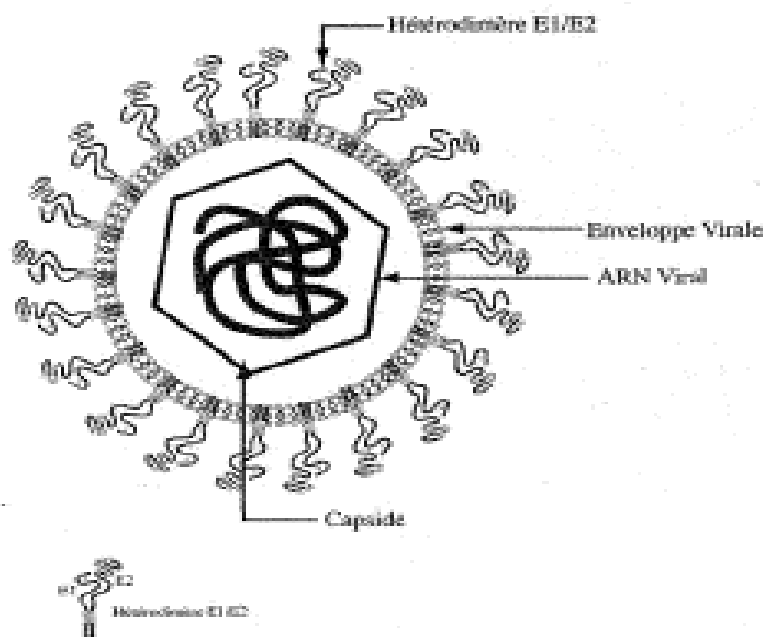


Figure 1: La structure schématique de la particule virale VHC [2]

Ce petit virus enveloppé, de 55 à 65 nm de diamètre [2], est classé dans le genre Hepacivirus au sein de la famille des Flaviviridae. Cette famille rassemble les Flavivirus (virus de la fièvre jaune, de la dengue et de l'encéphalite à tique), les Pestivirus animaux et les GB virus A, B et C classés dans aucun genre. Le HCV est le seul représentant du genre Hepacivirus. Son génome à ARN est composé d'une partie 5' non codante (5'NC), comportant le site d'entrée interne dans le ribosome (IRES : internal ribosomal entry site), d'un cadre de lecture ouverte codant les protéines structurales et non structurales, et d'une partie 3' non codante (3'NC). L'enveloppe du virus est dérivée de la bicouche lipidique cellulaire de l'hôte et contient les protéines d'enveloppe E1 et E2. La nucléocapside renferme la protéine de capsidite et l'ARN génomique.

Le HCV circule sous diverses formes chez les personnes infectées. Il peut être associé à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL), circuler sous forme de virions liés à des immunoglobulines ou sous forme libre [3 ; 4 ; 5]. Ceci peut expliquer les différentes densités de particules virales observées sur gradient de sucrose. L'infectiosité maximale est observée pour une densité de 1,10 g/mL. Plus récemment, la circulation du HCV sous forme de lipo-viro-particules (LVP) a été décrite avec des densités variant de 1,06 à 1,55 g/mL selon la composition des LVP [6]. Ce sont des particules sphériques riches en triglycérides, Apo B ou Apo E contenant la capsidite virale et l'ARN à l'intérieur, et les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 à leur surface [7].

B. Structure virale

Le génome du HCV est une molécule d'ARN simple brin positif de 9.6 kb, qui après l'entrée du virion dans la cellule est reconnu comme un ARN messenger et traduit par la machinerie cellulaire de l'hôte pour former une polyprotéine précurseur d'environ 3 000 acides aminés (AA) [8]. La polyprotéine subit l'action d'enzymes cellulaires et virales au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (RE) pour donner naissance à 10 protéines virales :

(1) les protéines structurales à savoir la protéine de capsidite ou protéine C, les protéines d'enveloppe E1 et E2

et

(2) les protéines non structurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B (**Figure 2**) [9].

Un système de numérotation de la séquence nucléotidique et en AA a été proposé sur la base de la séquence du génome complet de l'isolat H77 (numéro d'accèsion : AF0099606) [10].

La région 5'NC est très conservée au sein des différents génotypes. L'IRES couvre une région d'environ 340 nucléotides (nt) qui comprend la majeure partie de 5'NC et 24 à 40 nt de la région codant la protéine C [11 ; 12]. L'IRES est indispensable à la transcription coiffe-indépendante de l'ARN viral. La région 5'NC, dans les conditions physiologiques, prend une structure tertiaire complexe constituée de 4 domaines. Les domaines II, III et IV sont indispensables à l'activité IRES [13]. Le domaine III permet la liaison à la sous-unité 40S du

ribosome et à eIF2 (facteur d'initiation de la transcription eucaryote). Le domaine IV contient le codon d'initiation. La relation structure-activité de l'IRES est très étroite. Des mutations dans les domaines II ou IV ont peu d'impact sur l'activité de l'IRES, en revanche, des mutations dans le domaine III telles que la G266A ou la G268U peuvent diminuer son activité[14]. La traduction de l'ARN conduit à la synthèse de la polyprotéine virale. In vitro, il a été montré qu'un microARN (miRNA) spécifiquement retrouvé dans le foie, le miR-122, avait la capacité d'augmenter la réplication virale en se fixant sur l'IRES[15]. In vivo, la quantité de miR-122 intrahépatique et la concentration d'ARN HCV plasmatique n'étaient pas corrélées mais les patients non répondeurs à un traitement anti-HCV avaient une plus faible abondance de miR-122 dans les cellules hépatocytaires [16].

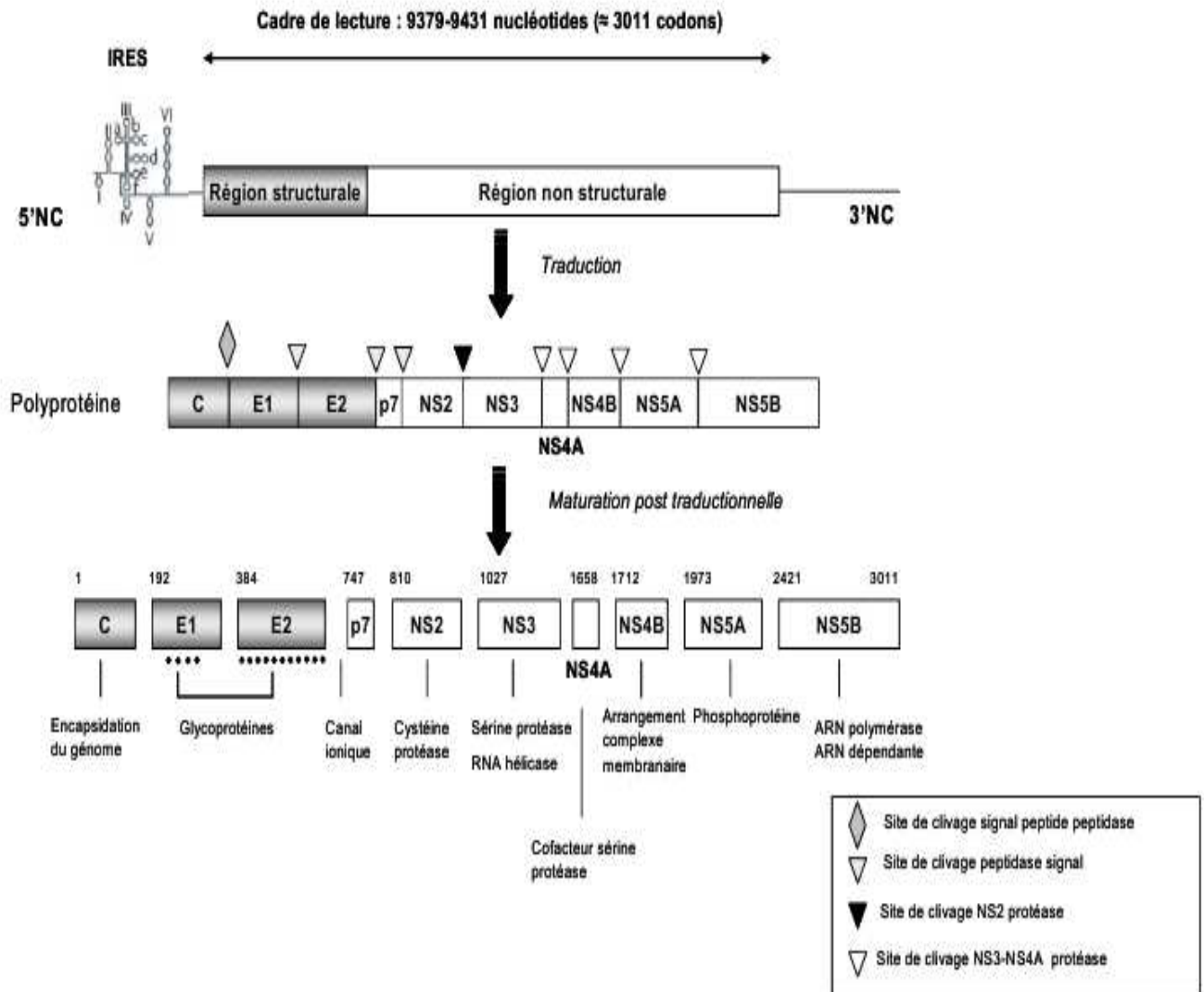


Figure 2 : organisation génomique du VHC [9]

Les protéines virales du HCV ont été décrites dans plusieurs revues [9 ; 17] :

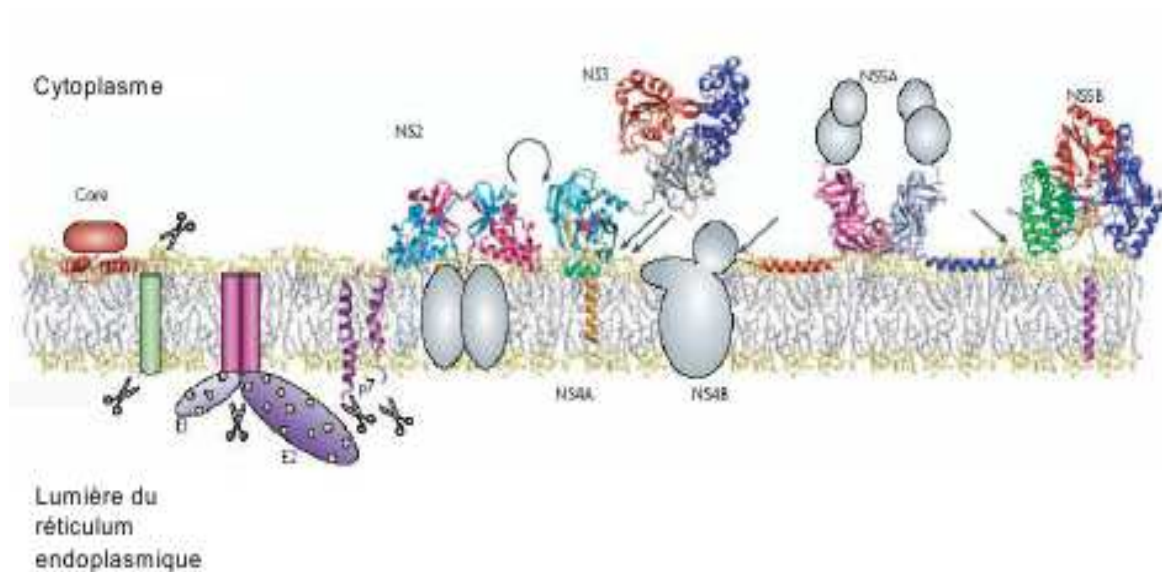


Figure 3: Structure et association aux membranes des protéines du HCV [17]

- La première protéine structurale codée par le génome du HCV est la **protéine de capsid** ou **protéine C** constituant la nucléocapside virale. La protéine C mûre du HCV s'associe aux gouttelettes lipidiques et induit une accumulation lipidique intracellulaire [18 ; 19 ; 20]. Elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage et la libération des virus infectieux et intervient également au moment du désassemblage des particules virales lors de l'entrée dans la cellule [8 ; 21 ; 22].

- La **protéine F (frameshift)** ou **ARF (alternative reading frame)** ou **core+1**. Cette protéine a une durée de vie très courte, environ 10 min [23]. La détection d'anticorps et de cellules T spécifiques de la protéine F chez des patients infectés par le HCV suggère qu'elle est exprimée pendant l'infection HCV in vivo [24]. Elle n'est pas essentielle à la réplication virale ou à la

production de virus infectieux [25] mais pourrait agir comme un facteur de régulation [26].

- Les **protéines d'enveloppe E1 et E2** sont les constituants principaux de l'enveloppe [27]. Elles participent à l'entrée cellulaire du HCV en se fixant aux récepteurs cellulaires et en induisant la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires de l'hôte [28]. La protéine E2 est la cible préférentielle de la réponse immunitaire. Trois régions hypervariables (HVR) ont été identifiées dans la séquence E2: la région HVR1, à la partie N-terminale est constituée de 27 AA, la région HVR2 constituée de 9 AA et plus récemment la région HVR3, comprise entre les régions HVR1 et HVR2, constituée de 35 AA [29]. Cette dernière est moins variable que les 2 autres. D'un point de vue conformationnel, la région HVR1 est très conservée ce qui est cohérent avec le rôle qu'elle joue en tant que cible de la réponse immune et dans l'attachement du virus à la cellule[30].

- La **protéine P7** est issue d'un clivage incomplet à partir de la protéine E2. Ces fonctions sont encore mal connues. Cette protéine s'oligomérisse pour former un canal ionique d'où son assimilation aux viroporines [31 ; 32 ; 33]. Elle semble nécessaire à l'infection mais pas à la réplication de l'ARN. Elle est essentielle à l'assemblage des particules virales et aussi à la libération des virions[34].

- La **NS2-3 protéase** est une autoprotéase responsable du clivage entre les protéines non structurales NS2 et NS3. C'est un facteur essentiel du cycle réplcatif du HCV in vitro et in vivo [35].

- Le **complexe NS3-4** : NS3 est une protéine multifonctionnelle qui possède une activité sérine protéase et hélicase/NTPase. Le polypeptide NS4A fonctionne comme cofacteur de la sérine protéase. Le complexe sérine protéase NS3/4A permet le clivage des protéines non structurales qui se trouvent en aval de NS3. NS3 intervient dans de nombreuses interactions hôte-pathogène et est une cible majeure des nouveaux anti-viraux. L'hélicase NS3 participe à la séparation des ARN double brin ou au déroulement des structures secondaires. Récemment, NS3 a été impliquée dans les étapes précoces de la morphogénèse des virions. Elle intervient dans le recrutement de NS5A aux gouttelettes lipidiques et la formation de particules virales intracellulaire. Des mutations d'adaptation peuvent chez un virus qui a perdu cette capacité restaurer cette propriété [36].

- La **protéine NS4B** est mal connue. Elle participe à l'association des membranes mais également à l'altération des membranes intracytoplasmiques pour former des complexes membranaires supportant la réplication virale appelés « complexes de réplication ». Leur formation dépend de certains résidus situés sur la partie C-terminale de la protéine NS4B[37].

- La **protéine NS5A** : NS5A est une phosphoprotéine fixant les ARN[38 ; 39]. Le domaine III a récemment été identifié comme élément clé dans l'assemblage des particules virales [40]. La délétion de ce domaine a pour conséquence l'arrêt de la formation de virions infectieux et l'accumulation de protéines C à la surface des gouttelettes lipidiques. Le domaine III de NS5A est une des régions les plus variables du génome HCV. NS5A a aussi été impliquée dans la régulation de la réponse interféron et interagissait avec de nombreuses voies de signalisation cellulaire.

- La **protéine NS5B** est une ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) qui joue le rôle de catalyseur au sein de la machinerie de réplication du HCV. NS5B est capable d'initier la synthèse d'ARN de novo in vitro et il semblerait que ce soit également le cas in vivo [41]. Les études de cristallographie montre une structure pouce-paume-doigts commune à la plupart des polymérases[42]. Cette protéine est une cible majeure des nouvelles molécules anti-HCV.

C. Le cycle viral

Depuis la découverte du HCV, différents modèles d'études, infections d'hépatocytes primaires à partir de particules virales HCV dérivées du sérum de patients, glycoprotéines E2 recombinantes, particules HCV-like, pseudoparticules rétrovirales HCV (HCVpp) ont été développés mais aucun ne permettait l'étude du cycle complet du HCV et la production de particules HCV infectieuses de façon efficace[43]. Les virus provenant de sérums de patients se répliquaient très faiblement sur des cultures d'hépatocytes primaires in vitro. Récemment, la mise au point d'un système de culture cellulaire du HCV sur lignée hépatocytaire Huh-7 (HCVcc) a permis d'accélérer l'étude et la compréhension des différentes étapes du cycle de réplication virale du HCV et en particulier les étapes de l'entrée [44 ; 45].

Les cellules hépatocytaires sont le site principal de réplication virale du HCV (Figure 2). L'identification des particules virales se fixant aux cellules hôtes et des récepteurs d'entrée a été possible dans un premier temps grâce au modèle des pseudoparticules HCV. Les virions HCV, libres ou associés à des apolipoprotéines, interagissent en cascade avec de nombreux récepteurs présents à la surface des hépatocytes. La première interaction virus-hépatocytes fait

intervenir des glycosaminoglycans (GAGs) et des récepteurs des lipoprotéines (LDLR). Ensuite, le récepteur cellulaire scavenger classe B site I (SR-BI) [46] formerait avec le récepteur cellulaire CD81 [47] un complexe permettant le transfert du HCV au niveau des jonctions serrées. Ceci permet l'interaction du virus avec des protéines de jonctions serrées : claudin-1 (CLDN1) [48] et occludines (OCLN) [49]. Ces dernières facilitent l'internalisation du HCV par endocytose des récepteurs de surface liés aux particules HCV, via une voie clathrine dépendante. Dans les endosomes, le faible pH déclenche la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes endosomales et la libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme. La transcription des brins d'ARN de polarité positive peut alors débiter avec la synthèse d'un brin d'ARN complémentaire de polarité négative qui sert de matrice pour la production des brins d'ARN de polarité positive.

La découverte des nouveaux systèmes de cultures cellulaires du HCV a permis d'étudier les étapes tardives du cycle répliatif telles que l'assemblage des particules et la libération des virions. L'assemblage des particules virales à l'interface du RE et des organelles de stockage des matières grasses appelées « gouttelettes lipidiques » est déclenchée par l'association des protéines du core aux lipides [21]. La colocalisation du complexe de réplication avec les protéines d'enveloppe du HCV facilite la production des virus infectieux. Ils sont ensuite libérés dans la lumière du RE et relargués à l'extérieur de la cellule par la voie de sécrétion des VLDL [50]. Il a récemment été montré in vitro que le HCV pouvait être transmis de cellules à cellules et que cela nécessitait la présence des récepteurs cellulaires CD81 et CLDN1 [51].

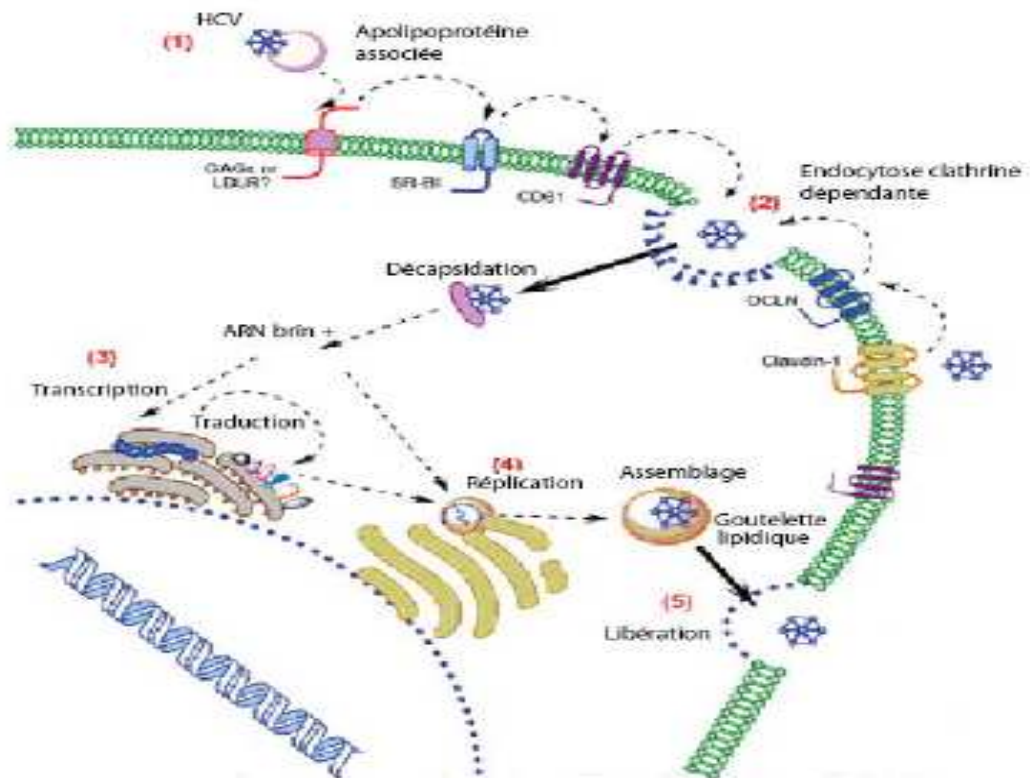


Figure 4 : Cycle répliatif du HCV [52]

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 impliquées dans l'entrée cellulaire s'assemblent pour former un hétérodimère. La glycoprotéine E2 joue un rôle majeur dans l'interaction avec les récepteurs SR-BI et CD81. Trois régions (AA 480 à 493, AA 528 à 535 et AA 544-551) sont impliquées dans l'interaction E2/CD81 [53 ; 54] et plus récemment, des résidus spécifiques et conservés au sein des différents génotypes ont été décrits (W420, Y527, W529, G530 et D535) [55]. La région HVR1 de E2 participe à l'interaction E2/SR-BI [46]. Cette région très variable, participe à l'échappement viral face à la réponse

immunitaire de l'hôte. Le rôle de la protéine E1 reste peu connu. Elle serait impliquée dans le processus de fusion des membranes [56].

Les récepteurs et/ou co-récepteurs cellulaires principaux sont CD81, SR-BI, Claudin-1 et les occludines :

- **CD81** est une protéine membranaire de la famille des tétraspanines qui est exprimée de manière ubiquitaire. Les études récemment publiées montrent qu'elle interviendrait dans l'entrée du HCV après l'étape de fixation des particules virales à la membrane cellulaire. En effet, les anticorps dirigés contre CD81 inhibent l'infection HCV après l'étape d'attachement [57 ; 58]. La susceptibilité des cellules à l'infection par HCV est liée non seulement au niveau d'expression de CD81 mais aussi à la proportion de CD81 à la surface cellulaire [59]. EWI-2wint, un partenaire cellulaire de CD81 exprimé à la surface cellulaire, bloque efficacement l'entrée du virus dans les cellules en inhibant l'interaction virus-CD81 [60]. L'absence de cet inhibiteur naturel de CD81 sur les cellules hépatocytaires pourrait expliquer l'entrée du virus dans les hépatocytes et l'hépatotropisme du HCV. CD81 joue également un rôle essentiel dans l'infectiosité en activant les Rho GTPases ce qui provoque le remodelage des filaments d'actine et la relocalisation du complexe E2/CD81 au niveau des aires de contact cellules- cellules où se trouvent CLDN1 et les occludines. CD81 active la cascade de signalisation Raf/MEK/ERK, impliquée dans les étapes post-entrée du virus et possiblement dans la réplication [61]. Le rôle de CD81 dans les mécanismes de réplication du HCV vient d'être démontré [62]. Les cellules qui expriment le plus le récepteur cellulaire CD81 sont celles qui ont la réplication virale la plus efficace.

- **SR-BI** est une glycoprotéine exprimée principalement dans le foie et dans les tissus synthétisant les stéroïdes. C'est le récepteur de nombreux ligands, notamment des lipoprotéines (lipoprotéines de haute densité, de faible densité et de très faible densité, respectivement HDL, LDL, VLDL) [63]. SR-BI se lie au HCV par la partie HVR1 de la glycoprotéine E2. Comme CD81, ce récepteur cellulaire interviendrait après l'attachement du virus à la cellule [64]. Le ligand majeur de SR-BI, le HDL, faciliterait l'entrée cellulaire des HCVpp ou HCVcc, sans interaction directe connue entre le HDL et les particules virales HCV [65 ; 66]. Récemment, l'activité antivirale de l'interféron a été liée à une diminution du niveau d'expression de SR-BI réduisant ainsi l'attachement et l'entrée des virus dans les hépatocytes [67].

- **CLDN-1** est une nouvelle protéine de la famille des claudines impliquée dans l'entrée du HCV [48]. Elle est exprimée dans tous les tissus épithéliaux mais est prédominante dans le foie, formant les réseaux de jonctions serrées. L'expression de ce récepteur dans des lignées non hépatocytaires les rend susceptibles à l'infection par HCVpp. Ce récepteur interviendrait après les récepteurs cellulaires SR-BI et CD81. Les premières étapes de fixation des particules virales ciblent des récepteurs cellulaires qui activent des voies de signalisation cellulaires permettant ainsi le transfert du virus au niveau des jonctions serrées. La distribution de CLDN-1 au niveau des jonctions serrées est corrélée à la permissivité à l'infection HCV. L'infection par HCV de lignées cellulaires hépatocytaires Huh-7 diminue l'expression de CLDN-1, prévenant ainsi les surinfections [49].

Les **CLDN-6 et 9** pourraient également participer à l'entrée du HCV [68]. Elles sont exprimées dans le foie mais également sur les cellules mononuclées du sang périphérique, qui est un site possible de réplication virale. Ces 3 récepteurs, CLDN-1, CLDN-6 et CLDN-9 possèdent une région très conservée, la boucle extracellulaire EL1, qui semble impliquée dans l'entrée du HCV [48].

- les **occludines** ont été dernièrement impliquées dans l'entrée du HCV [49]. Composant des jonctions serrées, elles sont proches des claudines d'un point de vue tridimensionnel. Elles interagiraient avec la glycoprotéine E2. Les occludines humaines rendent les cellules murines infectables par HCVpp [69].

L'infection par HCV peut altérer la localisation et l'expression des protéines CLDN-1 et occludines induisant une diminution des jonctions serrées au niveau des hépatocytes infectés [70]. Les jonctions serrées étant des éléments essentiels au maintien de la polarité des hépatocytes et à leurs fonctions, altérer leur expression peut donc aboutir à divers symptômes tels que les désordres cholestatiques.

III. Epidémiologie de l'hépatite virale C

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. En 1999, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait qu'environ 3 % de la population générale était infectée par ce virus. Cette prévalence est toutefois variable avec trois zones géographiques : zone de haute prévalence à 1,5 à 6 %, de moyenne prévalence de 1 % et de faible prévalence inférieure à 0,5[71] [1].

Le Maroc, pays du pourtour méditerranéen, aurait, d'après ce classement, une prévalence moyenne [72] [2].

Selon l'OMS, plus de 200 millions de personnes sont porteurs chroniques du VHC. Ces personnes sont exposées au risque de passage de l'infection à VHC à la chronicité avec des risques survenue de complications tel que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [73] [4].

A. Répartition géographique

La prévalence de l'anticorps anti VHC dans la population marocaine se situerait entre 0,9 à 1,2 % [74]. En France la prévalence de l'anticorps anti VHC est de l'ordre de 1 %.

Il existe une répartition distincte des types de VHC suivant la zone géographique.

Le VHC 1b est fortement prévalent au Japon (70-80%) et en Europe (50-70%). Aux Etats-Unis, il existe un mélange entre le génotype 1b et le génotype 1a. D'une façon schématique, les génotypes 1, 2 et 3 sont prévalent sur le continent européen, américain et asiatique. Le génotype 4 est prévalent en Afrique centrale et au Moyen-Orient. Alors que le génotype 6 a été retrouvé uniquement en Hongkong. [75 ; 76]

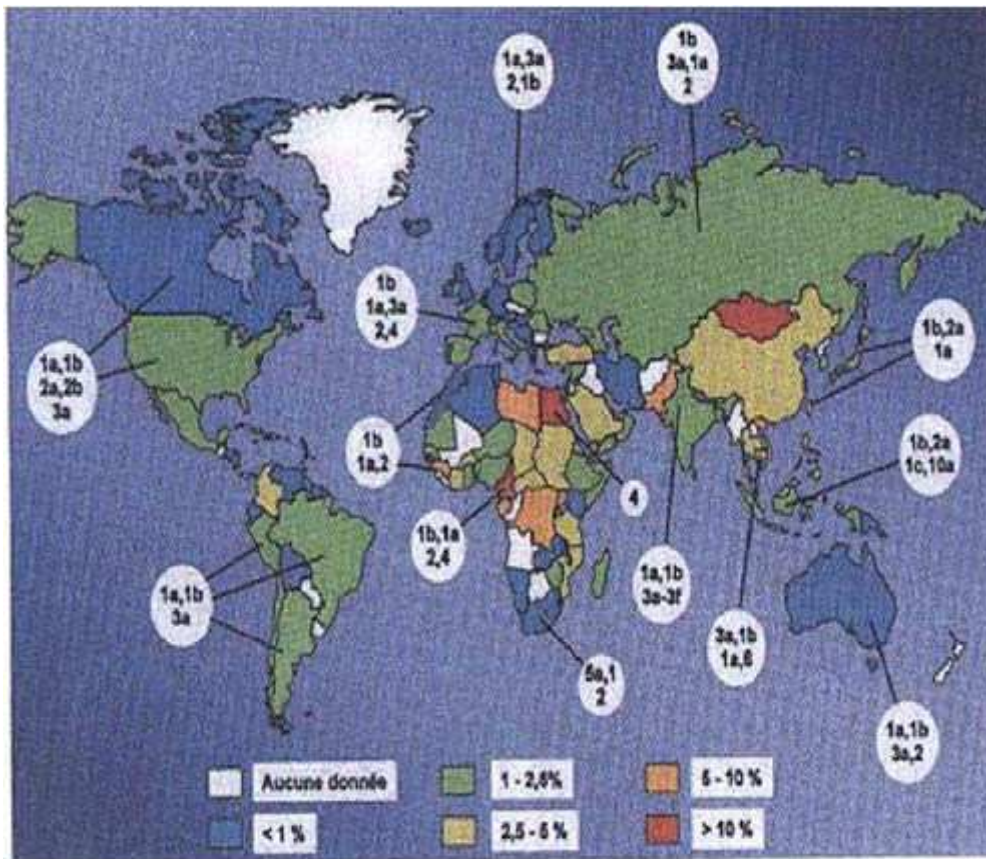


Figure 5: La prévalence et la distribution géographique des types et sous types du VHC [75 ; 76]

B. Mode de transmission

1. Transmission parentérale transfusionnelle:

a) Transfusion sanguine:

Une étude récente a montré que le risque d'infection par le VHC augmentait avec le nombre de transfusion et différait selon la période de la transfusion : Une transfusion avant 1990 était associée à un risque de 5 %, une transfusion réalisée après 1990 était associée à un risque inférieur à 0,5 %.

Les mesures de sécurité transfusionnelle ont permis de réduire progressivement le risque de transmission du virus par transfusion élimination des donneurs ayant des transaminases supérieures à deux fois la normale (1988), élimination des porteurs d'anticorps anti VHC par les tests de la première génération (1990) puis de la deuxième génération (1991), élimination des donneurs ayant des transaminases strictement supérieures à la normale (1992), enfin élimination des sujets ayant des antécédents transfusionnels ou des antécédents d'endoscopie dans les six mois précédents le don. [77 ; 78]

b) Par dérivés sanguins stables :

Parmi les trois grandes catégories de produits sanguins stables (albumine, immunoglobulines, fractions coagulantes), seule l'albumine n'a jamais été incriminée. Les produits antihémophiliques VIII, PPSB, et autres facteurs de coagulation, ont transmis le VHC avant l'introduction du traitement par solvant/détergeant.

En revanche, chez des malades ayant reçu des concentrés de facteur VIII traités par solvant/détergeant, aucune séropositivité n'a été observée. [79 ; 80]

2. Transmission parentérale non transfusionnelle :

a) Toxicomanie intraveineuse :

La prévalence de l'infection par le VHC chez les usagers de drogue par voie intraveineuse et voisine de 50 %, mais peut atteindre 90 % après 6 ans de toxicomanie. Le risque est lié au partage des seringues, des aiguilles, éventuellement du coton. Récemment, il a été également suggéré que l'utilisation intra-nasale de cocaïne puisse être liée de façon significative et indépendante au risque d'infection par le VHC chez les toxicomanes intraveineux, probablement en raison d'une épistaxis associée. [81 ; 82 ; 83; 77]

b) Le personnel de santé:

La contamination par le VHC est liée à une blessure accidentelle avec une aiguille souillée par du sang infecté. Elle est estimée entre 1,5 et 5%, parfois de l'ordre de 10%, lorsque le « sujet source » est hautement virémique. [84]

Les personnels soignants des unités de dialyse (2%), des unités de soins pour toxicomanes (10%) et les dentistes (2 à 6%). [77 ; 78]

c) Hémodialysés

Chez les hémodialysés, la prévalence des anticorps sériques anti-VHC varie de 10 à 50%. La prévalence est directement liée à l'ancienneté de l'hémodialyse et au nombre de transfusion. La prévalence des anticorps sériques anti VHC, en l'absence de toute transfusion, variant de 10 à 25 %. [85; 86 ;76]

d) Transplantés d'organes :

La transmission du VHC par un organe ou un tissu greffé a été démontrée. Il est souvent difficile de faire la part entre la transmission par l'organe lui-même et la transmission par les transfusions sanguines associées ou par d'autres voies nosocomiales. La prévalence des anticorps anti VHC est d'environ 25% pour l'ensemble des transplantés rénaux et de 60% chez ceux ayant une hépatite chronique antigène HBs positif. [79 ; 87]

e) Endoscopie digestive :

Le risque de transmission du VHC lors d'une endoscopie a été virologiquement démontré. Ce risque est significativement associé à la pratique des biopsies per-endoscopiques. La contamination serait vraisemblablement liée au saignement minime provoqué par les biopsies.

Cependant le génome viral, dont la présence a été montrée dans le liquide du canal d'endoscope avant stérilisation n'est plus trouvé après stérilisation de l'appareil [82 ; 88]

f) Soins dentaires :

Une étude new-yorkaise a montré que la séroprévalence était nettement plus élevée chez les dentistes (1,75%) que dans la population générale (0,14%). La présence d'anticorps anti VHC était plus fréquente chez les praticiens pratiquant des actes chirurgicaux (9,3%) par rapport à ceux qui n'en pratiquaient pas (0,97%).

Cependant le risque de transmission du VHC lors de soins dentaires n'est pas démontré, mais on ne peut exclure qu'un tel risque existe en cas d'intervention hémorragique pratiquée par un chirurgien-dentiste porteur chronique du VHC ou par le biais d'appareillage dentaire insuffisamment stérilisé. [89]

3. Transmission non parentérale dite sporadique :

a) Transmission sexuelle :

Apparaît particulièrement faible. Il reste impossible d'affirmer que la contamination du partenaire n'est pas due au partage des objets de toilette ou à l'exposition à des facteurs de risque. Les experts s'accordent pour ne pas insister sur le port de préservatif dans les couples monogames et stables dont l'un des deux partenaires est VHC positif.

Ils conseillent cependant de protéger les rapports en cas de plaie de la muqueuse génitale. [84]

b) Transmission verticale de la mère à l'enfant :

Elle est de l'ordre de 3% et plus élevée si la mère est co-infectée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'absence d'ARN viral dans le sang du cordon plaiderait en faveur d'une contamination périnatale, survenant au moment de l'accouchement ou dans la période postnatale. [84]

c) Transmission intrafamiliale non sexuelle :

Se fait par le sang à travers l'utilisation d'objets de toilettes communs: ciseaux, rasoir, brosse à dent ...

Cette transmission est confirmée par une prévalence des anticorps anti VHC plus importante chez les membres de la famille du patient VHC positif que dans la population générale. [78]

4. Facteurs de favorisants :

En Europe, le dépistage des donneurs de sang et l'inactivation des dérivés plasmatiques sont systématiques, ce qui réduit le risque d'infection à VHC par transfusion. D'autres modes d'infection, comme l'injection de drogues intraveineuses et la transmission mère enfant, ont gagné en importance (tableau I). Toutefois, il subsiste toujours un risque résiduel de transmission du VHC par des produits sanguins cellulaires. Cela est dû au fait que le don du sang peut avoir lieu durant la phase silencieuse, celle pendant laquelle un donneur récemment infecté n'a pas encore développé d'anticorps anti-VHC.

La période moyenne est généralement de 12 semaines, mais elle peut se prolonger jusqu'à 27 semaines. Durant cette période, la polymérase chain reaction (PCR) du VHC est généralement positive.

Les transmissions intrafamiliales et sexuelles sont rares. La prévalence du VHC chez les individus ayant des comportements sexuels à risque (évaluée à 10 %) est probablement surestimée, faussée par l'usage concomitant de drogues injectées. Le suivi à vie des partenaires stables de patients positifs au VHC montre qu'ils ne contractent que rarement l'infection. Le risque professionnel de contracter l'infection à la suite d'une exposition percutanée à des instruments infectés est de 3 à 10%. La transmission verticale est la première cause d'infection par le virus chez l'enfant. [89]

Tableau I. – Facteurs de risque pour l’acquisition du virus de l’hépatite C

Transfusion sanguine avant 1990

Usage de drogues par voies parentérales

Partenaires sexuels toxicomanes

Exposition professionnelle

Tatouages, piercing

Receveur d’une transplantation d’organe

Positivité au VIH ou à l’hépatite B (VHB)

Prostitution

Dialyse

Antécédents de MST

Patients infectés par le VHC dans la famille

Mère infectée par le VHC

VIH : virus de l’immunodéficience humaine ; MST : maladie sexuellement transmissible ; VHC : virus de l’hépatite C

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Histoire naturelle

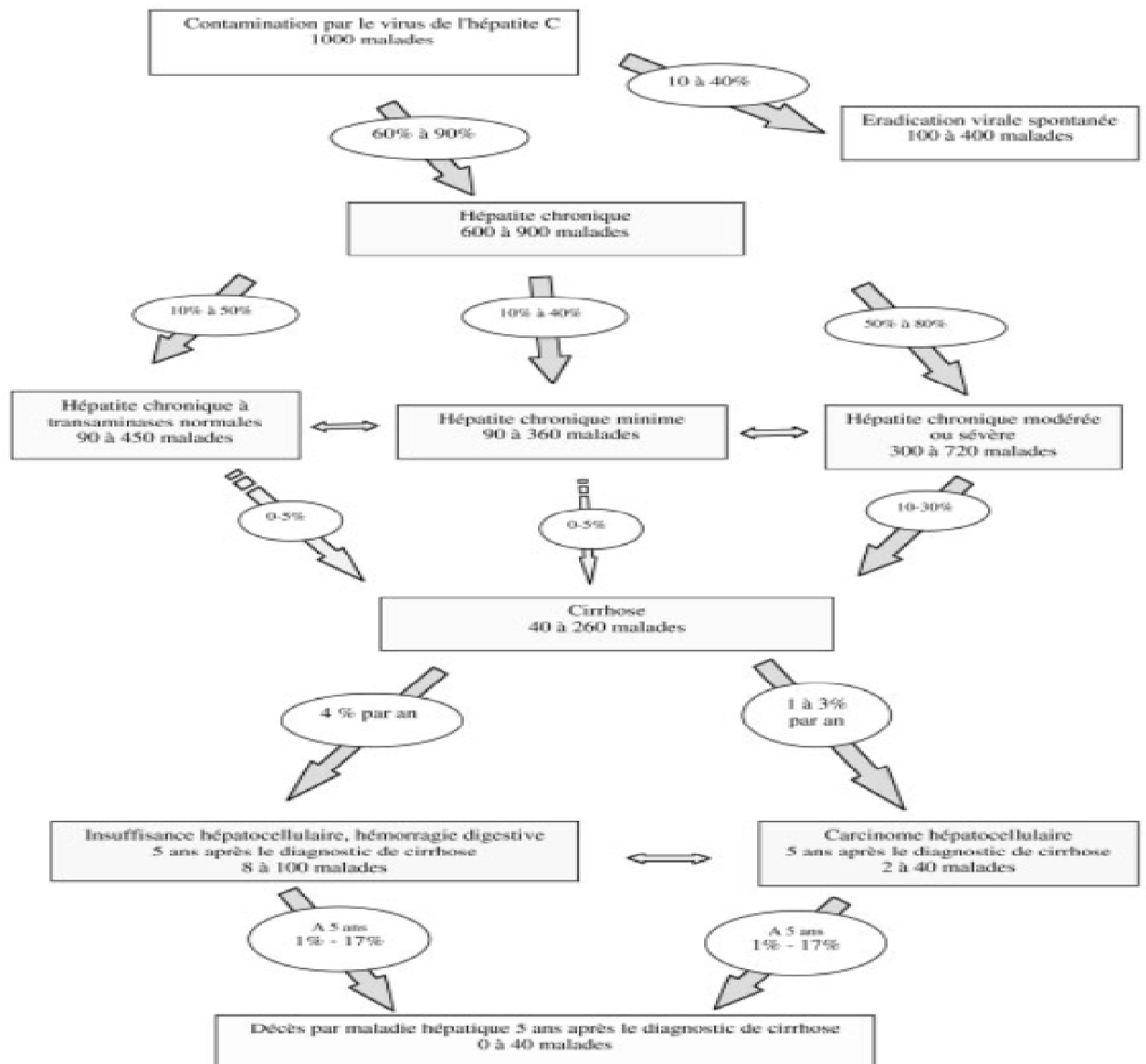


Fig. 6 Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. Les pourcentages représentent les prévalences ou incidences minimales et maximales obtenues à partir de la littérature [90]

1. Hépatites Aigues

Le début de l'infection par le VHC est difficile à déterminer, puisque la majorité des hépatites aiguës sont asymptomatiques ; de ce fait, les cas de découverte d'une infection au stade aigu et initial de la maladie sont rares [91]

L'incidence de l'éradication spontanée du VHC (disparition de l'ARN viral) après une hépatite aiguë varie de 11 % à 46 % [92 ; 93 ; 94 ; 95]

Les facteurs associés à une élimination spontanée du virus sont les suivants : sexe féminin [96], sujet de race blanche [95 ; 97], absence de coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [97], hépatite aiguë ictérique [95 ; 98], faible pic de virémie [95] et présence des allèles HLA DRB1*01, DRB1*04, DRB1*1101, DQA1*03, DQB1*0301 [98 ; 99].

Les hépatites aiguës C sont rarement sévères et jamais fulminantes.

2. Hépatite chronique à transaminases normales

Parmi les malades ayant des anticorps anti-VHC positifs, certains, malgré la présence d'une multiplication virale, c'est-à-dire un ARN viral détectable par PCR dans le sérum, ont une activité des aminotransférases normale, définie par une activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) normale sur 3 prélèvements distincts effectués durant une période de 6 mois.

La prévalence des malades ayant un ARN viral détectable et une activité des aminotransférases normale de façon répétée varie de 7,5 % à 53 % [93 ; 94 ; 96 ; 100 ; 101], voire 59 % dans une cohorte de femmes de génotype 1b contaminées par des immunoglobulines [102]

Les mécanismes responsables de l'hépatite chronique C à activité des aminotransférases normale seraient essentiellement liés à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale [103].

Les lésions histologiques sont le plus souvent modérées, significativement moins importantes que chez les malades avec activité des aminotransférases élevée, avec un score moyen de Knodell de 3,2 à 5,4 [100 ; 104 ; 105 ; 106]. L'histologie hépatique est normale dans 0 à 15 % des cas et il existe une cirrhose dans 0 à 7 % des cas (tableau II), principalement chez les malades ayant ou ayant eu une consommation excessive d'alcool [100 ; 107 ; 108 ; 106 ; 109]. L'ARN viral intra-hépatique est toujours positif [110].

Les facteurs associés à l'hépatite chronique C à transaminases normales sont, dans certaines études, le sexe féminin [107] et la présence des allèles HLA DRB1*1302, DRB1*1101 et DQB1*0604 [111]. Il ne semble pas exister de différence nette entre les malades ayant une activité des aminotransférases normale et une activité des aminotransférases élevée en ce qui concerne le mode de contamination, la durée de l'infection, la consommation d'alcool, le génotype et la charge virale ou les quasi-espèces virales [100 ; 104].

L'évolution clinique de ces malades est le plus souvent bénigne. Durant un suivi de 2 à 4 ans, il a été rapporté une élévation de l'activité sérique de l'ALAT dans 21 à 43% des cas, cependant sans modification significative des lésions histologiques hépatiques [104; 101].

3. Hépatite chronique minime

L'hépatite chronique minime est asymptomatique (au moins sur le plan hépatique) et a une définition histologique caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose. Avec le score METAVIR, l'activité ne dépasse pas A1 et la fibrose est absente ou égale à F1. Avec le score de Knodell, le score total ne dépasse pas 5 et le composant fibrose est inférieur ou égal à 1. La prévalence des hépatites chroniques minimales a été estimée dans une étude italienne à environ 10 % [112].

Tableau II: classification de Metavir [113]

Activité	Définition	Fibrose	Définition
A0	Absence d'activité	F0	Absence de fibrose
A1	Activité minime	F1	Fibrose portale sans septa
A2	Activité modérée	F2	Fibrose portale avec quelques septa
A3	Activité importante	F3	Fibrose portale avec nombreux septa sans cirrhose
		F4	Cirrhose

Tableau III: Classification selon Knodell [114]

Score inflammatoire	Définition de fibrose	Score	Définition
0 à 10	Nécrose périportale	0	Absence de fibrose
0 à 4	Nécrose localisée et dégénérescence intra-lobulaire	1	Fibrose portale
0 à 4	Inflammation portale	3	Fibrose septale
		4	Cirrhose

4. Hépatite chronique modérée ou sévère

L'hépatite chronique C modérée ou sévère est la plupart du temps asymptomatique bien qu'il puisse exister une asthénie ou certaines manifestations extra-hépatiques. Le bilan hépatique met en évidence une élévation de l'activité sérique de l'ALAT et, à l'heure actuelle, c'est la ponction-biopsie hépatique qui permet d'évaluer la gravité de la maladie. Les lésions histologiques hépatiques, associant inflammation portale, piecemeal necrosis, follicules lymphoïdes et fibrose, sont décrites selon différentes classifications indiquées dans les tableaux III et IV [115 ; 116] .

La prévalence de la stéatose, plutôt de type macrovacuolaire, varie de 38 à 70 % [117 ; 116]. La stéatose est plus sévère chez les hommes [117 ; 118] et lorsque l'index de masse corporelle est élevé . Il semble que la stéatose disparaisse au stade de cirrhose [118]. Les facteurs associés à la présence d'une stéatose sont l'index de masse corporelle, l'activité sérique de l'ALAT et le génotype 3[117 ; 118].

Différents facteurs associés aux lésions inflammatoires histologiques ont été rapportés : absence de l'allèle HLA DQB1*0301 [119] , forte activité des cellules CD4+ de type Th1 [120] , longue durée d'évolution de la maladie[121] , consommation excessive d'alcool [121] , consommation de tabac[122] et élévation de l'activité sérique de l'Asparate Amino transférase (ASAT)[123] ou de l'ALAT [124] .

5. Fibrose et cirrhose

a) Progression de la fibrose

La fibrose, principalement portale, est un phénomène dynamique et l'appréciation de sa progression est essentielle dans la prise en charge des malades infectés par le VHC [125].

Le taux de progression de la fibrose peut être défini par le ratio entre les stades de fibrose, exprimés en unités METAVIR, entre deux biopsies et l'intervalle de temps, en années, entre ces deux biopsies. Dans une étude transversale, grâce à une modélisation, le taux moyen de progression annuelle de la fibrose (score METAVIR de fibrose/nombre d'années d'infection) a été estimé à 0,252 avec une médiane de 0,133 (0,125-0,143) et une distribution asymétrique [126].

Il a été suggéré que la progression de la fibrose n'était pas linéaire et se faisait en 4 étapes. Au cours de la première étape, d'une durée d'environ 10 ans, la progression de la fibrose serait très faible. Au cours de la deuxième et de la troisième étape, d'une durée respectivement d'environ 15 ans et 10 ans, la progression serait faible puis modérée. Enfin, au cours de la quatrième étape, d'une durée d'environ 5 ans, la progression de la fibrose serait rapide [127]. La durée médiane entre la contamination et les stades F1 et F2 selon la classification METAVIR a été respectivement estimée à 16 et 32 ans [127].

Les facteurs de risque de progression de la fibrose sont nombreux et modifient de façon majeure l'histoire naturelle de l'hépatite chronique C. Les principaux facteurs de progression de la fibrose sont l'âge, le sexe masculin et la consommation d'alcool [127 ; 128].

b) Cirrhose

La prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades atteints de cirrhose varie de 20 à 72 % [129]. Lors du diagnostic de l'infection par le VHC, la prévalence de la cirrhose varie de 14 à 56 % [130 ; 131] .

Le délai de survenue d'une cirrhose par rapport à la date de la contamination varie de 10 à 40 ans [126 ; 93]

Après 20 ans d'évolution de l'infection par le VHC, l'estimation de la progression vers la cirrhose est de 20 % dans les études cliniques des services d'hépatologie, 24 % dans les études de cohortes de malades transfusés, 4 % dans les études de donneurs de sang et 7 % dans les cohortes de malades à risque [128].

Le risque d'évolution vers la cirrhose est très variable et dépend de nombreux facteurs. Il n'est pas surprenant que les principaux facteurs associés à la cirrhose soient les mêmes que ceux associés à la progression de la fibrose : le sexe masculin (odds ratio variant de 3 à 131), l'âge élevé (odds ratio variant de 2 à 45) et la consommation d'alcool (odds ratio variant de 1 à 150) [127 ; 128].

6. Carcinome hépatocellulaire

A l'heure actuelle, l'infection chronique virale C , est une des principales causes de Carcinome hépatocellulaire (CHC) avec une prévalence d'anticorps anti-VHC chez les malades pris en charge pour CHC comprise entre 34 et 72 % (environ 40 % en Europe). Cette prévalence est plus importante au Japon ou en Egypte que dans les pays occidentaux [129]. Dans la plupart des cas, le CHC

survient sur foie cirrhotique, mais dans 7 à 20 % des cas, il survient sur foie non cirrhotique [132].

La pathogénie du CHC compliquant une cirrhose virale C, est encore mal connue. Il ne semble pas s'agir d'un effet carcinogène direct du VHC puisque le génome du VHC (ARN) n'est pas intégré au génome de l'hôte. Il s'agirait plutôt d'effets indirects résultant de l'inflammation chronique, de l'augmentation du renouvellement des hépatocytes et de la stimulation continue de la prolifération cellulaire par des facteurs de croissance.

Les facteurs de risque les plus significatifs sont le sexe masculin (odds ratio compris entre 1,7 et 4,2), l'âge élevé du malade (odds ratio compris entre 1 et 36,9) principalement supérieur à 60 ans et la coïnfection virale B (odds ratio compris entre 2 et 165). Certains facteurs associés au carcinome hépatocellulaire ne sont rapportés que dans quelques études : consommation de tabac[133], âge élevé lors de la contamination [134 ; 135], durée de l'infection supérieure à 15 ans [136], durée d'évolution de la cirrhose [137], antécédent de décompensation de la cirrhose ou cirrhose Child B ou C [138], élévation de l'activité sérique de l'ALAT [139], inflammation importante, surcharge en fer ou dysplasie à petites cellules lors de l'examen histologique du foie [140], taux sérique de l' α -foetoprotéine > 20 ng/ml [138] et signes biologiques ou endoscopiques d'hypertension portale [141].

7. Mortalité

Toutes les études prospectives ayant un suivi prolongé (18 à 45 ans) n'ont pas mis en évidence de diminution de la survie des malades infectés par le VHC (tous malades confondus) par rapport aux malades non infectés par le VHC[142]

. Cependant, il a été trouvé une augmentation de la mortalité par maladie hépatique [142]. Chez les malades au stade de cirrhose, il existe une diminution de la survie globale par rapport aux malades non infectés par le VHC [136].

L'incidence annuelle d'une transplantation hépatique ou de la mortalité durant les 5 ans suivant la prise en charge du malade varie de 1,9 % à 5,5 % [143]. Après 25 et 40 ans d'évolution de la cirrhose, la probabilité de mortalité par maladie hépatique est respectivement de 15,5 % et de 35 % avec une survie moyenne de 42 ans après la contamination [144]. Dans une étude prospective japonaise de 1 500 malades, la survie 5, 10 et 15 ans après le diagnostic était respectivement de 99 %, 97,4 % et 90,5 % [145]. Les facteurs associés à la mortalité ont été peu étudiés et seraient les suivants : âge élevé, contamination sporadique ou par toxicomanie [136], cirrhose [136], signes biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire, thrombopénie et élévation de l'activité sérique de la GGT [137].

8. Cas particuliers

a) Coïnfection par le VHC et le virus de l'hépatite B (VHB)

La prévalence de la coïnfection VHC-VHB (présence de l'antigène HBs) varie de 1,8 % à 4,2 % [131]. La prévalence des anticorps anti-HBc chez les malades suivis pour hépatite chronique C est de 32 %. Elle semble plus élevée chez les malades ayant un antécédent de toxicomanie (44 %) et/ou de consommation excessive d'alcool (53 %).

La coïnfection VHC-VHB est associée à un risque accru de cirrhose dont la prévalence varie de 25 % à 43 % et de CHC [131]. Il existe un effet synergique

de la coïnfection VHC-VHB dans la survenue du CHC avec un odds ratio variant de 82,5 à 132 [146]. Ainsi, lors des coïnfections VHC-VHB, l'incidence annuelle de CHC est estimée à 13 % [138] et une réplication virale B et C est trouvée dans 20,4 % des cas de CHC.

Les lésions histologiques (inflammation et fibrose) sont plus sévères chez les malades qui ont un acide désoxyribonucléique (ADN) viral B positif ou un anticorps anti-HBc isolé dans leur sérum que chez les malades qui n'ont pas d'ADN viral B ou pas d'anticorps anti-HBc . Lors des coïnfections VHC-VHB, la charge virale du VHC est moins importante que lors des infections virales C sans infection virale B [147].

b) Coïnfection par le VHC et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

La coïnfection VHC-VIH est associée à une aggravation des lésions histologiques hépatiques avec notamment une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose, surtout chez les malades qui ont un faible taux de cellules CD4. Ainsi, le pourcentage de malades ayant une cirrhose 10 ans après la contamination probable par le VHC est de 14,9 à 22 % chez les malades Co-infectés et de 2,6 à 11 % chez les malades non Co-infectés [148 ; 149].

A l'heure actuelle, du fait des progrès thérapeutiques dans la prise en charge des malades infectés par le VIH, la morbidité et la mortalité des malades Co-infectés par le VHC et le VIH ne dépend plus que du VIH, mais dépend aussi et de manière importante du VHC.

c) Consommation d'alcool et hépatite chronique C

La consommation d'alcool, même modérée, joue un rôle majeur dans l'histoire naturelle de l'infection par le VHC en aggravant principalement la progression de la fibrose et le risque de survenue d'une cirrhose [127].

B. Cibles extra-hépatiques

Le tropisme du HCV est essentiellement hépatocytaire mais des sites de réplication extra-hépatiques ont été retrouvés au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique tel que les lymphocytes [150 ; 151 ; 152] et les cellules dendritiques [153], au niveau du système nerveux central [151] et dans la moelle osseuse [154]. Une compartimentation au niveau des cellules mononucléées a été également démontrée [155]. Cependant, des études menées par plusieurs laboratoires ont montré que l'entrée des HCVpp dans les cellules mononucléées activées ou non n'était pas détectable [156 ; 157].

Les variants isolés dans les différents compartiments corporels d'un même patient diffèrent par leur séquence nucléotidique et leur séquence en acides aminés. Des génotypes différents ont été retrouvés dans les différents compartiments [158]. La compartimentation cellulaire des variants pourrait être liée à un tropisme cellulaire différent. Ce tropisme serait déterminé par la reconnaissance d'une séquence donnée par le complexe récepteur, sa fixation au récepteur et son internalisation spécifique, mais aussi par la capacité des protéines virales à être fonctionnelles dans un contexte cellulaire donné.

Des manifestations extra-hépatiques de l'infection par le HCV ont été décrites. La présence de cryoglobulines mixtes a été retrouvée chez 40 à 80 % des sujets atteints d'hépatite C chronique [159 ; 160 ; 161]. Au sein des cryoprécipités, de fortes concentrations d'ARN viral et de protéines virales ont été mises en évidence [159]. Les manifestations cliniques de ce phénomène sont rares. Il s'agit essentiellement de manifestations cutanées (purpura, lichen plan, syndrome de Raynaud...) neurologiques (paresthésies), rhumatismales (arthralgies) ou rénales (néphropathies glomérulaires). Un lien entre HCV et lymphome a été rapporté dans différentes études [162 ; 163 ; 164]. Les lymphomes B non hodgkiniens sont les lymphomes les plus fréquents. Ils semblent plus fréquemment observés en Europe du Sud qu'en Europe du Nord suggérant une contribution de facteurs génétiques ou environnementaux [165].

C. La réponse immune lors de l'infection

1. Les acteurs de la réponse immune

La première ligne de défense est constituée par les cellules natural killers (NK) et NKT dont la proportion dans le foie est plus importante que dans le sang périphérique [166]. Ces cellules sont des acteurs importants de la réponse anti-virale par leur activité cytoyoxique ou la production de cytokines [167]. Les cellules NK et NKT activées sécrètent de l'IFN-gamma, qui inhibe la réplication du HCV par un mécanisme non cytolytique [168]. Les cellules dendritiques (DC) ou les macrophages résidents appelés cellules de Küpffer permettent la présentation de l'antigène aux autres cellules de l'immunité. Les DC se différencient et migrent vers les tissus lymphoïdes où elles stimulent les lymphocytes T CD4 et T CD8 et B. Les DC ont un rôle crucial par leur

sécrétion de cytokines dans la polarisation des réponses T auxiliaires [169]. Les DC sécrètent diverses cytokines (IL12, TNF-alpha, IFN-alpha et IL10) régulant les fonctions des cellules immunes [170 ; 171]. Les lymphocytes T auxiliaires ont une fonction de régulation de la réponse immune médiée par la sécrétion de cytokines activant soit la réponse T cytotoxique (réponse T helper 1, Th1, avec la sécrétion d'IL-2, INF-gamma , et TNF-alpha soit la réponse humorale (réponse Th2 avec sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). De nombreux travaux ont montré que la réponse immune cellulaire est plus importante que la réponse immune humorale dans le contrôle de l'infection par le HCV [172 ; 173] .

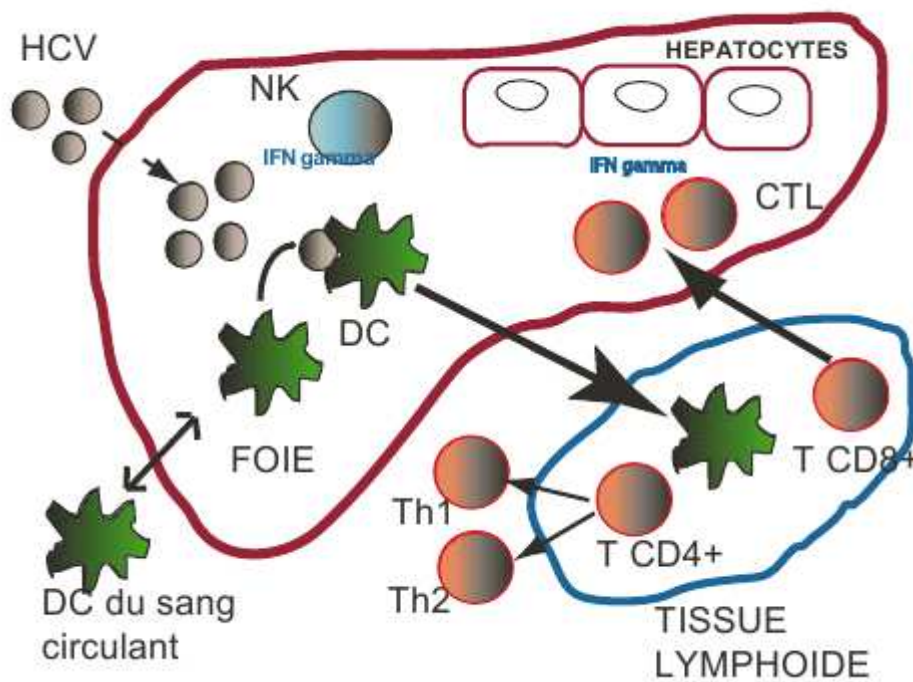


Figure 7: Les acteurs de la réponse immune dans l'hépatite C. D'après Kanto et Hayashi [174]

2. Réponse immune lors de l'infection

Pendant les phases précoces de l'infection par le HCV, la concentration sérique d'ARN viral augmente rapidement durant les premiers jours et reste élevée pendant la période d'incubation qui dure 10 à 12 semaines après la contamination [175]. L'analyse de l'expression des gènes dans un foie infecté par le HCV a montré la production d'IFN de type I et la stimulation des gènes induits par l'IFN quelque soit l'évolution de l'hépatite [173]. L'absence de décroissance de la charge virale dans les phases précoces, indique que le HCV perturbe la machinerie antivirale.

a) Immunité innée

L'implication des cellules NK dans la clairance du HCV n'est pas encore parfaitement élucidée. Un haplotype de récepteur inhibiteur des NK semble associé à la clairance spontanée du virus. Les patients homozygotes pour KIR2DL3 avec HLA-C1 ont plus de chance d'éliminer le HCV indiquant qu'une réponse NK inhibitrice diminuée confère une protection contre le HCV [176]. Ce travail souligne l'importance de la réponse NK dans le contrôle des infections virales.

Les DC jouent un rôle primordial dans la réponse innée en interagissant avec les cellules NK. Les DC ont deux moyens pour activer les NK : production de cytokines (IL-12, IL-18, IFN-alpha) ou expression de ligands activateurs. En réponse à l'IFN-alpha les DC expriment des chaînes proches des chaînes HLA de classe I (MICA/B) et activent les cellules NK après stimulation du récepteur NKG2D [177]. De façon surprenante, les DC des patients infectés par le HCV ne sur-expriment pas les chaînes MICA/B après stimulation par l'IFN-alpha et n'arrivent pas à activer les cellules NK. Le

manque d'activation des cellules NK par les DC pourrait expliquer le faible taux de clairance spontanée du virus par les patients infectés malgré un fort taux d'IFN- dans le foie [173]. De plus les cellules NK régulent négativement les fonctions DC en présence d'hépatocytes par la sécrétion de cytokines suppressives, IL-10 et TGF-beta [178].

Les DC sont des cellules présentatrices d'antigènes impliquées dans la stimulation de la réponse immune adaptative. Une présentation d'antigène déficiente par les DC est évoquée pour expliquer la défaillance de la réponse T spécifique du HCV. Des DC dérivées de monocytes de patients infectés par le HCV ont une activité de stimulation des CD4+ diminuée [179]. La capacité de production de l'IFN-alpha des DC plasmacytoïdes chez les patients infectés par HCV semble diminuée [180]. L'infection directe par le virus des DC pourrait expliquer ce mécanisme [181]. Cette infection directe des DC in vivo est remise en cause par certains auteurs. Les concentrations d'ARN HCV associés au DC semblent très faibles (<1 copie par cellules) [182] et l'ARN HCV n'a pas pu être mis en évidence au niveau des DC dérivées de monocytes provenant de chimpanzés chroniquement infectés [183].

Les protéines virales interagissent avec la réponse immune innée. Les récepteurs Toll-like (TLR) sont activés par des molécules associées au virus et ils induisent la production de cytokines pro-inflammatoires ou d'IFN de type I. Il a été montré que la protéine NS3 est capable d'interférer sur les voies de signalisation médiées par les Toll-like récepteurs [184 ; 185 ; 186]. De même, la liaison de E2 avec le CD81 des cellules NK inhibe leur activation [187]. Les protéines de capsid et E1 introduites dans des DC de patients sains diminuent leur capacité à stimuler la réponse T allogénique [188]. Les protéines NS3 et

NS4 influencent la production de cytokines par les monocytes et leur maturation en DC [189].

b) Immunité adaptative cellulaire

La clairance du virus est dépendante de la réponse adaptative cellulaire [190]. Lors de l'infection aiguë, les lymphocytes T activés migrent dans le foie [173]. L'accroissement des cellules T CD4+ et CD8+ et la production d'IFN-gamma coïncident avec la décroissance de la charge virale. Une réponse de type Th1 intense dirigée contre de nombreux épitopes du virus est détectée dans les situations de guérisons spontanées du virus [175]. Lors de la phase aiguë, une prolifération importante des cellules CD4+ spécifiques du HCV, associée à une forte production d'IFN-gamma par ces cellules a été décrite pour les patients éliminant spontanément le virus [191]. Comme pour les lymphocytes T CD4+, une réponse persistante et forte des CD8+ est observée chez la majorité des patients qui ont une infection résolutive [192]. La proportion de lymphocytes T CD8+ spécifiques du HCV est élevée pendant la phase aiguë (2 à 8 % des cellules T CD8+ périphériques, toutefois celle-ci diminue lors de la phase chronique [193]. Malgré un nombre important de lymphocytes T cytotoxiques (CTL), une partie de ces cellules sont « anergiques » pendant la phase aiguë, comme le montre leur incapacité à produire de l'IFN-gamma et à proliférer en réponse aux antigènes du HCV [194 ; 195].

Une défaillance primaire ou un épuisement des cellules T lors de la phase aiguë sont impliqués dans la persistance virale. Thimme et collaborateurs ont décrit la réponse précoce après un accident d'exposition au sang [175]. Quelques patients asymptomatiques qui évoluent vers une hépatite chronique ne

présentent aucune réponse T spécifique anti-HCV, suggérant une défaillance primaire des cellules T. Gerlach et collaborateurs ont rapporté des cas de patients qui perdent leur réponse T cinq à six mois après une hépatite aiguë [196]. Différentes études sur le phénotype de différenciation des T CD8+ ont mis en évidence un défaut de maturation de ces cellules. Lors de la phase aiguë, la différenciation des cellules T CD8+ centrales mémoires (CCR7+) en cellules effectrices cytotoxiques (CCR7-) est défaillante en raison du blocage de la sécrétion d'IL-2 [197 ; 198]. Dans la phase chronique, les lymphocytes T CD8+ spécifiques du HCV, mais aussi les T CD8+ spécifiques du CMV, présentent un phénotype moins mature suggérant une influence de l'infection par HCV dans la différenciation des T CD8+ [199]. Or, il a été montré que les cellules T CD8+ spécifiques du HCV les plus matures (CD27- et CD28-) ont des capacités de production d'IFN- et de cytotoxicité plus élevées que des cellules moins différenciées [200]. Lors de la phase chronique, la fonction des cellules CD4+ est altérée et leur activité n'est pas soutenue [201]. Des études chez le chimpanzé guéri ont mis en évidence le rôle essentiel des cellules CD4+ pour le développement d'une réponse T CD8+ efficace protégeant contre la persistance du HCV. Le rôle de la réponse CD8+, lors de l'hépatite chronique, sur l'inflammation et le contrôle de la réplication reste controversé. Des études ont montré que la réponse des CTL est inversement corrélée à la charge virale, suggérant un effet inhibiteur sur la réplication du HCV [202]. Ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres investigateurs [203]. Les T CD8+ des patients chroniquement infectés ont une moindre capacité à proliférer et produisent moins d'IFN-gamma en réponse à des antigènes viraux [200]. Le HCV est caractérisé par sa distribution en

quasi-espèce chez les patients. Des mutations génomiques peuvent survenir dans les régions des épitopes reconnus par les T CD8+ un an après l'infection aiguë [204]. Ces mutations sont plus fréquentes chez les patients évoluant vers la chronicité que chez les patients éradiquant le virus spontanément [205]. Le mécanisme observé est une baisse de l'affinité de liaison ou une diminution de la reconnaissance des peptides par le TCR ou un dysfonctionnement au niveau du protéasome lors de l'assemblage [206]. L'association de la protéine de capsid avec un domaine du récepteur du complément C1q sur les lymphocytes T diminue la prolifération de ces cellules et la production d'IL2.

De nombreuses études ont montré le rôle des cellules T régulatrices dans la physiopathologie de différentes maladies telles que les infections, les pathologies auto-immunes ou les cancers. La fréquence de ces cellules T régulatrices (CD4+ et CD25+high) est plus importante chez les porteurs chroniques du HCV que chez les patients ayant éliminé spontanément le virus ou des patients contrôles non infectés. De plus ces cellules ont une fonction suppressive sur les T CD8+ spécifiques du HCV en produisant de l'IL10 ou du TGF-beta [207]. La production d'IL10 favorise la persistance virale mais limite la destruction du foie [208]. Une corrélation positive a été montrée entre la fréquence des CD4+ CD25+ high et la charge virale HCV. Toutefois les raisons pour laquelle les cellules T régulatrices sont augmentées dans l'infection par le HCV restent inconnues.

c) **Immunité adaptative humorale**

Le rôle de l'immunité humorale dans l'évolution de la pathologie n'est pas clairement compris. La séroconversion est relativement décalée lors d'une infection primaire; la réponse anticorps n'est détectée qu'après le pic des aminotransférases indiquant l'existence de lésions hépatiques induites par l'immunité [209]. Les protéines non structurales sont ciblées avant les glycoprotéines d'enveloppe. La réponse humorale n'est pas indispensable à la clairance de l'infection aiguë. Elle peut même diminuer après une infection résolutive [210]. L'apparition des anticorps neutralisants est significativement décalée dans la phase aiguë. Chez le chimpanzé, l'apparition d'anticorps dirigés contre la région HVR1 de E2 est associée à une évolution vers la chronicité [209]. Chez l'homme, La présence d'anticorps neutralisants dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe à la phase aiguë semble un facteur péjoratif de guérison spontanée [191] . En utilisant le modèle des pseudo-particules du HCV (HCVpp) des anticorps neutralisants ciblant les glycoprotéines d'enveloppe ont pu être mis en évidence dans le sérum de patients chroniquement infectés [210]. Malgré la présence d'un titre élevé d'anticorps neutralisants, l'infection persiste; ceci indique que la réponse humorale est décalée par rapport à l'évolution du virus. Il a été montré que les anticorps neutralisants ciblent la quasi-espèce qui n'est déjà plus dominante dans le sérum des patients [190]. Même si les anticorps neutralisants ne peuvent pas guérir une infection par le HCV, ils jouent un rôle partiel de prévention. Les études de vaccination et des immunisations passives chez le chimpanzé ont montré que les anticorps dirigés contre E1 et E2 peuvent conférer une certaine protection chez le chimpanzé [211].

d) Environnement tolérogène du foie

Etant donné que le foie est irrigué par le sang provenant du tractus digestif, il est exposé à des antigènes de l'alimentation ou de la flore intestinale. C'est pourquoi, malgré l'abondance de cellules présentatrices d'antigènes, ce mécanisme de présentation conduit à une tolérance ou à une activation limitée des cellules T. L'analyse des lymphocytes infiltrés dans le foie a montré des résultats différents de l'analyse des cellules mononucléées du sang périphérique [212]. L'environnement immunologique du foie est potentiellement tolérogène pour les cellules T infiltrées [213]. Les cellules sinusoidales endothéliales, les cellules de Küpffer et les DC du foie semblent impliquées dans ce phénomène.

D. Variabilité et physiopathologie

Le génotype ne semble pas influencer le taux de passage à la chronicité après une infection aiguë, ni la survenue de manifestations extra-hépatiques. Le génotype viral n'est pas associé à une progression plus rapide de l'infection vers la fibrose [214].

En revanche, une étude prospective chez 163 patients cirrhotiques suivis pendant 17 ans, a montré que le risque de développer un hépatocarcinome était plus important chez les patients infectés par un génotype 1b [215]. Des études réalisées chez les transplantés hépatiques ont montré que les récurrences d'hépatopathie C étaient plus sévères chez les sujets infectés par un génotype 1b. La sévérité des lésions hépatiques pourrait être liée à une activité apoptotique au niveau du foie plus importante chez les patients infectés par un génotype 1b [216]. Toutefois, le lien entre la sévérité de l'atteinte hépatique

après transplantation et le génotype 1b n'a pas été confirmé par d'autres études et reste controversé. Le traitement immuno-suppresseur semble le facteur le plus impliqué dans l'atteinte hépatique en post-transplantation [217].

La stéatose est un phénomène fréquemment retrouvé lors d'une infection chronique par le HCV. Si l'on exclue les facteurs externes pouvant être une source de stéatose (obésité, consommation d'alcool, diabète...), la prévalence de la stéatose est retrouvée chez 40% des infections chroniques par le HCV. La fréquence de la stéatose est deux fois plus élevée dans l'hépatite chronique C que dans l'hépatite B chronique [218]. Elle est liée à une accumulation de triglycérides au niveau du cytoplasme des hépatocytes. De nombreuses études ont montré que ce phénomène était plus fréquent et plus sévère chez les patients infectés par un génotype 3. Ce lien entre le génotype 3 et la stéatose est supporté par différents arguments. La sévérité de la stéatose est corrélée avec les concentrations sériques ou hépatiques de l'ARN HCV particulièrement chez des patients infectés par un génotype 3. Des mesures de la protéine de capsid intra-hépatique par immunoblot ont confirmé ce lien entre la réplication virale et la stéatose. D'autre part, la stéatose est réduite ou disparaît lorsque les patients guérissent lors du traitement. Cet effet est plus important chez les patients infectés par un génotype 3 que chez des patients infectés par un autre génotype [219]. Enfin, les études in vitro ont montré que la protéine de capsid est suffisante pour induire l'accumulation de triglycérides dans l'hépatocyte. L'expression de la protéine de capsid de génotype 3a conduit à une accumulation de triglycérides trois fois plus importante que la protéine de capsid de génotype 1 [220].

V. VARIABILITE GENETIQUE DU HCV

Le HCV présente une grande diversité génétique. Cette diversité résulte de l'absence d'activité exonucléasique 5'-3' (manque d'activité correctrice) de l'ARN polymérase ARN dépendante (induisant des substitutions de nucléotides), mais également du niveau élevé de réplication (1012 nouveaux virions HCV par jour) [221]. La fréquence moyenne de mutation nucléotidique par site et par an varie de 1.4×10^{-3} à 1.9×10^{-3} . La majorité des mutations accumulées pendant la réplication sont silencieuses ou synonymes et n'ont pas d'impact sur la séquence en AA de la protéine virale. Les mutations non-synonymes en revanche provoquent un changement de la séquence en AA de la protéine virale et peuvent induire l'émergence de polymorphismes. Certaines mutations peuvent être à l'origine de particules virales défectives ou être létales.

Le polymorphisme génétique varie d'un gène à l'autre. Des régions plus ou moins polymorphes ont également été identifiées au sein d'un même gène [222]. Les protéines impliquées dans la transcription ou la réplication et les régions qui ont des contraintes conformationnelles sont les plus conservées. La région 5'NC est l'une des régions les plus conservées du génome avec plus de 90% d'homologies entre les séquences de différentes souches. La région codant la capsid est également très conservée avec 81 à 88% d'homologie de séquence entre isolats. La région la plus variable du génome est celle codant pour les protéines d'enveloppe E1 et E2. Les séquences codant les régions hypervariables HVR1, HVR2 et HVR3 de la glycoprotéine E2 peuvent varier de 50% d'une souche à l'autre [223].

A. Variabilité inter-individus : les génotypes et sous-types du HCV

La classification du HCV a été réalisée par des approches de phylogénie et a permis de classer les variants en 6 génotypes qui peuvent être subdivisés en différents sous-types correspondant à des sous-groupes de virus plus proche au sein d'un génotype (**Figure 8**) [224]. Un système de nomenclature consensuel a été proposé pour la classification des génotypes et sous-types du HCV [225]. La méthode de choix pour assigner un génotype à un virus HCV est l'analyse phylogénétique de la région core/E1, NS5B ou du génome complet. La désignation d'un nouveau génotype nécessite une analyse phylogénétique de la séquence complète du nouveau variant du HCV, montrant qu'il appartient à un groupe distinct des autres et montrant l'absence de recombinaison. La désignation d'un génotype sera confirmée si au moins 2 génomes complets d'infection HCV liées épidémiologiquement sont séquencés. La désignation d'un sous-type nécessite l'identification d'au moins 3 infections avec la détermination des séquences des régions Core/E1 et NS5B.

Les génotypes diffèrent les uns des autres par une variabilité de séquence nucléotidique de 31-33%, et les sous-types par une variabilité de 20-25% sur l'ensemble du génome. Malgré la diversité de séquence du HCV, tous les génotypes partagent la même organisation génomique linéaire, avec des gènes de taille similaire ou identique au niveau du cadre de lecture ouverte. Ceci a permis pour beaucoup de variants actuellement connus d'être classés provisoirement, sur la base de l'analyse de régions partielles du génome telles que core/E1 ou NS5B (**Figure 9**) [226].

La détermination du génotype est primordiale puisque les génotypes 1 et 4 sont plus résistants que les génotypes 2 ou 3 au traitement par interféron α pégylé et ribavirine et que la durée du traitement est adaptée au génotype. Les tests de génotypage sont basés sur l'analyse d'une portion de génome amplifié. Le plus souvent c'est la région 5'NC, ciblée par la plupart des tests de détection ou quantification de l'ARN HCV, qui est utilisée pour déterminer le génotype. Bien que cette région soit hautement conservée, un certain nombre de polymorphismes permettent de déterminer le génotype. La technique de référence pour le génotypage HCV est néanmoins basée sur une amplification suivie du séquençage et de l'analyse phylogénétique de régions codantes. La région NS5B a l'intérêt d'être représentative du génome complet. En effet, la topologie des arbres réalisés avec des séquences de génomes complets ou de la région NS5B sont identiques [227]. Cependant, compte tenu des contraintes techniques et du coût d'une telle approche, des techniques alternatives ont été développées. Les différentes méthodes utilisées pour déterminer le génotype viral sont : le typage sérologique (mise en évidence d'anticorps spécifiques d'un génotype dirigé contre certaines protéines virales) et le typage génomique (caractérisation du polymorphisme d'un fragment du génome viral par une approche moléculaire).

Les tests de typage sérologique permettent de différencier les 6 génotypes mais ne permettent pas de discriminer les sous-types. C'est un test ELISA basé sur la détection d'anticorps dirigés contre la protéine NS4A et/ou core du HCV. Il est notamment utilisé pour déterminer le génotype de patients qui ne sont plus virémiques.

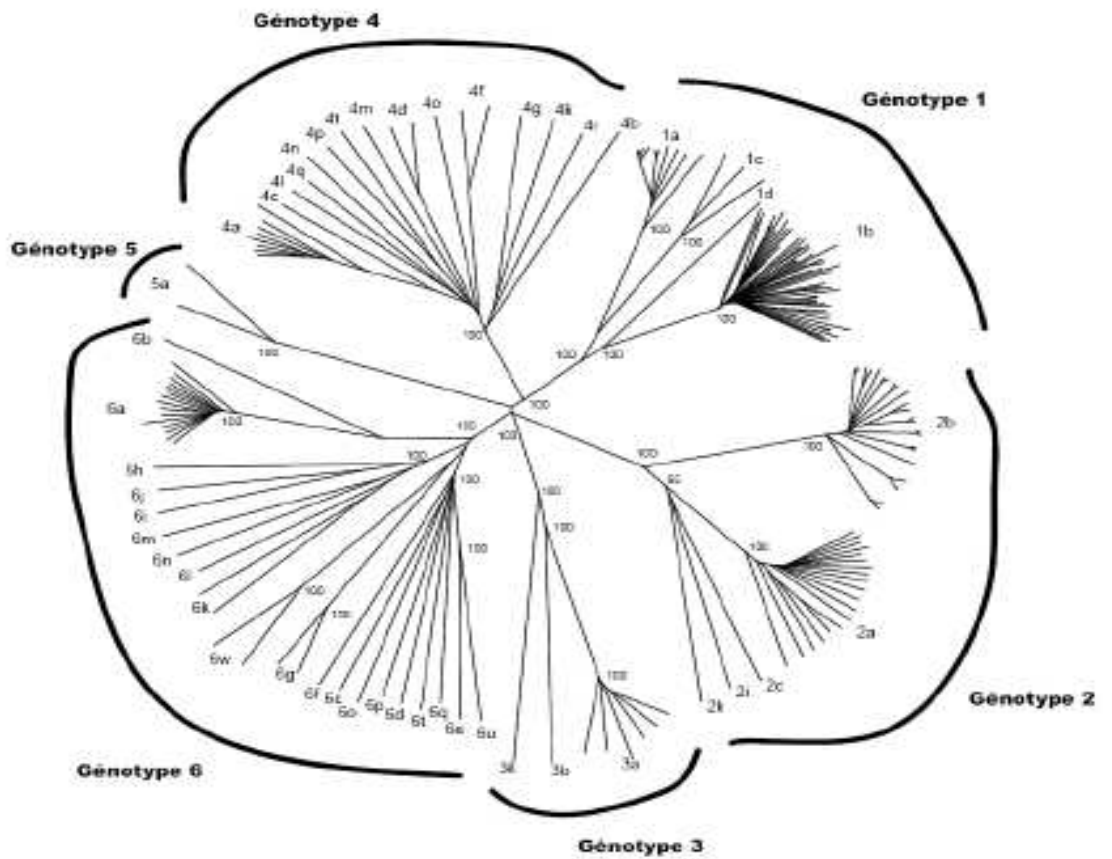


Figure 8 : Arbre phylogénétique des souches virales HCV construit à partir de génomes complets du HCV disponibles en 2010. [224]

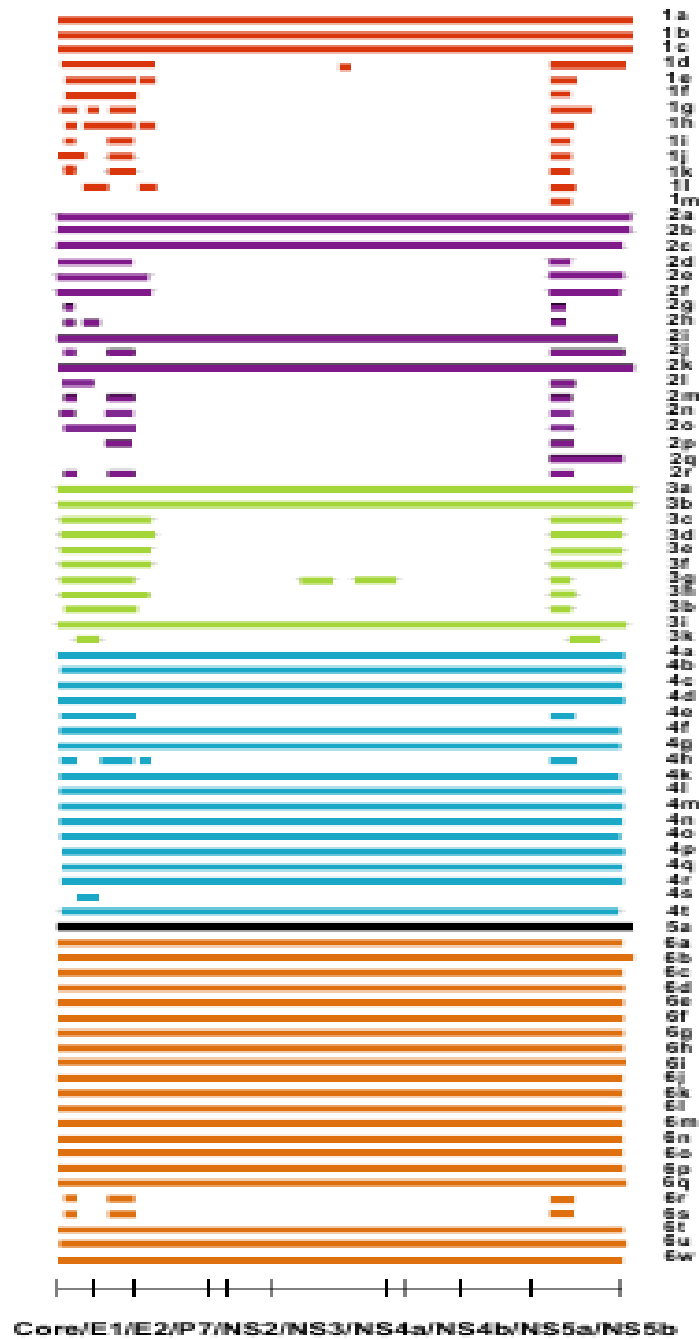


Figure 9 : Liste des génotypes et sous-types confirmés ou provisoires, et région(s) séquencée(s). [226].

Le typage génomique est la méthode la plus courante pour déterminer le génotype. Les techniques utilisées ne sont pas toutes équivalentes, certaines notamment sont plus discriminantes que d'autres pour déterminer les sous-types (**Tableau IV**). Les plus utilisées actuellement sont :

- La **technique d'hybridation inverse ou LiPA** (line Probe Assay) qui s'appuie sur l'analyse du polymorphisme de la région 5'NC dans la première version et sur l'analyse des régions 5'NC et core dans la version 2 [228].

- Le **séquençage direct suivi d'une analyse phylogénétique** : plusieurs régions du génome viral ont été étudiées en vue de caractériser les souches du HCV. Les séquences obtenues sont comparées à des séquences de référence répertoriées dans des banques de données telles que Los Alamos HCV, euHCV database [229] ou GenBank. La construction d'arbres phylogénétiques incluant les séquences de référence permet de déterminer le génotype voire même le sous-type, selon les régions amplifiées. La région 5'NC est extrêmement conservée et ne permet pas de discriminer tous les sous-types. L'analyse d'un fragment de la région NS5B semble être la meilleure approche pour déterminer à la fois le génotype et le sous-type de façon pertinente [230 ; 231]. Il existe aussi une technique de séquençage semi-automatisé basée sur l'amplification et le séquençage de 222 bp de la région 5'NC. La séquence obtenue est ensuite automatiquement comparée à des séquences de références. Plus récemment, une méthode de séquençage d'un fragment de la région core avec interprétation automatique du génotype et du sous-type a été développée permettant la détermination du sous-type dans 96% des cas [232].

- Les **techniques de PCR en temps réel** utilisant des sondes spécifiques de génotype ou de sous-type ciblant soit la région 5'NC soit la région NS5B [233 ; 234]. L'analyse est limitée aux génotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3, 4,5 et 6.

- Les **techniques sur puces à ADN** basées sur l'analyse la région 5'NC [235 ; 236]. Elles permettent de discriminer les sous-types 1a, 1b et d'identifier les différents génotypes.

Tableau IV : Comparaison des performances des méthodes de génotypage. [228].

Test	Région HCV	Identification Génotypes	Identification Sous-types
LiPA	5'NC (v1)	1-6 (problème d'identification des 6)	Peu discriminant (notamment pour 1, 2, 4 et 6)
	5'NC+core (v2)	1-6 (meilleure discrimination des 6)	Discrimine 1a/1b (peu discriminant pour 2 et 4)
Séquençage	NS5B ou core/E1	1-6	Bonne discrimination des sous-types
	5'NC	1-6 (problème d'identification des 6)	Peu discriminant (notamment pour 1, 2, 4 et 6)
PCR temps réel	5'NC et/ou NS5B	1-6	Peu discriminant (1a, 1b, 2a, 2b, 2c uniquement)
Puce ADN	5'NC	1-6	Peu discriminant (1a, 1b discriminés)

B. Variabilité intra-individus : les quasi-espèces

Le HCV, comme de nombreux virus à ARN, circule chez l'hôte sous forme d'une quasi-espèce virale, c'est-à-dire d'un mélange complexe et en équilibre instable de variants génétiquement distincts mais apparentés [237]. En effet, la présence simultanée de variants viraux permet la sélection rapide et continue des variants les mieux adaptés à l'environnement dans lequel le virus se réplique. La capacité d'adaptation des quasi-espèces virales aux modifications de l'environnement joue un rôle important dans la physiopathologie de l'infection, aussi bien dans les mécanismes de persistance virale que dans la

résistance aux traitements antiviraux ou la récurrence de l'infection après transplantation hépatique.

A un instant donné de l'infection, la quasi-espèce virale d'un patient infecté est en équilibre. Cependant, les quasi-espèces évoluent en permanence pour s'adapter à l'environnement au sein duquel le virus se réplique et ce, sous l'influence de pressions sélectives telles que la réponse immunitaire, les protéines cellulaires de l'hôte ou le traitement anti-viral. L'évolution virale se fait en 2 étapes :

- La première est l'introduction continue de mutations dans le génome viral due au manque d'activité correctrice de la RdRp induisant des erreurs répliquatives.

- La seconde étape est la sélection au cours de laquelle les génomes mutés sont sélectionnés par pression de sélection naturelle ou imposée.

L'accumulation des mutations au cours de la réplication est répartie sur toute la longueur du génome. Certaines régions du génome subissent de plus fortes pressions de sélection. C'est le cas de la région HVR-1 de la glycoprotéine E2, cible des Ac anti-HCV. La forte pression de sélection immunitaire sur cette région est responsable de sa variabilité au cours de l'infection chronique et sous traitement antiviral [238]. Cependant, son rôle dans l'attachement aux récepteurs cellulaires d'entrée impose également la conservation de la conformation tridimensionnelle et de certains résidus basiques [239].

C. Les virus recombinants

La recombinaison génétique constitue un phénomène rarement observé pour le HCV. La mise en évidence de génomes recombinants du HCV est assez difficile car il nécessite le séquençage de 2 régions différentes. Or les méthodes de génotypage sont basées sur l'analyse d'une seule région du génome HCV. Un génome recombinant est confirmé grâce au séquençage du génome complet et à des analyses clonales qui permettent d'éliminer la présence éventuelle d'une infection mixte. Différents travaux ont montré l'existence de souches recombinantes. Le premier virus recombinant décrit a été une souche 2k/1b découverte en Russie [240]. Les autres virus recombinants caractérisés ont été une souche 2i/6p au Vietnam [241], une souche 2b/1b aux Philippines [242], une souche 2/5 chez un patient de la région Midi-Pyrénées et dernièrement une souche 2b/6w [243]. Chez des chimpanzés inoculés simultanément avec des sous-types 1a, 1b, 2a, et 3a, des recombinaisons entre les différents génomes ont été observées après analyse clonale [244]. Des infections mixtes étant possibles chez l'homme, des phénomènes de recombinaison peuvent donc être envisagés. La souche 2k/1b semble avoir diffusé en Europe chez les patients toxicomanes [245], en Russie et en Ouzbékistan [246]. La sensibilité de cette souche à un traitement par interféron α pégylé et ribavirine a été étudiée chez des souris humanisées avec des hépatocytes humains et infectées par une souche 2k/1b. Cette souche présentait une bonne sensibilité au traitement [247]. C'est actuellement la seule étude ayant évalué la sensibilité d'un virus recombinant HCV à un traitement par interféron.

Les recombinants décrits sont le plus souvent intergénotypiques cependant quelques virus intragénotypiques ont été identifiés : un 1a/1b chez un patient péruvien [248] et un 1a/1c en analysant 89 génomes complets

disponibles dans la banque de données Genbank [249]. Plus récemment, un virus mosaïque 1a/1c (AY651061) a été décrit [250]. Ce virus a une organisation génomique complexe avec 5 points de cassure potentiels de la région core à NS3. Des « échanges » de morceaux de génome entre virus sont donc possibles.

Une localisation préférentielle des points de recombinaison au niveau NS2-NS3 semble exister *in vivo* et *in vitro* [251 ; 252 ; 253]. Des chimères HCV construites avec un point de cassure à la jonction p7-NS2 ne produisaient pas de particules infectieuses dans le surnageant de culture cellulaire, malgré la réplication du génome [253]. Le point de recombinaison des souches 2i/6p, 2b/1b, 2/5 et 2b/6w est localisé à la jonction de NS2 et NS3. Le point de recombinaison de la souche 2k/1b est situé au niveau de NS2. Pour les recombinants intragénotypiques, le point de cassure semble préférentiellement localisé au niveau des gènes E1-E2. Deux mécanismes de recombinaison ont été décrits pour les virus à ARN :

(i) un mécanisme de choix de copie correspondant à un changement de matrice lors de la réplication, dépendant de la processivité de l'enzyme

et

(ii) un mécanisme de recombinaison non répliatif qui implique la ligation simple de 2 fragments d'ARN. Pour le premier mécanisme, plusieurs facteurs peuvent expliquer l'arrêt et le décrochage de la polymérase lors de l'élongation : un défaut de continuité de la matrice, la présence de séquences spécifiques ou de motifs structuraux, une erreur d'incorporation d'un nucléotide ou une interaction du génome avec une protéine qui ne participe pas à la réplication [254].

D. Implications cliniques et épidémiologiques de la variabilité génétique

1. Au niveau des génotypes et des sous-types

a) Distribution géographique

Les génotypes et sous-types ont une distribution géographique mondiale variable (**Figure 10**) [255]. Les génotypes 1a, 1b, 2 et 3 sont répartis dans le monde entier.

Les études épidémiologiques et d'évolution moléculaire ont montré que la dissémination des génotypes et sous-types coïncidait avec des pratiques défailtantes en matière d'administration parentérale [256]. La dissémination dans le monde, au 20ème siècle, a débuté avec l'administration de produits sanguins infectés, l'injection intraveineuse de drogues et la pratique de gestes invasifs contaminants [257]. Au début des années 90, les génotypes 1, 2 et 3 étaient les plus représentés chez les donneurs de sang et les patients infectés en Europe. En France, les génotypes 1b et 2 sont retrouvés plus fréquemment chez des patients transfusés et ont plus de 50 ans alors que les génotypes 1a ou 3a sont généralement retrouvés chez des patients qui ont une histoire de toxicomanie intraveineuse et ont moins de 50 ans [258]. Le génotype HCV majoritaire est le 1, puis le génotype 3a, puis le génotype 2. Parmi les patients infectés par un génotype 1, 26-30% sont infectés par un sous-type 1b et 19-33% par un sous-type 1a [259]. A eux deux, ils représentent près de 60% des infections en Europe de l'Ouest et infectent la majorité des patients atteints d'infection HCV aux Etats-Unis. En France, la répartition des génotypes peut varier d'une région à l'autre. La région Auvergne concentre un nombre

important de patients infectés par un génotype 5 [260]. Les génotypes 2 ou 4 semblent plus fréquemment retrouvés dans les régions du sud ou la région parisienne, régions sujettes à une plus large immigration. Le génotype 6 est très peu représenté.



Figure 10 : Distribution géographique mondiale des souches de HCV en 2010. La taille des génotypes est représentative de leur proportion respective.

L'analyse des relations phylogénétiques permet de comprendre l'émergence et la diversification des différents génotypes au fil des siècles. Les différents génotypes auraient émergés il y a 500 à 2 000 ans [261]. La divergence des génotypes en sous-types remonterait à 300 ans. Les virus de génotype 1, 2 et 4 sont endémiques en Afrique et les virus de génotype 3 et 6 en Asie [262]. Le HCV de génotype 5 est dominant en Afrique du Sud, qui pourrait être la région endémique [263]. Les souches dites « endémiques » reflètent une transmission à bas bruit mais sur le long terme et sont supposées être la source des souches épidémiques.

Plus précisément, le génotype 2 du HCV est endémique dans les pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale (Guinée-Bissau, Bénin, Burkina Faso, Ghana) et présente une diversité extrêmement importante [264]. Il a également été retrouvé en Martinique avec une diversité importante suggérant une introduction assez ancienne [265]. Les génotypes 2a et 2b sont assez communs en Amérique du Nord, au Japon et en Europe tandis que le sous-type 2c est très présent en Italie [266]. Le génotype 4 du HCV émerge depuis une dizaine d'années dans les pays européens principalement par toxicomanie avec une prédominance des sous-types 4a et 4d [267]. En Espagne les sous-types 4c et 4d sont prédominants [268], et en Italie le sous-type 4d est majoritaire. Dans ce pays, la prévalence du génotype 4 serait plus importante en Sicile. Ce génotype est endémique en Afrique Centrale, et plus particulièrement au Cameroun [269]. Il existe une grande diversité des virus de génotypes 4, circulant simultanément dans des régions bien définies. Le génotype 4 du HCV a également une forte prévalence au Moyen-Orient, en particulier en Egypte [270] où le sous-type prédominant est 4a.

b) Réponse au traitement anti-HCV

L'une des conséquences majeures de la diversité génétique du HCV est une réponse au traitement variable en fonction du génotype [271]. Les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 répondent à une bithérapie interféron α pégylé et ribavirine dans environ 80% des cas. En revanche, ceux infectés par un génotype 1 répondent dans seulement 40-50 % des cas. Les études concernant le taux de réponse virale soutenue (RVS) des patients infectés par un virus de génotype 4 montrent des résultats assez contradictoires : les premières études ont observé un taux de réponse d'environ 40% assez proche de celui des génotypes 1 [272], alors que d'autres études ont montré un taux de réponse plus élevé 50-79% [273 ; 274]. Le génotype 4 du HCV aurait donc une sensibilité au traitement intermédiaire entre les virus de génotype 1 et ceux de génotype 2/3. Les patients infectés par génotype 3 répondraient moins bien au traitement que les patients infectés par un génotype 2 (79% versus 83%) [275]. Les patients infectés par un génotype 5, sur la base d'études rétrospectives, répondent dans 56% à 83% [276]. Enfin, les études récentes réalisées sur le génotype 6 montrent une sensibilité du virus au traitement antiviral chez 50 à 80% des patients [277 ; 278], similaire à celle des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3. A ce jour, il n'existe pas de données sur l'impact du sous-type du HCV sur la réponse virale au traitement. Ceci s'explique par le fait que les méthodes de détermination du génotype les plus utilisées sont basées sur l'analyse de la région 5'NC, ne permettant pas de discriminer de façon efficace les sous-types.

Une étude récente a montré que le taux de réponse au traitement pouvait être le reflet de l'évolution du virus pour s'adapter au système immunitaire [279]. L'étude phylogénétique réalisée avec tous les génomes complets disponibles (n=345) a abouti à la construction d'un arbre qui montre l'âge relatif des génotypes. La réponse au traitement observée dans des essais cliniques prospectifs a été reliée à cet arbre et a montré une corrélation entre le taux de réponse au traitement et l'âge des génotypes respectifs (**Figure 11**). Le génotype 2 du HCV serait le génotype le plus ancien, les génotypes 1 et 4 du HCV seraient les génotypes les plus jeunes et les génotypes 3, 5 et 6 du HCV seraient intermédiaires. Cette étude a également montré que les protéines E2 et NS5A pourraient être des déterminants clés de la réponse virale génotype spécifique. La divergence des génotypes du HCV aurait été fortement orientée d'une part par la pression de sélection du système immunitaire et d'autre part par l'acquisition de facteurs viraux, capables d'inhiber la réponse immunitaire et jouant un rôle dans la capacité à répondre à un traitement par interféron.

Le génotype du HCV reste à ce jour le principal facteur prédictif de réponse mais des facteurs de l'hôte pourraient avoir la même importance, comme le montre les données récentes sur l'IL-28 pour les virus de génotype 1 [280 ; 281 ; 282].

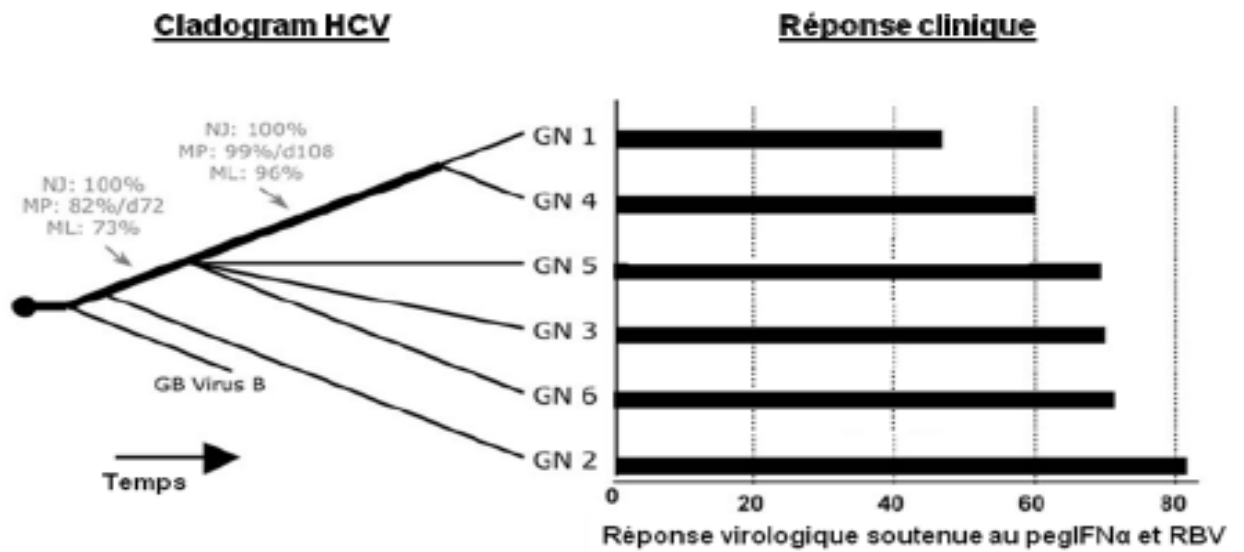


Figure 11 : Evolution des génotypes HCV et leur corrélation avec la réponse au traitement observée dans des études cliniques [279].

2. Au niveau des quasi-espèces

La complexité des quasi-espèces peut avoir des conséquences sur l'histoire naturelle de l'infection HCV et sur la réponse au traitement antiviral.

Le renouvellement dynamique de variants capables d'échapper au système immunitaire est probablement un mécanisme important de la persistance virale. Lors d'une infection HCV aiguë, les patients infectés par une quasi-espèce virale qui évolue peu en terme de diversité génétique, élimineront généralement le virus. A l'inverse, les patients qui ont une quasi-espèce évoluant rapidement développeront plus facilement une infection chronique [283]. Ceci pourrait s'expliquer par la pression de sélection du système immunitaire de l'hôte qui influence le niveau de diversité des quasi-espèces dans le but d'éliminer le virus.

Différentes études ont cherché à corréler la complexité des quasi-espèces avec le degré de lésions hépatiques [284]. Les observations rapportées sont assez contradictoires, cependant, une étude récente suggère que l'homogénéité des quasi-espèces serait associée à une évolution péjorative de l'histologie hépatique chez des patients immunocompétents infectés par des virus de génotype 1 [285]. Une étude réalisée chez des patients TR avait montré précédemment que la diversification des quasi-espèces de la région HVR1 entre la transplantation et la ponction biopsie hépatique (PBH) post-transplantation était un facteur indépendamment associé à la régression de la fibrose [286].

Le traitement antiviral de référence du HCV comprend de l'interféron et de la ribavirine. L'interféron exerce une pression de sélection sur les quasi-espèces du HCV et l'hétérogénéité génétique du HCV jouerait un rôle dans la réponse au traitement. En effet, les quasi-espèces pourraient être un des facteurs prédictifs de la RVS [287]. Dans cette étude, réalisée chez des patients infectés par un virus de génotype 1, les facteurs prédictifs de la réponse au traitement sont un âge < 40 ans, une charge virale < 600 000 UI/mL et une faible variabilité de la quasi-espèce virale avant traitement (objectivée < 5 bandes par technique SSCP). La variabilité de certaines régions du génome a été impliquée dans des mécanismes de résistance à l'interféron. C'est le cas par exemple des régions ISDR (interferon sensitivity determining region) et PKRBD (PKR binding domain) dans le domaine NS5A [288].

L'impact de la variabilité du HCV sur la génération d'anticorps spécifiques anti-HCV et sur le contrôle de la virémie est important. Ceci doit être pris en compte dans la conception de vaccins prophylactiques ou thérapeutiques. La

région HVR1 a une variabilité épitopique due à la sélection de virus mutants par la réponse immunitaire humorale. Cette sélection a lieu rapidement après la primo-infection [283]. Ces virus « mutés » peuvent induire une faible expression des peptides de CMH, ou une faible fixation des épitopes aux CMH de classe I et induire une faible réponse des lymphocytes T cytotoxiques [289]. La réponse immunitaire est ainsi en partie neutralisée.

VI. Symptômes cliniques [290]

A. Hépatites virales aiguës

1. Phase d'incubation

L'incubation est de 15 à 90 jours pour les hépatites C.

2. Forme ictérique commune

C'est une forme rare puisque présente dans 10 à 50 % des cas en fonction des virus (A, B, C, delta, E, G...). L'ictère est précédé, souvent mais pas constamment, d'une période anormale « pré-ictérique » de 4 à 10 jours. Les manifestations les plus fréquentes sont pseudo-grippales, associant fièvre ou fébricule, frissons, céphalées, asthénie, anorexie, myalgies, et douleurs articulaires. Dans la moitié des cas, le sujet se plaint de troubles digestifs, souvent modérés : douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit, de vomissements et de diarrhées. Chez un petit nombre de malades, il se développe une éruption cutanée de type varié, érythème maculopapuleux ou urticaire. À l'examen, le foie peut être sensible à la palpation. Les examens de laboratoire révèlent déjà une série d'anomalies qui seront décrites plus loin.

L'ictère s'installe progressivement et va atteindre son maximum en 4 à 8 jours. Son intensité est variable d'un malade à l'autre. Les urines sont peu abondantes et foncées. Les selles sont normales ou décolorées. Le prurit est inconstant. Les signes fonctionnels et généraux de la période pré-ictérique persistent pendant 1 ou 2 semaines, puis s'atténuent progressivement. Le foie est de volume normal ou, chez environ la moitié des malades, légèrement augmenté ; il est souvent sensible à la palpation. La rate peut être palpable. Quelques angiomes stellaires sont rarement observés.

L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. L'appétit revient petit à petit et le patient retrouve son poids de base. L'asthénie disparaît peu à peu, généralement avec l'ictère ; cependant, il n'est pas rare de voir les sujets se plaindre d'une asthénie pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois après la disparition de l'ictère. La présence d'un ictère témoignant d'une réponse immunologique efficace, notamment lymphocytaire cytotoxique, contre les antigènes viraux exprimés à la surface des hépatocytes, est prédictive d'un arrêt spontané de la multiplication virale. Ainsi, 85 % des hépatites aiguës C ictériques (par comparaison à moins de 30 % des anictériques) sont spontanément résolutive.

Il est assez fréquent que les médecins attribuent à une hépatite une certaine intolérance à différents aliments, notamment aux graisses : en réalité, aucune relation entre une hépatite virale et de tels troubles n'est scientifiquement prouvée.

3. Formes anictériques

Ce sont les formes les plus fréquentes. Les symptômes cliniques, en particulier l'asthénie et les arthralgies, sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère. Les anomalies biochimiques, en particulier l'augmentation des transaminases, sont identiques, à l'exception évidemment de l'hyperbilirubinémie.

Il existe des formes encore plus frustes, voire asymptomatiques, sans aucune manifestation clinique, ni désordre biochimique détecté, ne se traduisant que par l'apparition des marqueurs d'infection dans le sérum. Ces formes frustes ou même asymptomatiques sont majoritaires.

4. Formes cholestatiques

Au cours de toute hépatite virale ictérogène, il existe évidemment un certain degré de cholestase. On réserve le nom d'hépatite virale cholestatique aux cas où la cholestase est intense, avec ictère foncé, prurit, élévation importante des phosphatases alcalines. Une hépatite cholestatique peut survenir secondairement à une forme commune. La cholestase prédomine et la cytolyse peut même avoir disparu posant alors d'éventuels problèmes diagnostiques avec les cholestases extrahépatiques. L'évolution de ces formes est généralement lente en 3 à 4 mois, mais la guérison est habituellement complète.

5. Formes prolongées et formes à rechute

Dans certains cas, l'évolution peut se prolonger au-delà de la 6e semaine et durer 3 à 4 mois, parfois jusqu'à 12 mois, pour finalement évoluer vers une guérison complète. Ces formes prolongées, généralement avec un ictère discret, sont particulièrement fréquentes chez les sujets atteints d'hémopathie maligne ou d'insuffisance rénale et chez les malades traités par hémodialyse ou par immunosuppresseurs ; le risque d'évolution vers une hépatite chronique est alors élevé.

Dans d'autres cas, après une guérison complète ou presque complète, survient une rechute au cours de laquelle les signes cliniques et les anomalies biochimiques réapparaissent ; rarement, une troisième ou exceptionnellement une quatrième rechute peuvent survenir. Ces formes à rechute peuvent évoluer vers une guérison complète. Les formes biphasiques sont observées dans 5 à 10 % des hépatites C.

6. Formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes

Le VHC à lui seul semble peu ou pas impliqué dans les hépatites fulminantes.

B. Hépatites virales chroniques

La distinction classique entre forme « persistante » pauci-symptomatique ou silencieuse et forme « active », plus parlante cliniquement, n'a plus lieu d'être. Il n'y a en effet aucun parallélisme clinico-histologique. Le signe principal est l'asthénie, inconstante et habituellement fluctuante. Le plus souvent, la maladie est tout à fait latente et n'apparaît qu'à l'occasion de la découverte d'une discrète anomalie des tests hépatiques lors d'un examen systématique ou de la découverte des anti-VHC lors d'un don du sang.

L'examen clinique ne révèle généralement que peu d'anomalies, en l'absence de cirrhose. Le foie peut être modérément augmenté de volume et sensible à la palpation. Il n'y a ni ictère, ni angiome stellaire, ni splénomégalie.

Les tests d'exploration fonctionnelle hépatique sont généralement normaux sauf, souvent, une élévation variable des transaminases, habituellement inférieure à 200 UI, et parfois une augmentation discrète des Ig (surtout IgG). Le diagnostic de certitude repose sur la ponction-biopsie hépatique et les marqueurs viraux.

Les cryoglobulinémies mixtes (avec leurs manifestations cutanées, articulaires, neurologiques ou rénales à type de glomérulopathies) sont fréquemment (85 %) associées aux infections par le VHC.

VII. Diagnostic

A. DIAGNOSTIC NON SPECIFIQUE

1. Circonstances épidémiologique

L'hépatite chronique C, est une maladie silencieuse, de découverte encore trop souvent fortuite d'où la nécessité de définir une stratégie de dépistage permettant l'individualisation de groupe à risque et d'adopter une démarche rigoureuse devant toute sérologie positive de l'hépatite C. Le dépistage doit être limité aux groupes à risques ;

- Age ;
- Voyage en zone endémique ;
- Hépatite dans l'entourage ;
- contact sexuel non protégé ;
- Polytransfusés ;
- Les hémodialysés ;
- Les hémophiles ;
- Les enfants nés d'une mère atteinte d'hépatite C ;
- Coutumes sans précaution d'asepsie, piercing, tatouage ;
- Toxicomanie intraveineuse ;
- Les donneurs d'organes ou de tissu
- Découverte fortuite l'or d'un bilan de santé: (élévation des transaminases, Don de sang...)[291]

2. Bilan hépatique : Mise en évidence d': [292 ; 293]

a) une cytolysse hépatique

L'élévation, souvent modérée, du taux des transaminases Alanine Aminotransférase (ALAT) et des transaminases Aspartate Aminotransférase (ASAT), avec ALAT > ASAT.

b) Choléstase hépatique

La Gamma-Glutamyl transférase (GGT) et la Phosphatase alcaline (PAL) sont modérément élevées. La bilirubine totale est normale ou augmentée.

3. Bilan de l'hémostase

Le taux de prothrombine (TP) et les facteurs de coagulation vitamines K dépendants sont abaissés, ce qui entraîne des troubles de coagulation.

4. Hémogramme:

- Hyperleucocytose ou leuconéutropénie.
- Thrombopénie.
- Anémie hémolytique.

B. Diagnostic spécifique (au laboratoire)

Le diagnostic des infections par le VHC repose, comme celui de toute infection virale, sur deux types de tests : les tests indirects, qui mettent en évidence les anticorps dirigés spécifiquement contre le virus, tests sérologiques, et les tests directs, qui mettent en évidence des constituants de la particule virale principalement des tests de biologie moléculaire permettant l'étude de l'ARN du VHC [294].

1. Diagnostic indirect

Les antigènes viraux obtenus par le clonage du génome du VHC sont utilisés dans les tests sérologiques permettant la détection spécifique d'anticorps anti-VHC [295]. Deux types de tests sont actuellement utilisés pour le diagnostic de l'infection par le VHC : les tests de dépistage, utilisés en première intention, et les tests de validation, dans certaines situations.

a) 1.1 Test sérologiques de détection des anticorps anti-VHC (tests de dépistage)

Il s'agit habituellement de tests ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Les protéines recombinantes ou les peptides de synthèse viraux sont fixés soit sur des microplaques, soit sur des billes de polystyrène. Les anticorps sont mis en évidence par immunocapture suivie d'une révélation enzymatique colorimétrique ou chimioluminescente.

Aujourd'hui, les tests sérologiques de dépistage commercialisés en France sont des tests de troisième génération [296]. Ils incluent des protéines recombinantes et/ou des peptides synthétiques, codés à la fois par les régions structurales, capsidique et, pour certains tests, enveloppe, et les régions non structurales (NS3, NS4 et NS5). Plusieurs tests sont aujourd'hui disponibles sur le marché. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont très satisfaisantes, quoique variables d'un test à l'autre [297].

La spécificité des tests ELISA de troisième génération est de l'ordre de 99% [297]. A la différence des tests de première et de deuxième génération qui ne sont plus commercialisés en France, la sensibilité des tests de troisième

génération semble satisfaisante chez les hémodialysés ou les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en l'absence d'immunodépression [298]. En revanche, les anticorps peuvent être indétectables malgré l'existence d'une réplication virale chez les malades ayant une immunodépression profonde, ou au cours d'une hépatite aiguë C [299 ; 300].

Toute sérologie trouvée positive ou douteuse oblige réglementairement à réaliser un deuxième test (ELISA ou immunoblot et non une recherche d'ARN viral) sur un 2e prélèvement (Nomenclature du J.O. du 12/08/1997).

b) Test de validation

Ils utilisent une technique d'immunoblotting. Les antigènes viraux, souvent identiques ou voisins des antigènes utilisés dans le test ELISA, sont immobilisés sur des bandelettes de nitrocellulose [301]. La réaction est révélée par immunoenzymologie. Ces tests permettent d'identifier la spécificité des anticorps anti-VHC contenus dans un échantillon. Ils ont l'avantage d'avoir une meilleure spécificité que les tests ELISA.

En pratique, pour le diagnostic au laboratoire, les tests qui sont utilisés pour le dépistage de l'infection, sont des tests ELISA. Ce n'est qu'en cas de positivité ou de résultats douteux de ces tests dans le cadre de suspicion d'une hépatite récente que le test de validation peut être utilisé. Il permet alors de confirmer le diagnostic lorsque le profil « sérologique » se complète progressivement au cours du temps comme c'est le cas après une primo-infection d'où l'importance du 2e prélèvement à 15 jours d'intervalle. Il peut permettre également d'évoquer un résultat faussement positif du test de dépistage lorsqu'il est négatif ou indéterminé (bande NS5 isolée) [302].

2. Diagnostic direct

a) Détection et quantification de l'antigène de capsid du VHC

Récemment, un test capable de détecter les antigènes de capsid du VHC a été mis au point. Dans sa forme actuelle, il s'agit d'un test ELISA quantitatif comportant une étape préliminaire de dissociation des complexes antigène-anticorps (Total HCV core Ag assay, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey). Ce test, évalué sur des séroconversions, réduit considérablement la fenêtre sérologique, de 3 mois à 1 mois [303 ; 304 ; 305]. Il s'agit d'un test ELISA, simple, rapide avec un résultat en 5 h, automatisable, peu coûteux et qui pourrait donc être utilisé dans le dépistage de masse.

Il permet une quantification de l'antigénémie du VHC qui est, d'après de récents travaux, très bien corrélée à la charge virale VHC, quelque soit le génotype. Ce test permet, au même titre que la recherche ou la quantification de l'ARN du VHC, de suivre l'évolution de la réponse thérapeutique sous bithérapie [306]. La détection-quantification de l'antigène de capsid du VHC est cependant moins sensible que les tests moléculaires pour la mise en évidence d'une réplication virale. En effet, son seuil de détection se situe à un niveau équivalent à une charge virale de l'ordre de 8 à 10 000 UI/ml [306 ; 307]. Ainsi, ce test, s'il était utilisé en dépistage en complément de la sérologie classique, pourrait, en cas de positivité, confirmer une infection. En revanche, en cas de négativité, il faudrait réaliser une recherche qualitative, plus sensible de l'ARN viral pour infirmer réellement l'infection.

Certaines situations vont pouvoir bénéficier probablement de ce nouveau test :

— Les infections aiguës se traduisent par une virémie mais l'apparition d'anticorps est souvent retardée (fenêtre sérologique). La détection de l'ARN viral est, dans ces cas, un moyen de faire le diagnostic direct d'une infection active. La mise en évidence d'une antigénémie VHC pourrait être une alternative moins coûteuse.

— Chez les malades qui ont une sérologie (Ac) anti-VHC positive, la recherche d'antigène viral permettrait rapidement, avant la PCR, d'affirmer qu'il existe une infection active si le test est positif.

— Dans le suivi des thérapeutiques des hépatites aiguës ou chroniques C, ce test est très bien corrélé à l'évolution de la charge virale et sa valeur prédictive négative est comparable à celle de la charge virale.

b) Techniques de détection qualitative de l'ARN du VHC

L'ARN du VHC est présent en quantité trop faible pour être détecté par les méthodes d'hybridation classique. Les tests de détection qualitative de l'ARN du VHC, qui ne permettent pas de mesurer la charge virale, sont toujours utilisés car ils sont en général plus sensibles que les tests quantitatifs (environ 10 fois), c'est-à-dire capables de détecter des quantités plus faibles d'ARN viral dans le sérum ou le plasma des malades (seuil à 50 UI/mL). Ces tests sont fondés sur le principe de l'amplification de la cible, c'est-à-dire la synthèse au cours d'une réaction enzymatique cyclique d'un grand nombre de copies du génome viral extrait du sérum initial. Différentes méthodes peuvent être utilisées :

- La polymerase chain reaction (PCR) qui permet de fabriquer des copies ADN double brin : longtemps fondée sur des techniques mises au point dans chaque laboratoire, la PCR de l'ARN du VHC existe aujourd'hui sous un format industriel standardisé et automatisé.

- Le TMA (« transcription-mediated amplification ») ou le NASBA (« nucleic acid sequence-based amplification ») qui permet de fabriquer des copies ARN simple brin antisens utilise une T7 ARN polymérase à température constante pour synthétiser des copies d'ARN simple-brin.

La technique la plus employée est la PCR, avec amplification de la région 5'non-codante. Il existe pour cela des trousse commerciales standardisées [308 ; 309]. Ces tests identifient tous les génotypes. Le seuil du test le plus sensible est de l'ordre de 100 copies de génome par mL (environ 50 UI/mL). Les avantages des techniques d'amplification de la cible sont une grande sensibilité et la standardisation des tests industriels [310]. Les inconvénients habituels de la PCR sont un certain manque de reproductibilité dans les virémies faibles et la possibilité de réactions faussement positives dues à des contaminations croisées, soit au moment de la préparation des échantillons, soit au moment de l'hybridation des produits amplifiés. Il existe aussi des faux négatifs qui imposent l'utilisation d'un contrôle interne pour chaque échantillon analysé. Les contrôles de qualité annuels favorisent la normalisation des procédures et des pratiques dans les laboratoires contribuant à minorer ces défauts.

c) **MÉTHODES DE QUANTIFICATION DE L'ARN VIRAL**

La quantification de l'ARN viral dans le sérum ou le plasma (mesure de la charge virale) reflète le niveau de la réplication virale dans le foie. Deux types de techniques sous forme de trousse standardisées et commercialisées, peuvent être utilisées : les techniques d'amplification de la cible par PCR et les techniques d'amplification du signal ou d'ADN branchés [311].

- La technique des ADN branchés, comporte une hybridation de l'ARN viral sur un support solide, suivie d'une amplification du signal visant à obtenir un grand nombre de signaux pour chaque molécule d'ARN fixée. Ces signaux deviennent alors détectables. Les avantages de cette méthode sont sa spécificité, sa très bonne reproductibilité et sa standardisation. Son inconvénient majeur est, en général, une moindre sensibilité. Dans le cas du VHC, la dernière version de ce test permet cependant une quantification équivalente des différents génotypes avec un seuil de détection convenable (600 UI/mL) [312].

- Les techniques de quantification, fondées sur l'amplification de la cible en compétition avec un acide nucléique présent en quantité connue, sont essentiellement la PCR quantitative [313]. Le seuil de ces tests est en général bas ; dans le cas du VHC, il est de 600 UI/mL. La limite de ces tests est le plus souvent le défaut de linéarité pour les valeurs élevées (valeur haute détectable 500 000 UI/mL).

Les résultats exprimés en nombre de copies d'ARN dans ces tests diffèrent entre eux (1 à 2 log) ; leurs seuils de détection et intervalles de quantification linéaire ne peuvent être comparés rendant nécessaire une standardisation universelle de ces tests [311]. La mise en place d'un standard universel par

l'OMS en 1999 permet de définir des unités internationales (UI/mL) retenues dans les nouvelles trousse évaluées en 1999 et dont les unités deviennent de ce fait plus comparables[314].

Néanmoins, il existe des variations pour certains échantillons (le standard universel étant basé sur une souche de génotype 1a) ; il est donc recommandé de réaliser le suivi des malades avec la même technique.

d) Les techniques de quantification basée sur la PCR en temps réel

L'arrivée prochaine de ces tests devrait permettre un accroissement de la sensibilité de détection (10 copies) ainsi qu'une extension de l'intervalle de quantification linéaire (jusqu'à 700 millions de copies versus 40 millions pour le DNA branché et 1,3 million pour la PCR quantitative). Ces tests sont basés sur la détection simultanée, en temps réel, des brins d'ADN amplifiés lors de la PCR [315 ; 316]. Ils utilisent dans la réaction de PCR des sondes fluorescentes utilisant le transfert de fluorescence (FRET) lors de la reconnaissance de la sonde sur chaque brin d'ADN amplifié. Le délai d'apparition du signal FRET au cours de l'amplification est dépendant de la quantité du virus dans le sérum analysé ; plus la virémie est élevée plus le délai est court. Cette approche permet ainsi de raccourcir le temps de l'analyse qui est de 2 à 4 heures contre 6 à 12 heures pour les tests classiques. Deux systèmes sont à ce jour proposés avec des applications récemment publiées pour la quantification de l'ARN du VHC : la PCR SYBR Green sur LighCycler et la PCR TaqMan sur ABI Prism 7700 [316]. Ces études montrent une sensibilité supérieure au test de PCR quantitative classique (10 à 100 fois) et une meilleure linéarité. Ils nécessitent encore des améliorations et surtout une standardisation en unités internationales.

e) Techniques de génotypage

La détermination du génotype peut reposer sur des techniques de biologie moléculaire (génotypage) à partir de l'analyse de régions génomiques suffisamment conservés (région 5' non codante ou région codant la capsid virale), par séquençage direct ou par hybridation inverse utilisant des sondes spécifiques de type ou de sous-type [317]. La région de référence pour le génotypage est la région NS5B dont l'analyse requiert un séquençage direct.

Le génotype du VHC peut être déterminé indirectement par la mise en évidence d'anticorps spécifiques des 6 types par un test ELISA compétitif, selon une technique de typage sérologique, improprement baptisée « sérotypage ».

L'incapacité de ce test à identifier les sous-types ne pose pas de problème pratique, car seule l'identification du type est utile à la prise en charge thérapeutique [318 ; 319]. Le test de typage sérologique est positif et interprétable chez environ 90 % des sujets ayant une hépatite chronique C et immunocompétents et la concordance avec les tests moléculaires de détermination du génotype est globalement de l'ordre de 95 %, meilleure pour le type 1 que pour les autres types. La sensibilité du test est moins bonne chez les malades immunodéprimés.

f) Indication de ces techniques

- La PCR présente encore des difficultés avec des risques de contamination dans les laboratoires inexpérimentés (faux résultats positifs), une fragilité de l'ARN ou la présence dans le sérum d'inhibiteurs de PCR (faux négatifs),

l'absence d'automatisation de toutes les étapes de la PCR qui sont des éléments dont il faut tenir compte dans l'interprétation de résultats.

Quelque soit la méthode utilisée, une détection d'ARN viral positive indique une réplication active du virus dans l'organisme. Cependant, une recherche d'ARN viral négative dans le sérum ne permet pas d'éliminer à coup sûr une réplication virale dans des sites d'accès difficile, comme le foie ou les cellules mononuclées du sang.

- Les indications de la quantification de l'ARN du VHC en pratique courante sont aujourd'hui la mesure de la charge virale dans le bilan pré-thérapeutique et le suivi thérapeutique. Il a, en effet, été montré que la réponse au traitement par bithérapie interféron-ribavirine était significativement liée à la charge virale VHC avant traitement [320]: les malades ayant une réponse soutenue à long terme sont ceux dont la charge virale est la plus faible. Cependant, avec les traitements actuels associant l'interféron pégylé à la ribavirine, la valeur prédictive de la charge virale est moins évidente. En revanche, la décroissance rapide de la charge virale, au cours de ces nouveaux traitements, a une meilleure valeur prédictive, et la quantification de l'ARN du VHC est utilisée dans le suivi des malades traités par interféron pégylé-ribavirine.

- Les méthodes de génotypage ou de typage sérologique sont aussi indispensables pour apprécier les chances de réponse au traitement. La réponse au traitement par l'interféron alpha et la ribavirine était significativement liée au génotype [320], certains d'entre-eux (génotypes 2 et 3) étant plus sensibles que

d'autres (génotype 1). Le génotypage avant traitement permet de proposer différents schémas thérapeutiques en fonction du génotype.

Tableau V: Les principales indications de la recherche d'ARN viral dans le sérum [318 ; 319]

1 — Sujet ayant des anticorps anti-VHC détectables en tests de dépistage et de validation, avec transaminases normales, comme examen préalable à une éventuelle biopsie hépatique.

2 — Sujet ayant des tests de dépistage douteux (proche du seuil ou discordance entre 2 tests).

3 — Diagnostic des hépatites aiguës et chroniques non A non B sans anticorps anti-VHC détectable surtout chez les malades immunodéprimés.

4 — Bilan pré thérapeutique et suivi des traitements par l'Interféron et la Ribavirine.

5 — Recherche de l'ARN viral chez des malades ayant des manifestations dysimmunitaires pouvant être liées à une infection par le VHC ou ayant d'autres causes d'élévation de l'ALAT (alcool etc..).

6 — Chez la femme enceinte trouvée anti-VHC positive lors d'un examen systématique, afin d'évaluer le risque de transmission à l'enfant (en théorie, nul s'il n'existe pas de répllication chez la mère).

C. Diagnostic des hépatites en pratique

1. Hépatite aiguë

Les hépatites aiguës sont le plus souvent asymptomatiques. Le diagnostic de l'infection par le VHC repose donc sur la constatation d'une élévation des transaminases, l'apparition d'anticorps anti-VHC et sur l'exclusion des autres causes d'hépatites virales (virus de l'hépatite A, de l'hépatite B, cytomégalovirus et Epstein Barr virus).

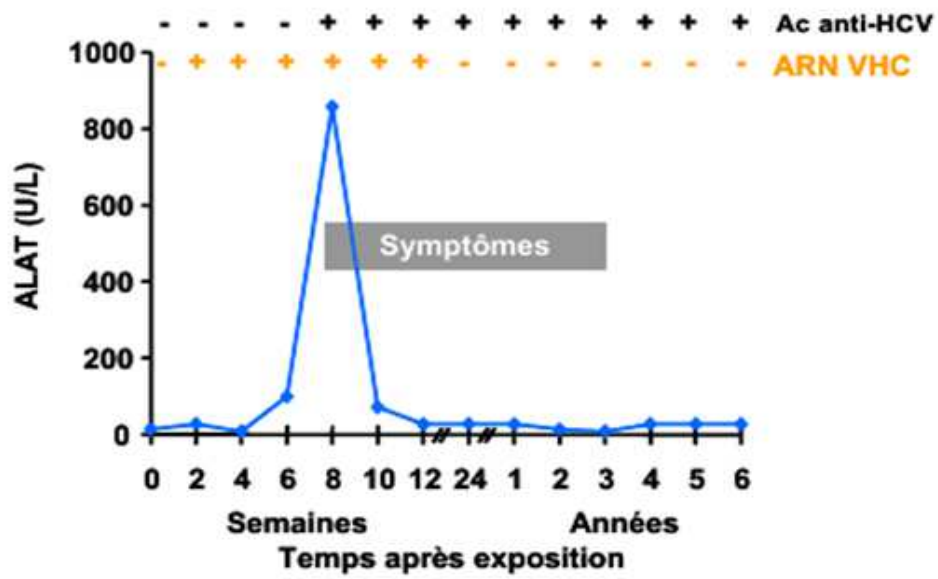
Après l'hépatite aiguë biologique avec le pic de l'activité de l'ALAT, les anticorps anti-VHC apparaissent de façon précoce. Le délai moyen de séroconversion observé chez les malades non immunodéprimés est environ de 2 à 3 semaines avec les tests dits de 3e génération, soit 2 à 3 mois après la contamination [321]. Les premiers anticorps qui se positivent, en test de validation, sont les anticorps dirigés contre les régions NS3 et/ou capsidique du virus. Chez les malades immunodéprimés, l'apparition d'anticorps est retardée et le test de validation est souvent indéterminé avec une seule réactivité anticorps détectable.

Dans ces cas, hépatite aiguë, malades immunodéprimés, test de validation indéterminé, seule la PCR ou la détection de l'antigène de capsidique du VHC permet un diagnostic précoce de l'hépatite C à environ 30 jours de la contamination. En cas de guérison de l'hépatite aiguë, la PCR se négative en général lorsque l'activité des aminotransférases se normalisent. Les tests sérologiques se modifient peu au cours de l'évolution de l'hépatite. En revanche, les anticorps tendent à disparaître en cas de guérison et ceux dirigés contre la capsidique, dépistés sur le test immunoblot, sont ceux qui persistent le plus longtemps.

2. Hépatite chronique

Au cours des hépatites chroniques, les anticorps anti-VHC sont détectables dans 90 à 100 % des cas avec les tests de dépistage. Des discordances peuvent être observées entre ces différents tests, lorsqu'il existe des anticorps dirigés contre une seule protéine virale en général capsidique ou NS3. Dans ces cas, un test analytique des anticorps par un immunoblot et surtout une PCR sont nécessaires pour confirmer le diagnostic. Même chez les malades non immunodéprimés, il a été décrit des cas rares d'infection chronique avec sérologie négative mais ARN du VHC détectable dans le sérum [322].

A/



B/

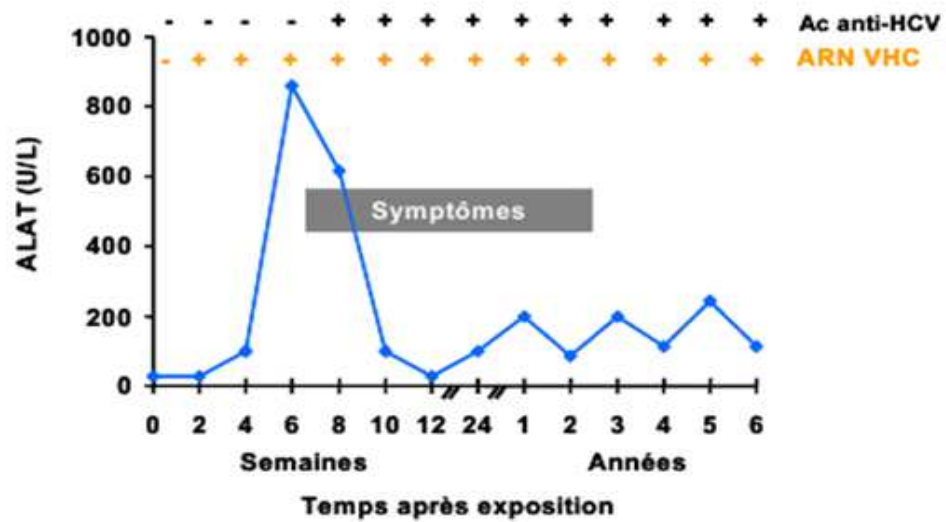


Figure 12 : Cinétique des marqueurs de l'infection HCV aiguë (A) et chronique (B) [321 ; 322]

3. Diagnostic de la transmission mère-enfant du VHC

Les enfants nés de mère infectée par le VHC restent porteurs d'anticorps spécifiques par transfert passif plusieurs mois après l'accouchement [323 ; 324]. Le diagnostic de transmission de l'infection de la mère à l'enfant repose sur la recherche de l'ARN viral chez ce dernier par PCR. Cette recherche n'est pas urgente, car son résultat ne débouchera sur aucune décision pratique. Sa date dépend donc essentiellement du niveau d'inquiétude et du besoin d'information des parents. En cas de transmission, l'ARN viral peut être présent dès les premiers jours après l'accouchement. Il peut également devenir détectable plus tard, après une période d'éclipse de durée variable. Son absence ne prouve donc pas l'absence de transmission du VHC. L'ARN peut enfin être détecté de façon transitoire et l'infection être secondairement éliminée par l'enfant. Le diagnostic d'infection chronique chez l'enfant repose sur la présence des anticorps anti-VHC au-delà d'un an après la naissance.

4. Diagnostic de la transmission après accident d'exposition au sang

En cas de transmission du VHC par blessure avec un objet contaminé, la réplication virale est détectable dès la première ou la deuxième semaine après l'accident [298]. Le diagnostic de la transmission repose sur la recherche de l'ARN viral par une technique moléculaire sensible ou sur la détection d'une antigénémie VHC. Dans la mesure où le traitement ne doit pas être envisagé avant l'épisode d'hépatite aiguë, caractérisé par l'élévation de l'activité de l'ALAT sérique et la séroconversion [325]. Le suivi peut débuter 1 mois environ après l'accident d'exposition au sang.

D. Mesure de la fibrose hépatique

La fibrose hépatique est la conséquence de toutes les maladies chroniques du foie quelle qu'en soit la cause. La cirrhose représente le stade évolué de la fibrose et s'accompagne d'une perte progressive des fonctions hépatiques et de l'apparition d'une hypertension portale. La quantification de la fibrose hépatique est un paramètre crucial dans la prise en charge et le suivi des malades atteints d'hépatite chronique C car le degré de fibrose est un facteur pronostique essentiel. La quantification de la fibrose présente également un intérêt majeur pour l'évaluation de l'efficacité des molécules antivirales et ou antifibrosantes.

L'évaluation de la fibrose a jusqu'à présent été fondée sur l'examen anatomopathologique d'un fragment de foie recueilli par une ponction biopsie hépatique. Cependant, cet examen est invasif. Ainsi, depuis plus de 10 ans, de nombreuses équipes ont étudié la précision diagnostique de marqueurs biologiques directs ou indirects de la fibrose. Depuis 1997, plusieurs scores associant différents paramètres directs ou indirects de la fibrose ont été proposés pour augmenter la précision diagnostique d'une fibrose significative ou d'une cirrhose [326].

1. Les mécanismes de la fibrose hépatique

La fibrose est caractérisée par l'accumulation de constituants normaux de la matrice extracellulaire dans le foie (MEC) et résulte d'un déséquilibre entre leur synthèse, leur dépôt et leur dégradation.

La MEC représente chez l'homme moins de 3% du poids du foie normal. Elle est localisée dans la capsule, les espaces portes où elle s'organise en matrice interstitielle et en lame basale autour des vaisseaux et des canaux biliaires. Elle est constituée d'un assemblage complexe de macromolécules réparties en cinq groupes : les collagènes (principaux composants de la MEC), les glycoprotéines, l'élastine, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes. C'est un tissu en perpétuel remodelage au sein duquel les cellules peuvent migrer et interagir. Dans un foie normal, la production (fibrogenèse) et la dégradation (fibrolyse) de la matrice sont en équilibre. Au cours des agressions chroniques, quelle qu'en soit la cause, la fibrogenèse l'emporte sur la dégradation, aboutissant au développement d'une fibrose extensive.

Les cellules stellaires quiescentes du foie ou cellules péri sinusoidales du foie ou cellules d'Ito ont un rôle déterminant dans la fibrogenèse. Sous l'effet d'agressions (virales, autoimmunes, biliaires, toxiques ou mécaniques) répétées les hépatocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer ou les lymphocytes vont sécréter un certain nombre de cytokines. Ces cytokines vont entraîner la transformation des cellules quiescentes du foie en myofibroblastes qui vont produire en grande quantité, des collagènes.

Ceci aboutit à une accumulation excessive de la matrice aux dépens du parenchyme hépatique (4 à 10 fois la quantité de matrice d'un foie normal), mais aussi à une distribution anormale de composants matriciels dans des territoires qui en sont normalement dépourvus. Parallèlement à la synthèse des protéines, il existe un processus de dégradation sous la dépendance de métallo protéases matricielles (MMP). Le remodelage de la MEC est un élément clé dans

l'évolution des fibroses tissulaires. On sait actuellement que l'irréversibilité d'un dépôt fibreux est liée à la présence de cross links en quantité importante, pouvant être mesurée dans le foie. La lysyl oxydase est une enzyme importante intervenant dans la stabilisation des fibres de collagènes et la formation de ces cross links. Sa concentration hépatique augmente au cours de la fibrose et elle représente un marqueur précoce de fibrose.

Ainsi, les connaissances accrues sur la structure, les fonctions et le métabolisme de la MEC ont stimulé la recherche de marqueurs sériques de fibrose [327 ; 326 ; 328].

2. La ponction biopsie hépatique

L'examen histologique du foie grâce à la ponction biopsie hépatique (PBH) est depuis longtemps considéré comme l'examen de référence. Elle est habituellement effectuée par voie transpariétale, la voie transjugulaire étant plutôt réservée aux malades ayant des troubles de l'hémostase ou en dialyse. Pour une interprétation optimale, un échantillon d'au moins 10 mm comportant au moins 6 espaces portes est requis.

La PBH permet l'examen anatomo-pathologique du foie afin d'apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques : activité nécrotico-inflammatoire, fibrose, stéatose, infiltrat lymphocytaires et lésions biliaires ou vasculaires. L'examen anatomopathologique permet par ailleurs une orientation étiologique, montre la distribution topographique des lésions et éventuellement la présence concomitante de plusieurs affections. L'importance de la fibrose est habituellement évaluée grâce à différents scores semi-quantitatifs standardisés. Le score METAVIR est le plus utilisé en France, compte tenu de sa simplicité et

de sa très bonne reproductibilité pour l'évaluation de la fibrose [329 ; 330 ; 331 ; 332].

La PBH reste cependant un examen invasif et coûteux (près de 1 000 euros), qui peut être contre-indiqué dans certains cas. Des douleurs sont signalées dans 20 à 30% des cas, la morbidité et la mortalité liées au geste varient respectivement de 0.1 à 0.3%. Elle ne peut donc être renouvelée facilement. Le risque de complications et le recours nécessaire à une hospitalisation ambulatoire pour la réalisation du geste sont à l'origine d'une acceptabilité médiocre, comme l'a montré une enquête menée par le réseau hépatite C Auvergne chez 236 médecins généralistes en Auvergne qui a relevé un taux de refus de la biopsie (par crainte des complications) de 59% chez les malades atteints d'hépatite chronique C et de 22% chez leur médecin [332].

La fiabilité de la PBH est également insuffisante, et ce quelle que soit la méthode de quantification histologique de la fibrose utilisée, en particulier aux stades précoces de la maladie ou lorsqu'il existe une cirrhose. En effet, à ce stade, si la spécificité de la biopsie est excellente, le taux de faux négatifs varie de 10 à 30% selon les études.

Les discordances, illustrées dans de nombreux travaux sont en relation à la fois avec la petite taille du prélèvement (une biopsie de 2 cm représente environ 1/50 000 du volume du foie) et avec la distribution hétérogène de la fibrose au sein du parenchyme. L'histologie hépatique ne permet pas d'apprécier la « dynamique » du processus fibrosant et ne peut évaluer indépendamment, l'importance des mécanismes de fibrogenèse et de dégradation du tissu fibreux [333 ; 334].

3. Les marqueurs non invasifs : une alternative à la PBH

a) Les techniques d'imagerie

L'échographie abdominale couplée à l'étude doppler de la veine porte (VP), est entre des mains expertes, une méthode d'appréciation sensible et spécifique pour le diagnostic de fibrose extensive et de cirrhose, avec une bonne performance diagnostique (82-88 %), qui reste néanmoins inférieure à celle des marqueurs sériques. La reproductibilité et la qualité des résultats sont en pratique limitées par leur caractère opérateur et matériel dépendant.

L'IRM de diffusion a montré des résultats intéressants et prometteurs pour le diagnostic de cirrhose avec une bonne corrélation avec le score de Child-Pugh et le dosage de l'acide hyaluronique. Cependant, pour le diagnostic de fibrose débutante, aucune de ces techniques n'a d'intérêt.

Le Fibroscan (élastographie ultrasonore impulsionnelle), est un dispositif médical, non invasif et facilement reproductible, de diagnostic et de quantification de la fibrose hépatique permettant de mesurer la "du reté du foie". On mesure par ultrasons à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée, la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer un coefficient d'élasticité. Des valeurs seuils d'élasticité ont été établies en rapport avec les stades METAVIR de fibrose : une valeur inférieure à 5-7 kPa suggère une absence de fibrose significative et une valeur supérieure à 13-15 kPa suggère l'existence d'une cirrhose.

Cette méthode, outre sa simplicité, présente l'avantage de pouvoir être pratiquée au lit du malade ou en consultation externe (en moins de 5 minutes) avec un résultat immédiat. Elle permet également de diminuer considérablement le biais d'échantillonnage, puisqu'elle explore un cylindre d'1 cm de large sur 4 cm de long correspondant à un volume au moins 100 fois supérieur à celui d'un fragment obtenu par PBH. Les limites techniques du FibroscanB sont le surpoids, en particulier une épaisseur excessive pariétale en regard du foie, et un espace intercostal étroit. Cette technique est validée au cours de l'infection chronique C au vu des critères méthodologiques définis et des études publiées actuellement [335 ; 336 ; 337 ; 338 ; 339].

b) Les marqueurs sanguins ou urinaires

La nécessité de ces marqueurs est attestée par le très grand nombre d'études consacrées à ce sujet depuis 15 ans. L'objectif est de proposer des paramètres fiables, de dosages aisés, peu onéreux, facilement répétables et reproductibles.

Le ou les marqueurs idéaux de fibrose devraient répondre à plusieurs caractéristiques :

- être spécifiques du foie
- être indépendants des anomalies métaboliques
- ne pas être influencés par les altérations du système réticuloendothélial ou rénal
- être peu ou pas influencés par des facteurs extra hépatiques
- être assez sensibles pour différencier les différents stades de fibrose

- être corrélés au contenu matriciel et pouvoir mesurer la part respective de la fibrogenèse et de la fibrolyse
- être faciles à réaliser et reproductibles afin de pouvoir assurer leur développement [340].

Les marqueurs étudiés peuvent être distingués en deux groupes :

(1) *Les marqueurs indirects de fibrose*

Ils ne sont pas liés au processus dynamique contrôlant le développement de la fibrose, dont les variations témoignent des altérations de la fonction hépatique. De très nombreux travaux ont évalué la valeur prédictive des tests hématologiques ou biochimiques pour le diagnostic de fibrose dite significative (\geq F2) ou de cirrhose. L'activité des transaminases, les plaquettes et le taux de prothrombine ont été les plus étudiés :

- un taux de plaquettes inférieur à 150000 / μ L a une bonne spécificité pour le diagnostic de cirrhose virale, avec une sensibilité qui reste médiocre [341 ; 342]

- plusieurs études ont souligné la valeur prédictive d'un rapport ALAT/ASAT < 1 pour le diagnostic de cirrhose au cours de l'hépatite chronique C, avec toutefois là encore une sensibilité très insuffisante [343 ; 344]

- l'intérêt diagnostique du taux de prothrombine (TP) a récemment été évalué par l'équipe de Calès. Chez 243 malades ayant une hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou virale, le TP avait une performance de 86% pour le diagnostic de fibrose \geq F3, analogue à celle de l'acide hyaluronique.

Dans la population étudiée (prévalence de cirrhose de 40%), les performances diagnostiques optimales du TP étaient observées pour des valeurs seuil de 80 à 85% respectivement, pour le diagnostic de cirrhose et de fibrose \geq F3 [345].

L'analyse des marqueurs indirects offre des avantages de simplicité et de coût, mais cette approche n'a toutefois pas fait ses preuves. En effet, de nombreux marqueurs n'ont fait l'objet que d'une seule étude, tandis que d'autres ont une sensibilité et une spécificité insuffisantes ou n'ont pas été validés par des équipes indépendantes [346].

(2) *Les marqueurs directs*

Ils sont dérivés de composants de la matrice extracellulaire (MEC) ou impliqués dans les mécanismes de fibrogenèse ou de fibrolyse. De nombreux marqueurs sanguins ou urinaires directs ont été proposés comme marqueurs de fibrose. L'étude de ces marqueurs fait appel à des méthodes de dosage radio-immunologiques en raison de leur faible concentration dans le sérum.

Un grand nombre de molécules ont été testées, mais les études sont rarement complètes. Par ailleurs, l'intérêt de ces marqueurs est limité par le fait qu'aucun n'est spécifique du foie, le taux est influencé par des modifications de leur métabolisme, de leur clairance et de leur excrétion. Au total, seuls quelques marqueurs possèdent un intérêt en clinique, les autres manquant de spécificité.

- **I'acide hyaluronique** est considéré comme le marqueur direct le plus fiable au cours des hépatopathies chroniques. Il est produit par les cellules stellaires du foie, entre dans la composition de la matrice extracellulaire du foie et est éliminé de la circulation par les cellules endothéliales du foie. Le dosage

de l'acide hyaluronique se faisait par méthode radio-immunologique et actuellement, par une méthode ELISA [347 ; 348].

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre la concentration sérique d'acide hyaluronique et les scores histologiques de fibrose au cours des hépatopathies chroniques quelle que soit l'étiologie. Sa performance diagnostique pour le diagnostic de cirrhose est de 86 % ce qui est supérieur aux autres marqueurs directs de fibrose.

Son intérêt est surtout de permettre d'exclure une cirrhose ou une fibrose extensive quand le taux est $< 60 \mu\text{g/L}$ avec une performance diagnostique de 99 % et 93 % respectivement. Pour le suivi longitudinal des patients, l'utilité de l'acide hyaluronique pour apprécier les modifications histologiques sous traitement antiviral semble limitée. Par contre, au cours de la cirrhose constituée, le taux d'acide hyaluronique semble être le meilleur marqueur pronostique de la survenue de complications [348 ; 349].

- **le pro peptide aminoterminal du collagène de type III (PIIINP)** est aussi un bon marqueur de fibrose. Sa concentration semble corrélée à la fibrogenèse hépatique quelle que soit l'étiologie (alcoolique, virale ou auto-immune). Le PIIINP est surtout élevé en cas de lésions hépatiques actives notamment lors des lésions nécrotico-inflammatoires des hépatites virales ou alcooliques. Il peut être considéré comme un bon marqueur de fibrinogénèse en raison de la relation physiopathologique étroite entre activité et fibrinogénèse. Cependant, pour le diagnostic de cirrhose, sa performance diagnostique est le plus souvent un peu inférieure à celle de l'acide hyaluronique [350 ; 351].

- pour les autres marqueurs (**la laminine, le collagène de type IV ou son fragment 7S, la glycoprotéine YKL-40, les cytokines**) il existe bien une corrélation entre ces marqueurs et le degré de fibrose, mais la performance diagnostique de ces marqueurs pour la cirrhose est variable en fonction des études et pas supérieure à celle de l'acide hyaluronique [352 ; 353].

- **les métallo protéases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques (TIMPs)**, protéines qui interviennent dans le remodelage de la matrice, ont des performances diagnostiques variables selon les études [354].

La limite de ces marqueurs est le manque de facilité et de reproductibilité des méthodes de dosage qui sont nécessaires pour une diffusion la plus large des tests ou scores proposés. En effet, des modifications physiologiques ou pathologiques peuvent être à l'origine de variation des concentrations sériques des marqueurs de fibrose [355].

La concentration sérique d'acide hyaluronique augmente avec le repas et au cours des maladies inflammatoires articulaires, des mésothéliomes, des injections sous cutanée de collagène, des épisodes d'ischémie-reperfusion ou au cours des intoxications au paracétamol [356 ; 357]. La concentration sérique de PIIINP, elle, est augmentée au cours des polyarthrites, de la sclérodermie, de la maladie de Paget et des fibroses pulmonaires [358; 355].

c) **Les scores de fibrose**

Depuis quelques années, des scores combinant des marqueurs biologiques ont été proposés afin d'améliorer les performances diagnostiques de tests qui individuellement ont peu de valeur diagnostique. Ces scores associent des paramètres pour lesquels le développement de la fibrose induit soit une modification de la production, soit une diminution de l'élimination hépatique. Ils ont tous été bâtis par rapport au score histologique de fibrose pris pour référence. Leur intérêt a été montré, pour tous, au cours de l'hépatite C, mais pour certains seulement au cours d'autres maladies chroniques du foie. Certains sont facilement accessibles, d'autres moins. Tous sont plus ou moins difficilement transférables du laboratoire d'origine vers d'autres laboratoires du fait du manque de standardisation des tests qui les composent. Parmi ces scores, le Fibrotest® est le mieux validé et le plus utilisé.

(1) ***Fibrotest®***

Le Fibrotest® [359 ; 360] est fondé sur un calcul effectué à partir des résultats de 5 marqueurs biologiques (α 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, γ glutamyl- transpeptidase (GGT)), avec un ajustement selon l'âge et le sexe. Quand la combinaison associe en plus les résultats de l'ALAT, un deuxième algorithme de calcul permet de déterminer un score d'activité (Actitest®) qui évalue les lésions nécrotico-inflammatoires du foie. Les équations permettant de calculer ces scores sont brevetées et les calculs sont commercialisés.

Depuis l'introduction de ce score, de nombreuses études réalisées par les mêmes auteurs confirment et valident la valeur diagnostique de ce score de

fibrose et permettent de l'envisager comme une alternative à la biopsie de foie chez les patients atteints d'hépatite C ou d'autres maladies chroniques du foie. Les performances diagnostiques ont été évaluées par les aires sous les courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) qui fluctuent, selon les travaux, entre 0,73 et 0,85, pour le diagnostic de fibrose significative. Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, ce score permet d'exclure une fibrose significative (Metavir F2 à F4) avec une valeur prédictive négative de 91 % et de l'affirmer avec une valeur prédictive positive de 76 % [360]. Il permet d'éviter près d'une ponction-biopsie sur deux [359].

Très peu d'études indépendantes de validation du Fibrotest® ont fait l'objet de publications, cependant d'autres présentées lors de récents congrès devraient paraître prochainement. L'étude de Castera *et al.* confirme la valeur diagnostique du Fibrotest®. Une étude belge et suisse [361] affirme que le Fibrotest® distingue difficilement une fibrose minimale (F1) d'une fibrose modérée (F2), seuil de décision thérapeutique. Les données d'une étude australienne [362] ne valident pas les résultats princeps. L'aire sous la courbe ROC pour la détection d'une fibrose significative (Metavir \geq F2) est de 0,74 inférieure à celle de l'étude initiale et des résultats discordants de l'examen histologique sont notés chez 19 % des patients [362]. Cette différence de résultats pourrait être liée au fait que les 2 équipes n'ont pas utilisé des techniques analytiques parfaitement similaires. Ceci démontre la nécessité impérieuse d'utiliser des méthodes parfaitement standardisées pour que ce type de calcul soit transposable d'un laboratoire à d'autres, en particulier pour les mesures d'activités enzymatiques ou les dosages immunochimiques de protéines. Cette standardisation n'est pas généralisée aujourd'hui, dans un contexte où les laboratoires disposent d'analyseurs divers

qui utilisent des méthodes et des réactifs hétérogènes. Toutefois, des recommandations internationales précisent les méthodes analytiques et les matériaux de référence à utiliser. Ainsi, depuis peu, il est préconisé de réaliser les mesures d'activités enzymatiques à 37 °C, et de s'étalonner par rapport à un calibrateur. La généralisation de ces recommandations est une première étape vers la standardisation des scores.

Des faux positifs sont décrits et sont liés le plus souvent à des augmentations de la bilirubine (maladie de Gilbert, cholestase extra-hépatique ou médicamenteuse, hépatite aiguë), à des diminutions de l'haptoglobine (hémolyse), à des augmentations de l'haptoglobine (inflammation). Il est donc déconseillé de réaliser un Fibrotest® en cas de maladie de Gilbert, de cholestase, d'hémolyse, de sepsis, chez les malades recevant une bithérapie antivirale, chez les porteurs d'une valve cardiaque. Comme cela était rappelé dans un récent éditorial [363], la principale réserve formulée à l'encontre de l'utilisation généralisée du Fibrotest® vient de ce qu'il n'a pas été suffisamment validé au moyen d'évaluations réalisées par des équipes indépendantes des inventeurs.

(2) *Score de Forns*

Le score de Forns *et al.* [364] est fondé sur la pondération de 4 paramètres: nombre des plaquettes, activité γ glutamyltranspeptidase, âge, cholestérol. La formule du calcul est donnée dans le *tableau I*.

Selon ses auteurs, il permet d'exclure une fibrose significative (Metavir F2 à F4) avec VPN (valeur prédictive négative) de 96 % (sensibilité 94 %) et d'affirmer une fibrose significative avec une VPP (valeur prédictive positive) de 66 % (spécificité 95 %), évitant une ponction-biopsie sur trois.

Les méthodes de dosage du cholestérol et de l'activité GGT ne sont pas décrites, et la "transférabilité" des valeurs seuils déterminées par les auteurs de ce test n'est pas connue. Les variations du cholestérol liées aux dyslipidémies et aux médicaments susceptibles de modifier le cholestérol sont à considérer.

(3) *Score APRI*

Le score APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) [365] vise à la simplification maximale des marqueurs utilisés. Ce score inclut l'activité ASAT et le nombre de plaquettes (APRI = ASAT/plaquettes). L'intérêt tout particulier de ce test réside dans sa simplicité d'application en pratique clinique courante, mais nécessite une standardisation du dosage des ASAT. Une étude récente a montré que ce score ne permet d'éviter la ponction-biopsie hépatique que chez une minorité de patients atteints d'une hépatite chronique [366].

Tableau VI : Composition des scores de fibrose [359 ; 360]

Score	Formule et paramètres
Fibrotest®	Formule brevetée ($\alpha 2$ macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GGT, âge, sexe)
Forns	$7,811 - 3,131 \text{ Log(plaquettes)} + 0,781 \text{ Log(GGT)} + 3,467 \text{ Log(âge)} - 0,014 \text{ (cholestérol)}$
APRI	ASAT/plaquettes
MP3	$0,5903 \text{ Log PIIIINP} - 0,1749 \text{ Log MM1}$
FibroSpect®	Formule brevetée (acide hyaluronique, TIMP1, $\alpha 2$ macroglobuline)
Sud	$\gamma / (1 + \gamma)$ avec $\gamma = -10,929 + 1,827 \text{ Log(ASAT)} + 0,081 \text{ âge} + 0,768$ (consommation d'alcool passée graduée de 0 à 2) $+ 0,385 \text{ (HOMA)} - 0,447 \text{ (cholestérol)}$ avec HOMA = insuline à jeun x glucose à jeun / 22,5
ELFG	$Y = -0,014 \text{ Log(âge)} + 0,616 \text{ Log(acide hyaluronique)}$ $+ 0,586 \text{ Log(PIIINP)} + 0,472 \text{ Log(TIM P1)} - 6,38$
Hepascore	$\gamma / (1 + \gamma)$ avec $\gamma = \exp [-4,185818 - (0,0249 \text{ âge}) + (0,7464 \text{ sexe} - M = 1, F = 0) + (1,0039 \text{ alpha 2 macroglobuline}) + (0,0302 \text{ acide hyaluronique}) + (0,0691 \text{ bilirubine}) - (0,0012 \text{ GGT})]$
Fibromètre®	Formules couvertes par des brevets: VHC (plaquettes, TP, ASAT, $\alpha 2$ macroglobuline, acide hyaluronique, urée, âge); alcool (TP, $\alpha 2$ macroglobuline, acide hyaluronique, âge)

(4) *Score MP3*

Le score MP3 [367] défini à partir d'un panel de marqueurs directs de fibrose (PIIINP, acide hyaluronique, plusieurs métalloprotéases ainsi que leurs inhibiteurs) combine PIIINP et MMP-1 (*tableau I*). La surface sous la courbe ROC est de 0,82 pour un score de fibrose ≥ 2 .

(5) *FibroSpect®*

Le FibroSpect® [368] combine 3 marqueurs: l'acide hyaluronique, le TIMP-1 et l'apha-2 macroglobuline. Il est breveté et commercialisé aux États-Unis. La surface sous la courbe ROC est de 0,831 pour un score de fibrose ≥ 2 . À la valeur seuil de 0,36 et pour une prévalence F2-F4 de 52 %, la valeur prédictive positive est de 74,3 % et la valeur prédictive négative de 75,8 % avec une performance diagnostique de 75 %.

(6) *Score de Sud*

Le score de Sud *et al.* [369] est un index qui associe l'âge, la consommation alcoolique passée, l'activité ASAT, le cholestérol, et le test HOMA de résistance à l'insuline (insuline x glucose/22,5), selon la formule donnée dans le *tableau I*. La valeur diagnostique évaluée par la surface sous la courbe ROC est de 0,84 pour un score de fibrose ≥ 2 .

(7) *Score de l'ELFG*

Le score de l'*European Liver Fibrosis Group* (ELFG) [370], défini à partir d'un panel de marqueurs de fibrose, utilise un algorithme combinant l'âge, l'acide hyaluronique, le propeptide N terminal du collagène de type III et l'inhibiteur

tissulaire de la métalloprotéase matricielle de type I. La formule du calcul est donnée dans le *tableau I*. Chez les patients atteints d'hépatite C, La valeur diagnostique évaluée par la surface sous la courbe ROC est de 0,78. Pour un seuil de 0,063, l'algorithme est capable de détecter un stade de fibrose selon Scheuer III ou IV avec une sensibilité de 95 % et une valeur prédictive négative de 94,9 %.

(8) *Hepascore*

L'Hepascore [371] associe l'âge, le sexe, l'acide hyaluronique, l' α 2 macroglobuline, la bilirubine et la γ glutamyl-transpeptidase, selon le calcul donné dans le *tableau I*. Comme le proclament ses auteurs ce score présente l'avantage d'être publié et disponible gratuitement. Dans une cohorte de patients évalués pour une hépatite chronique C, les surfaces sous les courbes ROC sont de 0,82 pour un score Metavir ≥ 2 , de 0,90 pour un score Metavir ≥ 3 , de 0,89 pour un score Metavir = 4. La standardisation des méthodes de dosages des différents paramètres de ce score paraît indispensable pour permettre son utilisation par d'autres équipes.

(9) *Fibromètre®*

Le Fibromètre® [372], très récemment décrit, consiste en différentes combinaisons selon l'étiologie de la maladie chronique du foie: numération plaquettaire, taux de prothrombine, ASAT, α 2macroglobuline, acide hyaluronique, urée et âge lorsque l'étiologie est l'hépatite C; taux de prothrombine, α 2 macroglobuline, acide hyaluronique et âge lorsque l'étiologie est alcoolique. Comme pour le Fibrotest®, l'équation de ce score est brevetée et

les calculs sont commercialisés. Dans une série de 120 patients évalués pour une hépatite chronique C, les surfaces sous les courbes ROC sont de 0,892 pour un score de fibrose ≥ 2 . Dans une série de 95 patients évalués pour une hépatopathie alcoolique, les surfaces sous les courbes ROC sont de 0,962 pour un score de fibrose ≥ 2 . Les auteurs montrent un pouvoir diagnostique du Fibromètre® significativement supérieur à ceux du Fibrotest® ($p = 0,01$), du score de Forns ($p = 0,005$) et du score APRI ($p < 10^{-4}$).

d) Utilisation des méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique dans la prise en charge du patient

L'objectif principal, chez un patient atteint d'hépatopathie chronique, est d'obtenir une évaluation la plus fiable possible de la sévérité des lésions hépatiques afin de pouvoir en tirer des conséquences adaptées en termes de traitement et de surveillance. Comme dans toute démarche médicale, le médecin possède un certain nombre d'outils d'évaluation qu'il doit utiliser de façon pertinente en tenant compte des performances diagnostiques, des limites de réalisation et d'interprétation, des risques et contraintes, mais aussi des coûts. Les tests disponibles ne s'opposent pas mais au contraire se complètent pour aboutir à l'objectif principal. En particulier, la réduction du nombre de PBH ne peut être un objectif en soi, même si elle paraît être la conséquence logique de l'introduction des méthodes non invasives dans la démarche clinique.

- Infection chronique C chez un malade non traité et en l'absence de cause ou de comorbidité associée

Les tests biologiques usuels réalisés dans le bilan initial (transaminases, numération des plaquettes, prothrombine, etc.) ne peuvent constituer isolément des marqueurs fiables de fibrose, principalement en raison de performances diagnostiques insuffisantes. Il en est de même pour les différents scores composites obtenus à partir de ces seuls tests usuels. Ainsi l'évaluation initiale de la fibrose hépatique dans ce cas, à l'exception du diagnostic évident de cirrhose, est fondée sur la réalisation de l'une des trois méthodes actuellement validées dans cette indication : PBH, FibrotestB ou FibroscanB.

L'évaluation peut reposer en première intention sur la réalisation d'un test non invasif, FibroscanB ou FibrotestB. Le choix du test doit prendre en compte sa possibilité de réalisation pratique mais aussi l'existence ou non de situations pouvant perturber a priori la réalisation ou l'interprétation du résultat (principalement l'existence d'anomalies comme par exemple une hémolyse ou une maladie de Gilbert pour le FibrotestB et le surpoids pour le FibroscanB). Il est nécessaire de confronter le résultat du test avec les facteurs prédictifs de fibrose identifiés chez le malade et de s'assurer de leur cohérence. Cette interprétation relève d'un clinicien expérimenté.

En cas de non-concordance du résultat du test non invasif avec la situation clinique, en cas d'échec technique de sa réalisation (FibroscanB) ou en cas d'anomalie associée perturbant son interprétation (FibrotestB), la réalisation d'une autre méthode diagnostique est nécessaire. Actuellement, il n'est pas possible de dicter des conduites précises à tenir dans cette situation : la réalisation de la seconde méthode non invasive validée paraît logique si elle semble réalisable et interprétable et le recours à la PBH est également une

option possible (d'emblée ou en cas de discordance entre les résultats des deux tests non invasifs).

Du fait des résultats encourageants d'études préliminaires, il est probable que d'autres tests fondés sur la détermination de marqueurs sanguins puissent être validés rapidement dans cette indication.

- Infection chronique C chez un malade traité ou en présence de cause ou de comorbidité associée

La seule méthode d'évaluation de la fibrose hépatique actuellement validée dans ce cas est la PBH. Cependant, les résultats d'études préliminaires de certains tests non invasifs sont encourageants et suggèrent qu'ils pourraient être validés pour ces indications dans un avenir proche. Ceci concerne non seulement le FibrotestB et le FibroscanB mais également d'autres scores composites obtenus à partir de marqueurs sanguins (FibroMètreB, ELF, Hepascore, etc).

- Surveillance des patients atteints de maladie chronique du foie ou évaluation du résultat des traitements antiviraux

Si le FibroscanB et le FibrotestB sont validés pour évaluer de façon ponctuelle la fibrose au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte, l'analyse de ces tests pour la surveillance de son évolution n'a fait l'objet que d'études trop préliminaires pour permettre de préciser leur utilisation dans cet objectif. On considère que l'utilisation répétée de ces deux tests, pour évaluer d'une part l'évolution des lésions hépatiques et d'autre part le résultat des traitements antiviraux, n'est pas validée à ce jour en raison de données insuffisantes. Cependant, là encore en raison de la facilité de réalisation des tests

non invasifs et du résultat encourageant d'études préliminaires, une réévaluation de leur intérêt dans la surveillance des patients doit être envisagée dès que les données seront suffisantes.

En conclusion, les marqueurs biologiques constituent un progrès majeur dans la prise en charge des malades atteints d'hépatopathie chronique et représentent une réelle alternative à la ponction-biopsie hépatique par leur caractère non invasif, leur facilité de répétition et leur fiabilité. Si le niveau de preuve concernant la fiabilité diagnostique d'un test comme le FibrotestB peut être considéré comme suffisant, il n'en est pas de même pour un certain nombre d'autres marqueurs, qui doivent être validés de façon indépendante de leur promoteur. Toutes les méthodes non invasives ne doivent être utilisées que dans les circonstances où elles ont été validées. Un risque important, lié à leur facilité d'emploi, est leur utilisation et interprétation erronées qui justifient leur pratique raisonnée et expérimentée [373 ; 374].

Tableau VII : Place de la PBH dans la prise en charge de l'hépatite C [373]

Intérêt de la PBH dans l'hépatite C
Diagnostique <ul style="list-style-type: none">- Recherche de pathologie associée favorisant la progression de la fibrose
Pronostique <ul style="list-style-type: none">- Évaluation de la fibrose : facteur pronostique de risque de progression vers la cirrhose- Précision des indications au traitement et le degré d'urgence du recours au traitement- Mise en évidence d'une cirrhose constituée (en vue du dépistage des complications)
Scientifique <ul style="list-style-type: none">- "Gold standard" pour l'évaluation de l'activité et de la fibrose (évaluation de nouveaux marqueurs de fibrose, évaluation des nouveaux traitements)
Alternatives à la PBH dans l'hépatite C
Abstention possible <ul style="list-style-type: none">- Examen clinique, échographie, biologique normal- Aucun traitement envisagé- Indication thérapeutique posée d'emblée (génotype 2 ou 3, sans cofacteur de fibrose), femme avec désir de grossesse, cryoglobulinémie symptomatique- Coinfection VIH si le traitement antirétroviral est différé- Diagnostique de cirrhose évident
Méthodes non invasives (évitent de l'ordre de 50 % des PBH) <ul style="list-style-type: none">- Marqueurs sériques de fibrose (acide hyaluronique; Fibrotest® ; Fibromètre®, etc.)- et/ou élastométrie impulsinnelle (Fibroscan®)

VIII. Le traitement de l'hépatite C [375]

Le traitement de l'hépatite C a fait des progrès significatifs ces 10 dernières années. En 2002, une réunion de consensus a été organisée pour redéfinir les indications et les modalités du traitement antiviral. Le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique par le VHC authentifiée par la présence d'ARN viral dans le sérum.

A. Les indications

Les indications du traitement reposent sur l'évaluation du degré de fibrose du foie.

Le traitement est surtout proposé aux malades atteints :

- d'hépatite chronique modérée ou sévère (score METAVIR F2 ou F3) quelque soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire

- de cirrhose compensée (score METAVIR F4): les chances de réponses au traitement sont de l'ordre de 43% (soit légèrement inférieures aux patients non cirrhotiques). La diminution de l'incidence des complications (CHC, décompensation) semble corrélée à la réponse virologique ou biochimique prolongée au traitement. Par contre, le traitement antiviral est contre-indiqué en cas de cirrhose «décompensée»

- d'hépatite chronique minime (score METAVIR FO ou FI) ou associée à des transaminases normales : chez ces patients, une simple surveillance sans traitement est généralement recommandée. Néanmoins, l'existence de manifestations extra-hépatiques (en particulier vascularites) ou une forte demande du patient peuvent faire envisager un traitement (hors AMM), notamment en cas d'infection par un VHC de génotype 2 ou 3.

Ces indications doivent être modulées en fonction des facteurs individuels :

- chez les usagers de drogue (IV ou voie nasale), le diagnostic et la prise en charge se font en général à un âge plus jeune, la durée de l'infection est plus courte, l'atteinte histologique est le plus souvent minime et la prévalence du génotype 3 est forte. Les indications thérapeutiques doivent donc être larges du fait de la plus grande fréquence des facteurs de réponse virologique favorable. Pour ces patients, une prise en charge par une équipe pluridisciplinaire devrait être mise en place avant le traitement. Elle permettrait d'évaluer la stabilité

psychologique, relationnelle et sociale (fréquence des troubles psychiatriques et fragilité du lien social), de s'enquérir de l'usage ou non de psychotropes et enfin d'informer le patient et son entourage.

- chez les patients ayant une maladie psychiatrique, il semble raisonnable de ne pas proposer de traitement anti-VHC sauf en cas d'hépatopathie sévère et sous réserve d'une stabilisation des troubles psychiatriques (en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une manifestation psychiatrique grave). Si un traitement est instauré, l'information du patient et de son entourage est indispensable, notamment sur les risques de dépression sévère. Une évaluation préalable ainsi qu'un suivi psychiatrique rapproché sont nécessaires. En cas d'antécédent dépressif, un traitement antidépresseur préventif peut être discuté.

- chez les enfants, les indications thérapeutiques (hors AMM) sont exceptionnelles et doivent être réservées à des centres spécialisés, dans le cadre d'essais thérapeutiques. Chez les personnes âgées, les Comorbidités liées au vieillissement doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique. La tolérance au traitement est moins bonne. Il n'y a pas, cependant de contre-indication formelle au traitement chez les personnes âgées.

Il est indispensable d'informer le malade et son entourage du retentissement du traitement de l'infection par le VHC sur la qualité de vie : vie personnelle, familiale, sociale, professionnelle.

L'objectif du traitement est de négativer la réplication virale dans le but de diminuer les lésions hépatiques liées à l'activité du virus (nécrose et inflammation) et d'arrêter la progression de la fibrose (et peut-être de permettre

sa régression). Le but ultime du traitement étant d'empêcher la constitution d'une cirrhose et de ses complications, en particulier le carcinome hépatocellulaire.

B. Bilan pré-thérapeutique

1. Bilan clinique

Avant tout examen complémentaire, un interrogatoire est nécessaire à la recherche des informations suivantes :

- âge, sexe, contexte socio-familial
- antécédents personnels, en particulier d'anomalies thyroïdiennes, de troubles neuropsychiatriques (épilepsie, dépression), de manifestations auto-immunes, etc.
- date et mode présumés de la contamination
- conduite addictive ancienne ou actuelle
- traitements en cours : contraceptif, psychotrope, antihypertenseur, antidiabétique oral, hypolipémiant
- statut vaccinal vis-à-vis des virus des hépatites A et B.

L'examen clinique cherche des signes extra-hépatiques éventuellement liés à l'infection virale C (asthénie, arthralgies, myalgies, signes cutanés), des signes physiques de cirrhose (hépatomégalie, manifestations d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale) ou des éléments en faveur d'une CO-morbidité (index de masse corporelle élevé, signes d'imprégnation alcoolique).

Il précise les arguments en faveur et en défaveur de l'instauration d'un traitement antiviral.

2. Bilan décisionnel

- **Un bilan biologique** comprenant des tests hépatiques (transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine), l'alphafoetoprotéine et un hémogramme. L'augmentation des transaminases, malgré l'absence de corrélation stricte avec les lésions histologiques, est en faveur d'une maladie évolutive orientant vers un traitement. En revanche, la normalité des transaminases fait évoquer une maladie peu ou pas évolutive. Cette normalité doit être confirmée par un contrôle mensuel pendant 6 mois.

-La détermination du **génotype viral** est indispensable. Le génotype conditionne les indications du traitement, les modalités du bilan pré-thérapeutique et la stratégie thérapeutique elle-même. En effet, en cas de virus de génotype 2 ou 3, les traitements actuels sont plus efficaces et leur durée plus brève.

-La **charge virale** déterminée par technique moléculaire n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques, mais est prédictive de la réponse au traitement. Sa mesure avant le traitement permet d'avoir une valeur de référence pour apprécier la réponse précoce au traitement. Le dosage quantitatif de l'antigène de capsid du VHC (antigénémie VHC), moins onéreux, pourrait remplacer la technique moléculaire lorsque la charge virale est élevée.

-**La recherche d'une Comorbidité** doit inclure : une sérologie VIH (avec une numération des lymphocytes CD4 en cas de positivité), VHB, VHA ; Un

dosage de la Thyroid stimulating hormone (TSH) et une recherche d'auto-anticorps anti-thyropéroxydase, une recherche d'auto anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-LKMI ; une créatininémie avec calcul de la clairance et une protéinurie, une glycémie et un bilan lipidique, une ferritinémie et une mesure du coefficient de saturation de la transferrine.

-Une **échographie abdominale** est effectuée pour étudier le parenchyme hépatique et chercher des signes d'hypertension portale.

-**La mesure du degré de fibrose** avec établissement du score METAVIR (PBH, marqueurs biologiques de fibrose) est un paramètre essentiel du pronostic et de la décision thérapeutique. Cette mesure n'est pas indispensable lorsque la décision de traiter a été prise et ne dépend pas du résultat histologique, c'est-à-dire lorsque le but du traitement est l'éradication virale, indépendamment de l'atteinte histologique :

- chez les malades infectés par un virus de génotype 2 ou 3 en l'absence de co-morbidité (consommation excessive d'alcool, infection par le VIH, insuffisance rénale) car, dans ce cas, l'efficacité du traitement a été d'environ 80 % dans les essais thérapeutiques

- chez les femmes ayant un projet de grossesse et désirant écarter le risque de transmission mère-enfant, même si ce risque est faible

- lorsque la concordance des signes cliniques, biologiques et échographiques rend le diagnostic de cirrhose évident

- chez les patients ayant une cirrhose « décompensée » et ceux ayant des transaminases constamment normales sans Comorbidité, où l'on ne propose pas de traitement antiviral à court terme.

- **La recherche de contre-indications** définitives ou temporaires aux traitements comporte : un diagnostic biologique de grossesse, un électrocardiogramme (chez les patients de plus de 50 ans ou en cas de cardiopathie connue), un examen ophtalmologique en cas de facteurs de risque, un avis psychiatrique (en cas de manifestations psychiatriques anciennes ou récentes).

C. Les traitements antiviraux

Jusqu'en 1998, le traitement de l'hépatite C reposait sur l'IFN standard seul (a-2a, a-2b) (10 à 15 % de réponse virologique prolongée (RVP). A partir de 1998, les malades ont été traités par bithérapie IFN + ribavirine en 1998 (40 % de taux de réponse prolongée) et aujourd'hui le traitement repose sur l'association IFN PEG + ribavirine (55 % de réponse prolongée).

La réponse prolongée au traitement est en règle générale définie par la négativation de la charge virale par PCR persistant six mois après l'arrêt du traitement.

1. Les molécules

a) IFN PEG

L'IFN PEG est constitué par l'IFN standard conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). La pégylation de l'IFN diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi-vie. Cela permet d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et plus prolongée ; de ce fait une injection par semaine suffit. Il existe deux IFN PEG, a-2a et a- 2b, qui diffèrent essentiellement par la quantité de PEG conjugué à l'interféron.

Les effets secondaires de l'IFN PEG sont :

- syndrome pseudo-grippal, fatigue, anorexie, perte de poids, diarrhée, rashs cutanés, alopecie, inflammation au point d'injection qui altèrent la qualité de vie

- les effets secondaires psychiatriques sont parmi les plus graves : irritabilité, instabilité de l'humeur ou syndrome dépressif sévère (II3 des patients)

- les complications thyroïdiennes à type d'hyper- ou d'hypothyroïdie sont fréquentes nécessitant une TSH tous les 3 mois en règle générale, et 1 fois par mois en cas d'anomalies préexistantes

- les effets indésirables hématologiques, neutropénie et thrombopénie, peuvent survenir très rapidement après le début du traitement. Ils sont plus marqués avec l'IFN PEG qu'avec l'IFN standard. Une surveillance de l'hémogramme, 2 fois le 1^{er} mois puis 1 fois par mois pendant toute la durée du traitement est nécessaire.

- des complications plus rares peuvent être observées : pneumopathie interstitielle, anomalies rétinienne, atteintes dermatologiques (prurit, sécheresse cutanée ou aggravation d'un psoriasis)

- les IFN sont contre-indiqués en cas de grossesse.

b) La ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine possédant un large spectre antiviral. Son efficacité antivirale est observée en association avec l'interféron et ses mécanismes d'action sont mal connus.

Les effets secondaires de la ribavirine sont :

- la survenue d'une anémie hémolytique, principale complication de la ribavirine, qui justifie une surveillance régulière de l'hémogramme, à la même fréquence que pour les IFN. Une diminution de la posologie doit être envisagée en cas d'anémie sévère

- des nausées, une sécheresse cutanée, un prurit, une toux et une hyperuricémie

- la ribavirine est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de son pouvoir tératogène. Une contraception des 2 partenaires est recommandée pendant le traitement. La contraception doit être poursuivie pendant 4 mois après arrêt de la ribavirine en cas de traitement chez une femme et 7 mois chez un homme. Une surveillance mensuelle des beta-HCG et trimestrielle de la créatininémie et de l'uricémie est recommandée.

2. Les schémas thérapeutiques

a) IFN PEG + ribavirine en bithérapie : traitement de référence

Les modalités thérapeutiques

Trois études internationales ont permis d'établir l'association interféron pégylé (IFN-PEG) +ribavirine comme traitement de référence de l'hépatite chronique C et d'en déterminer les modalités pratiques en particulier en fonction du génotype.

En France, un des deux schémas suivants est recommandé par la conférence de consensus française en 2002:

- IFN PEG a-2b (1,5 µg /Kg/semaine) + ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg, 1 000 mg entre 65 et 85 kg et 1 200 mg au-delà)

- IFN PEG a-2a (180 µg /Kg/semaine) + ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg, 1 000 mg entre 65 et 85 kg et 1200 mg au-delà).

La durée est fonction du génotype:

- 48 semaines pour les infections liées à un génotype 1 (par IFN PEG a-2a à 180µg /j ou IFN PEG a-2b à 1.5µg/kg+ ribavirine 800 à 1200mg /j selon le poids), si la mesure de la charge virale à la 12^{ème} semaine de traitement a montré une disparition ou une réduction de plus de 2 log de l'ARN viral initial. Dans le cas contraire, si l'objectif est l'éradication virale, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec virologique ; si l'objectif est le ralentissement de la progression des lésions hépatiques, en cas de réponse biochimique, le traitement peut être poursuivi

- pour les génotypes 2 et 3, on préconise 24 semaines de traitement par IFN PEG a-2a à 180µg /j ou IFN PEG a-2b à 1.5µg/j associé à ribavirine à 800mg/j

- pour les autres génotypes, dont le génotype 4, un traitement analogue à celui proposé pour le génotype 1 est conseillé en l'absence de données suffisantes.

Les indications

Ces schémas thérapeutiques s'appliquent aux malades suivants :

- les patients n'ayant jamais été traités et sans contre-indication au traitement (population dans laquelle ces schémas ont été validés)
- les patients Co infectés VHC-VIH n'ayant pas reçu de traitement anti-VHC (non immunodéprimés sévères). Chez ceux recevant un traitement antirétroviral, l'indication d'un traitement anti-VHC repose sur les mêmes bases histologiques que celles retenues pour les malades ayant une infection isolée par le VHC, avec une attention particulière vis-à-vis du risque d'interactions médicamenteuses lié à l'association ribavirine / analogues nucléosidiques anti-VIH et de la majoration de l'hépatotoxicité des antirétroviraux par l'hépatopathie sous-jacente
- les patients rechuteurs après monothérapie à l'IFN (ce type de situation étant appelé à se raréfier)
- les patients non répondeurs à la monothérapie IFN ; l'efficacité de ce traitement reste cependant à évaluer.

b) Les autres schémas thérapeutiques

(1) *L'IFN PEG en monothérapie*

La posologie recommandée est pour l'IFN PEG a-2a de 180 µg/semaine et pour l'IFN PEG a-2b de 1µg/kg/semaine. La durée dépend des indications.

Ce traitement est proposé :

- en cas de contre-indication à la ribavirine, en particulier en cas de thalassémie (risques d'hémolyse sévère). La surcharge en fer aggrave l'hépatopathie et pourrait diminuer l'efficacité de l'IFN. Si on est dans une perspective d'éradication virale, la durée du traitement est de 48 semaines (une bithérapie, sous surveillance renforcée, peut tout de même être proposée aux non répondeurs à l'IFN au prix d'une augmentation des besoins transfusionnels)

- en tant que traitement « d'entretien » pour essayer de ralentir la progression de la fibrose en cas de non réponse virologique. La durée du traitement « d'entretien » sera fonction de la réponse biochimique et de la tolérance. La pertinence de ce schéma doit être évaluée par des essais prospectifs.

(2) *L'IFN standard en monothérapie*

Ce schéma s'applique à deux situations distinctes : les patients ayant une primo-infection par le VHC et les patients dialysés.

-Les primo-infections par le VHC : un traitement au stade de primo-infection permet habituellement d'éviter le passage à la chronicité si le diagnostic est fait précocement (dans les premières semaines suivant le contage).

En cas de primo-infection par le VHC asymptomatique mais documentée (par exemple accident d'exposition au sang) par au moins 2 détections positives de l'ARN viral, certains proposent de commencer immédiatement le traitement. D'autres attendent l'augmentation des transaminases pour débiter le traitement.

En cas d'hépatite aiguë C ictérique : la recommandation est de ne pas traiter immédiatement compte tenu de la possibilité d'une guérison spontanée dans environ 50% des cas. La recherche de l'ARN viral est effectuée 12 semaines après le début de l'ictère et le traitement est débuté si celle-ci est positive.

Le traitement repose sur l'un des deux schémas décrits dans la littérature offrant les meilleurs résultats virologiques (recommandation hors AMM) :

- IFN 5 MU/j pendant 4 semaines, puis 5 MU 3 fois par semaine pendant 20 semaines

- IFN 10 MU/j jusqu'à la normalisation des transaminases (observée après 3 à 6 semaines dans la seule étude disponible).

D'autres schémas thérapeutiques utilisant notamment l'IFN PEG, avec ou sans ribavirine, doivent être évalués dans des essais thérapeutiques.

-Les dialysés : Chez ces malades, l'IFN PEG et la ribavirine sont contre-indiqués. Le schéma proposé est l'IFN 3 MU 3 fois par semaine pendant 6 à 12 mois. L'injection est faite après chaque dialyse. La tolérance au traitement est médiocre, mais une RVP et une amélioration histologique semble plus fréquemment observées que dans la population générale. Il est justifié de traiter l'infection virale C avant d'envisager une transplantation rénale qui contre-indique l'utilisation de l'IFN.

3. Evaluation de l'efficacité du traitement

En l'absence de symptômes cliniques, la surveillance de l'efficacité repose sur les critères biochimiques, virologiques et histologiques.

a) Le suivi biochimique :

il repose sur le dosage des transaminases. Ce dosage est effectué tous les mois en cours de traitement, et tous les 2 mois au cours des 6 mois qui suivent son arrêt. Lorsqu'une RVP n'a pas été obtenue, un contrôle des transaminases est, indiqué 1 ou 2 fois par an. Chez un malade ayant initialement des transaminases élevées, leur normalisation ou leur diminution est un critère d'efficacité en cours de traitement et après son arrêt.

b) Le suivi virologique :

Quel que soit le génotype, la réponse virologique (disparition de l'ARN viral) doit être évaluée à la fin du traitement et 6 mois après son arrêt par une technique qualitative sensible (PCR ou technique équivalente). Une alternative au dosage quantitatif de l'ARN viral est représentée par le dosage quantitatif de l'antigène de capsid du VHC (antigénémie VHC), à condition que la charge virale pré-thérapeutique soit élevée du fait de la moindre sensibilité actuelle de ce test.

L'absence d'ARN viral détectable 6 mois après l'arrêt du traitement caractérise la RVP. Cela correspond, dans la très grande majorité des cas, à une guérison définitive. Une recherche qualitative de l'ARN viral peut être proposée 12 à 24 mois après la fin du traitement, pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives.

La réalisation pendant le traitement de tests de quantification de l'ARN viral dépend du génotype :

- chez les malades **infectés par un virus de génotype 1**, la mesure de la charge virale à 12 semaines permet de prédire la RVP. En fonction de ce résultat, le traitement est adapté.

- chez les **malades infectés par un virus de génotype 2 ou 3**, la probabilité de RVP est forte et la mesure de la charge virale à 12 semaines n'est pas indiquée. La réponse virologique (disparition de l'ARN viral) doit être évaluée à la fin du traitement (24 semaines).

- chez les **malades infectés par un virus de génotype 4, 5 ou 6**, on ne dispose pas de données sur la valeur prédictive de la mesure de la charge virale à 12 semaines et des études sont nécessaires. La recherche qualitative de l'ARN du VHC pourrait se faire 6 mois après le début du traitement, un résultat positif devant faire discuter l'arrêt du traitement.

c) Le suivi histologique :

La mesure du degré de fibrose n'est pas utile chez les malades ayant une RVP. En cas d'échec virologique, une nouvelle mesure n'est indiquée que si l'évaluation histologique est susceptible de modifier la prise en charge.

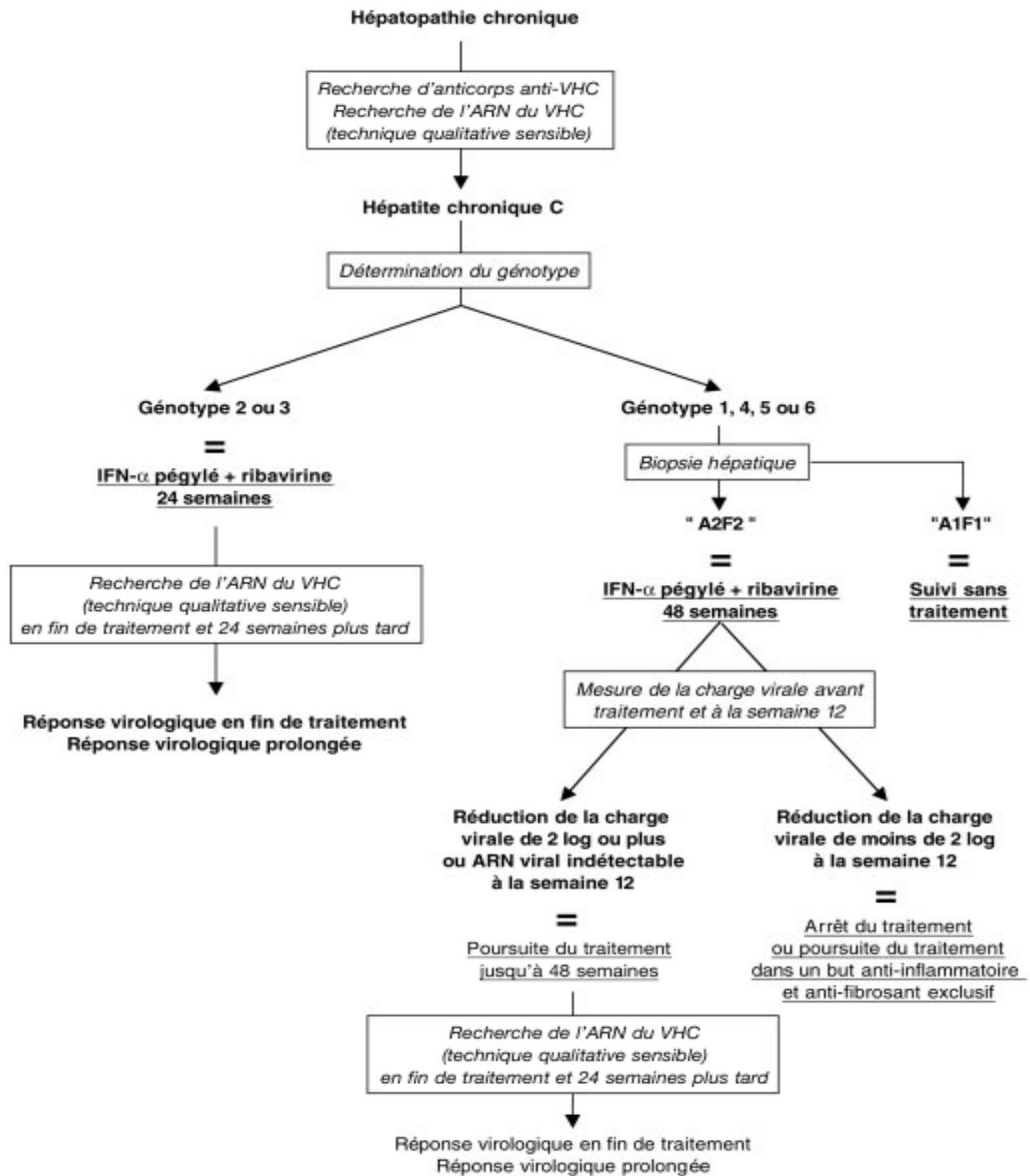


Figure 13: Algorithme décisionnel chez un malade ayant une hépatite C chronique virale C.

D. La transplantation hépatique

Les hépatopathies virales C représentent environ 20 % des indications de transplantation hépatique en France.

La transplantation hépatique est indiquée soit en cas de cirrhose K décompensée », soit en cas de CHC (lésion unique < 5 cm ou 3 nodules < 3 cm).

Une réinfection du greffon survient dans la quasi-totalité des cas. Une charge virale élevée, la survenue d'une hépatite symptomatique ou une forte immunosuppression seraient des facteurs d'évolution défavorable, justifiant l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques en cours. L'IFN seul n'est pas indiqué ; la bithérapie est en cours d'évaluation.

E. Les mesures d'accompagnement

Des études ont montré que certains facteurs associés à l'infection virale C peuvent influencer la réponse au traitement et l'évolution de la maladie. Il est important de les prendre en compte dans une approche globale du patient, qu'il soit ou non traité.

-L'alcool : une consommation excessive semble entraîner une augmentation de la réplication virale et une résistance au traitement antiviral (l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement antiviral étant diminuées chez les personnes ayant une consommation excessive d'alcool), et conduire à une évolution plus rapide de l'hépatopathie. Une consommation nulle ou très limitée (< 10 g/j) est donc recommandée chez les patients atteints d'hépatite C. En cas de dépendance à l'alcool, il est conseillé de tenter d'obtenir un arrêt ou

une réduction maximale de la consommation au moins six mois avant de débiter un traitement antiviral.

-La surcharge pondérale, souvent associée à un syndrome dysmétabolique et à une stéatose, pourrait aggraver la fibrose et diminuer le taux de réponse au traitement. De ce fait, un régime alimentaire visant à corriger le surpoids pourrait être une mesure bénéfique.

-Le tabac : une étude suggère qu'il augmente la sévérité de l'atteinte hépatique. Compte tenu du bénéfice de l'arrêt du tabac sur la santé, il est recommandé de réduire voire d'arrêter le tabac.

-Les vaccins : la vaccination vis-à-vis du VHB est recommandée, en raison du risque de Coïnfection avec le VHC qui est un facteur pronostique péjoratif. Les indications de la vaccination vis-à-vis du virus de l'hépatite A (VHA) sont les mêmes que celles de la population générale.

F. Le suivi des malades non traités

Ce suivi s'adresse aux malades pour lesquels l'indication du traitement n'a pas été retenue ainsi qu'à ceux qui l'ont refusé. Il a pour objectif d'assurer un soutien du patient et d'apprécier l'évolution de l'infection par le VHC.

Les modalités de surveillance dépendent du stade de l'hépatite au moment du diagnostic, de l'âge et de l'évolution des transaminases. Toute augmentation des transaminases doit faire rechercher une autre cause, en particulier médicamenteuse.

Trois situations différentes peuvent être distinguées :

- **le malade n'a pas de lésions ou des lésions minimales** : le risque évolutif est faible, mais justifie une surveillance qui comporte un examen clinique et un dosage semestriel des transaminases. Une nouvelle mesure du degré de fibrose n'est pas préconisée avant 5 ans sauf en cas d'augmentation des transaminases ou d'existence de cofacteurs favorisant la progression de la fibrose.

- **le malade a des transaminases normales à des examens répétés et n'a pas eu de mesure du degré de fibrose** : si les transaminases restent normales, une surveillance clinique et un contrôle semestriel des transaminases suffisent. En cas d'augmentation des transaminases, une mesure de la fibrose doit être rediscutée si un traitement est envisagé.

- **le patient a une cirrhose, prouvée ou non par une mesure de la fibrose** : la surveillance doit être renforcée en raison des risques de décompensation ou de CHC. Pour le dépistage du CHC, le dosage de l'alpha-fœtoprotéine et échographie abdominale sont à réaliser tous les 6 mois. La surveillance doit être plus étroite lorsqu'il existe des facteurs prédictifs d'évolution péjorative vers le CHC (âge supérieur à 50 ans, sexe masculin, consommation d'alcool, insuffisance hépatocellulaire, élévation de l'alpha-fœtoprotéine). Pour la recherche de varices œsophagiennes ou gastriques une fibroscopie œso-gastro-duodénale est à réaliser tous les 1 à 4 ans.

G. Perspectives

1. Optimisation de la bithérapie pégylée

Trois études internationales publiées récemment vont certainement modifier la prise en charge thérapeutique des malades infectés par un virus de l'hépatite C (VHC). Ainsi, les perspectives à court terme du traitement de l'hépatite chronique C avec la bithérapie pégylée sont :

- un raccourcissement de la durée du traitement chez les malades « faciles à traiter » sous réserve d'une réponse virologique précoce à la 4^{ème} semaine : 12 ou 16 semaines chez les malades infectés par un VHC génotype 2 ou 3 et 24 semaines chez les malades infectés par un VHC de génotype 1 associé à une charge virale faible.

- une augmentation de la durée du traitement jusqu'à 18 mois chez des malades infectés par un VHC de génotype 1 « répondeurs virologiques lents » (défini par une diminution d'au moins 2 log₁₀ de la charge virale pré thérapeutique mais associée à une détection de l'ARN viral dans le sérum à la 12^{ème} semaine de traitement et à une absence de détection de l'ARN viral à la 24^{ème} semaine de traitement.

Malgré cette optimisation de la bithérapie pégylée, celle-ci restera inefficace chez environ la moitié des malades « difficiles à traiter », infectés en particulier par un VHC de génotype 1. Il est possible que l'on puisse encore améliorer l'efficacité antivirale de la bithérapie pégylée en augmentant la dose d'IFN-PEG a-2a, en administrant l'IFN-PEG au rythme de deux fois par semaine, ou encore en augmentant la dose de ribavirine (des études sont en cours).

2. Nouveaux traitements

a) Les nouveaux interférons

L'IFN consensus est un interféron de synthèse possédant une homologie de 89% avec l'interféron alpha, 30% avec l'interféron beta et 60% avec l'interféron w. Il a une activité antivirale plus puissante que les autres IFN in vitro et pourrait être également plus efficace in vivo.

La fixation à l'IFN de grosses molécules peut améliorer ces propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ainsi, l'administration d'albuféron, qui consiste en la fixation d'albumine à l'IFN, entraîne une réduction significative de la virémie lorsqu'il est administré toutes les 2 à 4 semaines. Une grande étude internationale est en cours afin de déterminer son efficacité virologique à long terme.

D'autres IFN (IFN bêta, IFN gamma) sont également évalués.

b) Les analogues de la ribavirine

Actuellement, deux analogues sont activement développés :

- la lévovirine (analogue lévogyre non phosphorylé), n'est pas responsable des effets hémolytiques connus de la ribavirine. Cela lui confère un avantage de tolérance indéniable, bien précisé dans plusieurs études animales et chez l'homme. Ce composé est l'objet d'études cliniques de phase III.

- la viramidine, serait une pro-droque de la ribavirine ciblant le foie et dont le rapport tolérance/efficacité devrait être amélioré, le risque d'accumulation dans les globules rouges étant réduit (diminution du risque d'anémie).

c) **Les inhibiteurs spécifiques du VHC**

Un grand nombre est en phase préclinique ou clinique précoce de développement. Les antiprotéases tiennent la vedette.

- **Les inhibiteurs de la protéase NS3** ont une activité antivirale très puissante. A titre d'exemple, l'inhibiteur VX 950 a permis d'obtenir, après 15 jours d'administration à la dose de 750 mg toutes les 8 heures, une chute importante de la virémie de l'ordre de 4 log avec une excellente tolérance. Des études sont néanmoins nécessaires pour évaluer l'efficacité en termes de réponse virologique prolongée en monothérapie ou en association avec d'autres molécules (en particulier l'IFN) et pour déterminer la tolérance.

-**La polymérase NS5b** est également une autre excellente cible pour des inhibiteurs spécifiques du VHC. Un analogue nucléosidique, NM 283, a montré une activité antivirale significative chez des chimpanzés infectés. La première étude clinique chez l'homme a montré une réduction de la virémie chez des malades traités en monothérapie de moins d'un log mais cette réduction atteignait après un mois d'administration en combinaison avec l'IFN-PEG 2,7log. L'efficacité et la tolérance à long terme de cette bithérapie (IFN-PEG et NM283) sont attendues prochainement. Des inhibiteurs non nucléosidiques sont également en cours de développement.

Ces inhibiteurs spécifiques du VHC peuvent être synthétisés facilement mais le problème majeur est la toxicité de ces molécules. Par ailleurs, la place de molécules qui réduisent la réplication virale sans moduler la réponse immune est difficile à établir en raison du risque de développement de résistances, phénomènes déjà mis en évidence in vitro pour plusieurs de ces molécules.

d) L'immunothérapie

L'administration d'immunoglobulines contenant des anticorps anti-VHC est susceptible de retarder, sinon de prévenir, l'infection. Plusieurs équipes et groupes pharmaceutiques poursuivent des essais dans ce domaine en mettant au point, en particulier, des immunoglobulines de haut titre, provenant de plasmas humains.

D'autres approches utilisant des anticorps monoclonaux humanisés, dirigés contre la protéine d'enveloppe E2 du VHC, sont en cours de développement. Le but serait une prévention de la réinfection du greffon en transplantation hépatique, en complément de protocoles antiviraux.

e) Les autres molécules actives

L'amantadine est une molécule prometteuse en trithérapie, associée à l'interféron et à la ribavirine d'après une étude pilote italienne. Ce bénéfice potentiel semble recevoir une confirmation dans une étude en cours qui compare une bithérapie IFN PEG a-2a + ribavirine à une trithérapie incluant l'amantadine et suggère un bénéfice en terme de réponse virologique durable et une meilleure tolérance.

Une autre approche utilisant l'histamine a été mise en œuvre chez les non-répondeurs, là encore, dans le cadre d'une association à une bithérapie classique. L'étude est en cours.

3. Les perspectives vaccinales

De nombreuses équipes travaillent à l'heure actuelle à la mise au point d'un vaccin thérapeutique et d'un vaccin plus classique, préventif. Malgré de nombreux résultats encourageants, les recherches vaccinales sur le VHC n'en sont encore qu'au commencement.

Les études dans les modèles précliniques, tels que les souris transgéniques et les primates, montrent une induction efficace de la réponse à médiation cellulaire et/ou de la réponse humorale. Il est maintenant important de caractériser plus précisément ces réponses et notamment d'étudier leur spectre de reconnaissance et leur mémoire. Il est difficile à l'heure actuelle de se prononcer sur la forme (ADN, protéine, peptide, vecteur recombinant, combinaison de plusieurs systèmes) que devra prendre un vaccin thérapeutique ou prophylactique. Ces deux types de vaccins auront probablement une composition finale différente.

Pour un vaccin préventif, la seule induction d'une réponse à médiation cellulaire polyépitopique ne suffira probablement pas à prévenir l'infection, car l'induction d'anticorps neutralisants pourrait être critique pour neutraliser de nouvelles progénies virales. Dans le cas d'un vaccin thérapeutique, il est probable qu'il faille non seulement induire une réponse immunitaire cellulaire spécifique, forte et polyclonale, mais aussi permettre de rétablir les différentes fonctions des cellules du système immunitaire qui semblent altérées au cours de l'infection chronique. Les défis sont encore nombreux.

H. en conclusion :

Le traitement de référence de l'hépatite chronique C, est la combinaison IFN-PEG et ribavirine. A court terme, dans les situations favorables (génotypes 2, 3 ou 1 et charge virale faible) la durée d'administration pourrait être réduite sous réserve d'une réponse virologique précoce à la 4ème semaine. Chez les malades plus difficiles à traiter, l'allongement de la durée du traitement pourrait être une option chez les «répondeurs virologiques lents ». L'utilisation de doses d'IFN plus fortes ou plus fréquentes serait une autre alternative.

La mise au point et l'utilisation de nouveaux IFN et d'analogues de la ribavirine pourraient dans le futur être plus efficaces et mieux tolérés que la bithérapie actuelle. De grands essais internationaux en cours ou en prévision sont nécessaires pour cela. L'arrivée récente d'inhibiteurs spécifiques du VHC puissant antiviral pourrait changer profondément la prise en charge et l'efficacité thérapeutique.

IX. PERSISTANCE OCCULTE DU HCV

La résolution clinique d'une hépatite C, soit spontanée soit après un traitement est synonyme d'éradication virale. Cependant, ces dernières années, différents travaux ont rapporté la persistance du virus HCV à de faibles niveaux dans le plasma, les cellules mononuclées du sang périphérique (CMSPs) et le foie de certains patients.

A. Définition de l'infection occulte à HCV

1. Les différents types d'hépatite C occulte

a) Hépatite C occulte « cryptogénique »

En 2004, une nouvelle forme d'hépatite C dite occulte, a été décrite chez des patients qui présentaient des troubles hépatiques d'étiologie inconnue et n'avaient ni Ac anti-HCV ni ARN HCV détectables avec les techniques usuelles [376]. Toute autre cause connue de pathologie hépatique (virus, maladie auto-immune, alcool, médicaments hépatotoxique, désordres métaboliques) avait été écartée chez ces patients. L'utilisation de techniques de PCR très sensibles a permis de mettre en évidence la présence d'ARN HCV dans le foie chez 57 % d'entre eux. Ceci fut la première description d'hépatite C dite occulte. L'ARN HCV a par la suite été retrouvé dans les CMSPs de 70% de ces patients (*Tableau 4*).

De manière plus surprenante, la présence d'hépatite C occulte a récemment été décrite chez des patients qui n'avaient aucune atteinte hépatique, ni Ac anti-HCV ni ARN HCV détectables [377]. Les 276 patients inclus dans cette étude provenaient 3 cohortes différentes : patients présentant un lymphome non hodgkinien, un cancer de la vessie, ou suivi dans une cohorte évaluant

l'existence d'un lien entre le cancer et la nutrition. L'ARN HCV a été détecté dans les CMSPs de 9 d'entre eux évoquant une hépatite C occulte.

b) Hépatite C occulte « secondaire »

L'hépatite C occulte a également été décrite dans 2 autres situations cliniques: chez des patients Ac anti-HCV (+)/ARN HCV (-) ayant des fonctions hépatiques normales (**Tableau VIII**) qui ont éliminé le virus soit spontanément après une hépatite C aiguë [378 ; 379] soit après traitement antiviral efficace d'une hépatite C chronique [380 ; 381].

Tableau VIII: Profils définissant une infection occulte à HCV [382]

Description	Infection occulte à HCV « cryptogénique »	Infection occulte à HCV « secondaire »
Détection de l'ARN HCV		
Plasma*	-	-
Plasma**	+/-	+/-
CMSP	+/-	+/-
PBH	+	+/-
} Au moins 1 marqueur positif		
Ac anti-HCV	-	+
Enzymes hépatiques élevées	oui/non	non

* PCR de routine (50-500 UI/mL) ** PCR très sensible (≤3 UI/mL)

Ces infections occultes à HCV remettent en cause la notion d'éradication du HCV et pourraient avoir des implications cliniques non négligeables et être la cause de réactivations virales HCV éventuelles. Pourtant, il semble que ce ne soit pas le cas puisque les données de la littérature montrent que le taux de rechute chez les patients en succès thérapeutique est extrêmement faible, 2-3% [383]. De plus des études réalisées sur des cohortes de patients plus importantes, montrent une absence de détection du HCV dans les CMSPs et le foie de patients guéris malgré l'utilisation de techniques très sensibles [384 ; 385].

2. Diagnostic de l'infection occulte à HCV

La méthode de référence permettant de diagnostiquer une infection HCV occulte est la détection d'ARN HCV dans les cellules hépatocytaires [376]. Cependant, les PBH ne sont pas toujours disponibles et l'arrivée de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose fait qu'elles le seront de moins en moins.

L'alternative proposée est la détection de l'ARN HCV dans les CMSPs [386]. Globalement, le génome HCV est détecté dans les CMSPs chez 50% des patients qui ont une hépatite C occulte.

Le virus est également présent dans le plasma mais en quantité insuffisante pour être détecté par les techniques de biologie moléculaire classiquement utilisées. En effet, les charges virales observées sont comprises entre 60 et 160 copies/mL [387] et nécessitent l'utilisation de techniques de biologie moléculaire sensibilisées.

Les équipes qui ont décrit des hépatites C occultes (**Tableau XI**) ont utilisé les méthodes suivantes pour augmenter la sensibilité de la détection de l'ARN HCV [382] :

1- Des techniques de biologie moléculaire basées sur l'amplification de la région 5'NC du HCV par RT-PCR nichée suivi d'une hybridation d'acides nucléiques (Southern-Blot), avec une sensibilité ≤ 3 UI/mL.

2- La stimulation *ex vivo* des CMSPs par des mitogènes (phytohématoglutinine et l'interleukine-2). Ceci augmente de façon significative la réplication du HCV et donc la détection du génome viral dans des cellules apparemment non infectées par le HCV. L'ARN HCV est détectable dans les

CMSPs non stimulées chez environ 30% des patients guéris d'une hépatite C. Ce pourcentage augmenterait jusqu'à 75% si la même analyse est réalisée sur des cellules stimulées en culture.

3- Des prises d'essai non conventionnelles de plasma (1-4 mL) ou de CMSPs (5×10^5 , 1×10^6 ou 4×10^6 cellules) sont utilisées [380 ; 387 ; 388]. La détection des hépatites C occultes pourrait ainsi être augmentée de 10-15%.

4- la répétition des tests sur les échantillons successifs de plasma et de CMSPs, permettrait d'augmenter la fréquence de détection des hépatites C occultes jusqu'à 100%. En effet, la détection permanente de l'ARN HCV dans le plasma et les CMSPs est observée dans une minorité de cas [380].

La mise en œuvre de ces techniques de manière systématique est difficilement envisageable en pratique clinique courante mais semble nécessaire pour détecter ce type d'infection.

B. Caractéristiques cliniques de l'infection occulte

A ce jour, seule une étude a été réalisée pour étudier les caractéristiques cliniques de l'infection HCV occulte [389]. Elle a comparé des patients avec une hépatite C occulte « cryptogénique » (n=68) et des patients chroniquement infectés par le HCV (n=69). Les deux groupes ont été appariés sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et la durée estimée d'anomalie des enzymes hépatiques. Les patients avec une hépatite C occulte avaient des taux de cholestérol et de triglycérides significativement plus élevés que les patients avec une hépatite C chronique mais une activité sérique des ALAT et gamma glutamyl transpeptidases (γ -GT) plus faible. Concernant l'histologie hépatique, le nombre de patients avec une activité nécro-inflammatoire et une fibrose (score

F1 ou plus) était plus élevé chez les patients chroniquement infectés que chez les patients avec une hépatite C occulte (96% versus 31% et 75% versus 15%, respectivement). La proportion de patients avec une cirrhose ou une stéatose hépatique était comparable dans les deux groupes. Le pourcentage d'hépatocytes infectés par le HCV était plus faible chez les patients avec une hépatite C occulte (5,3%) que chez les patients avec une hépatite C chronique (10,1%).

L'infection occulte induirait donc moins de lésions hépatiques qu'une infection chronique. Ceci pourrait s'expliquer par le plus faible niveau de réplication.

Tableau XI : Fréquence de détection du génome HCV dans les différents compartiments étudiés dans les études ayant décrits des infections occultes à HCV [382]

Etudes	Nombre patients	Population (ARN HCV -)		Détection ARN HCV (Techniques sensibilisées)			Génotype HCV
		Ac anti HCV	Cytolyse hépatique	Foie	CMSPs	Plasma	
(Castillo, 2004)*	100	-	Oui	57/100 (57%)	40/57 (70%)	NT	1b
(Bartolome, 2007)*	106	-	Oui	106/106 (100%)	69/106 (65%)	62/106 (58%)	1b
(Barril, 2008)*	109	-	Oui	NT	49/109 (45%)	NT	1b
(De Marco, 2009)	276	-	Non	NT	9/276 (3,2%)	NT	1a, 1b, 2a
(Pham, 2004)*†	16	+	Non	NT	13/16 (81%)	15/17 (88%)	1a, 1b, 2a
(Radkowski, 2005a)*†	17	+	Non	3/11 (27%)	9/17 (53%)	4/17 (24%)	1a, 1b, 2a, 3a
(Radkowski, 2005b)*†	11	+	Non	NT	7/11 (64%)	6/11 (54%)	1a, 1b
(Carreno, 2006)*	12	+	Non	10/12 (83%)	6/12 (50%)	NT	1b
(Castillo, 2006)	20	+	Non	19/20 (95%)	13/20 (65%)	NT	1b, 2, 3
(Gallegos-Orozco, 2008)†	25	+	Non	NT	5/25 (20%)	0/25 (0%)	1, 2

* Southern-blot, † Stimulation des CMSPs par des mitogènes, NT : non testé, CMSPs (cellules mononucléées du sang périphérique)

C. Réplication et infectiosité du virus dans l'infection occulte

La détection de brins d'ARN HCV antigénomiques dans les CMSPs ou les cellules hépatocytaires chez plus de 50% des patients qui ont une hépatite C occulte suggère l'existence d'une réplication virale [378 ; 379 ; 380 ; 381]. Le virus détecté dans le plasma de patients avec une hépatite C occulte «cryptogénique » a été retrouvé au sein des particules de densité 1,03 à 1,04 et 1,08 à 1,19 g/mL [387]. Ces densités correspondent à celles de particules virales observées dans l'infection chronique à HCV, suggérant la présence de virus HCV complets.

L'infectiosité *in vitro* du HCV persistant après une RVS n'a été étudié que très récemment [390]. L'infection HCV *de novo* de cellules T humaines a été utilisée pour déterminer si des traces de virus HCV, provenant du plasma ou du surnageant de CMSPs cultivées d'individus avec une RVS, pouvaient conduire à une réplication productive du HCV *in vitro* [391]. Le virus résiduel de 3 patients était capable d'infecter des cellules T *de novo* et de se propager à des cellules non infectées [390]. L'ARN HCV détecté dans le plasma lors d'une infection occulte serait donc potentiellement infectieux. Ceci paraît étonnant en l'absence de certains récepteurs (SR-BI, CLDN-1 et occludines) sur les CMSPs, impliqués dans l'entrée du HCV. De plus, une étude a montré que des virus produits en culture, HCVcc, n'étaient pas capable de se répliquer dans des CMSPs quel que soit le type cellulaire [392].

L'infection occulte pourrait donc faciliter la réactivation clinique d'une infection HCV, en particulier dans des situations où le système immunitaire est altéré par des comorbidités ou des traitements immunosuppresseurs.

D. Groupes de patients à risque d'infection occulte

La prévalence de l'infection HCV occulte semble non négligeable. Elle pourrait être un problème majeur dans les unités d'hémodialyse. En présence d'une élévation de l'activité sérique des enzymes hépatiques et d'un ARN HCV positif dans le sang, des mesures de prévention sont mises en œuvre dans ces services pour éviter toute transmission nosocomiale. Une étude récente réalisée sur 109 patients hémodialysés avec des enzymes hépatiques anormales a montré la présence d'hépatites C occultes « cryptogéniques » en détectant l'ARN HCV génomique dans les CMSPs de 45% d'entre eux [393]. La transmission du HCV au sein d'unités d'hémodialyses prenant en charge des patients avec une infection occulte pourrait donc exister. Dans ce cas, des mesures de préventions adaptées seraient à envisager.

Dans une étude, la transmission interfamiliale a également été évoquée dans des familles où un patient est infecté par une hépatite C occulte « cryptogénique » [394]. Chez 102 membres de familles d'un cas index d'hépatite C occulte et 118 membres de familles d'un cas index d'hépatite C chronique, des Ac anti-HCV ont été détectés respectivement chez 10 (9.8%) et 4 (3.4%) d'entre eux. Ces 14 patients n'avaient pas de facteur de risque identifié, 4 avaient une activité sérique des enzymes hépatiques supérieure à la normale et 9 un ARN HCV détectable dans le plasma par technique sensibilisée. L'analyse phylogénétique de la région core du HCV chez 6 familles (5 avec une infection occulte et 1 avec une hépatite C chronique) a montré que les souches des patients index et des cas d'une même famille étaient regroupés au sein d'un même cluster. Les patients issus d'une famille avec un cas d'hépatite C occulte étaient tous infectés par un génotype 1b. Le risque de contamination chez les personnes vivant aux côtés de patients avec une hépatite C occulte pourrait être comparable à celui observé chez des proches de patients infectés chroniquement.

E. Immunobiologie de l'infection occulte à HCV

1. Réponse immune humorale anti-HCV

Lors d'une infection par le HCV, des Ac anti-HCV spécifiques développés contre les protéines structurales et non structurales apparaissent tardivement après l'infection et dans certains cas peuvent ne jamais apparaître. Dans ces conditions, le virus peut facilement échapper au contrôle de la réponse immunitaire humorale. Chez des patients chroniquement infectés, le titre d'Ac anti-HCV spécifique diminue rapidement chez les patients guéris suite à un traitement par IFN α [385] et peut même complètement disparaître une dizaine d'années après l'élimination du virus. Une séroréversion spontanée a été observée chez 2 personnes immunocompétentes et chez 1 patient polytransfusé. Ces patients pourraient donc faire partie des patients qui ont une infection occulte à HCV « cryptogénique ».

Pour les hépatites C occultes, un test immuno-enzymatique ciblant un antigène de la protéine de capsid a permis de mettre en évidence la présence d'IgG anti- HCV. Ce test détecte les anticorps dirigés contre la séquence PKPQRKTKRNTNRRP correspondant aux AA 5 à 19 de la protéine C qui est un épitope immunodominant. Chez 145 patients Ac anti-HCV (-) avec une hépatite C occulte, 45 ont été testés Ac anti-HCV (+) avec ce test sérologique [395]. Chez des patients chroniquement infectés, ces anticorps sont détectés dans 98,6% des cas.

2. Réponse immunitaire cellulaire anti-HCV

Contrairement aux Ac anti-HCV spécifiques, la réponse immunitaire cellulaire reste détectable des dizaines d'années après la guérison d'une hépatite C aiguë ou chronique [396]. Des cellules T CD8⁺ effectrices HCV spécifiques ont été détectées dans le sang des membres d'une famille non infectés par le HCV mais exposés de façon continue à un sujet chroniquement infecté. Ceci suggère la mise en place d'une mémoire immunitaire suite à une infection subclinique. Le maintien d'une réponse immunitaire T spécifique pourrait être la conséquence de la persistance du virus HCV à faible niveau sans réplication apparente. En l'absence d'une réponse humorale efficace, qui peut ne pas être induite malgré une réponse immunitaire T CD4⁺ HCV spécifique, la réponse T spécifique peut suffire à contrôler l'infection par HCV [397].

La réponse immunitaire pourrait expliquer l'atteinte hépatique plus modérée observée chez les patients avec une infection occulte à HCV. Les réponses immunitaires cellulaires de 50 patients avec une hépatite C occulte « cryptogénique », 141 patients avec une hépatite C chronique et 21 patients avec une pathologie hépatique cryptogénique ont été comparées [398]. Au total, 52% des patients avec une infection HCV occulte avait une réponse proliférative T CD4⁺ HCV spécifique. Cette réponse était significativement plus fréquente chez ces patients que celle observée chez les patients chroniquement infectés (26%). Les cellules T HCV spécifiques proliféraient plutôt en réponse aux protéines NS3 et NS4 et produisaient de l'interféron gamma. Ils avaient également plus de cellules T CD8⁺ HCV spécifiques que les patients avec une infection HCV chronique. La réponse immunitaire cellulaire pourrait être plus efficace chez les patients avec une infection HCV occulte que chez les patients chroniquement infectés mais peut-être pas assez efficace pour éradiquer le virus. La même équipe a montré que les réponses immunitaires prolifératives T CD4⁺ et CD8⁺ HCV spécifiques

étaient observées plus souvent chez les patients qui avaient guéris spontanément que ceux chroniquement infectés guéris après traitement [399].

Les CMSPs (en particulier les T CD4+, T CD8+, B, monocytes et les cellules dendritiques) peuvent être infectées par le HCV lors d'une infection HCV chronique. Les mêmes populations cellulaires sont infectées dans les infections HCV occultes [400]. Cependant des profils d'expression cytokiniques différents ont été observés selon le type d'infection [401]. En effet, la transcription de l'IFN- α , IFN- γ et du TNF- α est plus élevée et celle de l'IL-10 est moins élevée dans les CMSPs de patients avec une infection occulte que de patients chroniquement infectés. L'impact de l'infection de ces cellules sur leurs fonctions immunitaires est mal connu.

F. Traitement de l'infection occulte

Un traitement par RBV et pegIFN α pendant 24 semaines a été évalué chez 10 patients avec une hépatite C occulte « cryptogénique », ARN HCV (+) dans le foie et les CMSPs [402]. Tous avaient un bilan hépatique perturbé. A la fin du traitement, 8 patients avaient normalisé leurs enzymes hépatiques et 8 avaient un ARN HCV indétectable dans les CMSPs. Vingt-quatre semaines après l'arrêt du traitement, 6 patients avaient encore des enzymes hépatiques normales et 7 un ARN HCV indétectable dans les CMSPs. Une deuxième biopsie hépatique a été réalisée chez 5 patients. L'ARN HCV a été retrouvé dans les cellules hépatiques des 5 patients. La concentration d'ARN HCV était significativement plus faible dans les cellules hépatocytaires après traitement qu'avant traitement, et le nombre d'hépatocytes infectés également (2.2% versus 3.5%). Chez 3 de ces patients, l'activité nécroinflammatoire et le score de fibrose avaient diminué. Le traitement des hépatites C occultes pourrait donc avoir un intérêt pour améliorer l'histologie hépatique.

X. Prophylaxie du VHC :

A. Sécurité transfusionnelle :

La contamination sanguine a été réduite depuis 1990 par l'éviction du don du sang des sujets porteurs d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C. Le risque d'hépatite post-transfusionnelle virale C est actuellement très faible. La meilleure prévention en matière de transfusion consiste à restreindre la transfusion aux seules indications indispensables, l'exclusion des donneurs de sang appartenant aux groupes exposés et le dépistage biologique sur chaque don de sang. [403]

B. Vis à vis des toxicomanes :

La toxicomanie étant la deuxième cause de contamination du VHC. Il faut lutter contre le partage des seringues. [403]

C. En cas de contamination accidentelle :

En cas d'exposition accidentelle à du sang séropositif, on procède à un lavage local immédiat, prélèvement du sujet contaminant et du sujet contaminé pour faire la sérologie du VHC et la recherche de l'ARN par PCR, déclaration de l'accident, enfin un traitement précoce par interféron évite l'évolution vers la chronicité. [404]

D. Vis à vis de l'entourage familiale du patient porteur du VHC :

- Eviter le contact potentiel de sang à sang
- Il n'y a pas lieu d'isoler dans sa vie sociale une personne contaminée par le VHC.
 - Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle étant faible, les précautions à prendre pour un couple stable se limitent à l'utilisation de préservatifs ou l'abstention sexuelle en période menstruelle ou en cas de lésions génitales.
 - La personne infectée par le VHC ne doit pas partager ses objectifs de toilette susceptibles d'être souillés par le sang : brosse à dent, rasoir,...
 - Il n'y a pas de contre-indication à un accouchement par voie naturelle.
 - L'allaitement maternel est déconseillé.
 - Chez le nouveau-né une recherche d'ARN du VHC est à prévoir 6 mois ou un an après la naissance. La recherche d'anticorps anti-VHC n'est envisageable qu'à partir de l'âge de 1 an. [405 ; 406]

E. Vis à vis de l'alcool:

Afin de prévenir le risque d'évolution vers la cirrhose, il faut interdire aux porteurs du VHC une consommation quotidienne d'alcool. Des études préliminaires ont montré que l'alcool pourrait augmenter la variabilité du VHC dans sa région NS5. Une autre étude française a montré que la virémie C augmentait de manière dose dépendante avec la consommation d'alcool. [407]

F. VHC et vaccination :

L'étude de la réponse humorale anti-VHC est importante pour l'élaboration d'un vaccin.

La persistance de l'infection chez la majorité des individus infectés malgré la présence d'anticorps, suggère que les anticorps neutralisants soient présents en faibles quantités ou ont une efficacité peu importante. En fait, l'analyse des différents isolats viraux a montré qu'il existait une divergence génétique importante et que la souche prédominante deux ans après le début de l'infection était vraiment différente de la souche présente plus tardivement. Ces données montrent que l'existence de quasi-espèces du VHC et leur sélection par la réponse immunitaire permet d'échapper aux anticorps neutralisants. C'est pourquoi il n'existe toujours pas de vaccin à nos jours. Toutefois les recherches se poursuivent en dépit des obstacles majeurs qui entravent la réalisation de vaccin. Ce qui est par contre essentiel, en attendant que ce vaccin trouve le jour, c'est de prendre les mesures qui s'imposent pour empêcher que la maladie ne s'étende. [408 ; 409]

XI. Conclusion

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus hépatotrope à ARN monocaténaire linéaire. Il est responsable d'hépatites aiguës et peut induire dans 65 à 80 % des cas une infection virale persistante susceptible d'induire une hépatite chronique pouvant aboutir à une cirrhose et éventuellement à un carcinome hépatocellulaire. La grande variabilité génétique de ce virus explique en partie cette persistance virale.

Le diagnostic virologique est basé sur la recherche des anticorps anti-VHC associée à la détection de l'ARN viral dont la présence signe la multiplication du virus.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin. Seul le contrôle des dons du sang a permis de limiter la transmission par transfusion sanguine. Ainsi, actuellement l'usage de drogue par voie intraveineuse ou nasale représente la première cause de transmission du virus.

L'apparition d'un traitement antiviral (interféron + ribavirine) efficace permet d'envisager une guérison ou une diminution des risques d'évoluer vers la cirrhose.



Résumé



Résumé

Variabilité génétique du virus de l'hépatite C.

Auteur : Saâd BOUCHIKHI

Mots clés : Virus de l'hépatite C, Génotypes, Diagnostic, Traitement.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus hépatotrope à ARN monocaténaire linéaire. Il est responsable d'hépatites aiguës et peut induire dans 65 à 80 % des cas une infection virale persistante susceptible d'induire une hépatite chronique pouvant aboutir à une cirrhose et éventuellement à un carcinome hépatocellulaire. La grande variabilité génétique de ce virus explique en partie cette persistance virale.

Le diagnostic virologique est basé sur la recherche des anticorps anti-VHC associée à la détection de l'ARN viral dont la présence signe la multiplication du virus.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin. Seul le contrôle des dons du sang a permis de limiter la transmission par transfusion sanguine. Ainsi, actuellement l'usage de drogue par voie intraveineuse ou nasale représente la première cause de transmission du virus.

L'apparition d'un traitement antiviral (interféron + ribavirine) efficace permet d'envisager une guérison ou une diminution des risques d'évoluer vers la cirrhose.

Abstract

Genetic variability of hepatitis C virus.

Author: Saâd BOUCHIKHI

Keywords: Hepatitis C virus, Genotypes, Diagnosis, Treatment.

The hepatitis C virus (HCV) is a hepatotropic virus linear single-stranded RNA. It is responsible for acute hepatitis and can mislead in 65 to 80 % of cases a persistent viral infection likely to induce a chronic hepatitis that may lead to cirrhosis and possibly to a hepatocellular carcinoma. The high genetic variability of this virus explains in part the viral persistence.

The virological diagnosis is based on the research of anti-HCV antibodies associated with the detection of the viral RNA whose presence signed the multiplication of the virus.

There is currently no vaccine. Only the screening of donated blood has limited transmission by blood transfusion. Thus, currently the use of the drug by intravenous or nasal represents the first cause of transmission of the virus.

The emergence of an effective antiviral treatment (interferon + ribavirin) allow to consider a healing or a decrease in the risk of evolve toward the cirrhosis.

ملخص

التباين الوراثي لفيروس التهاب الكبد سي.

المؤلف: سعد بوشيخي

المصطلحات الأساسية: فيروس التهاب الكبد سي، المورثات، التشخيص، العلاج.

فيروس التهاب الكبد سي هو فيروس كبدي التوجه خطي واحد الجديلة الحمض النووي الريبي. وهو مسؤول عن التهاب الكبد الحاد و يمكن أن يحفز في 65 إلى 80% إلى التهاب الكبد المزمن الذي يمكن أن يؤدي إلى تليف الكبد وسرطان الكبد في نهاية المطاف. التباين الوراثي لهذا الفيروس يفسر جزئياً استمرار الداء.

يستند التشخيص الفيروسي على البحث عن الأجسام المضادة للفيروس سي المرتبطة الكشف عن الحمض النووي الريبي الفيروسي الذي يبرهن على تكاثر الفيروس.

لا يوجد حالياً أي لقاح. كما يشكل فحص عينة المتبرعين بالدم وسيلة ناجعة للحد من انتشار الفيروس وبالتالي، الاستخدام الحالي للمخدرات عن طريق الحقن أو الأنف هو السبب الرئيسي لانتقال فيروس الكبد سي.

ظهور علاج مضاد للفيروس (انترفيرون + ريبافيرين) يسمح لنا أن نتصور فعالية العلاج أو انخفاض مخاطر تليف الكبد.



Bibliographie

Bibliographie

1. Choo, Q. L., G. Kuo, et al.

"Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome."

Science (1989). 244(4902): 359-62.

2. Kaito, M., S. Watanabe, et al.

"Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study."

J Gen Virol (1994). 75 (Pt 7): 1755-60.

3. Hijikata, M., Y. K. Shimizu, et al.

"Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: evidence for circulating immune complexes."

J Virol (1993). 67(4): 1953-8.

4. Kanto, T., N. Hayashi, et al.

"Buoyant density of hepatitis C virus recovered from infected hosts: two different features in sucrose equilibrium density-gradient centrifugation related to degree of liver inflammation."

Hepatology (1994). 19(2): 296-302.

5. Agnello, V., G. Abel, et al.

"Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor."

Proc Natl Acad Sci U S A (1999). 96(22): 12766-71.

6. Andre, P., F. Komurian-Pradel, et al.

"Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles."

J Virol (2002). 76(14): 6919-28.

7. Diaz, O., F. Delers, et al.

"Preferential association of Hepatitis C virus with apolipoprotein B48-containing lipoproteins."

J Gen Virol (2006). 87(Pt 10): 2983-91.

8. Penin, F., J. Dubuisson, et al.

"Structural biology of hepatitis C virus."

Hepatology (2004). 39(1): 5-19.

9. Moradpour, D., F. Penin, et al.

"Replication of hepatitis C virus."

Nat Rev Microbiol (2007). 5(6): 453-63.

10. Kuiken, C., C. Combet, et al.

"A comprehensive system for consistent numbering of HCV sequences, proteins and epitopes."

Hepatology(2006). 44(5): 1355-61.

11. Tsukiyama-Kohara, K., N. Iizuka, et al.

"Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA."

J Virol (1992). 66(3): 1476-83.

12. Reynolds, J. E., A. Kaminski, et al.

"Unique features of internal initiation of hepatitis C virus RNA translation."

Embo J (1995). 14(23): 6010-20.

13. Fraser, C. S. and J. A. Doudna

"Structural and mechanistic insights into hepatitis C viral translation initiation."

Nat Rev Microbiol(2007). 5(1): 29-38.

14. Barria, M. I., A. Gonzalez, et al.

"Analysis of natural variants of the hepatitis C virus internal ribosome entry site reveals that primary sequence plays a key role in cap-independent translation."

Nucleic Acids Res (2009). 37(3): 957-71.

15. Jopling, C. L., M. Yi, et al.

"Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA."

Science (2005). 309(5740): 1577-81.

16. Sarasin-Filipowicz, M., J. Krol, et al.

"Decreased levels of microRNA miR-122 in individuals with hepatitis C responding poorly to interferon therapy."

Nat Med (2009). 15(1): 31-3.

17. Murray, C. L., C. T. Jones, et al.

"Architects of assembly: roles of Flaviviridae non- structural proteins in virion morphogenesis."

Nat Rev Microbiol (2008). 6(9): 699-708.

18. Ait-Goughoulte, M., C. Hourieux, et al.

"Core protein cleavage by signal peptide peptidase is required for hepatitis C virus-like particle assembly."

J Gen Virol (2006). 87(Pt 4): 855-60.

19. Boulant, S., R. Montserret, et al.

"Structural determinants that target the hepatitis C virus core protein to lipid droplets."

J Biol Chem (2006). 281(31): 22236-47.

20. Jhaveri, R., G. Qiang, et al.

"Domain 3 of hepatitis C virus core protein is sufficient for intracellular lipid accumulation."

J Infect Dis (2009). 200(11): 1781-8.

21. Miyanari, Y., K. Atsuzawa, et al.

"The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production."

Nat Cell Biol (2007). 9(9): 1089-97.

22. Shavinskaya, A., S. Boulant, et al.

"The lipid droplet binding domain of hepatitis C virus core protein is a major determinant for efficient virus assembly."

J Biol Chem(2007). 282(51): 37158-69.

23. Roussel, J., A. Pillez, et al.

"Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein."

J Gen Virol (2003). 84(Pt 7): 1751-9.

24. Gao, D. Y., X. X. Zhang, et al.

"Assessment of specific antibodies to F protein in serum samples from Chinese hepatitis C patients treated with interferon plus ribavarin."

J Clin Microbiol (2008). 46(11): 3746-51.

25. Vassilaki, N., P. Friebe, et al.

"Role of the hepatitis C virus core+1 open reading frame and core cis-acting RNA elements in viral RNA translation and replication."

J Virol (2008). 82(23): 11503-15.

26. Branch, A. D., D. D. Stump, et al.

"The hepatitis C virus alternate reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternate reading frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others."

Semin Liver Dis (2005). 25(1): 105-17.

27. Dubuisson, J., F. Penin, et al.

"Interaction of hepatitis C virus proteins with host cell membranes and lipids."

Trends Cell Biol (2002). 12(11): 517-23.

28. Op De Beeck, A., L. Cocquerel, et al.

"Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins."

J Gen Virol (2001). 82(Pt 11): 2589-95.

29. Troesch, M., I. Meunier, et al.

"Study of a novel hypervariable region in hepatitis C virus (HCV) E2 envelope glycoprotein."

Virology (2006). 352(2): 357-67.

30. Penin, F., C. Combet, et al.

"Conservation of the conformation and positive charges of hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein hypervariable region 1 points to a role in cell attachment."

J Virol (2001). 75(12): 5703-10.

31. Griffin, S. D., L. P. Beales, et al.

"The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine."

FEBS Lett (2003). 535(1-3): 34-8.

32. Clarke, D., S. Griffin, et al.

"Evidence for the formation of a heptameric ion channel complex by the hepatitis C virus p7 protein in vitro."

J Biol Chem (2006). 281(48): 37057-68.

33. Luik, P., C. Chew, et al.

"The 3-dimensional structure of a hepatitis C virus p7 ion channel by electron microscopy."

Proc Natl Acad Sci U S A (2009). 106(31): 12712-6.

34. Steinmann, E., F. Penin, et al.

"Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions."

PLoS Pathog (2007). 3(7): e103.

35. Pietschmann, T., A. Kaul, et al.

"Construction and characterization of infectious intragenotypic and intergenotypic hepatitis C virus chimeras."

Proc Natl Acad Sci U S A (2006). 103(19): 7408-13.

36. Ma, Y., J. Yates, et al.

"NS3 helicase domains involved in infectious intracellular hepatitis C virus particle assembly."

J Virol (2008). 82(15): 7624-39.

37. Aligo, J., S. Jia, et al.

"Formation and function of hepatitis C virus replication complexes require residues in the carboxy-terminal domain of NS4B protein."

Virology(2009). 393(1): 68-83.

38. Brass, V., E. Bieck, et al.

"An amino-terminal amphipathic alpha-helix mediates membrane association of the hepatitis C virus nonstructural protein 5A."

J Biol Chem (2002). 277(10): 8130-9.

39. Penin, F., V. Brass, et al.

"Structure and function of the membrane anchor domain of hepatitis C virus nonstructural protein 5A."

J Biol Chem (2004). 279(39): 40835-43.

40. Appel, N., M. Zayas, et al.

"Essential role of domain III of nonstructural protein 5A for hepatitis C virus infectious particle assembly."

PLoS Pathog (2008). 4(3): e1000035.

41. Bartenschlager, R., M. Frese, et al.

"Novel insights into hepatitis C virus replication and persistence."

Adv Virus Res (2004). 63: 71-180.

42. Bressanelli, S., L. Tomei, et al.

"Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus."

Proc Natl Acad Sci U S A (1999). 96(23): 13034-9.

43. Burlone, M. E. and A. Budkowska

"Hepatitis C virus cell entry: role of lipoproteins and cellular receptors."

J Gen Virol (2009). 90(Pt 5): 1055-70.

44. Lindenbach, B. D., M. J. Evans, et al.

"Complete replication of hepatitis C virus in cell culture."

Science (2005). 309(5734): 623-6.

45. Wakita, T., T. Pietschmann, et al.

"Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome."

Nat Med (2005). 11(7): 791-6.

46. Scarselli, E., H. Ansuini, et al.

"The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus."

Embo J (2002). 21(19): 5017-25

47. Pileri, P., Y. Uematsu, et al.

"Binding of hepatitis C virus to CD81."

Science (1998).282(5390): 938-41.

48. Evans, M. J., T. von Hahn, et al.

Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry."

Nature (2007)446(7137): 801-5.

49. Liu, S., W. Yang, et al.

"Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection."

J Virol (2009). 83(4): 2011-4.

50. Huang, H., F. Sun, et al.

"Hepatitis C virus production by human hepatocytes dependent on assembly and secretion of very low-density lipoproteins."

Proc Natl Acad Sci U S A (2007). 104(14): 5848-53.

51. Timpe, J. M., Z. Stamataki, et al.

"Hepatitis C virus cell-cell transmission in hepatoma cells in the presence of neutralizing antibodies."

Hepatology (2008). 47(1): 17-24.

52. Boonstra, A., L. J. van der Laan, et al.

"Experimental models for hepatitis C viral infection."

Hepatology (2009). 50(5): 1646-55.

53. Flint, M., C. Maidens, et al.

"Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81."

J Virol (1999). 73(8): 6235-44.

54. Clayton, R. F., A. Owsianka, et al.

"Analysis of antigenicity and topology of E2 glycoprotein present on recombinant hepatitis C virus-like particles."

J Virol (2002).76(15): 7672-82.

55. Owsianka, A. M., J. M. Timms, et al.

"Identification of conserved residues in the E2 envelope glycoprotein of the hepatitis C virus that are critical for CD81 binding."

J Virol (2006). 80(17): 8695-704.

56. Lavillette, D., E. I. Pecheur, et al.

"Characterization of fusion determinants points to the involvement of three discrete regions of both E1 and E2 glycoproteins in the membrane fusion process of hepatitis C virus."

J Virol (2007). 81(16): 8752-65.

57. Flint, M., T. von Hahn, et al.

"Diverse CD81 proteins support hepatitis C virus infection."

J Virol (2006). 80(22): 11331-42.

58. Koutsoudakis, G., A. Kaul, et al.

"Characterization of the early steps of hepatitis C virus infection by using luciferase reporter viruses."

J Virol (2006). 80(11): 5308-20.

59. Laguno, M., M. Larrousse, et al.

"Predictive value of early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with an interferon-based regimen plus ribavirin."

J Acquir Immune Defic Syndr (2007). 44(2): 174-8.

60. Rocha-Perugini, V., C. Montpellier, et al.

"The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry."

PLoS One (2008).3(4): e1866.

61. Brazzoli, M., A. Bianchi, et al.

"CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes."

J Virol (2008). 82(17): 8316-29.

62. Zhang, Y. Y., B. H. Zhang, et al.

"Novel function of CD81 in controlling hepatitis C virus replication."

J Virol (2010). 84(7): 3396-407.

63. Rhoads, D. and L. Brissette

"The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking. defining the rules for lipid traders."

Int J Biochem Cell Biol (2004). 36(1):39-77.

64. Zeisel, M. B., G. Koutsoudakis, et al.

"Scavenger receptor class B type I is a key host factor for hepatitis C virus infection required for an entry step closely linked to CD81."

Hepatology (2007).46(6): 1722-31.

65. Voisset, C., N. Callens, et al.

"High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I."

J Biol Chem (2005). 280(9): 7793-9.

66. Dreux, M., T. Pietschmann, et al.

"High density lipoprotein inhibits hepatitis C virus- neutralizing antibodies by stimulating cell entry via activation of the scavenger receptor BI."

J Biol Chem(2006). 281(27): 18285-95.

67. Murao, K., H. Imachi, et al.

"Interferon alpha decreases expression of human scavenger receptor class BI, a possible HCV receptor in hepatocytes."

Gut (2008). 57(5):664-71.

68. Zheng, A., F. Yuan, et al.

"Claudin-6 and claudin-9 function as additional coreceptors for hepatitis C virus." J Virol (2007). 81(22): 12465-71. 30 ..II C

69. Ploss, A., M. J. Evans, et al.

"Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells."

Nature (2009). 457(7231): 882-6.

70. Benedicto, I., F. Molina-Jimenez, et al.

"Hepatitis C virus envelope components alter localization of hepatocyte tight junction-associated proteins and promote occludin retention in the endoplasmic reticulum."

Hepatology (2008). 48(4): 1044-53.

71. Fabian Fl.

Flaviviridae : Le virus de l'hépatite C

Virologie médicale : Presses Universitaire de Lyon (2002).

72. Pradat P.

Épidémiologie et santé publique : une pandémie émergente Hépatite virale B et C paris:

John Libbey Eurotex (2006).

73. Merle P.

Épidémiologie, histoire naturelle et pathogenèse du carcinome hépatocellulaire

Cancer/Radiother 2005 ; 9 : 452-457

74. A. Benouda et al.

Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie Pathologie

Biologie Vol 57, num 5, p 368-372 2009

75. CH.BRECHOT

Virus de l'hépatite C. structure et variabilité génétique.

Ann Gastroenterol Hépatol, 1997, 33, n°1

76. T.NICOT

Epidemiologie de l'hépatite C en Afrique

Gastro Clin Biol 97/21

77. M. Karmochkine

Modes de transmission du virus de l'hépatite C

La presse medicale 16 Mai 1998 num 18

78. P.H. Bernard

Actualité sur l'hépatite C

L'objectif médical, septembre 1999

79. J.P. ZARSKI,

Facteurs de risque de transmission du virus de l'hépatite C

Gastroenterol Clin Biol 1997, 21, 1 bis

80. V. MERLE

Facteurs de risque de contamination par le virus de l'hépatite C

Gastroenterol clin biol 99/ 23 num 4

81. D.GUYADER, C.LEFEUVRE

Epidémiologie de l'infection virale C chez 1304 sujets VHC positif.

Gastroentérol Clin Biol, 1998, 22

82. J.L. PAYEN, J.ISOPET

Réinfection par le virus de l'hépatite C après injection intraveineuse de drogue.

Gastroentérol clin biol 98/22

83. J.P.PASCAL.

Données épidémiologiques récentes sur le VHC.

Cahiers Santé 1997, vol 7, n° 1

84. M. Gariel

Epidemiologie de l'hépatite C

Compétences médicales num 23 ; jeudi 15 mai 1997

85. J.L. POIGNET

VHC en dialyse : la transmission au centre des préoccupations.

Réseaux hépatites n° 7 mars 98.

86. L.Rostang, J. isopet

Hépatite C après greffe rénale

La presse médicale 11/04/98

87. K.HACHIM

Hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques

Maghreb médical N ° 324 Avril 1998

88. L Palazzo, T. Ponchon

Endoscopie et virus de l'hépatite c : quel risque ?

Gastroenterol clin bio 99 /23 num 8-9

89. C.SICOT

L'hépatite C peut-elle être contractée à l'occasion de soins dentaires ?

Le concours médical 16 /01/99.

100. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, et al.

Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity.

Hepatology 1998;27:868-72.

101. Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, Gruskin L, Nelson KE, Vlahov D, et al.

A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use.

Hepatology 1999;29:590-6.

102. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, OEsen U.

Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany:

A 20-year multicenter study. Hepatology 2000;32:91-6.

103. Kronenberger B, Rüster B, Lee JH, Sarrazin C, Roth WK, Herrmann G, et al.

Hepatocellular proliferation in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or abnormal aminotransferase levels.

J Hepatol 2000;33:640-7.

104. Montalto G, Zignego AL, Ruggeri MI, Giannini C, Soresi M, Monti M, et al.

Serum HCV-RNA and liver histologic findings in patients with long-term normal transaminases.

Dig Dis Sci 1997;42:1703-7.

105. Healey CJ, Chapman RW, Fleming KA.

Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases.

Gut 1995;37:274-8.

106. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sterling RK, et al.

Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy.

J Infect Dis 2000;182:1595-601.

107. Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot D, Taylor B, Gonzalez E, et al.

Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study.

Am J Gastroenterol 1997;92:1788-92.

108. Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE.

Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States.

Hepatology 1999;30:1307-11.

109. Hervé S, Savoye G, Riachi G, Hellot MF, Gorla O, Lerebours E, et al.

Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity?

Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13: 495-500.

110. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Breton VL, et al.

Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA.

Hepatology. 2001;34:1000-5.

111. Kuzushita N, Hayashi N, Moribe T, Katayama K, Kanto T, Nakatani S, et al.

Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus.

Hepatology 1998; 27:240-4.

112. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al.

Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study.

Gut 1999;44:874-80.

113. Bedossa P, Poynard T,

METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C.

Hepatology 1996;24:289-93.

114. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al.

Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis.

Hepatology 1981;1:431-5.

115. Brunt EM.

Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond.

Hepatology 2000;31:241-6.

116. Wong VS, Wight DG, Palmer CR, Alexander GJ.

Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model.

J Clin Pathol 1996;49:465-9.

117. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G.

Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity.

Hepatology 2001;33:1358-64.

118. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, Giostra E, Quadri R, Malé PJ, et al.

Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3.

Histopathology 2001;39: 119-24.

119. Alric L, Fort M, Izopet J, Vinel JP, Charlet JP, Selves J, et al.

Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection.

Gastroenterology 1997;113: 1675-81.

120. Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH, Painter DM, McCaughan GW.

Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th-1 associated cytokines.

Hepatology 1996;24:759-65.

121. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ.

Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection.

Hepatology 1998;28:805-9.

122. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, et al.

Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C.

Hepatology 2001;34:121-5. 55

123. Assy N, Minuk GY.

Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infections in adults.

Am J Gastroenterol 2000;95:1545-50.

124. Yeo AET, Ghany M, Conry-Cantelina C, Melpolder JC, Kleiner DE, Shih JWK, et al.

Stability of HCV-RNA level and its lack of correlation with disease severity in asymptomatic chronic hepatitis C virus carriers.

J Viral Hepatitis 2001;8:256-63.

125. Zaitoun AM, Al Mardini H, Awad S, Ukabam S, Makadisi S, Record CO.

Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C.

J Clin Pathol 2001;54:461-5.

126. Poynard T, Bedossa P, Opolon P.

Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups.

Lancet 1997;349:825-32.

127. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J.

Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C.

J Hepatol 2001;34:730-9.

128. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al.

Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection.

Hepatology 2001;34:809-16.

129. De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G.

Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: a multicenter Italian study. Hepatology 1994;20:1225-30.

130. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV.

Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection.

Hepatology 1998;27:1730-5.

131. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D.

Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus.

Hepatology 1997;26:485-90.

132. Haydon GH, Jarvis LM, Simmonds P, Harrison DJ, Garden OJ, Hayes PC.

Association between chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma in a Scottish population.

Gut 1997;40:128-32.

133. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Osuga T, et al.

The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.

Am J Gastroenterol 1996;91:1195-203.

134. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Kasahara A, Hayashi N, et al.

Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-Its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. Alcohol

Clin Exp Res 1996;20:95A-100A.

135. Murakami C, Hino K, Korenaga M, Okazaki M, Okuda M, Nukui K, et al.

Factors predicting progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-associated hepatitis C virus infection.

J Clin Gastroenterol 1999;28:148-52.

136. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, et al.

Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study.

Hepatology 1998;28:1687-95.

137. Benvegnu L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti

Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis.

Cancer 1998;83:901-9.

138. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, et al.

Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study.

Br J Cancer 1997;76:968-74.

139. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S, Miyakawa K, et al.

Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and high rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis.

Cancer 1999;86:589-95.

140. Chapoutot C, Esslimani M, Joomaye Z, Ramos J, Perney P, Laurent C, et al.

Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on viral C cirrhosis.

Gut 2000;46:711-4.

141. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrié N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al.

Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death.

Gut 2000;47:131-6.

142. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al.

Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study.

Hepatology 2001;33:455-63.

143. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, et al.

Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis.

Hepatology 1998;27:1435-40.

144. Gordon SC, Bayati N, Silverman AL.

Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission.

Hepatology 1998;28:562-7.

145. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al.

Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients.

J Hepatol 1998;28:930-8.

146. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J.

The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern African blacks.

Gastroenterology 1997;112:184-7.

147. Crespo J, Lozano JL, Carte B, de las Heras B, de la Cruz F, Pons-Romero F.

Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infections.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16: 445-51.

148. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Bréchet C, et al.

Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients.

J Hepatol. 1998;29:12-9.

149. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, et al.

Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis.

J Hepatol 1997;26:1-5.

150. Bare, P., Massud, I., Parodi, C., Belmonte, L., Garcia, G., Nebel, M. C., Corti, M., Pinto, M. T., Bianco, R. P., Bracco, M. M., Campos, R. & Ares, B. R.

Continuous release of hepatitis C virus (HCV) by peripheral blood mononuclear cells and B-lymphoblastoid cell-line cultures derived from HCVinfected patients.

The Journal of general virology 2005 ; 86, 1717-1727.

151. Laskus, T., Radkowski, M., Piasek, A., Nowicki, M., Horban, A., Cianciara, J. & Rakela, J.

Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfectd with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes.

The Journal of infectious diseases 2000 ; 181, 442-448.

152 .Shimizu, Y. K., Iwamoto, A., Hijikata, M., Purcell, R. H. & Yoshikura, H.

Evidence for in vitro replication of hepatitis C virus genome in a human T-cell line.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (1992) 89, 5477-5481.

153. Goutagny, N., Fatmi, A., De Ledinghen, V., Penin, F., Couzigou, P., Inchauspe, G. & Bain, C.

Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection.

The Journal of infectious diseases (2003). 187, 1951-1958.

154. Radkowski, M., Kubicka, J., Kisiel, E., Cianciara, J., Nowicki, M., Rakela, J. & Laskus, T.

Detection of active hepatitis C virus and hepatitis G virus/GB virus C replication in bone marrow in human subjects.

Blood (2000). 95, 3986-3989.

155. Ducoulombier, D., Roque-Afonso, A. M., Di Liberto, G., Penin, F., Kara, R., Richard, Y., Dussaix, E. & Feray, C.

Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes.

Hepatology (2004). 39, 817-825.

156. Bartosch, B., Dubuisson, J. & Cosset, F. L.

Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes.

J Exp Med (2003). 197, 633-642.

157. McKeating, J. A., Zhang, L. Q., Logvinoff, C., Flint, M., Zhang, J., Yu, J., Butera, D., Ho, D. D., Dustin, L. B., Rice, C. M. & Balfe, P.

Diverse hepatitis C virus glycoproteins mediate viral infection in a CD81-dependent manner.

Journal of virology (2004). 78, 8496-8505.

158. Roque-Afonso, A. M., Ducoulombier, D., Di Liberto, G., Kara, R., Gigou, M., Dussaix, E., Samuel, D. & Feray, C.

Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells.

Journal of virology (2005). 79, 6349-6357.

159. Agnello, V., Chung, R. T. & Kaplan, L. M.

A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia.

N Engl J Med (1992). 327, 1490-1495.

160. Lunel, F., Musset, L., Cacoub, P., Frangeul, L., Cresta, P., Perrin, M., Gripon, P., Hoang, C., Valla, D., Piette, J. C. & et al.

Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage.

Gastroenterology (1994). 106, 1291-1300.

161.Pawlotsky, J. M., Ben Yahia, M., Andre, C., Voisin, M. C., Intrator, L., Roudot- Thoraval, F., Deforges, L., Duvoux, C., Zafrani, E. S., Duval, J. & et al.

Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study.

Hepatology(1994). 19, 841-848.

162.Ferri, C., Caracciolo, F., Zignego, A. L., La Civita, L., Monti, M., Longombardo, G., Lombardini, F., Greco, F., Capochiani, E., Mazzoni, A. & et al.

Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma.

British journal of haematology (1994). 88, 392-394.

163.Hermine, O., Lefrere, F., Bronowicki, J. P., Mariette, X., Jondeau, K., Eclache- Saudreau, V., Delmas, B., Valensi, F., Cacoub, P., Brechot, C., Varet, B. & Troussard, X.

Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection.

N Engl J Med (2002). 347, 89-94.

164.Zuckerman, E., Zuckerman, T., Levine, A. M., Douer, D., Gutekunst, K., Mizokami, M., Qian, D. G., Velankar, M., Nathwani, B. N. & Fong, T. L.

Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma.

Annals of internal medicine (1997). 127, 423-428.

165.Matsuo, K., Kusano, A., Sugumar, A., Nakamura, S., Tajima, K. & Mueller, N. E.

Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies.

Cancer science (2004). 95, 745-752.

166.Doherty, D. G. & O'Farrelly, C.

Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver.

Immunological reviews (2000).174, 5-20.

167.Ahmad, A. & Alvarez, F.

Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis.

Journal of leukocyte biology(2004). 76, 743-759.

168.Frese, M., Schwarzle, V., Barth, K., Krieger, N., Lohmann, V., Mihm, S., Haller, O. & Bartenschlager, R.

Interferon-gamma inhibits replication of subgenomic and genomic hepatitis C virus RNAs.

Hepatology (2002). 35, 694-703.

169.Su, A. I., Pezacki, J. P., Wodicka, L., Brideau, A. D., Supekova, L., Thimme, R., Wieland, S., Bukh, J., Purcell, R. H., Schultz, P. G. & Chisari, F. V.

Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2002). 99, 15669-15674.

170.Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y. J., Pulendran, B. & Palucka, K.

Immunobiology of dendritic cells.

Annual review of immunology (2000). 18, 767-811.

171.Kadowaki, N., Ho, S., Antonenko, S., Malefyt, R. W., Kastelein, R. A., Bazan, F. & Liu, Y. J.

Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens.

J Exp Med (2001). 194, 863-869.

172. Cooper, S., Erickson, A. L., Adams, E. J., Kansopon, J., Weiner, A. J., Chien, D. Y., Houghton, M., Parham, P. & Walker, C. M.

Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus.

Immunity (1999). 10, 439-449.

173. Thimme, R., Bukh, J., Spangenberg, H. C., Wieland, S., Pemberton, J., Steiger, C., Govindarajan, S., Purcell, R. H. & Chisari, F. V.

Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2002). 99, 15661-15668.

174. Kanto, T. & Hayashi, N.

Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity.

Internal medicine (Tokyo, Japan) (2006). 45, 183-191.

175. Thimme, R., Oldach, D., Chang, K. M., Steiger, C., Ray, S. C. & Chisari, F. V.

Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection.

J Exp Med (2001). 194, 1395-1406.

176. Khakoo, S. I., Thio, C. L., Martin, M. P., Brooks, C. R., Gao, X., Astemborski, J., Cheng, J., Goedert, J. J., Vlahov, D., Hilgartner, M., Cox, S., Little, A. M., Alexander, G. J., Cramp, M. E., O'Brien, S. J., Rosenberg, W. M., Thomas, D. L. & Carrington, M.

HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection.

Science (2004). (New York, NY 305, 872-874.

177. Jinushi, M., Takehara, T., Kanto, T., Tatsumi, T., Groh, V., Spies, T., Miyagi, T., Suzuki, T., Sasaki, Y. & Hayashi, N.

Critical role of MHC class I related chain A and B expression on IFN- α -stimulated dendritic cells in NK cell activation: impairment in chronic hepatitis C virus infection.

J Immunol (2003). 170, 1249-1256.

178. Jinushi, M., Takehara, T., Tatsumi, T., Kanto, T., Miyagi, T., Suzuki, T., Kanazawa, Y., Hiramatsu, N. & Hayashi, N.

Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection.

J Immunol (2004). 173, 6072-6081.

179. Della Bella, S., Crosignani, A., Riva, A., Presicce, P., Benetti, A., Longhi, R., Podda, M. & Villa, M. L.

Decrease and dysfunction of dendritic cells correlate with impaired hepatitis C virus-specific CD4⁺ T-cell proliferation in patients with hepatitis C virus infection.

Immunology(2007). 121, 283-292.

180. Dolganiuc, A., Chang, S., Kodys, K., Mandrekar, P., Bakis, G., Cormier, M. & Szabo, G.

Hepatitis C virus (HCV) core protein-induced, monocyte mediated mechanisms of reduced IFN- α and plasmacytoid dendritic cell loss in chronic HCV infection.

J Immunol(2006). 177, 6758-6768.

181. Bain, C., Fatmi, A., Zoulim, F., Zarski, J. P., Trepo, C. & Inchauspe, G.

Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection.

Gastroenterology(2001). 120, 512-524.

182. Pachiadakis, I., Pollara, G., Chain, B. M. & Naoumov, N. V.

Is hepatitis C virus infection of dendritic cells a mechanism facilitating viral persistence?

The Lancet infectious diseases (2005). 5, 296-304.

183. Larsson, M., Babcock, E., Grakoui, A., Shoukry, N., Lauer, G., Rice, C., Walker, C. & Bhardwaj, N.

Lack of phenotypic and functional impairment in dendritic cells from chimpanzees chronically infected with hepatitis C virus.

Journal of virology (2004). 78, 6151-6161.

184. Foy, E., Li, K., Sumpter, R., Jr., Loo, Y. M., Johnson, C. L., Wang, C., Fish, P. M., Yoneyama, M., Fujita, T., Lemon, S. M. & Gale, M., Jr.

Control of antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-I signaling.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2005). 102, 2986-2991.

185. Li, K., Foy, E., Ferreon, J. C., Nakamura, M., Ferreon, A. C., Ikeda, M., Ray, S. C., Gale, M., Jr. & Lemon, S. M.

Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2005). 102, 2992-2997.

186. Meylan, E., Curran, J., Hofmann, K., Moradpour, D., Binder, M., Bartenschlager, R. & Tschopp, J.

Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus.

Nature (2005). 437, 1167-1172.

187. Crotta, S., Stilla, A., Wack, A., D'Andrea, A., Nuti, S., D'Oro, U., Mosca, M., Filliponi, F., Brunetto, R. M., Bonino, F., Abrignani, S. & Valiante, N. M.

Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein.

J Exp Med (2002). 195, 35-41.

188. Sarobe, P., Lasarte, J. J., Casares, N., Lopez-Diaz de Cerio, A., Baixeras, E., Labarga, P., Garcia, N., Borrás-Cuesta, F. & Prieto, J.

Abnormal priming of CD4(+) T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins.

Journal of virology (2002). 76, 5062-5070.

189. Brady, M. T., MacDonald, A. J., Rowan, A. G. & Mills, K. H.

Hepatitis C virus non-structural protein 4 suppresses Th1 responses by stimulating IL-10 production from monocytes.

Eur J Immunol (2003). 33, 3448-3457.

190. Dustin, L. B. & Rice, C. M.

Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C.

Annual review of immunology (2007). 25, 71-99.

191. Kaplan, D. E., Sugimoto, K., Newton, K., Valiga, M. E., Ikeda, F., Aytaman, A., Nunes, F. A., Lucey, M. R., Vance, B. A., Vonderheide, R. H., Reddy, K. R., McKeating, J. A. & Chang, K. M.

Discordant role of CD4 T-cell response relative to neutralizing antibody and CD8 T-cell responses in acute hepatitis C.

Gastroenterology (2007). 132, 654-666.

192.Lauer, G. M., Barnes, E., Lucas, M., Timm, J., Ouchi, K., Kim, A. Y., Day, C. L., Robbins, G. K., Casson, D. R., Reiser, M., Dusheiko, G., Allen, T. M., Chung, R. T., Walker, B. D. & Klenerman, P.

High resolution analysis of cellular immune responses in resolved and persistent hepatitis C virus infection.

Gastroenterology (2004). 127, 924-936.

193.He, X. S., Rehermann, B., Lopez-Labrador, F. X., Boisvert, J., Cheung, R., Mumm, J., Wedemeyer, H., Berenguer, M., Wright, T. L., Davis, M. M. & Greenberg, H. B.

Quantitative analysis of hepatitis C virus-specific CD8(+) T cells in peripheral blood and liver using peptide-MHC tetramers.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (1999). 96, 5692-5697.

194.Gruener, N. H., Lechner, F., Jung, M. C., Diepolder, H., Gerlach, T., Lauer, G., Walker, B., Sullivan, J., Phillips, R., Pape, G. R. & Klenerman, P.

Sustained dysfunction of antiviral CD8+ T lymphocytes after infection with hepatitis C virus.

Journal of virology (2001). 75, 5550-5558.

195.Lechner, F., Wong, D. K., Dunbar, P. R., Chapman, R., Chung, R. T., Dohrenwend, P., Robbins, G., Phillips, R., Klenerman, P. & Walker, B. D.

Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus.

J Exp Med (2000). 191, 1499-1512.

196.Gerlach, J. T., Diepolder, H. M., Jung, M. C., Gruener, N. H., Schraut, W. W., Zachoval, R., Hoffmann, R., Schirren, C. A., Santantonio, T. & Pape, G. R.

Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) Tcell response in acute hepatitis C.

Gastroenterology (1999).117, 933-941.

197. Accapezzato, D., Francavilla, V., Rawson, P., Cerino, A., Cividini, A., Mondelli, M. U. & Barnaba, V.

Subversion of effector CD8⁺ T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: the role of the virus.

Eur J Immunol (2004). 34, 438-446.

198. Francavilla, V., Accapezzato, D., De Salvo, M., Rawson, P., Cosimi, O., Lipp, M., Cerino, A., Cividini, A., Mondelli, M. U. & Barnaba, V.

Subversion of effector CD8⁺ T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: exploring the immunological mechanisms.

Eur J Immunol (2004). 34, 427-437.

199. Lucas, M., Vargas-Cuero, A. L., Lauer, G. M., Barnes, E., Willberg, C. B., Semmo, N., Walker, B. D., Phillips, R. & Klenerman, P

Pervasive influence of hepatitis C virus on the phenotype of antiviral CD8⁺ T cells.

J Immunol. (2004). 172, 1744-1753.

200. Wedemeyer, H., He, X. S., Nascimbeni, M., Davis, A. R., Greenberg, H. B., Hoofnagle, J. H., Liang, T. J., Alter, H. & Rehermann, B.

Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cells in chronic hepatitis C virus infection.

J Immunol(2002). 169, 3447-3458.

201. Ulsenheimer, A., Gerlach, J. T., Gruener, N. H., Jung, M. C., Schirren, C. A., Schraut, W., Zachoval, R., Pape, G. R. & Diepolder, H. M.

Detection of functionally altered hepatitis C virus-specific CD4 T cells in acute and chronic hepatitis C.

Hepatology (2003). 37, 1189-1198.

202. Nelson, D. R., Marousis, C. G., Davis, G. L., Rice, C. M., Wong, J., Houghton, M. & Lau, J. Y.

The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C.

J Immunol (1997). 158, 1473-1481.

203. Wong, D. K., Dudley, D. D., Afdhal, N. H., Dienstag, J., Rice, C. M., Wang, L., Houghton, M., Walker, B. D. & Koziel, M. J.

Liver-derived CTL in hepatitis C virus infection: breadth and specificity of responses in a cohort of persons with chronic infection.

J Immunol (1998). 160, 1479-1488.

204. Cox, A. L., Mosbruger, T., Mao, Q., Liu, Z., Wang, X. H., Yang, H. C., Sidney, J., Sette, A., Pardoll, D., Thomas, D. L. & Ray, S. C.

Cellular immune selection with hepatitis C virus persistence in humans.

J Exp Med (2005). 201, 1741- 1752.

205. Erickson, A. L., Kimura, Y., Igarashi, S., Eichelberger, J., Houghton, M., Sidney, J., McKinney, D., Sette, A., Hughes, A. L. & Walker, C. M.

The outcome of hepatitis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes.

Immunity(2001). 15, 883-895.

206. Tester, I., Smyk-Pearson, S., Wang, P., Wertheimer, A., Yao, E., Lewinsohn, D. M., Tavis, J. E. & Rosen, H. R.

Immune evasion versus recovery after acute hepatitis C virus infection from a shared source.

J Exp Med (2005). 201, 1725- 1731.

207.Cabrera, R., Tu, Z., Xu, Y., Firpi, R. J., Rosen, H. R., Liu, C. & Nelson, D. R.

An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection.

Hepatology(2004). 40, 1062-1071.

208.Accapezzato, D., Francavilla, V., Paroli, M., Casciaro, M., Chircu, L. V., Cividini, A., Abrignani, S., Mondelli, M. U. & Barnaba, V.

Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection.

The Journal of clinical investigation (2004). 113, 963-972.

209.Major, M. E., Dahari, H., Mihalik, K., Puig, M., Rice, C. M., Neumann, A. U. & Feinstone, S. M.

Hepatitis C virus kinetics and host responses associated with disease and outcome of infection in chimpanzees.

Hepatology (2004). 39, 1709-1720.

210.Logvinoff, C., Major, M. E., Oldach, D., Heyward, S., Talal, A., Balfe, P., Feinstone, S. M., Alter, H., Rice, C. M. & McKeating, J. A.

Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America(2004). 101, 10149-10154.

211.Farci, P., Alter, H. J., Wong, D. C., Miller, R. H., Govindarajan, S., Engle, R., Shapiro, M. & Purcell, R. H.

Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (1994). 91, 7792- 7796.

212.Penna, A., Missale, G., Lamonaca, V., Pilli, M., Mori, C., Zanelli, P., Cavalli, A., Elia, G. & Ferrari, C.

Intrahepatic and circulating HLA class II-restricted, hepatitis C virus-specific T cells: functional characterization in patients with chronic hepatitis C.

Hepatology (2002). 35, 1225-1236.

213.Crispe, I. N.

Hepatic T cells and liver tolerance.

Nat Rev Immunol(2003). 3, 51-62.

214.Payan, C., Roudot-Thoraval, F., Marcellin, P., Bled, N., Duverlie, G., Fouchard- Hubert, I., Trimoulet, P., Couzigou, P., Cointe, D., Chaput, C., Henquell, C., Abergel, A., Pawlotsky, J. M., Hezode, C., Coude, M., Bianchi, A., Alain, S., Loustaud-Ratti, V., Chevallier, P., Trepo, C., Gerolami, V., Portal, I., Halfon, P., Bourliere, M., Bogard, M., Plouvier, E., Laffont, C., Agius, G., Silvain, C., Brodard, V., Thieffin, G., Buffet-Janvresse, C., Riachi, G., Grattard, F., Bourlet, T., Stoll-Keller, F., Doffoel, M., Izopet, J., Barange, K., Martinot-Peignoux, M., Branger, M., Rosenberg, A., Sogni, P., Chaix, M. L., Pol, S., Thibault, V., Opolon, P., Charrois, A., Serfaty, L., Fouqueray, B., Grange, J. D., Lefrere, J. J. & Lunel-Fabiani, F.

Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: The GEMHEP GenoCII Study.

Journal of viral hepatitis (2005). 12, 405-413.

215.Bruno, S., Crosignani, A., Maisonneuve, P., Rossi, S., Silini, E. & Mondelli, M. U.

Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study.

Hepatology (2007). 46, 1350-1356.

216. Di Martino, V., Brenot, C., Samuel, D., Saurini, F., Paradis, V., Reynes, M., Bismuth, H. & Feray, C.

Influence of liver hepatitis C virus RNA and hepatitis C virus genotype on FAS-mediated apoptosis after liver transplantation for hepatitis C.

Transplantation (2000). 70, 1390-1396.

217. Roche, B. & Samuel, D.

Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation.

Journal of viral hepatitis (2007). 14 Suppl 1, 89-96.

218. Negro, F.

Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection.

World J Gastroenterol(2006). 12, 6756-6765.

219. Poynard, T., Ratziu, V., McHutchison, J., Manns, M., Goodman, Z., Zeuzem, S., Younossi, Z. & Albrecht, J.

Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C.

Hepatology (2003). 38, 75-85.

220. Abid, K., Paziienza, V., de Gottardi, A., Rubbia-Brandt, L., Conne, B., Pugnale, P., Rossi, C., Mangia, A. & Negro, F.

An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation.

Journal of hepatology (2005). 42, 744-751.

221. Neumann, A. U., N. P. Lam, et al.

"Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy."

Science (1998). 282(5386): 103-7.

222.Salemi, M. and A. M. Vandamme

"Hepatitis C virus evolutionary patterns studied through analysis of full-genome sequences."

J Mol Evol (2002).54(1): 62-70. 2

223.Troesch, M., I. Meunier, et al.

"Study of a novel hypervariable region in hepatitis C virus (HCV) E2 envelope glycoprotein."

Virology (2006). 352(2): 357-67.

224.Robertson, B., G. Myers, et al.

"Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy."

Arch Virol (1998). 143(12): 2493-503.

225.Simmonds, P., J. Bukh, et al.

"Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes."

Hepatology (2005). 42(4): 962-73.

226.Simmonds, P., D. B. Smith, et al.

"Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions."

J Gen Virol (1994). 75 (Pt 5): 1053-61.

227.Hraber, P. T., W. Fischer, et al

"Comparative analysis of hepatitis C virus phylogenies from coding and non-coding regions: the 5' untranslated region (UTR) fails to classify subtypes."

Virol J. (2006). 3: 103.

228.Verbeeck, J., M. J. Stanley, et al.

"Evaluation of Versant hepatitis C virus genotype assay (LiPA) 2.0."

J Clin Microbiol 46(2008). (6): 1901-6.

229.Combet, C., N. Garnier, et al.

"euHCVdb: the European hepatitis C virus database."

Nucleic Acids Res 35(Database issue) (2007).: D363-6.

230. Sandres-Saune, K., P. Deny, et al.

"Determining hepatitis C genotype by analyzing the sequence of the NS5b region. "

J Virol Methods 109(2) (2003).: 187-93.

231.Murphy, D. G., B. Willems, et al.

"Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences."

J Clin Microbiol 45(4) (2007).: 1102-12.

232.Ross, R. S., S. Viazov, et al.

"Towards a better resolution of hepatitis C virus variants: CLIP sequencing of an HCV core fragment and automated assignment of genotypes and subtypes."

J Virol Methods 148(1-2) (2008).: 25-33.

233.Martro, E., V. Gonzalez, et al.

"Evaluation of a new assay in comparison with reverse hybridization and sequencing methods for hepatitis C virus genotyping targeting both 5' noncoding and nonstructural 5b genomic regions."

J Clin Microbiol 46(1) (2008).: 192-7.

234.Nakatani, S. M., C. A. Santos, et al.

"Development of hepatitis C virus genotyping by real-time PCR based on the NS5B region."

PLoS One 5(4) (2010): e10150.

235.Park, J. C., J. M. Kim, et al.

"Development and clinical evaluation of a microarray for hepatitis C virus genotyping."

J Virol Methods(2009).

236.Mao, H., H. Zhang, et al.

"Clinical evaluation of a colorimetric oligonucleotide chip for genotyping hepatitis C virus."

Clin Biochem 43(1-2) (2010): 214-9.

237.Domingo, E. and J. Gomez

"Quasispecies and its impact on viral hepatitis."

Virus Res 127(2) (2007): 131-50.

238.Chambers, T. J., X. Fan, et al.

"Quasispecies heterogeneity within the E1/E2 region as a pretreatment variable during pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C virus infection."

J Virol 79(5) (2005): 3071-83.

239.Callens, N., Y. Ciczora, et al.

"Basic residues in hypervariable region 1 of hepatitis C virus envelope glycoprotein e2 contribute to virus entry."

J Virol 79(24) (2005): 15331-41.

240. Kalinina, O., H. Norder, et al.

"A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg."

J Virol 76(8) (2002): 4034-43.

241. Noppornpanth, S., T. X. Lien, et al.

"Identification of a naturally occurring recombinant genotype 2/6 hepatitis C virus."

J Virol 80(15) (2006): 7569-77.

242. Kageyama, S., D. M. Agdamag, et al.

"A natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant of hepatitis C virus in the Philippines."

J Med Virol 78(11) (2006): 1423-8.

243. Lee, Y. M., H. J. Lin, et al.

"Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form_2b6w."

J Med Virol 82(1) (2010): 57-68.

244. Gao, F., O. V. Nainan, et al.

"Recombinant hepatitis C virus in experimentally infected chimpanzees."

J Gen Virol 88(Pt 1) (2007): 143-7.

245. Moreau, I., S. Hegarty, et al.

"Serendipitous identification of natural intergenotypic recombinants of hepatitis C in Ireland."

Virology (2006). 3: 95.

246.Kurbanov, F., Y. Tanaka, et al.

"Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan."

Hepatol Res 38(5) (2008a): 457-464.

247.Kurbanov, F., Y. Tanaka, et al.

"Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b."

J Infect Dis 198(10) (2008): 1448-56.

248.Colina, R., D. Casane, et al.

"Evidence of intratypic recombination in natural populations of hepatitis C virus."

J Gen Virol 85(Pt 1) (2004): 31-7.

249.Cristina, J. and R. Colina

"Evidence of structural genomic region recombination in Hepatitis C virus."

Virology (2006). 3: 53. 29

250.Ross, R. S., J. Verbeeck, et al.

"Evidence for a Complex Mosaic Genome Pattern in a Full-length Hepatitis C Virus Sequence."

Evol Bioinform Online (2008). 4: 249-54.

251.Lindenbach, B. D., M. J. Evans, et al.

"Complete replication of hepatitis C virus in cell culture."

Science (2005) 309(5734): 623-6.

252.Pietschmann, T., A. Kaul, et al.

"Construction and characterization of infectious intragenotypic and intergenotypic hepatitis C virus chimeras."

Proc Natl Acad Sci U S A 103(19) (2006).: 7408-13.

253.Yi, M., Y. Ma, et al.

"Compensatory mutations in E1, p7, NS2, and NS3 enhance yields of cell culture-infectious intergenotypic chimeric hepatitis C virus."

J Virol (2007) 81(2): 629-38.

254.Figlerowicz, M., M. Alejska, et al.

"Genetic variability: the key problem in the prevention and therapy of RNA-based virus infections."

Med Res Rev (2003). 23(4): 488-518.

255.Zein, N. N.

"Clinical significance of hepatitis C virus genotypes."

Clin Microbiol Rev(2000). 13(2): 223-35.

256.Tanaka, Y., S. Agha, et al.

"Exponential spread of hepatitis C virus genotype 4a in Egypt."

J Mol Evol(2004). 58(2): 191-5.

257.Mizokami, M., Y. Tanaka, et al.

"Spread times of hepatitis C virus estimated by the molecular clock differ among Japan, the United States and Egypt in reflection of their distinct socioeconomic backgrounds."

Intervirology (2006). 49(1-2): 28-36.

258.Martinot-Peignoux, M., F. Roudot-Thoraval, et al.

"Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP."

J Viral Hepat (1999).6(6): 435-43.

259.Payan, C., F. Roudot-Thoraval, et al.

"Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millenium: The GEMHEP GenoCII Study."

J Viral Hepat (2005). 12(4): 405-13.

260.Verbeeck, J., P. Maes, et al.

"Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a."

J Virol (2006). 80(9): 4220-6.

261.Smith, D. B., S. Pathirana, et al.

"The origin of hepatitis C virus genotypes."

J Gen Virol (1997). 78 (Pt 2): 321-8.

262.Simmonds, P.

"The origin and evolution of hepatitis viruses in humans."

J Gen Virol (2001). 82(Pt 4): 693-712.

263.Prabdial-Sing, N., A. J. Puren, et al.

"Hepatitis C virus genotypes in two different patient cohorts in Johannesburg, South Africa."

Arch Virol (2008). 153(11): 2049-58.

264.Markov, P. V., J. Pepin, et al.

"Phylogeography and molecular epidemiology of hepatitis C virus genotype 2 in Africa."

J Gen Virol(2009). 90(Pt 9): 2086-96.

265.Martial, J., Y. Morice, et al.

"Hepatitis C virus (HCV) genotypes in the Caribbean island of Martinique: evidence for a large radiation of HCV-2 and for a recent introduction from Europe of HCV-4."

J Clin Microbiol(2004). 42(2): 784-91.

266.Ansaldi, F., B. Bruzzone, et al.

"Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy."

J Med Virol (2005). 76(3): 327-32.

267.van Asten, L., I. Verhaest, et al.

"Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis."

J Infect Dis(2004). 189(2): 292-302.

268.Fernandez-Arcas, N., J. Lopez-Siles, et al.

"High prevalence of hepatitis C virus subtypes 4c and 4d in Malaga (Spain): phylogenetic and epidemiological analyses."

J Med Virol (2006). 78(11): 1429-35.

269.Njouom, R., E. Frost, et al.

"Predominance of hepatitis C virus genotype 4 infection and rapid transmission between 1935 and 1965 in the Central African Republic."

J Gen Virol(2009). 90(Pt 10): 2452-6.

270.Ray, S. C., R. R. Arthur, et al.

"Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt."

J Infect Dis(2000). 182(3): 698-707.

271.Hadziyannis, S. J., H. Sette, Jr., et al.

"Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose."
Ann Intern

Med(2004). 140(5): 346-55.

272.Alfaleh, F. Z., Q. Hadad, et al.

"Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4."

Liver Int (2004). 24(6): 568-74.

273.Trapero-Marugan, M., J. A. Moreno-Monteagudo, et al.

"Clinical and pathological characteristics and response to combination therapy of genotype 4 chronic hepatitis C patients: experience from a spanish center."

J Chemother(2007). 19(4): 423-7.

274.Kamal, S. M.

"Hepatitis C genotype 4 therapy: increasing options and improving outcomes."

Liver Int (2009). 29 Suppl 1: 39-48.

275.Zeuzem, S., R. Hultcrantz, et al.

"Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3."

J Hepatol (2004). 40(6): 993-9.

276.Bonny, C., H. Fontaine, et al.

"Effectiveness of interferon plus ribavirin combination in the treatment of naive patients with hepatitis C virus type 5. A French multicentre retrospective study."

Aliment Pharmacol Ther (2006). 24(4): 593-600.

277.Fung, J., C. L. Lai, et al.

"Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: response to pegylated interferon and ribavirin."

J Infect Dis (2008). 198(6): 808-12.

278.Nguyen, M. H., H. N. Trinh, et al.

"Higher rate of sustained virologic response in chronic hepatitis C genotype 6 treated with 48 weeks versus 24 weeks of peginterferon plus ribavirin."

Am J Gastroenterol (2008).103(5): 1131-5.

279. Pang, P. S., P. J. Planet, et al.

"The evolution of the major hepatitis C genotypes correlates with clinical response to interferon therapy."

PLoS One(2009). 4(8): e6579.

280. Ge, D., J. Fellay, et al.

"Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance."

Nature (2009). 461(7262): 399-401.

281.Suppiah, V., M. Moldovan, et al.

"IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy."

Nat Genet (2009). 41(10): 1100-4.

282.Tanaka, Y., N. Nishida, et al.

"Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C."

Nat Genet (2009). 41(10): 1105-9.

283.Farci, P., A. Shimoda, et al.

"The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies."

Science (2000). 288(5464): 339-44.

284.Farci, P., I. Quinti, et al.

"Evolution of hepatitis C viral quasispecies and hepatic injury in perinatally infected children followed prospectively."

Proc Natl Acad Sci U S A(2006). 103(22): 8475-80.

285.Sullivan, D. G., D. Bruden, et al.

"Hepatitis C virus dynamics during natural infection are associated with long-term histological outcome of chronic hepatitis C disease."

J Infect Dis (2007). 196(2): 239-48.

286.Kamar, N., L. Rostaing, et al.

"Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation."

Am J Transplant (2005). 5(7): 1704-12.

287.Salmeron, J., J. Casado, et al.

"Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin."

J Clin Virol (2008). 41(4): 264-9.

288.Munoz de Rueda, P., J. Casado, et al.

"Mutations in E2-PePHD, NS5A-PKRBD, NS5A-ISDR, and NS5A-V3 of hepatitis C virus genotype 1 and their relationships to pegylated interferon-ribavirin treatment responses."

J Virol (2008). 82(13): 6644-53.

289. Kimura, Y., T. Gushima, et al.

"Escape mutations alter proteasome processing of major histocompatibility complex class I-restricted epitopes in persistent hepatitis C virus infection."

J Virol (2005). 79(8): 4870-6.

290. S. Pol, V. Mallet, V. Dhalluin, H. Fontaine

Hépatites virales

Maladies infectieuses, 8-065-F-10

291. Catherine Buffet.

HEPATITE CHRONIQUE VIRALE C.

Revue Française des Laboratoires, décembre 2003, N ° 358

292. P. Lebray.

Assistance médicale à la procréation et infection virale B ou C : apport de l'hépatologue.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 1025–1029.

293. Françoise Imbert-Bismut, Anne Myara, Marie-Françoise Gerhardt, Héléne Voitot, Luminita Bonyhay, Vincent Thibault.

EXPLORATION BIOLOGIQUE DANS LE DIAGNOSTIC ET LA SURVEILLANCE D'UNE MALADIE DU FOIE: SCHEMAS D'AIDE A LA DECISION.

Revue Francophone des Laboratoires, juillet-août 2007, N 394.

294. Lunel F.

Hépatite C : outils du dépistage.

Gastroenterol Clin Biol 1997;20:11-24.

295. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, RedekerAG, Purcell RH, et al.

An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis.

Science 1989;244:362-4.

296. Couroucé AM, Le Marrec N, Girault A, Ducamp S, Simon N.

Anti-hepatitis C virus (anti-HCV) seroconversion in patients undergoing hemodialysis: comparison of second- and third-generation anti- HCV assays.

Transfusion 1994;34:790-5.

297. Courouce AM, Barin F, Botte C, Lunel F, Maisonneuve P, Maniez M, et al.

A comparative evaluation of the sensitivity of seven anti-hepatitis C virus screening tests.

Vox Sang 1995;69:213-6.

298. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL.

Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virusinfected individuals.

J Clin Microbiol 2000;38:575-7.

299.11. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, et al.

A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis.

N Engl J Med 1991;325:98-104.

300. Lunel F, Cadranel JF, Perrin M, Gripon P., Desruenne M, et al.

Anti-Hepatitis C virus (HCV) antibodies in heart transplant recipients with post transplantation chronic viral B and nonA non B hepatitis.

Dig Dis Sci 1991;36:124-5.

301. Alter HJ, Tegtmeier GE, Jett BW, Quan S, Shih JW, Bayer WL, et al.

The use of a recombinant immunoblot assay in the interpretation of anti-hepatitis C virus reactivity among prospectively followed patients, implicated donors, and random donors.

Transfusion 1991;31:771-6.

302. Dubois F, Barin F, Goudeau A.

Sérologie anti-VHC pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance de l'hépatite C : place de l'immunoblot.

Ann Biol Clin 1998;56:417-26.

303. Courouce AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, et al.

Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period.

Transfusion 2000;40:1198-202.

304. Icardi G, Ansaldi F, Bruzzone BM, Durando P, Lee S, de Luigi C, et al.

Novel approach to reduce the hepatitis C virus (HCV) window period: clinical evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay for HCV core antigen.

J Clin Microbiol 2001;39:3110-4.

305. Lee SR, Peterson J, Niven P, Bahl C, Page E, DeLeys R, et al.

Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of « window-phase » blood donations.

Vox Sang 2001;80:19-23.

306. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, et al.

Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication.

Hepatology 2002;36:211-8.

307. Veillon P, Payan C, Picchio G, Maniez-Montreuil M, Guntz P, Lunel F.

Comparative evaluation of the total HCV core antigen, branched DNA, and amplicor monitor assays in determining viremia in patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy.

J Clin Microbiol 2003;41:3212-20.

308. French Study for the Standardization of Hepatitis C virus PCR.

Improvement of hepatitis C virus RNA polymerase chain reaction through a multicentre quality control study.

J Virol Methods 1994;49: 79-88.

309.. Lunel F, Mariotti M, Cresta P, De La Croix I, Huraux JM, Lefrère JJ.

Comparative study of conventional and novel strategies for the detection of hepatitis C virus RNA in serum: amplicor, branched-DNA, NASBA and in-house PCR.

J Virol Methods 1995;54:159-71.

310. Castro FJ, Sauleda S, Esteban JI, Viladomiu L, Martell M, Dragon E, Esteban R, Guardia J.

Evaluation of hepatitis C virus RNA RT/PCR qualitative and quantitative second generation assays.

J Virol Methods 2001;91:51-8.

311. Lunel F, Cresta P, Vitour D, Payan C, Dumont B, Frangeul L, et al.

Comparative evaluation of hepatitis C virus RNA quantitation by branched DNA, NASBA and monitor assays.

Hepatology 1999;29:528-35.

312. Detmer J, Lagier R, Flynn J, Zayati C, Kolberg J, Collins M, et al.

Accurate quantification of hepatitis C virus (HCV) RNA from all HCV genotypes by using branched-DNA technology.

J Clin Microbiol 1996;34:901-7.

313. Ravaggi A, Zonaro A, Mazza C, Albertini A, Cariani E.

Quantification of hepatitis C virus RNA by competitive amplification of RNA from denatured serum and hybridization on microtiter plates.

J Clin Microbiol 1995;33:265-9.

314. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D.

Standardization of hepatitis C virus RNA quantification.

Hepatology 2000;32:654-9.

315. White PA, Pan Y, Freeman AJ, Marinos G, Ffrench RA, Lloyd AR, Rawlinson WD.

Quantification of hepatitis C virus in human liver and serum samples by using LightCycler reverse transcriptase PCR.

J Clin Microbiol 2002;40:4346-8.

316. Takeuchi T, Katsume A, Tanaka T, Abe A, Inoue K, Tsukiyama-Kohara K, et al.

Real-time detection system for quantification of hepatitis C virus genome.

Gastroenterology 1999;116:636-42.

317. Halfon P, Trimoulet P, Bourliere M, Khiri H, de Ledinghen V, Couzigou

P, et al. Hepatitis C virus genotyping based on 5' noncoding sequence analysis (Trugene).

J Clin Microbiol 2001;39:1771-3.

318. Pawlotsky JM, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, et al.

Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay.

J Clin Microbiol 1997;35:1734-9.

319. Leruez-Ville M, Nguyen QT, Cohen P, Cocco S, Nouyou M, Ferriere F, et al.

Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay: effectiveness and limits.

J Med Virol 1998;55:18-23.

320. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, Castelnau C, Giuily N, Duchatelle V, et al.

Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C.

J Hepatol 1998;29:214-23.

321. Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, Marin MG, Castelnuovo F, Cariani E.

Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C virus infection.

Hepatology 1992;16:877-81.

322. Durand F, Beauplet A, Marcellin P.

Evidence of hepatitis C virus viremia without detectable antibody to hepatitis C virus in a blood donor.

Ann Intern Med 2000;133:74-5.

323. Wejstal R, Widell A, Mansson AS, Hermodsson S, Norkrans G.

Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus.

Ann Intern Med 1992;117:887-90.

324. Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, Deforges L, Girollet PP, Guillot F, et al.

Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing.

Hepatology 1993;17: 772-7.

325. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, et al.

Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants.

N Engl J Med 1994;330:744-50.

326. Friedman SL.

Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275:2247-50.

327. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG.

Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis.

Semin Liver Dis 2001;21:351-72.

328. Benyon RC, Arthur MJ.

Extra-cellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells.
Semin

Liver Dis 2001;21:373-84.

329. Bedossa P, Poinard T.

An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir Cooperative Study Group.

Hepatology 1996;24:289-93.

330. Cadranel JF, Rufat P, Degos F.

Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey.

Hepatology 2000;32:477-81.

331. Abdi W, Millan JC, Mezey E.

Sampling variability on percutaneous liver biopsy.

Arch Intern Med 1979;139:667-9.

332 Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, Blanchet G, et al.

Pratiques et attentes des médecins généralistes en matière d'hépatite C dans la région Auvergne.

Gastroenterol Clin Biol 2003;27:1021–5.

333. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al.

Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection.

Am J Gastroenterol 2002;97: 2614–8.

334. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F.

Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection.

Scand J Gastroenterol 2003;38:427–32.

335. Castera L., Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al.

Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C.

Gastroenterology. 2005; 128: 343-50.

336. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F et al.

Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis.

Ultrasound Med Biol. 2003; 29: 1705-13.

337. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F et al.

Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.

Hepatology. 2005; 41: 48-54.

338. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R et al.

Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases.

Hepatology. 2005; 42; 838-45.

339. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X et al.

Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan...): a prospective study.

Gut. 2006; 55: 403-8.

340. Afdhal NH, Nunes D.

Evaluation of liver fibrosis: a concise review.

Am J Gastroenterol 2004;99:1160–74.

341. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al.

Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease.

Arch Intern Med 2003;163:218–24.

342. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T.

Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection.

Am J Gastroenterol 2001;96:3142–6.

343. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ.

Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C.

Am J Gastroenterol 2000;95:2328–32.

344. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S.

AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection.

Am J Gastroenterol 1998;93:44–8.

345. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al.

Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis.

Gastroenterology 1997;113:1609–16.

346. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, et al.

Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study.

Hepatology 2002;36:973–7.

347. Wong VS, Hughes V, Trull A, Wight DG, Petrik J, Alexander GJ.

Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection.

J Viral Hepat 1998;5:187–92.

348. Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, Deydier R, Renou C, Botta-Fridlund D, et al.

Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus.

Comp Hepatol 2005; 4:6.

349. Guechot J, Serfaty L, Bonnard AM, Chazouilleres O, Poupon RE, Poupon R.

Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis.

J Hepatol 2000;32:447–52.

350. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J.

Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis.

Clin Chem 1996;42:558–63.

351. Ninomiya T, Yoon S, Hayashi Y, Sugano M, Kumon Y, Seo Y, et al.

Clinical significance of serum hyaluronic acid as a fibrosis marker in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha: histological evaluation by a modified histological activity index scoring system.

J Gastroenterol Hepatol 1998;13:68–74.

352. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H.

Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7S domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: relationship to liver histology.

Hepatology 1994; 20:780–7.

353. Zheng M, Cai WM, Weng HL, Liu RH.

ROC curves in evaluation of serum fibrosis indices for hepatic fibrosis.

World J Gastroenterol 2002; 8:1073–6.

354. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R.

Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.

Clin Chim Acta 2002;316:71–81.

355. Halfon P.

Les limites du fibrotest dans la prise en charge de l'hépatite C.

Gastroenterol Clin Biol 2006;30:117–20.

356. Idobe Y, Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H.

Post-prandial serum hyaluronan concentration in patients with chronic liver disease.

Intern Med 1998;37:568–75.

357. Munteanu M, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Jouys M, Massard J, et al.

Intra-individual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (fibrotest) and activity (actitest).

Comp Hepatol 2004;3:3.

358. Poinard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al.

Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C.

Clin Chem 2004;50:1344–55.

359. Imbert-Bismuth F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T.

Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study.

Lancet. 2001; 357; 1069-75.

360. Poinard T, Imbert-Bismuth F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D et al.

Overview of the diagnostic value of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest, HCV Fibrosure) and necrosis (Actitest) in patients with chronic hepatitis C.

Comparative Hepatology. 2004; 3: 8.

361. Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, Van Hecke A, Laroy W, Delanghe J et al.

Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer based total serum protein glycomics.

Nat Med. 2004; 10: 429-34.

362. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G et al.

Validation of the Fibrotest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patient.

Clin Chem. 2003; 49: 450-4.

363. Thuluvath PJ, Krok KL.

Noninvasive markers of fibrosis for longitudinal assessment of fibrosis in chronic liver disease: are they ready for prime time?

Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1981-3.

364. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martinez-Bauer E et al.

Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model.

Hepatology. 2002; 36: 986-92.

365. Wai CT, Greeson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, onjeevaram HS et al.

A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C.

Hepatology. 2003; 38: 518-26.

366. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C et al.

Comparison and validation of simple non-invasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C.

Hepatology. 2005; 41: 1376-82.

367. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN et al.

Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Comparison with PIIINP and Hyaluronic Acid.

Am J Gastroenterol. 2004; 99: 271-9.

368. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM et al.

Evaluation of a panel of noninvasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.

J Hepatol. 2004; 41: 935-42.

369. Sud A, Hui JM, Farrel GC et al.

Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index.

Hepatology. 2004; 39: 1239-47.

370. Rosenberg WMC, Voelker M., Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D et al.

Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study.

Gastroenterology. 2004; 127: 1704-13.

371. Adams LA, Bulsara M, Rossi E et al.

Hepascore: An accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection.

Clin Chem. 2005; 51: 1867-73.

372. Calès P, Oberti, F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A et al.

A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis.

Hepatology. 2005; 42: 1373-81.

373. Myara A, Guéchet J, Imbert-Bismut F, Lasnier E, Piton A, Voitot H et al.

Harmonization of liver enzyme results: calibration for aminotransferases and gammaglutamyltransferase.

J Hepatol. 2004; 41: 501-2.

374. Rosenthal-Allieri MA, Peritore ML, Tran A, Halphon P, Benzaken S,

Bernard A. Analytical variability of the fibrotest proteins.

Clin Biochem. 2005; 38: 473-8.

375. E. Lerebours et al

Traitement de l'hépatite c conférence de consensus

Presse med 2002 ; 31 : 988-98

376. Castillo, I., M. Pardo, et al.

"Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown."

J Infect Dis(2004). 189(1): 7-14. 1 + 11

377. De Marco, L., A. Gillio-Tos, et al.

"Occult HCV infection: an unexpected finding in a population unselected for hepatic disease."

PLoS One (2009). 4(12): e8128.

378. Radkowski, M., A. Horban, et al.

"Evidence for viral persistence in patients who test positive for anti-hepatitis C virus antibodies and have normal alanine aminotransferase levels."

J Infect Dis(2005b). 191(10): 1730-3.

379. Carreno, V., M. Pardo, et al.

"Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the liver of healthy, anti-HCV antibody-positive, serum HCV RNA-negative patients with normal alanine aminotransferase levels."

J Infect Dis (2006). 194(1): 53-60.

380. Radkowski, M., J. F. Gallegos-Orozco, et al.

"Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C."

Hepatology (2005). 41(1): 106-14.

381. Castillo, I., E. Rodriguez-Inigo, et al.

"Hepatitis C virus replicates in the liver of patients who have a sustained response to antiviral treatment."

Clin Infect Dis (2006). 43(10): 1277-83.

382. Pham, T. N., C. S. Coffin, et al.

"Occult hepatitis C virus infection: what does it mean?"

Liver Int(2010). 30(4): 502-11.

383. Welker, M. W. and S. Zeuzem

"Occult hepatitis C: how convincing are the current data?"

Hepatology (2009). 49(2): 665-75.

384. Maylin, S., M. Martinot-Peignoux, et al.

"Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C."

Gastroenterology (2008). 135(3): 821-9.

385. Maylin, S., M. Martinot-Peignoux, et al..

"Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody."

Liver Int(2009) 29(4): 511-7.

386. Carreno, V., I. Castillo, et al.

"Comparison of hepatitis C virus RNA detection in plasma, whole blood and peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection."

J Clin Virol (2004).31(4): 312-3.

387. Bartolome, J., J. M. Lopez-Alcorocho, et al.

"Ultracentrifugation of serum samples allows detection of hepatitis C virus RNA in patients with occult hepatitis C."

J Virol (2007). 81(14): 7710-5.

388. Castillo, I., J. Bartolome, et al.

"Presence of HCV-RNA after ultracentrifugation of serum samples during the follow-up of chronic hepatitis C patients with a sustained virological response may predict reactivation of hepatitis C virus infection."

Aliment Pharmacol Ther (2009b). 30(5): 477-86.

389. Pardo, M., J. M. Lopez-Alcorocho, et al.

"Comparative study between occult hepatitis C virus infection and chronic hepatitis C."

J Viral Hepat(2007). 14(1): 36-40.

390. MacParland, S. A., T. N. Pham, et al.

"Hepatitis C virus persisting after clinically apparent sustained virological response to antiviral therapy retains infectivity in vitro."

Hepatology(2009). 49(5): 1431-41.

391. MacParland, S. A., T. N. Pham, et al.

"De novo infection and propagation of wildtype Hepatitis C virus in human T lymphocytes in vitro."

J Gen Virol (2006). 87(Pt 12): 3577- 86.

392. Marukian, S., C. T. Jones, et al.

"Cell culture-produced hepatitis C virus does not infect peripheral blood mononuclear cells."

Hepatology (2008). 48(6): 1843-50.

393. Barril, G., I. Castillo, et al.

"Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients."

J Am Soc Nephrol (2008). 19(12): 2288-92.

394. Castillo, I., J. Bartolome, et al.

"Hepatitis C virus infection in the family setting of patients with occult hepatitis C."

J Med Virol (2009). 81(7): 1198-203.

395. Quiroga, J. A., I. Castillo, et al.

"Identification of serologically silent occult hepatitis C virus infection by detecting immunoglobulin G antibody to a dominant HCV core peptide epitope."

J Hepatol (2009). 50(2): 256-63.

396. Semmo, N., E. Barnes, et al.

"T-cell responses and previous exposure to hepatitis C virus in indeterminate blood donors."

Lancet(2005). 365(9456): 327-9.

397. Post, J. J., Y. Pan, et al.

"Clearance of hepatitis C viremia associated with cellular immunity in the absence of seroconversion in the hepatitis C incidence and transmission in prisons study cohort."

J Infect Dis (2004). 189(10): 1846-55.

398. Quiroga, J. A., I. Castillo, et al.

"HCV-specific cellular immune responses in patients with occult HCV infection in the liver."

Hepatology (2004). 40(Suppl 1): 278A.

399. Quiroga, J. A., S. Llorente, et al.

"Virus-specific T-cell responses associated with hepatitis C virus (HCV) persistence in the liver after apparent recovery from HCV infection."

J Med Virol (2006). 78(9): 1190-7.

400. Pham, T. N., D. King, et al.

"Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection."

Gastroenterology (2008). 134(3): 812-22.

401. Pham, T. N., S. E. Mercer, et al.

"Chronic hepatitis C and persistent occult hepatitis C virus infection are characterized by distinct immune cell cytokine expression profiles."

J Viral Hepat (2009).: In press.

402. Pardo, M., J. M. Lopez-Alcorocho, et al.

"Effect of anti-viral therapy for occult hepatitis C virus infection."

Aliment Pharmacol Ther (2006). 23(8): 1153-9.

403. C.BUFFET.

Hépatites virales chroniques B et C La revue du praticien (Paris) 1997, tome 47, n°7.

404. T.POYNARD

Quelles sont les indications du traitement dans l'hépatite C ?

Gastroenterol Clin Biol 1997, 21, 1bis

405. CONFERENCE DE CONSENSUS DE L'ANDEM

Hépatite C : 4 questions essentielles.

Actualités innovations – médecine n° 43, 1997

406. P. Couzigou

Sexe, famille et virus de l'hépatite C

Gasrtoenterol clin biol, 1995 vol 19, num 2

407. B. WYPLOSZ , L. CAPRON

Hépatite C chronique : une bithérapie pour tous.

La revue du praticien (Paris) 1999, tome 49 n° 4

408. F.DUBOIS, F.BARIN, A.GOUDEAU .

Sérologie anti-VHC pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance de l'hépatite C : place de l'immunoblot.

Annales de bilogie clinique 1998, vol 56, n°4

409. HCHAABOUNI, Y. JEMAA, A.BENAMMAR.

Immunoprophylaxie des hépatites virales.

Maghreb Médical n° 324, avril 1998

Serment d'Hippocrate

AU MOMENT D'ÊTRE ADMIS À DEVENIR MEMBRE DE LA PROFESSION MÉDICALE, JE M'ENGAGE SOLENNELLEMENT À CONSACRER MA VIE AU SERVICE DE L'HUMANITÉ.

- JE TRAITERAI MES MAÎTRES AVEC LE RESPECT ET LA RECONNAISSANCE QUI LEUR SONT DUS.
- JE PRATIQUERAI MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DIGNITÉ. LA SANTÉ DE MES MALADES SERA MON PREMIER BUT.
- JE NE TRAHIRAI PAS LES SECRETS QUI ME SERONT CONFIÉS.
- JE MAINTIENDRAI PAR TOUS LES MOYENS EN MON POUVOIR L'HONNEUR ET LES NOBLES TRADITIONS DE LA PROFESSION MÉDICALE.
- LES MÉDECINS SERONT MES FRÈRES.
- AUCUNE CONSIDÉRATION DE RELIGION, DE NATIONALITÉ, DE RACE, AUCUNE CONSIDÉRATION POLITIQUE ET SOCIALE NE S'INTERPOSERA ENTRE MON DEVOIR ET MON PATIENT.
- JE MAINTIENDRAI LE RESPECT DE LA VIE HUMAINE DÈS LA CONCEPTION.
- MÊME SOUS LA MENACE, JE N'USERAI PAS DE MES CONNAISSANCES MÉDICALES D'UNE FAÇON CONTRAIRE AUX LOIS DE L'HUMANITÉ.

JE M'Y ENGAGE LIBREMENT ET SUR MON HONNEUR.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعتزف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

التباين الوراثي لفيروس التهاب الكبد "سي"

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد : سعد بوشيشي

المزداد في: 26 ماي 1987 في الدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس التهاب الكبد سي، المورثات ، التشخيص ، العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: أحمد غوزي أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد: ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء المجهرية
أعضاء	{ السيدة: سكيينة الحمزاوي أستاذة في علم الأحياء المجهرية السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية