

Imprimé par Sans appel. Didier GIRAUD-VINET le samedi 3 avril 2010



Biologie clinique

Article en prépublication. Épreuve corrigée par l'auteur. Disponible en ligne depuis le 03/04/2010

Doi : 10.1016/S0000-0000(10)52480-X

Virus de l'hépatite C

 **P. Soussan**  **C. Le Pendeven**
Service de virologie, Hôpital Tenon, 4, rue de Chine, 75020 Paris, France

 **Auteur correspondant.**

► Résumé

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus hépatotrope à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire linéaire de polarité positive. 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. Cependant, le développement des traitements efficaces vis-à-vis du VHC permettent aujourd'hui d'espérer une guérison complète dans 50 % à 80 % des cas, pourcentage variant selon le génotype du VHC infectieux.

Mots clés : *Virus de l'hépatite C, Hépatocarcinome, Diagnostic, Traitement*

Plan

[Masquer le plan](#)

Introduction
Définition de l'agent pathogène (+)
Épidémiologie (+)
Réplication
Rappels cliniques
Prélèvements
Diagnostic spécifique (+)
Diagnostic non spécifique
Mise en place et suivi thérapeutique (+)
Traitement
Interprétation des résultats
Conclusion

Haut de page - Plan de l'article

► Introduction

L'existence du virus de l'hépatite C (VHC) avait été suspectée devant la persistance des hépatites post-transfusionnelles malgré la mise en place de tests sérologiques pour dépister les infections par le virus de l'hépatite B (VHB). Le VHC a été le premier virus identifié par des techniques de biologie moléculaire (clonage moléculaire d'une banque d'expression et identification par immunomarquage à l'aide d'anticorps de patients présentant une hépatite d'étiologie inconnue), en 1989. Il représentait alors 70 % des hépatites chroniques à transmission parentérale que l'on appelait encore hépatites non-A et non-B. Les premiers tests sérologiques de dépistage, à partir de protéines recombinantes virales, ont été réalisés très rapidement après la découverte du virus ^[1].

Le VHC est responsable d'hépatites aiguës et chroniques susceptibles d'aboutir à une cirrhose et à un carcinome hépatocellulaire. L'infection par le VHC pose un problème de santé publique majeur et sa principale voie de transmission est la voie parentérale. L'apparition d'un traitement antiviral efficace (interféron sous forme pégylée + ribavirine) permet aujourd'hui d'envisager une guérison ou une diminution des risques d'évoluer vers la cirrhose. Récemment, une étude française, sur un suivi de patients allant pour certains jusqu'à 18 ans, a montré que l'on pouvait considérer que le VHC était éradiqué chez des patients ne répliquant plus le virus 6 mois et plus après l'arrêt du traitement antiviral. Cette notion de guérison complète avec éradication du virus est l'une des grandes différences observées en comparaison au VHB. La seconde grande différence réside dans le fait qu'une infection ancienne guérie par le VHC ne confère pas une immunoprotection efficace vis-à-vis des différents génotypes de ce virus. En conséquence, une réinfection par un autre génotype du VHC a été de nombreuses fois décrite, en particulier chez les usagers de drogues intraveineuses.

Haut de page - Plan de l'article

► Définition de l'agent pathogène (Tableau 1, Figure 1 et Figure 2)

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae*, il constitue à lui seul un nouveau genre : les *Hepacivirus*, en plus de ceux des *Pestivirus* et des *Flavivirus*. Le genre *Hepacivirus* est constitué de six génotypes différents (de 1 à 6), eux-mêmes subdivisés en plusieurs sous-types (identifiés par les lettres, a, b, c, etc.). Le VHC est un petit virus de 55 à 65 nanomètres de diamètre, enveloppé, ayant une capsidie icosaédrique et un ARN de polarité positive de 9 400 à 9 600 nucléotides. Il contient deux régions non codantes (NC) aux deux extrémités 5' et 3' du génome, et une large phase ouverte de lecture codant pour une préprotéine de 3 010 à 3 030 acides aminés en fonction des génotypes. Cette polyprotéine est clivée en protéines structurales et non structurales par des enzymes virales et cellulaires. Il a récemment été rapporté l'existence d'une deuxième phase ouverte de lecture alternative chevauchant le gène de la capsidie [2 et 3].

Figure 1

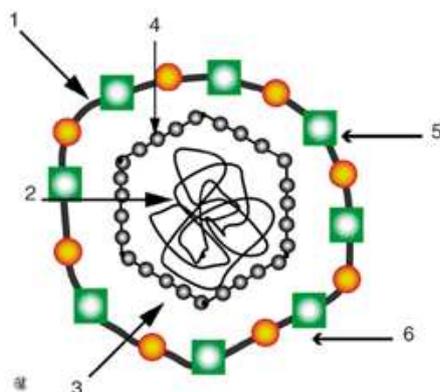


Figure 1.

Structure du virus de l'hépatite C. Virus enveloppé dont la capsidie est icosaédrique. Sur l'enveloppe virale sont ancrées deux glycoprotéines E1 et E2. La capsidie est formée d'un assemblage multimérique de protéines C. L'ARN (acide ribonucléique) est monocaténaire linéaire. 1. Enveloppe ; 2. ARN viral ; 3. capsidie ; 4. antigène du core ; 5. glycoprotéines d'enveloppe E1 ; 6. glycoprotéines d'enveloppe E2.

Zoom

Figure 2

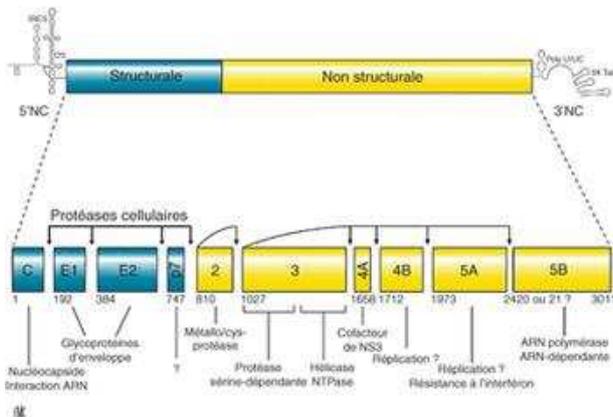


Figure 2.

Structure du génome du virus de l'hépatite C. ARN : acide ribonucléique.

Zoom

► Régions régulatrices

L'extrémité 5' non codante (5'NC) du génome constituée d'environ 340 nucléotides, contient les séquences virales les plus conservées. Cette région nucléotidique présente des structures secondaires en tige-boucle, formant un site interne d'entrée du ribosome ou IRES (*internal ribosomal entry site*). L'IRES forme un complexe avec la petite sous-unité ribosomale (40S) et des facteurs de traduction, essentiel à la production des protéines virales. Cette

extrémité 5'NC semble être également impliquée dans la réplication virale. La région 5'NC est la région nucléotidique la plus conservée entre les différents isolats du VHC. L'extrémité 3' non codante (3'NC) du génome du VHC, de longueur variable, présente une séquence variable selon les isolats formant deux structures tiges-boucles (VSL I et VSL II), une queue poly(U) de taille hétérogène (de 30 à 150 nucléotides), et une région très conservée de 98 nucléotides, essentielle pour la réplication. Celle-ci interviendrait dans l'initiation de la synthèse du brin complémentaire du génome du VHC, servant de matrice à la réplication virale et aurait un rôle régulateur dans la traduction de la polyprotéine du VHC ^[4 et 5].

► Protéines virales

La polyprotéine virale traduite directement à partir du génome du VHC est clivée en protéines structurales et non structurales par des enzymes virales et cellulaires. On distingue deux régions dites structurale et non structurale.

La région N-terminale de la polyprotéine est formée par les quatre protéines structurales, la capsid, les deux protéines d'enveloppe E1 et E2, et une protéine p7 (+ une nouvelle protéine F, issue d'un épissage alternatif).

La protéine de capsid : elle présente des sites de liaison potentiels à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et à l'ARN ainsi que des domaines de dimérisation. La séquence de cette protéine est bien conservée entre les différents isolats. Sa localisation est cytoplasmique et semble associée à des gouttelettes lipidiques. Elle présente un grand nombre d'activités fonctionnelles en plus de sa fonction d'encapsulation de l'ARN du VHC. Il a en effet été montré que l'expression de la capsid du VHC modulait la régulation de différents promoteurs cellulaires ou voies de signalisations (c-myc, IL2, p53, p21, NFkB, etc.). Elle interagit avec différentes protéines cellulaires et module la croissance et la viabilité cellulaire (apoptose/prolifération) dans certaines conditions (niveau d'expression et type cellulaire), et dans certains modèles in vitro et in vivo (souris transgéniques). Elle induit aussi la transformation cellulaire.

La protéine F : elle est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la capsid, appelée aussi ARFP pour *alternative reading frame protein*, ou protéine F pour *frameshift*; sa fonction reste à ce jour peu connue.

Les protéines d'enveloppe : sur l'enveloppe virale sont ancrées deux glycoprotéines E1 et E2 associées en hétérodimères contenant des régions hypervariables. La maturation des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 a lieu dans le réticulum endoplasmique. La protéine E2 présente deux régions hypervariables HVR1 et 2 (*hyper variable region* 1 et 2) pouvant être impliquées dans l'échappement à la réponse immunologique de l'hôte infectieux. Par ailleurs, ces protéines d'enveloppe semblent interagir avec la tétraspanine CD81 (présentie comme l'un des récepteurs potentiels au VHC) mais également avec d'autres récepteurs comme le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDL). Par ailleurs, il a été montré que la protéine E2 pouvait interférer avec la fonction de la protéine PKR (inductible par le système interféron de type I).

La protéine p7 : elle est localisée au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine E2. C'est un polypeptide très hydrophobe exclusivement membranaire du réticulum endoplasmique dont la fonction semble être, après polymérisation, la formation de canaux ioniques potentiellement impliqués dans la morphogénèse et la sécrétion du VHC.

La région C-terminale de la polyprotéine du VHC code six protéines non structurales (NS) : NS2, NS3, NS4 (A et B), NS5 (A et B). La plupart d'entre elles ont une activité enzymatique et sont nécessaires à la réplication de l'ARN viral :

- la protéine NS2 est une protéine transmembranaire, une métalloprotéase zinc-dépendante, qui forme avec le domaine N-terminal de NS3, la protéase NS2-3 qui clive la jonction NS2/NS3 ;
- la protéine NS3 est une protéine hydrophile avec deux domaines fonctionnels. Elle possède une activité sérine protéase (région N-terminale), une activité NTPase et hélicase pour l'ARN (région C-terminale). Son activité protéase permet de cliver les sites NS3/4A, NS4A/B, NS4B/5A, NS5A/B. Son activité NTPase/hélicase est essentielle pour la traduction et la réplication du génome viral ;
- la protéine NS4A est une petite protéine cofacteur de NS3, essentielle pour son activité catalytique et sa stabilité enzymatique ;
- la protéine NS4B a été montrée fortement associée à la membrane du réticulum endoplasmique, et serait probablement associée au complexe réplcatif par sa capacité à induire la formation d'un réseau membranaire qui pourrait être le site de la réplication du VHC. De plus, cette protéine semble bloquer la synthèse de certaines protéines de l'hôte et coopérer avec des oncogènes (H-Ras) dans la transformation cellulaire ;
- la protéine NS5A est une phosphoprotéine dont la fonction principale reste peu connue. Elle pourrait avoir une activité transactivatrice et être impliquée dans la réplication virale. Elle possède une région hypervariable appelée ISDR (*interferon sensibility determining region*), possiblement impliquée dans la résistance aux traitements par interféron (IFN)-~~α~~ ;
- la protéine NS5B, protéine cytosolique ancrée à la membrane du réticulum endoplasmique par sa partie C-terminale, est essentielle à la réplication virale. C'est l'ARN polymérase ARN-dépendante du virus. La résolution de sa structure tridimensionnelle par cristallographie aux rayons X a permis le développement d'inhibiteurs spécifiques à visée thérapeutique (comme pour la protéine NS3). L'analyse génétique du gène codant pour cette protéine permet également de déterminer le génotype infectieux du VHC ^[6].

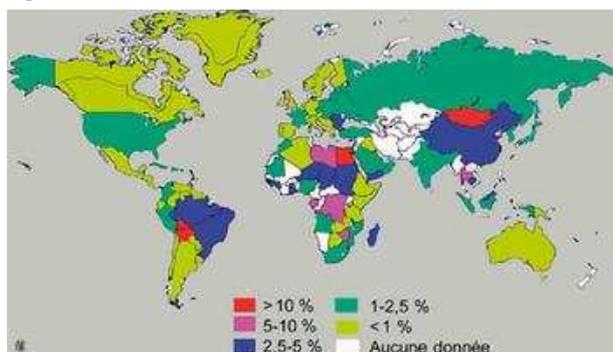
► Épidémiologie

► Prévalence (Figure 3)

Le VHC est présent sur tous les continents. Le nombre de porteurs chroniques est de l'ordre de 170 millions. On distingue trois zones de prévalence :

- les zones de basse prévalence (inférieure à 0,5 %) : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse ;
- les zones intermédiaires (environ 1 %) : Europe, États-Unis ;
- les zones de haute prévalence (supérieure à 2 %) : Europe de l'Est, Asie, Afrique, Amérique du Sud.

Figure 3



En France, la prévalence de la séropositivité VHC est d'environ 0,8 % avec 400 000 à 500 000 personnes. On estime que 60 % à 80 % des patients séropositifs pour le VHC présenteraient une infection virale persistante et 100 000 seraient potentiellement évolutifs vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire [2 et 3].

Le principal mode de contamination est parentéral (groupes à risque : les toxicomanes, transfusés et hémodialysés avant 1991) mais aujourd'hui, la contamination par transfusion sanguine est très faible et le risque résiduel de transmission est estimé actuellement à 1 pour 6 millions de dons. Malgré les mesures de réduction de risque, le mode de transmission principal du VHC est l'usage de drogue par voie intraveineuse. La prévalence chez les toxicomanes reste importante et peut dépasser 75 %. Depuis la mise en place de tests de dépistage du VHC, ce mode de transmission reste le seul à ne pas avoir significativement diminué.

Une transmission intrafamiliale a été évoquée à cause d'une prévalence supérieure chez les conjoints de sujets infectés par le VHC. La transmission sexuelle est très faible, variant de 0 % à 5 % et dépend essentiellement des pratiques sexuelles et plus particulièrement du risque de saignement pendant un rapport. Le VHC n'est présent qu'à l'état de traces dans les sécrétions sexuelles et le risque de transmission au sein des couples stables en l'absence de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH1) est exceptionnel. Ce risque de transmission n'oblige pas à des précautions spécifiques en dehors d'une recommandation de précaution sur le partage d'objets de toilette susceptibles de véhiculer du sang (rasoir).

La transmission maternofoetale dépend de la charge virale VHC. Si elle est élevée le risque est estimé inférieur à 5 %. Chez les mères co-infectées VIH-VHC le risque est plus élevé avec une estimation de l'ordre de 20 %. La contamination survient au moment de la naissance et peut donc être prévenue par césarienne. L'allaitement n'apparaît pas comme risque de transmission et n'est donc pas contre-indiqué chez les femmes porteuses du VHC.

L'origine de la transmission virale reste inconnue dans 10-20 % des cas et l'on évoque la possibilité de transmission nosocomiale, iatrogène, professionnelle ou à l'occasion de gestes mettant en contact avec le sang (piercing, acupuncture, soins dentaires).

La prévention de la transmission du VHC est liée aux différents modes de transmission décrits ci-dessus. Cette prévention est aujourd'hui primordiale pour lutter contre l'infection par le VHC. Un autre moyen de prévenir cette transmission du VHC est la vaccination mais qui, pour le moment, et malgré la mise en place de plusieurs essais, reste hypothétique.

► Variabilité génétique (Figure 4 et Figure 5)

Les différentes séquences nucléotidiques du virus de l'hépatite C indiquent une grande variabilité du génome. Cette hétérogénéité virale est attribuée au manque de fidélité de l'ARN polymérase et à l'absence d'un système de correction des erreurs au cours de la répllication (de 10^{-4} à 10^{-5} mutations par nucléotide copié). La région la plus variable du génome est la séquence codant pour les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2. Certaines régions de E2 présentent plus de 50 % de variabilité nucléotidique, telles les régions hypervariables HVR1 et HVR2. La variabilité génétique du VHC est observée à différents niveaux. D'une part le virus s'est diversifié au cours du temps et de l'évolution des populations humaines en différents génotypes et, d'autre part, à l'échelle de l'hôte infecté, l'apparition de mutations ponctuelles sur le génome du VHC explique l'existence d'un mélange complexe de molécules d'ARN apparentées appelées « quasi-espèces ». La présence d'une séquence dominante et de très

nombreux variants viraux permet au virus de s'adapter rapidement à l'environnement aussi bien immunologique que thérapeutique.

Figure 4

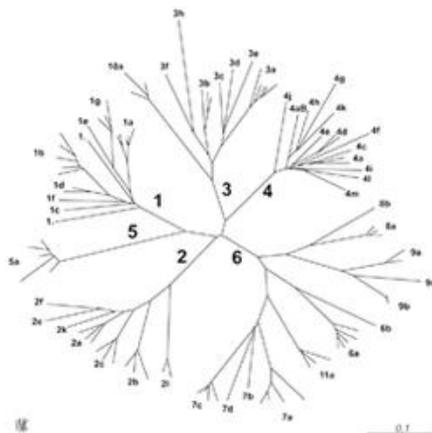


Figure 4.

Arbre phylogénétique des différents types de virus de l'hépatite C.

Zoom

Figure 5

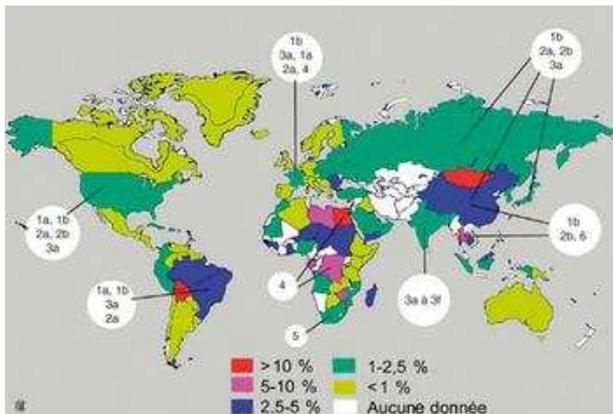


Figure 5.

Répartition géographique des différents génotypes du virus de l'hépatite C.

Zoom

De manière très schématique, il est suggéré que les virus appartiennent au même type et au même sous-type s'ils ont plus de 90 % de similarité nucléotidique. Des virus de même type seraient de sous-types différents si la similarité de leur génome avoisine les 80 %. Enfin, deux types sont différents s'ils ont moins de 70 % de similarité. Cette classification est basée sur l'absence de recombinaison décrite entre les différents types.

Au total, il existe six clades, définis par un chiffre de 1 à 6 et environ 80 sous-types définis par le type suivi d'une lettre (1a, 3b, etc.). Ces génotypes sont déterminés par l'analyse génétique de la région soit 5' non codante soit NS5B du virus.

En France, le génotype 1b prédomine (40 %) et correspond à une transmission ancienne acquise par transfusion sanguine. Les génotypes 1a et 3a représentent 25 % des cas et se retrouvent majoritairement chez les toxicomanes. Ces prévalences sont susceptibles d'évoluer avec le temps depuis la mise en place des tests de dépistage sérologique (diminution du sous-type 1b et augmentation des génotypes du VHC associées à la toxicomanie) [7].

Haut de page - Plan de l'article

► Réplication

Le virus de l'hépatite C cultivant difficilement *in vitro*, une des grandes étapes de l'histoire de l'infection par le VHC a été l'établissement d'un système permettant une réplication d'ARN viraux plus ou moins efficace dans une lignée cellulaire d'hépatocarcinome humain 10 ans après l'identification du VHC, le système réplicon. Ce système réplicon, basé sur la réplication autonome et à haut niveau d'un ARN sous-génomique artificiel de VHC en lignée d'hépatome humain, a permis de mieux comprendre l'effet de l'infection sur la cellule hôte. Ce système a connu son apogée en 2005 après obtention d'un clone permettant la réplication complète du VHC (souche JFH-1). Ce système a ainsi permis d'étudier entre autres le métabolisme de la polyprotéine virale (précurseur des différentes protéines du VHC), le complexe de réplication et l'implication des régions 5' et 3' non codantes dans la réplication virale. Cependant, ce modèle n'a pas montré une permissivité à la formation de nouvelles particules virales et a révélé la sélection de souches virales présentant des mutations adaptatives à la culture cellulaire. L'étude de l'entrée du virus a donc été plus particulièrement étudiée grâce au système de pseudoparticules virales composées des

glycoprotéines d'enveloppe du VHC (nécessaires à l'entrée du VHC) mais dont le reste du cycle viral est conduit par les signaux d'un autre virus (virus de la stomatite vésiculeuse, virus de la leucémie murine, etc.). L'apogée de l'étude du VHC en culture cellulaire a été l'obtention de virus infectieux sans mutation adaptative, en culture cellulaire à partir de la souche JFH-1 isolé d'un patient japonais atteint d'une hépatite fulminante (exceptionnellement décrite pour le VHC) (génotype 2a). Enfin, afin de pallier les difficultés de l'étude du VHC (comme pour le VHB) en culture cellulaire « l'humanisation » de foie de souris est actuellement un des modèles prometteurs dans l'étude de ce virus. Cette « humanisation » du foie de souris consiste à implanter des hépatocytes humains dans un foie de souris transgénique et immunodéprimée (transgène générant une cytolysé hépatocytaire murine et conférant ainsi un avantage sélectif aux hépatocytes transplantés). Ces modèles d'étude restent réservés à des laboratoires de recherche spécialisés [5, 6 et 8].

La porte d'entrée du VHC est le plus souvent la voie sanguine. Le tropisme principal du VHC est dirigé vers l'hépatocyte. Cependant, des séquences d'ARN du VHC et des intermédiaires de réplication ont été détectés dans des cellules mononucléées du sang périphérique ainsi que dans des cellules hématopoïétiques. L'existence de réservoirs extrahépatiques est un des facteurs évoqués pour le passage à la chronicité mais également dans la réinfection de greffon après transplantation hépatique. L'entrée du virus dans la cellule se fait très probablement par un processus d'endocytose médié par un ou plusieurs récepteurs spécifiques. À ce jour, plusieurs candidats récepteurs sont décrits dont le principal est probablement la tétraspanine CD81 dont l'un des partenaires cellulaires, EWI-wint, bloquerait l'entrée virale en cas de surexpression. D'autres candidats comme le récepteur « scavenger » de classe B type I, le récepteur des lipoprotéines de faible densité (rLDL), le récepteur aux asialoglycoprotéines ainsi que les molécules DC-SIGN semblent également impliqués dans le processus complexe d'entrée du virus. Après endocytose du VHC, fixé à son récepteur, la fusion des membranes se ferait au niveau des endosomes tardifs à pH acide. La nucléocapside est alors relarguée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée. Le génome viral est ainsi mis à la disposition de la machinerie cellulaire de traduction. En effet, l'ARN viral est directement traductible en polyprotéine qui, après clivage donne les différentes protéines du VHC. Cet ARN viral sert également de matrice pour la synthèse de brins d'ARN de polarité négative grâce à l'action d'une ARN polymérase ARN-dépendante (codée par NS5B). Le brin négatif sert de matrice pour la synthèse des brins d'ARN positifs, les brins d'ARN de polarité positive sont utilisés comme ARN messagers permettant la synthèse des protéines ou comme ARN génomiques ultérieurement encapsidés et enveloppés pour constituer des particules virales infectieuses. La formation de particules virales du VHC se fait dans la membrane du réticulum endoplasmique et l'appareil de sécrétion de l'hépatocyte. Ces organelles sont par ailleurs spécialisées dans la synthèse des lipoprotéines de très faible densité (VLDL). L'association des virions VHC circulants avec des lipoprotéines suggère qu'il y a probablement une interconnexion entre ces deux voies de synthèse. Ces lipoprotéines seraient capables de s'associer aux particules virales et favoriseraient la pénétration cellulaire en interagissant avec leurs récepteurs spécifiques. Cette étroite interaction entre le VHC et le métabolisme lipidique est également illustrée par l'association préférentielle de gouttelettes lipidiques intracellulaires à proximité du site de réplication virale et de la localisation des protéines de capsid du VHC. L'ensemble de ces interactions pourrait être à l'origine de la stéatose hépatique souvent observée au cours de l'infection chronique par le VHC (en particulier avec le génotype 3 de ce virus) [9].

Haut de page - Plan de l'article

► Rappels cliniques (Figure 6)

La prévalence du VHC dans la population française est de 0,8 %, liée à une transmission par voie parentérale.

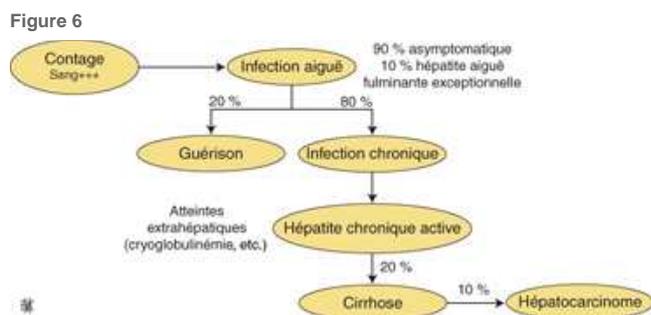


Figure 6.

Évolutions cliniques possibles après infection par le virus de l'hépatite C. Cofacteurs de sévérité : alcool, âge > 40 ans ; co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; autres : homme, indice de masse corporelle > 25, tabac, virus de l'hépatite B.

Zoom

La phase aiguë de l'hépatite C est asymptomatique dans environ 90 % des cas. Après une phase d'incubation de 2 à 7 semaines environ, l'hépatite aiguë peut durer plusieurs semaines. Si l'asthénie est fréquente avec une augmentation modérée et parfois fluctuante des transaminases (2 à 20 fois la normale), l'ictère cutanéomuqueux est rarement présent (moins de 20 % des cas). L'asthénie liée à la primo-infection par le VHC est souvent associée à des nausées et des douleurs de l'hypocondre droit. Au cours de cette infection aiguë liée au VHC, l'ARN viral devient détectable par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le sérum, 10 à 15 jours après la contamination. Un délai de 20 à 150 jours après contamination est nécessaire pour observer l'apparition d'anticorps dirigés contre le VHC par *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) indirect. On note qu'en présence d'une PCR du VHC positive, c'est l'apparition des anticorps qui peut signer le diagnostic d'une infection aiguë par ce virus, lorsque le patient n'est pas immunodéprimé.

Environ 20 % à 40 % des malades ayant une hépatite aiguë évoluent favorablement et spontanément vers la guérison. La virémie se négative, la sérologie VHC reste positive et le foie est histologiquement normal. Cette

résolution de l'infection virale est définie par la disparition de l'ARN du VHC dans le sérum qui devra être contrôlée à deux reprises à 6 mois d'intervalle. Les anticorps dirigés contre le VHC peuvent persister plus de 10 ans après la disparition de l'ARN du VHC dans le sérum mais leurs titres vont diminuer progressivement pour, dans certains cas, devenir indétectables. Chez le nouveau-né, la contamination a lieu surtout pendant l'accouchement. Si la guérison n'est pas spontanée, l'hépatite est histologiquement souvent peu active.

L'évolution vers une hépatite fulminante est exceptionnelle en l'absence d'hépatopathie associée et de co-infection virale.

Dans 60 % à 80 % des cas l'hépatite évolue vers la chronicité. La chronicité de l'infection virale signant la persistance du VHC est définie par une PCR du VHC positive plus de 6 mois après le début de l'infection. Le risque de passage à la chronicité de l'infection virale semble plus élevé chez les sujets masculins, âgés ou présentant un déficit immunitaire. Lorsque l'épisode aigu est passé inaperçu (majorité des cas), le diagnostic de l'infection chronique par le VHC est souvent fortuit ou tardif. Deux tiers des patients ont une élévation persistante et modérée des transaminases et un tiers un taux de transaminases normal. Quel que soit le titre des transaminases, il peut exister des lésions histologiques d'hépatite chronique : lésions de l'espace porte, de la zone périportale et des lobules hépatiques ^[10].

La majorité des hépatites chroniques évolue très lentement, sur 20 à 40 ans. Les facteurs favorisant l'évolution vers la fibrose sont l'âge au moment de l'infection (> 40 ans), le sexe masculin, la consommation d'alcool et une co-infection par le virus de l'hépatite B ou par le VIH. Les signes cliniques d'alerte, qui souvent permettent de poser le diagnostic, sont ceux induit par une fibrose hépatique expansive pouvant conduire à une cirrhose, une insuffisance hépatocellulaire, voire un carcinome du foie. Ces signes sont ceux de la cirrhose « classique » incluant pour l'insuffisance hépatocellulaire : un ictère, des angiomes stellaires sur le tronc, une érythrose palmaire et un hippocratisme digital ; pour l'hypertension portale : une splénomégalie, des varices oesophagiennes ou gastriques pouvant se rompre et une pancytopenie parfois marquée. Une prise en charge thérapeutique précoce et l'absence de toute prise d'alcool sont nécessaires pour éviter l'évolution vers la cirrhose. Cette évolution se fait progressivement et on estime qu'après 20 ans d'évolution, environ 20 % des patients porteurs chroniques du VHC auront une cirrhose. Les complications de cette cirrhose hépatique sont : l'hypertension portale pouvant conduire à la rupture de varices oesophagiennes, l'insuffisance hépatocellulaire responsable d'encéphalopathie avec coma, la décompensation ascitique pouvant s'infecter et le carcinome hépatocellulaire. En dehors du site principal de réplication du VHC, l'hépatocyte, de nombreux travaux ont mis en évidence la présence du virus dans des sites extrahépatiques qui, de plus, correspondent à une réalité clinique. Ces manifestations cliniques sont essentiellement associées à une cryoglobulinémie mixte essentielle de type II avec atteinte vasculaire, rhumatologique, rénale et neurologique. Ces cryoglobulinémies peuvent être associées à une connectivite (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, et plus rarement une granulomatose de Wegener), à une lymphoprolifération tel le lymphome malin non hodgkinien, à un diabète ou une thyroïdite. Enfin, la présence de VHC dans les cellules mononucléées du sang (avec une variabilité génétique différente de celle retrouvée dans les souches hépatiques) pourrait servir de réservoir à ce virus et jouer un rôle dans la réinfection de greffon post-transplantation. En effet, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C représente une des plus importantes causes de transplantation hépatique en France ^[5, 11, 12, 13 et 14].

Haut de page - Plan de l'article

► Prélèvements

Le diagnostic virologique spécifique est à la fois direct et indirect et met en évidence les composants du virus (antigène et génome) et les anticorps spécifiques dans le sang. Le suivi de l'hépatite chronique nécessite la réalisation de bilans hépatiques successifs et d'une exploration histologique, voire virologique, du foie en cas d'anomalie soit par biopsie hépatique (PBH) soit par des méthodes peu invasives (Fibroscan[®], Fibrotest[®], Actitest[®]) ^[15].

Haut de page - Plan de l'article

► Diagnostic spécifique

La recherche d'une hépatite C peut être motivée par l'existence de signes cliniques (asthénie, arthralgie) associés à une augmentation des transaminases ou à l'existence d'un facteur de risque tel l'usage de drogue, l'hémophilie et une transfusion sanguine, surtout si elle a été pratiquée avant 1991.

La découverte d'une sérologie VHC positive peut être fortuite, au cours d'un bilan systématique (don du sang, bilan prétransfusionnel) car il existe environ 20 % d'hépatite C dont le facteur de risque de transmission est inconnu ^[16].

► Diagnostic d'une infection aiguë à VHC (Figure 7)

Le diagnostic d'hépatite aiguë est rarement effectué sauf s'il existe un contexte clinique évocateur ou dans le cadre d'accident d'exposition au sang. On réalise en première intention une recherche d'anticorps anti-VHC.

Figure 7

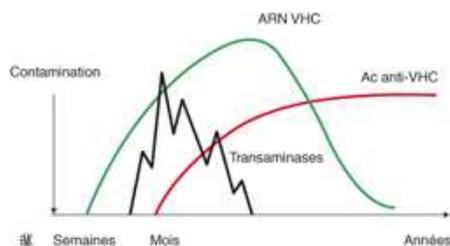


Figure 7.

Évolution des marqueurs au cours de l'hépatite C aiguë résolutive. ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C ; Ac : anticorps.

Zoom

Pendant la phase aiguë, le dépistage sérologique peut être négatif s'il est trop précoce, les anticorps apparaissent en moyenne 10 semaines après le contage. Une séroconversion peut être observée sur un second prélèvement plus tardif. Il existe aujourd'hui un test de dépistage de l'antigène de capside, combiné à la détection des anticorps viro-induits qui réduit sensiblement le délai de positivité des tests sérologiques par Elisa.

Le diagnostic d'une hépatite aiguë doit être complété par la recherche de l'ARN viral par reverse transcriptase-PCR (RT-PCR), ce qui permet de confirmer une infection. La disparition de la virémie VHC de façon durable (au moins deux RT-PCR indétectables à 6 mois d'intervalle), spontanée ou après traitement, signe la résolution de l'infection virale. En revanche, si la virémie persiste plus de 6 mois, l'infection est alors considérée comme chronique.

Pour toute sérologie positive, la nomenclature des actes biologiques préconise un contrôle, réalisé sur un second prélèvement à l'aide d'un réactif différent du premier.

► Diagnostic d'une infection chronique à VHC (Figure 8)

L'infection chronique C est souvent mise en évidence de façon fortuite au cours du dépistage dans les centres de transfusion ou au cours de bilans systématiques. C'est le cas le plus fréquent. L'interrogatoire peut parfois retrouver une asthénie. Le diagnostic d'une hépatite chronique repose sur la détection des anticorps anti-VHC associée à une virémie VHC positive (par RT-PCR), obligatoirement contrôlée au bout de 6 mois.

Figure 8

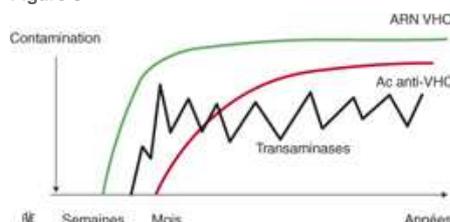


Figure 8.

Évolution des marqueurs viraux au cours de l'hépatite C chronique. ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C.

Zoom

Chez les sujets immunocompétents, une fois le diagnostic d'infection chronique posé, il est inutile de répéter la sérologie VHC.

Chez les patients immunodéprimés (VIH, greffés, hémodialysés), il arrive que le résultat de la sérologie VHC se négative au cours du temps. Quand l'immunité du patient s'améliore, les anticorps réapparaissent sans qu'il s'agisse d'une réinfection.

Enfin, chez le nouveau-né, les anticorps de la mère sont transmis de façon passive. Seule la recherche de l'ARN viral pendant les premiers mois de la vie permet d'établir le diagnostic d'une infection en cours chez l'enfant.

Haut de page - Plan de l'article

► Diagnostic non spécifique (Figure 9 et Figure 10)

Pour bien prendre en charge les infections chroniques par le VHC, il est essentiel d'évaluer l'atteinte hépatique en statuant sur le degré de fibrose et sur l'activité inflammatoire. Des tests biologiques comme la bilirubinémie, le dosage des transaminases, le taux de prothrombine peuvent permettre d'évaluer en partie la gravité de l'atteinte hépatique. Les transaminases sont souvent élevées mais cette élévation est modérée et caractérisée par des fluctuations d'intensité variable. Malgré l'absence de corrélation stricte avec les lésions hépatiques, une augmentation est en faveur d'une maladie évolutive orientant vers la mise sous traitement. Cependant, les transaminases peuvent rester normales pendant des périodes prolongées (représentant globalement 25 % des hépatites C chroniques). Les biopsies hépatiques ont montré que près de 75 % de ces patients, nommés à tort « porteurs sains », présentaient en fait une hépatite minime ou modérée et 1 % d'entre eux avaient une cirrhose constituée. L'évolution à long terme de l'infection chronique chez ces patients reste cependant globalement plus bénigne ou est associée à une progression de la maladie plus lente.

Figure 9

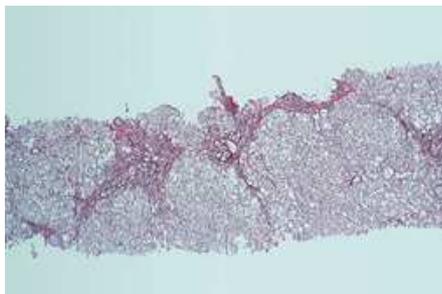


Figure 9.

Ponction-biopsie hépatique chez un sujet contaminé par le virus de l'hépatite C. Sur cette vue à faible grossissement de la biopsie hépatique, mise en évidence par coloration à l'argent de la fibrose à point de départ portal qui construit une collagénisation en pont.

Zoom

Figure 10

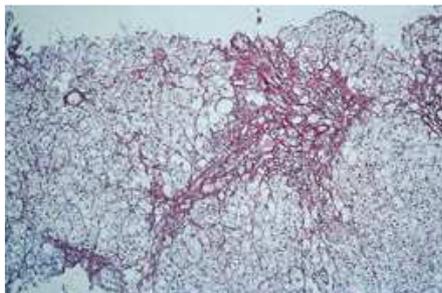


Figure 10.

Ponction-biopsie hépatique chez un sujet contaminé par le virus de l'hépatite C. À moyen grossissement (coloration hémalum, rouge sirius) les lésions d'« hépatite d'interface » montrent le recul progressif du parenchyme hépatocyttaire lobulaire devant l'expansion de la fibrose inflammatoire portale.

Zoom

Il est exceptionnel de devoir analyser une PBH au cours de la phase aiguë de la maladie et dans ce cas, les lésions ne sont pas spécifiques. Au cours de l'hépatite chronique, l'échantillon prélevé doit comporter au moins six espaces portes pour une interprétation optimale. On peut voir alors l'association d'une inflammation portale, d'une nécrose hépatocyttaire et d'une fibrose plus ou moins marquée. L'appréciation de l'atteinte se fait à l'aide du score de Knodell ou du score METAVIR qui a l'avantage d'être linéaire et qui dissocie la fibrose et l'inflammation ^[17].

La PBH a été longtemps indispensable dans la majorité des cas et reste encore l'examen de référence de l'évaluation de l'atteinte histologique du foie. Elle n'est cependant pas dénuée de complications et est à l'origine de douleurs réelles. Ces dernières années, de nouvelles méthodes non invasives ont été développées pour quantifier la fibrose et mesurer l'inflammation du foie. En associant cinq marqueurs biologiques (alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine et gammaglutamyl-transpeptidase [γ GT]) et en tenant compte de l'âge et du sexe, il est possible de calculer un indice de fibrose grâce au Fibrotest[®]. Un index d'activité inflammatoire du foie peut également être évalué grâce à l'Actitest[®] combinant les marqueurs du Fibrotest[®] et les transaminases sériques. Enfin, par une approche physique directe utilisant les ultrasons, le Fibroscan[®] permet de mesurer l'élastométrie (élasticité) du foie et ainsi de déduire le degré de fibrose (plus le foie est « dur » et plus la fibrose est importante). Ces approches permettent aujourd'hui d'éviter la biopsie hépatique dans le diagnostic de l'infection par le VHC mais également de suivre beaucoup plus facilement l'éventuelle progression de la maladie virale ^[15].

Haut de page - Plan de l'article

► Mise en place et suivi thérapeutique

Le bilan préthérapeutique doit comporter la détermination du génotype qui influence la durée du traitement et de la charge virale VHC qui permet d'en évaluer l'efficacité.

Mais la mise en place d'une thérapeutique ne peut pas être discutée uniquement sur des critères virologiques car ceux-ci ne permettent pas d'évaluer l'intensité des lésions hépatiques liées au VHC. Elle doit tenir compte de critères biologiques et histologiques (cf. diagnostic non spécifique). Cependant, ces évaluations préthérapeutiques ne sont pas nécessaires quand le diagnostic de cirrhose est évident, notamment après une échographie abdominale, quand le traitement antiviral n'est pas envisagé à brève échéance ou lorsque la décision de traiter n'est pas modifiée par le résultat histologique. C'est le cas pour un patient contaminé par un génotype 2 ou 3 répondant bien au traitement, pour une femme ayant un désir de grossesse ou bien chez un patient VIH positif, qui sera d'abord traité pour son infection VHC si le traitement antirétroviral peut être institué plus tard ^[11 et 14].

► Génotypage

La détermination du génotype est un élément important pour définir la durée mais également la dose thérapeutique. Une méthode de détermination indirecte peut être réalisée par sérotypage identifiant les anticorps dirigés contre les épitopes viraux spécifiques des différents types. Ce test donne un résultat concordant avec les tests moléculaires dans plus de 90 % des cas. Il est souvent ininterprétable chez les patients VIH et il ne permet pas le sous-typage. Une méthode directe est la mise en évidence de séquences spécifiques des principaux génotypes et sous-types de régions conservées (5'NC, NS5B). Le génome est dans un premier temps amplifié par RT-PCR. Les séquences sont identifiées soit par hybridation inverse, permettant d'identifier plus de 95 % des virus, soit par séquençage direct des produits de PCR.

► Charge virale

La charge virale VHC doit être déterminée avant la mise sous traitement. Si sa mesure n'a pas de valeur prédictive, elle permet d'avoir une valeur de référence utile pour apprécier la réponse à un traitement antiviral.

Elle est déterminée par technique de biologie moléculaire par amplification de la cible (RT-PCR). La conférence de consensus de février 2002 a précisé la place de la charge virale dans l'établissement de la durée du traitement [7].

Les patients infectés par un génotype 2 ou 3 ont une probabilité élevée d'avoir une réponse virologique positive après mise sous traitement. Aucun contrôle de la charge virale n'est préconisé en cours de traitement. La durée de celui-ci est de 24 semaines et la réponse virologique prolongée est de l'ordre de 80 %.

Chez les patients ayant un génotype 1, 4, 5 ou 6, la réponse au traitement est évaluée 12 semaines après le début de celui-ci en réalisant une charge virale qui est comparée à celle faite avant traitement. Si une chute d'au moins 2 Log₁₀ est constatée, il est possible d'envisager une réponse virologique prolongée et le traitement est poursuivi pour une durée totale de 48 semaines, avec une évaluation intermédiaire de la virémie à la 24^e semaine. Sinon, il y a une forte probabilité d'échec thérapeutique et le traitement peut être arrêté. Si l'ARN du VHC est toujours détectable à la 24^e semaine de traitement, le risque de rechute à l'arrêt du traitement devient très important et il peut alors être proposé soit une prolongation de traitement pour une durée totale de 72 semaines, soit un arrêt du traitement. Le caractère prédictif de la réponse virologique au traitement dès la 4^e semaine est actuellement en cours d'évaluation [8]. L'efficacité de la prise en charge thérapeutique est essentiellement définie par rapport au génotype 1 du VHC (de l'ordre de 40 % à 50 % d'efficacité virologique prolongée). Les données concernant les génotypes 4, 5 et 6 sont bien moins clairement établies. Cependant, il semble que la réponse virologique soutenue vis-à-vis du génotype 4 du VHC, fréquemment retrouvé en Egypte (90 % de prévalence), soit intermédiaire entre la réponse au traitement entre les génotypes 2, 3 et le génotype 1 [9].

► Mise en place du traitement (Figure 11)

Il arrive que le traitement soit proposé au cours de l'infection aiguë. La plupart des infections aiguës passant inaperçues, il s'agit le plus souvent de décisions prises au cours du suivi des accidents d'exposition au sang, qui sont bien documentés. Ce traitement est instauré après vérification de l'infection par le VHC du patient exposé. Il n'existe pas de consensus dans le traitement de l'infection aiguë mais le plus souvent une thérapie par l'interféron (pégylé ou non), associé à la ribavirine, est proposée.

Figure 11

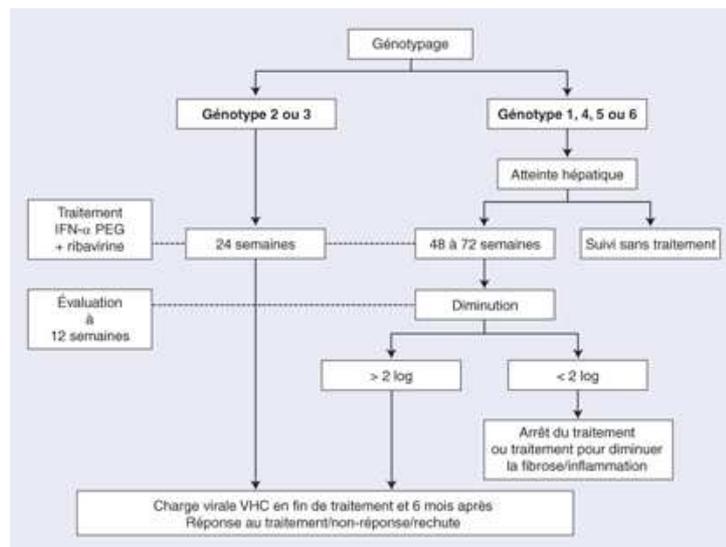


Figure 11.

Arbre décisionnel. Traitement de l'hépatite C chronique. IFN-α PEG : interféron alpha pégylé.

Zoom

Dans l'immense majorité des cas, le traitement est proposé aux malades atteints d'hépatite chronique active ayant des lésions histologiques, un bilan hépatique perturbé ou des manifestations extrahépatiques.

Comme pour toutes les infections virales chroniques, le premier objectif du traitement est l'éradication virale complète dans le sang circulant (réponse virologique prolongée). Selon le génotype, l'efficacité du traitement est évaluée ou non par une charge virale à 3 mois. Dans tous les cas, une virémie à la fin du traitement et 6 mois plus tard permet de savoir s'il y a réponse virologique prolongée (disparition de l'ARN viral sérique) ou non [10]. Les candidats au traitement sont des patients qui ont une hépatite chronique avec fibrose au stade F2 ou F3 sans décompensation. Une thérapeutique est également mise en oeuvre chez les patients transplantés hépatiques et chez les patients qui ont une hépatite minimale si leur demande de mise sous traitement est très forte ou si le génotype VHC infectieux est 2 ou 3 [18, 19, 20 et 21].

► Traitement

Sauf contre-indication, c'est une bithérapie qui est proposée pour éradiquer le VHC et obtenir la négativation de la virémie.

L'interféron α reste le traitement de base. L'activité antivirale de l'interféron est consécutive à sa fixation sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules infectées par le VHC. Cette fixation déclenche une suite complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes (protéines PKR, 2'-5' OAS, MxA). On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron : inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par le virus, suppression de la prolifération cellulaire, et activités immunomodulatrices. L'interféron est aujourd'hui essentiellement prescrit sous forme pégylée. L'adjonction d'une molécule de polyéthylène glycol sur la molécule d'interféron diminue sa clairance rénale. Il en résulte une demi-vie augmentée, ce qui permet de réduire l'administration à une injection par semaine. La dose d'interféron pégylé dépend du poids du patient et de la molécule : interféron pégylé 2a (180 μ g/semaine) ou 2b (1,5 μ g/kg/semaine) (Pegasys[®] et Viraferon Peg[®], respectivement). Malgré la pégylation, les effets indésirables demeurent. La fatigue, le syndrome pseudogrippal et les troubles psychiatriques sont les principales raisons d'interruption du traitement.

À l'interféron est associée quasi systématiquement la ribavirine, un analogue nucléosidique. Le mécanisme d'action antiviral de cette molécule n'est pas encore complètement élucidé. Il ne semble pas que cette molécule soit un terminateur de l'élongation de la synthèse de génome du VHC. Des études ont montré que la posologie pouvait varier de 800 à 1 200 mg/j selon le poids du patient et pour diminuer les effets secondaires de cette molécule (risques d'anémie et de thrombopénie qui peuvent être à l'origine de contre-indications).

Par rapport à l'interféron en monothérapie, cette association améliore significativement les critères virologiques (virémie) et biologiques (transaminases et PBH) de la réponse au traitement.

En cas d'échec virologique, un traitement d'entretien peut être institué avec l'interféron pégylé seul si l'éradication virale est impossible et s'il n'y a pas de contre-indication avec pour objectif une diminution de la progression de la fibrose hépatique. Cependant, si l'activité antifibrosante de l'interféron alpha est avérée dans un modèle murin, son efficacité chez l'homme semble beaucoup plus mesurée [22].

Le traitement antiviral mis en place peut être arrêté en cas d'effets secondaires, pour être repris ultérieurement sans trop atténuer son éventuelle efficacité.

Récemment, des études portant sur des patients mono-infectés par le VHC essentiellement de génotype 1 ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements antiviraux tels des inhibiteurs de la protéase virale (NS3) ou des inhibiteurs de la polymérase (NS5B).

Parmi ceux-ci, le Télaprévir, un inhibiteur de la protéase NS3 qui bloque cette enzyme et empêche la réplication virale semble des plus prometteurs. En effet, associé à l'interféron alpha, le Télaprévir permet une diminution significative de la charge virale VHC de plus de 5 Log₁₀ en 15 jours. Cette classe thérapeutique, ainsi que celle des antipolymérase virales sont actuellement en cours d'évaluation en vue d'une autorisation de mise sur le marché [23 et 24]. La mise à disposition, hors protocole, de certaines de ces molécules est espérée au cours de l'année 2010 [18, 19, 20 et 21].

Haut de page - Plan de l'article

► Interprétation des résultats (Figure 12)

Pour le diagnostic sérologique, compte tenu de la fiabilité actuelle des tests de troisième génération, la pratique d'un test immunoenzymatique permet de poser le diagnostic chez la plupart des malades immunocompétents, avec confirmation sur un deuxième prélèvement par une autre méthode. La mise en place de ces tests de dépistage sérologique a considérablement réduit le risque transfusionnel de transmission de cette infection virale (de l'ordre de 1 cas pour 5 millions).

Figure 12

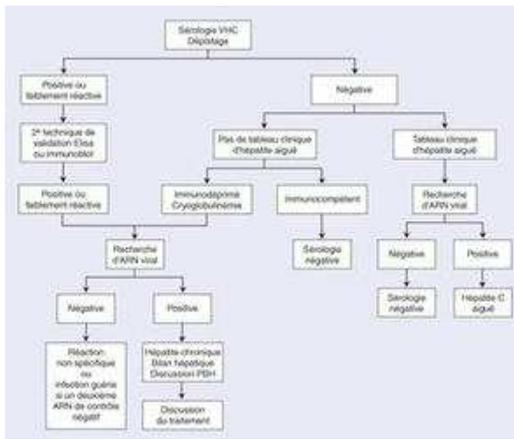


Figure 12.

Arbre décisionnel. Diagnostic d'une hépatite C. PBH : ponction-biopsie hépatique ; ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C ; Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay .

Zoom

Cependant, ces tests peuvent être pris en défaut dans deux cas. Tout d'abord dans le cadre d'une hépatite aiguë où il faut être prudent. Les anticorps sont longs à apparaître. Il existe une fenêtre sérologique évaluée à environ 7 semaines. Durant cette période, le patient est séronégatif mais contagieux. Il est nécessaire dans ce contexte clinique de compléter le dépistage soit en recherchant l'ARN viral par amplification génique, soit par utilisation d'un test combiné associant la détection des anticorps anti-VHC à celle de l'antigène de capsid du VHC, dans le sérum.

La recherche des anticorps peut être faussement négative dans le cadre d'une hépatite chronique associée à une immunodépression sévère. Il est alors également nécessaire de rechercher la présence d'ARN viral par amplification génique.

Dans certains cas, surtout quand la sérologie VHC est faiblement positive, il est difficile de différencier les fausses réactions croisées positives d'une éventuelle cicatrice sérologique d'infection ancienne guérie. Dans ce cas, certains auteurs proposent de rechercher directement l'ARN viral. D'autres, plus rarement aujourd'hui, préconisent de réaliser dans un premier temps un immunoblot dont le tracé peut être informatif. Quelle que soit la démarche diagnostique sérologique pratiquée, ces analyses doivent être suivies de la recherche de l'ARN viral par amplification génique qui permettra de préciser le statut du patient. La **Figure 12** résume cette démarche diagnostique.

Après la mise sous traitement, il est nécessaire d'en évaluer l'efficacité. Le critère principal définissant la réponse thérapeutique n'est plus la normalisation des transaminases mais la disparition de l'ARN viral. Il est possible de classer les patients en trois catégories : en répondeur soutenu si la virémie reste non détectable et les tests biologiques normaux, en rechuteur si la virémie se repositive et en non répondeur si la virémie ne se négative pas et si la charge virale ne baisse pas de 2 Log₁₀ à 12 semaines.

La réponse soutenue au traitement est prédictive d'une longue rémission, voire d'une guérison. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de renouveler la recherche de l'ARN viral, sauf si des perturbations hépatiques apparaissent de nouveau. En effet, une réinfection par un autre génotype infectieux du VHC est possible surtout dans la population toxicomane. La facilité avec laquelle le génome du VHC est capable de muter, associée à cette absence de protection immunologique entre les différents génotypes infectieux du VHC souligne la difficulté de la mise au point d'un vaccin.

S'il y a guérison, il y a arrêt de la réplication virale, ce qui entraîne à long terme une décroissance des anticorps anti-VHC avec diminution de l'intensité du test Elisa. Sur le tracé de l'immunoblot, certaines bandes peuvent disparaître et d'autres s'atténuer, c'est la séroréversion ^[25].

Haut de page - Plan de l'article

► Conclusion

Au cours des 10 dernières années des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de l'histoire naturelle du virus de l'hépatite C. Ceci a permis de mieux préciser la place des différents marqueurs virologiques, sérologiques et histologiques dans le diagnostic et le suivi.

Actuellement, l'enjeu est de mieux dépister les porteurs puisque 20 % à 40 % des patients contaminés l'ignorent. Pour faire face à cet enjeu, des structures en réseau ont été mises en place. Des traitements ont été institués et de nouvelles approches thérapeutiques sont en cours de développement pour éviter l'évolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome.

Les différentes conférences de consensus internationales ont permis d'harmoniser les pratiques à l'échelle mondiale. Avec la généralisation de la bithérapie, il est possible d'envisager aujourd'hui une éradication définitive de cette infection virale pour près de 60 % des malades.

Cependant, il reste que la très grande variabilité du virus et la production d'anticorps non protecteurs rendent difficile la mise au point d'un vaccin permettant d'empêcher de nouvelles contaminations. Il en résulte que le seul traitement préventif reste la diminution des facteurs de risque.

Remerciements au Pr. Paul Dény pour certaines iconographies et au Dr Fadila Zatla pour sa collaboration.

Cet article a fait l'objet d'une prépublication en ligne : l'année du copyright peut donc être antérieure à celle de la mise à jour à laquelle il est intégré.

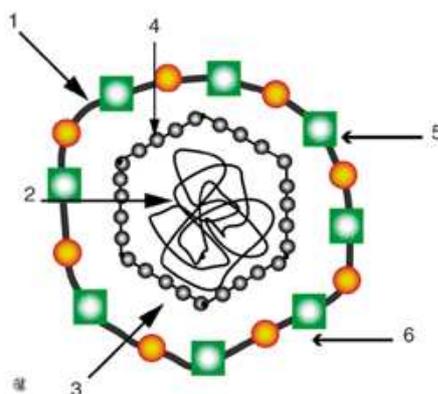
Tableau 1 - Le virus de l'hépatite C au sein de la famille des *Flaviviridae*

Famille	Genre/groupe	Membre-type	Caractérisation
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Virus de la fièvre jaune	<ul style="list-style-type: none"> • ARN monocaténaire enveloppé de polarité positive • Gènes structuraux en 5'
	<i>Pestivirus</i>	Virus de la diarrhée bovine virale 1	
	<i>Hepacivirus</i>	Virus de l'hépatite C	
	?	Virus GB (GBV) A, B, C	

Légende :

ARN : acide ribonucléique.

► **Figure 1**

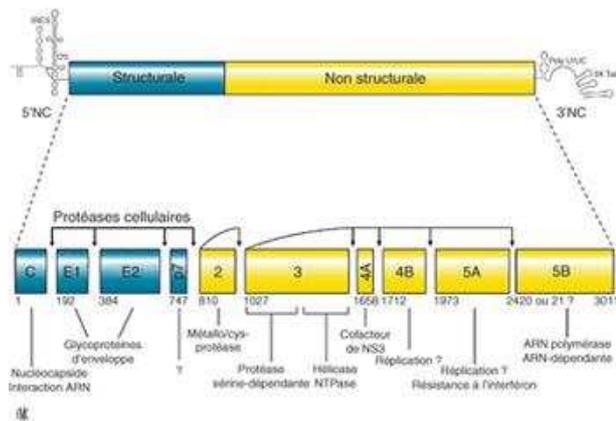


Vers l'article

Figure 1 :

Structure du virus de l'hépatite C. Virus enveloppé dont la capsid est icosaédrique. Sur l'enveloppe virale sont ancrées deux glycoprotéines E1 et E2. La capsid est formée d'un assemblage multimérique de protéines C. L'ARN (acide ribonucléique) est monocaténaire linéaire. 1. Enveloppe ; 2. ARN viral ; 3. capsid ; 4. antigène du core ; 5. glycoprotéines d'enveloppe E1 ; 6. glycoprotéines d'enveloppe E2.

► **Figure 2**

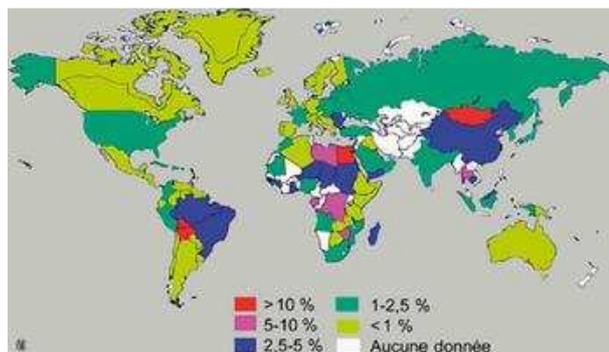


Vers l'article

Figure 2 :

Structure du génome du virus de l'hépatite C. ARN : acide ribonucléique.

► **Figure 3**



Vers l'article

Figure 3 :

Prévalence de l'hépatite C.

► **Figure 4**

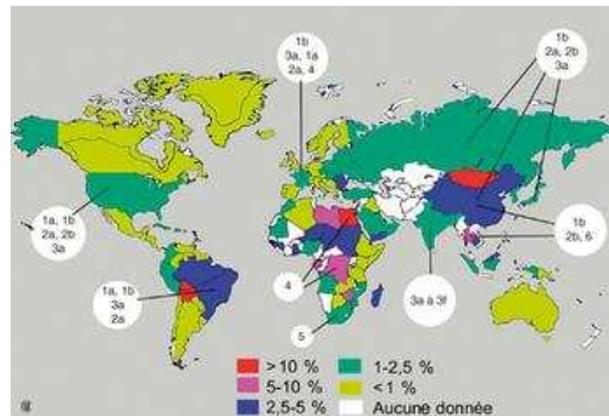


Vers l'article

Figure 4 :

Arbre phylogénique des différents types de virus de l'hépatite C.

► Figure 5

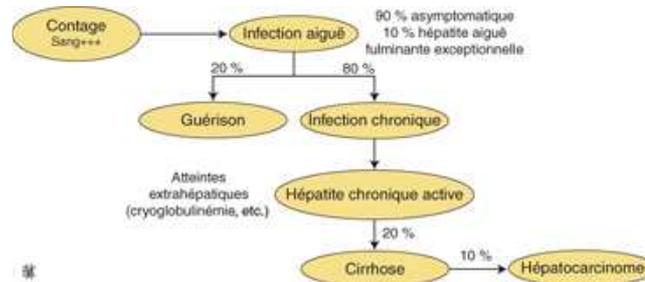


Vers l'article

Figure 5 :

Répartition géographique des différents génotypes du virus de l'hépatite C.

► Figure 6

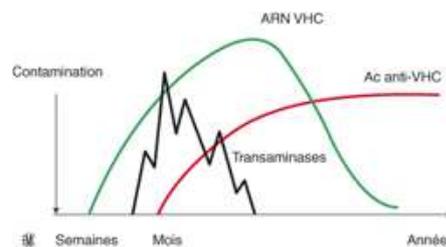


Vers l'article

Figure 6 :

Évolutions cliniques possibles après infection par le virus de l'hépatite C. Cofacteurs de sévérité : alcool, âge > 40 ans ; co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; autres : homme, indice de masse corporelle > 25, tabac, virus de l'hépatite B.

► Figure 7

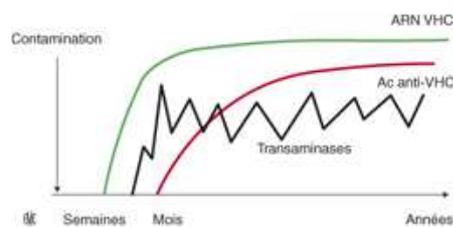


Vers l'article

Figure 7 :

Évolution des marqueurs au cours de l'hépatite C aiguë résolutive. ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C ; Ac : anticorps.

► Figure 8

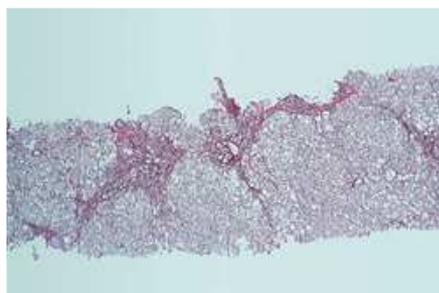


[Vers l'article](#)

Figure 8 :

Évolution des marqueurs viraux au cours de l'hépatite C chronique. ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C.

► Figure 9

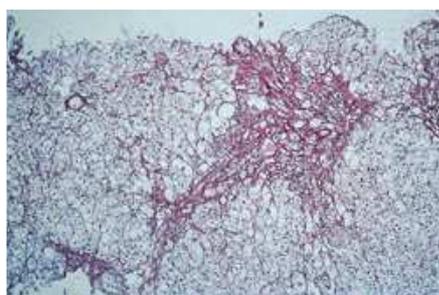


[Vers l'article](#)

Figure 9 :

Ponction-biopsie hépatique chez un sujet contaminé par le virus de l'hépatite C. Sur cette vue à faible grossissement de la biopsie hépatique, mise en évidence par coloration à l'argent de la fibrose à point de départ portal qui construit une collagénisation en pont.

► Figure 10

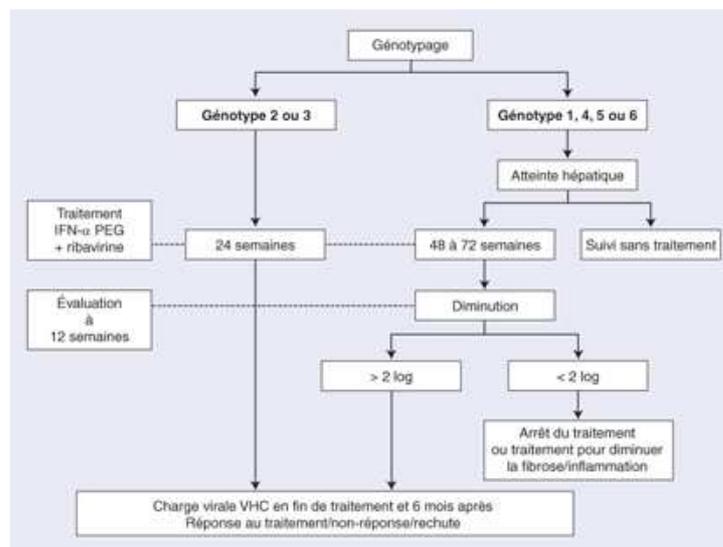


[Vers l'article](#)

Figure 10 :

Ponction-biopsie hépatique chez un sujet contaminé par le virus de l'hépatite C. À moyen grossissement (coloration hémalum, rouge sirius) les lésions d'« hépatite d'interface » montrent le recul progressif du parenchyme hépatocyttaire lobulaire devant l'expansion de la fibrose inflammatoire portale.

► Figure 11

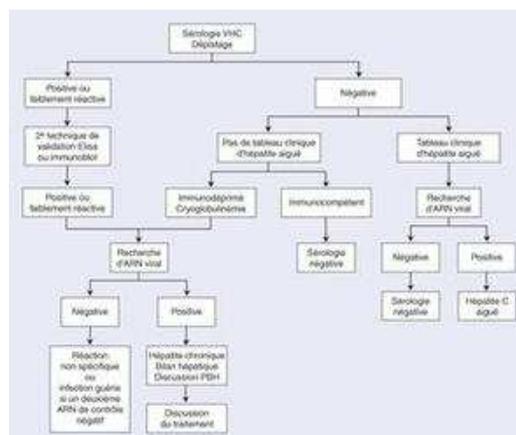


Vers l'article

Figure 11 :

Arbre décisionnel. Traitement de l'hépatite C chronique. IFN- α PEG : interféron alpha pégylé.

► Figure 12



Vers l'article

Figure 12 :

Arbre décisionnel. Diagnostic d'une hépatite C. PBH : ponction-biopsie hépatique ; ARN : acide ribonucléique ; VHC : virus de l'hépatite C ; Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay .

Haut de page – Plan de l'article

► Références

[1] Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome *Science* 1989 ; 244 : 359-362

[2] Suzuki T., Ishii K., Aizaki H., Wakita T. Hepatitis C viral life cycle *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007 ; 59 : 1200-1212 [cross-ref]

[3] Suzuki T., Aizaki H., Murakami K., Shoji I., Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus *J. Gastroenterol.* 2007 ; 42 : 411-423 [cross-ref]

- [4] Bartenschlager R., Lohmann V. Replication of the hepatitis C virus *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2000 ; 14 : 241-254 **[cross-ref]**
- [5] Giannini C., Brechot C. Hepatitis C virus biology *Cell Death Differ.* 2003 ; 10 (suppl1) : S27-S38
- [6] Penin F., Dubuisson J., Rey F.A., Moradpour D., Pawlotsky J.M. Structural biology of hepatitis C virus *Hepatology* 2004 ; 39 : 5-19 **[cross-ref]**
- [7] Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S., et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes *Hepatology* 2005 ; 42 : 962-973 **[cross-ref]**
- [8] Wakita T., Pietschmann T., Kato T., Date T., Miyamoto M., Zhao Z., et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome *Nat. Med.* 2005 ; 11 : 791-796 **[cross-ref]**
- [9] Roingeard P., Hourieux C. Hepatitis C virus core protein, lipid droplets and steatosis *J. Viral Hepat.* 2008 ; 15 : 157-164
- [10] Asselah T., Bieche I., Laurendeau I., Paradis V., Vidaud D., Degott C., et al. Liver gene expression signature of mild fibrosis in patients with chronic hepatitis C *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 2064-2075 **[cross-ref]**
- [11] Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C *Hepatology* 2004 ; 39 : 1147-1171 **[cross-ref]**
- [12] Pawlotsky J.M. Hepatitis: HCV variability, the immune system and resistance to antiviral drugs *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 6 : 383-385 **[cross-ref]**
- [13] Barth H., Liang T.J., Baumert T.F. Hepatitis C virus entry: molecular biology and clinical implications *Hepatology* 2006 ; 44 : 527-535 **[cross-ref]**
- [14] Consensus N.I.H. Statement on Management of Hepatitis C: 2002 *NIH Consens. State Sci. Statements* 2002 ; 19 : 1-46
- [15] Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis *J. Viral Hepat.* 2009 ; 16 : 300-314 **[cross-ref]**
- [16] Chevaliez S., Pawlotsky J.M. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C *Liver Int.* 2009 ; 29 (suppl1) : 9-14 **[cross-ref]**
- [17] Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., 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 : 431-435 **[cross-ref]**
- [18] Roulot D., Bourcier V., Grando V., Deny P., Baazia Y., Fontaine H., et al. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection *J. Viral Hepat.* 2007 ; 14 : 460-467
- [19] Poynard T., Marcellin P., Bissery A., Myers R.P., Moussalli J., Degos F., et al. Reinforced interferon alpha-2b and ribavirin is more effective than standard combination therapy in the retreatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a randomized trial *J. Viral Hepat.* 2003 ; 10 : 197-204 **[cross-ref]**
- [20] Pawlotsky J.M., Chevaliez S., McHutchison J.G. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 1979-1998 **[cross-ref]**
- [21] Maylin S., Martinot-Peignoux M., Moucari R., Boyer N., Ripault M.P., Cazals-Hatem D., et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 821-829 **[cross-ref]**
- [22] Roche B., Sebagh M., Canfora M.L., Antonini T., Roque-Afonso A.M., Delvart V., et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis *Liver Transpl.* 2008 ; 14 : 1766-1777 **[cross-ref]**
- [23] Soriano V., Peters M.G., Zeuzem S. New therapies for hepatitis C virus infection *Clin. Infect. Dis.* 2009 ; 48 : 313-320 **[cross-ref]**
- [24] Hezode C., Forestier N., Dusheiko G., Ferenci P., Pol S., Goeser T., et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection *N. Engl. J. Med.* 2009 ; 360 : 1839-1850 **[cross-ref]**
- [25] Marcellin P., Bourliere M., Pawlotsky J.M., Ouzan D. HCV non-responder patients: definition of non-response and treatment strategy *Gastroentérol Clin Biol* 2007 ; 31 : 4S13-4S19 **[cross-ref]**

Haut de page – Plan de l'article

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

