

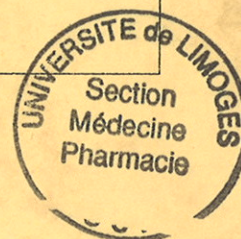
UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

Année 2001

Thèse n° 310.

*Hépatite C et
Stratégies thérapeutiques actuelles*



THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 mars 2001

Par

Corinne TREILLARD

Née le 6 Août 1975 à Limoges (Haute Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame BOSGIRAUD C., *Professeur* PRESIDENT

Madame COOK-MOREAU J., *Maître de Conférences* JUGE

Madame RATSIMBAZAFI V., *Praticien hospitalier* JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de pharmacie

Doyen de la faculté : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

Assesseurs : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

Professeurs :

BENEYTOUT Jean-Louis : BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine : BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude : PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques : CHIMIE ORGANIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe : CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert : PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique : PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane : CHIMIE GENERALE et MINERALE

DREYFUSS Gilles : PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc : PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel : BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard : BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE

LACHATRE Gérard : TOXICOLOGIE

MOESCH Christian : HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole : PHARMACODYNAMIE

Secrétaire général de la Faculté-Chef des services administratifs :

POMMARET Maryse

Je dédis ce travail

A ma mère, qui m'a toujours aidée et soutenue tout au long de ces années,

A mon père, avec qui j'aurais aimé partager ce moment-là,

A ma famille, avec toute mon affection, et particulièrement à mon parrain Pierre
qui a souffert de ce virus et de ses conséquences,

A mes amis, supporteurs fidèles des moments difficiles (et des autres),

A tous mes maîtres, à qui je dois, sans aucun doute possible, d'en être arrivée là.

A Madame le Professeur Bosgiraud

Très touchée de l'honneur que vous m'avez fait de bien vouloir soutenir cette thèse majoritairement d'ordre virologique, je tiens à vous adresser tous mes remerciements.

Pour la qualité de votre enseignement et de vos compétences que vous nous avez dispensées lors de nos études, veuillez recevoir l'expression sincère de mon profond respect.

A Madame Cook-Moreau

C'est avec une joie sincère que je vous vois siéger dans ce jury. Merci pour la qualité de votre enseignement, votre disponibilité, votre amabilité et votre implication dans ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Madame Ratsimbazafi

Si ce n'est déjà fait, je tiens ici à vous remercier pour votre accueil dans le service de pharmacie centrale, pour votre implication inusable envers les étudiants, pour votre disponibilité ainsi que votre humanité.

Veuillez recevoir donc l'expression de ma sincère gratitude.

SOMMAIRE DE LA PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

I-La découverte du virus de l'hépatite C

II-Les caractéristiques virologiques

III-Variabilité génétique du VHC

IV-Epidémiologie du VHC

A-Séroprévalence dans la population générale

B-Modes de transmission du virus de l'hépatite C

1-Transmission par transfusion

2-Hépatite C et toxicomanie

3-Transmission nosocomiale du VHC

a-Voies de transmission nosocomiales du VHC en dehors de la transfusion sanguine

b-Groupes de populations à risque nosocomial

b-1-Les hémodialysés

b-2-Les transplantés

b-3-Transmission du VHC par le matériel médical

b-4-Autres modes de contamination

4-Risque professionnel de transmission du VHC

5-Risque de transmission sexuelle

6-Transmission materno-infantile du VHC

7-Transmission familiale non sexuelle du VHC

V-Histoire naturelle de l'hépatite C

A-L'hépatite aiguë C

B-L'hépatite chronique C

C-De l'hépatite chronique à la cirrhose

D-De la cirrhose au carcinome hépatocellulaire

VI-Le diagnostic d'une hépatite virale C

A-A qui proposer un dépistage ?

B-Diagnostic biologique de l'hépatite C

1-Sérodiagnostic

a-Tests de première génération

b-Tests de seconde génération

c-Tests de troisième génération

2-Détection de l'ARN du VHC

a-Techniques d'amplification de la cible (ARN viral)

b-Techniques d'amplification du signal

3-Quantification de l'ARN viral

4-Typage du VHC

C-Diagnostic histologique d'une hépatite C

SOMMAIRE DE LA SECONDE PARTIE

I-L'interféron α : traitement de référence

A-Découverte des interférons

B-Propriétés-Modes d'action des interférons

1-Structures-Propriétés physico-chimiques

2-Protéines induites par l'interféron

3- Les interférons en action

a-Action antivirale

b-Action antitumorale

c-Action immunomodulatrice

C-Quelques aspects pharmacocinétiques

D-Les spécialités

E-Les résultats de la monothérapie

F-Facteurs prédictifs de réponse

G-Tolérance du traitement par interféron

1-Effets indésirables précoces

a-Syndrome pseudo-grippal

b-Troubles gastrointestinaux

c-Troubles hématologiques

d-Troubles du système nerveux central

e-Troubles cardiaques

2-Effets indésirables tardifs

- a-Troubles cutanéomuqueux
- b-Manifestations auto-immunes
- c-Manifestations hépatiques
- d-manifestations rénales
- e-Interféron et grossesse

H-Contre-indications au traitement

II-L'association interféron-ribavirine

- A-La ribavirine : généralités
- B-Mécanismes d'action de la ribavirine
- C-Effets secondaires de la ribavirine
- D-Contre-indications à l'utilisation de la ribavirine
- E-Mécanismes d'action de la bithérapie
- F-Qui traiter en première intention ?
- G-Modalités de traitement

III-Nouvelles possibilités thérapeutiques

- A-L'interféron pégylé
- B-La vaccination contre l'hépatite C

INTRODUCTION

De par leurs modes de transmission hétérogènes, l'agent pathogène mis en cause, leur prise en charge thérapeutique, les hépatites virales posent un véritable problème de santé publique.

Leur découverte est récente : 1965 pour le virus de l'hépatite B, 1973 pour celui de l'hépatite A, 1989 avec le virus de l'hépatite C (VHC), 1990 pour celui de l'hépatite E, 1995 pour les trois virus GB et plus récemment encore, 1996 : virus de l'hépatite G et enfin 1999 : virus TTV.

Le VHC est, parmi les virus hépatotropes à transmission parentérale, celui qui pèse le plus lourd en matière d'économie de santé. Virus largement répandu, présent sur les cinq continents, il est impliqué dans la plupart des hépatites post transfusionnelles non B (60 à 80 %) et se caractérise par un risque élevé de passage à la chronicité (60 à 80 %), une grande variabilité génétique et une prévalence non négligeable de complications : cirrhose (60 %), carcinome hépato cellulaire (40 %).

A l'heure actuelle, le seul traitement potentiellement efficace est l'interféron alpha, cytokine à activité pléiotropique puisqu'elle est à la fois antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. Depuis 1986, avant même l'identification du VHC, la potentialité thérapeutique de cette molécule a été suggérée.

Cependant, devant les résultats médiocres de ce traitement (40 % de répondeurs et 20% de réponses à long terme), la bithérapie interféron-ribavirine apparaît être une alternative satisfaisante et permet une amélioration considérable des rendements thérapeutiques.

Le virus de l'hépatite C

I - La découverte du virus de l'hépatite C

Il y a trente ans environ, la détection systématique des antigènes HBs chez les donneurs de sang dans les pays industrialisés (décembre 1971 en France) avait permis la quasi-disparition des hépatites B post transfusionnelles.

En parallèle ont émergé des hépatites qui n'étaient dues ni au virus A (VHA) ni au virus B (VHB) ni à d'autres virus hépatotropes connus comme le Cytomégalovirus ou le virus d'Epstein Barr.

Ces hépatites ont été nommées « non A non B » (1).

Il aura fallu 15 ans d'efforts laborieux avant de réussir à individualiser les deux principaux agents infectieux de ces hépatites : l'un d'eux était fréquemment retrouvé chez les polytransfusés, toxicomanes et hémodialysés, et avait une transmission parentérale dominante ; l'autre était véhiculé par l'eau, et transmis par voie entérale, dans des pays à niveau d'hygiène précaire (2). On pouvait ainsi individualiser respectivement : un virus « A like », correspondant au virus de l'hépatite E ou VHE et un virus « B like » ou virus de l'hépatite C ou VHC.

L'identification du VHC a été le résultat d'une collaboration de longue haleine entre les équipes américaine de Houghton (Chiron corporation, Emery ville, Californie, USA) et de Bradley (Center for Disease Control, Atlanta, Géorgie, USA) (3).

Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un agent infectieux aura été identifié par une approche reposant intégralement sur le génie génétique, sans caractérisation préalable par un système d'identification antigénique, morphologique ou cytopathique en culture.

Les deux équipes ont sélectionné un mélange de plasmas de chimpanzés particulièrement riches en virus (1 000 000 doses infectieuses / ml). Ce matériel a été ultracentrifugé en gradient de densité, permettant la concentration du virus .

Les acides nucléiques extraits du culot ont été dénaturés et soumis à l'action d'une transcriptase inverse. Les DNA obtenus ont été clonés dans le bactériophage λ gt11 afin d'obtenir une librairie d'ADN complémentaires qu'il fut possible de cribler pour l'expression d'un antigène viral potentiel.

Cet antigène viral ainsi obtenu a été mis en contact et repéré par test ELISA avec le sérum d'un malade atteint d'infection chronique que l'on avait postulé contenir un anticorps contre ce virus.

Ce travail a nécessité plusieurs années de recherche et l'étude de plus d'un million de clones avant l'identification du premier clone bactérien produisant une protéine réagissant spécifiquement avec le sérum. L'expression de cette protéine correspondait à un insert de 155 paires de bases.

L'étape suivante consistait à insérer les séquences d'ADN viral spécifique dans un plasmide afin de pouvoir exprimer de grandes quantités de polypeptides viraux. Les protéines virales ainsi obtenues réagissaient spécifiquement en immunoblot avec des sérums de malades.

Grâce à ce test il a été possible de préciser la prévalence en anticorps dans différents groupes d'hépatites présumées non A non B (voir figure 1) (2).

Le plus fréquent des virus non A non B à contamination parentérale fut appelé VHC.

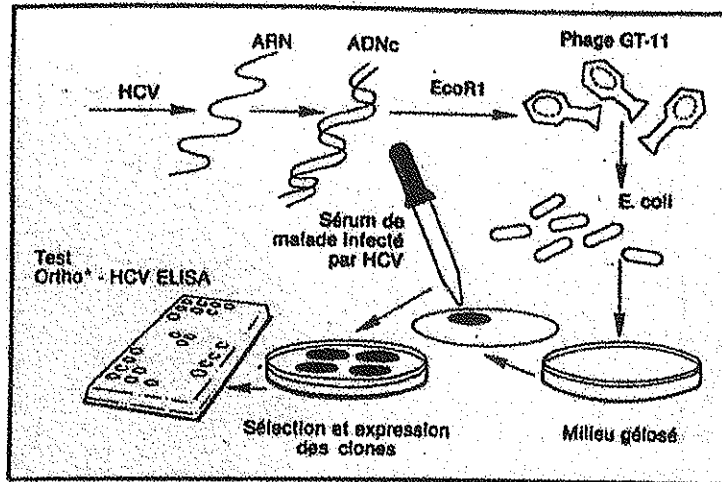


Figure 1- Méthode d'identification du VHC (2).

II - Les caractéristiques virologiques

La séquence de l'ARN du VHC a permis d'établir une concordance entre ce virus et la famille des *Flaviviridae*. Celle-ci a été subdivisée en trois genres :

- *Flavivirus* : parmi lesquels plusieurs virus responsables d'arboviroses comme le virus de la fièvre jaune et le virus de la dengue ;
- *Pestivirus* : responsables d'un large éventail de pathologies chez l'animal ;
- *Hépacivirus* : auxquels appartiennent les différents variants de VHC.

Le VHC est un virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre qui a aujourd'hui été visualisé en microscopie électronique ; une représentation du virus est proposée à la figure 2 (3).

Son génome est un ARN monocaténaire de polarité positive. Il est contenu dans une capsidie icosaédrique enveloppée dans une structure lipidique constituée de deux glycoprotéines distinctes E1 ou gp31, et E2 ou gp70 (3).

Particularités de l'ARN :

Le VHC est un virus à ARN simple brin positif comprenant un cadre de lecture codant pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés. Cette polyprotéine va être

successivement clivée par des enzymes d'origine cellulaire et virale en différentes protéines structurales : les protéines d'enveloppe E1 et E2, la protéine de capsid encore appelée protéine C ou p21 ; et en protéines non structurales : NS2, NS3, NS4 et NS5 comme le montre la figure 3. Le clivage des protéines structurales est produit par des peptidases cellulaires alors que le clivage des protéines non structurales est dû au produit des gènes NS2 et NS3 qui codent pour la protéase virale (5).

Le génome du VHC peut schématiquement être subdivisé en trois régions de 5' en 3' : la région 5' non codante, une région en aval de la région 5' et une région 3' non codante.

⇒ *La région 5' non codante :*

Elle mesure de 329 à 341 nucléotides et contient les régions les plus conservées du génome qui jouent un rôle majeur dans la réplication et la synthèse des protéines virales. Parmi ces séquences, on trouve, à l'extrémité 5' non coiffée, un repli en épingle à cheveux de 27 nucléotides pouvant jouer un rôle dans la régulation négative de la traduction des protéines virales.

Elle contient également 3 à 5 petits cadres de lecture ouverts dont le rôle est encore inconnu et dont on ne sait s'ils sont susceptibles d'être transcrits ou non.

Il existe enfin, à la partie proximale de cette région 5', une structure en boucle de grande taille qui pourrait correspondre à un site d'entrée interne du ribosome appelé Internal Ribosome Entry Site ou IRES, jouant un rôle fondamental dans la traduction des protéines virales.

⇒ *En aval de la région 5' :*

C'est ici que se situe le grand cadre de lecture ouvert (open reading frame ou ORF), mesurant 9379 à 9481 nucléotides et codant pour la synthèse d'une polyprotéine précurseur unique qui va subir un clivage comme décrit précédemment (3).

Faisant immédiatement suite à la région 5' non codante, se situe la région codant pour les protéines structurales (capsid et enveloppe) avec 3 gènes : le gène C, codant pour la protéine de capsid ; les gènes E1 et E2 codant pour les protéines d'enveloppe (3).

-*La protéine de capsid C :*

Son assemblage dans le cytoplasme avec l'acide nucléique formera la nucléocapside virale. Certaines études lui ont attribué des propriétés biologiques supplémentaires, notamment le rôle d'interagir avec différents gènes ou protéines cellulaires.

-Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 :

Lorsqu'elles sont exprimées de façon concomitante, *in vitro*, ces 2 protéines s'associent sous forme de complexes hétéromériques non covalents, supposés être les précurseurs d'une sous-unité fonctionnelle de l'enveloppe après bourgeonnement (10).

Les séquences codant pour les protéines d'enveloppe sont moins bien conservées que la région non codante. Des régions hypervariables ont été identifiées dont l'une, située en 5' de la séquence E2/NS1, présente des analogies de structure avec la boucle V3 de la séquence du VIH (4).

Les quatre protéines non structurales jouent un rôle important dans le cycle de réplication du virus mais leurs fonctions ne sont que partiellement connues :

-NS2 a une fonction de métallo protéase dépendante du zinc, qui permet le clivage entre NS2 et NS3,

-NS3 a une fonction trypsine-like sérine protéase et une fonction hélicase qui permet le clivage de tous les produits situés en aval ; l'hélicase jouerait un rôle majeur au cours de la traduction et de la réplication en séparant les segments d'ARN double brins responsables des structures secondaires (3, 10).

-NS4a forme un complexe stable avec NS3 qui semble indispensable à l'activité protéasique de NS3. La fonction de NS4b reste inconnue.

-NS5a semble intégrée dans le complexe protéasique responsable de la réplication du génome viral et est aussi capable de se lier à la PKR cellulaire, protéine kinase cellulaire induite par l'interféron alpha (10).

-l'ARN polymérase dépendante de l'ARN correspondrait au produit du gène NS5b.

Le codon stop du grand cadre de lecture est précédé d'une structure en boucle très stable qui pourrait jouer un rôle important dans la terminaison de la traduction au même titre que l'IRES pour son initiation.

⇨La région 3' non codante :

De longueur variable, elle se termine le plus souvent par une queue poly(U), parfois poly(A), dont le rôle est mal connu (3).

Elle joue un rôle important dans la réplication virale puisque elle représente le site de déclenchement de la synthèse du brin d'ARN négatif, intermédiaire de réplication indispensable. Elle pourrait également participer à l'encapsidation des ARN viraux (11).

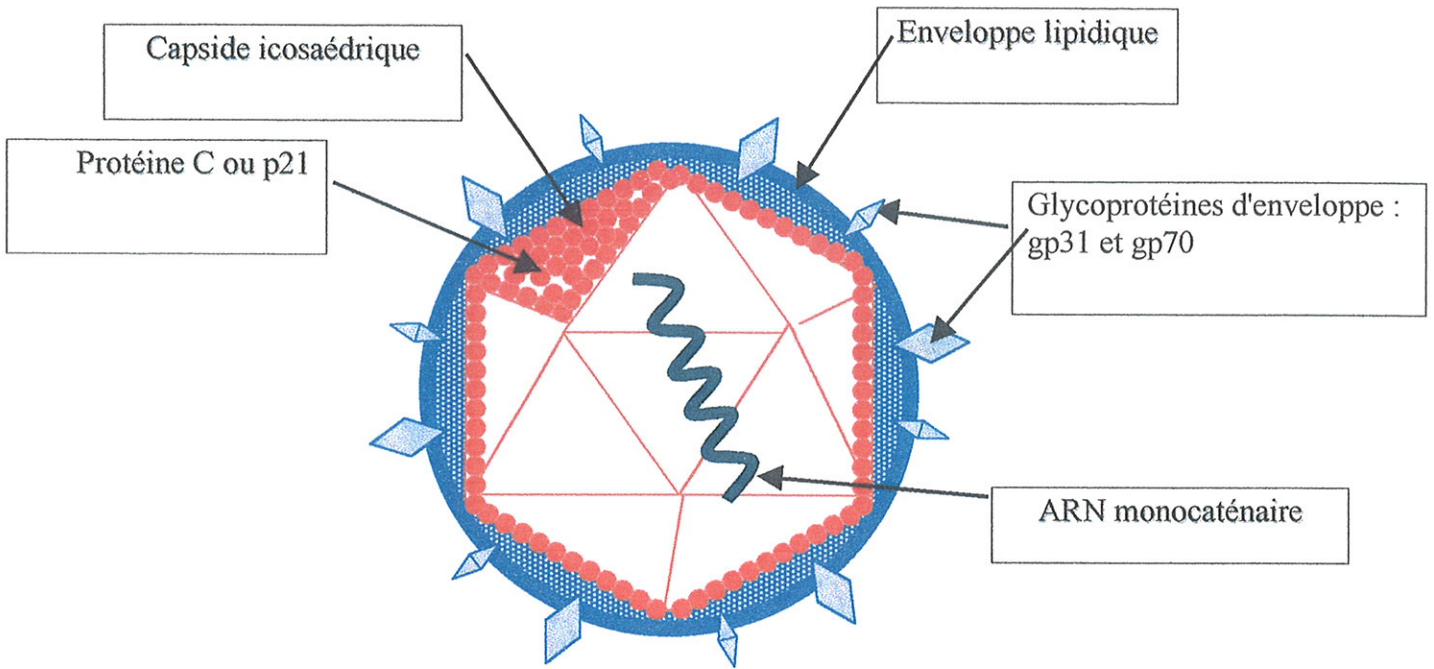


Figure 2- Structure du VHC.

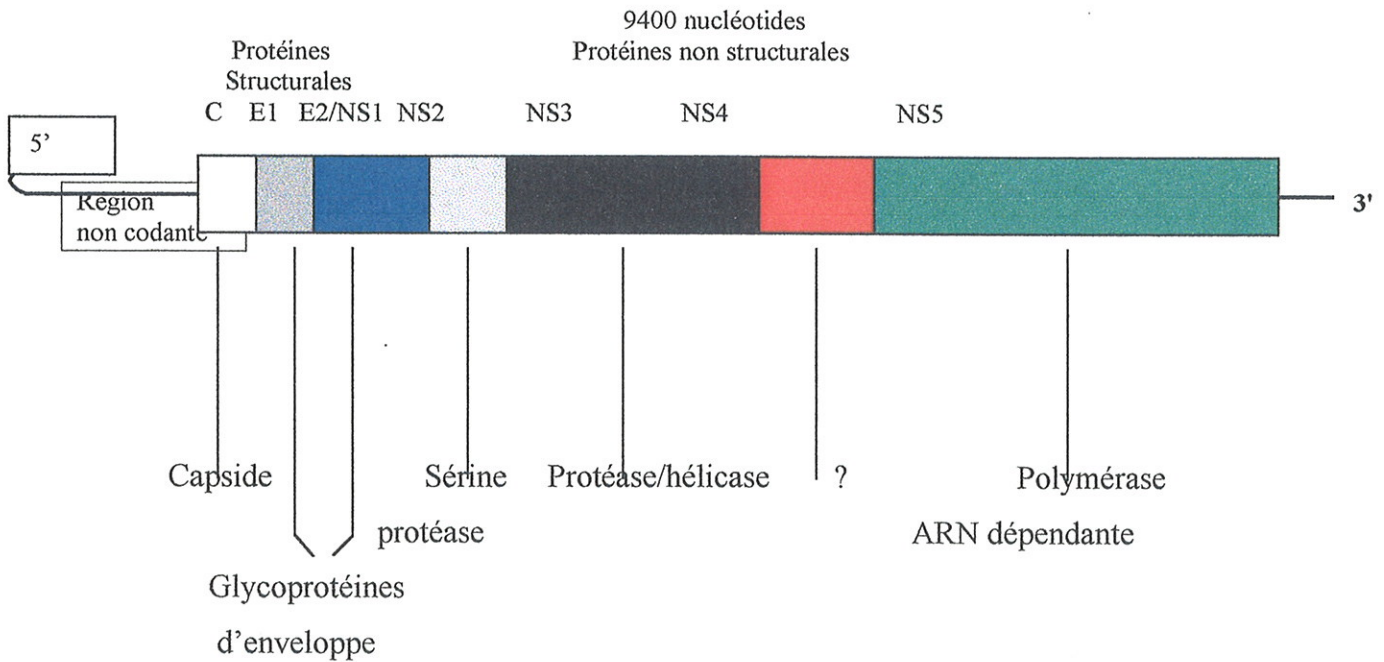


Figure 3- Principales régions constitutives du génome du VHC.

III-Variabilité génétique du VHC

Le VHC est capable d'une grande hétérogénéité quand à la nature de ses séquences nucléotidiques. Ainsi, il a été nécessaire de classer le grand nombre de souches virales de provenances géographiques variées en un certain nombre de « géotypes ».

L'analyse de régions plus limitées du génome viral a permis le classement des souches en établissant des arbres phylogéniques très superposables quelle que soit la région étudiée.

L'analyse de régions plus variables a en outre permis, à l'intérieur de chaque type, un classement en « sous types » (3).

Deux souches virales appartiennent au même géotype si la divergence de séquences entre elles n'excède pas 30%, au même sous type si elles ne diffèrent pas de plus de 20%, et au même isolat si la divergence n'est pas supérieure à 10% (5).

La classification la plus utilisée est la classification de Simmonds et Stuyvers. Les régions utilisées pour cette classification sont essentiellement celles codant pour les protéines NS5b, E1 et de la capsid. Il est aussi possible de se baser sur les données obtenues par l'étude de la région 5' non codante (6).

Six types principaux ont été identifiés à ce jour, numérotés de 1 à 6 selon la date de leur découverte. Chacun d'entre eux peut être subdivisé en un certain nombre de sous types, représentés par des lettres minuscules également attribuées en fonction de la date de leur découverte. En fait, les résultats les plus récents font état de 6 types identifiés à ce jour, incluant 52 sous types (3).

Classification consensus de Simmonds <i>et al.</i>	Classification de Cha <i>et al.</i>	Classification de Chan <i>et al.</i>	Classification d'Okamoto <i>et al.</i>	Classification d'Enomoto <i>et al.</i>
1a	I	1a	I	PT
1b	II	1b	II	K1
1c	-	-	-	-
2a	III	2a	III	K2a
2b	III	2b	IV	K2b
2c	III	-	-	-
3a	IV	3	V	-
3b	IV	-	-	-
4a	-	4	-	-
5a	V	-	-	-
6a	-	-	-	-

Tableau 1-Classifications des génotypes du virus de l'hépatite C (3).

Ces différents types et sous types dériveraient d'un ancêtre commun, apparu dans un contexte inconnu et une région inconnue, il y a plusieurs centaines d'années.

L'ARN polymérase ARN dépendante ne peut corriger les erreurs qui surviennent spontanément sur le génome au cours de sa réplication. Si ces erreurs surviennent dans des régions dont la conservation est indispensable à la survie du virus, elles aboutissent à la formation de particules défectives qui ne sont pas reproduites. En revanche, si elles surviennent dans des régions où elles n'empêchent pas la réplication, les virus descendants porteront tous la mutation.

Ces mutations sont à l'origine des différents types et sous types. L'évolution des virus vers la constitution de génotypes bien individualisés est le résultat de la création d'isolats géographiques.

L'accroissement des contacts entre les populations et l'apparition de nouveaux modes de transmission (transfusion sanguine, toxicomanie intraveineuse) ont permis de « mélanger » les génotypes viraux et d'obtenir la répartition mondiale actuelle.

Il est également intéressant de considérer pour la variabilité génétique que, chez un même individu, circulent non pas une mais différentes molécules d'ARN du VHC dérivées d'une souche initiale et ayant évolué par de multiples mutations (3). Durant la réplication de tous les virus à ARN, des erreurs sont produites de manière aléatoire dans leur génome par les ARN polymérases ARN dépendantes ; cela survient en raison notamment de l'absence de système performant de correction de lecture (20). Il en résulte l'accumulation de différentes espèces au cours de l'évolution de la maladie. C'est le concept de « quasi-espèces », bien connu pour le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) (3). Les mutations peuvent être des mutations ponctuelles, des délétions ou à l'inverse des insertions. Les variations nucléotidiques ne sont pas forcément associées à des variations d'acides aminés ; en effet, il arrive que, lors d'une mutation ponctuelle, c'est-à-dire lors de la substitution d'un nucléotide, un codon soit remplacé par un autre, codant pour le même acide aminé (20). Les nouvelles molécules s'incluent dans des particules compétentes ou au contraire défectives pour la réplication et ces particules défectives pourraient moduler l'infection virale et favoriser sa persistance. Des travaux récents suggèrent que cette répartition en « quasi-espèces » jouerait un rôle important dans la physiopathologie de l'infection (3).

Les implications cliniques de la variabilité génétique :

Bien que certains types de VHC soient prédominants dans certaines zones géographiques, il existe en fait un mélange, dans chaque zone considérée, de différents types et sous types .

Du fait de ce mélange, de nombreuses études ont permis d'analyser si certains types étaient associés à un profil particulier : clinique, biologique et histologique (7).

◆ *Génotypes et répartition géographique :*

Le tableau 2 montre qu'il existe une répartition distincte des types d'HCV suivant la zone géographique.

	USA (1)	Italie (2)	France (3,4)	Bénélux (5)	Brésil (6)	Gabon (6)	Japon (7)
1a	31%	-	12.8%	8%	42%	2.5%	5%
1b	39%	57%	56%	67%	34%	2.5%	73%
2a	3%	33%	11.3%	5%	2%	5%	14%
2b	8%		0.5%		0%	-	6%
3a	-	8%	14.4%	13%	23%	0%	-
4	-	1%	4.1%	3%	0%	46.5%	-
5	-	-	-	3%	0%	10%	-
6	-	-	-	-	-	-	-
Non C	17%	-	1%	-	-	31%	-
Mixtes	6%	1%	1-5%	1%	2%	2.5%	1.6%
Nombre de sujets	139	411	318	276	114	39	250

Tableau 2- Génotypes du VHC : répartition géographique (7).

Les génotypes 1, 2, 3 sont responsables de la majorité des hépatites virales C chroniques dans les pays industrialisés, c'est à dire en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et au Japon (carte figure 4). Cependant il existe des différences dans la répartition des génotypes et des sous types entre ces régions. En France, le génotype 1b est largement prédominant (50 à 60%) et les types 1a (10 à 15%) et 3a (10 à 20%) sont également très

fréquents. Les types 2 (de l'ordre de 10%) et 4 (de l'ordre de 5%) peuvent également être rencontrés mais semblent plus rares.

Aux Etats Unis, on observe une distribution voisine des différents génotypes avec, dans certaines régions, une inversion du rapport 1a sur 1b.

Au Japon, le type 1a est exceptionnellement rencontré et le type 1b domine plus largement encore qu'en Europe (de l'ordre de 73% des cas) ; les types 2a et 2b sont également représentés.

Bien que non mentionné sur le tableau, il apparaît que le type 4 semble quasi exclusif en Afrique et au Moyen Orient, alors que le type 3 est prédominant en Himalaya et dans le sous continent indien.

Les souches de VHC de type 5 et 6 ont été observées, exclusivement chez des malades originaires d'Afrique australe (type 5) et de Hong Kong (type 6) (3).

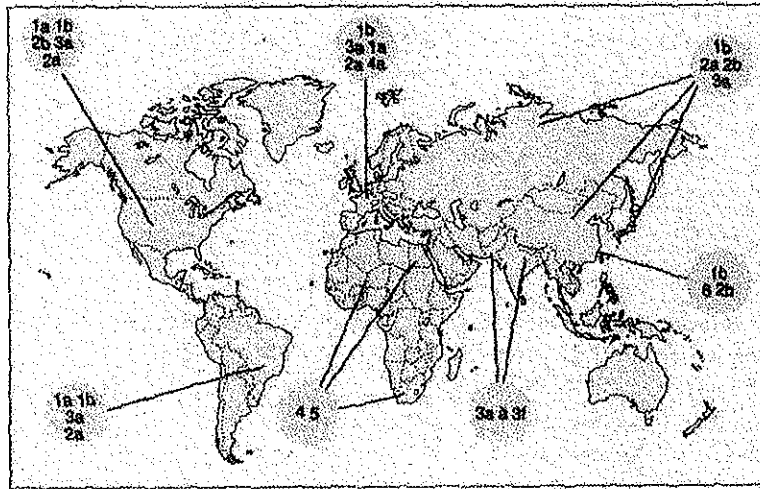


Figure 4-Estimation de la répartition mondiale des génotypes du VHC (3).

◆ *Génotypes et groupes à risques :*

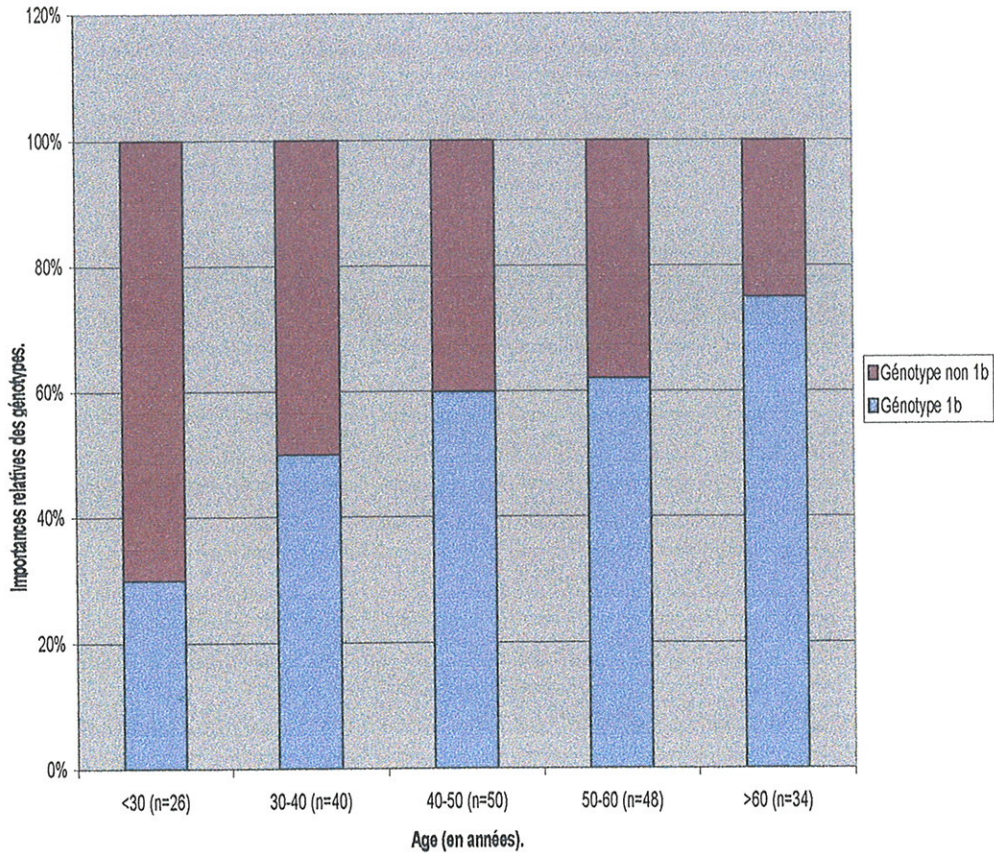
Certains génotypes pourraient être associés à un mode de contamination particulier. C'est le cas du génotype 1b, majoritaire chez les sujets contaminés par transfusion ou n'ayant pas de facteur de risque connu d'infection en France ; alors que les génotypes 1a et surtout 3a rendent compte de la quasi-totalité des infections à VHC chez les toxicomanes intraveineux comme le montre le tableau suivant :

Mode de contamination	Italie		France		
	Toxicomanie intraveineuse	Contrôles	Toxicomanie intraveineuse	Post transfusion	Sporadique
Génotypes :					
1a	48%	14.5%	36%	7%	11%
1b	14%	37%	12%	56%	65%
2a	0%	32%	-	4%	14%
2b	-	-	4%	-	-
3a	22%	11.6%	44%	21%	4%
4	-	-	4%	5%	4%
5	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-
Non C	-	-	-	-	2%
Mixte	-	-	5-10%	5%	2%
Nombre de patients	85	103	41	75	53

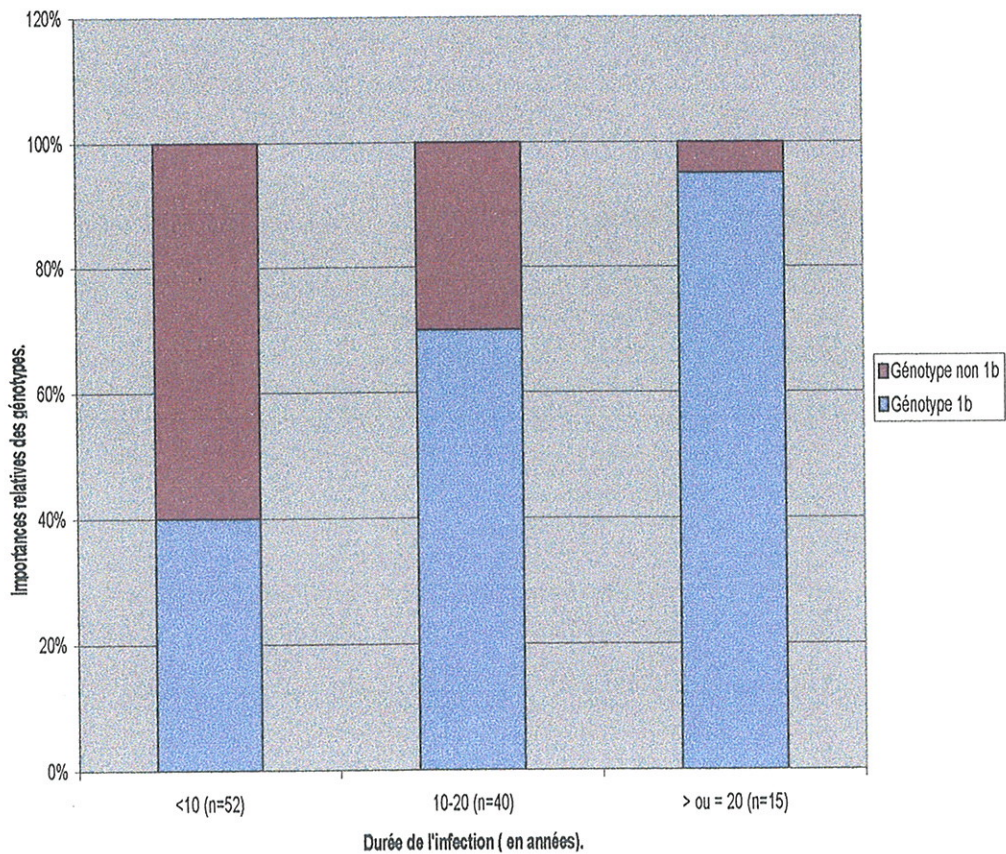
Tableau 3-Génotypes VHC et facteurs de risque (6).

Une étude récente a montré qu'en France, les sujets contaminés par le génotype 1b auraient été infectés significativement plus tôt que les sujets porteurs d'un autre type comme les tableaux 4a et 4b suivants le suggèrent (6).

a)-Tableau 4-Génotype du VHC : variations de prévalences avec l'âge (en années).



b)-Tableau 4-Génotype du VHC : variations de prévalence avec la durée de l'infection.



Le génotype 3a aurait été introduit en France plus récemment que les autres, sans doute en rapport avec l'essor de la toxicomanie intraveineuse.

La réduction, au cours de ces dernières années, du risque transfusionnel, alors que le risque lié à la toxicomanie intraveineuse était peu modifié, a entraîné une modification des prévalences respectives des différents génotypes en France, avec une diminution de la proportion des types 1b au profit des types 3a (6).

◆ *Génotype et degré de réponse à l'interféron alpha :*

Il est désormais clairement établi que le génotype est un facteur prédictif de réponse au traitement par interféron alpha. En effet, les malades infectés par un VHC de génotype 1 répondent moins bien que les malades infectés par le génotype 2 ou 3 (8).

Plusieurs études ont montré que la réponse au traitement était directement influencée par le génotype viral : des taux de réponse significativement plus faibles ont été observés chez des malades porteurs du virus de type 1. Certains auteurs ont même suggéré que le sous type 1b pourrait être associé au taux de réponse le plus bas (3).

Par contre, comme cela a été montré au Japon et en Europe, le génotype 2 est associé à une bonne réponse au traitement par interféron α (6).

Mais d'autres facteurs sont également à considérer en matière de réponse au traitement par interféron : la charge virale : un niveau élevé de virémie est associé à une mauvaise réponse. L'âge, le sexe et le degré d'hétérogénéité des populations virales chez le même individu sont également des indices prédictifs de réponse au traitement.

Etude		Répondeurs	Réponse partielle	Total des réponses	Non répondeurs	Total
Kobayashi et al. (1)	1a	9/22	-	9/22	13/22	22
	2a	7/10	-	7/10	3/10	10
Tsubuta et al. (2)	1b	18/45	13/45	31/45	14/45	45
	2a	10/11	1/11	11/11	0/11	11
Qu et al. (3)	1	12/13	-	12/13	1/13	13
	2	6/16	-	6/16	10/16	16
Nousbaum et al. (4)	1b	12/58	16/58	28/58	30/58	58
	non1b	21/48	13/48	34/48	14/48	48

Tableau 5-Génotypes du VHC et réponse à l'interféron α (6).

◆ *Association génotype et sévérité de la maladie du foie :*

Des études réalisées au Japon (Takada, S., 1993), en Italie (Pistello, M., 1994 ;Pozzato, G., 1994) et en France (Nousbaum, J.-B., 1995), ont montré la très forte prévalence du génotype 1b chez les sujets avec cirrhose et carcinome hépatocellulaire.

En France, le génotype 1b est retrouvé avec une prévalence d'environ 80% chez les sujets présentant une cirrhose associée ou non avec un carcinome hépatocellulaire, comparé à 50% chez les sujets avec hépatite chronique sans cirrhose (voir tableau 6).

	Cirrhose avec carcinome	Cirrhose sans carcinome	Hépatite chronique
Nombre de sujets	35	71	114
Génotype			
1a	3	8	11
1b	28 (80%)	51 (72%)	57 (50%)
2a	1	0	1
2b	1	1	0
3a	0	2	18
Mixtes	2	2	8
Non classés	0	7	19

Tableau 6-Prévalence des génotypes du VHC selon les lésions histologiques hépatiques.
(d'après Nousbaum et al. Ann. Int. Med.; sous presse) (6).

Cette étude établit que la variabilité génomique a des implications cliniques directes. En effet, le génotype 1b est le plus fréquemment trouvé dans les hépatopathies sévères.

Certains arguments expérimentaux et cliniques suggèrent l'absence d'anticorps neutralisants efficaces chez l'animal et le sujet infecté (4).

De plus, dans une étude récente sur 19 carcinomes hépatocellulaires développés sur un foie non cirrhotique, le génotype 1b était retrouvé de manière remarquable dans la grande majorité des cas (90% des cas) (6).

Ces résultats suggèrent que certains génotypes auraient un effet cytopathique particulier.

De plus, une très grande fréquence de réinfection (quasi-totalité des cas) par le virus de l'hépatite C du foie greffé, après transplantation hépatique pour une cirrhose liée à une infection par le virus de l'hépatite C a été montrée dans plusieurs études (Féray, C.; 1995; Féray, C., 1992; Wright, T.L.; 1992). Des études moléculaires ont déterminé que le foie greffé est réinfecté dans la majorité des cas par l'isolat présent initialement chez le patient, avant transplantation. La comparaison de la sévérité des lésions hépatiques après transplantation suivant le génotype, montre que ces lésions sont significativement plus sévères chez les sujets infectés par le génotype 1b que par d'autres génotypes (6).

◆ *Mécanismes permettant d'expliquer les différents profils observés pour les différents types de VHC :*

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour pouvoir expliquer ces divergences .

• *certains génotypes pourraient avoir un taux de réplication différent et donc des taux de virémie différents.*

Une étude réalisée au Japon a montré des taux d'ARN de VHC supérieurs chez les patients infectés par le génotype 1b, comparé aux patients infectés par le génotype 2a.

• *certains types de VHC pourraient induire une réponse spécifique du système immune.*

Les protéines d'enveloppe sont des cibles importantes pour cette réponse. Des données indiquent la présence, chez des patients chroniquement infectés, d'anticorps dirigés contre des épitopes correspondant à la région hypervariable de la protéine E2. La variabilité génétique au niveau de cette région pourrait favoriser « l'échappement » de façon différente selon les génotypes. Des épitopes ont été également identifiés au niveau de la majorité des protéines structurales et non structurales.

• *certaines mutations pourraient modifier le tropisme cellulaire de l'infection VHC, en particulier vis-à-vis des cellules mononuclées.*

• *A côté de ces différents mécanismes, certaines mutations pourraient, comme cela a été déjà décrit chez certains Pestivirus, modifier les processus de maturation des différents constituants de la polyprotéine et participer à un effet cytopathique direct.*

On peut rapprocher de ces données le fait que la maturation de la capsidite pourrait varier en fonction du génotype. Le mécanisme éventuel d'un effet carcinogénétique direct du

VHC reste très hypothétique ; il a cependant été montré que la capsidie pouvait moduler l'expression des gènes viraux (VHB) et cellulaires (6).

IV - Epidémiologie du VHC

A - Séroprévalence dans la population générale

La séroprévalence HCV est très variable suivant les zones géographiques.

Chez les donneurs de sang, on distingue des *zones de basse prévalence* de l'ordre de 0,5% dans les pays scandinaves, l'Australie, le Canada et la Suisse. Une *prévalence intermédiaire* de l'ordre de 0,5 à 1% est rencontrée en Europe de l'Ouest, dont la France, et aux Etats Unis. La prévalence augmente du nord au sud de l'Europe : 1,5 à 2% en Italie du Sud et en Espagne) (9). Une *zone de haute prévalence*, supérieure à 1%, regroupe l'Europe du Sud et de l'Est, le Japon et certainement d'autres régions en voie de développement (2).

Des prévalences allant de 1,6 à 6% sont retrouvées dans les populations générales d'Asie du Sud-Est (2% au Japon). En Afrique du Nord, les prévalences sont assez faibles (0,2% à 1%) ; elles sont beaucoup plus élevées, mais très variables d'une zone à l'autre, en Afrique du sub-saharienne (0 à 6%) (9).

Selon la Conférence Internationale de Consensus de 1999, il y aurait dans le monde 150 millions de porteurs du VHC. En France, les dernières estimations estiment que 500 à 600 000 personnes auraient des anticorps anti-VHC : 80% seraient virémiques et moins de ¼ d'entre eux seulement connaîtraient leur statut à l'égard du virus (8).

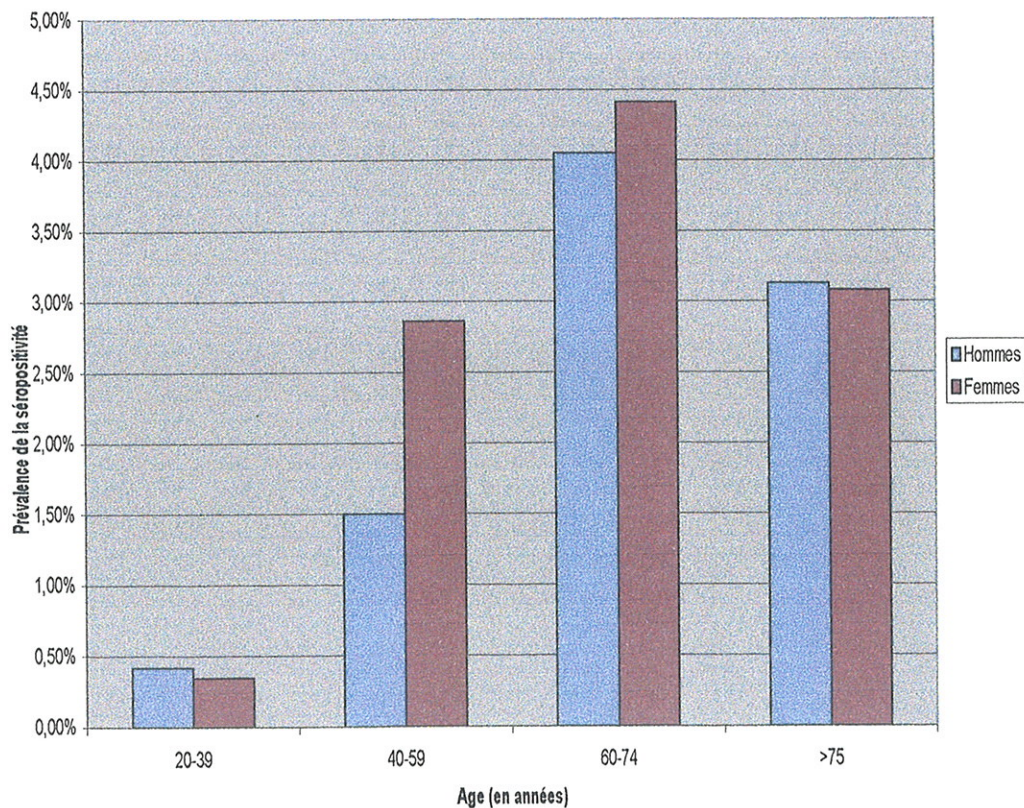
En 1994, la prévalence dans la population générale a été estimée en France dans 2 enquêtes distinctes : (12) auprès d'un échantillon aléatoire d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé dans 4 régions et auprès d'un échantillon aléatoire de l'ensemble des femmes ayant terminé une grossesse en Ile-de-France et Provence-Alpes-Côte d'Azur.

La séroprévalence convergeait et était d'environ 1,1%. Quatre vingt pour cent des sujets séropositifs pour le VHC étaient porteurs du virus. La prévalence variait d'une région à l'autre : Centre 0,8%, Ile-de-France 0,9%, Lorraine 1%, et région Provence-Alpes-Côte d'Azur 1,7%.

Les résultats de l'enquête auprès des assurés sociaux montraient que la prévalence variait selon le lieu, l'âge et le sexe comme le montre le tableau 7 (12).

Une étude réalisée à Fécamp illustre bien ce constat. Dans cette agglomération, la prévalence est de 1,9%. Elle augmente sensiblement avec l'âge : maximale entre 60 et 74 ans et, entre 45 et 74 ans, est plus élevée chez les femmes. La prévalence plus élevée après 50 ans correspond probablement à la transmission du virus associée à la transfusion et aux soins médicaux dans les années 1960 à 1980. La prévalence plus élevée chez les femmes pourrait être liée aux transfusions données après l'accouchement (13).

Tableau 7 - Prévalence de la séropositivité VHC estimée selon l'âge et le sexe dans l'agglomération de Fécamp.



Au niveau de l'Union Européenne, il a été estimé qu'en 1996, 2.5 millions de personnes étaient séropositives pour le VHC.

Enfin, l'OMS estime que 170 millions de sujets seraient touchés par le VHC dans le monde (12).

B - Modes de transmission du virus de l'hépatite C

Globalement, le virus de l'hépatite C n'est pas très contagieux, beaucoup moins que celui de l'hépatite B par exemple, et le risque principal de contamination a longtemps été la transfusion sanguine.

On estime en effet que la moitié des hépatites C en France sont consécutives à une transfusion, réalisée avant le dépistage systématique du virus de l'hépatite C chez les donneurs de sang, soit avant le début des années 1990.

Il existe aussi un risque de transmission nosocomial du virus, transmis à l'occasion d'un acte autre que la transfusion sanguine. Les endoscopies digestives ont ainsi été impliquées exceptionnellement dans certains cas d'hépatite C. Aujourd'hui, ce risque est faible voire nul avec l'utilisation de matériel à usage unique.

Un autre risque, très important dans les pays industrialisés, est la toxicomanie intraveineuse qui représente désormais la première cause de propagation du virus de l'hépatite C en France qui compte 150 000 toxicomanes ou anciens toxicomanes contaminés. Il demeure bien entendu indispensable de ne jamais partager le matériel d'injection ; la règle vaut pour seringues et les aiguilles, mais aussi pour le coton et la cuillère utilisés pour la préparation, par lesquels le virus peut aussi se transmettre. Le partage de la même paille par ceux qui « sniffent » de la drogue peut être aussi à l'origine de contaminations, dès lors que la paille a été en contact avec des lésions de muqueuses.

Toute invasion dans un organisme avec du matériel contaminé peut être contaminant : acupuncture, mésothérapie, tatouage, percement d'une oreille, pédicurie, soins dentaires... (14).

En bref, les modes de contamination du VHC sont multiples mais il apparaîtrait que dans 30 à 40% des cas aucune source de contamination n'est retrouvée (8).

1 - Transmission par transfusion

Le risque d'être contaminé par le VHC après avoir reçu des produits sanguins varie en fonction de plusieurs paramètres : le nombre d'unités transfusées, la date de transfusion par rapport à l'introduction des différents marqueurs utilisés pour l'éviction des dons de sang à risque, le type de produit transfusé et le statut des donneurs, rétribués ou volontaires, réguliers ou occasionnels, qui conditionne leur contagiosité.

Différents produits sanguins ont été à l'origine de transmissions du VHC : les culots globulaires, les concentrés cellulaires de globules blancs et de plaquettes sont susceptibles de transmettre l'infection, ainsi que les produits dérivés du sang, tels que plasma frais congelé ou fractions coagulantes. La transmission par des lots contaminés d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse à de fortes doses a aussi été rapportée (3).

La loi n° 95-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments distingue :

-Les produits stables :

Ils constituent les médicaments dérivés du sang. Ils sont obtenus par fractionnement industriel d'un mélange de milliers de plasmas (poolage), par le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies. Ils comportent principalement : l'albumine, les immunoglobulines (gammaglobulines), les fractions coagulantes (facteurs anti-hémophiliques VIII et IX, PPSB, etc...), les colles biologiques et les antiprotéases.

Avant 1987, les facteurs anti-hémophiliques étaient contaminants. Certains lots d'immunoglobulines intraveineuses ont été à l'origine de contaminations documentées.

L'albumine n'a jamais été incriminée.

Les produits sanguins stables subissent une inactivation virale, validée désormais dans le cadre de la procédure d'AMM (autorisation de mise sur le marché) et sont soumis à des règles particulières de pharmacovigilance.

-Les produits labiles :

Ils se définissent comme des produits ayant une conservation limitée et proviennent généralement du don d'un seul donneur. Ils comportent notamment le sang total, les concentrés de globules rouges, les concentrés de plaquettes, les concentrés de globules blancs, le plasma congelé et le plasma destiné au fractionnement. Les produits sanguins autologues, donnés par le malade pour lui-même, représentent 5% des produits distribués.

Jusqu'à présent, seul le plasma frais congelé a pu être soumis à un traitement d'inactivation virale par solvant- détergent.

Ils sont sous le contrôle de l'Agence française du sang et font l'objet d'une surveillance appelée hémovigilance.

L'utilisation de produits sanguins labiles est passée de 6 200 000 en 1986 à 3 500 000 en 1994 (21).

Mesures préventives en France :

-Produits stables :

→ 1987 : Application du procédé chimique « solvant-détergent », inactivant les virus enveloppés, aux facteurs anti-hémophiliques. L'efficacité de cette mesure, proche de 100%, a été démontrée.

→1987 : Retrait de l'utilisation thérapeutique du plasma sec, plasma total obtenu à partir de mélanges de plasmas.

-Produits labiles :

Deux étapes, 1988 et 1990, marquent les progrès dans le dépistage des dons infectants :

→1988 : Dosage des transaminases ALAT (15 avril) et dépistage des anticorps anti-HBc (1^{er} octobre), « marqueurs indirects » des hépatites non A-non B ; la réduction du risque de transmission de l'hépatite C liée à ces dépistages est estimée à environ 40 à 70% avec une efficacité hétérogène, particulièrement pour l'anticorps anti-HBc.

→1^{er} mars 1990 : Mise en œuvre du dépistage spécifique des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang. Cette première génération de tests a permis de dépister plus de la moitié des donneurs infectés, non exclus précédemment par les marqueurs indirects.

→mi-1991 : Utilisation des tests de deuxième génération qui ont permis de détecter 30 à 40% de dons positifs supplémentaires.

→1993 : Utilisation de la troisième génération de tests, qui améliore surtout la précocité de la détection des anticorps chez les sujets infectés.

D'autres interventions ont également contribué à diminuer ce risque depuis 1985 :

- renforcement de la sélection clinique des donneurs ;
- réduction du nombre de produits et de patients transfusés par une prescription plus rationnelle ;
- recours à la transfusion autologue ;
- réduction du nombre de donneurs impliqués dans la préparation d'un produit transfusionnel (1 à 2 au lieu de 10 grâce aux plaquettes d'aphérèse ; 1 au lieu de plusieurs donneurs dans la transfusion répétée du nouveau né par fragmentation d'une poche);
- mise en place d'un dispositif d'assurance de la qualité pour toutes les activités des établissements de transfusion sanguine comprenant des règles de bonne pratique homologuées par le ministre (22).

Au total, la transfusion sanguine aurait été responsable de 30% des cas diagnostiqués d'hépatite C. Le risque de contamination par voie transfusionnelle a été considérablement réduit (d'environ 2 à 5% vers la fin des années 1980 à moins de 0,5% en 1996), grâce aux mesures précédemment décrites.

La sensibilité et la valeur prédictive négative du dépistage ne sont cependant pas parfaitement calculables en raison des limites méthodologiques des tests de dépistage. Le risque résiduel d'hépatite C post-transfusionnelle avait été évalué à 6 séroconversions pour 1 000 transfusions avec les tests de première génération (23).

Une étude récente de Riggert et al. menée dans deux centres de transfusion distincts, en Autriche et en Allemagne, a calculé ce risque résiduel. Il a été évalué à 1/9 000 et 1/4 800, respectivement dans chaque centre. Chez les malades comme les hémophiles, cumulant plusieurs risques transfusionnels (transfusion de culots globulaires et de facteur VIII de la coagulation), la contamination était quasi constante avant la mise en place de procédés d'inactivation virale (24).

Des données récentes ont montré la possibilité d'une contamination par le VHC à la suite d'injection intraveineuse de certains lots d'immunoglobulines. Dans les années 1970, les indications des immunoglobulines intraveineuses se sont étendues des

maladies immunitaires aux pathologies dysimmunitaires. De même, les indications de l'immunoprophylaxie anti-D se sont étendues de la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né chez les femmes enceintes à toutes les interventions pouvant favoriser le risque hémorragique foeto-maternel (interruption de grossesse, amniocentèse, ponction de sang fœtal).

Jusqu'en 1992, les procédés de fractionnement des immunoglobulines étaient considérés comme efficaces pour inactiver les virus, ce qui s'est révélé ne pas être le cas pour le VHC. Depuis 1993, la préparation des immunoglobulines comporte des étapes spécifiques supplémentaires d'inactivation virale (23).

Un dispositif dit d'hémovigilance a été mis en œuvre par l'Agence française du sang (décret du 24 janvier 1994, circulaires et directives d'application). Il prévoit, en dehors de l'enregistrement par les établissements de santé et de transfusion, des informations sur l'identité des receveurs, les produits transfusés et les examens pratiqués. Ce sont :

- Une information écrite du patient sur l'administration de produits sanguins labiles, remise au cours de son hospitalisation ;

- La déclaration obligatoire pour les personnels soignants, dont les médecins, de tous les effets indésirables de la transfusion constatés, au correspondant d'hémovigilance de l'établissement ou de transfusion, notamment :

- positivité des anticorps anti-VHC ou de l'ARN du VHC par PCR ;

- hépatite clinique ou biochimique : élévation persistante des transaminases ALAT dont un dosage au-dessus de deux fois la valeur normale, éventuellement non résolutive après arrêt d'un médicament en cause.

Les personnes concernées, mais aussi les donneurs de sang chez qui auront été trouvés des anticorps anti-VHC positifs seront adressés à une consultation d'hépatogastro-entérologie (22).

Ainsi, avec ces mesures, le profil du patient contaminé s'est modifié : le principal mode de transmission du VHC est devenu la toxicomanie intraveineuse. On retrouve plus souvent les génotypes 1a et 3a, associés à ce mode de contamination, que le type 1b, plus volontiers retrouvé en cas de transfusion (voir tableaux 8 et 9).

Années	Transfusion	Toxicomanie intraveineuse
1990-1991 (n=157)	34.4% (n=157)	23.9%
1996-1997 (n=234)	17.8%	31.2%

Tableau 8-Profil épidémiologique du VHC (16).

Caractéristiques	Transfusion (n=379)	Toxicomanie intraveineuse (n=84)
Génotype viral		
1b	63%	20%
1a	8%	33%
2a	17%	2%
3a	13%	44%

Tableau 9-Profil génotypique du VHC en 1998 (17).

Comme il a été précédemment décrit, le génotype 1b serait le génotype le plus « dommageable » du VHC. Une étude récente a par ailleurs montré que l'évolution vers la cirrhose apparaît moins fréquente chez les toxicomanes utilisant une drogue par voie intraveineuse que chez les transfusés (voir tableau 10 suivant).

Cirrhose	Transfusés	Toxicomanes intra veineux
Etude Guyader D. et al.	23% (n=298/379)	13% (n=192/331)
Etude Roudot-Thoraval F. et al.	23.4% (n=2140/2468)	7% (n=1314/1540)

Tableau 10-Profil évolutif des malades atteints du VHC selon le mode de contamination (17, 18).

Il apparaît que, si la transfusion a été le mode de contamination prédominant du virus de l'hépatite C, les mesures de détection et d'inactivation virales ont placé celle-ci au second plan par rapport au risque lié à la toxicomanie intraveineuse.

2 - Hépatite C et toxicomanie

La pratique de la toxicomanie intraveineuse qui s'est développée dans les pays occidentaux à la fin des années 60 est à haut risque de transmission du VHC ainsi que d'autres virus : virus des hépatites B et D, virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce risque est dû au partage du matériel, non seulement des seringues, mais également du petit matériel utilisé pour la préparation de la solution injectée. Le partage, définissant la toxicomanie « conviviale », était très répandu jusqu'à l'apparition du SIDA, rendant compte de la diffusion de l'infection à VHC dans une population d'adultes jeunes, en majorité masculine.

La prise de conscience du risque de contagion au cours des années 80, ainsi que la législation favorisant l'acquisition de seringues a probablement entraîné une modification des pratiques, conduisant à une diminution du risque dans cette population. Cependant, du fait de leur marginalité fréquente et de pratiques de groupes qui leurs sont propres, les toxicomanes restent exposés de façon majeure à la contamination par le VHC (22).

De nombreuses études ont montré une prévalence élevée d'anticorps sériques anti-VHC chez les toxicomanes intraveineux : habituellement autour de 70%. La probabilité de contact avec le virus augmente avec la durée de la toxicomanie, passant de 33% pour une exposition de moins de six mois, à 62% de six à douze mois, et 90% au-delà d'un an (25). Dans une étude australienne, l'incidence annuelle de séroconversion d'environ 20% (26).

Les principaux facteurs de risque, outre la durée de la toxicomanie, seraient le sexe masculin, l'échange de seringues, et éventuellement des facteurs confondants comme le nombre de rapports sexuels avec des partenaires toxicomanes (27).

Le risque est lié au partage des seringues, des aiguilles, éventuellement du coton. Récemment, il a été suggéré que l'utilisation intra-nasale de cocaïne pouvait être liée de façon significative et indépendante au risque d'infection par le VHC chez le toxicomane intraveineux (28), probablement en raison d'une épistaxis associée. Conry-Cantilena et al. ont mené une étude à partir d'un groupe de 248 donneurs de sang ayant une infection confirmée par le VHC. Un

facteur de risque important était précisément l'absorption de cocaïne par voie intranasale. En effet, dans cette étude, des antécédents de toxicomanie intraveineuse ou par voie intranasale étaient décelés dans respectivement 42 et 68% des cas. Parmi les toxicomanes par voie intranasale, 84% utilisaient des pailles, 44% avaient au minimum trois prises par jour, 29% avaient une épistaxis lors des prises et 27% avaient observé une épistaxis chez les autres. Ces observations, si elles sont confirmées par d'autres études, font de la toxicomanie par voie intranasale un nouveau mode de transmission parentérale, à travers la muqueuse nasale altérée, jusqu'alors méconnu (28).

De plus, le partage du récipient de mélange ou du filtre est aussi mis en cause. Une enquête menée de juin à septembre 98, avec le concours des pharmaciens du Val-de-Marne et des Hauts-de-Seine, a étudié les pratiques des toxicomanes lors de la préparation et du déroulement de l'injection. Elle révèle que 52% d'entre eux ont partagé une cuillère au cours du dernier mois et que 24% des coïnjecteurs avaient utilisé une seringue usagée. Même problème avec le filtre qui est conservé pour une injection ultérieure dans 60% des cas.

Une autre étude, menée par le Centre européen de surveillance épidémiologique du SIDA, montre que les « introducteurs » c'est à dire les usagers se faisant leurs piqûres eux-mêmes (contrairement aux « receveurs » qui se font injecter les produits par un partenaire) sont contaminés dans les deux premières années de leur trajectoire de toxicomane. Pour le docteur Elliot Imbert, responsable du centre de santé d'Ivy et président de l'association Apothocom, c'est sur ce type d'usagers que les actions de prévention doivent être menées, et, dit-il, « le passage en pharmacie du toxicomane pour y acquérir sa seringue est un moment privilégié. La délivrance devient un acte de prévention ».

La prévention de la transmission du VHC par le toxicomane infecté se confond avec celle du VIH : acquisition libre de seringues ou programmes de substitution. Pour que le message soit entendu, des seringues neuves devraient toujours être accessibles, soit dans le cadre de programmes d'échanges, soit grâce à des distributeurs-récupérateurs encore trop peu répandus en France. Comme l'infection par le VHC est précoce dans l'histoire de la toxicomanie, la prévention primaire auprès des adolescents ou pré-adolescents et la diffusion de l'information selon laquelle le danger vient de la première seringue partagée pourraient avoir une efficacité réelle (29).

Ainsi, la toxicomanie intraveineuse représente actuellement aux Etats-Unis et en France la première cause des nouveaux cas d'infection par le VHC. En France, c'est l'usage de drogues par voie intraveineuse qui est responsable du tiers des 600 000 infectés par le VHC. Malgré

les mesures prises, le virus de l'hépatite C continue d'infecter une population jeune, à raison d'au moins dix nouvelles contaminations chaque jour.

3 - Transmission nosocomiale du VHC

Outre le risque transfusionnel de transmission du virus C, la transmission nosocomiale concerne à la fois l'hémodialyse, la transplantation d'organes, le risque lié à l'usage du matériel médical ainsi que d'autres risques.

a - Voies de transmission nosocomiales du VHC en dehors de la transfusion

⇒ Identification du VHC dans les liquides biologiques autres que le sang

Le sang est probablement le vecteur principal du VHC, y compris en cas de transmission nosocomiale. Cependant, on ne peut totalement éliminer une transmission du virus par d'autres liquides biologiques. La présence de l'ARN du VHC a été recherchée par amplification génomique (PCR) dans différentes sécrétions de sujets infectés. Alors que le virus était constamment détecté dans le sang, il n'a pas été trouvé à ce jour dans le sperme, l'urine, les selles, et les sécrétions vaginales. Cinq études ont montré la présence de l'ARN du VHC dans la salive de 31 patients infectés par le VHC. La discordance entre les études pourrait être expliquée par une spécificité et une sensibilité insuffisantes des techniques de recherche de l'ARN du VHC. Une des raisons du manque de sensibilité de la PCR pourrait être la présence d'éventuels inhibiteurs dans les liquides biologiques.

⇒ Transmission par le matériel médical :

Les voies de transmission du VHC les mieux identifiées sont celles qui permettent à du matériel souillé par le sang d'un sujet infecté d'entrer en contact avec le sang d'un sujet jusque là indemne .

Par extension, on peut imaginer que toute forme d'effraction cutanée par du matériel contaminé puisse constituer une voie d'infection. Ainsi, la transmission du VHC pourrait être médiée par du matériel médical insuffisamment décontaminé, si ce dernier entre en contact

avec le sang des patients. Ce mode de transmission a été évoqué chez les malades hémodialysés en dehors de toute transfusion et lors de plasmaphérèses. De même, les manœuvres instrumentales per-endoscopiques, plus que l'endoscopie elle-même, peuvent être un vecteur du VHC.

⇒ *Transmission par un organe ou un tissu greffé :*

Ce type de transmission a été clairement établi. En cas de contamination d'un patient lors d'une transplantation d'organe, il est 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. De plus, dans certains groupes de candidats à une greffe d'organe, la prévalence de l'infection par le VHC est particulièrement élevée, par exemple chez les sujets hémodialysés en attente de greffe rénale ou les patients atteints de cirrhose en attente d'une greffe hépatique.

⇒ *Transmission patient-patient, médecin-patient :*

Une transmission du VHC de patients à patients a été évoquée chez des patients leucémiques hospitalisés dans un service d'hématologie. Enfin, il faut signaler comme cela a été le cas pour le virus de l'hépatite B, la possible contamination par un chirurgien porteur du VHC (22).

b - Groupes de populations à risque nosocomial

b – 1 -Les hémodialysés

La prévalence de l'infection par le VHC est élevée chez les malades hémodialysés et varie considérablement selon les études et leur origine géographique (30, 31). En France, elle est de l'ordre de 20%. Les taux les plus bas sont rapportés en Grande-Bretagne (1 à 2%), et les plus élevés en Europe de l'Est, au Japon, et en Arabie Saoudite (30 à 50%). Cette prévalence élevée résulte principalement, pour les malades dont l'hémodialyse est ancienne, du risque transfusionnel et, indépendamment de ce risque transfusionnel, de la durée de l'hémodialyse, suggérant ainsi une transmission nosocomiale (32, 33). Les autres facteurs de risque

(toxicomanie par voie intraveineuse notamment) ont été rarement évalués chez ces malades (30).

Jadoul et al., dans une étude prospective de 401 malades hémodialysés répartis dans 13 unités d'hémodialyse différentes, ont mis en évidence 8 séroconversions en un an. Les emplacements d'hémodialyse étant fixes, les 8 malades contaminés avaient toujours été dialysés à côté d'un malade ayant des anticorps anti-VHC. De plus, les 8 cas étaient recensés dans trois unités d'hémodialyse parmi les 13 (34).

Il a été montré dans une étude ponctuelle d'Allander et al., par analyse des séquences nucléotidiques, que cinq malades d'une même unité d'hémodialyse avaient pu être contaminés par le même virus (35).

A l'époque où l'hépatite B représentait la principale préoccupation, un isolement des malades, avec un secteur et des machines spécifiques, a souvent été préconisé et a sans doute considérablement contribué à la réduction de la transmission du VHB. Deux caractéristiques virologiques au moins justifiaient cette attitude : les fortes virémies observées et la résistance prolongée de ce virus dans le milieu extérieur (infectieux au bout de sept jours). A l'heure actuelle, compte tenu de l'accumulation de différents risques infectieux, en particulier viraux, cette solution deviendrait rapidement ingérable, à moins d'imaginer que chaque malade puisse avoir un matériel personnellement attribué !

En résumé, les arguments pour un isolement des patients contaminés sont :

- efficacité vis-à-vis du VHB
- prévalence plus faible du VHC dans certains centres pratiquant cette politique ;

Les arguments contre sont :

- multiplicité des virus à prendre en compte : VHB, VHC, VHG, VIH
- virémie VHC modérée
- variabilité génomique
- inactivation rapide à température ambiante
- possibilités de réinfection par des sous-types différents de VHC
- difficultés diagnostiques, phase présérologique (36).

Il est probable que la prévalence de l'infection par le VHC est sous-estimée dans les études où seule la recherche d'anticorps a été effectuée. En effet, 7 à 10% des malades hémodialysés sont séronégatifs mais virémiques (31).

La contamination a-t-elle lieu par l'intermédiaire des générateurs d'hémodialyse ? Hubmann et al. n'ont pas mis en évidence d'ARN du VHC dans les dialysats, écartant l'hypothèse du passage du virus à travers les membranes de dialyse (37).

Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude de Sampietro et al., suggérant que certaines variables pourraient intervenir : type et préparation des membranes, durée de l'hémodialyse, pression transmembranaire par exemple (38).

La faible prévalence de l'infection par le VHC chez les malades en dialyse péritonéale continue ambulatoire comparativement aux malades hémodialysés, 3% versus 32% dans l'étude de Neto et al. (39), 0% versus 18,5% dans l'étude de Jonas et al. (31), est un argument indirect supplémentaire en faveur du risque de transmission nosocomiale lié à l'environnement des centres d'hémodialyse.

Dès lors, la prévention doit s'organiser autour de quatre axes :

•Les malades dialysés :

Si un isolement n'est pas justifié, il est en revanche pertinent de rechercher systématiquement le VHC et le VHG dans le sang à l'entrée des malades en dialyse, de surveiller leurs ALAT régulièrement et, au moindre doute, de déclencher une recherche de VHC et VHG. Etant donné la fréquence très élevée de transfusion sanguine (90-95%) chez les malades dialysés, la traçabilité des produits transfusés est très importante.

•L'environnement :

Il faut une organisation stricte des séances d'hémodialyse ainsi que des horaires de branchement des malades afin que le ménage puisse être fait correctement sur l'ensemble des surfaces touchées de façon habituelle, entre chaque malade, en fin de programme quotidien et en fin de semaine.

De façon générale, chaque fois que le revêtement le permettra, l'eau de javel sera préférée comme désinfectant. En cas de souillure massive du sol ou des surfaces par du sang, celui-ci sera essuyé avec du papier à usage unique, la surface sera nettoyée, rincée et javellisée. Les déchets seront immédiatement éliminés selon les modalités d'élimination en vigueur dans l'établissement.

•Les générateurs de dialyse :

Des protocoles spécifiques d'entretien précisent les types de produits à utiliser, les modalités d'utilisation, les temps de contact, les séquences à observer entre deux malades, la nuit et en fin de semaine.

•Les soins :

Il est impératif de sensibiliser le personnel à l'importance de l'application systématique des précautions standards : lavage des mains, port de gants entre chaque patient, avant et après toute manipulation de fistule artério-veineuse. Les médicaments seront préférés sous un

conditionnement unitaire. Le petit matériel sera à usage unique. Lorsque le matériel réutilisable est nécessaire, il sera nettoyé dès la fin de son utilisation, puis stérilisé, ce qui implique un local adapté au traitement et au conditionnement du matériel devant être réutilisé (36).

b – 2 - Les transplantés

Le risque de transmission du VHC par la transplantation d'un organe quel qu'il soit (foie, rein, cœur, etc...), provenant d'un donneur ayant des anticorps anti-VHC a été diversement apprécié. Seules peuvent être prises en compte les études dans lesquelles la recherche d'ARN viral a été effectuée chez les donneurs et les receveurs avant et après la transplantation. En effet, lorsque seule la recherche d'anticorps anti-VHC est faite, le risque de contamination par le VHC est considérablement sous-estimé chez les malades transplantés ayant un traitement immunosuppresseur.

Pereira et al., dans une étude contrôlée, ont observé que 96% (23/24) des receveurs d'organes provenant de donneurs ayant des anticorps anti-VHC étaient virémiques contre 18% (8/44) lorsque le donneur n'avait pas d'anticorps décelables (40). Dans cette même étude, alors que 96% des receveurs d'organe provenant de donneurs anti-VHC positifs étaient virémiques, seulement 68% avaient des anticorps anti-VHC (41).

Tesi et al. ont observé un taux de transmission du VHC de 56% (21/37) chez des malades ayant eu une greffe rénale à partir de donneurs virémiques (41).

Lors de la transplantation d'organe, plusieurs facteurs de risque peuvent être incriminés : la séropositivité du donneur, une transfusion per-opératoire, les soins opératoires, voire le statut sérologique du chirurgien et de ses aides. Les discordances observées parmi les différentes études peuvent résulter des différences de procédures utilisées pour la conservation des organes, de la virémie initiale, de la souche virale, du statut immunologique du receveur et des différences méthodologiques pour la détection de l'ARN viral. Un arrêté ministériel interdit désormais la transplantation d'organes ou de tissus de donneurs ayant des anticorps anti-VHC (29). L'éviction des donneurs VHC positifs a permis de réduire, dans le cadre des greffes de moelle, le risque d'un facteur 10 (36).

b – 3 - Transmission du VHC par le matériel médical

Les manœuvres instrumentales sanglantes, et principalement les endoscopies, surtout quand elles sont associées à une biopsie, sont fortement incriminées dans la transmission du VHC ; parmi celles-ci, le rôle des endoscopies digestives a été démontré. Les résultats préliminaires d'une étude toulousaine suggèrent fortement le rôle d'autres gestes, comme l'endoscopie urologique (36).

On doit différencier les infections d'origine exogène, où la contamination du matériel d'endoscopie utilisé est à l'origine de l'infection, des infections endogènes, dont la probabilité de survenue est liée à divers facteurs de risques allant de l'immunodépression à l'hémorragie gastrique.

Les données épidémiologiques Françaises suggèrent que 14,9% des hépatites C pourraient être d'origine nosocomiale (42).

Un premier cas de transmission du VHC a été rapporté au décours d'une cholangiographie rétrograde. Une étude cas-témoin des hôpitaux de Paris a montré qu'un antécédent de biopsie per-endoscopique était associé de façon indépendante à l'infection par le VHC. Ce résultat indique que les manœuvres per-endoscopiques, plus que l'endoscopie elle-même, peuvent être vectrices du VHC.

Une autre étude cas-témoin a montré que des injections répétées avec du matériel non jetable et une hospitalisation prolongée avant 1970 étaient des facteurs de risque d'infection VHC.

Une contamination par un chirurgien cardiaque porteur du VHC chez 5 patients a été documentée grâce au séquençage des différents isolats du VHC. La voie de transmission pourrait être les aiguilles à suture lors de la fermeture de thoracotomie (43).

La prévention passe par un traitement correct du matériel d'endoscopie. Les différentes opérations à accomplir ont été définies dans la circulaire DGS/DH n° 236 d'avril 1996 (voir figure 5) : elle concerne toutes les endoscopies réalisées en bloc opératoire si le matériel autoclavable n'est pas disponible et cela quelle que soient les spécialités médico-chirurgicales, à plus forte raison si des gestes invasifs sont pratiqués (36).

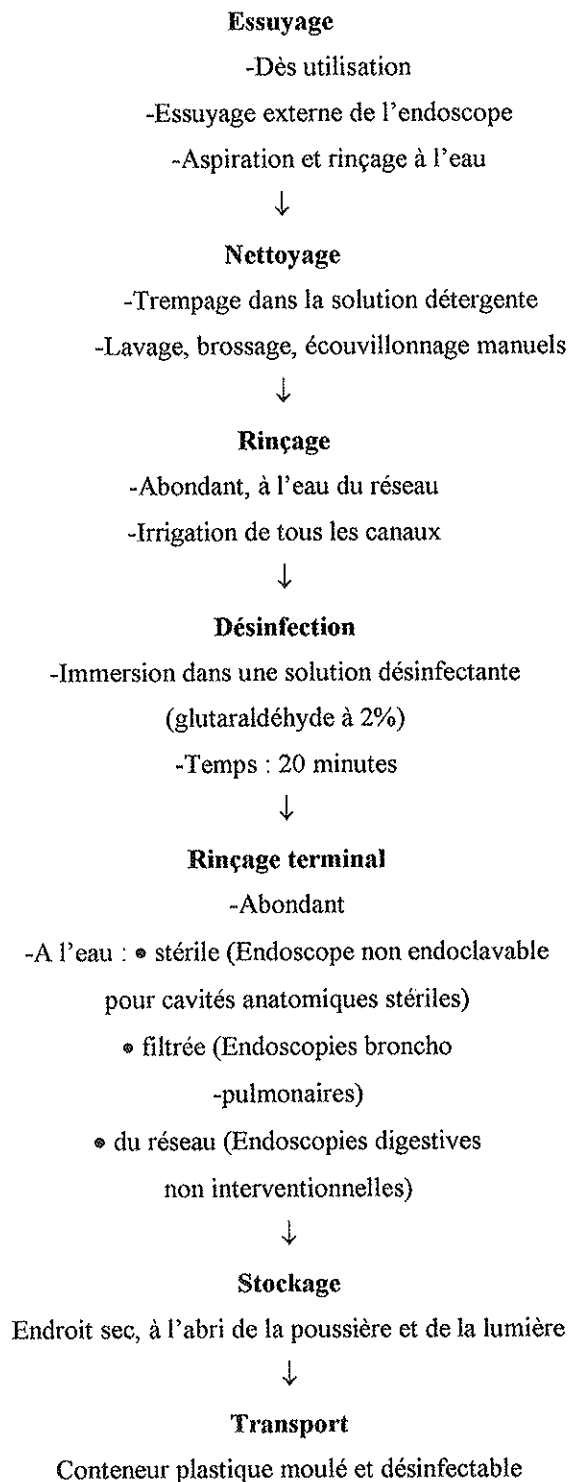


Figure 5- Désinfection des endoscopes non autoclavables (36).

Les accessoires devront, quant à eux, au minimum subir la même désinfection, au mieux être autoclavables. Les instruments à visée invasive (pincés à biopsie, résecteurs) devront être autoclavés ou à usage unique.

Il est probable que ce type de transmission puisse également concerner le VHG, mais les études doivent être réalisées afin d'en préciser la fréquence et le risque (36).

b – 4 - Autres modes de contamination

D' autres modes de contamination par le VHC ont été décrits, en particulier associés à du matériel de ventilation assistée souillé de sécrétions sanglantes.

Dans les services de réanimation et de soins intensifs, les circuits de ventilation seront décontaminés et autoclavés pour chaque patient ; au bloc, l'utilisation de filtres, changés entre chaque patient, doit pouvoir éviter la contamination rétrograde massive des circuits. Ceux-ci seront toutefois changés au mieux en fin de programme opératoire (sinon, une fréquence hebdomadaire serait satisfaisante) et systématiquement après une intubation traumatisante.

Ainsi, si le risque de transmission nosocomial du VHC n'est plus à prouver, les voies de recherche doivent désormais s'attacher à : préciser les voies de transmission nosocomiales, surveiller l'évolution de la séroprévalence, étudier la sensibilité aux produits antiseptiques et désinfectants. En l'absence de prévention spécifique, la rigueur et l'observation des règles d'hygiène, notamment le lavage des mains, restent la seule possibilité de prévention et doivent être renforcées une fois de plus.

La circulaire DHS/DH n° 98/249 du 20 avril 1998 invite à opérer une hiérarchisation des risques, à assurer une gestion adaptée du matériel, des soins, de l'environnement et au respect des précautions générales d'hygiène (36).

4 - Risque professionnel de transmission du VHC

La prévalence de l'infection par le VHC dans différentes populations de professionnels de santé est faible et varie de 0 à 4% (42). Dans la majorité des cas, l'étude de prévalence ne montre pas d'augmentation significative du risque par rapport à une population témoin (donneurs de sang de la même région, personnel non exposé de la même institution), même si l'on prend en compte le fait que la prévalence parmi les donneurs de sang n'est pas tout à fait

identique à celle de la population générale en raison de l'exclusion du don des sujets à risque (29).

A l'hôpital ou dans certaines clientèles, le nombre de malades virémiques ou ayant des anticorps anti-VHC n'est pas négligeable, et le risque d'exposition au sang chez les personnels de soins est réel (43). Le risque de contamination professionnelle par coupure ou blessure avec du sang contaminé est compris entre 3 et 10%, ce niveau plus élevé étant atteint lorsque le matériel est souillé avec du sang contenant de l'ARN du VHC. Ce risque est 10 fois plus élevé avec le VIH et 10 fois moins avec le VHB. Bien que le mode de transmission par piqûre d'aiguilles soit de loin le plus fréquent, les muqueuses exposées peuvent être impliquées : un cas de transmission par éclaboussure de sang sur la conjonctive a été rapporté (36).

En cas d'accident d'exposition au sang, il faut d'abord apprécier la sévérité de cet accident :

- le statut sérologique et clinique du patient source,
- la nature de la plaie : plus la blessure est profonde, plus le risque de contamination est élevé,
- la nature de l'instrument : les piqûres par aiguilles creuses souillées de sang, telles que les aiguilles de prélèvement veineux ou artériel sont les plus à risque de contamination et les piqûres avec une aiguille pleine type aiguille à suture et avec une aiguille sous-cutanée ou intramusculaire ne contenant pas de sang présentent un risque moindre.

Les projections cutané-muqueuses ont un risque encore plus faible (44).

La prévention passe avant tout par l'utilisation adéquate du matériel de sécurité et par le respect des précautions universelles dites « standard » :

- tout geste potentiellement à risque doit être réalisé avec des gants ;
- le matériel piquant ou tranchant doit être éliminé au lit du malade sans avoir été remis dans sa gaine ou dans son fourreau de protection ;
- le matériel doit être éliminé dans des conteneurs inviolables, perforables et incinérables qui ne doivent pas être compactés.

L'ensemble de ces éléments a été clairement établis dans la circulaire DGS/DH n° 98/249 du 20 avril 1998 (36).

La circulaire DGS/DH/DRT/DSS 98/228 du 9 avril 1998 indique la conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang ; celle-ci est expliquée sur le tableau 11 suivant :

Accident d'exposition au sang			
Sujet source		Sujet exposé	
Sérologie VIH positive	Sérologie VIH inconnue	Consulter en urgence (<2 heures) le médecin référent, le médecin du travail ou le médecin urgentiste.	
Rechercher le statut clinique et virologique de l'infection par le VIH : -Primo-infection ou stade évolué de l'infection à VIH -Charge virale -Niveau immunitaire	Demander son accord et pratiquer : -Sérologie VHB et VHC -Sérologie VIH et Ag p24 -Sérothèque pour PCR VIH ou VHC si nécessaire	Circonstances de survenue et quantification du risque : nature exacte de l'exposition, délai entre l'accident et la consultation, statut virologique VIH, VHC et VHB du sujet source.	
		Pratiquer dès l'accident : -NFS -transaminases -sérologie VHC et VHB -sérologie VIH et Ag p24	
		Déclaration d'accident du travail (délai : 24h si Etablissement privé ou 48 h si Etablissement public). L'identité du sujet source doit rester confidentielle.	Décision thérapeutique
		L'accident doit être notifié au service de médecine dont dépend le soignant accidenté. Toute séroconversion sera signalée au Réseau National de Santé Publique.	Suivi sérologique pendant 6 mois.

Tableau 11- Conduite à tenir en cas d'exposition au sang (44).

Si le risque d'exposition à la transmission du VHC est important, il doit être réalisé :

-un dosage des ALAT tous les 15 jours pendant 2 mois puis tous les mois pendant les 4 mois suivants ;

-une PCR tous les mois pendant 3 mois ;

-une sérologie au 3^{ème} et au 6^{ème} mois.

Si le risque est faible :

-un dosage des ALAT tous les mois pendant 3 mois ;

-une PCR au 3^{ème} et au 6^{ème} mois (44).

5 - Risque de transmission sexuelle

Les données de la littérature suggèrent qu'il existe un risque de transmission sexuelle du VHC. Ce risque a été très imparfaitement évalué et quantifié à partir de différents groupes de sujets.

La transmission du VHC est probablement essentiellement parentérale, ce qui suggère que cette voie de transmission joue un rôle mineur. Parmi les partenaires sexuels de sujets infectés, la prévalence des marqueurs varie, en Occident, de 4,7 à 10,6%. Deux facteurs pourraient augmenter ce risque : l'existence, chez le sujet index, d'une co-infection par le VIH, et la durée de vie commune. La transmission sexuelle du VHC pourrait être favorisée par le VIH en raison d'une plus forte réplication virale du fait d'une immunosuppression (43).

A la différence de ce qui est observé pour le VIH ou le VHB, le RNA du VHC n'a pas été retrouvé dans le sperme et les sécrétions co-vaginales. Ce fait pourrait s'expliquer par un faible titre de RNA viral dans le sérum, insuffisant pour passer dans les sécrétions. Néanmoins, ces études ne portaient que sur un nombre limité de sujets.

Plusieurs études ont été menées sur la transmission sexuelle du VHC dans des groupes « à risque » pour les MST : prostituées, homosexuels ou patients présentant une MST. Dans ces groupes, aux Etats-Unis et en Europe, la séroprévalence est 5 à 25 fois supérieure à celle de la population contrôlée. Mais pour ces populations, les facteurs de risque principaux sont la toxicomanie intraveineuse et la transfusion (45).

La prévalence du VHC chez les couples réguliers dont l'un des partenaires est infecté est de l'ordre de 3% (46). On peut donc conclure que, chez les partenaires sexuels d'un sujet atteint d'hépatite virale C, le risque d'infection par le virus est augmenté mais qu'il reste faible en valeur absolue. Il n'est pas établi que la contamination du conjoint soit toujours le fait d'une transmission sexuelle, la concordance des génotypes viraux chez deux conjoints ne prouvant

pas la contamination sexuelle. Par extension, on peut imaginer que le partage des objets de toilette (rasoir, coupe ongle, brosse à dent) soit un mode de transmission du VHC entre deux conjoints (43).

Les études conduites au Japon ou à Taïwan indiquent un risque sexuel plus important que les études faites en Europe ou aux Etats-Unis. Ces observations peuvent être liées à des génotypes différents ou à des pratiques sexuelles particulières.

Le lien possible entre l'infection par le VHC et d'autres maladies avec lésions génitales ulcérantes ou érosives, en particulier en Afrique, n'a pas été documenté (29).

6 - Transmission materno-infantile du VHC

La transmission materno-infantile du VHC a été documentée par la présence d'ARN viral détecté par PCR au moins une fois dans le sang du cordon. Définie de la sorte, son risque varie de 0 à 100% selon les études (43). Ces discordances peuvent avoir plusieurs explications. Le stade évolutif de l'hépatite C des mères n'est pas toujours précisé. Parmi les études avec suspicion de transmission verticale, les enfants contaminés étaient nés de mères virémiques (29).

Dans les pays industrialisés, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les femmes enceintes est comprise entre 0,9 et 4,6%. En France, elle est comprise entre 0,3 et 3,9% comme le montre le tableau 12 suivant. Mais la plupart des études ont été réalisées dans des structures hospitalières, dont le recrutement est composé d'une forte proportion de toxicomanes, de femmes suivies pour grossesse à risque, de femmes venant de pays à forte endémie virale C et issues de milieux à faible niveau socio-économique.

1 ^{er} auteur	Pays	Femmes enceintes (n)	Anticorps anti- VHC : n (%)	ARN (+) n positifs/n testés
Roudot- thoraval	France	2367	41 (1.7)	8/17 (47)
Leikin	Etats-Unis	1700	75 (4.6)	—
Matsubara	Japon	2380	29 (1.2)	19/29 (66)
Moryia	Japon	16714	163 (1)	100/133 (75)
Aizaki	Japon	1925	50 (2.6)	11/35 (31)
Floreani	Italie	1700	29 (1.7)	9/14 (64)
Pipan	Italie	1388	36 (2.5)	18/25 (72)
Sabatino	Italie	2980	32 (1.1)	10/30 (33)
Casnovas Lax	Espagne	6556	59 (0.9)	—
Xiong	Japon	1941	72 (3.7)	68/72 (94)

Tableau 12-Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les femmes enceintes.
Résultats des principales séries de la littérature (47).

Une co-infection par le VIH peut être un facteur favorisant la multiplication virale et donc le risque de transmission du VHC ainsi que le suggère le tableau 13 . L'analyse des observations de la littérature montre un pourcentage de transmission variant de 0 à 14% lorsque les mères sont infectées par le VHC mais non par le VIH, ce pourcentage pouvant aller jusqu'à 100% pour certaines études dans lesquelles les mères sont co-infectées (48, 49).

Paramètres	Statut viral des mères			
	Avec co-infection VIH		Sans co-infection VIH	
	Mères avec anticorps anti-VHC	Mères avec ARN viral détectable	Mères avec anticorps anti-VHC	Mères avec ARN viral détectable
Effectif (n)	116	33	296	193
Risque moyen (%)	15.5	42.4	7.4	10.7
Intervalle de confiance à 95%	(8.9-22.1)	(25.6-59.3)	(4.4-10.4)	(6.4-15)

Tableau 13- Transmission materno-infantile du VHC en fonction de la co-infection par le VIH et la détection de l'ARN viral par PCR dans le sérum de la mère : risque moyen (43).

La présence d'anticorps anti-VHC, quasi constante à la naissance chez les enfants, correspond à une transmission passive *in utero* des anticorps maternels. Ils disparaissent après l'âge d'un an. La détection spécifique des anticorps synthétisés par l'enfant est délicate. De plus, leur évolution ainsi que celle de la virémie semblent fluctuer, comme chez l'adulte. Enfin, le choix, la fréquence des tests, et la qualité des méthodes d'amplification génomique utilisées dans les différents laboratoires sont autant de variables méthodologiques supplémentaires (29).

Les facteurs de risque d'infection par le VHC chez les femmes enceintes sont essentiellement des antécédents de toxicomanie intraveineuse voire de toxicomanie active et à un moindre degré des antécédents d'incarcération, de transfusion de sang ou de produits sanguins.

La conférence internationale de consensus de février 1999 n'a pas recommandé le dépistage systématique de l'infection virale C chez les femmes enceintes. La détection en cours de grossesse d'anticorps anti-VHC doit faire rechercher la présence de l'ARN du VHC dans le sérum : celle-ci est positive dans 31 à 94% des anti-VHC positifs (8).

L'état gravidique influence l'infection par le VHC et son expression biologique. En cours de grossesse, les transaminases ALAT se normalisent ou diminuent de façon importante aux deuxième et troisième trimestres alors que la charge virale tend à augmenter. Après

l'accouchement, on observe une augmentation de l'activité sérique de l'ALAT avec retour de la charge à des concentrations équivalentes à celles mesurées avant la grossesse. La persistance d'une positivité de la recherche de l'ARN viral pendant et après la grossesse ainsi que le rebond de l'activité de l'ALAT après l'accouchement sont des arguments en faveur d'une diminution immunomédiée des phénomènes de nécrose hépatocytaire. Les modifications de l'immunité maternelle permettant l'implantation de l'embryon et le développement du fœtus pourraient expliquer la diminution d'activité des cellules immunitaires cytotoxiques pendant la grossesse (47).

Le mécanisme de transmission est mal connu. Si la transmission *in utero* a pu être évoquée dans de rares cas, la contamination semble avoir lieu le plus souvent au moment de l'accouchement. La possibilité d'une transmission plus tardive, notamment au moment de l'allaitement, n'a pu être démontrée.

Il n'a pas été signalé d'accouchement prématuré, de mort *in utero*, ou de malformation fœtale. Le devenir à long terme des enfants infectés reste encore inconnu (29). L'évolution de l'infection par le VHC paraît lente, souvent asymptomatique. L'étude du génotype ou le séquençage du VHC chez la mère et son enfant montre généralement une homologie. Les populations virales C chez l'enfant sont moins hétérogènes que chez la mère et ne correspondent pas toujours à la population dominante chez cette dernière. Bien que des cas de disparition spontanée de l'ARN du VHC aient été décrits, il y a en général persistance de l'infection (47).

En pratique, les femmes ayant des anticorps anti-VHC doivent être informées du risque de transmission materno-infantile en cas de virémie détectable et un traitement antiviral peut être proposé, sous couvert d'une contraception efficace, avant une grossesse éventuelle.

Il n'y a pas d'argument pour conseiller un accouchement par césarienne. Pour éviter un risque supplémentaire de transmission, il est préférable de déconseiller l'allaitement.

En cas de positivité des anticorps anti-VHC chez la femme enceinte, il paraît souhaitable de rechercher et de quantifier une réplication virale pour apprécier le risque de transmission materno-infantile et en informer la mère malgré l'absence de mesures préventives et curatives chez l'enfant (29).

7 - Transmission familiale non sexuelle du VHC

Dès 1989, de nombreux auteurs se sont interrogés sur la transmission intra-familiale du VHC. La prévalence des marqueurs sériques du VHC dans l'entourage proche sans contact sexuel des sujets infectés est comprise entre 0 et 21% selon les études (50). La prévalence des anticorps anti-VHC est significativement plus élevée dans l'entourage familial de malades VHC positifs que dans celui de malades anti-VHC négatifs ou que dans la population générale, sans qu'il existe de différence significative entre les différents membres de la famille (29).

Cette séroprévalence est globalement plus faible dans les études nord-américaines (51) que dans les études européennes (52) et plus élevée dans les études japonaises (53).

La transmission au sein de la famille pourrait être favorisée par la présence de l'ARN du VHC dans la salive, mais cette présence reste controversée. Toutefois, plusieurs modes de transmission intra-familiale pourraient être incriminés comme l'utilisation partagée d'objets contaminés (rasoirs, brosse à dents, peigne). De plus, les différences observées de séroprévalence pourraient être liées à des génotypes différents, des niveaux de virémie plus ou moins élevés, ou certaines pratiques coutumières (29).

Face au risque de contamination, les conseils suivants peuvent être donnés :

- éviter le contact potentiel de sang à sang, en proscrivant le partage d'objets de toilette, tels que : rasoir, brosse à dents, matériel de détartrage dentaire, coupe-ongles, matériel d'épilation...
- en cas de coupure ou de plaie cutanée, après nettoyage et désinfection, effectuer immédiatement un pansement ;
- rassurer au contraire pour les objets usuels tels que les couverts, les verres... ne nécessitant pas de désinfection particulière ;
- informer sur l'absence de risque par le simple baiser ;
- il n'est pas nécessaire d'effectuer de sérologie VHC dans l'entourage familial en dehors des partenaires sexuels, des enfants susceptibles d'avoir été contaminés à la naissance et de tout membre de la famille ayant un risque personnel de contamination parentérale, partagé ou non avec la personne infectée par le VHC (29).

V - Histoire naturelle du virus de l'hépatite C

L'histoire naturelle du VHC peut être résumée succinctement sur le schéma suivant :

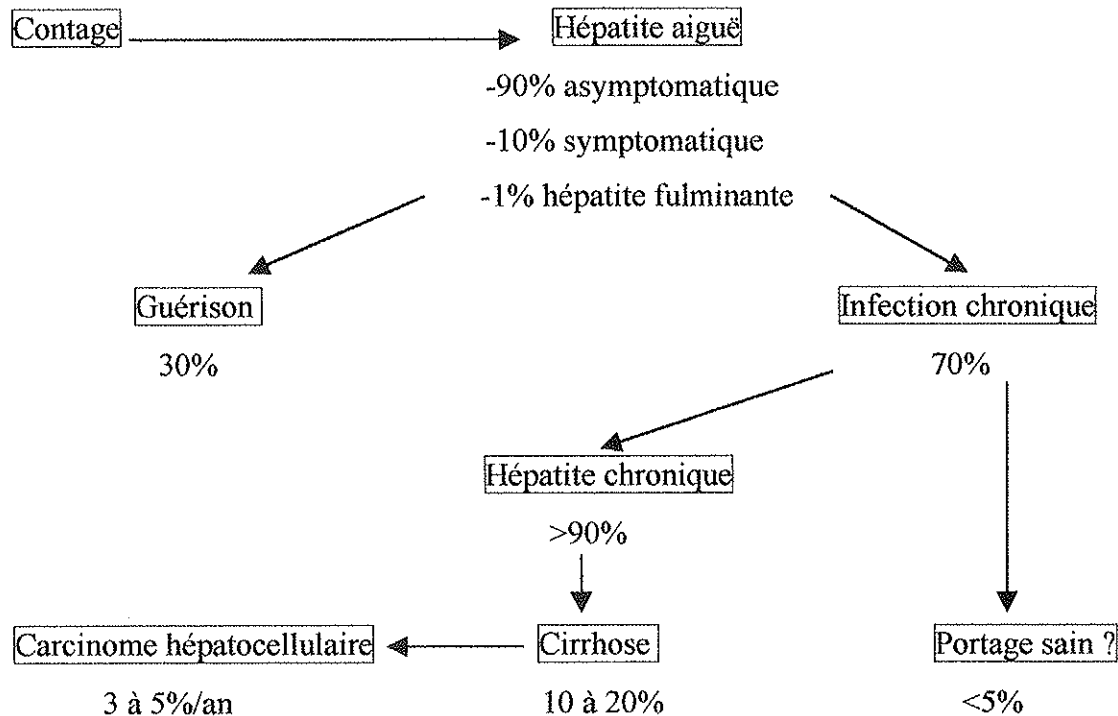


Figure 6-Evolution d'une infection par le VHC (4).

Si l'on considère le nombre de porteurs d'anticorps anti-VHC en France ainsi que le risque élevé de passage à la chronicité, il n'est plus à prouver que l'hépatite C représente un réel problème de santé publique. De plus, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire étant loin d'être négligeable, il s'avère nécessaire de dépister les porteurs du virus à temps.

A - L'hépatite aiguë C

Quel que soit le mode de transmission du virus, une hépatite aiguë survient après une période d'incubation de l'ordre de quatre à douze semaines.

La plupart du temps, celle-ci passe inaperçue car elle est asymptomatique dans plus de 90% des cas ou s'accompagne habituellement d'une symptomatologie modérée et atypique. Les formes ictériques évocatrices sont très rares (3).

L'hépatite aiguë C est habituellement moins sévère que l'hépatite A ou B. Deux tiers des cas sont asymptomatiques et anictériques. Seuls 25 % des patients atteints d'hépatite C post transfusionnelle, suivis de manière prospective, ont développé un ictère et moins de 10% ont développé une maladie sévère (22).

Les symptômes prodromiques de l'hépatite virale aiguë sont de nature assez variable : anorexie, nausées et vomissements, fatigue, malaise, arthralgies, myalgies, céphalées, photophobie, pharyngite, toux et coryza peuvent précéder le début de l'ictère de 1 à 2 semaines. Les nausées, vomissements et l'anorexie sont fréquemment associés à des troubles de l'odorat et du goût. Une fièvre modérée entre 38 et 39°C se voit plus souvent dans les hépatites A et E que B et C. Des urines foncées et des selles décolorées peuvent être notées par le patient 1 à 5 jours avant le début de l'ictère clinique (15).

Il est possible qu'il existe un lien entre l'intensité de l'hépatite initiale et l'intensité des symptômes d'une part, et le risque d'évolution vers la chronicité d'autre part. Il est donc logique en cas d'hépatite aiguë manifeste de surveiller attentivement le patient car le risque de passage à la chronicité pourrait être accru (22).

Pendant la phase de décroissance de l'ictère, les signes généraux disparaissent, mais une hépatomégalie et des anomalies des tests fonctionnels hépatiques sont encore souvent présentes.

La guérison clinique et biologique complète survient en 3 à 4 mois après le début de l'ictère dans trois quart des cas non compliqués d'hépatite C. Dans le quart restant, la normalisation biologique est retardée (15).

Enfin, des manifestations extra-hépatiques peuvent être observées : lésions cutanées, atteintes articulaires, atteintes médullaires, cryoglobulinémie mixte, atteintes thyroïdiennes, syndrome de Gougerot-Sjögren (22).

La responsabilité du VHC dans la survenue d'une hépatite fulminante a été récemment démontrée chez quelques patients américains mais ces cas semblent exceptionnels et étaient liés à un haut niveau de virémie. Il n'y avait pas de génotype particulier impliqué. En France, les observations publiées étaient des co-infections B et C (15).

B - L'hépatite chronique C

Dans 60 à 80% des cas, l'hépatite aiguë ne conduit pas à une élimination du virus et le malade développe une infection chronique (3).

Le sérum d'un patient infecté, prélevé à une date donnée, n'est capable de neutraliser que les variants présents durant une courte période antérieure à cette date. Les anticorps ne reconnaissent par contre ni les variants plus anciens, ni ceux qui apparaissent ultérieurement. Au cours de l'infection par le VHC, il existe donc une réponse humorale qui ne permet pas l'éradication du virus mais qui induit la sélection de nouveaux mutants que les anticorps préexistants sont incapables de reconnaître.

De plus, de part leur capacité de cytotoxicité, les lymphocytes T CD8+ exercent également une pression de sélection à l'origine de la sélection de mutants capables de leur échapper. L'incapacité de cette réponse immunitaire à médiation cellulaire à éradiquer le virus fournit à ce dernier l'opportunité de diverger et favorise donc la chronicité (54).

Le diagnostic d'hépatite chronique peut être porté, d'une manière générale, devant des lésions associant nécrose, inflammation et fibrose présentes depuis un délai théorique de 6 mois au moins. Deux grandes formes d'hépatites chroniques ont été distinguées :

- *l'hépatite chronique persistante*, considérée comme d'évolution bénigne, ne nécessitant donc traditionnellement pas de traitement ;
- *l'hépatite chronique active* dont le risque d'évolution vers des lésions de cirrhose est élevé et doit faire discuter un traitement antiviral (4).

Pour mieux visualiser l'impact lésionnel du VHC sur le foie, un rappel sur l'anatomie et le rôle de celui-ci s'imposent.

Le foie est le plus gros organe du corps (voir schéma 1). Il assure des fonctions aussi variées que la détoxification (alcool, médicaments), la synthèse des protéines (albumine, facteurs de la coagulation), le stockage (glycogène, acides gras et vitamines) et la transformation de molécules complexes (lipides, protéines) en molécules plus simples.

Il est organisé en lobules centrés par une veine. A la périphérie de ceux-ci se trouvent plusieurs espaces portes délimités par une couche de cellules qui forment la lame bordante. A l'intérieur de ces espaces portes aboutissent les ramifications de l'artère hépatique (apport du sang oxygéné), de la veine porte (apport du sang chargé de nutriments venant de l'intestin) et du canal biliaire (départ de la bile vers la vésicule biliaire). Le sang des sources artérielles et

porte se mélange dans les sinusoides, le long desquels les hépatocytes sont agencés en travées. Ils sont aussi en contact avec des ramifications des canicules biliaires.

Les virus des hépatites provoquent directement ou indirectement une lyse des hépatocytes, ce qui se traduit au niveau histologique par une nécrose. La lyse est rapide lors des hépatites aiguës et fulminantes, plus lente dans le cas des hépatites chroniques. Pour l'hépatite fulminante, les hépatocytes sont détruits massivement et le foie n'a pas le temps de se régénérer. La lyse des hépatocytes libère dans la circulation sanguine certaines substances, dont les transaminases ou aminotransférases (ASAT et ALAT) et des lacticoxydohydrogénases (LDH) (55).

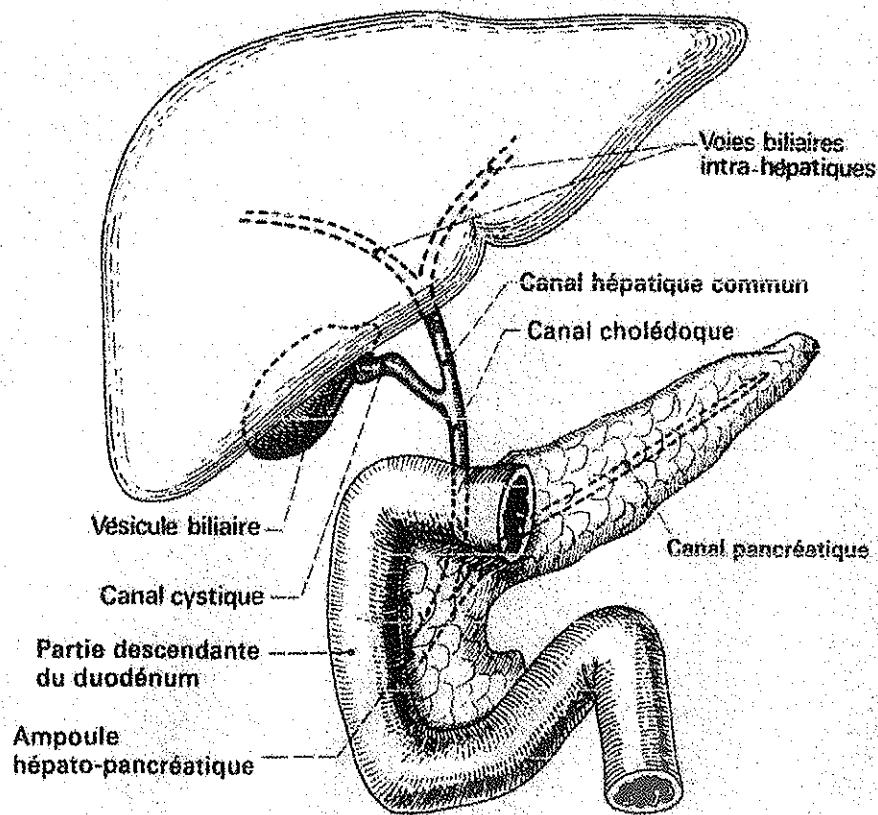


Schéma 1-Anatomie générale du foie et de ses annexes (55).

L'hépatite chronique C peut être découverte parce que le malade consulte pour une asthénie, parce que une élévation de l'activité ALAT sérique a été mise en évidence ou parce que des anticorps anti-VHC ont été détectés lors d'un dépistage systématique. Dans la plupart des cas, l'examen clinique est normal. L'activité ALAT sérique est habituellement élevée, mais cette élévation est modérée et caractérisée par des fluctuations d'ampleur variée. Parfois, l'activité ALAT sérique peut rester normale pendant des périodes prolongées alors que la biopsie hépatique montre des lésions actives (3).

Dans l'*hépatite chronique persistante*, l'architecture lobulaire est conservée, on retrouve un infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées dans les espaces portes qui n'envahit pas le lobule hépatique. La nécrose hépatocytaire est absente ou rare ; la fibrose minime et limitée aux espaces portes. Le risque de cirrhose est faible mais des formes de passage à l'hépatite chronique active sont possibles en cas d'immunosuppression.

Dans l'*hépatite chronique active*, l'infiltrat inflammatoire est marqué, à prédominance portale et surtout, il s'étend dans le lobule hépatique. On note aussi des lésions de nécrose hépatocytaire. La fibrose prédomine dans l'espace porte mais pénètre dans le lobule. L'architecture hépatique est conservée au début puis, après un délai variable, des nodules de régénération apparaissent, signant la constitution de la cirrhose (4).

C - De l'hépatite chronique à la cirrhose

L'apparition d'une cirrhose résulte des mécanismes précédemment décrits : la nécrose installée au cours de l'hépatite chronique s'accompagne de phénomènes inflammatoires dus à l'infiltration de cellules mononuclées. Ces lésions sont d'abord limitées à l'espace porte, puis s'étendent d'un espace porte à l'autre et dans le lobule. Certaines substances libérées lors de la lyse des hépatocytes induisent une augmentation de la production de collagène dans le foie ; le tissu fibreux remplace progressivement le parenchyme lobulaire. Le foie est atteint de fibrose qui, au stade plus évolué, aboutit à la cirrhose.

L'architecture lobulaire est alors complètement désorganisée et on n'observe plus que des îlots de parenchyme dévascularisé, entourés de tissu fibreux. Ce sont les nodules caractéristiques de la cirrhose (55).

On peut schématiquement distinguer des malades chez qui la fibrose s'installe rapidement, lentement (ou pas du tout) et un groupe intermédiaire.

Trois facteurs principaux participent au risque de cirrhose : la durée de l'infection virale (supérieure à 20 ans), l'âge au moment de la contamination (supérieur à 40 ans) et une alcoolisation associée (supérieure ou égale à 80 g/j). Le temps pour développer une cirrhose est de 20 ans chez les sujets ayant rencontré le VHC avant 40 ans et de 9 ans pour ceux ayant rencontré le virus après 40 ans. Enfin, une surconsommation chronique d'alcool est notée chez 2 cirrhotiques sur 3 et exerce des effets délétères au-delà de la 15^{ème} année de consommation.

Les états d'immunosuppression, de même qu'une infection associée par le VHB favorisent le développement d'une cirrhose par un phénomène d'accélération. Ainsi, l'infection par le VIH double le risque de cirrhose : 22% contre 10%, et réduit significativement son temps de constitution (14 ans en moyenne).

Enfin, d'autres facteurs comme le sexe masculin, une surcharge en fer, des profils immuno-génétiques pourraient aussi favoriser la progression de la fibrose.

De façon paradoxale, les facteurs virologiques tels que le génotype viral ou la virémie quantitative ne semblent pas influencer le risque cirrhogène des infections virales C (56).

D - De la cirrhose au carcinome hépatocellulaire

Le VHC pourrait favoriser l'émergence de carcinomes hépatocellulaires par des mécanismes différents du virus de l'hépatite B du fait de l'absence d'intégration dans le génome de l'hôte (4). Ces mécanismes sont à la fois directs et indirects.

Les mécanismes directs d'induction du carcinome hépatocellulaire :

La cirrhose est un facteur de risque majeur pour le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC). En effet, 90% des CHC liés au VHC surviennent sur une cirrhose. On considère actuellement que 1/3 de ces cirrhotiques développent un CHC . A terme, c'est l'existence d'une décompensation de la cirrhose ou la survenue d'un carcinome hépatocellulaire associé qui conditionne le pronostic du malade. Le risque de développement d'un CHC est estimé à 3 ans de 12,5% lorsque le sujet est atteint d'une cirrhose. Le délai de survenue du CHC par rapport au moment de la contamination semble supérieur à 20 ans et le plus souvent voisin de 30 ans. Plusieurs facteurs pourraient favoriser son développement : la souche virale contaminante (1b), la co-infection par le VHB, l'exposition concomitante à l'alcool (22).

Les mécanismes indirects d'induction du CHC :

Le VHC ne peut pas s'intégrer dans le génome hépatocytaire. Certains arguments suggèrent que le VHC pourrait jouer un rôle carcinogène direct à cause de la découverte de CHC développés sur des foies non cirrhotiques. Des études *in vitro* ont permis de montrer le rôle de certaines protéines dans des perturbations du métabolisme cellulaire, en particulier la liaison de la protéine de capsid aux lipoprotéines ou au récepteur du TNF, le rôle transformant de la protéine NS3 et l'activité transactivatrice ou transsuppressive de la protéine de capsid sur différents promoteurs cellulaires ou viraux. Enfin, des anomalies du gène *P53* au niveau du codon 249 ont été décrites dans certaines tumeurs asiatiques associées au VHC. Plus récemment, il a été montré que la protéine de capsid du VHC pouvait aussi coopérer avec un oncogène et transformer les fibroblastes des rats. D'autres études ont montré que cette même protéine pouvait inhiber la transcription du gène *P23* ou inhiber l'activité du promoteur d'un gène et que NS3 pouvait bloquer certaines fonctions de la protéine kinase A. Enfin, NS5A possède un domaine transactivateur et peut inhiber la PKR responsable de l'effet antiprolifératif de l'interféron. Certaines protéines du VHC pourraient interférer avec des protéines cellulaires impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire et jouer un rôle direct dans la carcinogénèse hépatique (57).

VI - Le diagnostic d'une hépatite virale C

A - A qui proposer un dépistage ?

La question du dépistage des porteurs du VHC dans notre pays, de ses modalités et de son coût a été explorée lors de la conférence de consensus de janvier 1997 conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM). Il en ressort qu'un dépistage de masse, c'est à dire de l'ensemble de la population française, en dehors de la question quasi insoluble de sa faisabilité, apparaît d'un rapport coût/efficacité tout à fait démesuré. Un dépistage ciblé sur les sujets à risque permettrait d'obtenir des résultats peu différents à des coûts bien moindres.

Parmi les sujets concernés, on distingue :

• *les personnes transfusées avant 1991* : C'est en effet en 1991 que les tests biologiques ont permis d'écartier du don du sang les porteurs du VHC, réduisant à 1/220 000 donc le risque résiduel lié à la transfusion, risque qui s'élevait auparavant à 1/15 environ ;

• *les toxicomanes par voie intraveineuse* : même si leur toxicomanie a cessé. Ils forment aujourd'hui une cible prioritaire pour le dépistage, qui pourrait être associé à celui du VIH dans le cadre d'une prévention globale (58) ;

• *les patients hémophiles* : chez ces sujets cumulant plusieurs risques transfusionnels (culots globulaires et facteurs de la coagulation), la contamination était quasi constante avant la mise en place de procédés d'inactivation virale ;

• *les patients hémodialysés* : la prévalence du VHC chez ce groupe de personnes est en France d'environ 20% ;

• *les enfants nés de mère atteinte d'hépatite C* : le risque de transmission augmente avec la coinfection VHC-VIH ;

• *donneurs d'organes ou de tissus* : un arrêté ministériel interdit désormais la transplantation d'organes ou de tissus provenant de donneurs ayant des anticorps anti-VHC.

Le but du dépistage est double ; il s'agit à la fois de limiter le risque « collectif » : tout porteur qui s'ignore est un contaminant potentiel, et de diminuer le risque « individuel » : prise en charge thérapeutique du patient séropositif ; conseils d'hygiène de vie pour lui-même et son entourage (59).

B - Diagnostic biologique de l'hépatite C

Il se fait exclusivement par sérologie VHC c'est à dire par la recherche d'anticorps par test ELISA qui doit être demandé en première intention (8).

L'existence d'une hépatite C chronique peut être suspectée dans diverses circonstances :

-devant un tableau évocateur : asthénie persistante chez un patient présentant des facteurs de risque et des transaminases élevées, constatées par au moins 2 dosages,

-lors d'un don du sang (ALAT élevées),

-lors d'un dépistage systématique sur une population à risques (59).

1 - Sérodiagnostic

Les tests permettant la mise en évidence d'anticorps anti-VHC ont évolué de façon importante depuis 1989. Trois générations de tests se sont succédées. Leurs valeurs intrinsèques (sensibilité et spécificité) sont difficiles à définir en raison de l'absence fréquente d'évaluation par rapport à une technique étalon mais leur amélioration constante a cependant pu être appréciée.

Les tests ELISA se réalisent sur microplaques ou sur billes. Les protéines recombinantes ou peptides de synthèse sont fixés sur des billes ou des cupules, et les anticorps sont mis en évidence par immunocapture après révélation enzymatique. Ce sont des techniques simples, reproductibles, automatisées et bien adaptées à un dépistage de masse (23).

a - Tests de première génération

Le premier test sérologique commercialisé en 1989 utilisait la protéine recombinante c 100-3, clonée par la firme Chiron (60). La première exploitation du test a été entreprise par Ortho Diagnostics Systems. Les laboratoires Abbott ont, peu de temps après, proposé leur premier test de dépistage. Ces 2 tests ELISA étaient basés sur le principe d'une réaction immunoenzymatique de type indirect.

Parallèlement au dépistage, 2 trousseaux de confirmation ont été développés. Tout d'abord le RIBA, proposé par Ortho, était basé sur la fixation de 3 antigènes recombinants sur une membrane de nitrocellulose. Le second test de confirmation était un test de neutralisation proposé par les laboratoires Abbott (61).

Les tests de première génération manquaient de spécificité et de sensibilité. Plus de la moitié des prélèvements sanguins provenant de malades atteints d'hépatites non A non B étaient faussement négatifs (23). Mais, grâce à ces tests, plus de 80% des hépatites non A non B ont pu trouver une étiologie. Quarante-huit pour cent des receveurs atteints d'hépatite chronique montraient une séroconversion pour le VHC. De plus, pour chacun de ces receveurs, un donneur porteur d'anticorps anti-VHC était retrouvé dans 78% des cas.

Ce dépistage a permis une réduction du risque de transmission du VHC par unité de sang de plus de 80% (61).

b - Tests de seconde génération

Les progrès incontestables de cette découverte étaient pourtant insuffisants puisque les tests employés, basés sur l'utilisation de protéines ne représentant qu'une partie limitée du génome du VHC, étaient incapables de reconnaître les sujets dépourvus d'anticorps dirigés contre la partie NS4. Le besoin de pallier ces lacunes et l'identification de la totalité du génome viral ont permis de doter ces tests dits de 2^{ème} génération de 2 protéines supplémentaires issues de deux régions distinctes du VHC, d'une part de la région NS3, structure génique codant pour des protéines virales non structurales, et d'autre part les gènes de capsidite ou core.

A partir de 1991, les anticorps anti-VHC pouvaient être dépistés par la réactivité vis-à-vis de protéines recombinantes et de peptides de synthèse proposés par 6 tests ELISA indirects différents (61).

Ces tests ont permis une nette amélioration du diagnostic de l'hépatite C et la plupart des hépatites chroniques non A non B séronégatives pour le VHC en test de première génération ont pu être rapportées à une infection par le VHC. Il en a été de même pour les hépatites aiguës post transfusionnelles.

La durée de la fenêtre sérologique, estimée par les tests de première génération à 14 mois en moyenne, a diminué à deux mois environ avec les tests de 2^{ème} génération (23). Les anticorps dirigés contre NS3 et du core sont, le plus souvent, les marqueurs les plus précoces lors d'une séroconversion et constituent les stigmates les plus fidèles d'une infection ancienne. Parallèlement, il était démontré que la région NS4 du génome du virus présentait un taux de variabilité en fonction du génotype non négligeable, impliquant évidemment de faux négatifs avec les tests de première génération.

En conséquence, grâce à l'extension du nombre des antigènes utilisés, les outils de 2^{ème} génération ont bénéficié d'une amélioration consistante de leur sensibilité, évaluée comparativement aux tests de la génération antérieure à plus de 40% (61).

c - Tests de troisième génération

L'apport des tests de 3^{ème} génération paraît moindre. Néanmoins, dans de rares cas, ils pourraient être plus précoces et sensibles que les tests de 2^{ème} génération (61).

Dès 1993, les fabricants ont commercialisés ces tests, en ajoutant pour un certain nombre d'entre eux une nouvelle protéine issue des gènes non structuraux NS5, mais surtout en

modifiant la nature et/ou la présentation de l'antigène NS3 dans le but d'assurer une meilleure reconnaissance des anticorps anti-NS3. Les tests de confirmation étaient modifiés en conséquence.

Contrairement à leurs prédécesseurs, les tests de 3^{ème} génération n'ont pas simplement acquis un surcroît de sensibilité par l'extension des épitopes représentés dans les trousse, notamment la protéine NS5 qui n'est pas présente dans tous les kits, mais avant tout, grâce à une meilleure représentation d'une protéine fondamentale pour le diagnostic sérologique de l'infection, à savoir la protéine issue des gènes NS3. Cette amélioration dans la reconnaissance des anticorps dirigés contre cette protéine s'appliquait non seulement aux anticorps de séroconversion, mais également pour les patients porteurs chroniques du virus (61).

Quatre trousse de dépistage et deux automates (l'IMX HCV le PRISM HCV) des anticorps anti-VHC sont actuellement enregistrées à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé :

- les trousse HVC EIA3.0, IMX HCV, PRISM HCV distribuées par Abbott Diagnostic (Chicago, Etats Unis) ;
- la trousse Murex anti-HCV (version III) distribuée par Murex Diagnostics (Dartford, Etats Unis) ;
- la trousse Ortho HCV 3.0 ELISA test system SAVe distribuée par Ortho Diagnostic systems (Raritan, Etats Unis)
- la trousse Monolisa anti-HCV new antigens distribuée par Sanofi Diagnostics Pasteur (Marnes-la Coquette, France).

Selon les données de la littérature, les tests de dépistage auraient une sensibilité voisine de 95% dans le diagnostic des hépatites chroniques non A non B, une précocité allant de quelques jours à plusieurs semaines dans les primo-infections, et une spécificité variant en fonction des populations étudiées (23).

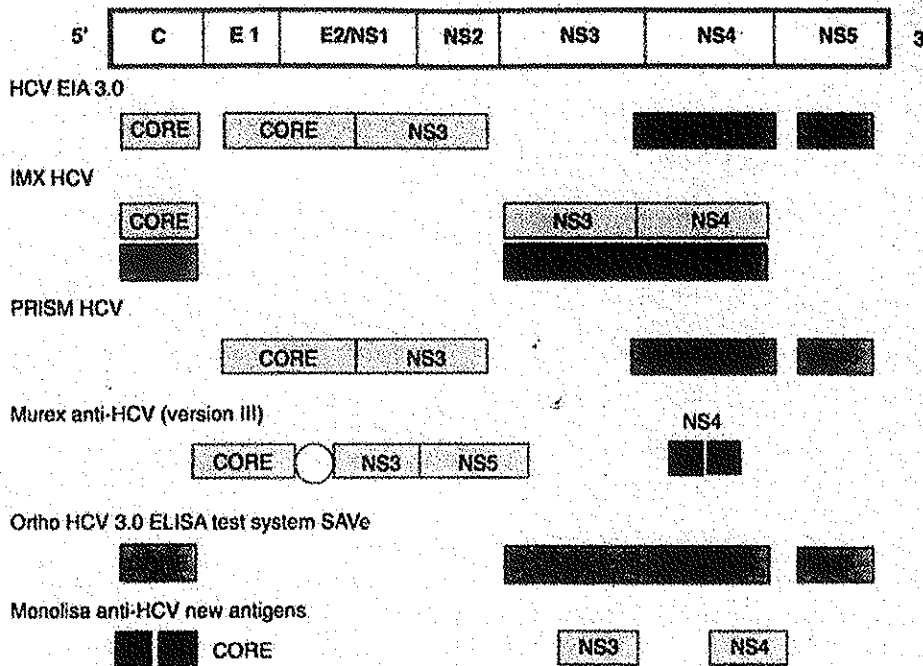


Figure 7-Trousses de dépistage du VHC agréés par l'Agence du Médicament au 14 novembre 1996 (22).

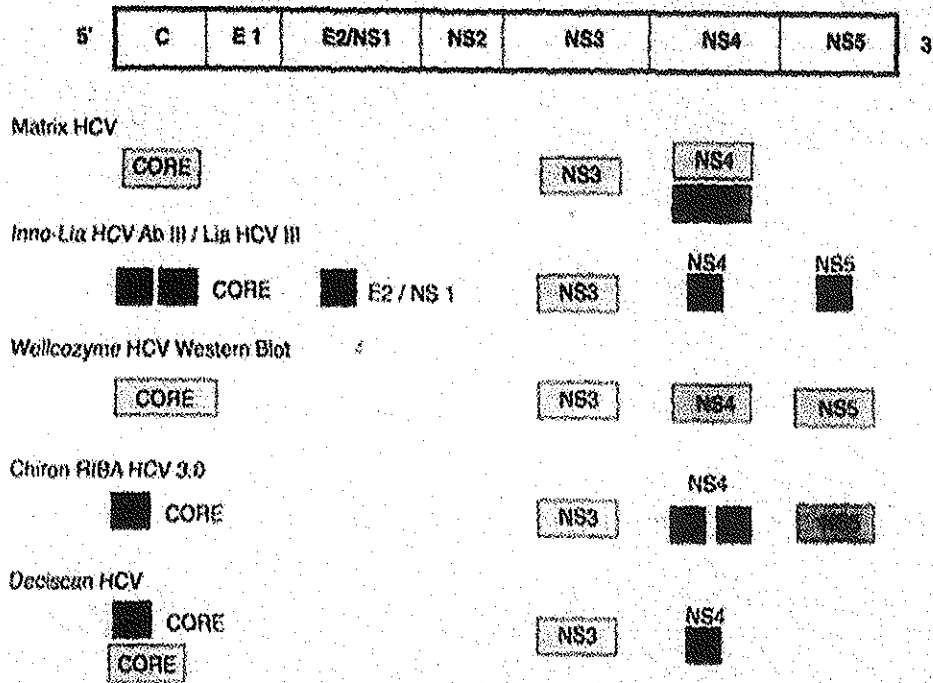






Figure 8-Trousses de validation pour le dépistage du VHC agréés par l'Agence du Médicament au 14 novembre 1996 (22).

LÉGENDES

-  Protéine recombinante exprimée dans la levure
-  Protéine recombinante exprimée dans *Escherichia coli*
-  Protéine recombinante exprimée dans une cellule d'insecte
-  Peptide de synthèse

Démarche diagnostique : modalités :

•*Dépistage sérologique avec un test ELISA :*

Qu'il existe ou non un contexte clinique évocateur, la recherche des anti-VHC par un test ELISA est à pratiquer en première intention.

En cas de faux positif ou douteux, la nomenclature des actes biologiques préconise un contrôle sur un second prélèvement avec un réactif différent du premier. Il est précisé qu'un test « ELISA ou non » peut être utilisé pour ce contrôle sérologique.

•*Contrôle sérologique avec un test ELISA :*

Les trousseaux ELISA commercialisés en France ont des différences de sensibilité mais surtout de spécificité.

L'ELISA de contrôle est négatif : il est difficile de conclure. Quel résultat doit être pris en considération ? Le premier ou le second ?

L'ELISA de contrôle est positif : la première sérologie est confortée. Toutefois, la possibilité de deux réactions faussement positives, notamment si la positivité est faible, ne peut pas être totalement écartée. L'association de la sérologie positive avec une élévation de l'ALAT sérique peut être un élément de confirmation.

•*Contrôle sérologique avec un test immunoblot :*

L'utilisation de ce type de test a deux intérêts principaux : mettre en évidence la non-spécificité du test ELISA et donner des arguments en faveur d'une infection chronique. Le test RIBA de 3^{ème} génération est couramment utilisé dans cette optique.

L'Immunoblot est négatif : la sérologie anti-VHC doit être considérée comme négative. En effet, il apparaît que les tests immunoblots de 3^{ème} génération sont à la fois plus sensibles et plus spécifiques que les tests ELISA de 3^{ème} génération. La possibilité d'un contact avec le VHC peut alors être écartée, sauf chez les sujets immunodéprimés ou dans le cas d'une hépatite aiguë à un stade précoce.

L'Immunoblot est positif : la notion d'un contact avec le VHC est confortée. L'intensité de la positivité donne une indication sur la probabilité d'une virémie. Si ce profil associe au moins des anticorps anti-capside et des anti-corps anti-NS3 avec une réactivité forte (3 ou 4+), la probabilité d'une virémie peut être estimée à environ 90%, 100% si l'activité sérique de l'ALAT est élevée et seulement 85% si elle est normale. En revanche, quand le profil RIBA ne correspond pas à ces critères, la probabilité de virémie n'est que d'environ 10%.

L'Immunoblot est indéterminé : deux types de profils sont à considérer.

-Les profils anti-NS5 ou anti-NS4 isolé sont en faveur d'une réaction non spécifique du test ELISA de dépistage. La sérologie anti-VHC est donc à considérer comme négative.

-Les profils anti-capside ou anti-NS3 doivent être considérés comme spécifiques d'une activité anti-VHC. Trois hypothèses sont en présence. Il peut s'agir d'un début de séroconversion, ou d'une trace d'une hépatite C ayant évolué favorablement. La surveillance du profil permettra de faire la différence. Rarement, ce profil peut être associé à une infection chronique (62).

2 - Détection de l'ARN du VHC

Les tests sérologiques présentent certaines limites essentiellement liées au fait qu'ils ne mettent pas directement en évidence les particules virales. D'une part, ils n'ont pas de signification en matière de réplication virale ; ils témoignent simplement d'un contact du sujet avec le virus. D'autre part, la séroconversion est souvent tardive au cours de l'hépatite C aiguë ; elle peut survenir quelques jours à plusieurs mois après l'épisode aigu (ictère, cytolyse...). De plus, il existe des hépatites chroniques C séronégatives ; exceptionnelles chez le sujet immunocompétant, elles sont fréquentes chez le sujet immunodéprimé. Enfin, certains profils sérologiques sont difficiles à interpréter, tels une discordance entre deux tests ELISA de dépistage (voir plus haut) (63).

a - Techniques d'amplification de la cible (ARN viral)

L'ARN du VHC est en quantité trop faible dans le sérum des patients infectés pour être détectable par les techniques d'hybridation classiques comme celles mises en œuvre pour la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B. La technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) qui aboutit à un grand nombre de copies du génome viral est la plus utilisée pour la détection qualitative de l'ARN du VHC dans le sang. Les tests PCR les plus récents ont des seuils de détection de l'ordre de 100 copies/ml et sont automatisables (Amplicor HCV 2.0, Roche) (62).

La méthode consiste à *extraire* l'ARN viral du sérum, puis à faire une *transcription inverse* pour obtenir un brin *d'ADN complémentaire* servant de matrice lors de la PCR qui va permettre son *amplification*.

L'analyse des séquences amplifiée par PCR peut se faire par *hybridation* selon la technique SOUTHERN au moyen d'une *sonde radioactive* reconnaissant une partie de la séquence amplifiée ou par une *double amplification* par « nested PCR » utilisant une deuxième paire d'amorces internes aux premières. Dans ce cas, les fragments amplifiés sont analysés par électrophorèse sur gel d'agarose et coloration au bleu d'éthidium.

Méthodologie :

•Prélèvements :

Le sérum prélevé ou la biopsie doivent être acheminés rapidement au laboratoire pour être congelés à -70°C pour éviter la dégradation de l'ADN sensible aux changements de température. Le sang est prélevé sur tube sec ou citraté, la présence d'héparine inhibant la PCR.

•Précautions particulières :

Pour protéger l'ADN des ribonucléases, le port de gants est obligatoire.

L'ADN amplifié peut se propager dans l'atmosphère du laboratoire sous forme d'aérosols et contaminer les échantillons en cours d'identification. Il est alors indispensable de travailler sous hotte à flux laminaire, dans des pièces différentes, de décontaminer les locaux aux ultra-violets...

•Extraction de l'ARN viral :

Il faut ici séparer l'ARN des autres constituants du virus (capside, enveloppe...). Plusieurs méthodes sont décrites :

-Extraction par la protéinase K est utilisée pour le sérum et les cellules. Elle comporte une étape de dénaturation au dodécyl sulfate de sodium et de digestion enzymatique, puis une extraction au phénol-chloroforme et une précipitation à l'éthanol.

-Une autre méthode utilise du thiocyanate de guanidine avec du phénol-chloroforme ; la précipitation se fait par l'isopropanol qui inhibe les ribonucléases.

Certaines équipes utilisent un enrichissement en virus par ultracentrifugation.

•Synthèse de l'ADN :

Cette étape de transcription inverse de l'ARN viral produit le premier substrat de la PCR. Une première amorce anti-sens permet l'action d'une transcriptase inverse synthétisant le brin complémentaire d'ADN. Le chauffage préalable de la préparation permet de réduire la structure secondaire de l'ARN et facilite la transcription.

•Amplification par PCR :

L'ADN est amplifié par une polymérase thermostable : la Taq polymérase amorcée par des oligonucléotides anti-sens et sens délimitant la séquence à amplifier.

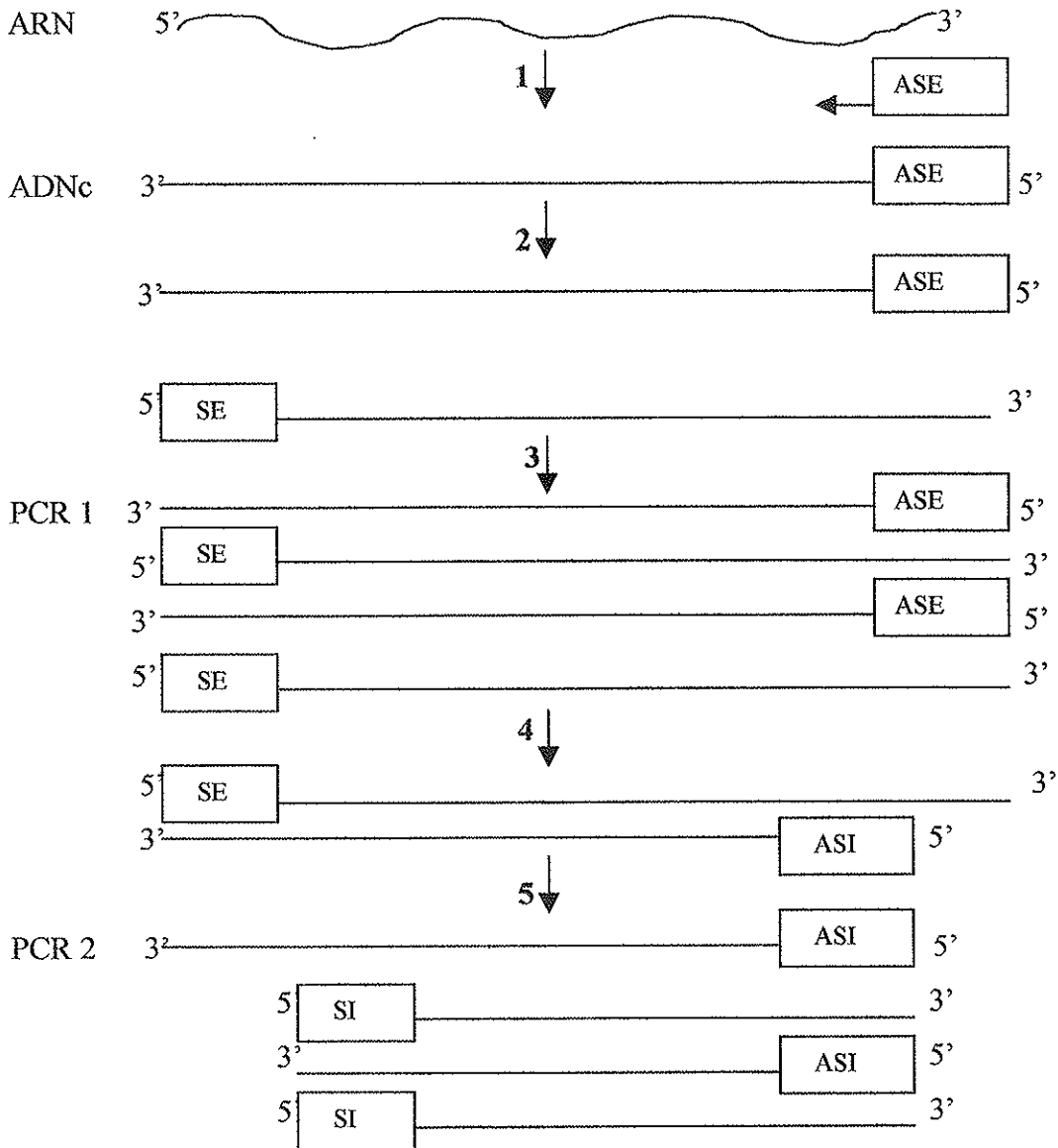


Figure 9-Principe de la méthode PCR (64).

SE : amorce sens externe

ASE : amorce anti-sens

SI : amorce sens interne

ASI : amorce anti-sens interne

1-Synthèse d'ADNc (ADN complémentaire)

2-Synthèse d'un second brin d'ADN

3-Amplification de l'ADN par la première PCR

4-Synthèse d'ADN à partir du produit de la première PCR avec les secondes amorces

5-Amplification de l'ADN par la seconde PCR

•**La Nested PCR :**

Le très faible niveau de virémie ne permet pas toujours une détection suffisamment sensible avec un protocole de PCR standard. Une double amplification du matériel utilisant un second couple d'amorces intérieures aux premières permet d'obtenir la sensibilité de détection désirée.

•**Témoins :**

Un certain nombre de témoins est indispensable pour chaque série de tests : 2 sérums négatifs connus, 2 sérums faiblement positifs et un témoin négatif dans lequel le sérum est remplacé par l'eau.

•**Essais de quantification par PCR :**

La quantification est particulièrement intéressante lors du suivi d'un traitement antiviral. Toutefois on préfère à cette technique celle des ADN branchés (64).

Une autre technique d'amplification de la cible est la technique NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) qui permet de fabriquer des copies de l'ARN viral qui sont des ARN simple brin antisens, grâce à une réaction enzymatique utilisant 3 enzymes : une transcriptase inverse, une RNase H et la T7 RNA polymérase.

L'avantage des techniques d'amplification de la cible est leur grande sensibilité. Les inconvénients sont un certain manque de reproductibilité dans les virémies faibles et la possibilité de faux positifs par contamination des produits amplifiés (63).

b - Techniques d'amplification du signal

Le principe est de coupler, grâce à une sonde nucléotidique, une molécule signal (radioactive ou enzymatique) à chaque molécule de génome viral. Le but est alors de fixer un grand nombre de signaux à chaque molécule d'ARN hybridée.

La seule méthode aujourd'hui disponible est la technique utilisant des ADN branchés. Les molécules d'ARN du VHC du prélèvement sont hybridées au fond d'une microplaque

couverte de sondes oligonucléotidiques. Sur chaque molécule d'ARN sont fixées plusieurs molécules d'ADN branchés qui vont, à leur tour, fixer plusieurs molécules signal (enzyme catalysant la formation d'un signal lumineux). La détection se fait par chimiluminescence. Les avantages de cette technique sont sa très bonne reproductibilité et sa standardisation. Son inconvénient majeur est un certain manque de sensibilité par rapport à la PCR.

Quelle que soit la technique utilisée, une détection d'ARN viral est le reflet d'une réplication active du virus dans l'organisme. La recherche de l'ARN viral a aujourd'hui plusieurs indications :

- le diagnostic des hépatites aiguës anti-VHC négatives ;
- le diagnostic des hépatites chroniques anti-VHC négatives ;
- les profils sérologiques dissociés ou les profils immunoblot indéterminés ;
- les malades ayant une sérologie VHC positive et des ALAT normales de façon répétée ;
- les nouveaux-nés de mère ayant une hépatite chronique C ;
- les hépatopathies aiguës ou chroniques ; la surveillance des traitements antiviraux (63).

3 - Quantification de l'ARN viral

Ceci consiste en une mesure de la concentration des génomes viraux dans un fluide ou un tissu, censée refléter le niveau de la réplication virale dans l'organisme. En fait, tous les génomes détectés ne correspondent pas à des particules virales réellement infectieuses, de telle sorte que la quantification de l'ARN du VHC surestime très probablement l'importance de la production de virions.

La technique la plus utilisée est la technique des ADN branchés (Quantiplex* HCV RNA, Chiron Diagnostics). La quantité d'ARN viral présente dans un prélèvement est calculée en comparant le résultat obtenu (luminescence) à une courbe standard établie à partir de génomes viraux synthétiques présents en quantité connue. Il suffit de reporter la luminescence obtenue pour un prélèvement donné sur la courbe pour en déduire la charge virale correspondante.

Cette méthode a une bonne reproductibilité, une sensibilité satisfaisante et une bonne spécificité.

Les indications de cette technique sont aujourd'hui limitées et concernent essentiellement le suivi des greffes du foie des malades transplantés pour cirrhose virale C. La détermination systématique de la charge virale avant traitement par interféron n'a pas d'indication en routine

en dehors des protocoles thérapeutiques puisque sa connaissance n'entraîne aucune décision pratique. La quantification de l'ARN viral a aussi peu d'intérêt dans le suivi des traitements en dehors des protocoles de recherche clinique. L'évaluation de l'efficacité du traitement sur la réplication virale nécessite la technique la plus sensible disponible c'est-à-dire la recherche non quantitative de l'ARN viral par PCR (63).

4 - Typage du VHC

Plusieurs méthodes de typage ont été décrites : l'étude du polymorphisme de restriction, la PCR spécifique, l'hybridation inverse et le séquençage après clonage.

L'hybridation inverse des produits de la PCR avec une gamme de sondes spécifiques de types permet de typer et de sous-typer plus de 95% des virus. C'est la seule technique pour laquelle il existe des tests standardisés et de loin la plus utilisée en clinique malgré quelques résultats ambigus au niveau des sous-types.

Les techniques de sérotypage sont fondées sur la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes viraux spécifiques des différents types. Ils permettent de déterminer les types les plus fréquents mais pas la classification en sous-types.

Le taux de concordance entre les tests sérologiques de sérotypage et les tests moléculaires est d'environ 95% ce qui permet de réaliser les typages même dans les laboratoires peu expérimentés dans les techniques de virologie moléculaire (62).

C - Diagnostic histologique d'une hépatite C

La ponction-biopsie hépatique au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C a un rôle diagnostique et pronostique. Elle permet d'évaluer l'étendue des lésions, ce qui conditionne en grande partie le traitement antiviral et affirme d'éventuelles hépatopathies associées (alcoolisme, hémochromatose...).

Cet examen est rarement effectué en cas d'hépatite aiguë C où les lésions sont peu spécifiques. Elles sont caractérisées par l'absence de fibrose, la présence d'une nécrose hépatocytaire intralobulaire focale et un infiltrat inflammatoire portal intense et mononucléé.

Les lésions d'hépatite C chronique associent une inflammation portale essentiellement constituée par des cellules mononuclées, une nécrose hépatocytaire d'intensité variée et une fibrose portale et périportale plus ou moins marquée.

La ponction-biopsie hépatique permet d'affirmer le diagnostic d'hépatite chronique mais le diagnostic étiologique de l'infection ne peut qu'être suggéré car les lésions induites ne sont pas spécifiques. Par contre, l'anatomopathologiste peut orienter un diagnostic d'hépatite chronique vers une cause virale C. En effet, l'association d'une stéatose hépatocytaire, de nodules et (ou) d'agrégats lymphocytaires dans les espaces portes et de lésions inflammatoires des canaux biliaires interlobulaires permet de suggérer qu'une hépatite chronique est due à une infection par le VHC (65).

Cet examen est donc le plus souvent indiqué lors de la prise en charge d'un malade atteint d'infection chronique C et est, en outre, souvent renouvelé au cours de l'évolution, soit pour évaluer l'évolution naturelle de la maladie, soit pour apprécier l'efficacité des traitements mis en œuvre (29).

Pour pouvoir comparer les lésions histologiques observées au cours des différentes biopsies, il faut utiliser la même échelle d'évaluation qui doit être reproductible et fiable. C'est le cas du score METAVIR qui prend en compte d'une part l'activité de la maladie et d'autre part le stade de la fibrose.

→L'activité :

Elle est évaluée par deux types de lésions : la nécrose parcellaire et la nécrose lobulaire.

-La *nécrose parcellaire (NP)* : infiltrats inflammatoires lymphocytaires au niveau d'un ou plusieurs espaces portes. Le score dépend de son étendue :

NP 0 : absence de nécrose

NP 1 : nécrose focale au contact de quelques espaces portes

NP 2 : nécrose diffuse au contact de quelques espaces portes

NP 3 : nécrose diffuse au contact de tous les espaces portes

-La *nécrose lobulaire (NL)* : nécrose ou inflammation du parenchyme hépatique.

NL 0 : moins d'une nécrose par lobule

NL 1 : au moins une nécrose par lobule

NL 2 : plusieurs nécroses par lobule ou nécrose confluyente ou nécrose en pont.

Il est ensuite possible de déterminer un score d'activité (score A) à l'aide du tableau suivant :

	NL 0	NL 1	NL 2
NP 0	A0	A1	A2
NP 1	A1	A1	A2
NP2	A2	A2	A3
NP3	A3	A3	A3

→La fibrose :

Le score F apprécie graduellement l'importance de la fibrose, de son absence (F0) jusqu'à l'existence d'une cirrhose (F4).

F0 : pas de fibrose portale

F1 : fibrose portale sans septa

F2 : fibrose portale et rares septa

F3 : fibrose septale sans cirrhose

F4 : cirrhose (59).

L'avantage du score METAVIR est qu'il est linéaire, qu'il dissocie l'activité de la fibrose et que sa reproductibilité intra et inter observateurs est globalement satisfaisante (65). Selon la Conférence de Consensus de 1999 sur l'hépatite C, le score METAVIR doit être préféré à d'autres classifications comme le score de Knodell, jugées comme trop complexes et peu reproductibles (8).

Lésions	Cotation	Score
Nécrose périportale et nécrose en pont	4 à 10	Score d'activité
Nécrose lobulaire et lésions dégénératives	0 à 4	
Inflammation portale	0 à 4	Score de fibrose
Fibrose	0 à 4	

Score global

Tableau 14-Le score de Knodell (59).

Ce score est encore largement apprécié des cliniciens car il a l'avantage de fournir un chiffre, compris entre 0 et 22, considéré comme pratique d'utilisation. Mais il additionne des paramètres évaluant le grade (nécrose et inflammation) à un paramètre évaluant le stade (fibrose). Il n'est pas linéaire. La reproductibilité n'est pas bonne. S'il est utilisé, il est préférable de détailler les 4 éléments le composant et de ne pas se contenter du score global (65).

L'hépatite C : stratégies thérapeutiques
actuelles

I - L'interféron alpha : traitement de référence

A - Découverte des interférons

Cette découverte a eu lieu en 1957 et est attribuée à deux chercheurs anglais : Isaacs et Lindenmann. Elle est liée à l'observation attentive d'un curieux phénomène : la résistance de cellules infectées par un virus à d'autres infections virales. Ne pouvant donner d'explication immunologique à ce phénomène, les deux chercheurs isolèrent un surnageant de culture de cellules infectées par un virus. Ils purent ainsi démontrer son pouvoir protecteur sur les cellules indemnes contre une infection virale expérimentale (66).

Ce surnageant contenait un facteur soluble qu'ils baptisèrent *interféron* en raison du phénomène d'interférence virale observé (67).

Il fut démontré ultérieurement que l'interféron n'est pas une substance unique mais un ensemble de protéines naturelles douées de propriétés biologiques dont la structure varie d'une espèce à l'autre et qui sont présentes sous plusieurs formes au sein d'une même espèce (68).

A la différence de la synthèse d'anticorps qui ne survient qu'après plusieurs jours, la synthèse de l'interféron s'effectue dans les heures qui suivent l'entrée du virus comme le montre le schéma 2 suivant (69).

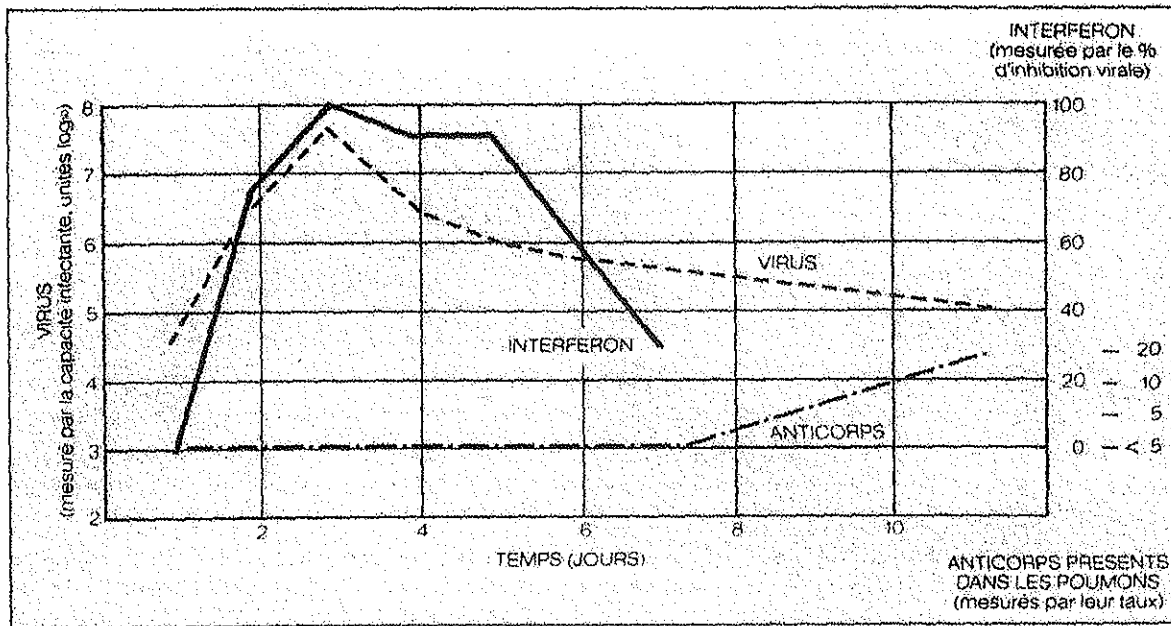


Schéma 2- Délais d'apparition de l'interféron et des anticorps chez des souris infectées expérimentalement par le virus grippal (69).

Actuellement, cinq familles d'interférons sont connues : alpha (α) ; bêta (β) ; gamma (γ) ; oméga (ω) et tau (τ) qui sont classées en deux grands types :

-les interférons de type I (interférons α , β , ω , et τ) :

Ce sont les interférons leucocytaires et fibroblastiques. Les gènes codant pour ces interférons sont situés sur le bras court du chromosome 9. Ils sont induits par les ARN bicaténaires viraux ou de synthèse.

-les interférons de type II (interféron γ) :

Ils sont essentiellement produits par les lymphocytes T. Les gènes correspondants sont localisés sur le bras long du chromosome 12. Ils sont induits par les mitogènes ou par des antigènes et agissent surtout comme des régulateurs de la réponse immunitaire (67 et 70).

Grâce au génie génétique, la production massive d'interféron humain a pu être utilisée comme médicament chez l'homme.

B - Propriétés-Modes d'action des interférons

1 – Structures des interférons

Tous les interférons possèdent trois activités communes : ce sont les activités *antivirale*, *antitumorale* et *immunomodulatrice*. Certaines de ces activités sont plus marquées pour un interféron que pour un autre : les interférons α et β présentent essentiellement une action antivirale et antitumorale alors que l'interféron γ est principalement immunomodulateur (67).

Les interférons sont des polypeptides composés de 145 à 166 acides aminés dont le poids moléculaire varie de 17 000 à 25 000 daltons. L'interféron α est une protéine alors que les deux autres sont des glycoprotéines. Les interférons α et β sont acido-stables alors que l'interféron γ est acido-labile.

Les interférons α sont formés de 165 ou 166 acides aminés. La répartition différente de ceux-ci a permis de définir au moins 20 sous types dont trois principaux :

- l'interféron α -2a (ROFERON*^A ; LAROFERON*) : avec une lysine en position 23 et une histidine en 34 ;
- l'interféron α -2b (INTRONA* ; VIRAFERON*) : avec une arginine en position 23 et une histidine en 34 ;
- l'interféron α -2c : avec une arginine en position 23 et en position 34 (69).

Mais la différence de structure de ces différentes molécules n'entraîne pas de divergence notable au niveau de la tolérance et de l'efficacité, comme l'a précisé la commission de transparence lors de leur commercialisation (67).

2 - Protéines induites par les interférons

La synthèse des interférons est normalement réprimée dans la cellule. Agents de défense naturelle de l'organisme contre les infections virales, l'interféron est produit par les cellules en réponse à l'induction virale mais il existe aussi d'autres inducteurs. Il apparaît en quelques heures mais ne protège pas la cellule qui le produit. Il diffuse aux cellules voisines encore non infectées au niveau desquelles il empêche la multiplication virale de manière indirecte en induisant la synthèse de protéines antivirales (68).

La transcription des gènes de l'interféron est régulée par l'interaction spécifique de facteurs cellulaires avec des séquences cibles localisées dans les régions promotrices de ces gènes.

L'action des interférons s'exerce à partir du milieu extracellulaire après fixation à haute affinité sur des récepteurs spécifiques (constante d'affinité : $K_d=10^{-9};10^{-11}M$). Le nombre de récepteurs varie de quelques centaines à quelques milliers d'une cellule à l'autre. Il existe un récepteur commun aux interférons α et β (type I), distinct du récepteur de l'interféron γ (type II).

Pour être fonctionnels, ces récepteurs nécessitent la co-expression de deux chaînes, respectivement $INF\alpha$ -R1 et $INF\alpha$ -R2 pour le récepteur des interférons de type I et des chaînes α et β pour le récepteur des interférons de type II. L'activation des récepteurs par le ligand nécessite l'oligomérisation des composés. Les interférons α et β entraînent l'oligomérisation des chaînes $INF\alpha$ -R1 et $INF\alpha$ -R2. L'interféron γ entraîne la dimérisation de deux monomères de chaîne α et β .

Les récepteurs ainsi activés déclenchent des événements de signalisation utilisant des protéines kinases qui appartiennent à une famille de tyrosine kinases cytoplasmiques appelées Jaks pour « Janus kinases » car, tel Janus, Dieu gardien des portes chez les Romains, elles commandent l'ouverture de la porte cellulaire à l'interféron. L'interaction INF-récepteur déclenche l'association deux à deux de trois de ces Jaks kinases (Tyk2, Jak1 et Jak2) à la partie cytoplasmique des récepteurs. Pour le récepteur de type I, Jak1 interagit avec la chaîne $INF\alpha$ -R2 et s'associe avec Tyk2 qui a plus d'affinité pour la chaîne $INF\alpha$ -R1. Les Jaks kinases, réunies par le récepteur, s'activent mutuellement par phosphorylation en tyrosine. Elles phosphorylent ensuite leurs récepteurs, ainsi que des protéines cytoplasmiques de la famille des *signal transducers and activators of transcription* (Stat).

Après phosphorylation, les protéines Stat se dimérisent ou se multimérisent et migrent dans le noyau cellulaire pour y stimuler l'expression de certains gènes (voir schéma 3 suivant) (71).

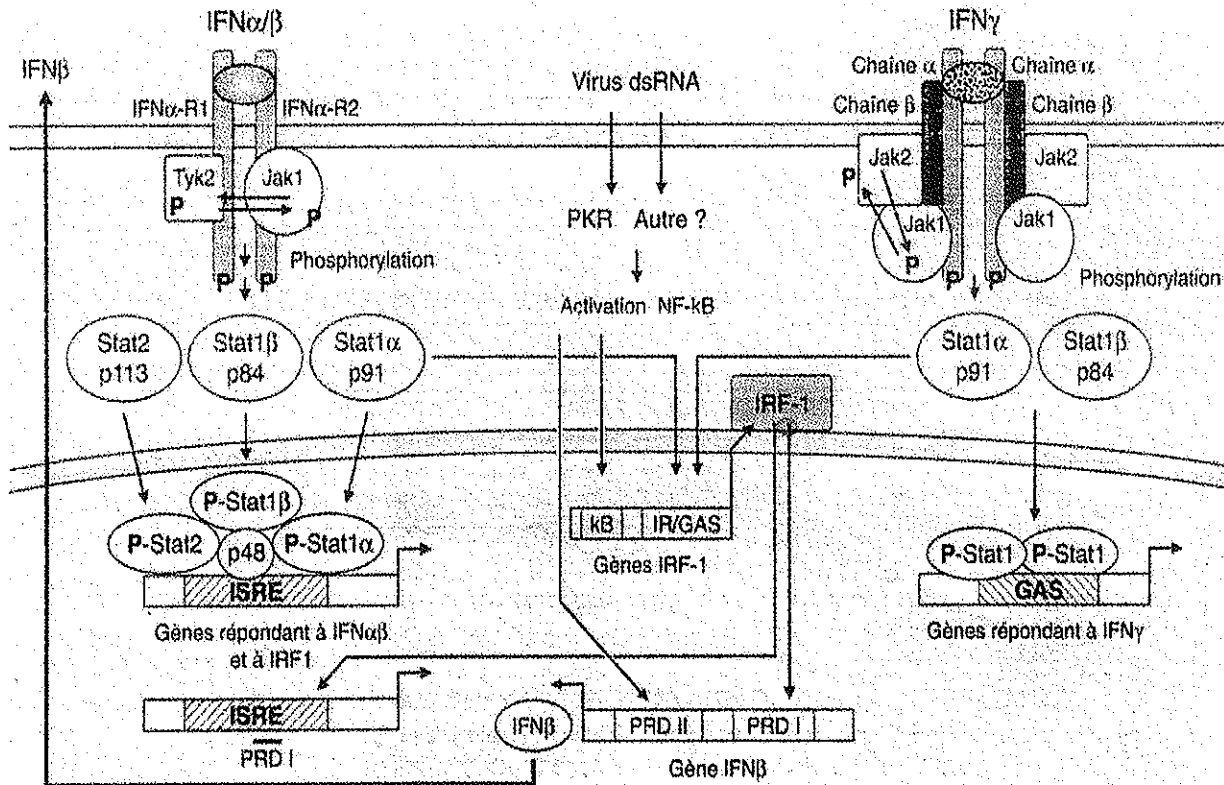


Schéma 3-Voies de signalisation de l'interféron. L'indication P signifie que les protéines ont été modifiées par phosphorylation (71).

L'interféron induit la synthèse d'au moins trente gènes. Certains sont induits uniquement par l'interféron de type I ou par celui de type II, d'autres sont induits par les deux types d'interféron.

• Les protéines Mx :

Le gène des protéines Mx humaines est situé sur le chromosome 21. Ces protéines sont induites par les interférons de type I, mais aussi directement au cours de certaines infections virales. La famille des gènes Mx a été découverte lors d'une étude génétique où il a été observé que des cellules portant l'allèle dominant Mx résistaient à l'infection par le Myxovirus influenza (d'où le nom Mx).

La protéine Mx1 de souris et de rat est nucléaire alors que les autres (Mx2, MxA, MxB) sont cytoplasmiques (71).

Mx A est une protéine de 78 kDa (kilo Daltons), possédant une forte capacité à hydrolyser le guanosine tri-phosphate (GTP). Ce dernier participe à de nombreuses réactions de phosphorylation qui jouent un rôle important dans la physiologie cellulaire (transmission de

signaux intracellulaires par exemple) mais les conséquences exactes de l'activité GTPasique de la Mx A reste encore inconnues.

La réplication de plusieurs espèces de virus est arrêtée *in vivo* et *in vitro* par l'action de la Mx A et, bien que les mécanismes moléculaires de l'activité antivirale de cette protéine soient mal connus, l'activité GTPasique de la Mx A semble indispensable à l'exercice de ses propriétés antivirales (72).

•**La 2'-5' oligo-adenylate synthétase (2-5A synthétase ou OAS) et le système 2'-5' oligo-adenylate : (71)**

L'addition d'ARN bicaténaire aux extraits de cellules prétraitées par interféron déclenche la synthèse d'un inhibiteur : le 2-5A. La série des 2-5A est synthétisée par une enzyme cellulaire, la 2'-5' oligo-adenylate synthétase qui est induite dans les cellules par l'interféron et ne s'active qu'en présence d'ARN bicaténaire.

Le 2-5A active une endoribonucléase cellulaire associée aux polysomes, la RNase L, de poids moléculaire 80kDa, qui dégrade les ARN simple brin cellulaires et viraux par clivage en 3' des séquences UU et UA. Outre sa capacité d'activer la RNase L, le 2-5A est aussi capable d'inhiber des enzymes transcriptase inverse et ADN topoisomérase.

La 2-5A synthétase correspond en fait à une famille d'enzymes de poids moléculaires différents induites par les deux types d'interférons. Elles sont présentes dans la plupart des cellules et tissus de mammifères et leurs niveaux varient en fonction de l'état de croissance ou de différenciation des cellules ainsi qu'au cours d'une infection.

•**L'oxyde nitrite synthétase (NOS): (71)**

L'enzyme NOS est présente sous trois isoformes : deux sont constitutives dans les cellules endothéliales et dans le cerveau ; la troisième est inductible dans les macrophages par le TNF α et le lipopolysaccharide (LPS) et cette induction est considérablement augmentée par l'interféron γ .

La NOS catalyse la transformation de la L-arginine en citrulline en libérant l'oxyde nitrique (NO), gaz à radical libre jouant un rôle important comme médiateur de multiples fonctions biologiques, en particulier la cytotoxicité des macrophages. La production d'oxyde nitrique permet aux macrophages d'inhiber la croissance de cellules tumorales, de bactéries, de champignons ou de virus, tels que le virus herpès simplex I (HSV1) et le virus de la vaccine. Mais une production excessive de NO peut conduire à une destruction cellulaire massive, y compris des cellules saines.

•**Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité : (71)**

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) permet la présentation de différents antigènes à la surface cellulaire après leur dégradation en peptides dans le cytoplasme. L'antigène du CMH de classe I est induit par les interférons α , β et γ . L'interféron γ induit aussi le CMH de classe II.

•**Les protéines associées aux corps nucléaires : (71)**

Il existe au moins trois protéines localisées dans les corps nucléaires : Sp100, PML et NDP52. L'expression de ces trois protéines est induite par l'interféron. L'expression de Sp100 est augmentée en cas d'infection virale et de transformation cellulaire. La protéine PML a une fonction suppressive de tumeurs ; elle est impliquée dans le développement de la leucémie aiguë promyélocytaire.

Les corps nucléaires seraient choisis par certains virus à ADN pour commencer leur réplication dans le noyau des cellules infectées. Les protéines des corps nucléaires sont clairement inductibles par l'interféron mais on ne sait toujours pas dans quelle mesure ceci procure à la cellule un moyen de défense antivirale.

•**La protéine ISG15 ou UCRP : (71)**

Les interférons α et β induisent dans les cellules humaines et bovines un gène codant pour une protéine cytoplasmique de 15 kDa : *l'interferon-stimulated protein 15* (ISG15). Cette protéine est reconnue par des anticorps dirigés contre l'ubiquinine et, pour cette raison, est aussi nommée *ubiquinin cross-reactive protein* (UCRP). L'ubiquinine a pour rôle de préparer les protéines cellulaires à être dégradées en modifiant les protéines au niveau post-traductionnel. L'UCRP aurait aussi la fonction (non partagée avec l'ubiquinine) d'induire la sécrétion d'interféron γ .

•**La protéine-kinase dépendante d'ARN bicaténaire ou PKR : (71)**

Cette protéine est induite par les deux types d'interférons quoique plus faiblement par l'interféron γ que par les autres. Elle a la propriété de se lier à son activateur : l'ARN bicaténaire par liaison de l'ARN avec deux motifs similaires d'environ 20 acides aminés.

L'activation de la PKR ne dépend pas de la séquence de l'ARN bicaténaire mais de sa longueur : 11 paires de bases sont nécessaires pour lier la PKR et 30 paires de bases pour l'activer. L'activation de la PKR dépend aussi de la concentration en ARN, propriété qui la différencie de la 2-5 A synthétase.

La PKR possède diverses propriétés : antitumorale, inducteur d'apoptose et médiateur de la régulation de plusieurs gènes : elle entraîne l'induction de l'interféron lui-même.

De nombreux virus ont, au cours de leur évolution élaboré des mécanismes permettant d'échapper à l'action de la PKR. Ils peuvent synthétiser abondamment soit des ARN bicaténaires qui séquestrent la PKR, soit des protéines virales qui entrent en compétition avec la PKR pour la fixation à l'ARN bicaténaire. Certains peuvent induire la dégradation de la PKR ou sa séquestration par compartimentation. Ils peuvent aussi bloquer son activation (directement ou en activant des inhibiteurs cellulaires).

3 - Les interférons en action

a - Action antivirale

Connue depuis longtemps, l'activité antivirale a d'abord défini les interférons. Comme les médiateurs de type hormonal, ils se fixent sur des récepteurs spécifiques décrits précédemment avec une forte affinité. Ils apparaissent en quelques heures mais ne protègent pas les cellules qui les produisent. Ils se propagent aux cellules voisines encore non infectées et leur procurent un état d'immunité en empêchant la multiplication du virus de manière indirecte. L'activité antivirale ne dépend pas de la nature du virus mais de la cellule.

L'état antiviral d'une cellule résulte d'une série de mécanismes pléiotropiques qui interviennent à plusieurs niveaux de la multiplication du virus : éventuellement pénétration cellulaire mais surtout synthèse d'acides nucléiques, synthèse des protéines de structure, sortie de la cellule (68).

C'est principalement via l'induction de la synthèse des protéines PKR et 2'-5' OAS que l'interféron exerce cette propriété : la PKR, une fois phosphorylée, active un facteur d'initiation de la traduction des ARN messagers, ce qui a pour conséquence d'inhiber la synthèse des protéines virales ; 2'-5' OAS synthétise, à partir de l'ATP, la 2-5 oligoadénylate qui active une endoribonucléase, la RNase L, qui dégrade les ARN simple brin du virus et aussi de la cellule. La protéine Mx A joue également un rôle fondamental dans l'action antivirale de l'interféron mais la façon dont elle y contribue reste encore méconnue (72).

b - Action antitumorale

L'activité antiproliférative repose sur l'inhibition de l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Cette propriété a été démontrée sur des cellules normales et tumorales. L'inhibition de la prolifération cellulaire est en rapport avec l'allongement du cycle cellulaire. *In vitro*, ces effets sont dose-dépendants et persistent tant que dure la présence de l'interféron dans le milieu.

De plus, un effet de *down regulation* a été observé *in vitro*. Il s'agit de la répression de l'expression de certains oncogènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Cet effet est probablement celui responsable de la mise en rémission de patients atteints de leucémie à tricholeucocytes traités par interféron α . Celui-ci agirait sur une production autocrine ou paracrine d'autres cytokines ou de facteurs de prolifération produits au sein des cellules tumorales avec une activité type facteur de croissance (70).

c - Action immunomodulatrice

L'interféron exerce une activité modulatrice qui concerne tant l'immunité humorale que l'immunité à médiation cellulaire.

Sur l'immunité humorale :

L'effet de l'interféron sur la synthèse des anticorps est fonction de la stimulation antigénique : si l'interféron est présent avant l'induction de la stimulation antigénique, il inhibe la synthèse d'anticorps ; en revanche, s'il apparaît après la stimulation antigénique, la production d'anticorps semble stimulée.

L'interféron α semble par ailleurs augmenter la synthèse d'immunoglobulines de type G et diminuer la synthèse des immunoglobulines de type F.

Sur l'immunité à médiation cellulaire :

L'interféron α permet d'obtenir une activation des fonctions macrophagiques et des fonctions des cellules tueuses naturelles (cellules NK ou Natural Killer) : phagocytose, adhésion et cytotoxicité.

De plus, l'interféron α augmente l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité.

L'interféron peut donc stimuler la cytotoxicité des lymphocytes T. Il favorise les phénomènes de coopérations cellulaires en synergie avec d'autres cytokines comme le TNF α . L'interféron

α augmente par ailleurs l'activité cytotoxique et l'immunité à médiation cellulaire dépendante des anticorps mais n'augmente pas la quantité de récepteurs aux immunoglobulines sur les lymphocytes (70).

En bref, l'interféron se fixe sur des récepteurs cellulaires membranaires et provoque une réponse pléiotropique dont procède ses activités antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative comme le résume le schéma 4 suivant :

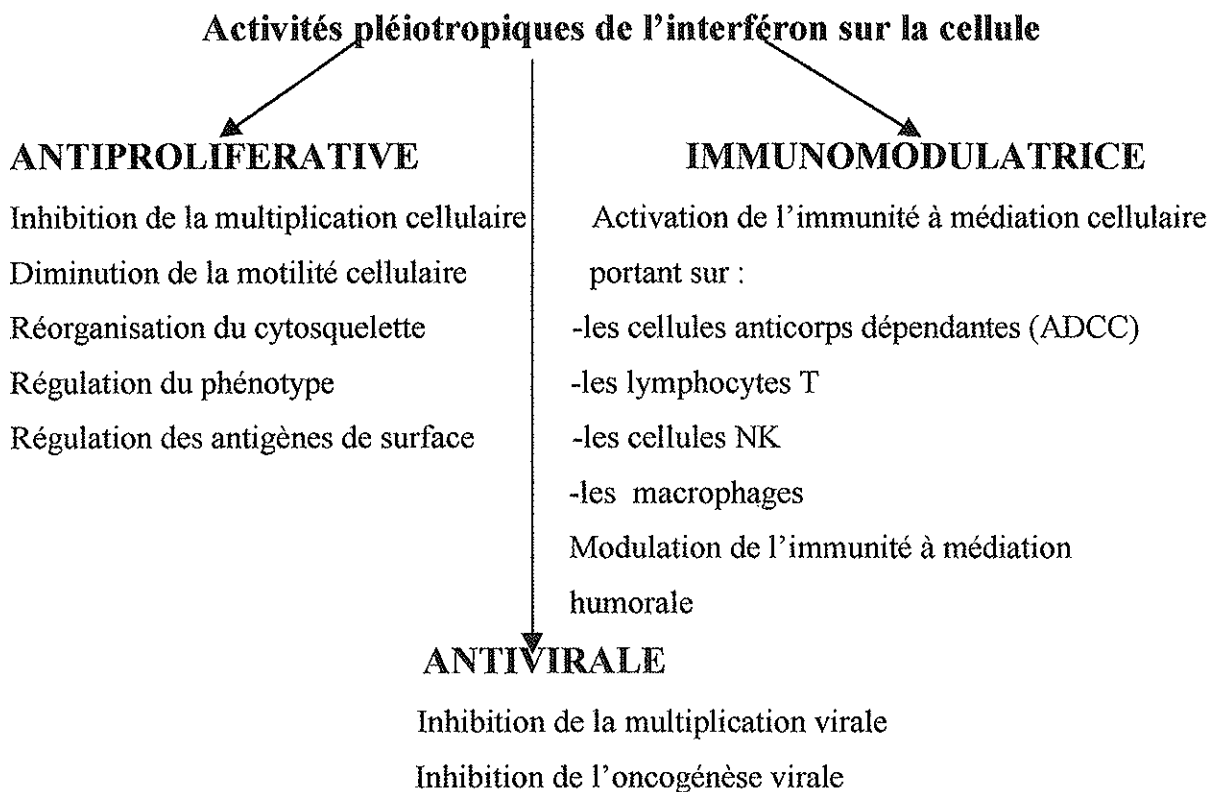


Schéma 4-Les différents impacts de l'interféron sur la cellule (68).

C - Quelques aspects pharmacocinétiques

Les interférons sont administrés par voie parentérale : intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire.

Les concentrations sériques varient beaucoup d'un individu à l'autre. L'augmentation de la concentration sérique est proportionnelle à la dose administrée, ceci pour des doses allant jusqu'à 198 MUI (Millions d'Unités Internationales).

La biodisponibilité après administration sous-cutanée ou intramusculaire est de 80% pour l'interféron α . La demi-vie d'élimination de l'interféron α est en moyenne de 5 heures et l'élimination se fait par le rein, dans la bordure en brosse ou dans les lysosomes des cellules de l'épithélium tubulaire, sous forme d'acides aminés libres. L'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires (73).

A titre d'exemple, les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'interféron α -2b administré par voie sous-cutanée (10 MUI) sont les suivantes :

- Cmax : 146 UI/ml
- Tmax : 8h
- AUC (aire sous la courbe) 0-24h : 2342 UI.h/ml
- Demi-vie d'absorption : 3,9h
- Demi-vie d'élimination : 6,9h
- Vd (volume de distribution) : 0,56 l/kg (69).

D - Les spécialités

Actuellement, les interférons commercialisés sont issus de recombinaisons génétiques.

L'interféron α -2b est commercialisé sous le nom d'INTRONA* et VIRAFERON*, liste I.

L'interféron α -2a est commercialisé sous le nom de ROFERON* et LAROFERON*, liste I.

VIRAFERON* et LAROFERON* sont disponibles en ville depuis janvier 1996 ; les autres interférons sont réservés à l'usage hospitalier. La prescription initiale de VIRAFERON* et LAROFERON* est hospitalière et réservée aux spécialistes ou services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, maladies de l'appareil digestif, médecine interne. Le renouvellement peut se faire par tout médecin (67).

Les interférons α se présentent principalement sous forme de lyophilisats à reprendre par de l'eau pour préparations injectables. Mais il existe aussi des formes en solutions pour l'usage parentéral (intramusculaire : IM/ sous-cutané : SC) prêtes à l'emploi pour un usage ambulatoire. Seules les formes solution sont exemptes d'albumine humaine (utilisation de

stabilisateurs de synthèse) (67, 73). Le tableau 14 suivant montre les différentes présentations actuellement disponibles.

INTRONA* : interféron α -2b	-solution injectable (IV, SC) : 3 et 5 MUI/0,5ml. -solution injectable (IV, SC) : 10 MUI/ml. -solution injectable (IV, SC) : 18, 30 et 60 MUI/1,2ml : cartouche en stylo prérempli. -solution injectable (IV, SC) : 1 MUI/ml.
ROFERON* : interféron α -2a	-solution injectable (IV, SC) : 3, 4,5, 6 et 9 MUI/ml : seringues préremplies ; boîtes de 1 ou de 12 nécessaires. -solution injectable (IV, SC) : 3, 4,5, 6, 9 et 18 MUI/ml : boîte de 1 nécessaire. -solution injectable (IV, SC) : 18MUI/3ml : flacon multidoses, boîtes de 1 nécessaire. -poudre et solvant pour solution injectable à 18 MUI/ml : boîtes de 1 nécessaire.
LAROFERON* : interféron α -2a	-solution injectable (IM, SC) : 3 MUI/ml : boîtes de 1, 6 et 12 nécessaires.
VIRAFERON* : interféron α -2b	-solution injectable (SC) : 18 MUI/1,2 ml : cartouche en stylo prérempli. -solution injectable (SC) : 3 MUI/0,5 ml : boîtes de 1 ou de 2 nécessaires.

Tableau 14-Présentations des interférons α en 2000 (74).

Les spécialités présentées en flacons comme en stylos doivent être conservées au réfrigérateur à une température comprise entre +2 et +8°C. Une tolérance de 7 jours à température ambiante (inférieure à 25°C) existe pour les flacons. Les stylos injecteurs, avant la première

utilisation, peuvent être sortis du réfrigérateur 48 heures. Une fois entamés, ils peuvent de nouveau être placés à une température ambiante (inférieure à 25 °C) 48 heures (69).

E - Les résultats de la monothérapie

Dans l'hépatite C chronique, les mécanismes d'action de l'interféron sont encore mal définis. L'effet antiviral est très net avec une diminution de la virémie dès les premières semaines de traitement, associée à une diminution parallèle des transaminases. L'effet immunomodulateur semble jouer un rôle moindre que dans l'hépatite chronique B.

On distingue schématiquement trois types de réponses au traitement par interféron α , définis par l'évolution de l'activité sérique des transaminases :

-la réponse prolongée est définie par la normalisation de l'activité sérique des transaminases ;

-la réponse avec rechute est définie par la normalisation de l'activité des aminotransférases pendant le traitement, suivie d'une ré-ascension après l'arrêt du traitement ;

-l'absence de réponse est définie par l'absence de normalisation de l'activité des transaminases pendant le traitement.

La réponse virologique est définie par la négativation de l'ARN viral dans le sérum et est habituellement corrélée à la réponse biochimique. L'absence de réponse est habituellement liée à la persistance d'une répllication virale (75).

Les premières études contrôlées ont démontré l'efficacité du traitement par interféron par rapport aux groupes non traités ou recevant un placebo. La réponse au traitement dépend en partie de la dose et de la durée de celui-ci. Dans les premières études, la durée de traitement était de 6 mois et les doses de 1, 2 et 3 MUI trois fois par semaine. Globalement, il apparaît que la dose de 3 MUI 3 fois par semaine pendant 6 mois soit la plus efficace. Une dose supérieure ne semble pas augmenter le taux de réponse à la fin du traitement. Une modification de la durée est plus intéressante : une étude a montré qu'un traitement de 12 mois entraînait une réponse prolongée supérieure au traitement de 6 mois, mais la différence n'était significative que chez les malades qui n'étaient pas atteints de cirrhose (41% versus 14%) (76). La prolongation de 6 à 12 mois ne modifie pas le taux de réponse pendant le traitement mais diminue le risque de rechute chez les malades répondeurs.

Les résultats de ces études convergent donc toutes vers un traitement de 3 MUI 3 fois par semaine pendant 6 mois comme traitement de référence (22).

En moyenne, 15% des malades sont considérés comme ayant une réponse partielle et 35% comme non répondeurs. Chez les malades qui gardent, malgré le traitement, une activité sérique des transaminases anormalement élevée, l'ARN viral persiste habituellement dans le sérum. En moyenne, 50% des malades répondent à l'interféron α par une normalisation des transaminases à la fin du traitement. Environ la moitié de ces malades rechutent sous la forme d'une ré-ascension des transaminases, généralement dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. La présence d'ARN viral dans le sérum à l'arrêt du traitement est prédictive de cette rechute dans la majorité des cas. Une normalisation prolongée des transaminases au cours des 6 mois suivant l'arrêt du traitement est donc observée dans 25% des malades traités mais des rechutes tardives peuvent survenir.

Les malades qui gardent une activité sérique des transaminases normales plus de 6 mois après l'arrêt du traitement sont considérés comme ayant une réponse soutenue à long terme. La plupart ont une recherche d'ARN viral négative dans le sérum, mais certains peuvent garder un ARN détectable. Globalement, on peut estimer aujourd'hui qu'une réponse virologique soutenue à long terme est obtenue dans moins de 15% des cas (3).

F - Facteurs prédictifs de réponse

-Avant traitement : (22)

En analyse multivariée, les paramètres associés à la réponse au traitement sont le plus souvent l'âge, l'activité de la gamma GT, l'existence ou non d'une cirrhose, le niveau de virémie et le génotype du VHC. Ainsi, les malades ayant le plus de chances de répondre sont ceux ayant un âge jeune, une activité sérique de la gamma GT basse, une hépatite chronique non parvenue au stade de cirrhose, un faible niveau de virémie et une infection par un génotype non 1b.

D'autres paramètres comme le poids, la ferritinémie et la concentration intra-hépatique en fer pourraient également être associés à la réponse.

-Pendant et après traitement : (22)

La normalisation précoce de l'activité sérique des transaminases pendant le traitement ainsi que la diminution du titre des anticorps anti-VHC sous traitement seraient des facteurs prédictifs d'une réponse à long terme.

La normalisation sous traitement des marqueurs sériques de fibrose tels que le peptide N-terminal du procollagène de type III ou l'acide hyaluronique pourrait aussi être significative de ce résultat.

Si l'absence d'ARN viral dans le sérum en fin de traitement n'est pas un signe de la réponse prolongée, l'absence d'ARN viral dans le foie en fin de traitement est prédictive de cette réponse prolongée.

G - Tolérance du traitement par interféron

L'apparition des effets secondaires résulte notamment de l'injection par voie parentérale de doses pharmacologiques induisant des effets systémiques alors que la plupart des cytokines naturelles exercent leur effet localement au niveau de leur site de production (7).

Ils sont *dose-dépendants* et liés au rythme d'administration. Ils sont réduits en cas d'administration régulière et, à l'inverse, peuvent être majorés en cas d'irrégularité d'administration.

Ils sont *temporaires* et plus fréquents en début de traitement et sont surtout dominés par le syndrome pseudo-grippal. Ils s'atténuent souvent au fil du traitement.

Ils sont *réversibles* après diminution ou espacement des doses. Les effets indésirables sont assez peu fréquents à la dose de 3 MUI par injection trois fois par semaine. A cette posologie, ils sont responsables d'un arrêt du traitement dans moins de 10% des cas (70).

Les effets peuvent être classés selon leur délai d'apparition : il existe ainsi des effets indésirables précoces et des effets indésirables tardifs (73).

1 - Effets indésirables précoces

a - Syndrome pseudogrippal

Il est caractérisé par de la fièvre, des frissons, des céphalées, de l'asthénie et de l'arthralgie. Il est présent dans 90% des cas en début de traitement et s'atténue en général dans les premiers mois de traitement (phénomène de tachyphylaxie). Il peut s'accompagner de troubles digestifs souvent mineurs comme une anorexie, avec habituellement une perte de 3 à 4 kg.

Il débute 2 à 4 heures après la première injection et persiste 4 à 8 heures.

Il peut être prévenu ou diminué par l'administration de paracétamol 30 minutes avant l'injection.

Il s'explique notamment par le rôle protecteur des interférons, inducteurs de la libération des médiateurs de l'inflammation par le macrophage activé (72, 77).

b - Troubles gastro-intestinaux

On note des nausées, une anorexie, une altération du goût, une perte de poids, de la diarrhée (72).

c - Troubles hématologiques

Les complications de type hématologique sont fréquentes mais ne posent pas de problèmes majeurs chez les patients cirrhotiques. Plus de la moitié des sujets vont avoir une diminution principalement des chiffres de leucocytes ou de plaquettes. Ainsi, on a constaté environ 20% de neutropénies inférieures à 1 g/l et 10% de thrombopénies inférieures à 50 g/l.

Les recommandations suggèrent une réduction de moitié de la dose quand les neutrophiles sont inférieurs à 1000/ml ou un arrêt quand ils sont inférieurs à 700/ml et pour la thrombopénie inférieure à 70 000/ml ou à 50 000/ml respectivement (72 et 77).

d - Troubles du système nerveux central

Les manifestations neuropsychiatriques sont les plus limitantes et sans doute les plus à risque. Elles sont fréquentes (environ 30%) avec des modifications du sommeil (difficultés d'endormissement ou réveil précoce), une irritabilité, peu gênante pour le patient mais très gênante pour l'entourage qui en aura été averti, ainsi que d'autres signes d'accompagnement tels que la baisse de la libido dont les patients parlent peu en consultation mais qui affecte souvent leur qualité de vie sous traitement. Ces symptômes ne sont pas à négliger : ils peuvent en effet être associés à des idées suicidaires voire à la survenue d'une tentative de suicide.

Les manifestations neuropsychiatriques peuvent justifier, après discussion avec le patient et son entourage, éventuellement la mise en route de traitements, antidépresseurs ou sédatifs, et surtout d'une suspension du traitement en fonction de l'efficacité thérapeutique et surtout des lésions histologiques qui ont conduit à l'indication thérapeutique (72, 77).

e - Troubles cardiaques

Les manifestations cardiovasculaires sont très rares mais éventuellement sévères : elles vont de troubles du rythme à des accidents coronariens pour lesquels il n'y a pas de certitude sur le

lien direct avec le traitement antiviral. On a ainsi noté des hypo ou hypertensions artérielles, des insuffisances cardiaques et infarctus du myocarde (72, 77).

Ces effets sont dose-dépendants et surviennent volontiers au cours du syndrome pseudo-grippal initial et plus fréquemment chez les malades âgés (78).

2 - Effets indésirables tardifs

a - Troubles cutanéomuqueux

On observe principalement des acutisations de psoriasis ou l'apparition d'un lichen érosif, souvent buccal, facilement traité par des corticoïdes locaux ainsi que des alopecies modérées et réversibles, des prurits, des rashes, des érythèmes, des urticaires, des sécheresses de la peau et des muqueuses.

Concernant le psoriasis, il s'agit le plus souvent d'une aggravation d'un psoriasis préexistant mais aussi parfois d'induction d'un psoriasis. Dans ces rares cas décrits, il a été précisé l'apparition de lésions au niveau du point d'injection de l'interféron α . L'amélioration est constante à l'arrêt du traitement, spontanément ou après traitement local ou par puvathérapie (72, 77, 78).

b - Manifestations auto-immunes

L'activité immunomodulatrice de l'interféron α peut soit aggraver une maladie auto-immune préexistante, soit démasquer une maladie auto-immune silencieuse, soit en induire une *de novo*. Il s'agit principalement de troubles thyroïdiens, hypo ou hyper-thyroïdies, mais aussi de lupus, de thrombopénies, d'anémies (72).

Ces manifestations semblent plus fréquentes lors de traitements d'hépatites C que lors des autres indications des interférons. Le rôle favorisant du VHC dans ce type de pathologies serait fortement suspecté. En effet, à côté de la pathologie liée au tropisme hépatocytaire du virus, des pathologies extrahépatiques de mécanisme auto-immun ont été associées aux infections par le VHC telles que des cryoglobulinémies mixtes, des thyroïdites auto-immunes (3). Sont également à considérer la survenue de phénomènes inflammatoires rhumatologiques (parfois d'origine immunologique avec la présence d'anticorps antinucléaires, positivité du facteur rhumatoïde), de phénomènes de Raynaud (régressifs à l'arrêt du traitement), de

vascularites, de cryoglobulinémies, d'exacerbations de sarcoïdoses, de myasthénies, de toxidermies bulleuses... le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement (78).

Avant d'instaurer un traitement par interféron, il convient donc de rechercher un éventuel désordre thyroïdien d'origine auto-immune ou non avec présence d'auto-anticorps, en particulier antipéroxydases. Des troubles thyroïdiens préexistants et non contrôlés par un traitement constituent une contre-indication à l'utilisation de l'interféron (72).

c - Manifestations hépatiques

Ils sont objectivés par une augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la lacticodehydrogénase et de la bilirubine (23).

Un traitement par interféron peut donc aggraver une hépatite auto-immune sous-jacente, dont le diagnostic différentiel est parfois difficile avec une infection virale C. Ainsi, lorsque le diagnostic d'hépatite virale n'est pas certain, ou lorsque les marqueurs virologiques auto-immuns sont conjointement présents, il peut être justifié de commencer par une corticothérapie (78).

d - Manifestations rénales

Une protéinurie modérée, rarement associée à une leucocyturie, une hématurie ou une élévation de la créatininémie sont les principales anomalies observées au cours de traitements par interféron α (78).

e - Interféron et grossesse

L'interféron présenterait un risque tératogène nécessitant une contraception non seulement chez le sujet traité mais aussi chez leur partenaire en cours de traitement et pour les 6 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci (77).

H - Contre-indications au traitement

Ce sont : -les antécédents d'allergie aux interférons (ou à tout autre excipient de la préparation comme l'albumine humaine) ;

-l'insuffisance hépatique ;

-les antécédents d'épilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central ;

-la grossesse et l'allaitement ;

-les affections cardiaques préexistantes ;

-l'insuffisance rénale ou médullaire ;

-l'hépatite chronique accompagnée de cirrhose décompensée ;

-l'hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs à l'exception d'une corticothérapie de courte durée ;

- les troubles thyroïdiens non contrôlés par un traitement (72).

II - L'association interféron-ribavirine

Devant les résultats peu efficaces de l'interféron α en monothérapie (50% seulement des patients traités répondent au traitement et parmi eux la moitié rechutent), les chercheurs ont tenté d'optimiser ces chiffres. De nombreuses associations à l'interféron α ont été proposées sur la base d'arguments théoriques mais peu ont fait l'objet d'une évaluation clinique rigoureuse.

Il s'agit tout d'abord d'associations à des traitements non antiviraux : acide ursodésoxycholique (URSOLVAN* ou autres), corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques, filgrastime (NEUPOGEN*), lénograstime (GRANOCYTE*) ou molgramostime (LEUCOMAX*). Une synthèse des publications récentes a conclu en 1997 qu'aucune de ces associations n'a été validée par des essais comparatifs (75).

Selon une métaanalyse portant sur 186 malades, l'association interféron-ribavirine, molécule antivirale, améliore considérablement les résultats apportés par l'interféron en monothérapie. A l'heure actuelle, la bithérapie interféron-ribavirine est le traitement de choix de l'hépatite C chronique de sorte que la monothérapie par interféron n'est plus destinée qu'aux patients pour lesquels la ribavirine est contre-indiquée (75).

A - La ribavirine : généralités

Cet analogue nucléosidique de la guanosine (1-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) est un agent antiviral à large spectre. En culture cellulaire, ce composé est capable d'inhiber certains virus à ADN comme les virus herpes simplex et de nombreux virus à ARN comme par exemple les virus influenza A et B, le virus respiratoire syncytial, le virus parainfluenza (79).

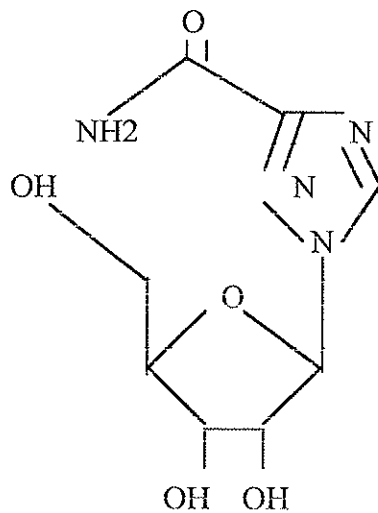


Schéma 5- Formule développée de la ribavirine (69).

Son action antivirale s'exerce après phosphorylation intracellulaire *in vitro* et *in vivo*. Il n'existe pas de modèle animal approprié ou de système de culture pour le virus de l'hépatite C permettant de déterminer la sensibilité du VHC à la ribavirine. Cependant, le virus C étant de la famille des *Flavivirus* et la ribavirine étant active seule et en synergie avec l'interféron sur un modèle animal d'infection par *Flavivirus*, son activité a été testée dans l'hépatite C chronique (79).

B - Mécanismes d'action de la ribavirine

Ceux-ci sont encore imparfaitement connus. Trois hypothèses ont été proposées :

-la ribavirine, en diminuant le pool intracellulaire de guanosine triphosphate, aurait une action suppressive sur la synthèse d'acides nucléiques viraux ;

-la ribavirine entraîne une synthèse d'ARN ayant une structure anormale de l'extrémité 5' du génome viral et il s'ensuit une insuffisance de transcription virale ;

-la ribavirine pourrait avoir un effet suppressif direct sur l'activité polymérase virale (79, 80). Sur le VHC, cet effet antiviral n'a pas été mis en évidence puisque la virémie reste inchangée sous ribavirine seule dans la plupart des études cliniques (81, 82). Il semble cependant que chez les transplantés rénaux infectés de façon chronique par le virus de l'hépatite C, la ribavirine puisse exercer un effet antiviral sur le VHC puisque le traitement est capable d'inhiber la réplication chez la moitié des patients (69).

Une équipe française a analysé les effets de la ribavirine sur le foie en utilisant des cultures primaires d'hépatocytes humains ou de rats. Les résultats montrent qu'à des concentrations proches de celles retrouvées dans le plasma de patients traités, la ribavirine inhibe l'incorporation de la thymidine dans l'ADN des hépatocytes humains stimulés ou non par des facteurs de croissance spécifiques (HGF : Hepatocyte Growth Factor). Cette inhibition de la synthèse de l'ADN se traduit par un retard dans l'apparition de la mitose cellulaire. Ainsi, la ribavirine exerce un effet antiprolifératif direct sur les hépatocytes *in vitro*. De plus, elle est capable d'inhiber complètement l'action de puissants facteurs mitogènes hépatiques (69).

La molécule semble également posséder des propriétés immunosuppressives comme la diminution des effets cytotoxiques des cellules immunitaires par réduction de leur prolifération et/ou inhibition de certaines cytokines pro-inflammatoires. Ces effets expliqueraient la réduction des ALAT et l'amélioration histologique observée lors de traitements en monothérapie au long cours. Ces propriétés immunosuppressives et antiprolifératives sur les hépatocytes demandent aujourd'hui à être prouvées chez l'homme (69).

La ribavirine, commercialisée sous le nom de REBETOL*, existe sous forme de gélules dosées à 200 mg, en boîtes de 84, 140 et 168 unités.

La posologie moyenne, qui doit être adaptée en fonction des effets indésirables biologiques diffère selon le poids du patient :

◆*Patient de moins de 75 kg :*

2 gélules le matin, 3 gélules le soir, soit 400 mg le matin et 600 mg le soir.

◆*Patient de plus de 75 kg :*

3 gélules le matin, 3 gélules le soir, soit 600 mg matin et soir.

REBETOL* est désormais disponible en ville. La prescription initiale est hospitalière, par les mêmes spécialistes que l'interféron. Le renouvellement peut se faire par tout médecin (83).

C - Effets secondaires de la ribavirine

L'effet secondaire principal est l'*anémie*, liée à une hémolyse. Elle est fréquente (environ 1/3 des patients) avec en moyenne une perte de 2,5 g/dl d'hémoglobine pendant le traitement. Elle justifie une surveillance régulière de la NFS (Numération Formule Sanguine) tous les 15 jours dans les deux premiers mois de traitement puis tous les mois. Elle est à l'origine d'un arrêt de traitement dans 10% des cas environ.

Le deuxième effet secondaire gênant mais n'entraînant pas d'arrêt de traitement est le *prurit*, dont la pathogénie est incertaine.

Le troisième effet secondaire est la *toux*, une gêne laryngée ou une dyspnée comme on peut l'observer avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elles sont habituellement assez bien contrôlées par les bronchofluidifiants.

L'*hyperuricémie* est fréquente et rarement symptomatique. Une hyperuricémie préexistante ou un antécédent goutteux pourra justifier un traitement hypouricémiant sous ribavirine.

Enfin et surtout, il y a un risque *tératogène* qui justifie une contraception chez les patientes traitées et leur(s) partenaire(s) : pendant le traitement et 4 mois après son arrêt ; et chez les patients traités et leur(s) partenaire(s) : pendant le traitement et 7 mois après son arrêt (77).

D - Contre-indications à l'utilisation de la ribavirine

Les contre-indications absolues sont les suivantes :

- insuffisance rénale terminale ;
- anémie, hémoglobinopathie ;
- cardiopathie sévère ;
- grossesse, absence de contraception.

Les contre-indications relatives sont les suivantes :

- hypertension artérielle ;
- âge élevé (77).

E - Mécanismes d'action de la bithérapie

La tendance observée d'une efficacité supérieure de l'association interféron-ribavirine à celle de l'interféron seul indique une synergie entre les deux molécules qui reste encore inexplicée.

Les travaux d'une équipe espagnole mettent en évidence un effet synergique des deux molécules sur des cultures de mononucléaires obtenus à partir d'échantillons sanguins de 15 patients atteints d'hépatite chronique C. A des concentrations proches de celles obtenues en clinique, l'association ribavirine-interféron α exerce des effets immunomodulateurs tels que l'augmentation de la sécrétion d'interféron γ et de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 par les mononucléaires. De plus, l'association exerce des effets antiviraux sur le VHC, comme la disparition de l'ARN du VHC dans les mononucléaires de 27% des patients, qui pourrait s'expliquer par une synergie des 2 molécules aboutissant à l'augmentation de l'induction par l'interféron d'un médiateur antiviral cellulaire, la 2'-5'oligoadénylate synthétase, dont le rôle est de provoquer la dégradation des ARN monocaténares comme il l'a été décrit plus haut (84).

Ainsi, en attendant le développement de modèles expérimentaux de l'étude de l'infection virale C, plusieurs hypothèses peuvent être formulées selon les résultats cliniques et expérimentaux observés. La première est l'effet *immunomodulateur* de la ribavirine, compatible avec l'observation de la diminution des transaminases chez les patients en monothérapie. La seconde hypothèse est celle d'un effet *antiviral* subtil qui ne s'observerait en monothérapie que dans les situations comme la transplantation rénale ou lors des bithérapies avec l'interféron α . Enfin, d'autres hypothèses peuvent être émises également, comme l'effet indirect de la ribavirine sur la réplication virale par l'intermédiaire de son action sur le cycle cellulaire, ou l'interaction avec d'autres protéines cellulaires ou virales (69).

F - Qui traiter en première intention ?

L'algorithme suivant montre l'arbre décisionnel actuel de traitement d'une hépatite C chronique en première intention. Trois facteurs sont essentiels pour la décision : la sévérité de la fibrose hépatique selon le score METAVIR (voir plus haut) ; le risque de contaminer d'autres patients (chirurgien ou toxicomane partageur de seringues) et la présence de manifestations extra-hépatiques gênantes.

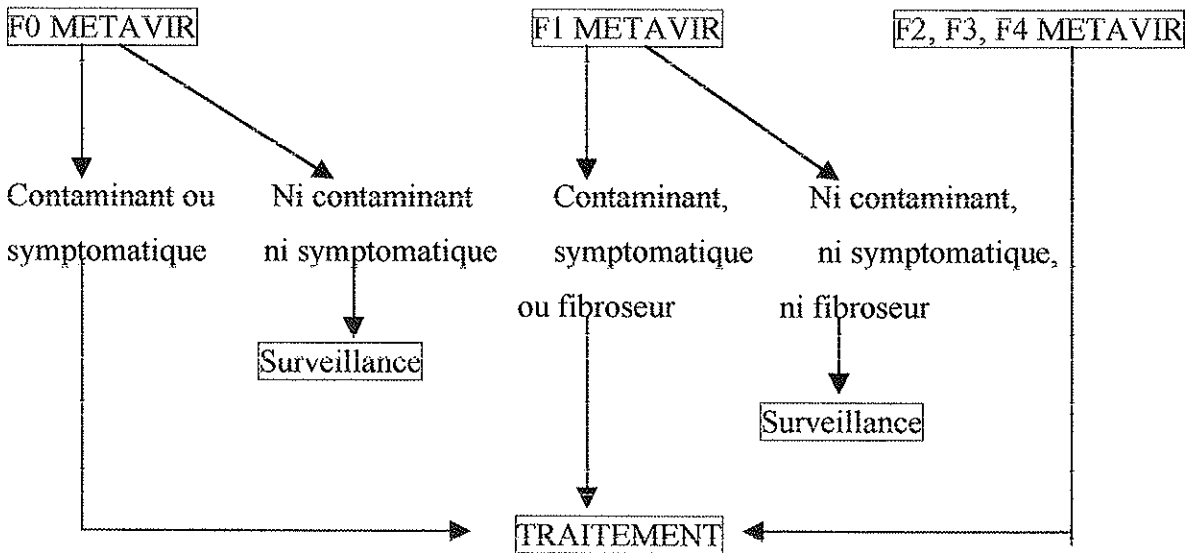


Schéma 6-Arbre décisionnel actuel du traitement d'une hépatite C chronique (85).

En résumé, il existe habituellement une indication de traitement à partir du stade de *fibrose septale* (stade METAVIR F2-F3) et pour les patients avec une *fibrose portale* (F1) associée à une activité élevée (A2 ou A3). La *cirrhose non décompensée* est également une indication du traitement. Il peut exister une indication de traitement en cas de *manifestations extra-hépatiques* cliniquement gênantes attribuables au VHC : par exemple vascularite ou cryoglobulinémie. Enfin, il s'avère parfois utile de traiter en cas de *risque de transmission* du VHC, par exemple chirurgien, prostituée, toxicomanes intraveineux utilisant les mêmes seringues (85).

En première intention chez un patient jamais traité, l'interféron en monothérapie n'a plus d'indication en dehors des patients ayant une contre-indication à la ribavirine. Même dans les groupes les plus faciles à traiter (génotypes 2 ou 3, charge virale basse, femme de moins de 40

ans et sans fibrose extensive), l'association permet une augmentation de la réponse de 60 à 80% (85).

G – Résultats de la bithérapie

Une étude multicentrique (86), randomisée versus placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance de 2 durées de traitement combiné interféron α -2b/ribavirine pendant 24 ou 48 semaines par rapport à la monothérapie par interféron α -2b chez des patients naïfs avec hépatite C chronique. Les résultats sont présentés sur le tableau suivant :

Réponse prolongée 24 semaines après traitement	INF α -2b/ ribavirine 48 semaines	INF α -2b/ribavirine 24 semaines	INF α -2b/placebo 48 semaines
Disparition de l'ARN du VHC	43%	35%	19%
Amélioration histologique (score de Knodell)	63%	52%	39%
Normalisation des aminotransférases	50%	39%	24%

Tableau 15-Résultats d'efficacité en fin de suivi selon le type de schéma thérapeutique (69).

Cette étude, confirmée par de nombreuses autres, démontre l'efficacité virologique, biologique et histologique du traitement combiné interféron α -ribavirine (69).

L'association interféron-ribavirine permet d'obtenir la disparition prolongée du virus C chez près d'un patient sur deux, qu'il soit naïf (43%) ou rechuteur (49%).

La bithérapie entraîne un taux de réponse important chez les patients contaminés par les génotypes 2 et 3 mais le bénéfice relatif est particulièrement significatif dans le sous-groupe le plus difficile à traiter avec génotype 1.

Cette même étude a fait ressortir l'existence de 5 facteurs indépendants prédictifs de réponse prolongée :

- le génotype 2 ou 3 ;
- une charge virale basse avant traitement ;
- l'âge jeune ;
- l'absence de fibrose septale ou portale ;
- le sexe féminin.

Facteurs prédictifs de réponse prolongée	INF α -2b+ribavirine 48 semaines	INF α -2b+ribavirine 24 semaines	INFalpha-2b +placebo 48 semaines
Génotype 2, 3	64% (62/97)	64% (64/100)	33% (33/99)
Charge virale faible	47% (54/115)	44% (48/408)	31% (29/95)
Age<40 ans	49% (80/164)	41% (66/161)	28% (38/138)
Sexe féminin	46% (96/209)	38% (78/204)	21% (45/215)
	45% (45/99)	43% (38/39)	24% (25/104)
5 critères favorables	80% (8/10)	55% (6/11)	33% (3/9)
5 critères défavorables	20% (2/10)	8% (1/11)	0% (0/11)

Tableau 16-Réponse virologique prolongée en fonction des différents facteurs prédictifs (69).

Chez les patients avec génotype 1, 4 ou 5 et charge virale élevée, il y avait dans cette étude un net bénéfice avec un traitement de 48 semaines (28 % de réponse prolongée contre 8 % avec 24 semaines de traitement). Quand les patients présentaient moins de 3 facteurs de bonne réponse prolongée, il existait un avantage net en faveur du traitement de 48 semaines par l'association interféron α -2b-ribavirine (30% contre 14%) (69).

H – Modalités de traitement

Elles peuvent se résumer par le tableau suivant :

Patient naïf	<p>Bithérapie d'emblée en l'absence de contre-indication :</p> <p>-6 mois si génotype 2 ou 3 ;</p> <p>-6 mois si génotype 1 et charge virale faible (< 2 millions de copies/ml) ;</p> <p>-12 mois si charge virale élevée (> 2 millions de copies/ml).</p> <p>Si ribavirine contre-indiquée : 12 mois d'interféron, à arrêter 3 mois après disparition de l'ARN du VHC.</p>
Répondeur rechuteur à la monothérapie	<p>Bithérapie pendant 6 mois ou monothérapie par fortes doses d'interféron pendant 12 mois.</p> <p>Si ARN toujours détectable après trois mois de traitement, arrêter.</p>
Transplantation hépatique	<p>Indications : cirrhose compliquée, d'espérance de vie sans greffe < 2 ans ; carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, si moins de 3 nodules de 3 cm et en l'absence de métastases extra-hépatiques.</p>

Tableau 17-Modalités de traitement de l'hépatite C chronique (87).

Il est aussi à noter que les patients ayant une virémie non détectable au 6^{ème} mois et moins de 4 facteurs favorables de réponse doivent être traités 6 mois de plus, soit au total 12 mois de traitement.

Chez les patients co-infectés par le VIH, il est établi que le VIH aggrave l'histoire naturelle de l'infection par le VHC, avec un pourcentage plus élevé de cirrhose ayant un délai d'apparition plus court et une augmentation de la vitesse de progression de la fibrose par rapport aux patients mono-infectés par le VHC. La tolérance des associations des traitements anti-VIH et anti-VHC est mal connue. L'indication d'une bithérapie interféron-ribavirine doit tenir compte du statut immunitaire du patient (nombre de lymphocytes CD4). Si ce nombre s'avère insuffisant, il est nécessaire d'attendre la restauration immunitaire pour commencer ce type de traitement. Il est aussi préférable d'attendre au moins 6 mois et la réponse au traitement VIH pour décider du début du traitement anti-VHC (85).

Il n'existe pas actuellement d'indication réglementaire de l'interféron α dans le traitement de l'hépatite aiguë C. La dernière conférence de consensus signale que la majorité des experts est favorable au traitement et que la date de début et la durée de celui-ci ne sont pas clairement établies. Il est également signalé que les patients doivent être avertis de la probabilité spontanée de guérison et de passage à la chronicité. Les recommandations sont au nombre de deux :

-Recommandation « conservatrice » : traiter par 3 millions d'UI 3 fois par semaine pendant 3 mois puis faire une PCR : si elle est positive (60%des cas), traiter par bithérapie pendant 6 mois.

-Recommandation « moderne » : traiter par bithérapie pendant 6 mois (85).

III-Nouvelles possibilités thérapeutiques

A-L'interféron pégylé

La demie-vie d'élimination de l'interféron est courte (6 heures environ) ; c'est pourquoi il est nécessaire de l'administrer 3 fois par semaine. Dans l'intervalle des injections sous-cutanées, l'interféron α disparaît du sang, l'activité antivirale cesse, le virus peut se répliquer lorsque la concentration d'interféron devient inférieure à une valeur critique avant l'injection suivante et des formes résistantes peuvent émerger. En outre, les cycles répétés « maxima-minima » de concentrations sanguines d'interféron α entraînent des effets secondaires répétés qui nuisent à la bonne observance du traitement (88).

L'interféron pégylé (Peginterféron) est une molécule résultant de la conjugaison chimique, la pégylation, de l'interféron qui est ainsi conjugué, à un polyéthylène glycol (PEG), structure de haut poids moléculaire (12 000 daltons). La partie active est uniquement l'interféron ; le PEG est inactif.

La pégylation des protéines est un processus connu depuis de nombreuses années qui permet d'« alourdir » les protéines et de retarder ainsi leur élimination de l'organisme. Pour le Peginterféron α -2b, on observe ainsi un ralentissement de l'élimination au niveau rénal avec

une demie-vie d'élimination d'environ 40 heures (89). Les chaînes de polyéthylène glycol fixées à l'interféron forment une barrière protectrice en le protégeant de l'action des enzymes, en maintenant son intégrité structurale et thérapeutique et en réduisant son immunogénicité (88).

Les conséquences sont les suivantes :

- présence augmentée de la protéine « conjuguée » dans la circulation,
- augmentation des contacts interféron-cellule cible,
- augmentation de l'activité antivirale et donc de l'efficacité.

Le poids du PEG choisi est un poids moyen, permettant d'obtenir un meilleur rapport efficacité-tolérance et de limiter tout risque majeur d'accumulation et d'augmentation des effets secondaires.

Cette molécule a été commercialisée sous les noms de VIRAFERONPEG* (laboratoire Schering-Plough) et PEGASYS* (laboratoire Roche). Il est administré une seule fois par semaine par voie sous-cutanée à une dose de 0,5 ou 1 µg/kg (VIRAFERONPEG*) pendant au moins 6 mois. Chez les patients présentant une perte de l'ARN du VHC à 6 mois, le traitement est poursuivi 6 mois supplémentaires soit 12 mois de traitement au total.

L'AMM stipule qu'il doit être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine, chez les patients adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée possédant des marqueurs sériques de réplication du virus C (transaminases élevées en absence de décompensation hépatique) et qui ont un ARN du VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (89).

Les résultats d'une étude pilote américaine de phase II (88) menée chez 155 patients atteints d'hépatite C chronique montrent que le Peginterféron α -2a (PEGASYS*) administré à la posologie de 180 µg/kg une fois par semaine rend la charge virale indétectable chez 76% des patients au terme de 12 semaines de traitement. Avec l'interféron standard (3 MUI 3 fois par semaine), les taux de réponse virologique sont de 17% à la douzième semaine.

Sur le plan tolérance, le Peginterféron et l'interféron sont comparables ; toutefois, le Peginterféron étant administré une fois par semaine, ses effets indésirables retentissent moins sur la qualité de vie des patients (88).

A l'heure actuelle, seul l'interféron α -2b (VIRAFERONPEG*) possède l'AMM en monothérapie. L'interféron α -2a (PEGASYS*) en est encore au stade des essais cliniques.

Les premiers résultats de l'association Peginterféron-ribavirine dans le traitement des patients atteints d'une hépatite C chronique ont été publiés récemment. Cette étude prospective, multicentrique a accueilli 1500 patients à travers le monde. Les patients ont reçu :

- soit une bithérapie classique associant de l'interféron α -2b à 3 MUI 3 fois par semaine et de la ribavirine à 1000-1200 mg par jour pendant 48 semaines,
- soit du Peginterféron α -2b à 1,5 μ g/kg une fois par semaine et de la ribavirine à 800 mg par jour pendant 48 semaines,
- soit du Peginterféron α -2b à 1,5 μ g/kg pendant 4 semaines puis 0,5 μ g/kg pendant 44 semaines avec de la ribavirine à 1000-1200 mg par jour pendant 48 semaines. Les résultats sont présentés sur le graphique suivant :

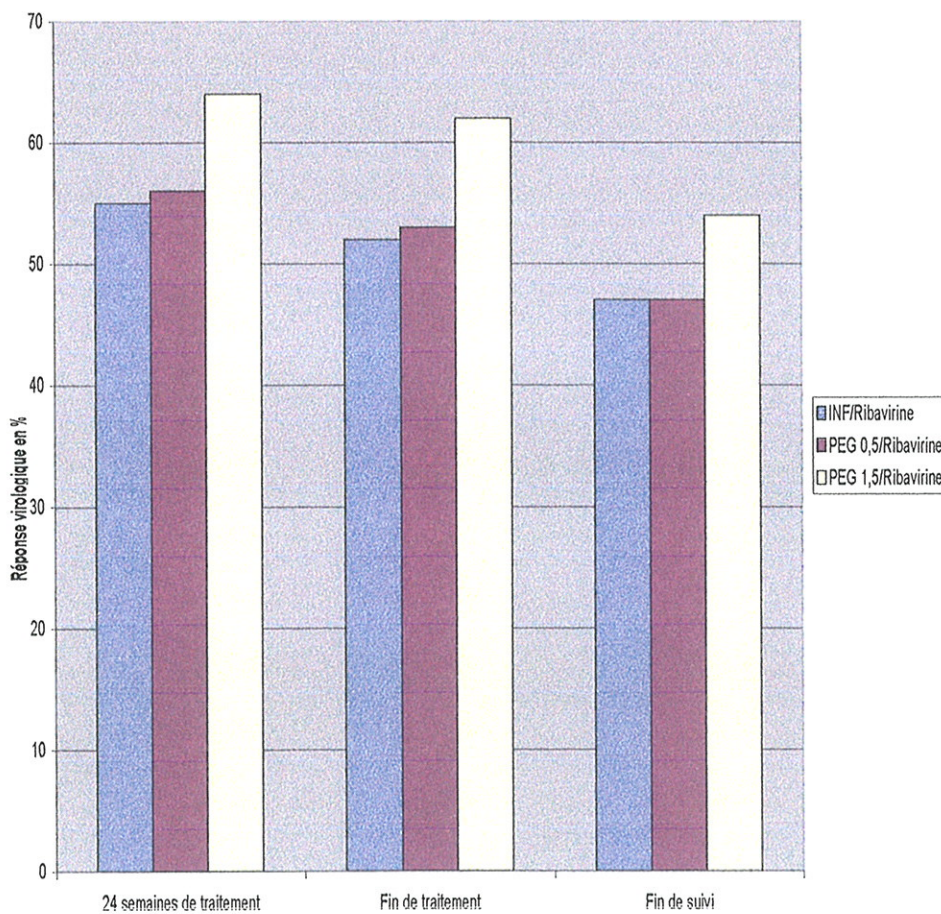


Tableau 18-Peginterféron α -2b associé à la ribavirine : premiers résultats en matière de réponse virologique (90).

Au vu des résultats, il paraît évident que l'association Peginterféron α (VIRAFERONPEG*) à 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et ribavirine remplacera à terme le traitement par interféron α -2b à 3 MUI 3 fois par semaine et ribavirine (90).

B – La vaccination contre l'hépatite C

Le VHC est un adversaire dangereux qui échappe à la surveillance immunitaire. De ce fait, il est peu probable qu'un vaccin efficace soit disponible dans un avenir prévisible. De plus, les anticorps neutralisants et les cellules T CD4 et CD8 sont faiblement induits en cas d'infection naturelle par le VHC.

Les difficultés dans la production d'un vaccin sont dues aux faits suivants :

- seuls l'homme et le chimpanzé peuvent être infectés par le VHC ; d'autres modèles animaux seraient utiles ;

- le VHC se réplique faiblement *in vitro* ;

- les protéines d'enveloppe mutent fréquemment et, de ce fait, ne permettent pas le développement d'une immunité durable (8).

Le développement d'un vaccin reste primordial pour lutter contre des infections pouvant évoluer vers de sérieuses maladies hépatiques. Seuls deux essais de vaccination réalisés chez le chimpanzé ont été décrits à ce jour. Dans ces deux cas, des protéines recombinées représentant soit la glycoprotéine E1 soit les deux glycoprotéines E1 et E2 d'enveloppe exprimées à partir de vecteurs de type vaccinal ont été testés.

L'injection de E1 chez des animaux déjà porteurs chroniques a abouti de façon étonnante à de nettes améliorations des lésions du foie chez les animaux vaccinés. Cette amélioration coïncide avec l'induction d'anticorps anti-E1. L'injection de E1 et E2 co-purifiés a permis d'induire une protection qui semble liée, au moins en partie, à l'induction d'anticorps anti-E2 (85).

C – Autres possibilités thérapeutiques en suspens

Dans le but d'éradiquer le virus ou du moins de diminuer son impact hépatique, d'autres modalités thérapeutiques ont été abordées.

Plusieurs arguments sont en faveur d'une *déplétion en fer* comme facteur thérapeutique adjuvant. Il se justifie par le rôle aggravant du fer vis-à-vis des lésions hépatiques générées par le VHC, la fréquence des perturbations du métabolisme du fer observées lors des infections à VHC, la moindre réponse au traitement par interféron en cas d'élévation de la concentration sérique en ferritine, l'effet bénéfique des saignées sur l'évolution de l'activité sérique des transaminases au cours d'une infection virale C. La méthode de déplétion en fer consiste à pratiquer des saignées, de 300 à 500 ml, avec un rythme hebdomadaire.

L'acide ursodésoxycholique, acide biliaire, pourrait aussi être utilisé avec succès. C'est un agent hépatocytoprotecteur qui diminue l'activité sérique des aminotransférases en cas d'hépatite chronique d'étiologie diverse. D'autre part, il diminue la cholestase qui est un facteur de résistance à l'interféron. Les modalités de traitement sont les suivantes : prise orale à la dose de 10-15 mg/kg par jour pendant au moins six mois.

Les corticostéroïdes ont également été testés. Au cours d'une hépatite virale C, après une cure de corticostéroïdes, on observe une diminution de la réplication virale, sans que le mécanisme d'action ne soit clairement expliqué. Il est préconisé d'utiliser la prednisolone à 30 ou 40 mg par jour pendant 3 à 4 semaines, suivie d'un arrêt brutal et d'une fenêtre thérapeutique de 2 à 4 semaines avant d'administrer l'interféron.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient amplifier l'efficacité de l'interféron en majorant le signal de traduction induit par l'interféron. Ainsi, l'indométacine accroît de façon significative le taux de la 2'-5'OAS, reflet de l'activité antivirale de l'interféron.

Les cytokines et notamment le GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) et le G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) sont des facteurs stimulant la prolifération, la maturation et la fonction des cellules hématopoïétiques. Leur action pourrait être liée à une meilleure tolérance hématologique de l'interféron en cas d'hépatite chronique virale C.

Jusqu'à présent, ces associations ne paraissent pas devoir être retenues du fait de l'insuffisance de données les concernant ou de l'obtention de résultats peu convaincants. Seuls méritent d'être pris en considération la déplétion en fer quand il existe un excès de fer

hépatique associé à une ferritinémie élevée et l'association interféron-acide ursodésoxycholique (22).

CONCLUSION

Pour ce virus de découverte récente (1989), les conséquences en matière de santé publique sont déjà graves.

S'adressant principalement aux personnes transfusées et aux toxicomanes intraveineux, le VHC touche également une population bien plus hétérogène, allant du personnel de santé au simple « monsieur tout le monde » pour peu qu'il ait subi une intervention chirurgicale invasive ou endoscopique ou même une banale consultation odontologique. Il ne faut pas oublier non plus que près de 20 à 40% des patients atteints d'hépatite C chronique n'ont pas de facteur de risque de contamination identifiable.

Si l'hépatite aiguë C paraît peu dommageable : 90% des cas sont asymptomatiques, le danger est surtout lié au passage à la chronicité, qui a lieu dans environ 70% des cas, responsable à long terme du développement de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

En matière de dépistage, les progrès sont allés croissants au cours de ces dix dernières années, permettant à la fois une détection de plus en plus fiable de la présence du virus dans l'organisme mais aussi une quantification de la charge virale, indicatrice d'une activité plus ou moins grande du virus.

En matière de thérapeutique, il s'avère que la seule molécule efficace pour traiter une hépatite C, qu'elle soit aiguë ou chronique, est l'interféron α . Dans le cas de l'hépatite aiguë, elle diminue le passage à la chronicité et dans la phase chronique, elle diminue la survenue de complications.

Cependant, si les bénéfices thérapeutiques de l'interféron ne sont plus à démontrer, ils ne touchent qu'un nombre limité de malades (50% de répondeurs à court terme et 25% de réponses à long terme seulement).

L'arrivée de la bithérapie interféron-ribavirine a considérablement modifié ces résultats, permettant aux patients ayant des facteurs défavorables de réponse à la monothérapie d'obtenir des chiffres pronostics bien supérieurs.

Désormais, il est recommandé d'utiliser d'emblée la bithérapie chez un patient naïf de tout traitement en l'absence de contre-indications.

A l'heure actuelle, il existe un espoir thérapeutique non négligeable dans le traitement de cette affection : c'est l'utilisation de l'interféron pégylé. Employé pour l'instant uniquement en monothérapie, les bénéfices apportés par rapport à l'interféron α seul sont déjà remarquables, avec une tolérance équivalente par rapport à l'interféron « classique ». On attend de voir les résultats apportés par l'utilisation à grande échelle de cet interféron modifié en bithérapie avec la ribavirine.

D'autres thèmes de recherche dans l'avenir restent à explorer. Dans le domaine du *diagnostic*, ces thèmes pourraient être : les marqueurs indirects de la fibrose hépatique, l'élargissement du dépistage du carcinome hépatocellulaire, la standardisation des tests de recherche de l'ARN du VHC.

Dans le domaine de *l'histoire naturelle*, il pourrait s'agir du devenir à long terme des malades dont les transaminases restent durablement normales, des facteurs prédictifs de la fibrose et du carcinome hépatocellulaire.

Dans le domaine *virologique*, il serait utile de rechercher le développement de modèles *in vitro* pour évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments, le développement de modèles animaux pour permettre l'étude de l'efficacité des antiviraux et des vaccins.

Dans le domaine *thérapeutique*, il faudrait étudier le bénéfice d'un traitement dans certains groupes (hépatite C aiguë, malades avec transaminases normales, malades atteints d'une hépatite minime ou d'atteintes extrahépatiques, malades souffrant de cirrhose compensée, patients non répondeurs ou coinfectés par le VIH et/ou le VHB) et le bénéfice d'un traitement continu chez les non répondeurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN/DNA : Acide désoxyribonucléique/Desoxyribonucleic acid.
- ALAT : Alanine-aminotransférase.
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ARN/RNA : Acide ribonucléique/Ribonucleic acid.
- ASAT : Aspartate-aminotransférase.
- AUC : Aire sous la courbe : concentration en fonction du temps.
- CHC : Carcinome Hépato Cellulaire.
- Cmax : Concentration maximale sanguine obtenue après une administration médicamenteuse.
- CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité.
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
- G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor.
- GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor.
- GTP : Guanosine Tri-Phosphate.
- HGF : Hepatocyte Growth Factor.
- HSV : Herpes Simplex Virus.
- IL : Interleukine.
- IM : Intra-Musculaire.
- INF : Interféron.
- IRES : Internal Ribosome Entry Site.
- ISG 15 : Interferon-Stimulated protein 15.
- LPS : Lipopolysaccharide.
- MUI : Millions d’Unités Internationales.
- NASABA : Nucleic Acid Sequence-Based Amplification.
- NFS : Numération Formule Sanguine.
- NK : Natural Killer.
- NO : Oxyde Nitrique.
- NOS : Oxyde Nitrique Synthétase.
- NL : Nécrose Lobulaire.

NP : Nécrose Parcelaire.

NS : Non Structural.

2'-5' OAS : 2'-5' Oligo Adénylate Synthétase.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORF : Open Reading Frame.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PKR : Protéine-Kinase dépendante d'ARN bicaténaire.

RIBA : Recombinant Immuno Sorbent Assay.

SC : Sous-Cutané.

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Humaine.

Stats : Signal transducers and activators of transcription.

Tmax : Temps mis pour obtenir Cmax.

TNF : Tumor Necrosis Factor.

Vd : Volume de distribution.

Virus GB : virus portant les initiales du chirurgien à partir duquel il a été isolé.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VHA, VHB, VHC, VHG : Virus des Hépatites A, B, C et G.

Virus TTV : Virus issu du nom du patient à partir duquel il a été isolé ou accessoirement Transfusion Transmitted Virus.



BIBLIOGRAPHIE

- 1- Goudeau A. Le virus de l'hépatite C : une découverte majeure. Bull-Soc.Fr.Microbiol., 1991 ; 6 : 9-12.
- 2- Trépo C. Le virus des hépatites : de la découverte aux applications en santé publique. Rev. Prat., 1990 ; 40 (18) : 1631-1639.
- 3- Lefrère J-J. Les virus transmissibles par la sang. Montrouge : John Libbey Eurotest, 1996 : 357 p.
- 4- Fontaine H., Pol S. Hépatites virales. Encycl. Med. Chir., Mal. Inf., 3, 8-065-F-10, 2000, 22 p.
- 5- Altman C., Lesieur A., Dunbavand A. et al. Dépistage des malades à risque d'infection virale C en médecine générale. Gastroenterol. Clin. Biol., 1999 ; 23 :359-362.
- 6- Bréchet C., Thiers V. Hépatites virales C et G : structure et variabilité génétique. Feuillet de Biologie, 1996 ; 37 : 39-47.
- 7- Bréchet C., Pol S., Thiers V. Colloque hépatites C et G : « Actualités virologiques et cliniques ». Feuillet de Biologie, 1996 ; 212 : 35-50.
- 8- EASL. Conférence internationale de consensus sur l'hépatite C. J. Hepatol. 1999 ; 30 : 956-961.
- 9- Denis F. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Montrouge : John Libbey Eurotest, 1999 : 461 p.
- 10- Dubuisson J., Hsu H.H., Cheung R.C. Formation and intracellular localization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia viruses. J. Virol., 1994 ; 68 : 6147-6160.
- 11- Major M.E., Feinstone S.M. The molecular virology of hepatitis C. Hepatology, 1997 ; 25 : 1527-1538.
- 12- Desenclos J.C. Epidémiologie de l'hépatite C. Rev. Prat., 2000 ; 50 :1066-1070.

- 13- Frery-Gourier C., Merle V., Gorla R. et al. Facteurs de risque de l'infection par le VHC. Résultats d'une enquête cas-témoins en population générale. *Rev. Epidemiol. Santé*, 1997 ; 543.
- 14- Laurenceau M., Marcellin P. Cent questions sur l'hépatite C... -2^{ème} éd.- Paris : Ed. Frison Roche, 1999 ; 153 p.
- 15- Dienstag J-L., Isselbacher K-J. Les hépatites aiguës. In : *Harrisson de Médecine Interne* – 13^{ème} Ed.- Paris : Ed. Mac Graw Hill, 1995 : 1458-1478.
- 16- Bastré A. et al. Evolution de l'épidémiologie des infections liées au virus C de 1990 à 1997 dans un service de spécialité. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997 ; 21 ; A734.
- 17- Guyader D. et al. Epidémiologie de l'infection virale C chez 1 304 sujets VHC positifs. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1998 ; 22 : 375-388.
- 18- Roudot-Thoraval F. et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis virus-related liver disease : a French survey of 6 664 patients. *Hepatology*, 1997 ; 26 : 485-490.
- 19- Asselah T., Martinot M., Boyer N. et al. Variabilité génétique des virus de l'hépatite C : implications cliniques. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2000 ; 24 : 175-184.
- 20- Julien A.-M. Transfusion et hépatite C. *Pathol. Biol. (Paris)*, 1995 ; 43 : 725-734.
- 21- Degos F., Dhumeaux D., Trépo C. L'hépatite C. AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie), 1996 ; 128 p.
- 22- Conférence de consensus. (16 et 17 Janvier 1997. Paris). Hépatite C : dépistage et traitement. In : *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997 ; 21 (1 bis) : 216 p.
- 23- Riggert J., Schwartz D-W-M, Uy A. et al. Risk of hepatitis C virus transmission by anti-HCV-negative blood components in Australia and Germany. *Ann. Hematol.*, 1996 ; 72 : 35-39.
- 24- Lucidarme D., Foutrein P., Creusy C. et al. Prévalence des marqueurs des hépatites B, C et D et aspects histologiques dans un groupe de toxicomanes intraveineux. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994 ; 18 : 964-968.
- 25- Crofts N., Hopper J.L., Bowden D.S. et al. Hepatitis C infection among a cohort of Victorian injecting drug users. *Med. J. Aust.*, 1993 ; 159 :237-241.
- 26- Stark K., Schreier E., Müller R. et al. Prevalence and determinants of anti-HCV seropositivity and of HCV genotype among intravenous drug users in Berlin. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1995 ; 27 : 331-337.
- 27- Conry-Cantilena C., Vandaren M., Gible J. et al. Routes of infection viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1996 ; 334 : 1691-1696.

- 28- Hou Ch., Chen W-Y., Zilleruelo G-E. et al. Hepatitis C infection in pediatric dialysis population. *Pediatrics*, 1995 ; 45 : 381-385.
- 29- Jonas M-M., Zilleruelo G-E., Larue S-I. et al. Hepatitis C infection in pediatric dialysis population. *Pediatrics*, 1992 ; 89 : 707-709.
- 30- Riveccio P. L'hépatite C flambe chez les toxicomanes. *Monit. Pharm. Lab.*, 1999 ; 2309 : 16-18.
- 31- Conway M., Catterall A-P., Brown E-A. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in dialysis patients and transplant recipients with possible routes of transmission. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1992 ; 7 : 1226-1229.
- 32- Okuda K., Hayashi H., Kobayashi S. et al. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J. Hepatol.*, 1995 ; 23 : 28-31.
- 33- Jadoul M., Cornu C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis : a prospective study. *Kidney Int.*, 1993 ; 44 : 1322-1326.
- 34- Allander T., Medin C., Jacobson SH. et al. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit : molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J. Virol.*, 1994 ; 43 : 415-419.
- 35- Malavaud S., Marty N. Prevention du risque nosocomial lié au virus des hépatites C et G. *La lettre de l'infectiologue*, 1999 ; 14 (2) : 48-53.
- 36- Hubmann R., Zazgornik J., Gabriel C. et al. Hepatitis C virus-does it penetrate the haemodialysis membrane ? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995 ; 10 : 541-542.
- 37- Sampietro M., Graziani G., Badalamenti S. et al. Detection of hepatitis C virus in dialysate and in blood ultrafiltrate of HCV-positive patients. *Nephron*, 1994 ; 68 : 140.
- 38- Neto M-C., Draibe S-A., Silva A-E-B. et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients : evidence for environmental transmission. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995 ; 10 : 240-246.
- 39- Pereira B-J-G., Wright T-L., Schmidt C-H. et al. A controled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet*, 1995 ; 345 : 484-487.
- 40- Tesi R-J., Waller K., Morgan C-J. et al. Transmission of hepatitis C by kidney transplantation : the risks. *Transplantation*, 1994 ; 57 : 826-831.
- 41- Petrosillo N., Puro V., Ippolito G. et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in health care workers : a multiple regression analysis of risk factors. *J. Hosp. Infec.*, 1995 ; 30 : 273-281.

- 42- Goetz A-M., Ndimbie O-K., Wagener M-M. et al. Prevalence of hepatitis C infection in health care workers affiliated with a liver transplant center. *Transplantation*, 1995 ; 59 : 990-994.
- 43- Serfaty L. Modes de transmission non transfusionnelle et non par toxicomanie intraveineuse du VHC. *Presse Med.*, 1999 ; 28 (21) : 1135-1139.
- 44- Circulaire DGS/DH/DRT/DSS 98/228 du 9 avril 1998.
- 45- Dazza M-C., Delaporte E., Larouze B. Hépatite C : épidémiologie, problème de santé publique. *Feuillets de Biologie*, 1995 ; 36 (207) : 47-50.
- 46- Lissen E., Alter H-J., Abad M-A. et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1993 ; 12 : 827-831.
- 47- Amiot X., Antoine J-M., Grangé J-D. Virus de l'hépatite C et grossesse. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1999 ; 23 : 1033-1039.
- 48- Novati R., Thiers V., D'Arminio Monforte A. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus detected by nested PCR. *J. Infect. Dis.*, 1992 ; 165 : 720-723.
- 49- Resti M., Azzari C., Lega L. et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Paediatr. (Oslo)*, 1995 ; 84 : 251-255.
- 50- David X-R., Blanc P., Pageaux G-P. et al. Transmission familiale du virus de l'hépatite C. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1995 ; 19 : 150-155.
- 51- Everhart J-E., Di Bioceglie A-M., Murray L-M. et al. Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann. Intern. Med.*, 1990 ; 112 : 544-545.
- 52- Oshita M., Hayashi N., Kasahara A. et al. Prevalence of hepatitis C virus in family members of patients. *J. Med. Virol.*, 1993 ; 41 : 251-255.
- 53- Chang T-T., Liou T-C., Young K-C. et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus : the important role of inapparent transmission. *J. Med. Virol.*, 1994 ; 42 : 91-96.
- 54- Querenghi F., Zoulim F. Le virus de l'hépatite C. *Rev. Prat.*, 2000 ; 50 : 1058-1065.
- 55- Mary C. Virus et hépatites. *Biofutur*, 1996 ; 156 : 17-27.
- 56- Pol S., Zylberberg H. Formes cliniques et évolution de l'hépatite C. *Rev. Prat.*, 2000 ; 50 : 1083-1087.
- 57- Bréchet C., Paterlini P., Poupon R. et al. Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1999 ; 23 : 363-375.
- 58- Patricot E. Hépatite C : quel est votre risque ? *Univers Santé*, 1997 ; 25 : 11-13.

- 59- Roudot-Thoraval F. Epidémiologie de l'infection virale C en 1998. Act. Med. Int. Gastroentérologie, 1998 ; 12 (suppl. 7) : 17-19.
- 60- Kuro G., Choo Q-L., Alter H-J. et al. An assay for circulating anti-bodies to major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. Science, 1989 ; 244 : 362-364.
- 61- Couroucé A-M., Laperche S. Evolution du diagnostic des hépatites C. Transfus. Clin. Biol. 1997 ; 4 : 291-298.
- 62- Dubois F., Goudeau A. Diagnostic et surveillance biologique des infections par le virus de l'hépatite C. Rev. Prat., 2000 ; 50 : 1071-1077.
- 63- Pawlotsky J-M. Intérêt du génotypage et de la charge virale du virus de l'hépatite C. Feuillet de Biologie, 1997 ; 38 (216) : 19-23.
- 64- Bourlière M., Cartouzou G., Halfon P. et al. Détection de l'ARN du virus de l'hépatite C par PCR. Feuillet de Biologie, 1993 ; 34 (195) : 53-59.
- 65- Bralet M-P., Zafrani E-S. Diagnostic et surveillance histologiques de l'hépatite C. Rev. Prat., 2000 ; 50 : 1078-1081.
- 66- Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), 1987 ; 147 : 258-267.
- 67- Javerliat M., Pillegand B., Renon Carron F. Les interférons en 1999. Le Bulletin de la Pharmacie, 1999 ; 1 : 1-3.
- 68- Cavaillon J.M. Les cytokines –2ème Ed.- Paris. Ed. Masson, 1996 ; 597 p.
- 69- Hépatite C chronique. VIRAFERON*/REBETOL* : documentation scientifique et informations pratiques. Laboratoire Schering-Plough, 1999 ; 95 p.
- 70- Dhumeaux D. Interférons α : innovation et potentiel thérapeutique en hépatologie. CESSPF, 1995 ; 12 : 11-15.
- 71- Meurs E-F. Mécanismes d'action antivirale de l'interféron. Virol., 1997 ; 1 : 481-497.
- 72- Baseggio L., Monneret G., Raffenot D. Les interférons. Lyon Pharm., 1998 ; 49 : 204-210.
- 73- Dossier d'AMM : VIRAFERON*, 1996, rev. de 1994. Laboratoire Schering-Plough.
- 74- Vidal 2000 : le dictionnaire –76^{ème} Ed.- Paris : Ed. du Vidal, 2000 ; 2324 : 256p.
- 75- Serfaty L. Résultats du traitement de l'hépatite C par interféron seul ou en association à d'autres médicaments. Gastroenterol. Clin. Biol., 1997 ; 21 : S155-67.
- 76- Jouët P., Roudot-Thoraval F., Dhumeaux D. et al. Comparative efficacy of interferon α in cirrhotic and non cirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. Gastroenterology, 1994 ; 106 : 686-690.

- 77- Symposium : Poids des effets secondaires des traitements antiviraux de l'hépatite C. *Revue française de gastro-entérologie*, 1999 ; 347 : 9-12.
- 78- Descotes J., Bailly F., Trepo C. et al. Effets secondaires de l'interféron α . *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996 ; 20 : 462-489.
- 79- Hoffman J., Sidwell R., Viharp L. et al. Broad-spectrum activity of virazole : 1 beta D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*, 1972 ; 177 : 705-706.
- 80- Freymuth F., Vabret A. Médicaments actifs contre les virus respiratoires. *Rev. Prat.*, 1997 ; 47 : 646-651.
- 81- Anderson J., Reichard O., Schwarcz R. et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet*, 1991 ; 337 : 1058-1061.
- 82- Bodenheimer H-C., Davis G-L., Lindsay K-L. et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment for chronic hepatitis C : a multicenter trial. *Hepatology*, 1997 ; 26 : 473-477.
- 83- Audhoui J.L., Calop J., Dupeyron J.M. et al. L'hépatite C. *Monit. Pharm.*, 2000 ; 2367 : 1-16.
- 84- Goudeau A. Médicaments actifs contre les virus des hépatites. *Rev. Prat.*, 1997 ; 47 : 340-645.
- 85- Benhamou Y., Poynard T., Ratziu V. et al. Traitement et prévention de l'hépatite C. *Rev. Prat.*, 2000 ; 50 : 1100-1107.
- 86- Lee S-S., Marcelin P., Poynard T. Randomised trial of interferon α -2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*, 1998 ; 352 : 1426-1432.
- 87- Buxeraud J., Treillard C., Ratzimbazafy V. Les traitements de l'hépatite C. *Actual. Pharm.*, 2000 ; 392 : 22-23.
- 88- Fourcade M. Hépatite C : la pégylation pour créer une nouvelle génération d'interféron. *Quot. Med.*, 2000 ; 6706-6710.
- 89- VIRAFERONPeg* : Peginterféron α -2b. Laboratoire Schering-Plough [Plaquette informative], 2000.
- 90- J.P. Bronowicki. Hépatite C : actualités thérapeutiques. *Act. Med. Int.-Gastroentérologie*, 2000 ; 14 : 4-7.



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	page 5
PREMIERE PARTIE	
I-La découverte du virus de l'hépatite C	page 7
II-Les caractéristiques virologiques	page 9
III-Variabilité génétique du VHC	page 14
IV-Epidémiologie du VHC	page 27
A-Séroprévalence dans la population générale	page 27
B-Modes de transmission du virus de l'hépatite C	page 29
1-Transmission par transfusion	page 30
2-Hépatite C et toxicomanie	page 35
3-Transmission nosocomiale du VHC	page 37
a-Voies de transmission nosocomiales du VHC en dehors de la transfusion sanguine	page 37
b-Groupes de populations à risque nosocomial	page 38
b-1-Les hémodialysés	page 38
b-2-Les transplantés	page 41
b-3-Transmission du VHC par le matériel médical	page 42
b-4-Autres modes de contamination	page 44

4-Risque professionnel de transmission du VHC	page 44
5-Risque de transmission sexuelle	page 47
6-Transmission materno-infantile du VHC	page 48
7-Transmission familiale non sexuelle du VHC	page 52
V-Histoire naturelle de l'hépatite C	page 53
A-L'hépatite aiguë C	page 53
B-L'hépatite chronique C	page 55
C-De l'hépatite chronique à la cirrhose	page 57
D-De la cirrhose au carcinome hépatocellulaire	page 58
VI-Le diagnostic d'une hépatite virale C	page 59
A-A qui proposer un dépistage ?	page 59
B-Diagnostic biologique de l'hépatite C	page 60
1-Sérodiagnostic	page 61
a-Tests de première génération	page 61
b-Tests de seconde génération	page 62
c-Tests de troisième génération	page 62
2-Détection de l'ARN du VHC	page 66
a-Techniques d'amplification de la cible (ARN viral)	page 66
b-Techniques d'amplification du signal	page 69
c-Quantification de l'ARN viral	page 70
4-Typage du VHC	page 71
C-Diagnostic histologique d'une hépatite C	page 71

DEUXIEME PARTIE

I-L'interféron α : traitement de référence	page 76
A-Découverte des interférons	page 76
B-Propriétés-Modes d'action des interférons	page 78
1-Structures-Propriétés physico-chimiques	page 78
2-Protéines induites par l'interféron	page 78
3- Les interférons en action	page 83
a-Action antivirale	page 83
b-Action antitumorale	page 84
c-Action immunomodulatrice	page 84
C-Quelques aspects pharmacocinétiques	page 85
D-Les spécialités	page 86
E-Les résultats de la monothérapie	page 88
F-Facteurs prédictifs de réponse	page 89
G-Tolérance du traitement par interféron	page 90
1-Effets indésirables précoces	page 90
a-Syndrome pseudo-grippal	page 90
b-Troubles gastrointestinaux	page 91
c-Troubles hématologiques	page 91
d-Troubles du système nerveux central	page 91
e-Troubles cardiaques	page 91
2-Effets indésirables tardifs	page 92

a-Troubles cutanéomuqueux	page 92
b-Manifestations auto-immunes	page 92
c-Manifestations hépatiques	page 93
d-manifestations rénales	page 93
e-Interféron et grossesse	page 93
H-Contre-indications au traitement	page 94
II-L'association interféron-ribavirine	page 94
A-La ribavirine : généralités	page 95
B-Mécanismes d'action de la ribavirine	page 95
C-Effets secondaires de la ribavirine	page 97
D-Contre-indications à l'utilisation de la ribavirine	page 97
E-Mécanismes d'action de la bithérapie	page 98
F-Who traiter en première intention ?	page 99
G-Résultats de la bithérapie	page 100
H-Modalités de traitement	page 101
III-Nouvelles possibilités thérapeutiques	page 103
A-L'interféron pégylé	page 103
B-La vaccination contre l'hépatite C	page 106
C-Autres possibilités thérapeutiques en suspens	page 107

CONCLUSION	page 109
LISTE DES ABREVIATIONS	page 111
BIBLIOGRAPHIE	page 113
TABLE DES MATIERES	page 119

BON A IMPRIMER N° 310

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

TREILLARD Corinne.- Hépatite C et stratégies thérapeutiques actuelles.-123 p. ; 30 ; ill ; tabl ; (thèse : pharma ; Limoges ; 2001).

RESUME :

L'hépatite C est une maladie virale dont l'agent pathogène mis en cause a été découvert récemment (1989).

Sa transmission étant quasi-exclusivement parentérale, le virus de l'hépatite C (VHC) touche principalement les personnes polytransfusées et les toxicomanes intraveineux. Mais depuis les mesures de prévention mises en place par l'Agence française du sang depuis 1985, c'est surtout chez cette dernière catégorie que sévit le VHC.

Son évolution sournoise puisque lente et silencieuse, les problèmes de séroconversion tardive, la difficulté de mettre au point des tests de dépistage à la fois sensibles et spécifiques, ont été responsables de retards diagnostiques importants.

On estime aujourd'hui que 500 à 600 000 personnes en France seraient porteuses d'anticorps anti-VHC. Le risque majeur de ce virus est son passage à la chronicité et surtout le développement à plus ou moins long terme d'une cirrhose puis d'un carcinome hépatocellulaire.

Le but des thérapies antivirales à base d'interféron et de ribavirine vise principalement à réduire l'incidence du développement d'une hépatite chronique et de ses conséquences évolutives.

Si les résultats donnés par la bithérapie sont satisfaisants, de grands espoirs résident dans l'utilisation d'un interféron « modifié » appelé interféron pégylé, qui par sa durée d'action plus longue permettra à la fois de diminuer les prises thérapeutiques mais aussi de lutter encore plus efficacement contre le VHC.

MOTS CLES :

-Hépatite C	-Chronique	-PCR
-Interféron	-Ribavirine	

JURY :

-Président : Madame le professeur BOSGIRAUD
-Juges : Madame COOK-MOREAU, Maître de Conférences
Madame RATSIMBAZAFI, Praticien Hospitalier.