

L'EVOLUTION DE L'INFECTION A VHC

1- FORMES CLINIQUES

Après la contamination par le virus de l'hépatite C, plusieurs cas peuvent se produire (figure 4) :

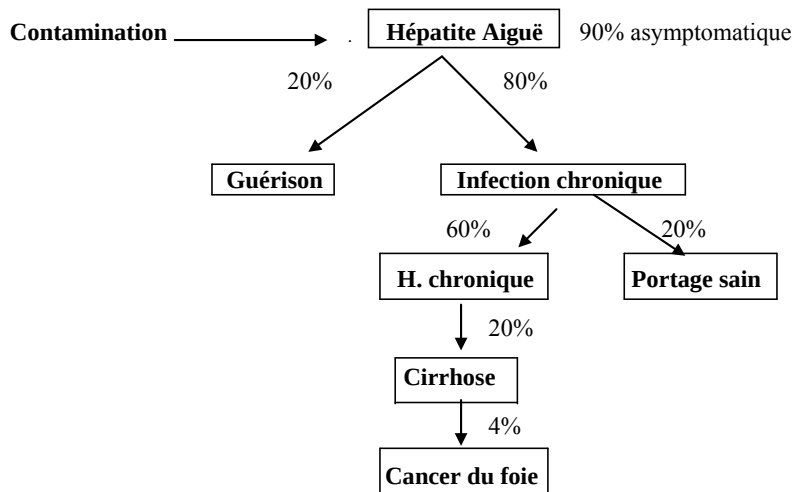


Figure 4 : Evolution de l'infection par le VHC

o Hépatite C aiguë

La durée d'incubation est de 5 à 12 semaines après le contact avec le virus. Quarante vingt dix pour cent (90%) des cas d'hépatite aiguë passent inaperçus. Vingt pour cent (20%) des sujets font la jaunisse.

Les symptômes les plus fréquents sont la jaunisse des conjonctives et de la peau, une fatigue importante et prolongée, un manque d'appétit, et des maux de ventre. Le taux de transaminase est très élevé.

La durée totale d'évolution est de quelques semaines à 6 mois maximum.

L'hépatite aiguë C peut évoluer en une forme sévère avec destruction totale ou quasi-totale des cellules du foie entraînant un arrêt total ou quasi-total de son fonctionnement qui, s'il se prolonge, peut être mortel : c'est l'**hépatite fulminante**.

o Hépatite C chronique

On considère qu'une hépatite est chronique s'il n'y a pas de guérison après 6 mois d'évolution. L'hépatite chronique peut être persistante ou active.

Hépatite persistante :

Le taux des transaminases est normal ou peu élevé ; fatigue importante ; sérologie positive ; virus détectable dans le sang ; la biopsie du foie montre des lésions importantes avec inflammation minime du foie. Aucun traitement n'est nécessaire.

Hépatite active ou agressive :

Les transaminases sont élevées ; fatigue importante ; sérologie C positive ; virus détectable dans le sang ; importante lésions du foie avec inflammation modérée ou sévère. Un traitement peut être nécessaire.

o Cirrhose

C'est l'évolution d'une hépatite chronique souvent non traitée. Au fur et à mesure de la mort des hépatocytes touchés par le virus, il se forme un tissu cicatriciel qui empêche le passage du sang à travers le foie. Il y a risque de développer un **cancer du foie** ; une **insuffisance hépatique** (le tissu hépatique est massivement détruit et le foie ne peut plus assurer ses fonctions et ainsi épurer les toxines de l'organisme) ; **une hypertension portale** (le sang ne peut plus traverser le foie, il stagne dans la veine porte d'où l'augmentation de la pression).

La consommation d'alcool aggrave très rapidement la situation.

o Porteur sain du virus C

Le bilan des transaminases est normal ; le sujet ne présente aucun symptôme ; le virus est détectable dans le sang ; sérologie positive ; les lésions sont minimales ou inexistantes.

o Hépatite C guérie

La sérologie du sujet est positive (présence d'anticorps) ; les transaminases sont normales ; aucun symptôme ; le virus n'est pas détectable dans le sang.

2- MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES

La présence des molécules réceptrices du VHC à la surface de nombreux types cellulaires différentes des hépatocytes pourrait expliquer son aptitude à causer des manifestations extrahépatiques (46). Un certain nombre de manifestations extrahépatiques telles que les cryoglobulinémies essentielles, les glomérulonéphrites

membrano-prolifératives, la présence d'anticorps anti-tissus et les lésions inflammatoires des glandes salivaires ont été associées à l'infection par le VHC (7-12-46). Elles sont dues soit à un effet direct du virus, soit à des perturbations immunitaires engendrées indirectement par le virus. Pour certaines d'entre-elles, le lien de causalité avec le VHC est clairement démontré.

3- LA CINETIQUE DE REPLICATION DU VHC AU COURS DE L'INFECTION

Des études de cinétique de réplication ont été effectuées au cours de l'infection aiguë chez le chimpanzé infecté expérimentalement (63). Les résultats obtenus montrent une augmentation exponentielle biphasique de la charge virale, avec une première phase rapide pendant les 2 premières semaines et une deuxième phase plus lente pendant les 3 à 5 semaines suivantes. Ce ralentissement pourrait être expliqué par la sécrétion de cytokines induites par l'infection. L'élévation biphasique de la charge virale est suivie d'un plateau, puis d'une décroissance, sans doute liée à une réponse anti-virale cytotoxique. Cette décroissance aboutit soit à l'élimination de l'infection (clairance des hépatocytes infectés), soit à une stabilisation en plateau, caractéristique de l'infection persistante.

Chez l'homme, l'infection chronique par le VHC est caractérisée par un état d'équilibre des cinétiques de réplication virale (63) (figure 5). La taille du réservoir des cellules infectées est constante, la mort par apoptose des hépatocytes infectés étant compensée par l'infection de nouveaux hépatocytes. De même la libération des virions dans la circulation est compensée par leur dégradation périphérique, ce qui explique que la charge virale soit globalement stable.

La production-clairance est de 10^{12} particules virales par jour (63). Cependant des facteurs tels que : la prise de médicaments hépatotoxiques, l'alcool, l'âge, la drogue, la co-infection par le VIH ou le VHB semblent être associés à une augmentation de la réplication virale C et conduit au développement plus rapide et plus fréquente d'une cirrhose (3-54-62-79).

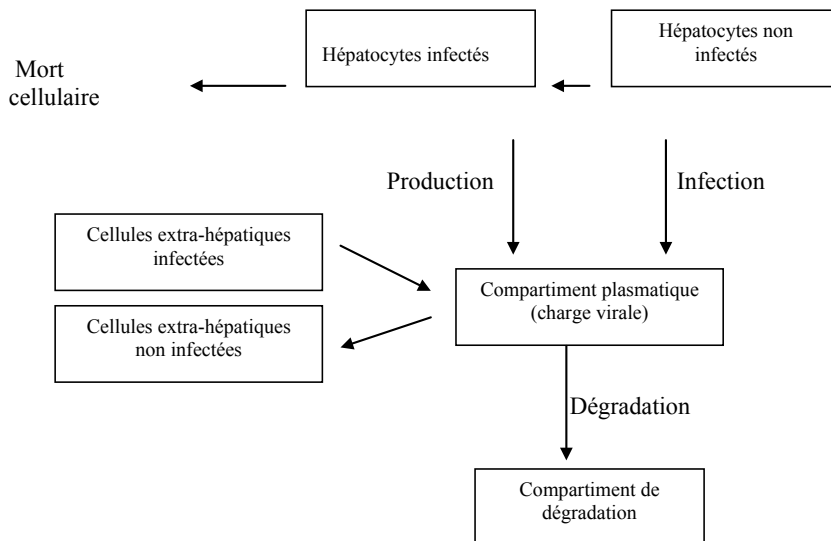


Figure 5 : Cinétique de réplication du VHC à l'état d'équilibre au cours de l'infection chronique (63)

4- REPONSE IMMUNITAIRE ET VHC

L'hépatite C est une maladie complexe difficile à enrayer du fait d'une mauvaise connaissance de ses propriétés immunologiques. La survenue de l'infection à long terme est difficile à prédire et le virus peut être éliminé ou persister en établissant une infection chronique. Les facteurs qui déterminent ou influencent le passage à la chronicité sont peu connus. Le VHC a un effet cytopathique direct, mais la réponse immunitaire joue un rôle important dans la pathologie (15).

4-1 Réponse Immunitaire Humorale

La réaction immunitaire humorale développée au cours de l'infection par le VHC, vis-à-vis des protéines de capsid et des protéines non structurales (NS3, NS4, NS5) a pu être étudiée grâce au suivi d'infection post-transfusionnelle à l'aide des tests sérologiques de 1^{ère}, 2^e, 3^e et 4^e génération commercialisés successivement (31). Ce sont les anticorps anti-NS3, anti-C et anti-NS5 qui apparaissent le plus précocement, entre 3 et 12 semaines après transfusion. Les anti-NS4 apparaissent entre la 11^e et la 22^e semaines. Les anticorps anti-E2 sont produits tardivement au cours de la maladie ou à des faibles taux pour être détectés précocement. Les épitopes correspondants sont localisés dans la région hypervariable HVR1 de E2, cependant ils sont