

Les sous-types génomiques du virus de l'hépatite C : épidémiologie, diagnostic et conséquences cliniques.

J. B. Nousbaum (1) (2)

(1) Service d'hépatogastroentérologie, CHU de la Cavale blanche, 29609 Brest Cedex, tél:02 98 34 71 48, fax:02 98 05 29 70
(2) Communication MR1996/059. Article accepté le 5 juillet 1997.

Summary: Hepatitis C virus genotypes: epidemiology, diagnosis and clinical implications.

Key-words: Hepatitis C virus - Genotype - Epidemiology

Hepatitis C virus demonstrates a high degree of variability. HCV isolates have been classified into at least six genotypes, according to the percentage of nucleotide sequence homology. Geographical differences in the distribution of virus genotypes are well documented. Types 1, 2 and 3 are the major types observed in Japan, Western Europe and North America; type 4 has been found in Central and Northern Africa and in the Middle East; type 5 has been described in South Africa, type 6 in South-East Asia. The relative prevalence of these genotypes varies between different regions. In the Indian subcontinent, subtype 1b seems to be the most prevalent type, but many isolates have been described, related to genotype 3, in Northern and Southern India, Pakistan and Nepal. HCV genotypes may have potential clinical implications: a) the association with the severity of liver disease is still controversial; b) the association between some genotypes, particularly 1b, and a poor response to interferon alpha therapy has been well established; c) genotyping may be useful for identifying some unusual modes of transmission of the virus. Finally, the variability of HCV virus has major implications for the design of new vaccines strategies since there is no cross-protection between different HCV types.

Résumé :

Mots-clés : Virus de l'hépatite C - Génotype - Epidémiologie

La variabilité génétique du virus de l'hépatite C est importante. Les génotypes du virus C sont distingués en fonction du degré d'homologie de séquence entre les différents isolats. Au moins 6 types et 72 sous-types ont été identifiés à ce jour. Les types 1, 2 et 3 rendent compte de la majorité des infections par le virus C au Japon, en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord. D'autres types, plus rares, sont plus localisés dans une région géographique précise : le type 4 a été identifié avec une forte prévalence en Afrique Centrale et du Nord et dans le Moyen Orient, le type 5 est essentiellement limité aux populations d'Afrique du Sud, le type 6 au Sud Est asiatique. Dans le sous-continent indien, le type 1 semble le plus prévalent ; mais de nombreux isolats correspondant à des sous-types du type 3 ont été identifiés au Népal, au Pakistan, et dans le Nord et le Sud de l'Inde. Les implications potentielles des génotypes du virus C sont essentiellement de 3 ordres : a) une association controversée de certains génotypes à la sévérité de l'atteinte hépatique ; b) une différence de réponse au traitement anti-viral par l'interféron alpha ; c) l'intérêt du génotypage pour l'étude des modes de transmission du virus. Enfin, une implication majeure de la variabilité du VHC concerne la prévention de l'infection virale C. L'absence de protection croisée entre les génotypes du virus C devra faire recourir à de nouvelles stratégies vaccinales.

La découverte du virus de l'hépatite C en 1989 par la biologie moléculaire a été rapidement suivie de la découverte d'une importante variabilité génétique de ce virus lorsqu'ont été analysés les isolats provenant de différentes régions du monde.

Les études qui ont succédé à cette découverte ont suggéré que cette variabilité avait des implications, vis-à-vis de la détection du virus chez les sujets infectés, de l'évolution de la maladie, et de la réponse au traitement anti-viral.

Classification des génotypes

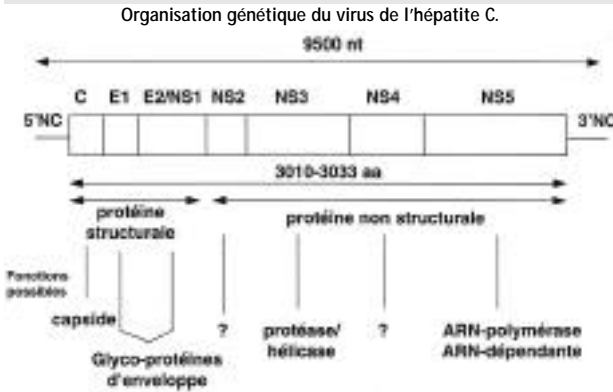
Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN simple brin d'environ 9,4 Kb. Son organisation génétique est maintenant bien établie. On distingue schématiquement quatre régions ; une région non structurale (NS2 à NS5) est impliquée

dans la réplication de l'ARN viral et le clivage de la polyprotéine. La deuxième région est la région structurale (codant une protéine de capsid et deux protéines d'enveloppe) ; enfin, les régions 5' et 3' non codantes (5' NC et 3' NC) sont impliquées dans la régulation de la traduction du génome du VHC (fig. 1).

La variabilité génétique du virus de l'hépatite C est importante. Il faut distinguer deux niveaux de variabilité :

- chez un individu donné (par l'étude du suivi d'infections par le VHC au cours du temps) (17, 18) ; il a été montré que le taux de mutation était de l'ordre de 10^{-3} substitutions par site et par an (correspondant au taux de substitution habituellement rencontré pour des virus à ARN et nettement supérieur à celui du virus de l'hépatite B, lequel est de l'ordre de 10^{-5}). Cette variabilité est retrouvée sur la totalité du génome du VHC, mais prédomine au niveau de la protéine d'enveloppe

Figure 1.



E2/NS1 (en particulier au niveau de zones appelées "hyper-variables"). Par contre, la région 5' UTR est hautement conservée parmi les différents isolats.

Cette variabilité du virus au cours du temps chez un individu donné entraîne, sous l'effet de la pression immunitaire de l'hôte, la sélection de mutants du virus ; cette distribution de mutants, associée à la souche originelle, permet de définir la notion de "quasi espèces".

- Entre isolats, elle conduit à reconnaître des types et sous-types (par comparaison de séquences de nombreux isolats dans le monde).

Les génotypes sont distingués en fonction du degré d'homologie de séquence entre les différents isolats. Les homologies de séquence entre les isolats de types différents sont comprises entre 55 et 72 %, tandis que les homologies pour les isolats d'un même sous-type sont d'environ 80 %.

Des arbres phylogénétiques ont été modélisés (fig. 2). Plusieurs classifications ont été établies jusqu'à présent, mais n'étaient pas encore uniformisées. Récemment, une nomenclature a été proposée par un groupe d'experts (25). Cette classification est largement inspirée de celle de SIMMONDS (26). Au moins 6 types et 72 sous-types ont été identifiés à ce jour, mais les séquences génomiques complètes ne sont pas disponibles pour tous

(2). Un génotype nouvellement identifié pourrait donc être classé par analyse phylogénétique de la séquence. Le tableau 1 reproduit la correspondance entre ces classifications.

Figure 2.

Analyse phylogénétique des génotypes du virus de l'hépatite C.
D'après BHATTACHERJEE V. et al. (1).

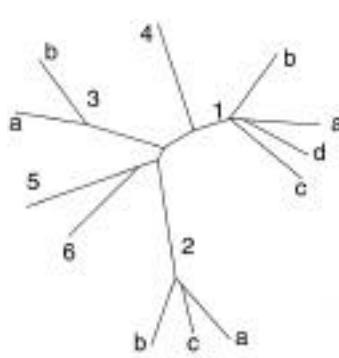


Tableau 1.

Correspondance entre les différentes classifications des génotypes du virus C.

Chiron	Enomoto et al.	Okamoto et al.	Simmonds et al.	Classification internationale
I	Pt	I	1a	1a
II	K1	II	1b	1b
nc	nc	nc	nc	1c
III	K2a	III	2a	2a
III	K2b	IV	2b	2b
III	nc	nc	nc	2c
IV	nc	V	3a	3a
IV	nc	nc	nc	3b
nc	nc	nc	nc	4a
V	nc	nc	nc	5a
nc	nc	nc	nc	6a

nc : non classé

A l'heure actuelle, les 6 génotypes identifiés et leurs principaux sous-types peuvent être mis en évidence par les méthodes de génotypage qui reposent sur les techniques de PCR.

Méthodes d'identification des génotypes

Génotypage

Différentes techniques permettent actuellement d'effectuer un génotypage et sont fondées sur la PCR : soit à l'aide d'amorces spécifiques de chacun des génotypes, soit par étude du polymorphisme de restriction, soit après hybridation avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques de certains types de VHC. Pour ces différentes méthodes, les régions du génome viral choisies pour l'amplification ne sont pas les mêmes et il est nécessaire de comparer ces techniques afin d'uniformiser les résultats.

Quelques études récentes ont montré la bonne concordance du génotypage selon la méthode d'OKAMOTO utilisant la PCR à l'aide d'amorces spécifiques situées dans la région de la capside et la méthode proposée par STUYVER et coll. (28) utilisant l'hybridation avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques. Il est vraisemblable que certaines souches identifiées selon une méthode donnent lieu à une hybridation croisée lorsqu'une autre méthode de typage est utilisée. Dans les cas discordants, la solution est apportée par le séquençage. Le cas des infections mixtes est difficile à résoudre ; en principe bien identifiées par les méthodes utilisant un couple d'amorces spécifiques de chaque type, les infections mixtes peuvent être méconnues par l'hybridation avec des sondes spécifiques, car seul le sous-type dominant est alors identifié. La signification clinique de ces formes mixtes reste à démontrer ; si certains génotypes, minoritaires et mal reconnus avaient une influence sur l'évolution de la maladie, il faudrait alors utiliser des méthodes de détection plus sensibles. A l'heure actuelle, la méthode de génotypage la plus utilisée est celle développée par L. STUYVER et coll (InnoLiPa, Innogenetics, Belgique).

Sérotypage

Des méthodes sérologiques ont été proposées pour distinguer les différents génotypes ; on parle alors de sérotypes. Ces méthodes de sérotypage utilisent des antigènes correspondant aux parties situées dans les régions non structurales du virus C (région NS4) (1).

Des études de concordance entre sérotypes et génotypes sont en cours. Il existe une assez bonne concordance de l'ordre de 70 % entre sérotypes et génotypes. Mais il existe des réactions croisées : par exemple, quelques souches de sous-types 1a sont identifiées comme des sérotypes 4. Les inconvénients du sérotypage sont, outre les possibles réactions croisées, l'absence de distinction de certains sous-types, en particulier 1a et 1b, et la mauvaise reconnaissance des infections mixtes. Les avantages du sérotypage sont un moindre coût par rapport aux techniques de génotypage, sa plus grande facilité de réalisation technique, la possibilité d'identifier les types et sous-types du virus chez des sujets non virémiques ou ayant une virémie faible.

Distribution géographique des génotypes

Initialement, on pensait qu'à une région donnée correspondait un génotype donné. On sait à présent qu'il existe un mélange de génotypes au sein d'une région donnée (3, 11, 29).

La répartition géographique des différents génotypes est à présent bien établie et reflète l'histoire épidémiologique du virus. Certains types sont présents dans l'ensemble des régions du monde : les types 1, 2 et 3 rendent compte de la majorité des infections par le virus C en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord. D'autres types, plus rares, sont plus localisés dans une région géographique précise (3, 27) : le type 4 a été identifié avec une forte prévalence en Afrique Centrale, en Afrique du Nord et dans le Moyen Orient, le type 5 est essentiellement limité aux populations d'Afrique du Sud, le type 6 au Sud-est asiatique.

Figure 3.

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



La répartition des sous-types est variable d'un continent à l'autre et même d'un pays à l'autre (fig. 3). Néanmoins, cette répartition peut être estimée schématiquement de la façon suivante à l'heure actuelle :

- En Asie, les génotypes 1b, 2a, 2b sont dominants ; le sous-type 1a est présent chez des sujets hémophiles ayant reçu des concentrés de facteur anti-hémophilique VIII d'origine américaine ; le génotype 3 est majoritaire en Thaïlande et sa fréquence est croissante à Singapour.

En ce qui concerne le sous-continent indien, on ne dispose que de peu de données ; le génotype 3 a été identifié au Népal, avec des isolats comparables à ceux observés à Singapour ; l'étude d'isolats provenant du nord de l'Inde a montré que le sous-type 1b était fortement représenté, ainsi que le sous-type 3a ; un nouveau sous-type, qui correspondrait au type 3g selon la nomenclature, a été identifié (19) : ces isolats seraient proches de ceux observés en Indonésie. Dans le sud de l'Inde, la majorité des souches séquencées correspondaient au sous-type 1b, avec quelques sous-types 3a et 3b, mais de nouveaux sous-types, 3c à 3f, ont été mis en évidence (32).

Récemment, de nombreux variants du virus C ont été découverts dans le Sud-est asiatique, liés au type 6a, mais pourtant divergents de celui-ci et des autres (13, 30). Dans la nomenclature proposée, ils n'ont pas encore été classés comme de nouveaux génotypes.

- En Afrique, le sous-type 5a prédomine en Afrique du Sud, le type 4 en Afrique Centrale (Gabon, Zaïre, Burundi) et en Afrique du Nord, mais on ne connaît pas encore réellement l'épidémiologie des génotypes dans la plupart des pays africains.

- Au Moyen-Orient, en Egypte notamment, le type 4 est essentiellement représenté, notamment le sous-type 4a.

- En Europe, le sous-type 1b est majoritaire en Europe du Nord comme du Sud, puis les génotypes 1a, 2a, 2b, 3a sont les plus fréquents avec une répartition variable selon les pays.

- En Amérique du Nord, les sous-types 1a et 1b sont les plus représentés.

- En Amérique du Sud, les génotypes 1a, 1b, mais aussi 3a (particulièrement au Brésil) ont été identifiés.

Dans la plupart des régions du monde, on peut donc noter un mélange de génotypes différents qui traduisent de nouveaux modes de contamination, en particulier par la toxicomanie intra-veineuse : cette constatation est valable au Japon, en Europe et en Amérique du Nord. Dans d'autres régions, la présence d'un type dominant et de nombreux sous-types suggèrent une infection endémique ancienne : cette observation est valable pour le type 1 au Nigeria, le type 2 en Gambie, le type 3 au Népal et le type 4 en Afrique Centrale. La présence presque exclusive du sous-type 4a avec une variabilité limitée en Egypte suggère la survenue d'une épidémie récente.

Modes de transmission

On peut à présent distinguer 2 groupes de populations infectés par des génotypes différents en Europe. Le type 1b est le plus fréquent chez les sujets qui ont été contaminés par transfusion sanguine, et chez ceux dont le mode de contamination n'est pas connu. Ce sont également, parmi les sujets infectés par le virus C, les sujets les plus âgés. Chez les toxicomanes par voie intra-veineuse, les génotypes prédominants sont les sous-types 3a et 1a. Cette répartition différente selon le mode de contamination et selon l'ancienneté de l'infection suggère un changement relatif de prévalence au cours du temps (21). Cette distinction schématique est valable en Europe, mais ne peut être transposée aux autres régions du monde. On peut faire l'hypothèse de souches ancestrales du virus C présentes dans différentes régions du globe, qui ont varié au cours du temps, en raison de la variabilité naturelle du virus, cette variabilité ayant d'ailleurs permis l'apparition de sous-types. Mais on peut affirmer que le mélange de différentes souches dans un pays donné est la conséquence de l'introduction de certains sous-types, par de nouveaux modes de transmission, par les mouvements de population et par le commerce des produits sanguins qui a contribué à la diffusion de l'infection et à la diversification des génotypes. Au Japon, le sous-type 1a a été essentiellement transmis par la transfusion de facteur anti-hémophilique provenant des Etats-Unis, alors que le sous-type 1b était majoritaire ; il est également vraisemblable que le sous-type 1b était le sous-type ancestral en Europe et que certains génotypes récents ont été introduits par la toxicomanie, tels les sous-types 3a, ou encore le type 4 qui était presque exclusivement rencontré au Moyen Orient et en Afrique équatoriale. Les types 4, 5 et 6 ont été détectés avec une fréquence faible chez les donneurs de sang immigrants au Canada (14) et dans les pays du Benelux (32).

La signification de ces génotypes et leurs conséquences potentielles ont fait récemment l'objet de nombreux travaux.

Implications biologiques pour la détection du virus

La détection des anticorps dirigés contre le virus C est-elle influencée par les génotypes (15, 36) ?

Le premier test ELISA utilisait une protéine recombinante c 100-3 dérivée de la région NS4 du sous-type 1a. Les tests de seconde génération comportaient un mélange d'antigènes recombinants dérivés du type 1. Les tests de troisième génération sont également dérivés de virus de type 1.

Cependant, ces antigènes sont dérivés de régions hautement conservées du génome, comme la région de la capsid. Il a été récemment montré que chez des sujets virémiques infectés par le génotype 1b, séronégatifs pour le virus C, la séronégativité n'était pas la conséquence de variations des épitopes

immuno-dominants (9). L'absence de réponse sérique spécifique des antigènes recombinants serait plutôt la conséquence d'une incompetence du système immunitaire de l'hôte. On sait également que les anticorps dirigés contre les génotypes du VHC autres que le génotype 1 peuvent être mal détectés par les tests de deuxième génération. Cette difficulté semble surmontée avec les tests de troisième génération (20).

Conséquences cliniques des génotypes du virus C

A l'heure actuelle, les implications pratiques des génotypes du virus C sont essentiellement de 3 ordres :

- association à la sévérité de l'atteinte hépatique,
- différence de réponse au traitement anti-viral,
- utilisation en tant que traceur épidémiologique.

Association ou non à la gravité de l'atteinte hépatique

Plusieurs études suggèrent que le génotype 1b serait associé à une atteinte hépatique plus grave (cirrhose avec ou sans hépatocarcinome) (3, 16, 22, 24). Cette plus grande gravité pourrait être en partie expliquée par le fait que le sous-type 1b touche les sujets les plus anciennement infectés, soit par transfusion sanguine, soit par un mode de contamination non reconnu. La durée d'évolution de l'infection est également plus longue dans certaines études (16, 21). Il y a donc des facteurs de confusion potentiels, ce qui incite à interpréter ces données avec prudence.

Dans d'autres études, il n'a pas été montré que le génotype 1b était associé à une maladie plus sévère (23, 29, 35).

En l'absence de système de culture cellulaire durable, l'étude du modèle que constitue la transplantation hépatique suggère un effet cytopathogène différent selon les souches virales. Il a été clairement montré en Europe que le type 1b était plus fréquemment responsable de réinfections du greffon après transplantation hépatique (6, 7). Cette différence n'était pas expliquée par une différence du niveau de virémie entre les génotypes. Cependant, l'influence des génotypes sur la récurrence de l'infection virale C a été remise en cause par une étude récente réalisée aux Etats Unis (34).

Génotypes et réponse au traitement anti-viral

Il a été montré que les sujets infectés par le génotype 1 (et, particulièrement, le sous-type 1b) ont, en Europe (12, 16) comme au Japon (31), une moins bonne réponse au traitement par interféron alpha par comparaison avec les sujets infectés par les autres types 2a, 2b ou 3a. Lorsque des analyses multivariées ont été effectuées, cette association était indépendante des autres variables de confusion telles que l'âge des malades, la durée de l'infection, ou le mode de contamination (12,16). Il a également été montré que la virémie pré-thérapeutique était un facteur prédictif de réponse au traitement anti-viral (12,16). Ces deux facteurs viraux, le génotype et la virémie, étaient indépendamment associés à la réponse. Cependant, les différences de réponse entre les génotypes ne s'expliquaient pas par une différence de charge virale.

Cette comparaison s'applique aux souches 1a et 1b vis-à-vis des sous-types 2a, 2b et 3a. Il est vraisemblable que d'autres génotypes soient peu sensibles à l'interféron, comme le type 4 en Egypte et en Afrique équatoriale.

Les mécanismes en cause ne sont pas encore élucidés, mais comme ces données semblent se confirmer, le génotypage associé à l'étude de la charge virale aurait un intérêt clinique

en sélectionnant les patients susceptibles de moins bien répondre au traitement pour leur proposer des protocoles thérapeutiques adaptés.

Utilisation en tant que traceur épidémiologique

Le génotypage permet de mieux préciser les différents modes de transmission du virus.

Ainsi, il est maintenant possible de mesurer plus exactement le risque de transmission sexuelle. La présence d'anticorps dirigés contre le virus C chez le conjoint varie entre 2 et 10 % selon les études, mais elle ne permet pas d'affirmer que la transmission était sexuelle dans tous les cas. Dans une étude récente (4), le génotypage a été effectué chez 12 couples séropositifs pour le virus C. La concordance génotypique n'était observée que chez 4 de ces 12 couples, mais 3 de ces 4 couples avaient été infectés par des modes de contamination différents. D'autre part, dans un groupe de 63 couples suivis pendant 1 an, le taux de séroconversion était faible. Le seul cas observé dans cette étude, avec concordance génotypique chez les 2 conjoints, était probablement survenu à la suite d'un rapport traumatique. Ces données suggèrent que le risque de transmission sexuelle est faible, survenant en cas de rapport traumatique ou de lésion génitale.

Vingt à 30 % des modes de contamination ne sont pas identifiés chez les malades infectés. Il est certain que l'enquête génotypique et phylogénétique permettra de mieux élucider ces modes de transmission peu connus. Récemment, ont été rapportés les cas de 5 malades opérés d'une valvulopathie, et probablement infectés par un même chirurgien, lui-même infecté par le VHC (5). Le même génotype a en effet été retrouvé chez les malades et le chirurgien, alors que tous les malades avaient reçu du sang séro-négatif. Après étude de la structure moléculaire des souches, la très grande homologie entre les souches identifiées chez le chirurgien et les malades suggérait la transmission nosocomiale du virus.

Enfin, une implication majeure de la variabilité du VHC concerne la prévention de l'infection par le VHC. Il a été montré que les individus exposés à un génotype viral n'étaient pas protégés d'une surinfection par un autre génotype. Cela a été notamment démontré par les surinfections multiples chez les enfants thalassémiques multi-transfusés et chez les hémophiles (8,10).

Cette absence de protection croisée vis-à-vis des types du virus C semble compromettre la réalisation d'un vaccin efficace selon les méthodes classiques et doit faire recourir à de nouvelles stratégies vaccinales.

Conclusion

Les génotypes du virus de l'hépatite C, utilisés en tant que traceur épidémiologique, peuvent nous renseigner sur les modes de transmission du virus, mais aussi sur les voies de transmission d'un pays à un autre, ou d'un continent à un autre.

L'association de certains génotypes à une atteinte hépatique plus sévère est controversée. De nombreux facteurs de confusion, tels que l'âge des patients ou l'ancienneté de l'infection peuvent expliquer cette association.

Il est à présent reconnu que la réponse au traitement anti-viral est variable en fonction des génotypes. La charge virale et le génotype sont deux facteurs prédictifs indépendants de réponse au traitement par interféron et doivent être pris en considération, afin de proposer un schéma thérapeutique adapté.

Références bibliographiques

- BHATTACHERJEE V, PRESCOTT LE, PIKE I, RODGERS B, BELL H *et al.* - Use of NS-4 peptides to identify type-specific antibody to hepatitis C virus genotypes 1,2,3,4,5 and 6. *J Gen Virol*, 1995, **76**, 1737-1748.
- BUKH J, PURCELL RH & MILLER RH - Sequence analysis of the core gene of 14 hepatitis C virus genotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 8239-8243
- DUSHEIKO G, SCHMILOWITZ-WEISS H, BROWN D, MC OMISH F, YAP PL *et al.* - Hepatitis C virus genotypes : an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*, 1994, **19**, 13-18
- EPEIRIER JM, DAVID XR, DUCOS J, PAGEAUX GP, BLANC P *et al.* - Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C : étude longitudinale prospective et concordance génotypique entre conjoints. *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, **20** (2 bis), A 158
- ESTEBAN JI, GOMEZ J, MARTELL M, CABOT B, QUER J *et al.* - Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 555-560.
- FÉRAY C, GIGOU M, SAMUEL D *et al.* - Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology*, 1995, **108**, 1089-1096.
- GANE EJ, PORTMANN BC, NAOUMOV NV, SMITH HM, UNDERHILL JA *et al.* - Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 815-820.
- JARVIS LM, WATSON HG, Mc OMISH F, PEUTHERER JF, LUDLAM CA & SIMMONDS P - Frequent reinfection and reactivation of hepatitis C virus genotypes in multitransfused hemophiliacs. *J Infect Dis*, 1994, **170**, 1018-1022.
- KAO JH, CHEN PJ, YANG PM, LAI MY, WANG TH & CHEN DS - Absence of extensive genetic heterogeneity of hepatitis C virus in antibody-negative chronic hepatitis C. *J Med Virol*, 1996, **49**, 87-90.
- LAI ME, MAZZOLENI AP, ARGIOLOU F, DE VIRGILIS S, BALESTRIERI A *et al.* - Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet*, 1994, **343**, 388-390.
- Mc OMISH F, YAP PL, DOW BC, FOLLETT EAC, SEED C *et al.* - Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol*, 1994, **32**, 884-892
- MARTINOT-PEIGNOUX M, MARCELLIN P, POUTEAU M, CASTELNAU C, BOYER N *et al.* - Pretreatment serum HCV RNA levels and HCV genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1995, **22**, 1050-1056.
- MELLOR J, HOLMES EC, JARVIS LM, YAP PL, SIMMONDS P & international collaborators - Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical regions: implications for virus classification. *J Gen Virol*, 1995, **76**, 2493-2507.
- MURPHY D, WILLEMS B & DELAGE G - Use of the 5' non-coding region for genotyping hepatitis C virus. *J Infect Dis*, 1994, **169**, 473-475.
- NAGAYAMA R, TSUDA F, OKAMOTO H, WANG Y, MITSUI T *et al.* - Genotype dependence of hepatitis C virus antibodies detectable by the first generation enzyme-linked immunosorbent assay with c 100-3 protein. *J Clin Invest*, 1993, **92**, 1529-1533.
- NOUSBAUM JB, POL S, NALPAS B, LANDAIS P, BERTHELOT P, BRÉCHOT C and the Collaborative Study Group - Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med*, 1995, **122**, 161-168.
- OGATA N, ALTER HJ, MILLER RH & PURCELL RH - Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**, 3392-3396.
- OKAMOTO H, KOJIMA H & OKADA SI - Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2 year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology*, 1992, **190**, 894-899.
- PANIGRAHI AK, ROCA J, ACHARYA SK, JAMEEL S & PANDA SK - Genotype determination of hepatitis C virus from Northern India: identification of a new subtype. *J Med Virol*, 1996, **48**, 191-198.
- PAWLOTSKY JM, ROUDOT-THORAVAU F, PELLET C, AUMONT P, DARTHUY F *et al.* - Influence of hepatitis C virus (HCV) genotypes on HCV recombinant immunoblot assay patterns. *J Clin Microbiol*, 1995, **33**, 1357-1359.
- POL S, THIERS V, NOUSBAUM JB, LEGENDRE C, BERTHELOT P *et al.* - The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology*, 1995, **108**, 581-583.
- POZZATO G, KANEKO S, MORETTI M, CROCE LS, FRANZIN F *et al.* - Different genotypes of hepatitis C virus are associated with different severity of chronic liver disease. *J Med Virol*, 1994, **43**, 291-296.
- PRATI D, CAPELLI C, ZANELLA A, MOZZI F, BOSONI P *et al.* - Influence of different hepatitis C virus genotypes on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 1996, **110**, 178-183.
- SILINI E, BONO F, CIVIDINI A, CERINO A, BRUNO S *et al.* - Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology*, 1995, **21**, 285-290.
- SIMMONDS P, ALBERTI A, ALTER HJ, BONINO F, BRADLEY DW *et al.* - A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*, 1994, **19**, 1321-1324.
- SIMMONDS P, SMITH DB, Mc OMISH F, YAP PL, KOLBERG J *et al.* - Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol*, 1994, **75**, 1053-1061.
- SMITH DB, DAVIDSON F & SIMMONDS P - Hepatitis C virus variants and the role of genotyping. *J Hepatol*, 1995, **23** (Suppl 2), 26-31.
- STUYVER L, ROSSAU R, WYSEUR A, DUHAMEL M, VANDERBORGHT B *et al.* - Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J Gen Virol*, 1993, **74**, 1093-1102.
- TAKADA N, TAKASE S, TAKADA A & DATE T - Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol*, 1993, **17**, 277-283.
- TSUBOTA TA, CHAYAMA K, IKEDA K - Factors predictive of response to interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1994, **19**, 1088-1094.
- TOKITA H, OKAMOTO H, TSUDA F, SONG P, NAKATA S *et al.* - Hepatitis C virus variants from Vietnam are classifiable into the seventh, eighth, and ninth major genetic groups. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 11022-11026.
- VAN DOORN LJ, KLETER GEM, STUYVER L, MAERTENS G, BROUWER JT *et al.* - Sequence analysis of hepatitis C virus genotypes 1 to 5 reveals multiple novel subtypes in the Benelux countries. *J Gen Virol*, 1995, **76**, 1871-1876.
- VALLIAMMAI T, THYAGARAJAN SP, ZUCKERMAN AJ & HARRISON TJ - Diversity of genotypes of hepatitis C virus in Southern India. *J Gen Virol*, 1995, **76**, 711-716.
- VARGAS H, WANG L, LASKUS T, POUTOUS A, LEE R *et al.* - Infecting HCV genotypes: a final report on HCV genotype influence on the outcome of liver transplantation for HCV-related end-stage liver disease. *Hepatology*, 1996, **24**, 182 A (Abstract).
- YAMADA M, KAKUMU S, YOSHIOKA K, HIGASHI Y, TANAKA K *et al.* - Hepatitis C virus genotypes are not responsible for development of serious liver disease. *Dig Dis Sci*, 1994, **39**, 234-239.
- ZEIN NN, RAKELA J & PERSING DH - Genotype-dependent serologic reactivities in patients infected with hepatitis C virus in the United States. *Mayo Clin Proc*, 1995, **70**, 449-452.

Commentaires en séance (congrès) :

Intervention de M. Lam Kam Sang :

- N'est-il pas préférable de prolonger le traitement par interféron (IFN) sur un an au lieu de 6 mois ?
- Y a-t-il un lien entre VHCet lymphome non hodgkinien ? Si oui, quel est le génotype impliqué ?

Réponse de M. Nousbaum :

- Il est en effet bien établi que le traitement par interféron doit être prolongé sur au moins un an, voire 18 mois, pour diminuer le risque de rechute après l'arrêt du traitement. Ceci n'est valable que si une réponse précoce est observée (transaminases normales et absence de virémie détectable à 3 mois).

- Le lien entre virus de l'hépatite C et lymphomes non hodgkiniens est controversé. Les données sur lesquelles repose cette association sont essentiellement séro-épidémiologiques, parfois virologiques. Le génome viral a été le plus souvent détecté dans les lymphocytes B. Cependant, le lien de causalité reste à démontrer. Il avait été suggéré dans l'étude de FERRI C *et al* (Br J Haematol, 1994) que le génotype 2 était plus souvent impliqué, mais cela est peut-être simplement lié à l'épidémiologie du virus C en Italie.