

## 3

## Infections à transmission parentérale : hépatites C et G

La grande majorité des hépatites chroniques non B sont imputables à un flavivirus, le virus de l'hépatite C (VHC) identifié en 1989 (Choo et coll.) Ce virus présente un taux très élevé de mutations, ce qui explique sa capacité à résister à l'élimination par le système immunitaire. D'autres virus hépatotropes, ont été décrits récemment, en particulier un autre flavivirus appelé GBV-C ou virus de l'hépatite G (VHG). Le rôle pathogène de ce virus apparaît faible mais demande à être précisé car sa prévalence semble relativement importante d'après les données préliminaires obtenues chez les donneurs de sang.

### Virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des *Flaviviridae*. Les ressemblances que ce virus à ARN enveloppé présente avec les deux autres genres de la famille, flavivirus et pestivirus, l'ont fait désigner comme un nouveau genre, caractérisé par sa capacité à induire des infections chroniques. Répertoriée parmi les hépatites non A, non B (Feinstone et coll., 1975), l'hépatite C fut ensuite distinguée de l'hépatite E (Reyes et coll., 1990) dont la transmission est essentiellement entéro-orale. L'identification de l'agent étiologique de l'hépatite C est relativement récente puisqu'elle date de 1989 (Choo et coll., 1989). Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus a été identifié par son génome, grâce à la biologie moléculaire, sans isolement de la particule virale elle-même.

C'est là le problème majeur que pose le VHC : malgré de nombreuses tentatives, il est toujours impossible de le cultiver de façon efficace *in vitro*. Le génome du VHC est monocaténaire. C'est un brin positif d'ARN d'environ 9,5 kilobases. Il consiste en deux régions non codantes aux extrémités 5' et 3' qui entourent la partie codante représentant un cadre unique de lecture. Le VHC, comme tout virus à ARN, est soumis à une forte fréquence de mutations, supposées également réparties le long du génome ( $10^3$  substitutions par site et par an) (Ogata et coll., 1991). Ces mutations observées ne concernent

toutefois que celles compatibles avec la survie du virus, localisées dans des séquences non responsables de fonctions vitales. Le pourcentage de mutations le plus élevé (20 à 40 %) est identifié dans la région codant pour les deux protéines d'enveloppes  $E_1$  et surtout  $E_2$  (Weiner et coll., 1991 ; Hijikata et coll., 1991). La capacité de mutation du VHC chez un seul individu résulte en une distribution du génome en quasi-espèces, c'est-à-dire en un certain nombre de virus de séquence identique accompagnés de virus contenant soit la séquence initiale, soit d'autres séquences très proches les unes des autres (Bukh et coll., 1995 ; Martell et coll., 1992). Cette dérive se produit de façon séquentielle au cours de l'infection chez un même individu (Kato et coll., 1992) et chaque protéine correspondante peut induire une réponse immunitaire spécifique. Ainsi, les épitopes émergeant séquentiellement ne sont pas reconnus par les anticorps synthétisés vis-à-vis des épitopes précédents (Weiner et coll., 1992 ; Taniguchi et coll., 1993 ; Kato et coll., 1993 et 1994). C'est le mécanisme par lequel le virus échappe à la surveillance immunitaire et peut induire une infection chronique. Cette variabilité génétique doit aussi être considérée au niveau des nouvelles souches répertoriées, ce qui pose un sérieux problème de génotypage, selon les séquences comparées. L'accumulation de mutations a entraîné l'émergence d'un très grand nombre de génotypes (Bukh et coll., 1995).

Actuellement, on distingue trois groupes génétiques majeurs pour le VHC et six sous-groupes, mais ceci ne représente que partiellement la réalité et il serait très important d'obtenir des classifications plus précises afin de parfaire les diagnostics existant actuellement (Bukh et coll., 1995).

### **Mode de diffusion**

Le VHC peut se répliquer dans les cellules hépatiques mais aussi dans des cellules lymphoïdes tels les lymphocytes circulants B et T et les monocytes (Dhillon et Dusheiko, 1995 ; Zignego et coll., 1992). Cette localisation du virus dans les cellules mononucléées du sang montre que cette population peut constituer le réservoir du virus dans les cas où la virémie est basse et même indétectable (Monteverde et Invernizzi, 1995). Elle pourrait également être impliquée dans les différentes pathologies secondaires liées à l'infection chronique par le VHC (Muratori et coll., 1996).

En ce qui concerne les origines de la contamination, on admet qu'elle est due à une transfusion sanguine dans plus d'un tiers des cas (plus de 200 000 personnes) et dans 30 % des cas, à une expérience de toxicomanie intraveineuse. Dans un tiers des cas on ne peut faire la preuve de l'origine de la contamination mais on soupçonne dans de nombreuses circonstances, des contaminations occultes de type nosocomial liées à des injections, en l'absence de matériel à usage unique dans le passé, soins médicaux divers, acupuncture. Le rôle de la contamination sexuelle est de faible importance mais il existe, de même que la transmission verticale mère-enfant, qui est également rare. Celle-ci est facilitée en cas de co-infection VIH et d'hépatite chronique chez

la mère, on estime que le risque de contamination entre partenaires sexuels ou de mère à l'enfant est inférieur à 3 % dans chaque cas. La distribution du virus en fonction de l'âge corrobore ces données. En effet, en dehors des groupes à risque, il y a peu de séropositifs chez les sujets de moins de 30 ans et beaucoup chez les sujets de plus de 60 ans.

On doit concevoir la diffusion du VHC de façon dynamique. Un virus ancestral existe depuis plus de 500 ans, et grâce à l'étude des différentes souches, on a pu ainsi retracer le rôle d'événements historiques dans l'émergence des souches et la propagation de l'endémie dans le monde. C'est ainsi que la souche 3a semble s'être répandue à partir du Népal il y a 35 à 45 ans et elle correspond à l'explosion de la toxicomanie dans les années 50-60. Plus récemment, un nouveau génotype pourrait s'être répandu en Asie à l'occasion de la guerre du Viet-Nam. Le génotype le plus ancien en Europe est le génotype 1b. Trois grandes vagues peuvent être ainsi distinguées : la première liée à des injections multiples avant la généralisation du matériel à usage unique, la deuxième liée au développement de la transfusion dans les années 50, la troisième est liée à la propagation de la toxicomanie hélas toujours en progression. Contrairement à la situation chez les sujets infectés par le VIH, il n'y a pas de régression de la prévalence du VHC chez les toxicomanes qui reste supérieure à 50 %.

### Histoire naturelle

Il est vraisemblable que le VHC n'induit d'infections aiguës que chez 20 % des sujets contaminés. Dans ce cas, il s'agit d'une hépatite classique ne pouvant être différenciée que par la sérologie spécifique. L'hépatite fulminante n'a été décrite que très rarement. En revanche, on assiste à une évolution quasi constante vers la chronicité (de 60 à 80 %). Seuls 20 % des sujets infectés éliminent le virus, 20 à 30 % restent virémiques avec des transaminases longtemps normales, enfin, plus de 50 % développent une hépatite chronique totalement asymptomatique. Le retard moyen au diagnostic est de 15 ans, le délai moyen de l'apparition de la cirrhose varie de 2 à 30 ans et plus, avec une médiane autour de 18 ans. Le risque de cirrhose est de l'ordre de 20 % au cours des infections chroniques. En cas de cirrhose, le risque de dégénérescence vers l'hépatocarcinome est de l'ordre de 5 % par an. L'évolution vers la cancérisation peut être liée à la cirrhose associée à d'autres facteurs aggravants ou au virus lui-même. Bien que certaines études aient suggéré une élévation du taux de réplication de l'ARN VHC au stade de cirrhose et HCC, la valeur pronostique d'une charge virale VHC élevée reste très discutée, contrairement au VIH. La caractéristique majeure du VHC reste la persistance de la multiplication virale, au moins à un niveau constant, tout au long de l'histoire naturelle de l'infection et l'absence d'intégration du génome viral. Ce point est important pour la conception de l'efficacité du traitement qui, d'une part peut prétendre dans certains cas à l'élimination du virus et d'autre part peut être administré à tous les stades de l'infection

(Sansonno et Dammacco, 1992 ; Monterverde et Invernizzi, 1995). Toutefois, l'évolution est extrêmement variable : une étude prospective de Seef et coll. (1992) a montré qu'après plus de 18 ans, il n'y a pas de différence de mortalité chez les sujets infectés par le VHC ou non (sauf en cas de consommation excessive d'alcool qui augmente significativement la vitesse d'évolution de la maladie). Il faut souligner que près d'un tiers des sujets infectés par le VHC ne développent aucune pathologie significative au cours de périodes prolongées supérieures à 20 ans. Le grand intervalle de temps observé entre la contamination, l'apparition de symptômes et le développement de pathologies sévères explique que beaucoup de questions demeurent concernant l'histoire naturelle de l'hépatite C et de ses pathologies secondaires (Alter et Bradley, 1995). Il est néanmoins clair que cette infection peut conduire à des atteintes du foie nécessitant une greffe d'organe et qu'elle est responsable de carcinome hépatocellulaire, surtout dans les pays asiatiques (Tong et coll., 1995 ; Koretz et coll., 1993 ; Ikeda et coll., 1993). L'extrême variabilité de l'évolution rend les décisions thérapeutiques difficiles. Dans l'état actuel des connaissances, seule l'histologie hépatique confortée par les données virologiques et le suivi des patients, permettent de fixer un pronostic et d'évaluer la meilleure décision thérapeutique (Müller, 1996).

Le mécanisme de l'attaque hépatique par le VHC est mal connu. Il peut s'agir d'un effet cytopathique direct ou d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire (Chu et coll., 1994). Il faut noter que l'hépatite C est souvent associée à diverses maladies auto-immunes (Mc Farlane et coll., 1991) tels que le syndrome de Sjogren (Haddad et coll., 1992), la cryoglobulinémie (Casato et coll., 1991 ; Ferri et coll., 1991 ; Pascual et coll., 1990), des vascularites auto-immunes (Hearth-Holmes et coll., 1991) et des affections dermatologiques comme l'érythème noueux et l'urticaire (Domingo et coll., 1990). Les sérums des malades anti-VHC positifs contiennent également divers types d'auto-anticorps (Lumel et coll., 1992 ; Michel et coll., 1992). D'autres observations supportent l'existence d'une implication auto-immune, en effet chez plus de la moitié des sujets atteints d'hépatite chronique, on retrouve à l'examen histopathologique des agrégats importants de cellules lymphoïdes dans les espaces portes associés à des canaux biliaires endommagés. Certains de ces agrégats renferment des cellules dendritiques et des cellules B entourées de cellules T. Cet ensemble pourrait être responsable d'une réponse immune contre les hépatocytes infectés par le virus (Gerber, 1994) et il n'est pas impossible que le lymphotropisme reconnu du VHC puisse jouer un rôle dans les désordres auto-immuns qu'il suscite.

## **Virus de l'hépatite G**

32 Un virus de la même famille que le virus de l'hépatite C a été récemment identifié chez des sujets atteints d'hépatite postransfusionnelle. Ce virus est

nommé virus de l'hépatite G (VHG) ou virus GBV-C. Le virus GBV-C (Simons et coll., 1995b ; Leary et coll., 1996) fut identifié lors d'études sur la caractérisation d'un agent infectieux décrit par Deinhart et coll. (1967). Cet agent, dénommé GB, fut découvert par transmission expérimentale d'une hépatite à des singes marmousets à partir du sérum d'un patient ictérique dont les initiales étaient G.B. Des agents dénommés GBV-A et GBV-B ont été identifiés chez les singes infectés expérimentalement mais pas ou très rarement chez l'homme (Simons et coll., 1995a ; Schlauder et coll., 1995 ; Muerhoff et coll., 1995). Par contre, un agent similaire dénommé GBV-C fut, par la suite, mis en évidence chez l'homme. Parallèlement, Linnen et coll. (1996) ont découvert chez l'homme un agent dénommé virus de l'hépatite G (VHG). L'analyse du génome de ces deux agents GBV-C et VHG indique qu'il s'agit de deux souches du même virus, et que celui-ci n'est pas un nouveau sous-type du virus de l'hépatite C, mais appartient à la même famille (Muerhoff et coll., 1995).

Le virus de l'hépatite de type G est un virus à ARN simple brin de polarité positive. Il possède des gènes structuraux E1 et E2 et des gènes non-structuraux NS1 à NS5. Ce virus, proche du virus de l'hépatite C, appartient à la famille des flavivirus. Toutefois, l'analyse génomique des différentes souches isolées montre que le gène core est absent ou incomplet. Ces caractéristiques plaident en faveur soit d'un virus peu infectieux du fait de son incapacité à produire des virus complets, soit en faveur d'un virus défectif qui se réplique en présence d'un virus proche comme le virus de l'hépatite C, soit enfin la possibilité que le virus de l'hépatite G soit un virus qui ne nécessite pas la présence d'une nucléocapside pour former une particule infectieuse (Simons et coll., 1996).

### Histoire naturelle

La plupart des infections VHG sont à l'évidence subcliniques et anictériques. Le virus VHG a cependant été détecté dans des hépatites aiguës sporadiques, des hépatites fulminantes, des hépatites chroniques et des cirrhoses (Simons et coll., 1995b ; Yoshida et coll., 1995 ; Corwin et coll., 1996 ; Linnen et coll., 1996 ; Schmidt et coll., 1996 ; Alter et coll., 1996). Toutefois, le virus de l'hépatite G n'est reconnu comme l'agent étiologique que dans 0,3 % des hépatites virales aiguës aux Etats-Unis (Alter M et coll., 1997) et aucune infection par le VHG n'a été identifiée parmi 72 hépatites aiguës non-A-E en Indonésie et au Vietnam (Corwin et coll., 1996). De plus, si le virus de l'hépatite G a été observé dans des cas d'hépatites fulminantes (Yoshida et coll., 1995 ; Heringlake et coll., 1996), ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres études (Kuroki et coll., 1996 ; Salie et coll., 1996). Ces différences pourraient s'expliquer par l'existence, dans certains pays, de souches de virus responsables d'hépatite fulminante (Heringlake et coll., 1996).

Parmi les sujets exclusivement VHG positifs, moins de 5 % ont une hépatite et 20 % une augmentation légère des transaminases. Si l'infection par le VHG

persiste souvent longtemps, elle ne conduit cependant pas à une hépatite chronique et ne semble pas affecter le cours clinique de la maladie chez les patients atteints d'une hépatite A, B ou C (Alter M et coll., 1997 ; Alter HJ et coll., 1997). Dans leur étude, Jarvis et coll. (1996) ont montré que, contrairement au cas du VHC, le taux relativement élevé de contamination des produits sanguins n'était pas associé à une élévation des infections persistantes à VHG, soit parce que l'infectivité du VHG est faible (inférieure à celle du VHC), soit parce que le virus présente une capacité moindre à établir une infection persistante.

Il existe très peu de cas d'infection exclusive par le VHG, et dans 10 à 60 % des cas suivant les études (Alter HJ et coll., 1997 ; Aikawa et coll., 1996 ; Mushahwar, communication personnelle), une co-infection avec le virus de l'hépatite C existe, probablement du fait de modes de transmission identiques. De même, parmi les sujets positifs au VHC, 7 à 38 % sont positifs au VHG. Les cas cliniques observés résultent plus d'une infection par le virus de l'hépatite C que par le virus de l'hépatite G, et il ne semble pas que la présence du VHG conditionne la réponse aux traitements (Tanaka et coll., 1996).

L'étude publiée par Alter HJ et coll. (1997) montre un pourcentage important (1,4 %) de donneurs de sang contaminés par le VHG, le plus souvent à la suite d'une transfusion sanguine.

Il existe une possibilité de transmission du VHG de la mère à l'enfant (Feucht et coll., 1996). Toutefois, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer le risque encouru.

La plupart des résultats obtenus sont préliminaires et demandent à être confirmés, soit sur des échantillons de population plus grands, soit avec d'autres techniques de dépistage. La question essentielle reste de connaître la pathogénie exacte de ce virus, même s'il semble que la plupart des hépatites non-A-E soit due à un agent autre que le VHG, non encore identifié.

## **Autres virus hépatotropes**

Un virus dénommé virus de l'hépatite F a été identifié en Inde par Deka et coll. (1994) chez des sujets atteints d'hépatite non-A, non-B de type épidémique. Les résultats décrits par ces auteurs n'ont pas été confirmés, et il est peu vraisemblable que le virus décrit soit à l'origine des hépatites observées. Toutefois, l'existence d'un virus non-A, non-B responsable d'hépatites épidémiques semble probable puisqu'au moins une épidémie d'hépatites non-A, non-B observée dans les Iles Andaman (Inde) n'était pas due au virus de l'hépatite E (Arankalle et coll., 1994). Ces infections semblent toutefois très rares.

En plus des infections par le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus (CMV) et l'échovirus 25 qui peuvent être responsables d'ictère, certaines hépatites,

en particulier des hépatites fulminantes de type non-A, non-E, ont été associées à une infection par le parvovirus humain B19 (Yoto et coll., 1996 ; Naidés et coll., 1996). De plus, il apparaît qu'environ 1/3 des patients atteints d'érythèmes infectieux résultant d'une infection par le parvovirus B19 ont des signes d'hépatite. le parvovirus B 19 est présent chez 0,15 % des donneurs de sang. Si ces résultats récents sont confirmés, il sera peut-être envisagé, dans l'avenir, de faire le dépistage de ce virus chez les donneurs de sang.

## BIBLIOGRAPHIE

Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1996, **334** : 195-196

Alter HJ, Bradley DW. Non A, non B hepatitis unrelated to the hepatitis C virus (non ABC). *Semin Liver Dis* 1995, **15** : 110-120

Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J et coll. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997, **336** : 747-754

Alter M, Gallagher M, Morris T, Moyer LA et coll. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997, **336** : 741-746

Arankalle VA, Chadha MS, Tsarev et coll. Seroepidemiology of water-borne hepatitis in India and evidence for a third enterically-transmitted hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 3428-3432

Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus : quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995, **15** : 41-63

Casato M, Pucillo LP, Lagana B, Taliana G, Goffredo F, Bonomo L. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 1991, **337** : 1047-1048

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, **244** : 359-362

Chu HW, Dash S, Gerber MA. Replicative hepatitis C virus RNA sequences and histological activity in chronic hepatitis C. *Human Pathol* 1994, **25** : 160-163

Corwin AL, Hyams K, Mitchell B et coll. Evidence of worldwide transmission of hepatitis G Virus. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° C192)

Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of disease of human viral hepatitis to marmoset monkeys, I : transmission of disease, serial passage and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967, **125** : 673-687

Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of a novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 1994, **68** : 7810-7815

Desai SM, Simons JN, Mueerhoff AS et coll. Molecular Biology of GB virus A, B and C. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° 115)

Dhillon AP, Dusheiko GM. Pathology of hepatitis C virus infection. *Histopathology* 1995, **26** : 297-309

Domingo P, Ris J, Martinez E, Casas F. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990, **336** : 1377 (letter)

Feinstone SM, Kapikiana AZ, Purcell RH, Holland PV. Transfusion associated hepatitis not due to hepatitis A or B. *N Engl J Med* 1975, **292** : 767-770

Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A et coll. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1991, **9** : 621-624

Feucht HH, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996, **347** : 615-616

Fourel G, Trépo C, Bougueleret I, Henglein B, Ponzetto A, Tiollais P, Buendia MA. Frequent activation of N-myc genes by hepadnavirus insertion in woodchuck liver tumours. *Nature* 1990, **347** : 294-298

Gerber MA. Pathology of hepatitis C. *Rev Microbiol* 1994, **14** : 205-210

Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrossine JC, Trinchet JC et coll. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992, **339** : 321-323

Hearth-Holmes M, Zahradka SL, Baethge BA, Wolf RE. Leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C. *Am J Med* 1991, **90** : 765-766

Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, Tillman HL, Böher K, Mueerhoff S et coll. Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet* 1996, **348** : 1626-1629

Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y et coll. Hypervariable regions in the putative glycoprotein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1991, **175** : 220-228

Hsu TY, Moroy T, Etiemble J, Louise A, Trépo C, Tiollais P, Buendia MA. Activation of c-myc by woodchuck hepatitis virus insertion in hepatocellular carcinoma. *Cell* 1988, **55** : 627-635

Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y et coll. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993, **18** : 47-53

Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PL et coll. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet* 1996, **348** : 1352-1355



Kato N, Ootsuyama Y, Ohkoshi S et coll. Characterization of hypervariable regions in the putative envelope protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, **189** : 119-127

Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y et coll. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol* 1993, **67** : 3923-3930

Kato N, Ootsuyama Y, Sekiya H et coll. Genetic drift in hypervariable region 1 of the viral genome in persistent hepatitis C virus infection. *J Virol* 1994, **68** : 4776-4784

Kekule AS, Nitschko H, Frösner G et coll. Hepatitis GB virus : co-infection with HCV, response to interferon and possible association with fulminant hepatitis. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° 143)

Khudyakov YE, Khudyakova NS, Jue DL, Wells TW, Padhye N, Fields HA. Comparative characterization of antigenic epitopes in the immunodominant region of the protein encoded by ORF3 in Burmese and Mexican strains of HEV. *J Gen Virol* 1994, **75** : 641-646

Khudyakov YE, Cong M, Bonafonte MT et coll. Sequence variation and antigenic property of the hepatitis G virus proteins. *IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease* 1996 (résumé N° C186)

Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993, **119** : 110-115

Kuroki T, Nishiguchi S, Tanaka M et coll. Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan. *Lancet* 1996, **347** : 908

Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN et coll. Sequence and genomic organization of GBV-C : a novel member of the flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996, **48** : 60-67

Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY et coll. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus : a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996, **271** : 505-508

Lumel F, Abuaf N, Frangeul L, Gripon P, Perrin M, Le Cos Y et coll. Liver/kidney microsome antibody type I and hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992, **16** : 630-636

Martell M, Esteban JI, Quer J et coll. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes : quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992, **66** : 3225-3229

Mc Farlane IG. Autoimmunity and hepatotropic viruses. *Semin Liver Dis* 1991, **11** : 223-233

Michel G, Ritter A, Gerken G, Meyer zum Buschenfelde KH, Decker R, Manns MP. Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. *Lancet* 1992, **339** : 267-269

Monteverde A, Invernizzi F. Hepatitis C virus : from biology to clinical practice. *Clin Exp Rheum* 1995, **13** : S205-S210

Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN et coll. Genomic organization of GB viruses A and B : Two new members of the Flaviviridae associated with GB agent hepatitis. *J Virol* 1995, **69** : 5621-5630

Müller R. The natural history of hepatitis C : clinical experiences. *J Hepatol* 1996, **24** : 52-54

Muratori L, Gibellini D, Lenzi M, Cataleta M, Muratori P, Morelli MC, Bianchi FB. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood* 1996, **88** : 2768-2774

Naides SJ, Karetnyi YV, Cooling LLW et coll. Human parvovirus B 19 infection and hepatitis. *Lancet* 1996, **347** : 1563-1564

Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation of the H strain of hepatitis C virus. *Proc natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 3392-3396

Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifer JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type I. *J Infect Dis* 1990, **162** : 569-570

Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et coll. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A, non B hepatitis. *Science* 1990, **247** : 1335-1339

Salie R, Shaw J, Mutimer D. GBV-C virus and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1996, **347** : 1552

Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis-C-virus-related chronic liver disease of sporadic type : clinical, serological and histological features. *Digestion* 1992, **51** : 115-120

Schlauder GS, Pilot-Matias TJ, Gabriel GS et coll. Origin of GB-hepatitis viruses. *Lancet* 1995, **346** : 447-448

Schmidt B, Korn K, Fleckenstein B. Molecular evidence for transmission of hepatitis G virus by blood transfusion. *Lancet* 1996, **347** : 909

Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC et coll. Long-term mortality after transfusion-associated non A, non B hepatitis. *N Eng J Med* 1992, **327** : 1906-1911

Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP et coll. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995a, **92** : 3401-3405

Simons JN, Leary TP, Dawson GJ et coll. Isolation of a novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995b, **1** : 564-569

Simons JN, Desai SM, Mushahwar IK. The GB viruses : isolation, characterization, diagnosis and epidemiology. *Viral Hepatitis Rev* 1996, **2** : 229-246

Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y, Shih JWK, Kim JP, Matsumoto A et coll. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996, **125** : 740-743

Taniguchi S, Okamoto H, Sakamoto M et coll. A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NS1 protein : implication for an escape from antibody. *Virology* 1993, **195** : 397-301

Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1463-1466

Trépo C. Identification du virus de l'hépatite C (VHC) : un progrès décisif pour la santé publique. *Med Science* 1990, **6** : 98-107

Yoshihara M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995, **346** : 1131-1132

Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K et coll. Human parvovirus B 19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet* 1996, **347** : 868-869

Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J et coll. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HVC corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991, **180** : 842-848

Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C et coll. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants : potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 3468-3472

Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V et coll. Infection of peripheral mononuclear cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992, **15** : 382-386