

# HEPATITE C

## DEFINITION

Le virus de l'hépatite C (VHC : virus de l'hépatite C) est responsable de lésions hépatiques de sévérité variable d'un individu à l'autre, pouvant évoluer lentement vers une cirrhose puis un adénocarcinome hépatique. Depuis 1989, date de la caractérisation de la séquence génomique du virus de l'hépatite C, beaucoup de progrès ont été accomplis dans la connaissance de cette maladie (structure du virus, variabilité génétique, mise au point de tests sérologiques et moléculaires de dépistage, évolution de la maladie dans le temps, mode de transmission, facteurs de risque de contamination, amélioration des traitements). Cette infection reste cependant un problème de santé publique. En effet la prévalence de l'hépatite chronique C au niveau mondial est de 3 % (soit 170 millions de porteurs chroniques), et, en France, on compte environ 360 000 personnes atteintes. La transmission du VHC est essentiellement parentérale (par transfusions avant 1990-1991 et par l'utilisation de seringues chez les toxicomanes). La transmission mère-enfant est rare, mais s'élève chez les mères co-infectées par le VIH, et la contamination sexuelle semble faible, voire incertaine.

**Synonymes** : Famille : *Flaviviridae* ; Genre : *Hepacivirus*; Virus à ARN monocaténaire de polarité positive, Hépatite virale non-A, non-B transmissible par voie parentérale, HCV : *Hepatitis C Virus*, VHC : Virus de l'hépatite C.

## CLINIQUE

L'infection par le VHC est caractérisée par une phase aiguë le plus souvent asymptomatique et anictérique, une progression variable et une évolution lente. Un sujet contaminé par le virus de l'hépatite C va développer une hépatite aiguë dans un délai de 1 à 6 mois (dans 65-75 % des cas, asymptomatique). La gravité de l'infection par le VHC est le passage vers une infection chronique (avec un taux élevé de passage à la chronicité, 50 à 80 % selon les estimations) pouvant évoluer vers une cirrhose associée à un risque accru de carcinome hépatocellulaire. Les facteurs qui favorisent une évolution plus sévère sont le génotype 1, le sexe masculin, la consommation d'alcool, la co-infection avec le VIH.

## INDICATION DE LA RECHERCHE

- Dépister une contamination surtout chez des groupes à risques (polytransfusés, toxicomanes...): recherche des anticorps anti-VHC.
- Diagnostiquer une hépatite C aiguë ou chronique : recherche des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC.
- Diagnostic dans le cadre d'une transmission après accident d'exposition au sang (AES) : recherche des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC ; suivi par le dosage des ALAT et la mise en évidence d'une séroconversion.
- Diagnostic dans le cadre d'une transmission mère-enfant: chez la mère infectée par le VHC (ARN du VHC positif), recherche de l'ARN VHC chez le nourrisson entre 6 et 12 mois et détection des anticorps anti-VHC après 18 mois.

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

## DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic indirect repose sur la détection des anticorps spécifiques du VHC (tests sérologiques) qui sont les marqueurs d'un contact récent ou ancien avec le virus. La recherche d'une répllication virale se fait par les tests de biologie moléculaire.

### ■ DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

- **Les tests de dépistage, ELISA de troisième génération**, les plus fréquemment utilisés, consistent à rechercher, par capture, les anticorps IgG circulants à l'aide des peptides et/ou protéines recombinants. Il n'existe pas de test d'IgM disponible. Il existe également des tests de **quatrième génération**, qui permettent de détecter simultanément les IgG et l'antigène *Core* avec une meilleure sensibilité que les trousse de troisième génération. Mais ils ne peuvent pas remplacer la PCR dans le cadre du diagnostic d'une primo-infection, car ils sont moins sensibles.
- **Les immunoblots** ne sont presque plus utilisés.
- **Interprétation**
  - Si la sérologie anti-VHC est positive avec le test EIA, la nomenclature des actes biologiques recommande actuellement que le résultat soit contrôlé sur un second prélèvement en utilisant une technique différente de la première (une autre technique EIA ou un test immunoblot). Sur le

prélèvement de contrôle, la recherche de l'ARN du VHC par un test qualitatif ou quantitatif (PCR) peut être réalisée. La présence de l'ARN du VHC permet d'affirmer la présence du virus sans distinguer l'infection aiguë de l'infection chronique.

- Si la sérologie anti-VHC est négative et si une hépatite C aiguë est suspectée, la recherche de l'ARN du VHC pourra être faite. En cas de positivité, le diagnostic d'hépatite aiguë C sera confirmé sur un prélèvement ultérieur par la séroconversion anti-VHC. Chez un sujet immunodéprimé, s'il existe des arguments cliniques, biologiques ou épidémiologiques pour suspecter une infection par le VHC, la recherche de la réplication virale doit être faite, quel que soit le résultat de la recherche des anti-VHC.

- Si la sérologie anti-VHC est négative chez les insuffisants rénaux hémodialysés et chez les transplantés rénaux, du fait du risque de transmission nosocomiale du VHC, une surveillance annuelle de la sérologie de VHC doit être réalisée.

- Chez une femme enceinte anti-VHC positive, une recherche de l'ARN du VHC doit être effectuée pour évaluer le risque de transmission du VHC de la mère à son enfant. Il est de 0 à 5 % selon les études chez des mères détectées positives pour l'ARN du VHC. En revanche, il est de 15 à 30 % si la mère est co-infectée par le VIH.

## ■ DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

■ **Détection qualitative ou quantitative de l'ARN viral:** les techniques de détection et de quantification de l'ARN viral du VHC sont fondées sur l'amplification d'une région cible du génome viral.

### ■ Indication de recherche

- Après la découverte d'une sérologie VHC positive.
- Suspicion d'une hépatite aiguë virale C avec une sérologie négative.
- Suspicion d'une hépatite chronique sans anticorps détectables chez les hémodialysés ou immunodéprimés.

### ■ Interprétation

- La présence de l'ARN viral du VHC signe l'existence d'une réplication virale.
- L'absence de l'ARN avec une sérologie VHC positive peut évoquer une interférence au niveau des tests sérologiques ou une infection ancienne guérie.

- **Quantification de l'ARN viral** (demandée dans le bilan pré-thérapeutique et en suivi thérapeutique). Les techniques de quantification de l'ARN viral ou charge virale permettent d'évaluer le degré de réplication du VHC chez le patient et l'efficacité thérapeutique par obtention d'une diminution et d'une négativation rapide de cette charge virale sous traitement.

**Les techniques moléculaires** actuellement disponibles sur le marché pour la détection et la quantification du génome du VHC reposent sur des méthodes d'amplification en temps réel (PCR temps réel) et ont remplacé les anciennes méthodes de PCR en point final. Les méthodes de PCR temps réel sont à la fois sensibles (seuil de détection 12 à 15 UI/ml selon les trousse) et présentent une zone de quantification linéaire très étendue d'au moins 8 log<sub>10</sub> (de 12 ou 43 UI/ml à 100 millions UI/ml). Ces méthodes de PCR temps réel, en se déroulant dans un système clos, protègent contre le risque d'une contamination éventuelle (résultat faussement positif) et l'automatisation des étapes d'extraction et de PCR/révélation conduit à une meilleure reproductibilité des résultats sur toute l'étendue de l'intervalle de quantification.

La mise en place d'un standard international par l'OMS (*WHO International Standard for HCV RNA*) permet aujourd'hui d'uniformiser le rendu des résultats en unités internationales (UI/ml). Un facteur de conversion spécifique à chaque trousse commerciale est appliqué pour conversion des unités non standardisées « copies/mL » en UI/mL.

- **Le géotypage du VHC :** le virus de l'hépatite C est un petit virus à ARN dont le génome est hautement variable. Si la variabilité génétique est observée sur l'ensemble du génome, elle est prédominante au niveau des régions codant les protéines d'enveloppe. Une nomenclature internationale établit une classification des virus en géotypes et sous-type viraux. Les géotypes sont exprimés en chiffres arabes (géotypes 1, 2, 3...), les sous-types par une lettre minuscule (géotypes 1a, 1b, ...). Fin 2010, la classification recense 11 géotypes et plus de 70 sous-types. La détermination du géotype fait appel à une amplification de régions cibles du génome viral (région 5' non codante, région NS5B). Enfin, si le géotype ne semble pas conditionner la sévérité de la maladie hépatique, il conditionne la bonne réponse au traitement.

## ■ FIBROTEST® ET ACTITEST®

Ces deux tests ont été proposés par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière à Paris comme une alternative à la ponction biopsie hépatique. Avec 5 marqueurs biochimiques dosés : alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, bilirubine, apolipoprotéine A1, GGT (gamma glutamyl transférase), le Fibrotest® permet de calculer un index de fibrose en fonction de l'âge et du sexe. En ajoutant un autre marqueur, l'ALAT, l'Actitest® permet de calculer un index de l'activité nécrotico-inflammatoire. Ils sont désormais pris en charge par la NABM (JO du 19 mai 2011) dans le cadre d'une prise en charge spécialisée des sujets ayant une hépatite chronique virale C.

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis

## TRAITEMENT

## ■ Nouveaux traitements de l'hépatite C et suivi de la charge virale

Le traitement de l'hépatite C a beaucoup progressé ces dernières années, grâce à une meilleure compréhension du cycle répliatif du virus. Il est actuellement fondé sur l'utilisation d'antiviraux directs (AAD) spécifiques ciblant les protéines virales du VHC. Plusieurs AAD dirigés contre le virus de l'hépatite C viennent d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché et de nombreux autres sont bien avancés en développement clinique. Ainsi, le traitement standard en 2015 repose sur la combinaison d'antiviraux directs (sofosbuvir, ledipasvir, sofosbuvir, daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir, sofosbuvir, daclatasvir) appartenant au groupe des anti-protéases, le sofosbuvir au groupe des anti-polymérase.

- Simeprevir : anti-protéase NS3 /4A
- Daclatasvir : anti-protéase NS5A
- Sofosbuvir : anti-polymérase NS5B

Ces médicaments doivent être prescrits sur des périodes de 12 à 24 semaines selon qu'il s'agit des associations sofosbuvir + daclatasvir ou sofosbuvir + simeprevir, avec ou sans ribavirine. Le traitement est, par ailleurs, établi selon le génotype du VHC (et de ses sous-types). A noter que le coût du traitement actuel est élevé (de 50 à 60000 euros pour un traitement combiné de 12 semaines) et réservé pour le moment aux patients présentant une fibrose et à ceux présentant une cirrhose (F2, F3 ou F4 selon le score Métavir). L'étape ultérieure sera d'appliquer ce traitement aux patients infectés par le génotype 3 (le plus difficile à éradiquer).

La quantification du génome viral se fait :

- juste avant la mise en place d'un traitement,
- pour suivre l'efficacité thérapeutique au moyen de la cinétique des charges virales (CV) utilisant la PCR en temps réel.

Tout au long du traitement et à distance de celui-ci, le même test doit être utilisé pour s'assurer de la cohérence des résultats dans le temps, en particulier lorsque la CV diminue autour du seuil de quantification/détection. L'évaluation de la CV au minimum toutes les 4 semaines pendant le traitement permet de vérifier l'observance et l'efficacité thérapeutique. Pour s'assurer de l'élimination virale complète, il faudra faire une mesure de la CV par PCR quantitative en temps réel, 12 et 48 semaines après l'arrêt du traitement. L'absence de répliation virale 3 mois après l'arrêt du traitement signe la guérison. Les patients chez qui la charge virale est indétectable en fin de traitement présentent un risque de rechute virologique très faible (< 10 %). Une réponse virologique soutenue à 12 semaines est donc le bon critère d'efficacité du traitement. De plus, si l'ARN du

VHC est toujours indétectable 48 semaines après l'arrêt du traitement, l'éradication peut être considérée comme définitive, sans nécessité de contrôle ultérieur, sauf s'il s'agit de patients cirrhotiques ou présentant des complications hépatiques.

Il est nécessaire d'avoir l'information sur la CV de fin de traitement afin de différencier un échappement virologique d'une rechute virologique post thérapeutique. Certains patients ont une charge virale détectable mais non quantifiable ou encore faiblement quantifiable en fin de traitement. Ces résultats ne doivent pas conduire à prolonger le traitement antiviral au-delà de la durée initialement prévue et ne sont pas prédictifs d'un échec.

Toutefois dans certaines situations particulières (patients avec facteurs de risque d'exposition au VHC notamment), le suivi de la CV sera plus fréquent (réalisation d'une CV annuelle à minima et d'une CV si perturbation du bilan hépatique) même après une réponse virologique soutenue.

## ■ Apport de la génétique au traitement de l'hépatite C

Depuis 2009, plusieurs équipes ont décrit un polymorphisme génétique dans la région en amont du promoteur de l'IL-28B, associé à la réponse au traitement des patients infectés par un VHC de génotype 1, par IFN  $\alpha$  et ribavirine :

- 80 % de réponse au traitement si génotype C/C ;
- 40 % de réponse si génotype T/C ;
- 25 % si génotype T/T.

Ce polymorphisme génétique est fortement associé à la réponse au traitement à l'échelle d'une population mais est faiblement prédictif à l'échelon individuel. L'association polymorphisme IL28B et réponse au traitement n'est pas retrouvée avec les génotypes 2 ou 3 du VHC. Au cours des trithérapies (*cf* ci-dessous), les taux de réponse virologique étant plus élevés, la puissance de ce test (le poids du polymorphisme dans la réponse au traitement) diminue. Il n'y a pas actuellement (2011) de recommandations consensuelles pour réaliser ou non ce test.

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Lunel-Fabiani F, Payan C., *Outils virologiques du diagnostic et la prise en charge des hépatites C*, Biotribune, 2004 ; 9 : 24-28.
- Imbert Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y., Poynard T., *Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study*, Lancet, 2001 ; 357 : 1069-1075.
- Chevaliez S, Pawlotsky JM. *How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C*. Liver Int 2009;29 Suppl 1:9-14

■ Chevaliez S, Pawlotsky JM. *Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C*. Ann Hepatol 2009; 8:7-12.

■ EASL. *Recommendations on treatment of hepatitis C*, 2015.

■ *Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C*, juin 2015.

[http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws\\_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20Hépatite%20C%20Juin%202015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20Hépatite%20C%20Juin%202015.pdf)

■ Haute Autorité de Santé. 2011. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c)

■ HAS. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite\\_c\\_prise\\_en\\_charge\\_anti\\_viraux\\_aad.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf)

■ Société française de microbiologie, *Virus de l'hépatite C*, In : REMIC: Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :655-62.

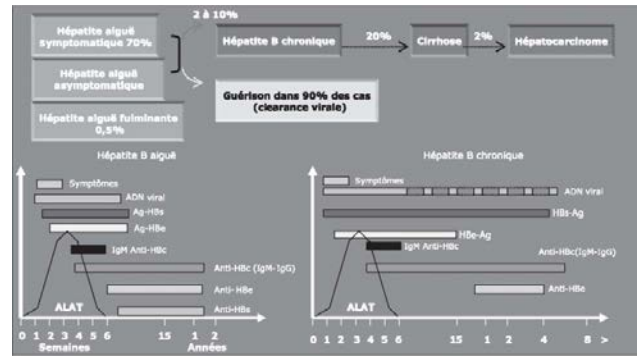


Figure 1 : Évolution sérologique et virologique de l'hépatite C.