

Virus de l'hépatite C (VHC)

Items de l'ECN concernés

- **N°163.** Hépatites virales
- **N°170.** Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants
- **N°173.** Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant
- **N°362.** Exposition accidentelle aux liquides biologiques : conduite à tenir

1. Classification

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus hépatotrope, capable d'établir des infections chroniques chez l'homme. Il appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre des *Hepacivirus*.

Il s'agit d'un virus enveloppé. Les particules infectieuses sphériques sont d'une taille comprise entre 40 et 100 nanomètres de diamètre. Elles sont associées à des apolipoprotéines, telles que l'apoA-1, l'apoB-48, l'apoB-100, l'apoC-1 et l'apoE et à du cholestérol (Catanèse et al., 2013). Le VHC circule donc dans le sang sous la forme de lipovirions (LVP). L'enveloppe est le lieu d'ancrage des glycoprotéines E1 et E2. La capsid virale icosaédrique est formée de l'assemblage de nombreuses copies de la protéine de capsid.

Le génome du VHC est formé d'une molécule d'ARN de polarité positive d'environ 9 600 nucléotides. L'ARN génomique sert d'ARN messager et possède donc la capacité d'être directement traduit dans le cytoplasme des hépatocytes infectés. Il sert également de matrice pour la formation du brin complémentaire de polarité négative lors de la réplication du génome viral. L'ARN comporte une unique phase de lecture ouverte, flanquée à ses 2 extrémités par des séquences non codantes (NC) de longueurs variables (**Figure 1**). Les régions 5'NC et 3'NC jouent un rôle majeur dans la réplication du génome viral et dans l'initiation de la traduction pour la région 5'NC selon un mécanisme indépendant de la coiffe grâce à l'IRES (site d'entrée interne du ribosome). La phase ouverte de lecture code une polyprotéine précurseur qui donnera naissance aux protéines virales structurales (C, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3-4A, NS4B, NS5A et NS5B). Ces dernières sont dotées de multiples fonctions importantes pour la biologie du virus (**Tableau 1**).

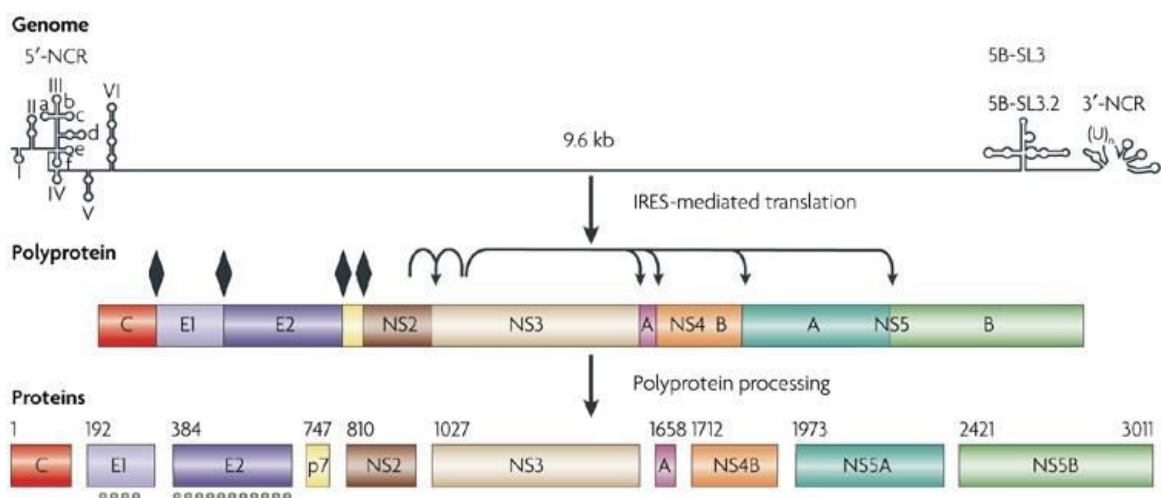


Figure 1 : Organisation génomique du VHC. La phase ouverture de lecture d'une longueur de 9,6 kb ainsi que les régions richement structurées 5' avec l'IRES (domaines II, III et IV) et 3'

non codantes, la polyprotéine et les différentes protéines structurales (C, E1, E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4) représentées par différentes couleurs sont indiquées. Les losanges indiquent les clivages réalisés par les protéases cellulaires (signalase et peptide peptidase), tandis que les flèches indiquent les clivages réalisés par les protéases virales (NS2/NS3 et NS3/4A). Les points verts indiquent les sites de glycosylation des 2 glycoprotéines E1 et E2 (D'après Moradpour et al., 2007).

Tableau 1 : Fonction des différentes protéines structurales (C, E1, E2) et non structurales (p7, NS2, NS3-4A, NS4B, NS5A, NS5B).

Protéines	Fonction(s)
C (protéine de capsid)	Interaction avec l'ARN viral
E1 (glycoprotéine d'enveloppe)	Rôle majeur dans le processus d'entrée du VHC
E2 (glycoprotéine d'enveloppe)	
p7 (viroporine)	Rôle dans l'entrée et l'assemblage des nouvelles particules virales
NS2	autoprotéase
NS3	Protéase et hélicase
NS4A (cofacteur de NS3)	Nécessaire à l'activité protéasique de NS3
NS4B	Rôle dans la réplication du génome viral
NS5A (phosphoprotéine)	Rôle dans la réplication du génome viral
NS5B (ARN polymérase ARN-dépendante)	Elongation des ARN viraux

Le cycle de multiplication du VHC se déroule exclusivement dans le cytoplasme des hépatocytes (**Figure 2**). Le cycle du VHC est intimement associé au métabolisme des lipides, en particulier avec les lipoprotéines de type VLDL (*very low density lipoprotein*). L'infection virale débute par l'attachement de la particule à la surface des hépatocytes, et ce, grâce à l'interaction avec de nombreuses molécules exprimées à leur surface [glycosylaminoglycanes, récepteur aux LDL (*low density lipoprotein*), CD81, SR-B1 (*scavenger receptor B1*), claudin-1, occludine, le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) et le récepteur à l'éphrine A2 EphA2]] (Lupberger et al., 2011). L'entrée du VHC est dépendante du pH, ce qui suggère qu'elle a lieu par endocytose à partir d'endosomes. Au cours de ce processus, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme, ce qui permet secondairement la libération de l'ARN viral. L'ARN viral est ensuite reconnu par les ribosomes cellulaires. Sa traduction permettra la formation d'une polyprotéine précurseur d'environ 3 000 amino acides. Cette polyprotéine est clivée de manière co- et post-traductionnelle par l'action de protéases cellulaires (signalase et signal peptide peptidase) et virales (NS2/NS3 et NS3/4A), afin de générer les différentes protéines. La réplication du génome viral s'effectue au sein d'un complexe de réplication (aussi appelé "membranous web") formé par les membranes du réticulum endoplasmique (RE), les protéines virales non structurales (NS3/4A, NS4B, NS5A), l'ARN polymérase (RdRp, NS5B) ainsi que des protéines cellulaires. La réplication virale implique une première étape de synthèse d'ARN simple brin de polarité négative, de séquence complémentaire à l'ARN génomique. Au cours d'une deuxième étape, ce brin de polarité négative sert de matrice pour la synthèse de nombreuses molécules d'ARN viral génomique de polarité positive (rapport 10:1). Les brins d'ARN de polarité positive nouvellement synthétisés vont servir de matrices pour la

traduction et la réplication du génome ou seront encapsidés pour former de nouvelles particules virales. L'encapsidation du génome viral pourrait être facilitée par la protéine NS5A, dont le niveau de phosphorylation régule l'équilibre entre la réplication de l'ARN et l'encapsidation, ainsi que la protéine de capsid qui est capable d'interagir avec les gouttelettes lipidiques. En effet, l'assemblage et la libération de nouvelles particules virales sont des processus finement régulés, qui sont couplés avec le métabolisme des VLDL. Les nucléocapsides acquièrent l'enveloppe par bourgeonnement à travers la lumière du RE et sont sécrétées à l'extérieur de la cellule par l'appareil de Golgi (Scheel et al., 2013).

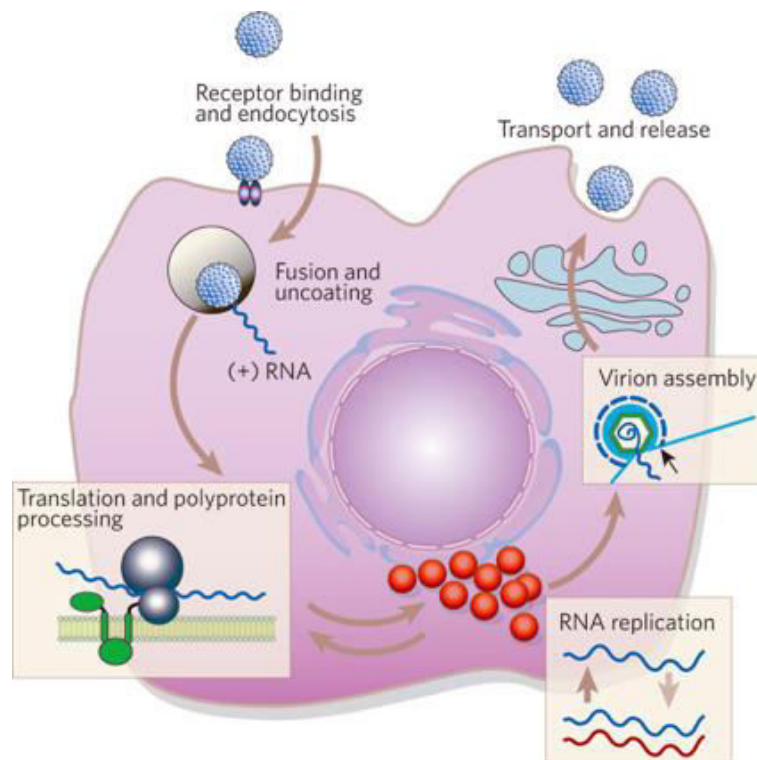


Figure 2 : Cycle de multiplication du VHC (D'après Lindenbach & Rice., 2005).

2. Modes de transmission et Epidémiologie

Le virus de l'hépatite C est transmis par le sang et les modes d'infection les plus fréquents résultent de l'exposition à de petites quantités de sang, se produisant lors de la consommation de drogues injectables, des injections à risque, de soins à risque, de la transfusion de sang ou de produits dérivés pour lesquels il n'y a pas eu de dépistage (anticorps anti-VHC et détection du génome viral), de rapports sexuels traumatiques ou encore de la mère à l'enfant. L'utilisation de drogues par voie veineuse reste le mode majeur de transmission du VHC. La prévalence du VHC dans cette population est en moyenne de 70 % (Nelson et al., Lancet 2011). En France, la prévalence chez les usagers de drogues injectables (UDI) était de 58% en 2004 et de 43% en 2011 (Léon et al., 2017). La transmission lors de gestes médicaux invasifs est en nette diminution du fait d'un renforcement des précautions universelles d'asepsie. Le risque de transmission sexuelle du VHC est extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables, mais élevé chez les hommes

ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), et ce d'autant que des substances psychoactives sont utilisées pendant et pour les relations sexuelles ("chemsex"). Le risque de transmission de la mère à l'enfant est rare (<5%). Il dépend essentiellement du niveau de charge virale chez la mère. Les populations à risque sont donc les usagers de drogues injectables, les individus incarcérés, les migrants, les sujets séropositifs pour le VIH, les enfants nés de mères séropositives pour le VHC, les HSH, les hémodialysés, les sujets transfusés ou greffés de tissu, de cellules ou d'organes avant 1992, les personnes ayant eu des tatouages, piercing, mésothérapie ou acupuncture sans utilisation de matériel à usage unique.

A l'échelle mondiale, environ 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C.

La prévalence de l'infection virale C varie de 0,4%-0,8% en Europe de l'Ouest à 1,6% aux Etats-Unis, jusqu'à 5% dans certaines régions d'Italie. Une forte prévalence est observée en Afrique sub-Saharienne, en Asie, en Amérique du Sud et au Moyen-Orient avec la plus forte prévalence enregistrée en Egypte (9%). En France, la prévalence des anticorps anti-VHC, estimée par l'enquête nationale de Santé publique France (SPF) en 2004, était de 0,84%, soit plus de 350 000 personnes ayant été infectés au cours de leur vie (Meffre et al., 2010). Plus de deux-tiers des sujets séropositifs pour le VHC avaient de l'ARN, soit une prévalence de l'infection chronique de 0,53%. La séoprévalence du VHC était plus importante chez les populations exposées. En effet, elle variait de 1,69% à plus de 10% chez les sujets respectivement nés en zone de moyenne et forte endémicité. Chez les usagers de drogues, la prévalence des anticorps anti-VHC était généralement supérieure à 50% avec de fortes variations suivant les agglomérations. En 2011, la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 0,75%, et celle de l'ARN du VHC à 0,42% (soit environ 193 000 d'individus ayant une infection chronique), chiffres en diminution par rapport à ceux de 2004 (Pioche et al., 2016). Chez les individus incarcérés, l'enquête Prévacar montrait une séoprévalence de près de 5% en 2010 (Chiron et al., BEH 2013), atteignant en moyenne 15% dans le monde (Dolan et al., 2016).

3. Variabilité génétique du VHC

L'infection par le VHC est caractérisée par des niveaux élevés de production et de clairance virales quotidiennes, de l'ordre de 10^{12} virions en moyenne, et par des populations virales de taille considérable. Ces 2 caractéristiques favorisent la variabilité d'un virus lorsque sa polymérase est susceptible de générer des erreurs au cours de la réplication. C'est le cas de l'ARN polymérase du VHC, qui commet de nombreuses erreurs qu'elle ne peut pas corriger car elle est dépourvue d'activité 3'-5' exonucléase correctrice (activité de proofreading). Les substitutions nucléotidiques s'accumulent donc sur le génome au cours des cycles de réplication successifs. La majorité des séquences virales synthétisées au cours de la réplication sont défectives (c'est-à-dire qu'elles ne conduisent pas à la production de virions infectieux), car la plupart des mutations survenant au hasard sont létales. Les mutations non létales quant à elles sont transmises à la descendance et s'accumulent au fil du temps. Elles

peuvent conférer aux variants correspondants des avantages ou des désavantages sélectifs selon l'environnement au sein duquel le virus se réplique.

La sélection de populations virales variantes au sein de groupes (géographiques, épidémiologiques) d'individus s'infectant entre eux conduit à l'émergence des génotypes et sous-types du VHC. La variabilité génétique virale est également responsable, à l'échelon d'un individu infecté, de la distribution en quasi-espèces.

5.1. Génotypes et sous-types

Les souches de VHC se répartissent en 7 génotypes (1 à 7). Au sein de chaque génotype, il existe un nombre varié de sous-types (Simmonds et al., 2004; Smith et al., 2014). Une cartographie de la distribution mondiale des génotypes montre que les génotypes 1, 2 et 3 sont largement distribués, tandis que les génotypes 4, 5 et 6 sont généralement confinés à certaines régions (**Figure 3**) (Hajarizadeh et al., 2013). Le génotype 1 est le plus largement distribué et représente le génotype le plus fréquemment isolé en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie. Le génotype 4 circule majoritairement en Egypte, tandis que le génotype 3 représente près de la moitié des souches isolées au Royaume-Uni et au Danemark et est le génotype majoritaire en Inde, au Pakistan et en Thaïlande. Le génotype 5 est quasi exclusivement retrouvé en Afrique du Sud. Le génotype 6 est endémique en Asie du Sud-Est et est fréquemment isolé à Hong Kong et en Chine. Une cartographie de la distribution des génotypes du VHC en France réalisée en 2001 auprès des centres experts en hépatologie montrait que le génotype 1 [57,7% avec 1b (27,7%) et 1a (18,5%)] était majoritaire, suivi respectivement des génotypes 3 (21,0%), 2 (9,4%), 4 (9,0%), 5 (2,7%) et 6 (0,2%) (Payan et al., 2005). En 2007, la surveillance nationale de l'hépatite C au niveau des centres experts montrait une répartition des génotypes comparable à celle de 2001. On notait néanmoins une légère augmentation du nombre d'individus infectés par des souches de génotype 4.

Le génotype viral pourrait influencer le taux de passage à la chronicité de l'infection aiguë. En effet, une étude réalisée auprès de plus de 600 individus ayant une hépatite aiguë C montrait que le génotype 1 était indépendamment associé à une clairance spontanée de l'infection, en particulier chez les femmes (Grebely et al., 2014). Par opposition, le génotype ne semble pas influencer la présentation clinique et la sévérité des lésions hépatiques ou le développement de manifestations extra-hépatiques. La détermination du génotype voire du sous-type (1a versus 1b) pour les patients infectés par un génotype 1 est essentielle pour la prise en charge du malade car elle conditionne jusqu'à présent le traitement antiviral et sa durée pour certaines combinaisons thérapeutiques.



Figure 3 : Répartition du VHC et prévalence de l'infection (D'après Hajarizadeh et al., 2013).

5.2. Distribution en quasi-espèces

Le VHC a une distribution en quasi-espèces. Le VHC circule donc chez tout malade infecté sous la forme d'un mélange complexe en équilibre instable de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés et soumis à l'influence des pressions de sélection exercées par l'environnement réplicatif. Seuls les variants viraux les mieux adaptés à l'environnement réplicatif persistent, selon un modèle de sélection darwinienne classique. Les modifications de l'environnement dans lequel le VHC se réplique sont fréquentes au cours de l'infection. Elles peuvent être spontanées ou déclenchées par des facteurs extérieurs tel que le traitement antiviral. La distribution en quasi-espèces du VHC est un des mécanismes par lequel le virus est capable d'échapper à la pression de sélection liée aux réponses cellulaires et humorales de l'hôte. La distribution en quasi-espèces du VHC joue également un rôle majeur dans l'échec aux traitements en sélectionnant de façon graduelle des variants viraux résistants. Les variants capables de conférer une résistance aux différentes classes d'antiviraux directs préexistent généralement à des taux faibles chez la plupart des patients jamais exposés aux médicaments.

4. Histoire naturelle de l'infection VHC

5.1. Hépatite aiguë

L'hépatite aiguë C est asymptomatique ou paucisymptomatique (nausée, perte d'appétit, fatigue, douleurs abdominales) chez la plupart des sujets contaminés. L'anomalie systématiquement présente est une perturbation du bilan hépatique avec une augmentation de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) qui peut être supérieure à 1 000

U/L. Le suivi sérologique mensuel d'une cohorte prospective d'usagers de drogues séronégatifs pour le VHC a montré qu'aucun des individus ayant séroconverti n'avait rapporté de symptômes d'une sévérité suffisante pour nécessiter une consultation médicale (Cox et al., 2005). Chez 10% à 40% des sujets, l'infection aiguë est limitée et évolue spontanément vers une résolution où seuls persistent des anticorps anti-VHC dans le sang et dépend du mode de transmission, de la présence de symptômes, de l'âge du patient et du génotype de l'*IL28B*. L'incidence de l'hépatite aiguë C n'est pas connue en France car il n'existe pas de système de déclaration obligatoire. En Europe, l'infection par le VHC est responsable d'environ 10% des cas d'hépatite aiguë. Le diagnostic de l'hépatite aiguë C est donc rarement fait, excepté chez certaines populations (HSH, UDI).

5.2. Hépatite chronique

Chez la majorité des individus contaminés, l'infection virale C persiste et est responsable d'hépatite chronique associée à des degrés divers à une activité nécroti-inflammatoire et à une fibrose hépatique (**Figure 4**). Les principaux facteurs favorisant la fibrose sont le sexe masculin, l'âge, la consommation excessive d'alcool, l'existence d'un syndrome métabolique et à un moindre degré la coinfection par le VIH ou le VHB. L'évolution de la maladie hépatique est généralement lente en l'absence de facteurs de co-morbidité (20 à 30 ans en moyenne) jusqu'au stade de cirrhose ou de CHC. On estime que 2 à 30% des patients ayant une hépatite chronique développeront une cirrhose, un CHC (carcinome hépatocellulaire) ou les deux sur une période de 30 ans. Le risque de cirrhose et de cancer augmente avec la durée de l'infection et est plus important chez les individus coinfectés par le VIH, contaminés après l'âge de 40 ans, ou ayant une consommation excessive d'alcool. De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été rapportées au cours de l'hépatite chronique C et s'avèrent parfois assez graves pour poser une indication de traitement. Parmi les plus fréquentes, on note la vascularite liée à une cryoglobulinémie, responsable d'atteintes cutanées, rénales, rhumatologiques ou neurologiques. De nombreuses autres associations ont été décrites mais le lien de causalité entre l'infection VHC et ces manifestations extra-hépatiques n'a pas été clairement établi.

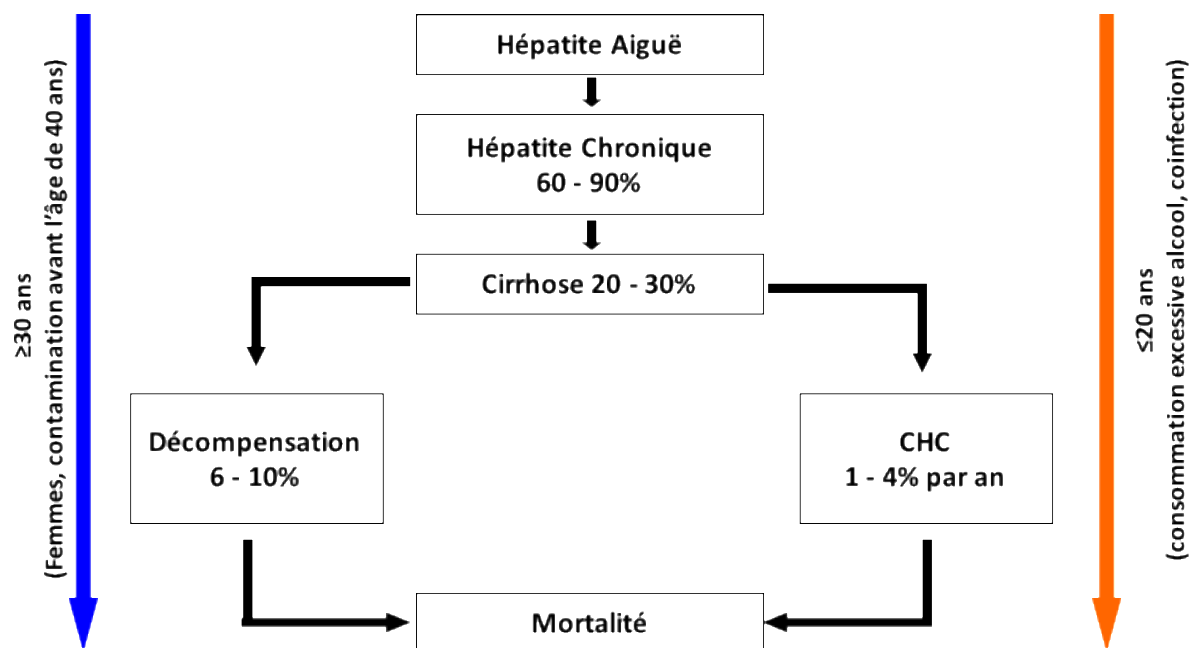


Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC (CHC : carcinome hépatocellulaire).

5. Diagnostic et suivi des patients infectés par le VHC

Les outils biologiques (virologiques, biochimiques et histologiques) sont indispensables à la prise en charge des patients infectés par le VHC, à la fois pour le diagnostic et le dépistage de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement. À côté des tests virologiques classiques (tests sérologiques de détection des anticorps anti-VHC et tests de détection et de quantification de l'ARN du VHC dans le sang périphérique), de nouveaux tests, comme la détection des anticorps anti-VHC dans le liquide cravculaire ou le sang total capillaire à l'aide de tests rapides, la quantification de l'antigène de capsid et la caractérisation des profils de résistance aux antiviraux directs (DAAs) pourraient trouver une application clinique dans le futur.

5.1. Outils diagnostiques

5.1.1. Enzymes hépatiques

Les transaminases sont des enzymes dont l'activité sérique est augmentée au cours de lésions principalement au niveau du foie, du cœur, des reins ou des muscles. Leur dosage est utile dans le diagnostic de pathologies hépatiques ou du muscle cardiaque. On distingue 2 types de transaminases : alanine aminotransférase (ALAT) prédominante dans le foie et aspartate aminotransférase (ASAT), prédominante dans les muscles et particulièrement au niveau du myocarde. L'activité sérique de l'ALAT est généralement augmentée de façon modérée (généralement <10 fois la limite supérieure de la normale) au cours d'une hépatite aiguë C. Au cours de l'infection chronique, l'activité sérique des transaminases peut être normale, modérément augmentée ou franchement augmentée.

5.1.2. Evaluation de la fibrose hépatique

Il existe 3 méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique : la ponction-biopsie hépatique (PBH), les marqueurs sanguins et l'élastographie impulsionnelle. La PBH a été longtemps l'examen de référence pour évaluer la fibrose hépatique et les autres causes d'hépatopathies éventuelles associées. Les limites de la PBH sont nombreuses. Il s'agit d'une méthode invasive dont le résultat est sujet à un taux d'erreur élevé en particulier lorsque la longueur de la biopsie est insuffisante et une variabilité intra et inter-observateur. Ces limitations associées au développement d'outils virologiques performants et des nouveaux antiviraux ont rapidement diminué le recours à la PBH et justifier le développement de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique. Les méthodes non invasives sont basées soit sur une approche biologique par quantification de marqueurs sanguins ou une approche physique en mesurant l'élasticité du foie. Bien que ces deux approches soient complémentaires, elles sont basées sur des rationnels différents. L'élasticité du foie correspond à une propriété intrinsèque du parenchyme hépatique, alors que les biomarqueurs sanguins reflètent des caractéristiques du sang qui ne sont pas forcément spécifiques du foie mais qui ont été associés à un degré de fibrose. De nombreux biomarqueurs ont été évalués pour leur capacité à mesurer le degré de fibrose. Plusieurs scores (Fibrotest, APRI, FIB-4, FibroMètre, ...) combinant différents marqueurs sanguins sont disponibles. La mesure de l'élasticité du foie peut être réalisée à l'aide de plusieurs techniques ; la plus répandue étant l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan). Une fibrose significative correspond à un score METAVIR \geq F2.

5.1.3. Outils virologiques

Anticorps anti-VHC

La fenêtre sérologique entre le contagement et la séroconversion est en moyenne de 70 jours avec les tests immuno-enzymatiques (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) de 3^{ème} génération. Les anticorps anti-VHC apparaissent en moyenne 2 à 8 semaines après la phase aiguë de l'infection et persistent chez les sujets qui développent une hépatite chronique C (**Figure 5**). Les tests de détection des anticorps anti-VHC sont utilisés à la fois pour le dépistage et pour le diagnostic de l'infection par le VHC. Les tests commerciaux actuellement disponibles détectent des anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capside) et non structurales du virus (protéines NS3, NS4, et NS5). Ces tests sont à la fois très spécifiques (\geq 99%) et très sensibles (100%). Les résultats faussement positifs sont de fréquence variable selon les trousse de réactifs. Les résultats faussement négatifs peuvent être observés chez des patients hémodialysés ou profondément immunodéprimés comme les transplantés d'organes ou de moelle, certains sujets infectés par le VIH, les hypo- ou agammaglobulinémiques. Des tests de confirmation de la présence des anticorps anti-VHC fondés sur le principe de l'immunoblot ont été utilisés pendant de nombreuses années. Ces tests ne sont plus utiles aujourd'hui car la plupart des laboratoires disposent de techniques de biologie moléculaire pour la détection de l'ARN du VHC. La signification de la présence d'IgM anti-VHC au cours de l'infection par le VHC n'est pas claire. En effet, ces IgM ont été observées chez 50% à 93% des patients ayant une hépatite aiguë C et chez 50% à 70% de ceux ayant une infection chronique. Par conséquent, les IgM anti-VHC ne peuvent être considérées comme un marqueur fiable d'hépatite aiguë et ne sont donc pas utilisées en pratique clinique. La mesure de l'index d'avidité des IgG anti-VHC n'est à ce jour pas utilisée en pratique clinique mais pourrait trouver une utilité dans le futur.

La détection des anticorps totaux anti-VHC est également possible à l'aide de tests rapides (ou tests rapides d'orientation diagnostique, TRODs) réalisés sur bandelettes. A ce jour, 4 tests rapides disposent d'un marquage CE pour la détection des anticorps totaux anti-VHC : les tests OraQuick[®] HCV Rapid Antibody Test (OraSure Technologies), TOYO[®] anti-HCV test (Turklab, Izmir), Multisure HCV (MP Biomedicals) et First Response HCV Card Test (Premier Medical Corporation Ltd). Les tests rapides sont une alternative aux prélèvements veineux collectés au pli du coude car ils utilisent en plus des matrices classiques (plasma et sérum), des matrices biologiques originales : le liquide cravicaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres), le sang total capillaire prélevé au bout du doigt avec des volumes faibles de sang collecté (10-100 µL). Le liquide cravicaire est simple, indolore et facile à prélever. Il contient des antigènes viraux ou des immunoglobulines anti-virus, certes en quantité plus faible que le sérum ou le plasma (3 à 5 fois selon la classe d'immunoglobulines). Le sang total capillaire prélevé après ponction digitale nécessite l'utilisation d'une lancette stérile munie d'une aiguille ou d'une lame selon la profondeur de la ponction souhaitée. Les lancettes doivent être normalisées pour permettre des ponctions de profondeur déterminée. Les lancettes de sécurité à rétraction automatique de la lame doivent être privilégiées. Le sang total capillaire peut être collecté à l'aide de différents dispositifs, tels que tube avec anticoagulant, anse de prélèvement, pipette ou même déposé directement sur papier buvard (*dried blood spot*). Les tests rapides sont conçus pour être utilisés "au lit du malade", c'est-à-dire dans les cabinets médicaux, les services d'urgences, les unités de soins intensifs, les structures de prévention ou les structures associatives, voire à domicile pour les auto-dépistages. Les tests rapides permettent en effet un rendu des résultats en moins de 30 minutes et contrairement aux tests conventionnels aucune visite de contrôle n'est nécessaire. Les résultats du test sont discutés immédiatement et l'individu peut être orienté vers le parcours de soins pour une prise en charge médicale. Les tests rapides participent à l'amélioration de la prise en charge médicale.

La détection simultanée de l'antigène de capsidite et des anticorps anti-VHC par un même test (test combo) permet de réduire la fenêtre sérologique de 20 à 30 jours en moyenne. Ce sont des tests manuels faciles à utiliser, mais moins sensibles que les tests de 3^{ème} génération pour la détection des anticorps anti-VHC. Les performances de ces trousseaux sont satisfaisantes. Néanmoins, elles diagnostiquent l'hépatite aiguë C quelques jours plus tard que la recherche de l'ARN viral à l'aide d'une méthode de biologie moléculaire. Ces tests sont peu utilisés dans les laboratoires de diagnostic dans la mesure où aucune information d'intérêt clinique n'est apportée. Les tests combo pourraient avoir un intérêt chez les patients immunodéprimés, en particulier au cours de l'infection VIH ou chez les patients greffés d'organes.

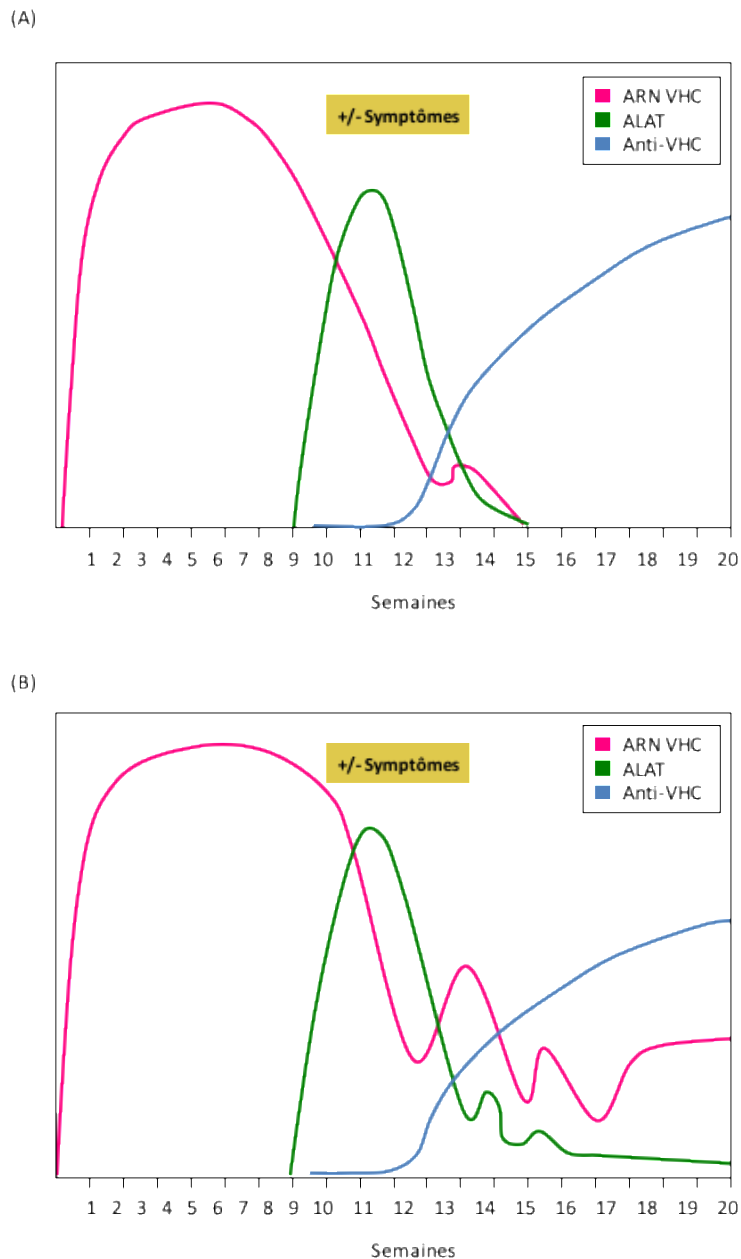


Figure 5 : Cinétique des marqueurs d'infection au cours de l'infection aiguë (A) et chronique (B).

Détection et quantification de l'ARN du VHC

La détection et la quantification de l'ARN du VHC sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic d'hépatite C, d'identifier les patients qui ont une indication de traitement, d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux et de détecter l'émergence de variants viraux résistants avec les antiviraux directs (DAAs). La détection et la quantification de l'ARN du VHC sont réalisées à l'aide de méthodes dites d'amplification en temps réel, désormais disponibles dans tous les laboratoires de biologie en France. Les résultats doivent être exprimés en unités internationales par millilitre (UI/mL), idéalement en Log UI/mL, afin de pouvoir comparer les résultats émanant de différents laboratoires et utilisant des techniques différentes. Ces techniques bénéficient d'un large intervalle de quantification linéaire, adapté à la mesure des valeurs observées en pratique clinique, en l'absence comme

en cours d'un traitement antiviral. Plusieurs trousse commerciales de PCR (*polymerase chain reaction*) ou TMA (*transcription-mediated amplification*) sont disponibles (**Tableau 2**). A côté des trousse plus anciennes (Abbott RealTime HCV et CAP/CTM HCV 2.0), de nouvelles trousse ont vu le jour et équiperont prochainement les laboratoires de virologie. Bien que les prises d'essai soient encore importantes (500 à 1000 µL), des progrès ont été faits en particulier dans la diminution du temps d'analyse et le traitement instantané des échantillons permettant ainsi un rendu plus rapide des résultats de charge virales aux cliniciens.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des trousse commerciales de détection-quantification de l'ARN du VHC (LOQ : limite de quantification ; LOD : limite de détection ; CAP/CTM : Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan).

	RealTime HCV (Abbott)	CAP/CTM HCV 2.0 (Roche)	Xpert® HCV (Cepheid)	VERIS HCV (Beckman)	Aptima® HCV Quant Dx (Hologic)
Principe	PCR temps réel	PCR temps réel	PCR temps réel	PCR temps réel	TMA temps réel
Prise d'essai	500 µL	650 µL	1000 µL	1000 µL	500 µL
Matrices biologiques	Plasma/sérum	Plasma/sérum	Plasma/sérum	Plasma	Plasma/sérum
Procédure extraction	Automatisée	Automatisée	Automatisée	Automatisée	Automatisée
Intervalle de quantification	12-10 ⁸ UI/mL	15-10 ⁸ UI/mL	10-10 ⁸ UI/mL	12-10 ⁹ UI/mL	10-10 ⁸ UI/mL
LOQ	12 UI/mL	15 UI/mL	10 UI/mL	12 UI/mL	10 UI/mL
LOD (plasma/sérum)	10,5/7,2 UI/mL	9,3/8,8 UI/mL	4,0/6,1 UI/mL	12 UI/mL	4,3/3,9 UI/mL
Temps d'analyse	276 min	345 min	105 min	105 min	150 min
Traitement instantané des éch.	Non	Non	Oui	Oui	Oui

Détermination du génotype du VHC

Les souches de VHC se répartissent en 7 génotypes, susceptibles de répondre différemment au traitement. La détermination du génotype voire du sous-type pour les patients infectés par un génotype 1 (1a *versus* 1a) est essentielle pour la prise en charge du malade car elle conditionne jusqu'à présent le traitement antiviral voire la durée de traitement pour certaines combinaisons thérapeutiques. La méthode de référence pour la détermination du génotype viral est l'analyse phylogénique de la séquence nucléotidique obtenue par séquençage direct ("*population sequencing*") d'une portion du génome viral (NS5B, core, ...). Cela permet de comparer les séquences obtenues avec les séquences de souches prototypes disponibles dans les banques de séquences. Néanmoins, d'autres méthodes existent : les méthodes fondées sur l'hybridation inverse (plus rapides et plus sensibles que les méthodes de séquençage direct) qui sont largement utilisées dans les laboratoires de biologie ; les méthodes de PCR en temps réel utilisant des amorces et des sondes spécifiques des génotypes. Différentes trousse commerciales sont disponibles : Trugene HCV 5'NC Genotyping (Siemens) fondée sur le séquençage direct d'une portion de la région 5'NC ; INNO-LiPA HCV 2.0 (Siemens), technique d'hybridation inverse qui utilise des sondes dirigées contre la région 5'NC et contre la région codant la protéine de capside du VHC, permettant

une bonne différenciation des sous-types 1a et 1b d'une part, des génotypes 6c-I et 1 d'autre part ; Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott), méthode fondée sur la PCR en temps réel utilisant des amorces spécifiques de génotype dirigées contre la région 5'NC et celle codant la protéine NS5B. Les techniques uniquement basées sur l'étude de la région 5'NC ne doivent plus être utilisées. De nouvelles trousse basées sur des méthodes de séquençage ultra-sensible (NGS, *next-generation sequencing*) seront bientôt disponibles, en particulier la trousse Sentosa SQ HCV Genotyping Assay (Vela Diagnostics).

5.1.4. Nouveaux outils virologiques

Détection et quantification de l'antigène de capsid

L'antigène de capsid du VHC (AgC) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHC. L'AgC est un marqueur indirect de la réplication virale, et de ce fait constitue une alternative aux techniques de détection et de quantification de l'ARN du VHC. En effet, le titre de l'AgC est corrélé à la charge virale, comme cela a été montré chez différentes populations de patients infectés par différents génotypes du VHC. La détection de l'AgC peut être utilisée pour réduire la période de la fenêtre sérologique dans le cadre du don de sang (mais, en France, un test moléculaire est utilisé dans cet objectif) et pour identifier les sujets répliquants si un test moléculaire n'est pas disponible. La quantification de l'AgC a été proposée par les sociétés savantes internationales pour le suivi de patients sous traitement antiviral. Un test standardisé et automatisé (Architect HCV Core Antigen test, Abbott) est disponible. Son intervalle de quantification est de 3 à 20 000 fmol/L. C'est un test simple, facile d'utilisation et peu coûteux. Le résultat est disponible en 60 minutes environ. La sensibilité de ce test pour détecter la réplication est estimée à l'équivalent de 500 à 3 000 UI/mL d'ARN en fonction du génotype. Ce manque de sensibilité ne limite pas son utilisation avec l'ère des antiviraux directs. L'AgC s'avère donc être une alternative possible à la détection-quantification de l'ARN du VHC avec les antiviraux directs, dans la mesure où seule la présence ou l'absence de réplication pourrait suffire au diagnostic et au suivi, pour un coût représentant environ un tiers de celui d'une charge virale.

Détermination du profil de résistance génotypique

La méthode de référence pour l'identification des mutations de résistance est le séquençage du gène codant la protéine ciblée par l'agent antiviral. La comparaison des séquences, obtenues avec celles de souches sauvages sensibles au médicament permet d'identifier des substitutions non décrites dans la littérature. La comparaison de la séquence pré-thérapeutique avec celle obtenue au moment de la suspicion de résistance doit être réalisée pour mettre en évidence le changement amino acidique. Il n'existe pas à ce jour de trousse commerciales. En pratique clinique, il n'y a pas d'indications clairement établies quant à l'utilisation des tests de résistance génotypique (ni avant l'instauration du traitement excepté chez certaines populations, ni en cas d'échec thérapeutique). La seule indication pourrait être la détermination du profil de résistance avant retraitement chez des patients en échec d'un ou plusieurs traitements antérieurs par antiviraux directs afin d'adapter le retraitement en fonction des mutations. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires.

5.2. Utilisation pratique des tests virologiques pour le dépistage de l'hépatite C

Les politiques de dépistage des hépatites virales sont variables d'un pays à l'autre. En France, de nouvelles recommandations préconisent le dépistage systématique des hommes âgés de 18 à 60 ans et des femmes enceintes dès la première consultation prénatale (Bottero et al., 2016). La simplification et la rapidité du processus de dépistage à travers une optimisation des méthodes de dépistages permettant de dépister simultanément le VHB, le VHC et le VIH contribueraient à élargir les stratégies de dépistage.

5.2.1. Utilisation pratique des tests sérologiques standards

Le dépistage biologique de l'hépatite C repose sur la détection des anticorps anti-VHC par méthode immuno-enzymatique à l'aide d'une trousse de 3^{ème} génération. Selon le résultat, deux situations sont à envisager :

. En cas de résultat négatif et en l'absence de contexte d'exposition récente ou d'immunodépression sévère, il est conclu à l'absence de contact avec le VHC. Dans un contexte de suspicion d'infection récente, il est recommandé de réaliser à nouveau la détection des anticorps anti-VHC totaux après une période de 3 mois. Chez un sujet immunodéprimé, la recherche de l'ARN du VHC sur le premier prélèvement est recommandée.

. En cas de résultat positif, le contrôle de la sérologie est recommandé par un nouveau test ELISA à l'aide d'un autre réactif sur un deuxième prélèvement. En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, le contact avec le VHC est avéré. Dans cette situation, il est recommandé de rechercher l'ARN du VHC sur le deuxième prélèvement.

Contrairement au VIH, les tests de détection combinée de l'antigène de capsidite et des anticorps anti-VHC, n'ont pas fait l'objet de recommandations particulières quant à leur utilisation. Ainsi, leur emploi, qui peut être justifié si le recrutement du laboratoire comprend des sujets à risque, est laissé à l'initiative du biologiste.

5.2.2. Utilisation pratique des tests rapides d'orientation diagnostique (TRODs)

En mai 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations quant à la place des TRODs dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. La HAS a considéré les TRODs VHC comme une offre de dépistage complémentaire intéressante pour permettre de proposer le dépistage, dans un cadre médicalisé et non médicalisé à certaines populations que les structures habituelles de dépistage n'arrivent pas à rejoindre. La HAS a défini deux catégories de populations susceptibles de bénéficier prioritairement des TRODs VHC :

. Les individus à risque éloignés des structures d'accès aux soins tel que les usagers de drogues et les personnes originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC.

. Les personnes à risque fréquentant les structures d'accès aux soins et chez qui les avantages des TRODs arriveraient plus facilement à convaincre de l'intérêt d'un dépistage immédiat tels que les usagers de drogue suivis dans des programmes de traitement substitutif des opiacés, les personnes détenues ou les personnes vivant avec le VIH.

Les conditions de réalisation des TRODs VHC en milieu médico-social ou associatif sont parues au Journal Officiel de la République Française le 5 août 2016. Le test est pratiqué sur

sang total, sérum ou plasma au moyen d'un dispositif revêtu du marquage CE. Le test est pratiqué sur liquide cravculaire seulement si le test est approuvé pour cette matrice biologique et s'il est impossible d'effectuer un prélèvement de sang par micro-ponction. Si le TROD est positif, l'individu est orienté vers une structure dédiée en vue de la réalisation par un laboratoire de biologie médicale d'un test de confirmation (test ELISA à partir d'un prélèvement sanguin au pli du coude). Si le TROD est négatif, la personne est informée des limites du test et de la possibilité de réaliser un examen de référence à partir d'un prélèvement sanguin au pli du coude dans un laboratoire de biologie médicale, notamment en cas de risque récent de transmission du VHC.

5.3. Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi des infections virales C

Tableau 3 : Interprétation des marqueurs biologiques.

Marqueurs	Infection ancienne	Infection aiguë	Infection chronique
Anticorps totaux anti-VHC	Positifs	Négatifs (puis positifs en 2-24 sem ^a)	Positifs
ARN du VHC	Négatif sur 2 échantillons distants ≥6 mois	Positif	Positif
Activité sérique des ALAT	<LSN	>7-10 x LSN	< ou >LSN, fluctuante

ALAT : alanine aminotransférase ; ARN : acide ribonucléique ; LSN : limite supérieure de la normale ; sem : semaines.

^aSéroconversion VHC : apparition des anticorps anti-VHC.

5.3.1. Diagnostic de l'hépatite aiguë

La recherche des anticorps anti-VHC à l'aide d'une trousse immuno-enzymatique de 3^{ème} génération et celle de l'ARN du VHC (ou de l'antigène de capsid si la recherche de l'ARN n'est pas disponible) doivent être réalisées pour le diagnostic d'une hépatite aiguë. Si la sérologie anti-VHC est positive, la nomenclature des actes biologiques recommande que le résultat soit confirmé sur un second prélèvement en utilisant une technique différente. La recherche de l'ARN du VHC (ou de l'antigène de capsid) doit être également réalisée sur le second prélèvement par une méthode sensible ayant un seuil de détection ≤15 UI/mL. La présence simultanée d'anticorps anti-VHC et de l'ARN viral (ou de l'antigène de capsid) permet d'affirmer la présence du virus, sans distinguer l'infection aiguë de l'infection chronique. Lorsque les anticorps sont absents mais l'ARN du VHC (ou l'antigène de capsid) présent, le diagnostic d'hépatite aiguë C est certain en l'absence d'immunodépression et sera confirmé par l'apparition des anticorps anti-VHC (séroconversion VHC) sur un prélèvement réalisé quelques semaines plus tard. En l'absence des deux marqueurs et en dehors d'une suspicion d'infection récente, le diagnostic d'hépatite aiguë C peut être éliminé

avec certitude. Enfin, lorsque seuls les anticorps anti-VHC sont présents, il n'est habituellement pas possible de différencier une hépatite C ancienne guérie d'un faux positif du test immuno-enzymatique.

5.3.2. Diagnostic de l'hépatite chronique

La persistance de l'ARN du VHC (ou de l'antigène de capsid) au-delà de 6 mois définit l'infection chronique par le VHC (**Figure 5B**). L'hépatite chronique C est caractérisée par la présence simultanée d'anticorps anti-VHC et de l'ARN viral recherché par une technique sensible avec un seuil de détection ≤ 15 UI/mL (ou de l'antigène de capsid) chez des sujets ayant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique. Plus rarement, les anticorps anti-VHC peuvent être indétectables chez des sujets hémodialysés ou des malades ayant une immunodépression sévère.

5.3.3. Prise en charge de l'infection aiguë par le VHC

Les patients avec une hépatite aiguë C doivent être considérés pour un traitement antiviral afin d'éviter la progression vers une hépatite chronique. Le moment idéal pour débiter le traitement antiviral n'a pas été clairement établi. La durée de traitement n'a pas non plus été clairement définie. Une durée de 8 semaines par une combinaison associant le sofosbuvir et un anti-NS5A est probablement recommandée. Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'établir le traitement optimal et sa durée.

5.3.4. Prise en charge de l'infection chronique par le VHC

Contrairement aux infections chroniques par le VHB ou le VIH, l'infection par le VHC est curable par le traitement antiviral. L'objectif du traitement antiviral est d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients en empêchant la progression de la maladie vers la cirrhose, l'insuffisance hépatique terminale, le CHC et le décès. Cet objectif est atteint si la réplication virale est profondément et durablement inhibée permettant d'avoir un ARN indétectable 12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral, c'est la réponse virologique soutenue (respectivement, RVS12 ou RVS24). Un antigène de capsid indétectable 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement peut être utilisée comme alternative à la détection de l'ARN afin d'évaluer respectivement la RVS12 ou RVS24 chez des patients ayant un antigène de capsid détectable avant le début du traitement.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y pas de contre-indications absolues à l'utilisation des antiviraux directs disposant de l'AMM. Le sofosbuvir (SOF) doit être utilisée avec précaution chez les insuffisants rénaux ayant un débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73m². Le sofosbuvir est contre-indiqué chez les patients recevant de l'amiodarone qui ne peuvent pas changer de traitement. Les antiprotéases (simeprevir, paritaprevir ou grazoprevir) ne devraient pas être utilisés chez les patients ayant une cirrhose décompensée avec un score de Child-Pugh B ou ayant une cirrhose compensée mais avec un ou plusieurs épisodes antérieurs de décompensation. Les antiprotéases sont contre-indiqués chez les patients ayant cirrhose décompensée avec un score de Child-Pugh C, en raison des concentrations plus élevées d'antiprotéases chez ces patients.

Tous les patients atteints d'hépatite chronique C sont donc éligibles à un traitement antiviral par antiviraux directs : accès universel au traitement. Le traitement doit être débuté rapidement chez les patients ayant une fibrose significative (score METAVIR F2 ou F3) ou une cirrhose (score METAVIR F4) y compris chez les patients ayant une cirrhose décompensée. Le traitement doit être également débuté rapidement chez les patients ayant des manifestations extra-hépatiques (vascularite liée à une cryoglobulinémie, atteinte rénale ou un lymphome B non-hodgkinien), chez les patients ayant une récurrence virale C après transplantation, chez les patients à risque important d'aggravation de la maladie hépatique en raison de facteurs de co-morbidité et chez les individus à risque de transmettre l'infection (UDI, HSH, hémodialysés, individus incarcérés, femmes en âge de procréer ayant un désir de grossesse).

5.3.5. Suivi virologique du traitement antiviral anti-VHC

Le monitoring de l'efficacité du traitement est fondé sur des mesures répétées de la charge virale (ARN du VHC), à l'aide d'une méthode moléculaire sensible ayant un large intervalle de quantification linéaire. Les patients doivent être suivis avec le même test réalisé dans le même laboratoire. La détermination de titre de l'antigène de capsid est une alternative à la mesure de la charge virale si cette dernière n'est pas disponible. La mesure de la charge virale (ou du titre de l'antigène de capsid) doit être faite à différents temps afin d'évaluer l'adhésion au traitement ou encore d'évaluer le succès du traitement (réponse à la fin du traitement ou réponse virologique soutenue). Chez les patients traités par antiviraux directs, la mesure de la charge virale (ou du titre de l'antigène de capsid) doit être réalisée avant le début du traitement, entre la semaine 2 et 4 afin d'évaluer l'adhésion au traitement, à la fin du traitement (soit à la semaine 8, 12, 16 ou 24 selon le traitement) et 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (respectivement, RVS12 ou RVS24).

Le monitoring de l'efficacité du traitement peut être simplifié afin d'améliorer l'accès au traitement par des mesures de la charge virale ou du titre de l'antigène de capsid uniquement avant le début du traitement et 12 (RVS12) ou 24 (RVS24) semaines après la fin du traitement.

6. Traitement antiviral

Le traitement de l'hépatite C vit une véritable révolution proche de celle observée dans les années 1990 avec les trithérapies pour lutter contre l'infection par le VIH. Après 10 ans de bithérapie pégylée (interféron pégylée et ribavirine), les premiers antiviraux directs (DAAs) avec les antiprotéases de 1^{ère} génération (boceprevir et télaprevir) ont été disponibles en 2011. Désormais de nouvelles molécules appartenant à 4 classes de molécules disposent d'une AMM européenne. Les 4 classes d'antiviraux directs actuellement disponibles sont les antiprotéases [1^{ère} génération 2^{ème} vague (simeprevir et paritaprevir boosté par le ritonavir) et 2^{ème} génération (grazoprevir)] les inhibiteurs de la protéine NS5A ou anti-NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir), les inhibiteurs nucléotidiques de l'ARN polymérase ARN-dépendante (sofosbuvir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de l'ARN polymérase ARN-dépendante (dasabuvir).

Les 4 classes d'antiviraux directs sont capables d'inhiber drastiquement une ou plusieurs étapes du cycle de multiplication du VHC (**Figure 6**). Les antiprotéases (___previr) sont des peptidomimétiques inhibant ainsi la maturation de la polyprotéine virale. Les inhibiteurs de la protéine NS5A (___asvir) inhibent 2 étapes majeures du cycle de multiplication que sont la formation des complexes de réplication ("membranous web") et l'assemblage des nouvelles particules virales. Les inhibiteurs de la polymérase (___buvir) en se fixant au niveau du site catalytique de l'enzyme se comportent comme des terminateurs de chaîne, c'est le cas des inhibiteurs nucléotidiques (sofosbuvir), empêchant ainsi la fixation du nucléotide suivant ; les inhibiteurs non-nucléosidiques en se fixant sur un des sites allostériques de l'enzyme modifient sa structure tridimensionnelle et ainsi son activité enzymatique, c'est le cas du dasabuvir.

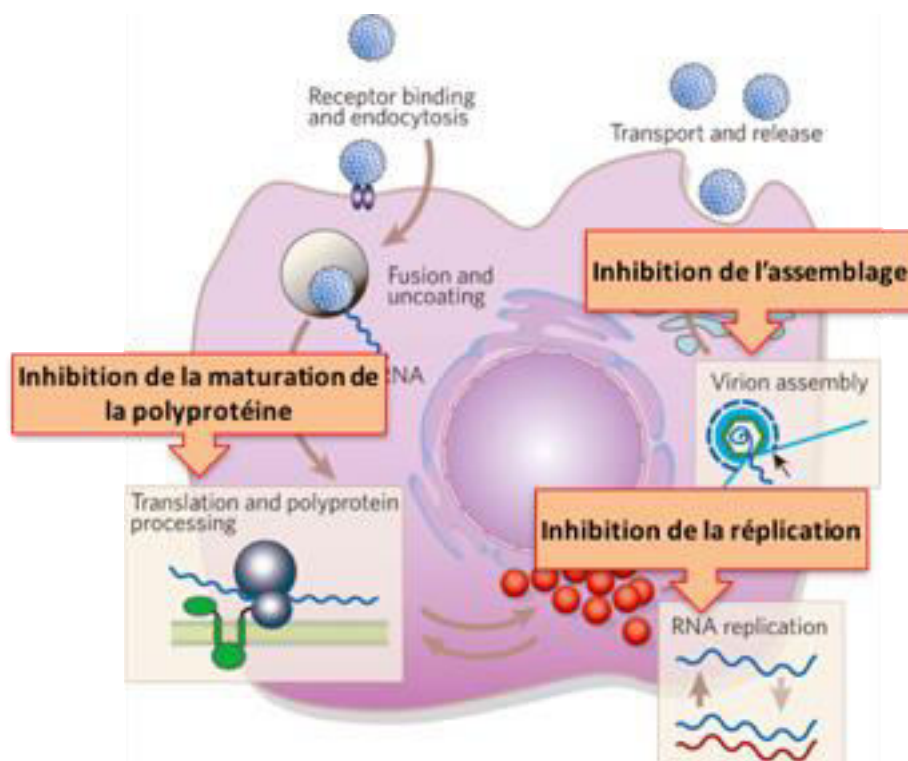


Figure 6 : Mécanismes d'action des antiviraux directs (DAAs)

Les traitements recommandés par les sociétés savantes françaises (AFEF) ou européennes (EASL) sont basés sur l'utilisation d'un anti-NS5A en combinaison avec un ou 2 antiviraux directs ; en effet, le daclatasvir (anti-NS5A) peut être utilisé en association avec le sofosbuvir, alors que des associations fixes de 2 antiviraux sous forme d'un seul comprimé sont également disponibles (ledipasvir/sofosbuvir et velpatasvir/sofosbuvir). L'ombitasvir est également disponible en association fixe sous forme d'un seul comprimé avec le paritaprevir boosté par le ritonavir avec ou sans le dasabuvir selon le génotype. Enfin, l'elbasvir est également disponible en association avec le grazoprevir. La seule combinaison sans anti-NS5A est l'association sofosbuvir avec la seconde vague d'antiprotéase, le simeprevir. Ces combinaisons d'antiviraux directs sont généralement bien tolérées et permettent de guérir plus de 90% des patients et ce indépendamment du génotype viral (excepté les

patients de génotype 3), du stade de fibrose (excepté les cirrhoses décompensées) et de la coinfection avec le VIH (**Figure 7**).

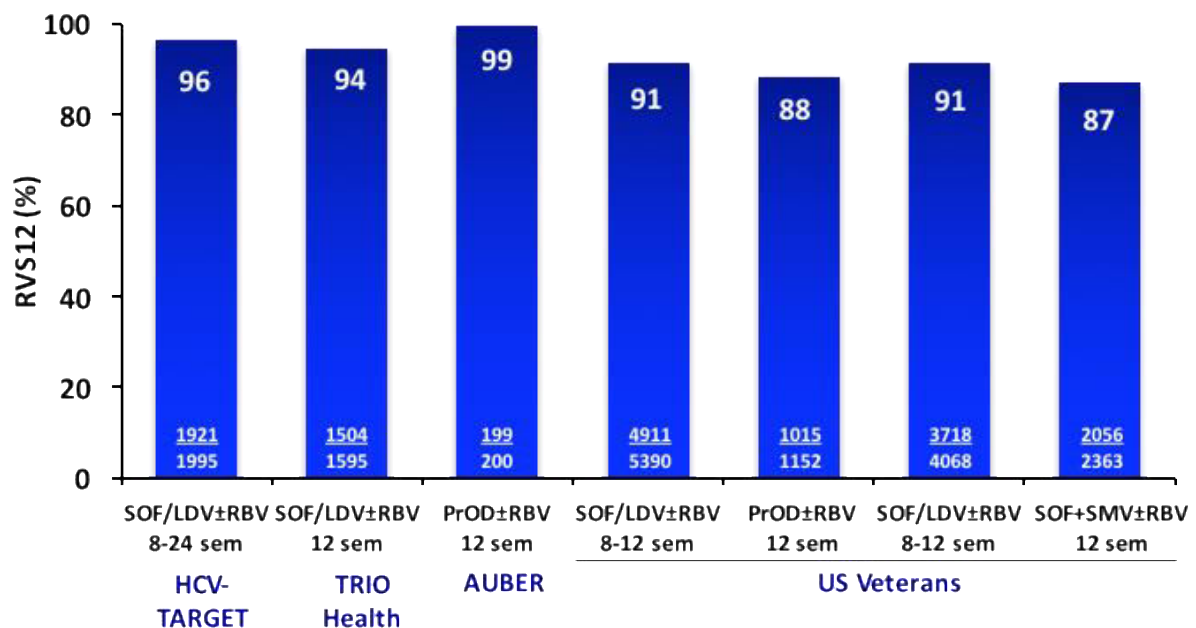


Figure 7 : Taux de réponse virologique soutenue (SVR12) de patients infectés par un génotype 1 traités par différentes combinaisons thérapeutiques.

L'utilisation des antiviraux directs en monothérapie dans le traitement de l'infection virale C est généralement limitée par la sélection rapide (en quelques jours à quelques semaines) de variants viraux résistants, qui sont généralement présents à des taux faibles chez la plupart des individus qui n'ont jamais été exposés au médicament. Les variants viraux ainsi sélectionnés portent une ou plusieurs substitutions amino acidiques capables de conférer une diminution de sensibilité au médicament. Le niveau de résistance est variable selon la position amino acidique considérée. Tous les antiviraux directs peuvent sélectionner des substitution amino acidiques capables de diminuer la sensibilité au médicament (RAS pour *resistance-associated substitution*). Avec les traitements sans interféron, la plupart des échecs de traitement sont des rechutes (ARN viral qui redevient positif après l'arrêt du traitement chez un patient indétectable sous traitement), alors que très peu de patients ont des échappements virologiques sous traitement. La plupart des patients en échec abritent des variants résistants à un ou plusieurs antiviraux directs au moment de l'échec. La prévalence de la résistance du VHC chez les patients en échec thérapeutique inclus dans les essais cliniques de phase 3 était variable selon le traitement antiviral reçu (entre 1% et 6%). La prévalence de la résistance dans la vraie vie n'est pas significativement différente.

Pour les patients en échec de traitements par antiviraux directs, les sociétés savantes nationales et internationales préconisent de retraiter ces patients selon les recommandations suivantes : utiliser une ou plusieurs classes de molécule n'ayant pas de résistance croisée, allonger la durée de traitement à 24 semaines et en l'absence de contre-indication ajouter de la ribavirine.

7. Prophylaxie - Vaccination

En France, les stratégies usuelles de prévention ont permis de réduire l'incidence de l'infection par le VHC excepté dans certaines populations en particulier les populations HSH et les prisonniers. Comme pour l'infection VIH, il est aujourd'hui recommandé d'effectuer une prévention combinée en associant les méthodes de préventions comportementales, l'élargissement des indications de dépistage (dépistage systématique des hommes âgés de 18 à 60 ans et des femmes enceintes dès la première consultation prénatale) et aussi d'instaurer un traitement antiviral dès le dépistage afin de réduire la transmission. A ce jour, il n'existe pas de vaccin contre le VHC.

8. Points clefs à retenir

- Le virus de l'hépatite C est un virus hépatotrope, capable d'entraîner des infections chroniques chez l'homme.
- L'hépatite aiguë C est généralement asymptomatique et évolue dans la plupart des cas vers une infection chronique.
- L'hépatite chronique C est associée à des degrés divers à une activité nécrotico-inflammatoire et à une fibrose hépatique.
- En France, l'hépatite chronique C est la deuxième cause de cirrhose et de CHC, après l'alcool. L'infection virale C est responsable de plus de 2500 décès.
- L'hépatite chronique C est une maladie curable par le traitement antiviral. L'éradication est associée à une diminution, voire à une disparition, des lésions nécrotico-inflammatoires et, parfois, à une régression de la fibrose.
- De nouveaux traitements sans interféron sont disponibles avec une efficacité importante (>90%) et ont un profil de tolérance satisfaisant.
- La possibilité de guérir une majorité de patients atteints d'hépatite C justifie de renforcer les stratégies de dépistage et d'accès au traitement.
- Des outils sérologiques et moléculaires sont disponibles pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'infection virale C.
- De nouveaux outils telles la quantification de l'antigène de capsid ou la détermination des profils de résistance génotypique pourraient trouver une application clinique dans le futur.
- Les tests rapides d'orientation diagnostique (TRODs) utilisant des matrices biologiques telles que le liquide cravculaire ou le sang total capillaire sont en plein essor dans le champ des hépatites virales. Leur utilisation "en dehors des murs d'un laboratoire de biologie médicale" est désormais disponible.