

Titre : Virus de l'hépatite C (VHC)

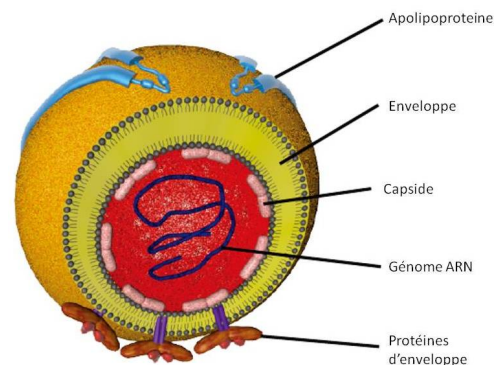
Auteurs : Etienne Brochot. Relecteurs : Francis Barin et Gilles Duverlie

Classification

- Famille: *Flaviviridae*
- Genre: Hepacivirus
- Strictement humain
- Découvert en 1989 et premiers tests de dépistage en 1990
- Prévalence mondiale d'environ 3% (150 à 170 millions de personnes chroniquement infectées)
- 7 génotypes et ~70 sous-types
- Variabilité génétique avec la coexistence chez un même patient d'une quasi-espèce virale
- Réplication cytoplasmique principalement dans les hépatocytes
- Récepteurs cellulaires = CD81(reconnu par la glycoprotéine E2 du VHC), SR-BI, Claudine-1,...

Structure

- Taille moyenne : 40-50 nm
- Virus enveloppé avec une capsidie icosaédrique associée aux lipoprotéines
- Génome: ARN simple brin de polarité positive de 9.6 kb ≈3000 acides aminés

**Physiopathologie**

- La contamination est principalement parentérale :
 - par transfusion avant 1990
 - par toxicomanie intraveineuse depuis 1990
 - matériel mal stérilisé
- Autre mode de contamination : hémodialyse, inconnue dans ~20% des cas
- Contamination sexuelle quasi nulle
- Transmission mère-enfant possible en période périnatale
- Incubation moyenne de 7 à 8 semaines
- Asymptomatique dans 90% des cas : transaminases +/- élevée ou normale.
- Le signe le plus constant reste l'asthénie.
- Évolution silencieuse
- La symptomatologie est essentiellement due à la réponse immunitaire qui va éliminer les hépatocytes infectés
- Hépatite virale aiguë: dans 20% des cas, l'évolution est la guérison spontanée sans séquelle

- Hépatite fulminante exceptionnelle
- Hépatite chronique dans 80% des cas. Elle est définie par la persistance de l'ARN VHC dans le sang pendant plus de 6 mois
- Evolution vers la cirrhose en 15-20 ans (20%) et l'hépatocarcinome (3 à 5%/an sur cirrhose)
- On peut observer des manifestations extra-hépatiques : vascularite associée à la présence d'une cryoglobulinémie mixte, glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Diagnostic

- Marqueur indirect : recherche d'anticorps anti-VHC
- Marqueurs directs : recherche ARN du VHC, antigène de capsid (moins sensible)

	Anticorps anti-VHC	ARN VHC
Absence de contact avec le VHC	-	-
Hépatite C aiguë ou chronique chez l'immunodéprimé	-	+
Contact avec le virus infection ancienne et guérie	+	-
Contact avec le virus infection aiguë ou chronique	+	+

- Evaluation de l'atteinte hépatique :
 - Fibrotest® : obtention du score METAVIR
 - Fibroscan : résultat en kiloPascal (kPa)
- Dans l'optique de la mise en route d'un traitement:
 - Détermination du génotype viral
 - Quantification virale par RT-PCR quantitative

Traitement

- Traitement historique : Interféron alpha pégylé + ribavirine
- Nombreuses avancées thérapeutiques récentes et à venir
- Nouveaux traitements : antiviraux à action directe (AAD)
 - inhibiteurs de protéase : suffixe « -previr » : simeprevir, paritaprevir, glecaprevir, grazoprevir
 - inhibiteurs de la protéine NS5a : suffixe « -asvir » : velpatasvir, pibrentasvir, elbasvir
 - inhibiteurs de polymérase : suffixe « -buvir » : inhibiteurs nucléosidiques (sofosbuvir) ; inhibiteurs non-nucléosidiques (dasabuvir)
- Caractéristiques des nouveaux schémas thérapeutiques avec ces AAD :

- en combinaison (bi ou tri-thérapie) et traitement de firme (Gilead, Abbvie et Merck)
- abandon de l'interferon pégylé +/- ribavirine
- efficacité pangénotypique (génotype 1 à 7) pour la plupart des combinaisons
- efficacité importante (90-100% de Réponse Virologique Soutenue)
- une prise par jour dans un seul comprimé
- durée de traitement raccourcie (8 à 12 semaines)
- diminution des effets secondaires
- coûts élevés
- Options possibles :
 - Epclusa® (Sofosbuvir + Velpastasvir) : pangénotypique
 - Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) : pangénotypique
 - Zepatier® (grazoprevir + Elbasvir) : génotype 1 et 4
- Guérison virologique : RVS (réponse virologique soutenue) définie par l'indéteçtabilité de l'ARN viral 6 mois après l'arrêt du traitement
 - Eradication de l'infection virale dans 99% des cas
 - Arrêt progression/ régression de la maladie hépatique
 - ↘ contagiosité
- Profil de réponse au traitement :
 - réponse virologique soutenue (RVS)
 - rechute après l'arrêt du traitement
 - non-réponse
 - échappement en cours de traitement
- Transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante ou de cirrhose au stade terminal.
- Eviter l'alcool et les médicaments hépatotoxiques

Prévention

- Pas de vaccin prophylactique
- Hygiène
- Utilisation de matériel à usage unique chez les toxicomanes IV
- Dépistage massif recommandé (usagers de drogues I.V, antécédents transfusionnels avant les années 1990, hémodialysés)
- Recherche Ac anti-VHC et ARN VHC chez les donneurs d'organes et de sang