

Virus de l'hépatite C (VHC)

Cours de Microbiologie

4^{ème} année Pharmacie

Pr ag Sonia. Benammar

MCA-HU en Microbiologie médicale

Département de Médecine- Faculté de Médecine Batna

Année universitaire 2019-2020

Plan :

- I.** Introduction
- II.** Structure
- III.** Cycle de multiplication
- IV.** Epidémiologie
- V.** Physiopathologie / Aspects cliniques
- VI.** Diagnostic biologique
- VII.** Traitement
- VIII.** Prévention

I. Introduction :

Le virus de l'hépatite C (VHC) est responsable d'une maladie du foie appelée hépatite C pouvant être aiguë ou chronique. L'hépatite C est une cause majeure de cancer du foie. Il infecte 3 % de la population mondiale et constitue un problème majeur de santé publique. Le VHC est un virus à transmission hématogène. Il est découvert en 1989 par techniques de biologie moléculaire et n'a jamais pu être cultivé in vitro. Les techniques de biologie moléculaire jouent un rôle important dans le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le suivi des malades infectés par ce virus.

II. Structure :

- Famille : *Flaviviridae*,
- Genre : *Hepacivirus*
- Petit virus **enveloppé**, à capsidie icosaédrique.
- **ARN monocaténaire de polarité (+)**
- **L'enveloppe virale** est constituée de deux protéines : **E1, E2**

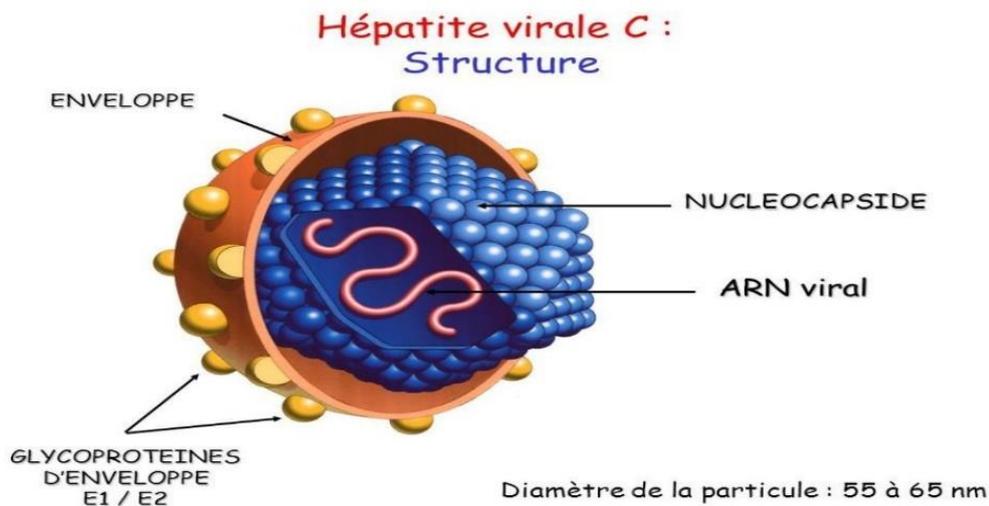


Fig1. Schéma du VHC

- **Le génome du HCV est subdivisé en trois régions :**
 1. **Région 5' non codante :** contient les séquences les plus conservées.
 2. **Cadre de lecture ouvert :** sa traduction permet la synthèse d'une polyprotéine précurseur qui est clivée par des protéases virales et cellulaires => **protéines virales structurales et non structurales.**
 3. **Région 3' non codante**

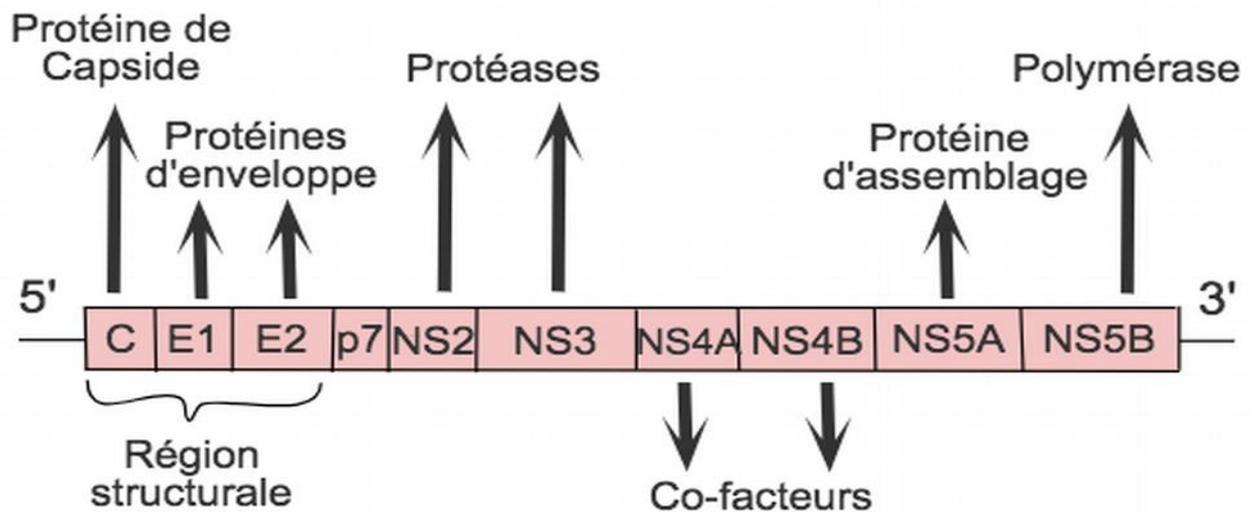


Fig2. Génome du VHC

- **Variabilité génétique :**

- Rappels : Virus à ARN = taux de mutation élevés.
- L'ARN polymérase ARN dépendante du VHC, est dépourvue d'activité proof Reading (pas d'activité correctrice des erreurs de la polymérase au moment de la réplication)
- Il en résulte des mutations qui sont à l'origine des **6 génotypes** (1 à 6) et des **70 sous-types ou sérotypes** qui sont représentés par des lettres (a, b, c.....).
- Chez un même individu, on peut retrouver plusieurs **variants** d'un même sous-type définissant les **quasi-espèces**.

III. Cycle de multiplication :

La cible principale du VHC est l'hépatocyte. In vivo, l'entrée du VHC dans la cellule se fait grâce à une interaction avec de nombreux récepteur dont le récepteur aux lipoprotéines de faible densité (LDL). L'entrée se fait par endocytose et le virus est décapsidé dans la vacuole d'endocytose. Dans le cytoplasme, l'ARN est traduit en protéines et sert de matrice pour la synthèse de brins d'ARN de polarité (-). Ces intermédiaires de réplication servent à la synthèse de brins d'ARN de polarité (+) par la polymérase virale. Les ARN messagers sont traduits en protéines virales (enzymes et de structure). L'assemblage et la maturation des virions se font dans le cytoplasme. Enfin les virions sortent par bourgeonnement. Aucune forme de latence, ni d'intégration de l'ARN viral dans le génome de la cellule hôte ne sont rapportées

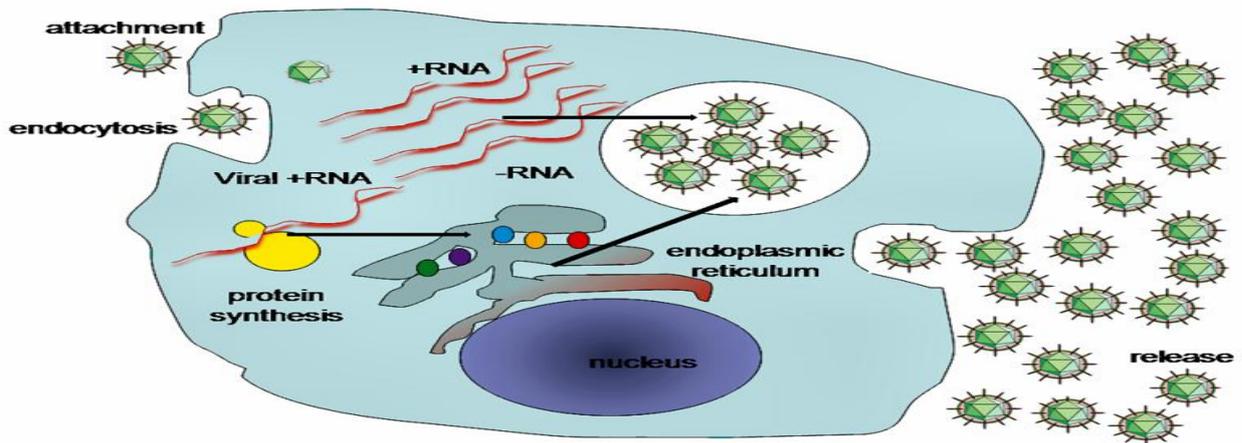


Fig3. Cycle de multiplication

IV. Epidémiologie :

À l'échelle mondiale, on estime que 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'hépatite C. L'OMS estime qu'en 2016, environ 399 000 personnes sont mortes d'une hépatite C, le plus souvent des suites d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire (cancer primaire du foie). L'hépatite C est ubiquitaire. On distingue 3 zones de prévalence :

1. La zone de faible prévalence : Scandinavie
2. La zone de **prévalence intermédiaire** : Europe de l'ouest et Etats-Unis.
3. La zone de **forte prévalence** : Europe de l'est, Asie, Afrique, Amérique du Sud.

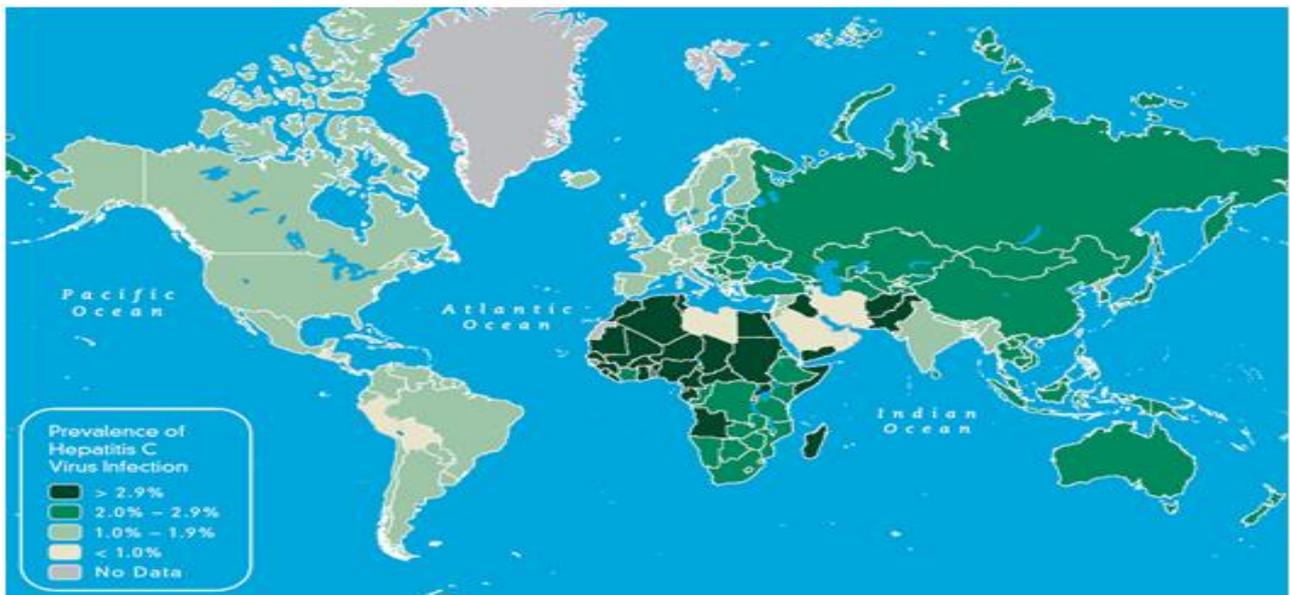


Fig4. Prévalence de l'HCV (CDC.2011).

Parmi les 37 millions de personnes dans le monde qui vivent avec le VIH, **2,3 millions (6,2%) ont subi des examens sérologiques révélant une infection passée ou actuelle par le VHC** (OMS.2019)

En Algérie : 320.000 malades atteints d’HCV (2008). En 2005, une enquête régionale effectuée sur 6049 prélèvements de personnes âgées de 1 à 60 ans, distribuées sur six wilayas de l’est, rapporte une prévalence de 3,4% (1,09-7,63 %). Les cinq génotypes (1, 2, 3, 4 et 5) peuvent être trouvés en Algérie avec une prédominance du génotype 1.

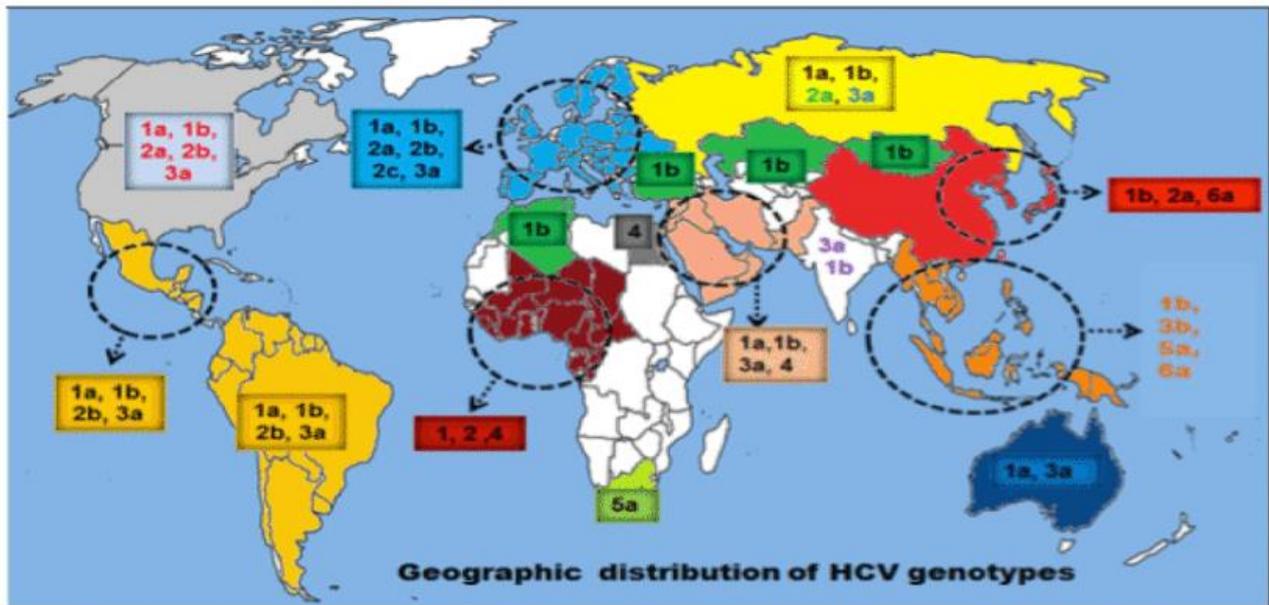


Fig4. Répartition mondiale du VHC par génotypes.

Transmission :

❖ **Il est transmis par le sang de différentes façons :**

1. Consommation de drogues injectables avec partage du matériel d’injection
2. Réutilisation ou stérilisation incomplète du matériel médical, en particulier des seringues et des aiguilles, en milieu de soins
3. Transfusion de sang ou produits sanguins n’ayant pas fait l’objet d’un dépistage
4. Gestes médicaux invasifs : chirurgie, fibroscopie...
5. Tatouages, acupuncture
6. Pratique d’actes sexuels entraînant une exposition à du sang (par exemple, entre des hommes ayant des rapports sexuels avec d’autres hommes, notamment s’il s’agit d’individus infectés par le VIH)

❖ **Modes de transmission rares :** Le VHC peut se propager par **voie sexuelle** et être transmis par **une mère infectée à son nouveau-né** (surtout si mère coïnfectée VHC-VIH)

❖ L’hépatite C **n’est pas transmise** par le lait maternel, les aliments ou l’eau.

❖ Dans 20% des cas, les patients ne connaissent pas l’origine de leur contamination.

❖ **Les groupes à risque :**

Les hémophiles, hémodialysés, transplantation d’organe, toxicomanes intraveineux, le personnel de santé : le risque de transmission par piqûre par un matériel souillé par le sang d’un malade porteur du VHC est de 1,5 à 10 %.

❖ **Transmission nosocomiale** : très fréquente dans certains milieux : hémodialyse (séroprévalence : 10-65%) +++ ; soins dentaires+++ , endoscopie digestive avec biopsie, cathétérisme cardiaque et transplantation d'organes.

V. Physiopathologie /Aspects cliniques :

La persistance virale peut être expliquée par l'échappement à la réponse immunitaire due à la distribution en quasi-espèces. Le virus est à l'origine d'une réaction immunitaire cellulaire et humorale puissante, responsable de la survenue et de l'évolution des lésions hépatocellulaires. Il possède un pouvoir oncogène

1. Incubation : 2 semaines à 6 mois.

2. Hépatite C aigue :

- ✓ Elle est asymptomatique dans 80 % des cas.
- ✓ Forme aigue symptomatique (20%) : ictère cutanéomuqueux, asthénie, fièvre, splénomégalie, manque d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, coloration plus sombre des urines, coloration grisâtre des selles, douleurs articulaires.
- ✓ L'hépatite fulminante est exceptionnelle.

3. Hépatite chronique : la découverte de l'infection se fait souvent au stade chronique



*symptomatique dans 20-30% des cas; CHC: carcinome hépatocellulaire

D'après Chen SL, Morgan TR. Int J Med Sci 2006;3:47-52

Fig 5. Histoire de la maladie

- ✓ Il existe une clairance naturelle du VHC chez 15-25% des personnes infectées (= hépatite aigue), les 75-85% autres vont passer à la chronicité : Hépatite C chronique.
- ✓ L'infection chronique par le VHC se définit par la persistance de l'acide ribonucléique (ARN) viral pendant plus de six mois.
- ✓ L'hépatite chronique est découverte lors : d'un dépistage systématique, d'une asthénie marquée, ou d'une augmentation des transaminases. L'examen clinique est normal.

- ✓ Les transaminases ALAT (Alanine amino transférasés) sont modérément élevées et fluctuantes, peuvent être normales.
- ✓ La biopsie du foie montre des lésions actives, avec inflammation portale et lobulaire, parfois une nécrose péri-portale.
- ✓ L'hépatite chronique C évolue vers la cirrhose dans 10–20 % des cas en 20 ans, favorisée par des cofacteurs : alcool, co-infection VHB....
- ✓ L'incidence du carcinome hépato-cellulaire (CHC) est de l'ordre de 1–4 % tous les ans au stade de cirrhose.
- ✓ L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés.

VI. Diagnostic biologique :

❖ Le diagnostic de l'hépatite virale C repose sur :

1. **Des tests de dépistage :** permettant de détecter les sujets infectés par le VHC = tests indirects ou sérodiagnostic, recherchant les AC anti VHC (ELISA)

2. **Des tests directs** permettant de confirmer l'infection par la recherche et l'identification du virus

❖ Les nouvelles infections par le virus de l'hépatite C étant habituellement asymptomatiques, peu de personnes sont diagnostiquées lorsque leur infection est encore récente.

❖ Chez celles dont l'infection évolue vers une hépatite C chronique, celle-ci échappe souvent au diagnostic, car elle reste asymptomatique pendant des décennies avant que n'apparaissent des symptômes résultant d'une lésion hépatique grave.

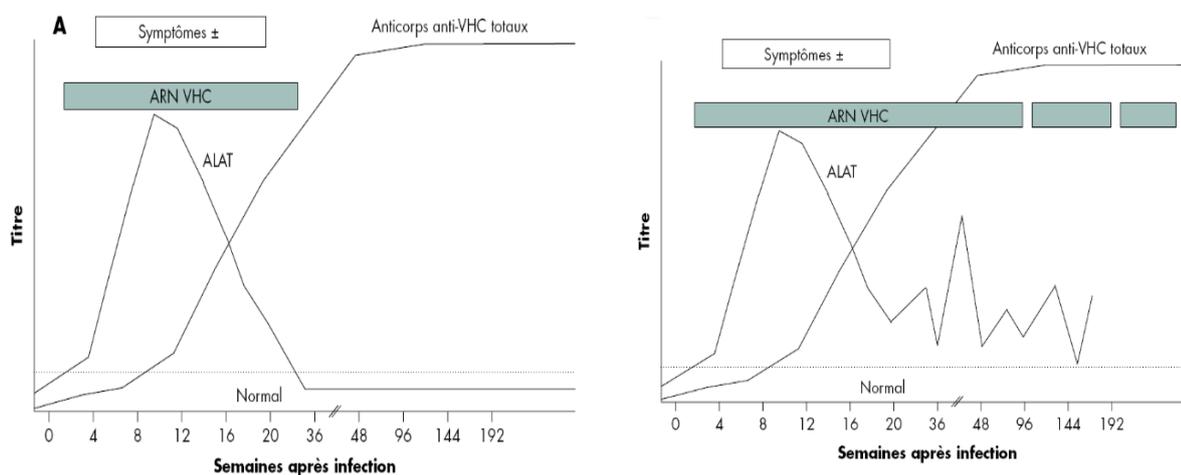


Fig 7. Marqueurs des hépatites C Aigüe (gauche) et Chronique (droite).

L'OMS recommande le dépistage des personnes susceptibles d'être exposées à un risque accru d'infection par le VHC : les consommateurs de drogues par injection ou voie nasale, les personnes ayant reçu des produits sanguins infectés ou ayant fait l'objet d'actes invasifs dans des établissements de soins où les pratiques de lutte contre l'infection sont insuffisantes, les enfants nés de mères infectées par le VHC, les personnes dont les partenaires sexuels sont infectés par le VHC, les

personnes infectées par le VIH, les prisonniers ou les personnes ayant été incarcérées dans le passé, les personnes qui portent des tatouages ou des piercings.

VI.1. Les tests indirects de dépistage : Sérodiagnostic

Sont fondés sur des techniques ELISA de 3^{ème} génération (excellente sensibilité et spécificité) :

✓ **Si sérologie négative** : absence de contact avec le VHC.

Exceptions (faux négatif, pas d'anticorps alors que le sujet est infecté) : fenêtre sérologique, sujet immunodéprimé, hémodialysé.

Si doute : refaire une sérologie 4-6 semaines après.

✓ **Si sérologie positive ou douteuse** (reconfirmer avec un 2^{ème} test Elisa différent sur un autre prélèvement) puis → Rechercher et quantifier l'ARN VHC.

VI.2. Les tests de confirmation : Recherche de l'ARN du VHC

- Tests directs de biologie moléculaire
- **Détection et quantification du génome VHC par RT-PCR** (*Rétrotranscription Polymerase Chain Reaction en temps réel*) (Méthode de référence)
- Permettent de distinguer une **infection active** : Ac VHC (+) /ARN VHC (+), d'une **infection ancienne guérie** : Ac VHC (+) /ARN VHC (-)
- Résultats en unités internationales par millilitre (UI/ml).
- Très sensible avec une limite inférieure de détection de l'ordre de 12 UI/ml.
- L'ARN VHC est détecté à partir de la 1^{ère} semaine post exposition.
- La persistance de détection d'ARN/HCV > 6 mois affirme la chronicité de l'infection.

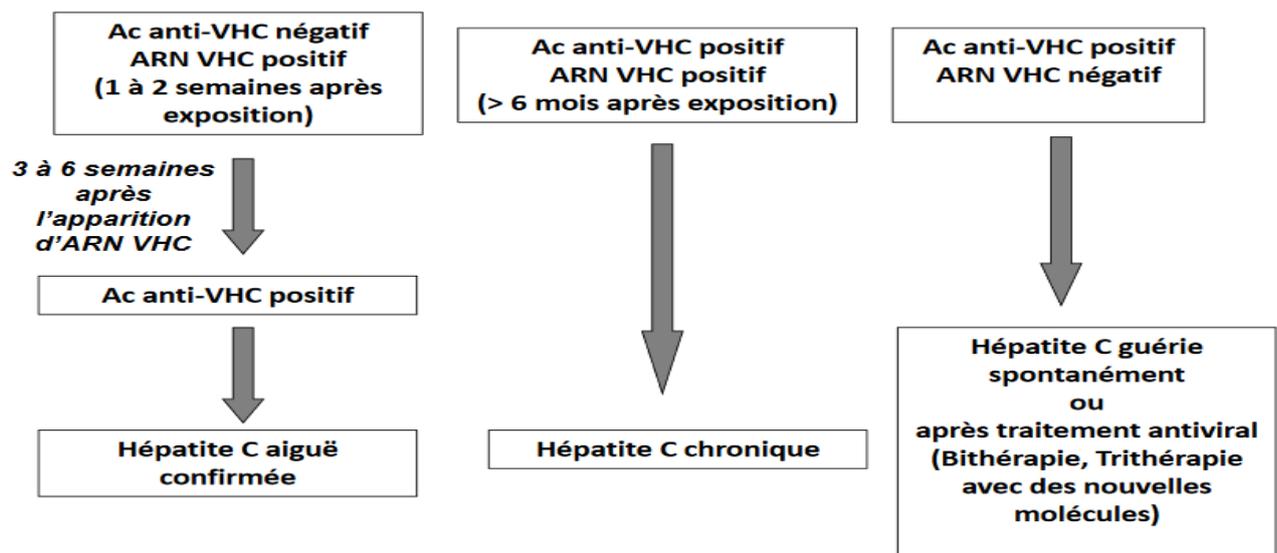


Fig8. Profil virologique du VHC

VI.3. TROD : Tests rapides d'orientation diagnostique

- ✓ Test capillaire ou salivaire VHC : test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C.
- ✓ Ils permettent d'élargir l'offre de dépistage à des populations particulièrement à risque et éloignées du système de soins. Ils peuvent être mis en œuvre hors des structures de soins.
- ✓ Tests d'immunochromatographie, faciles d'utilisation dont le résultat est rapidement connu (lecture : 20-40 min), mais faible sensibilité.
- ✓ Un TROD VHC positif devra être confirmé par un test Elisa réalisé sur prélèvement sanguin dans un laboratoire d'analyse médicale.

VI.4. Suivi biologique des patients avec HVC chronique ;

A. Bilan pré thérapeutique :

1. Bilan virologique : A partir d'un prélèvement sanguin

- Charge virale (quantification de l'ARN viral par RT-PCR).
- Génotypage : essentiellement par séquençage. La définition du génotype viral est primordiale avant l'instauration d'un traitement anti-VHC. Il a été démontré que certains génotypes (1 et 4) sont plus résistants aux traitements antiviraux que d'autres (2 et 3).

2. Evaluer le degré d'atteinte hépatique (fibrose ou cirrhose) :

Par biopsie hépatique ou par divers tests non invasifs (fibrotest, fibroscan). Le degré d'atteinte du foie permet de guider les décisions thérapeutiques et la prise en charge de la maladie.

3. Bilan des fonctions hépatiques : ALAT, glutamyl transférases....

B. Suivi virologique des patients traités :

- ✓ Quantification régulière de l'ARN viral par RT-PCR (charge virale).
- ✓ Suivi des patients guéris avec facteurs de risque de façon annuelle.

VII. Traitement :

- ✓ Une nouvelle infection par le VHC ne nécessite pas toujours de traiter, car, chez certaines personnes, la réponse immunitaire éliminera l'infection.
- ✓ Lorsque l'infection par le VHC devient chronique, le traitement s'impose et vise la guérison, c'est-à-dire l'éradication du virus de l'organisme. En d'autres termes, il faut atteindre une réponse virologique soutenue (**RVS**) définie par un ARN VHC indétectable 12 semaines (RVS12) ou 24 semaines (RVS24) après l'arrêt du traitement. On parle alors de guérison définitive de l'infection dans 99% des cas.
- ✓ Depuis 2014, le traitement se fait par des **antiviraux à action directe (AAD) pan génotypiques** qui sont utilisés suivant différentes associations, pendant une courte durée (3-6 mois), en fonction du génotype et de l'avancement de la maladie. Les AAD sont en mesure de guérir la plupart des personnes présentant une infection par le VHC, avec des taux de guérison virologique de 90 à 100 %.

Patients naïfs avec une maladie hépatique compensée

Médicaments avec AMM en France en Février 2016
(durée de traitement 12 à 24 semaines)

Génotypes 1 ou 4	Génotype 2	Génotype 3
SOF+DCV ± RBV SOF+SMV (G1b et 4) SOF+LDV ± RBV 3D (2D) ± RBV ELB+GRZ ± RBV	SOF+RBV	SOF+DCV ± RBV

➤ Taux de guérison virologique 90 – 100 %

D'après AFEF – juin 2016

SOF : sofosbuvir, DCV : daclatasvir, SMV : simeprevir,
LDV : ledipasvir, 3D : Paritaprevir/r + Ombitasvir +
Dasabuvir, 2D : Paritaprevir/r + Ombitasvir, RBV :
ribavirine, ELB : elbasvir, GRZ : grazoprevir

Fig7. Différents protocoles de traitement du VHC

✓ En Algérie :

2016 : Sofosbuvir + Ledipasvir ou Sofosbuvir-ribavirine (si génotype 2 ou 3)

Depuis 2018 : Sofosbuvir + Daclatasvir (quel que soit le génotype)

Remarques :

Sofosbuvir = inhibiteur de la polymérase (NS5B) du VHC. Daclatasvir et Ledipasvir : inhibiteurs de la protéine NS5A du VHC

VIII. Prévention :

Aucun vaccin n'est disponible.

VIII.1. Prévention primaire :

Réduction du risque d'exposition à ce virus dans les établissements de soins et parmi les populations exposées à un risque accru :

- Pratique sans risque et appropriée des injections participant aux soins de santé ; utilisation de matériel à usage unique et désinfection des objets réutilisables
- Manipulation et élimination sans risque des objets tranchants ou piquants et des déchets ;
- Proposition aux personnes qui s'injectent des drogues de dispositifs complets visant à réduire les effets nocifs de ces injections, et notamment de matériel d'injection stérile et de traitements efficaces contre la dépendance ;
- Dépistage des dons de sang pour les hépatites C et B (ainsi que pour le VIH et la syphilis) ;
- Formation du personnel de santé ;
- Prévention des expositions sanguines lors des rapports sexuels ;
- Hygiène des mains, y compris la préparation des mains avant un acte chirurgical, le lavage des mains et l'utilisation de gants ;
- Promotion de l'utilisation systématique et correcte des préservatifs.

VIII.2. Prévention secondaire :

Pour les personnes infectées par le virus de l'hépatite C, l'OMS recommande de :

- Les informer des possibilités de soins et de traitement et de les conseiller ;
- Les vacciner contre les hépatites A et B pour prévenir une co-infection par les virus correspondants et protéger leur foie ;
- Les prendre en charge médicalement à un stade précoce et de manière appropriée, notamment par un traitement antiviral le cas échéant ; et
- Les soumettre à un suivi régulier pour diagnostiquer précocement une éventuelle maladie hépatique chronique.

L'Objectif final de l'OMS est d'atteindre les cibles de 2030 relatives à l'élimination de cette maladie.