

Virus de l'hépatite C

HCV ou VHC

Pr DJAHMI N

➤ Historique :

- des cas d'hépatites d'origine virales de transmissions parentérale ni A ni B
- Découverte du VHC en 1989 par l'équipe de MICHAEL HOUGHTON(Californie, USA) par des techniques de biologie moléculaire
- C'est le premier virus identifié par l'utilisation exclusive des techniques de biologie moléculaire

Carte d'identité du VHC

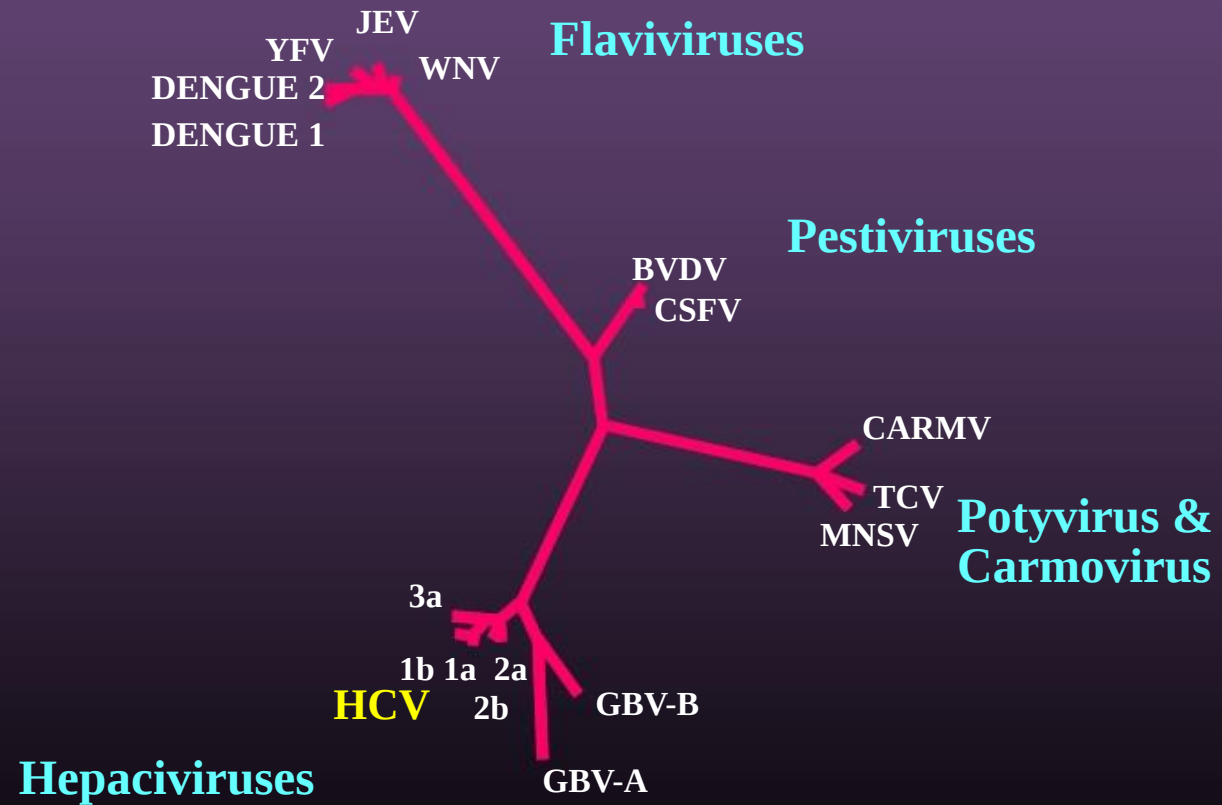
- Famille : **Flaviviridae**
- Genre : **Hepacivirus** Nombreux génotypes 1 à 6 et plusieurs sous types au sein de chaque type
- Taille : 55 à 65 nm
- Génome : ARN à simple brin, linéaire, de polarité positive, d'environ 9,6 kb
- Capside icosaédrique
- Enveloppe : dérivée des membrane perinucléaires
- Réplication : cytoplasmique
- Récepteur = **CD81? LDL-R? lectines?**

Pas de modèle cellulaire facile à utiliser

Modèle chimpanzé

Phylogénie des Flaviviridae

RNA-dependent RNA Polymerase



VIRUS DES HEPATITES

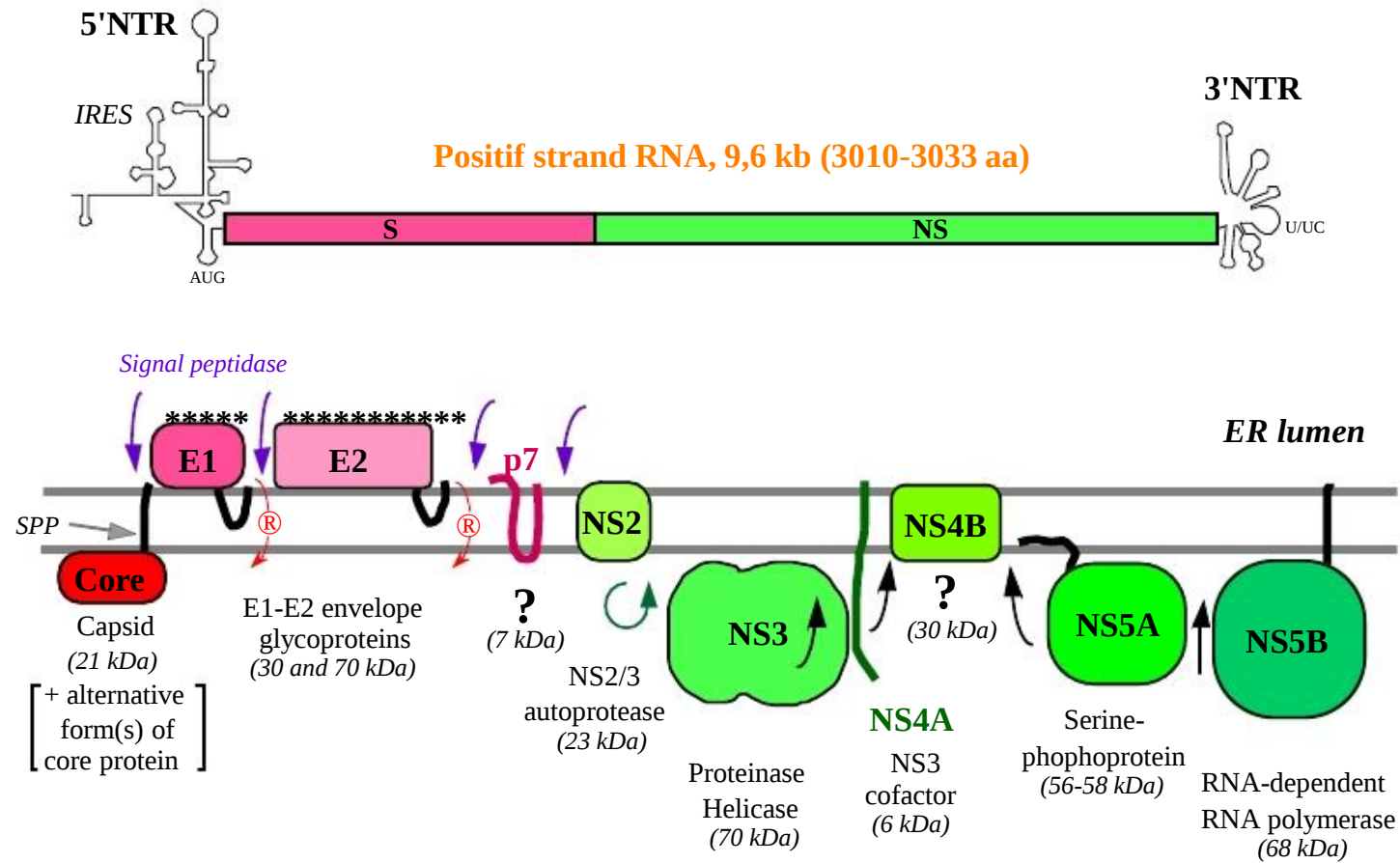


Structure

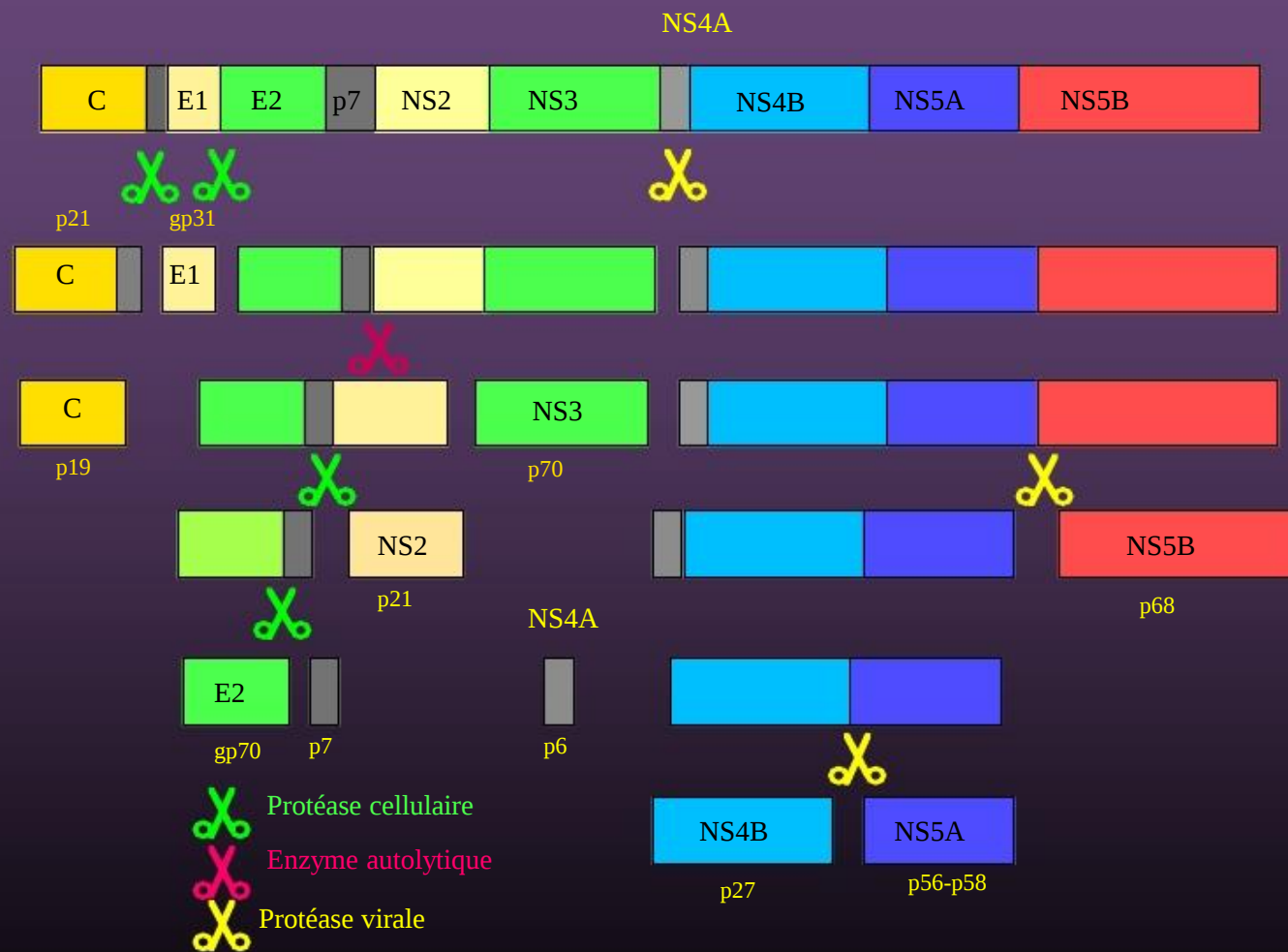


- La particule virale est constituée de l'exterieure vers l'interieure de :
 - 1) Une enveloppe lipidique dérivée par bourgeonnement des membranes du RE, porte deux glycoprotéines virales E1 et E2
 - 2) Une capside protéique (protéine de capside C)
 - 3) Le génome viral : constitué de trois régions, de 5' en 3'

Génome du VHC



Processing de la polyprotéine VHC



Multiplication du virus

- Animaux sensibles : hôte naturel (homme) et expérimental (chimpanzé)
- Cultures cellulaires : aucun model stable permettant la production de particules virales infectieuses
- Cycle réplcatif

Récepteur = CD81? LDL-R? lectines?

En absence d'un système cellulaire d'étude et par analogie avec les autres Flaviviridae, on suppose qu' après endocytose ,les génomes sont libérés dans le cytoplasme ou ils servent a la fois d'ARNm (protéines virales) et de matrice pour la réplication du génome

➤ ARNm ➡ poly protéine précurseur virale unique

Maturation par des protéases
cellulaires (protéines structurales)
et des protéases virales (protéines
non structurales

NC s'enveloppe par
bourgeonnement à
l'intérieur du RE
Excretées par
exocytose

Synthèse des protéines
virales dans le
cytoplasme

Particules virales
néoformés après
encapsidation des
nouveaux ARN avec

Réplication du génome
par ARN polymérase ARN
dépendante (NS5B) au
contact de la membrane
perinucléaire

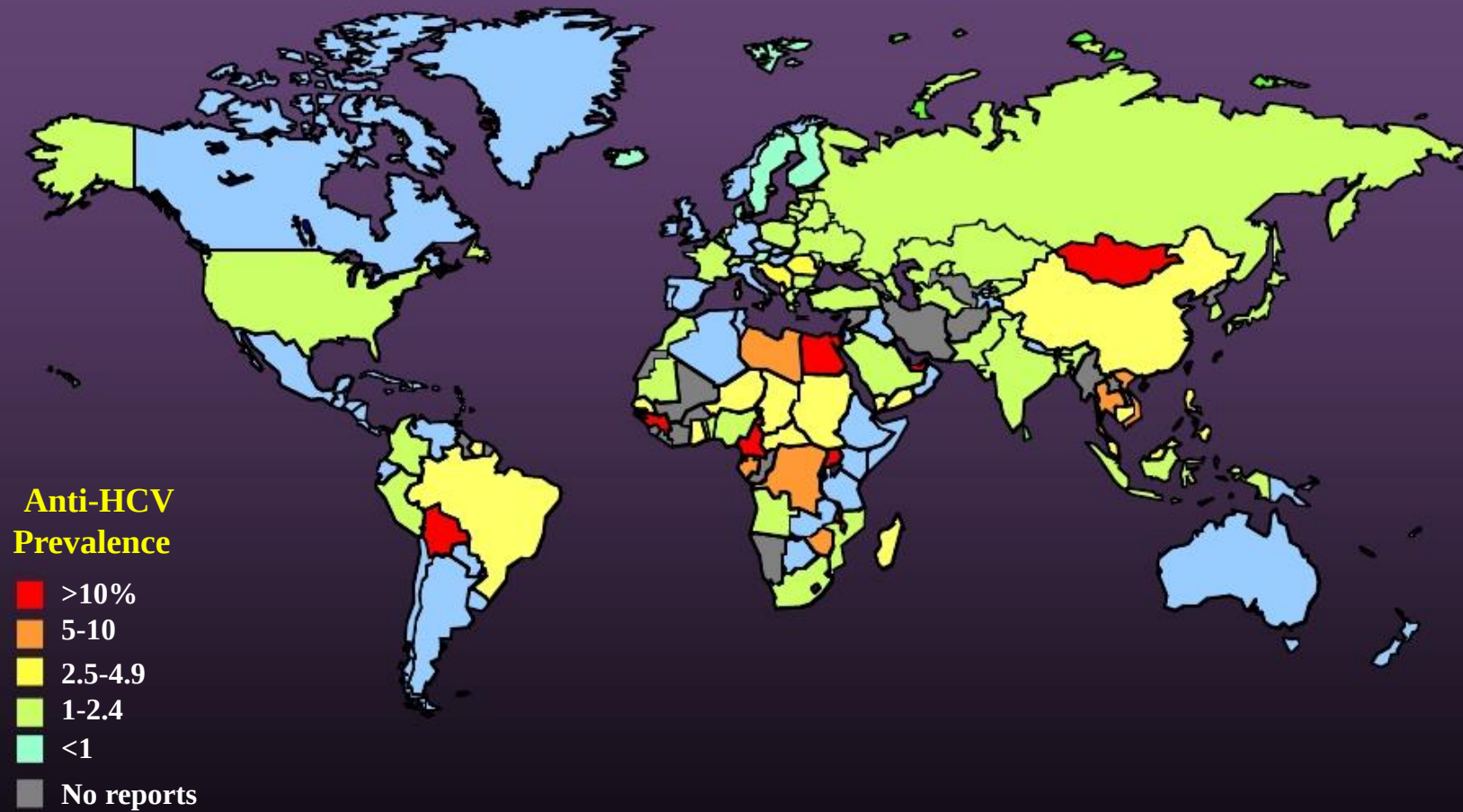


Distribution en quasi espèces de l'HCV

- La variabilité génétique de l'HCV est à l'origine de l'hétérogénéité de la population virale chez les patients infectés. En effet l'HCV circule sous la forme d'un mélange de complexe et en équilibre instable de variant viraux génétiquement distincts mais apparentés
- L'ensemble des populations virales présent chez un individu donné à un instant donné constitue une quasi espèce virale dont la composition évolue en permanence sous l'influence de plusieurs facteurs (mutations, pression de sélection.....)
- Rôle dans la persistance de l'infection

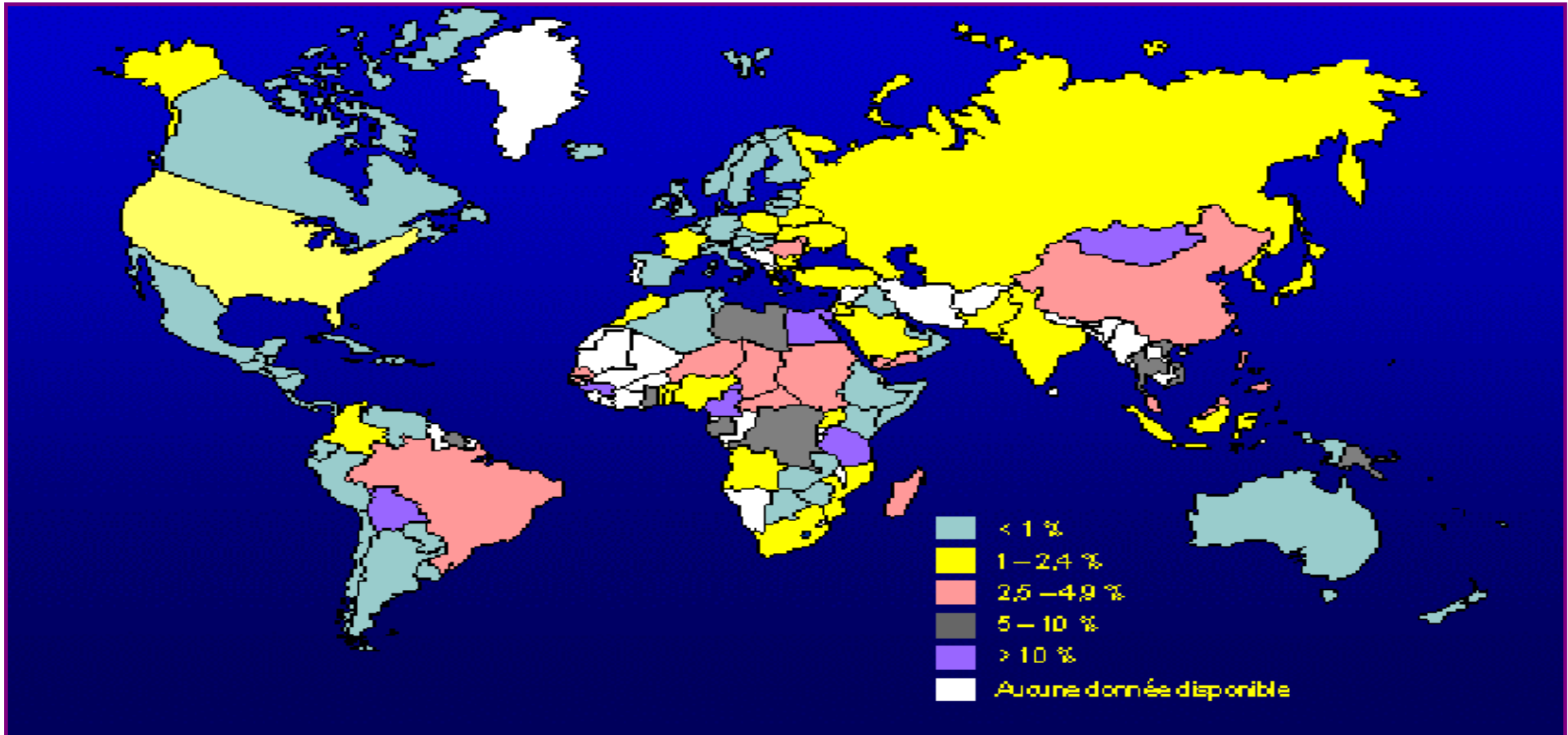
Global Distribution of HCV Infection

World Health Organization 6/99



VIRUS DES HEPATITES

Prévalence de l'hépatite C dans le monde



Le virus de l'hépatite C - VHC ou HCV famille des Flaviviridae genre Hepacivirus

- **Prévalence mondiale: 3%**
- **France 1% (600 000 pers infectées)**
Actuellement: 300 000 détectées; 20 000 traités
- **Modes de transmission:**
 - **Voie sanguine (transfusion avant 1991; toxicomanie intraveineuse ++)**
 - **Nosocomiale**
 - **Très rare: voie sexuelle**
 - **Idem : transmission mère - enfant**
- **Risque de passage à la chronicité dans 80% des cas.**

Modes de contamination du VHC

1-Toxicomanie IV : 40 % des cas

Prévalence IVDU: 70 %

Incidence annuelle: 3000-5000/an

HIV ↓ des contaminations ≠ HCV

Risque lié au partage: des seringues, des aiguilles, du coton, des filtres, eau de dilution, cuillère

2-Transfusion sanguine < 1991: 25 à 30 % des cas

3-Transmission sexuelle: exceptionnelle

4-Transmission mère-enfant: rare (< 3% en l'absence de coinfection VIH)

5-Origine inconnue: 20 à 30 % des cas



Pouvoir pathogène chez l'homme

➤ Hépatite aigue :

Incubation de 4 à 12 semaine

Élévation modérée et transitoire des ALAT

Asymptomatique dans 90 % des cas et passe souvent inaperçu

La forme ictérique typique est rare (coïnfection par un autre virus hépatotrope)

Guérison spontanée dans 20 % des cas chez l'adulte et 50% chez l'enfant contaminé a la naissance sans conférer une immunité protectrice complète



➤ Hépatite chronique :

Dans 80% des cas chez l'adulte

C'est la persistance de la réplication virale au delà de 6 mois après l'épisode aiguë

Biologie : ↗ ALAT modérée et fluctuante (dans les limites de la normale) malgré l'évolution des lésions histologiques sur le plan clinique

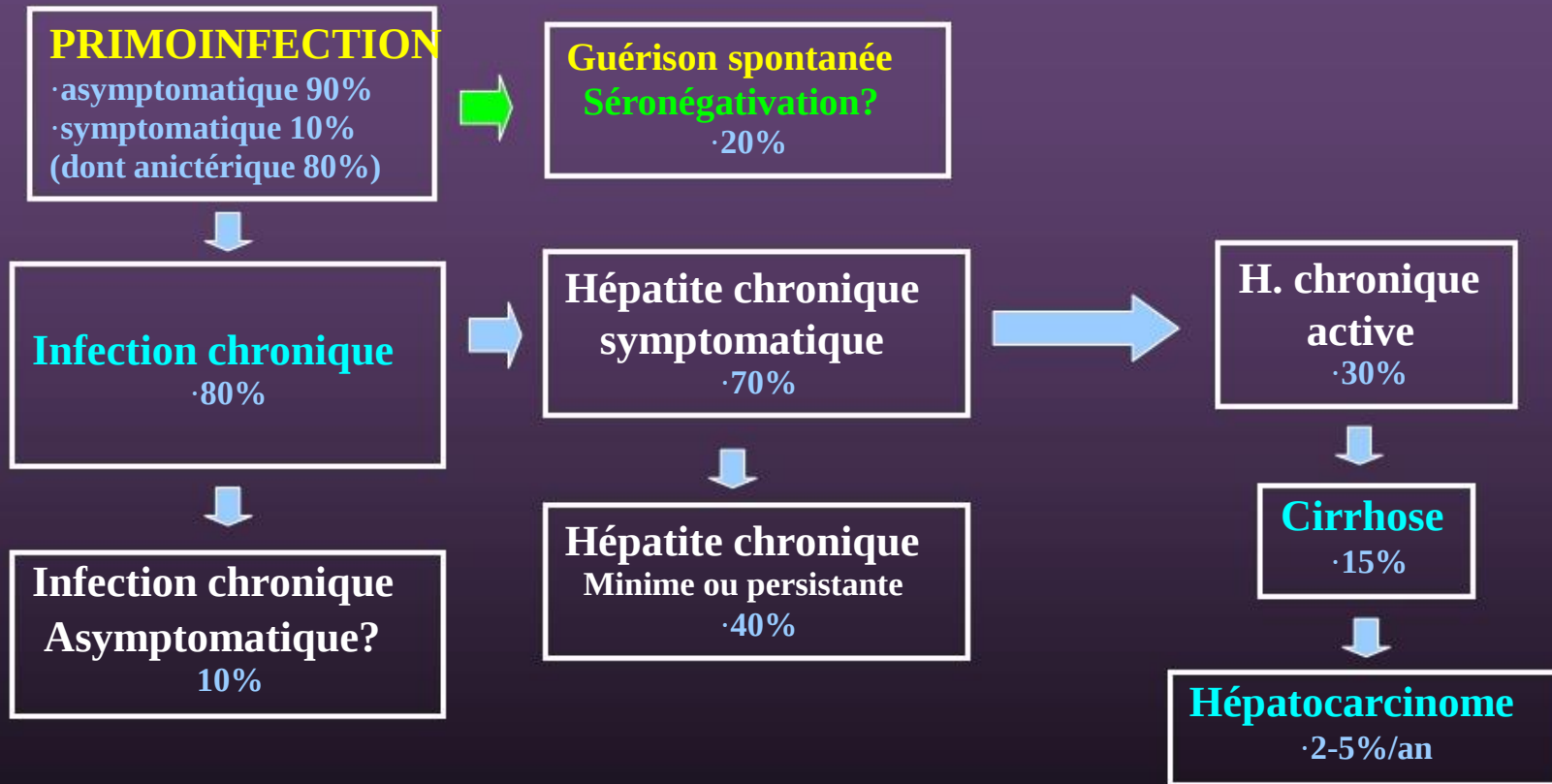
Asthénie qui peut être invalidante

La biopsie hépatique permet d'apprécier la gravité de la maladie hépatique et d'établir le pronostic

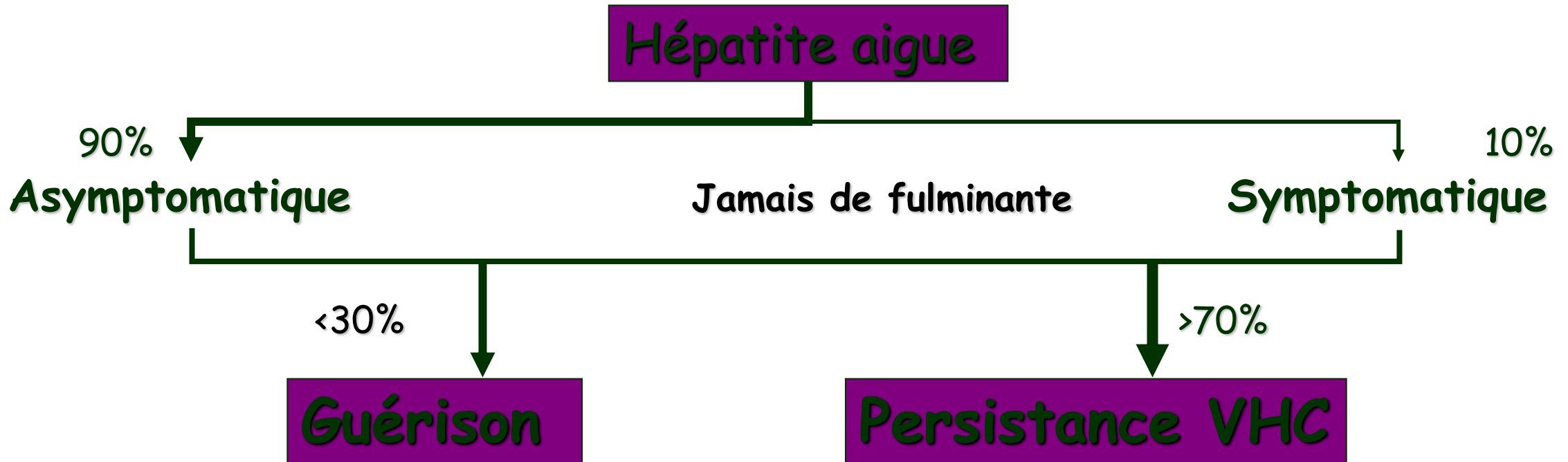
Anomalies immunologiques : cryoglobulinémie mixte, vascularite , signes dermatologiques , neurologiques

Complications : 20% des cas cirrhose et cancer (alcool)

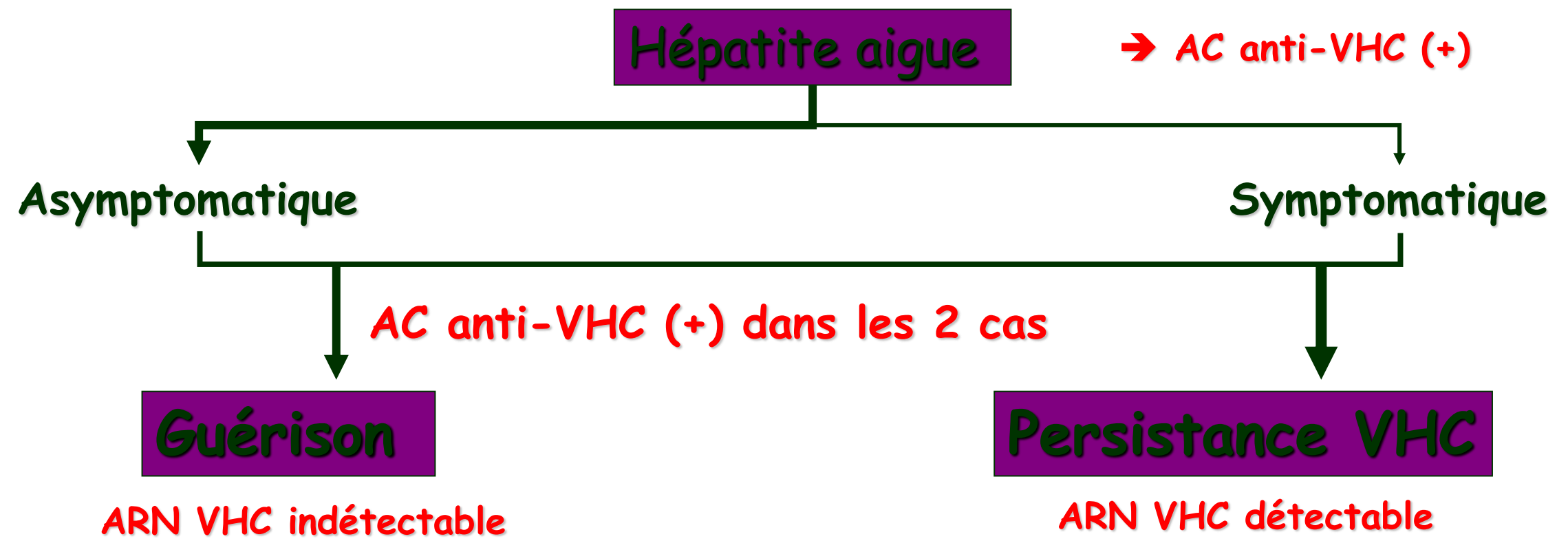
Histoire naturelle de l'infection à VHC



Histoire naturelle du VHC



Comment faire le diagnostic d'une infection VHC ?



Dans les 2 situations AC anti-VHC (+)



Infection ancienne
guérie

Anti-VHC(+)



Rechercher l'ARN du VHC dans le sang par PCR



ARN (-)

AC (+) → cicatrice sérologique



Portage chronique
du VHC

Anti-VHC(+)



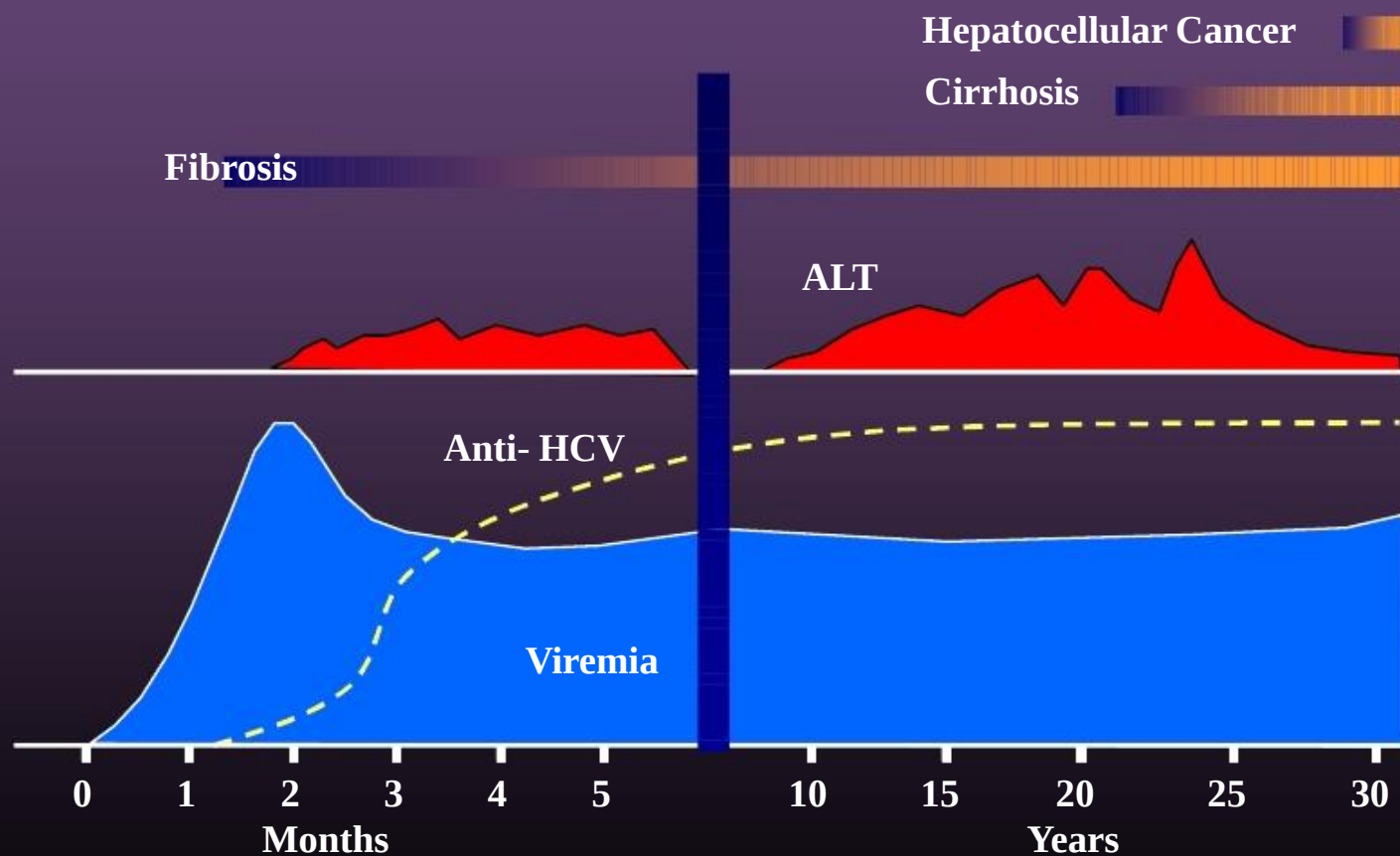
Rechercher l'ARN du VHC dans le sang par PCR



ARN (+)

Le malade est toujours infecté

Histoire naturelle de l'infection par le VHC





Diagnostic au laboratoire

➤ Test virologiques direct : Ag de capside ou le génome

PCR, TMA seuil de détection 10 à 50 UI/ mL

ELISA 3eme génération: l' antigenémie est étroitement corrélé a la charge virale

Génotype : PCR suivi d'hybridation

➤ Tests virologiques indirect : Ac

ELISA (sensibilité 100%) chez les immunocompétents ?

Immunoblot : confirmation des faux positif

Tests Moléculaires Disponibles en Virologie

Tests ARN VHC Qualitatifs - Quantitatifs

Est-ce-que le VHC est présent et en quelle quantité ?

Détermination du Génotype

Quel est le génotype (sous-type) ?

Test de Résistance

Quel type de VHC est présent ?

Intérêts de la Quantification de l'AgC

- **Marqueur indirect de la réplication virale**
- **Avantages par rapport aux tests moléculaires**
 - 30-50% moins coûteux que les tests moléculaires
 - Marqueur stable pendant 96 heures à température ambiante
 - Rapidité d'obtention des résultats (~60 min)
- **Inconvénients par rapport aux tests moléculaires**
 - Plus faible sensibilité analytique avec une limite de détection de 3 fmol/L équivalent à 500 à 2000 UI/mL d'ARN VHC
 - Quelques faux négatifs
- **Nouvel outil de suivi des patients recevant un traitement antiviral par antiviraux directs**
 - Discrimination entre les patients avec RVS et non-RVS

Objectifs de la prise en charge

L'hépatite chronique virale C est à la fois une maladie virale et une maladie hépatique et extrahépatique.

L'objectif principal du traitement est la guérison virologique c'est à dire l'obtention d'une réponse virologique soutenue (ARN du VHC indétectable) 12 semaines après la fin du traitement. La « guérison » virologique est généralement associée à une amélioration clinique et une lente régression des lésions hépatiques chez les malades sans cirrhose (1).

Cependant, chez les patients avec cirrhose, même si le risque de survenue d'une décompensation de la maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale) disparaît, le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ne disparaît pas complètement (2). La prise en charge globale des patients doit être poursuivie notamment en ce qui concerne les comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique).

le développement de molécules pangénotypiques bouleverse la prise en charge thérapeutique des patients. Il est nécessaire de simplifier la stratégie thérapeutique en privilégiant les traitements pangénotypiques, de courte durée, sans ribavirine, en une prise par jour, avec peu d'interactions médicamenteuses.

Sévérité = Fibrose

Echelle de référence METAVIR

Absente=F0 Minime=F1 Modérée=F2 Sévère =F3-F4

*Cliniquement
Non significative*



Pas d'indication formelle au TRT

Cliniquement significative



Traiter et Dépistage CHC

Evaluation de la Fibrose

A- Non invasives

Biologique

- 1- Marqueurs indirects :
ALAT/ASAT, GGT, TP,
Plaquettes, $\alpha 2$ Macroglobuline.
- 2- Marqueurs directs :
Ac Hyaluronique, Collagène
Laminine, Haptoglobine
- 3- Tests ou Score:
Fibrotest, Fibromètre, APRI

Non Biologique

Fibroscan®

B- Invasive → PBH

Traitement de l'hépatite C

« Trithérapie = Traitement de référence »

Interféron-Pégylé + Ribavirine + Antiprotéase

- Durée du TRT 6 à 12 mois.
- Effets secondaires + + + parfois sévères.
- Hépatite virale C n'est pas une urgence thérapeutique.
- Motivation du patient ++++
- Maladie curable « guérison » est possible

Il n'y a pas de vaccin anti-VHC

Traitement de l'hépatite C chronique

- Interféron pégylé + ribavirine :
 - 48 semaines génotype 1 : 50% de guérison
 - 24 semaines génotype 3 : 80% de guérison
- Suivi thérapeutique : charge virale à 3 mois
 - si baisse $< 2\log 2$: VPN > 95%
 - En attente antiprotéases, antipolymérases...

Hépatopathie Chronique

Recherche d'anticorps HCV
Recherche de l'ARN de l'HCV
(techniques qualitative sensible)

Hépatite Chronique C

Détermination du génotype

Génotype 2 ou 3

IFN alpha pegylé + ribavirine
1000 à 1200 mg/j 24 semaines

Génotype 1, 4, 5 ou 6

Biopsie hépatique

Bon pronostic

Suivi sans traitement

Mauvais pronostic

IFN alpha pegylé + ribavirine
1000 à 1200 mg/j 48 semaines

Charge virale avant TRT et à 12 semaine (1)

Réduction de 2 log ou ARN
indétectable

Poursuite du TRT jusqu'à 48
semaines

Réduction de moins de
2 log

Arrêt de TRT ou poursuite dans
un but anti fibrosant

Médicaments de l'hépatite C

Les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B.

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Paritaprevir/ritonavir Grazoprevir Voxilaprevir Glecaprevir
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir
Inhibiteurs de NS5B Nucléosidiques ou nucléotidiques Non-nucléosidiques	Sofosbuvir Dasabuvir

1. Chez les patients de génotype 1, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques (A)
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1b (A)
- Grazoprevir + Elbasvir pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1a, avec une charge virale < 800 000 UI/ml (5,9 log₁₀ UI/ml) (A)
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 8 semaines chez les patients jamais traités de génotype 1b sans fibrose sévère (A). Pour les autres patients de génotype 1b, Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir pendant 12 semaines (A).



Virus de l'hépatite E

➤ Introduction :

Le VHE est un petit virus non enveloppé, le génome est un ARN simple brin de polarité positive

Il est responsable d'hépatite aiguës particulièrement graves chez la femme enceinte

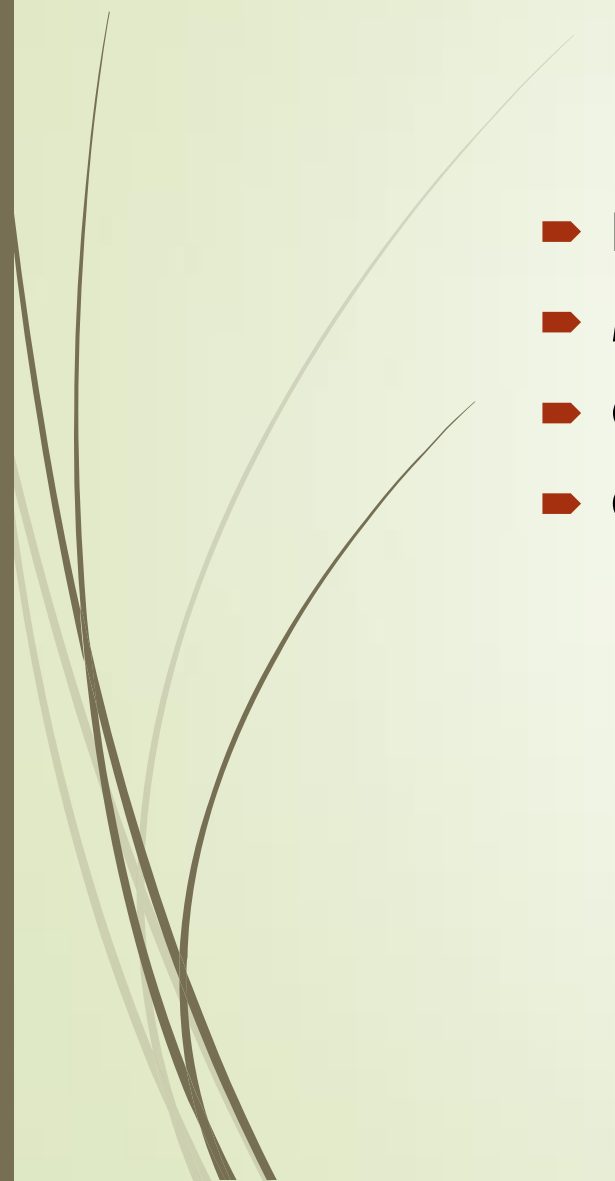
La transmission interhumaine se fait par voie oro fécale

Les infections sont endémiques dans certaines régions d'Asie, d'Afrique et d'Amérique centrale et du sud

Le Diagnostic au laboratoire repose sur la recherche des IgM spécifiques ou du génome



Classification

- Famille : en cours de classification (caliciviridae ?)
 - Morphologie : 27 à 30 nm, non enveloppé
 - Génome : ARN de polarité positive (3 ORF)
 - Capside : symétrie icosaédrique
- 



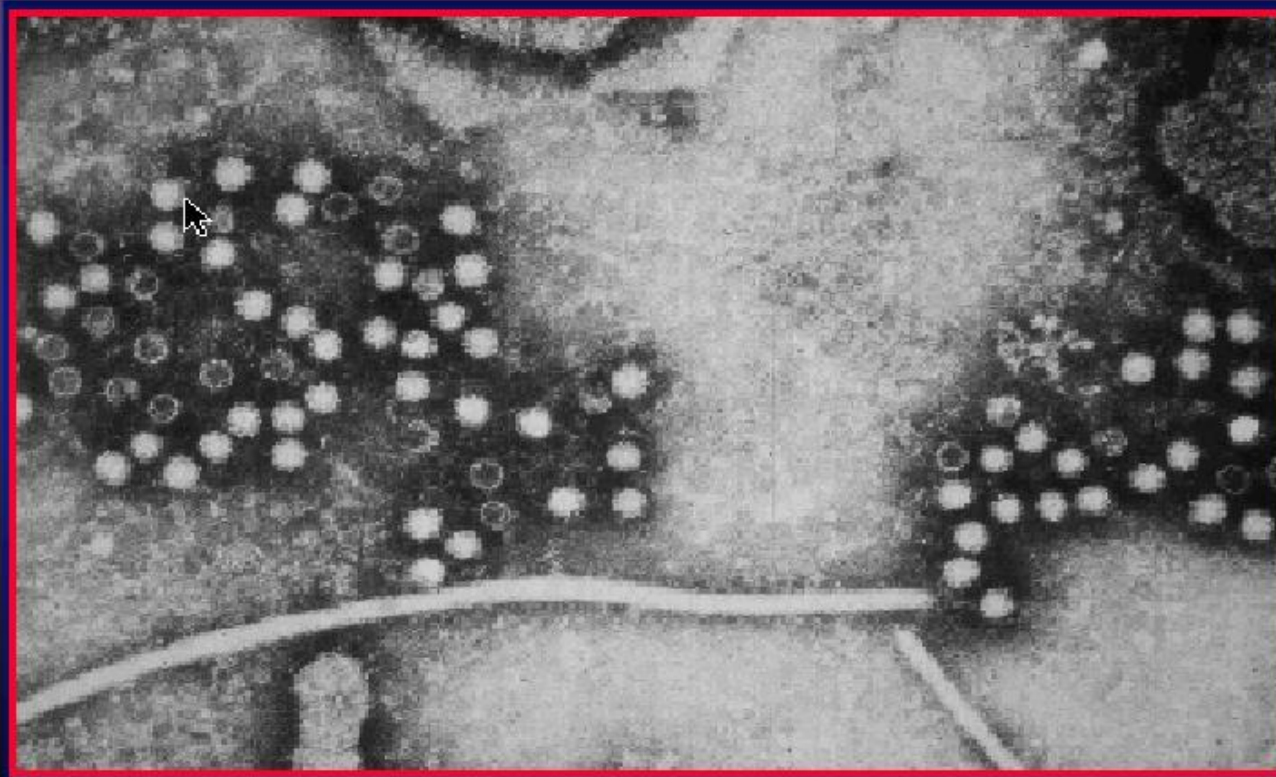
Structure

➤ **ME :**

Petit virus, sphérique, non enveloppé et de symétrie icosaédrique

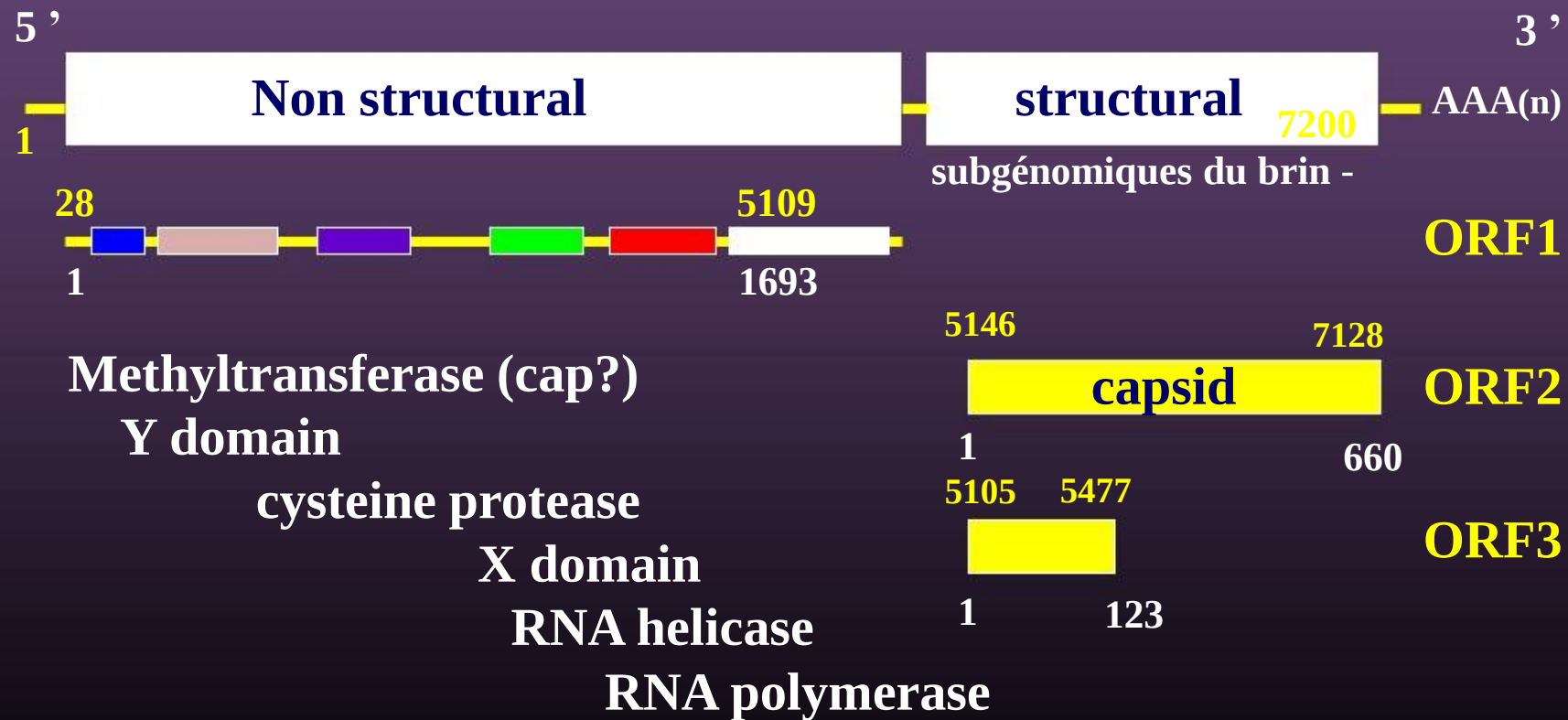
Le génome : molécule d'ARN simple brin de 7500 nucléotide, de polarité positive , il comprend 3 ORF entourés de deux régions non codantes en 3' et 5'

Le virus de l'hépatite E $\approx$ calicivirus



Génome du virus de l'hépatite E

ss-positive sense polyadenylated RNA of ≈7.5kb



Epidémiologie du VHE

- **Epidémiologie:**

- Comparable à celle du VHA
- Responsable de grandes épidémies d 'hépatites aiguës; proportion de cas sporadiques
- Distribution géographique: 2 pôles importants (ASIE et Mexique)
- Cas sporadiques: sous-continent indien; Asie sud-est / centrale
Afrique de l 'est

- **Réservoir de virus:**

- Identique au VHA; Réservoir animal porcin ou murin

- **Transmission: ORO-FECALE**



Multiplication du virus

- Il est probable que la protéine correspondant à l'ORF1 est clivée par des protéases cellulaires et la protéase virale selon un processus auto catalytique
- L'ARN polymérase ARN dépendante synthétise les intermédiaires de réplication ainsi que les brins positifs néoformés



Pouvoir pathogène

Incubation : 30j

Phase pré ictérique : 1 à 10 j avec des signes non spécifiques (nausées.....)

Phase ictérique : 15 à 40 jours et il n' Ya jamais passage a la chronicité

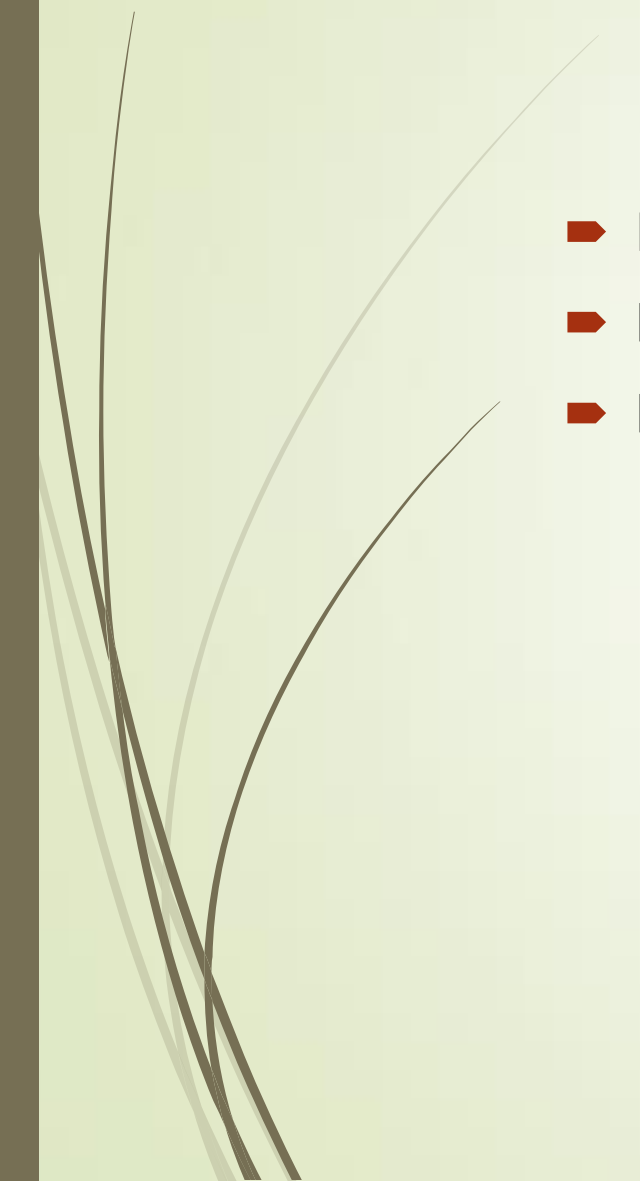
Les formes cliniques :

formes asymptomatiques : chez l'enfant moins de 15 ans

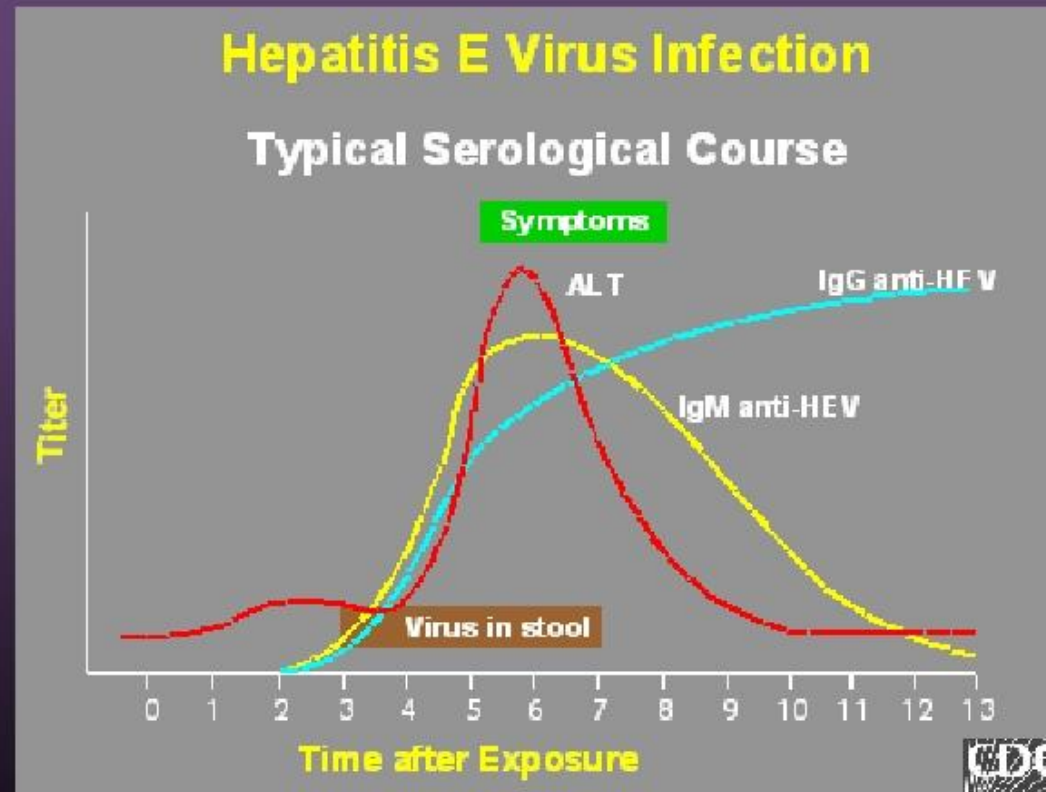
formes graves : le risque max chez la femme enceinte



Diagnostic au laboratoire

- Recherche des IgG et IgM par ELISA
 - La détection du virus par ME dans les selles
 - La détection du génome par RT-PCR
- 

Cinétique des marqueurs de l'hépatite E



Physiopathologie du VHE

- **Prise en charge médicale:**
 - Traitement symptomatique
 - Pas de symptômes cliniques spécifiques au VHE
 - Cas particulier des femmes enceintes: SEVERITE ACCRUE?
- **Prévention:**
 - Groupes à risques: voyageurs en zone endémique
 - Vaccination: en cours d 'élaboration ; respecter les règles d 'hygiène (faire bouillir l 'eau, faire cuire les aliments,...)