

# Stratégie diagnostique et thérapeutique de l'hépatite chronique virale C

Isabelle Fouchard Hubert Réseau Hépatites 49, CHU Angers

Depuis 1989 (1), date de la découverte du virus de l'hépatite C (VHC), les méthodes de diagnostic et surtout la stratégie thérapeutique ont nettement progressé au cours du temps.

## Stratégie diagnostique

L'interrogatoire du sujet doit porter sur les 2 facteurs de risque potentiellement à l'origine d'une infection virale C, antécédent de transfusion sanguine avant 1992 et/ou antécédent actuel ou passé de toxicomanie intra-veineuse voire nasale. L'antécédent de transfusion sanguine peut être méconnu par le sujet, il convient de demander une sérologie virale C en cas d'antécédent d'actes médicaux ou chirurgicaux lourds et/ou de séjour en réanimation avant 1992. Le dépistage de l'hépatite C doit également être demandé aux patients hémodialysés, aux enfants nés de mère ayant une sérologie de l'hépatite C positive, au(x) partenaire(s) sexuels des personnes atteintes par le virus C, aux patients ayant une augmentation même modérée des transaminases (ALAT ou SGPT), aux patients porteurs du VIH et/ou du virus de l'hépatite B.

On peut proposer un test de dépistage aux personnes ayant été incarcérées ou incarcérées (partage d'objets coupants, tatouages non professionnels, injections de stupéfiants).

Un dépistage viral C sera envisagé au cas par cas chez les personnes ayant eu des actes avec effractions cutanées sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel (piercing, tatouages, acupuncture, mésothérapie...) ou des personnes ayant eu des soins dans des pays à forte prévalence du virus C (Asie, Moyen Orient, Afrique, Amérique du Sud).

## Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic de l'hépatite C repose sur deux types de tests sanguins : des tests dits indirects qui mettent en évidence les anticorps spécifiques dirigés contre le virus C et des tests directs qui mettent en évidence des constituants de la particule virale C. La stratégie diagnostique est proposée figure 1.

### Les tests sanguins indirects

- **test de dépistage** : il s'agit des tests **ELISA** (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) de **troisième génération** dont la spécificité est de l'ordre de 99% et la sensibilité chez des patients porteurs du virus C, en moyenne de 98% (2). A la différence des tests de première et de deuxième génération qui ne sont plus commercialisés en France, la sensibilité des tests de troisième génération semble satisfaisante chez les hémodialysés et les sujets infectés par le VIH en dehors d'immunodépression (3). Le test peut être faussement négatif en cas d'immunodépression sévère ou d'hépatite aiguë C (délai d'apparition des anticorps). Un résultat en test ELISA avec un ratio supérieur à 2 ou un titre élevé est souvent positif ou indéterminé en test de validation RIBA (4). Le test de dépistage ELISA est remboursé à 100% par la sécurité sociale. Il est possible de l'effectuer dans un centre de dépistage anonyme et gratuit. Un résultat de sérologie virale C positif ou douteux oblige réglementairement à réaliser un deuxième test sérologique (en général un test ELISA) sur un deuxième prélèvement sanguin (Journal Officiel du 12/08/1997). Un test de dépistage du VHC salivaire est possible, permettant ainsi de dépister des sujets ayant un abord veineux périphérique restreint comme les toxicomanes intra-veineux. En cas d'hépatite C aiguë, le délai moyen de séroconversion est environ de 2 à 3 mois après le contage, soit 2 à 3 semaines après le pic de transaminases. Durant cette période, seuls la PCR qualitative ou l'antigénémie du VHC permettront d'établir le diagnostic d'hépatite aiguë C. En cas de guérison virale C spontanée,

les anticorps dirigés contre le VHC soit disparaissent au cours du temps soit persistent pendant une durée indéfinie. Dans ce dernier cas la sérologie virale C reste positive mais la recherche du virus C par PCR qualitative est négative (sérologie virale C séquellaire).

- **test de validation** : ces tests permettent de préciser le profil des anticorps anti-VHC dirigés contre différents antigènes du VHC par une technique d'immunoblot. Les tests RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) sont actuellement de troisième génération et testent 4 protéines ( en général protéine de capsidite ou du core et 3 protéines non structurales). Ces tests ont une meilleure spécificité que les tests ELISA. En pratique, un test RIBA sera demandé en cas de test de dépistage ELISA douteux. Cependant, dans ce cas il sera souvent nécessaire de rechercher l'ARN viral C par PCR qualitative.

### Les tests sanguins directs

- **détection qualitative de l'ARN du VHC** : la technique la plus employée est la PCR (Polymerase Chain Reaction) avec amplification de la région 5' non codante (5). Ce test est plus sensible que le test quantitatif (environ 10 fois). Le seuil est de l'ordre de 100 copies de génome par mL soit environ 50 UI/mL. Les inconvénients de cette méthode sont la possibilité de faux positifs due à une contamination soit de l'échantillon soit lors de la réalisation du test ou de faux négatifs (présence d'inhibiteurs de PCR) qui imposent un contrôle interne pour chaque échantillon analysé. Un test positif confirme l'existence d'une infection virale C.

- **détection quantitative de l'ARN du VHC** : deux types de techniques peuvent être utilisées (amplification de la cible par PCR ou amplification du signal ou d'ADN branché). Le seuil de détection est en général de 600 UI/mL. Depuis 1999 (6), les résultats de ces tests ont été standardisés (UI/mL). Il est conseillé néanmoins, de suivre un patient toujours avec la même technique. Une virémie quantitative supérieure à 800 000 UI/mL est considéré comme élevée. **Le taux de virémie quantitative n'est pas un critère de sévérité de la maladie. La virémie quantitative n'a pas sa place dans le diagnostic de l'hépatite C.**

- **détection de l'antigène de capsidite du VHC** : il s'agit d'un nouveau test ELISA qui permet une quantification de l'antigénémie du VHC. Ce test est simple, peu coûteux, rapide (5 heures). L'antigénémie est très bien corrélée à la virémie du VHC, quelque soit le génotype mais a un seuil de détection plus élevé (8 à 10 000 UI/mL). Un test positif permet de confirmer la présence du virus C. Par contre, un test négatif ne permet pas d'éliminer une hépatite C avec un faible niveau de virémie. La place de ce nouveau test dans le dépistage de masse est à préciser.

### Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique proposée est résumée dans la figure 2. Nous avons suivi les recommandations de février 2002, de la conférence de consensus française sur le traitement de l'hépatite C (7).

#### En cas d'hépatite C chronique

Le traitement actuel de l'hépatite chronique C repose sur l'association d'interféron pégylé alpha 2a ou 2b et de ribavirine. La durée du traitement est déterminée par le **génotype** viral C (24 semaines pour le génotype 2 ou 3 et 48 semaines pour le génotype 1 et par extension 4, 5 ou 6) (8). Pour les patients co-infectés VHC-VIH, la durée du traitement est de 48 semaines quelque soit le génotype en raison d'un taux de réponse plus faible et faute d'études évaluant le taux de réponse après un traitement de 24 semaines pour les patients ayant un génotype 2 ou 3.

Les facteurs prédictifs de réponse virologique sous traitement sont le génotype, la virémie quantitative pré thérapeutique (élevée ou non), le stade de fibrose, l'âge et le poids du patient (9). Le taux de réponse prolongée (6 mois après l'arrêt du traitement) est de l'ordre de 50%

pour les patients ayant un génotype 1 et de 80% pour les patients ayant un génotype 2 ou 3 (10, 11).

**En pratique, après avoir diagnostiqué une hépatite chronique virale C, on effectuera un génotypage du virus C, un bilan sanguin hépatique et une évaluation de la fibrose hépatique (marqueurs sanguins, échographie, fibroscan...).**

Le génotypage repose sur des techniques de biologie moléculaire. On peut également effectuer un sérotypage qui met en évidence les anticorps spécifiques des 6 types de VHC par un test ELISA. Les sous types ne peuvent être identifiés en sérotypage, mais en pratique seule l'identification du type de VHC est utile.

En vue d'un traitement, on réalisera également les dosages suivants : TSH, urée, créatinémie, anticorps anti noyau ou muscles lisses, thyropéroxydase, NFS plaquettes, et en fonction \_HCG, glycémie, acide urique.

**En cas de génotype 2 ou 3** et en l'absence de co-morbidité (alcool...) on peut proposer

d'emblée au patient un traitement dans le but d'éradiquer le virus C. Cette attitude est à nuancer en fonction des antécédents du patient notamment psychiatriques, de l'âge du patient et de son souhait. Si un traitement est effectué, il n'est pas nécessaire d'effectuer une virémie C quantitative pré thérapeutique, car le résultat n'influencera pas pour l'instant la durée du traitement. Sous traitement, il est recommandé d'effectuer une recherche du VHC qualitative à la fin des 24 semaines de traitement puis 6 mois après l'arrêt du traitement. L'efficacité virologique du traitement est évaluée par la normalisation des transaminases et éventuellement par une PCR du VHC à la semaine 4 de traitement (études en cours). L'efficacité virologique d'un traitement de 12 semaines est en cours d'évaluation.

**En cas de génotype non 2-3**, on propose une ponction biopsie hépatique qui permettra d'évaluer l'activité inflammatoire et la fibrose hépatique. Les différents marqueurs de fibrose pour l'instant ne remplace pas encore la biopsie hépatique mais cela pourrait être envisageable dans le futur. En cas de score Métavir > A1 et/ou F1, on propose au patient un traitement du VHC. En cas de score  $\leq$  A1F1, on peut envisager un traitement en fonction de l'âge du patient (moins de 40 ans), de son souhait et de l'existence d'éventuelles manifestations extra-hépatiques (asthénie..).

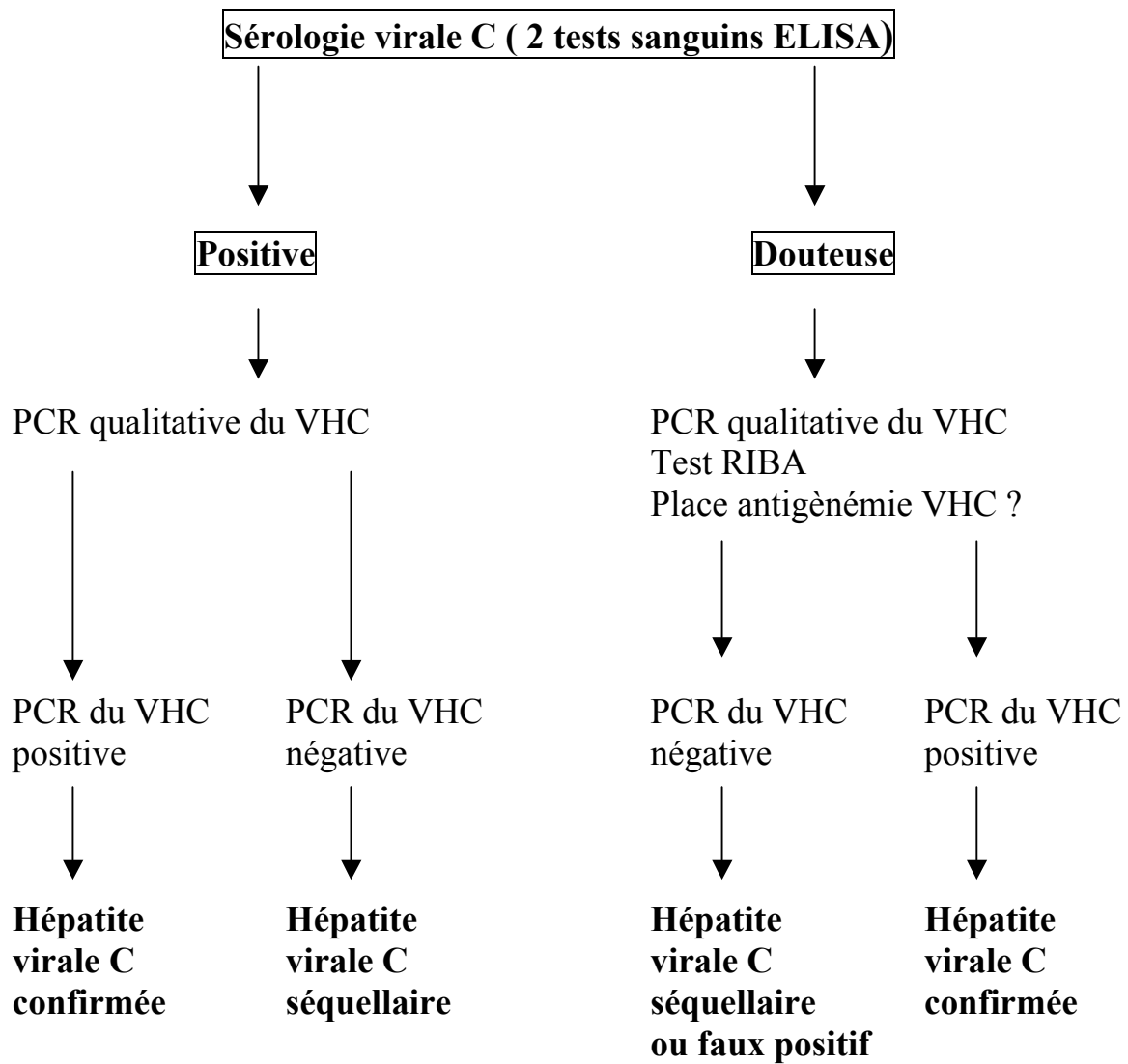
**La virémie quantitative C ne doit être effectuée qu'en pré-thérapeutique et à la semaine 12 de traitement.** Les différentes situations sont résumées figure 2.

Les patients ayant des transaminases strictement normales, avaient une prise en charge à part (pas de PBH, pas de traitement du VHC) jusqu'à l'étude de Marcellin et coll (12). Cette étude suggère que ces patients ont un taux de réponse équivalent à ceux des patients ayant des transaminases élevées. Néanmoins les patients ayant des transaminases normales ont une hépatite virale C en général peu évolutive. L'indication d'une biopsie hépatique et éventuellement d'un traitement du VHC se discutera encore plus au cas par cas et devra faire l'objet de recommandations.

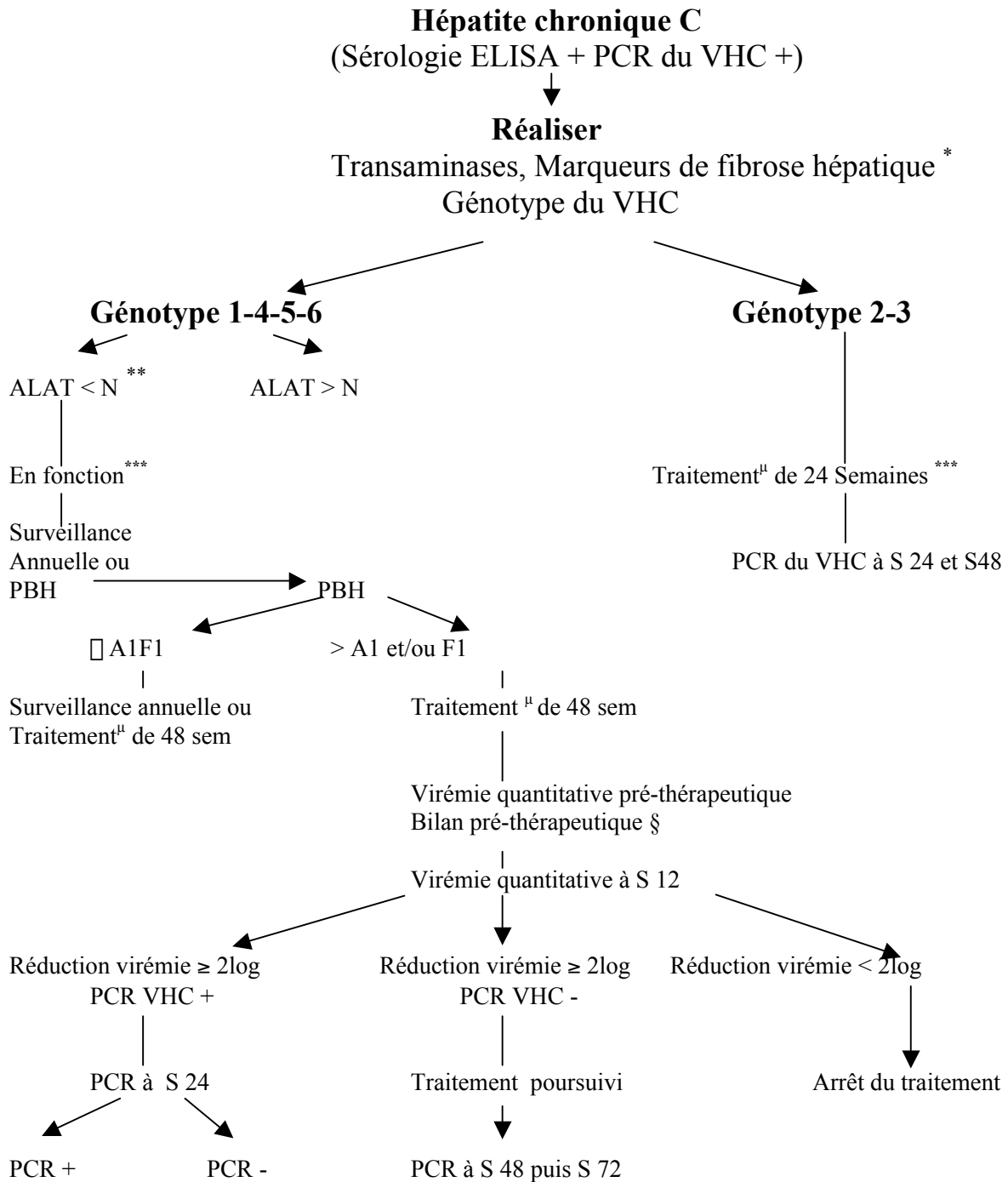
### **En cas d'hépatite C aiguë**

Il n'y a pas a priori d'indication à effectuer un génotype et une virémie quantitative du VHC car ces résultats ne modifieront pas le choix et la durée du traitement. La PCR du VHC sera effectuée à la fin du traitement (24 semaines) et 6 mois après l'arrêt du traitement.

**Stratégie diagnostique biologique en pratique (fig. 1)**



**Stratégie thérapeutique (figure 2)**



\* marqueurs de fibrose : biologiques, échographie , fibroscan

\*\* ALAT < N à 3 reprises en six mois

\*\*\* indication du traitement en fonction souhait, âge, manifestations extra hépatiques et antécédents du patient

µ : traitement par l'association IFN Peg alpha 2a ou 2b et ribavirine

§ : bilan préthérapeutique : urée, créatinémie, acide urique, TSH, NFS, anticorps anti noyaux, anti muscles lisses, anti TPO, si besoin glycémie, \_ HCG, ECG, examen ophtalmo.

## Références

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
2. Colin C, Lanoir D, Touzet S et al. Sensitivity and specificity of third generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001;8:87-95.
3. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38:575-7.
4. Watanabe J, Matsumoto C, Shimada T et al. Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viremia. *Vox Sang* 1993;65:199-203.
5. Lunel F, Mariotti M, Cresta P et al. Comparative study of conventional and novel strategies for the detection of hepatitis C virus RNA in serum: amplicor, branched-DNA, NASBA and in house PCR. *J Virol Methods* 1995;54:159-71.
6. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C et al. Standardisation of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000 ;32 :654-9.
7. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebourg E. Treatment of hepatitis C. The 2002 french consensus. *Gut* 2003;52:1784-7.
8. Hadzyannis S, Sette H, Morgan T et al. Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C, a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Int Med.* 2004 ;140 :346-55.
9. Zeuzem S. Heterogenous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C :who responds less well ? *Ann Int Med.* 2004 ;140 :370-81.
10. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
11. Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
12. Marcellin P, Zeuzem S, Diago M et al. Traitement des malades avec hépatite chronique C et transaminases normales. Résultats d'une étude internationale, multicentrique, contrôlée, randomisée avec l'interféron pégylé  $\alpha$ -2a et ribavirine. *Gastro Clin Biol* 2004;28:A18.