



HAL
open science

Virus de l'hépatite C, aspects virologiques

Hélène Le Guillou-Guillemette, Véronique Apaire-Marchais

► **To cite this version:**

Hélène Le Guillou-Guillemette, Véronique Apaire-Marchais. Virus de l'hépatite C, aspects virologiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019, 58, pp.23 - 26. 10.1016/j.actpha.2018.11.005 . hal-03485112

HAL Id: hal-03485112

<https://hal.science/hal-03485112v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Dochead dossier

Sous-dochead Hépatite C, la révolution en marche

Virus de l'hépatite C, aspects virologiques

Hélène Le Guillou-Guillemette^a

Praticien hospitalier

Véronique Apaire-Marchais^{a,*b}

Professeur des Universités, praticien attaché

^aDépartement des agents infectieux, Laboratoire de virologie, Institut de biologie en santé, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

^bFaculté de santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers cedex, France

**Auteur correspondant*

Adresse e-mail : veronique.marchais@univ-angers.fr (V. Apaire-Marchais).

Résumé

Moins de 30 ans après la découverte du virus de l'hépatite C, sa structure, son cycle de réplication et sa biologie sont largement caractérisés. En parallèle, le développement intense d'outils diagnostiques rapides, sensibles et automatisés, tenant compte de l'importante variabilité génétique virale, permet aujourd'hui un dépistage sérologique et un suivi virologique de l'efficacité thérapeutique.

© 2018

Mots clés – acide ribonucléique ; diagnostic biologique ; suivi virologique ; variabilité génétique ; virus de l'hépatite C

Summary à venir

© 2018

Keywords à venir

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 grâce aux outils de biologie moléculaire, de nombreux travaux de recherche ont permis de mieux comprendre le cycle de réplication complexe de ce virus ainsi que l'hétérogénéité génétique afin de développer des outils diagnostiques performants et des traitements antiviraux d'action directe (AAD).

T1 Le virus de l'hépatite C

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae*, caractérisée par la présence d'une enveloppe et d'un génome à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité positive. Il est le principal représentant du genre *Hepacivirus* [1]. Il s'agit d'un virus de petite taille, la particule virale, sphérique, étant d'un diamètre compris entre 40 et 80 nm. Cette dernière est composée d'une seule copie du génome viral, d'une capsidie icosaédrique constituée de la protéine de core C et d'une enveloppe phospholipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont enchâssées les deux glycoprotéines virales transmembranaires, E1 et E2 (figure 1).

T2 Génome et protéines virales

TEG1 Le génome du VHC est constitué d'un ARN génomique monocaténaire linéaire, non segmenté, de polarité positive (c'est-à-dire directement codant) d'environ 9 600 bases. Il possède un cadre de lecture ouvert unique qui code une seule polyprotéine immature d'environ 3 000 acides aminés (figure 2). Celle-ci est ensuite clivée, après la traduction, par des protéases virales et cellulaires en trois protéines structurales (core, E1 et E2) et sept protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS5A, et NS5B). Le cadre ouvert de lecture est flanqué aux extrémités 5' et 3' de deux régions non codantes (5'NC et 3'NC) qui jouent un rôle très important dans la régulation de la traduction et de la réplication du génome viral. La protéase NS3, la polymérase NS5B et la protéine pléiotropique NS5A constituent les principales cibles thérapeutiques des AAD [2].

TEG1 Une des particularités du VHC est sa grande diversité génétique : il est actuellement classé en sept génotypes et 75 sous-types, des souches de VHC recombinantes inter- et intra-sous-types ayant aussi été identifiées. Cette caractéristique a d'importantes implications pour le diagnostic et le traitement, ainsi que pour le développement d'un vaccin. Les principaux génotypes ont une distribution mondiale, mais il existe des différences au niveau de la répartition géographique. Les génotypes 1 et 3 sont impliqués dans 75 % des infections. En Europe, environ 90 % d'entre elles sont liées à des génotypes 1, 2 ou 3 [2] ; les génotypes 1a et 3 sont principalement associés à la toxicomanie intraveineuse alors que le génotype 1b l'est clairement à un antécédent de transfusion sanguine.

T2 Cycle viral

TEG1 Le VHC est un virus difficilement cultivable en culture cellulaire, ce qui explique son identification tardive et par des outils de biologie moléculaire. Les modèles animaux restent aussi difficiles à mettre en œuvre (chimpanzés ou souris humanisées).

TEG1 La mise au point du modèle réplicon en lignées cellulaires continues, puis du modèle de pseudoparticules virales et enfin, en 2005, du modèle clone infectieux a néanmoins permis des avancées majeures sur la connaissance du cycle de réplication du VHC et l'étude de la sensibilité aux antiviraux. Ainsi, la cellule cible principale du VHC est l'hépatocyte avec un cycle viral cytoplasmique. Plusieurs récepteurs ont été identifiés (notamment le récepteur CD81) qui interagissent avec les glycoprotéines E1 et E2 ; cette étape d'attachement permet ensuite l'endocytose de la nucléocapside, puis son relargage dans le cytoplasme. Après décapsidation, l'ARN génomique sert à la fois de matrice pour la réplication virale et d'ARN messager pour la synthèse protéique. La traduction, puis le clivage de la polyprotéine se déroulent au niveau du réticulum endoplasmique, formant un réseau membranaire typique du VHC (*membranous web*). L'ARN polymérase virale ARN dépendante synthétise de nombreux brins d'ARN de polarité positive qui seront les futurs génomes des virions néoformés. Les étapes d'assemblage permettent ensuite la libération de particules virales par exocytose non lytique [3,4] (figure 3).

T2 Variabilité génétique

TEG1 La diversité génétique qui caractérise le VHC, comme d'autres virus à ARN tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou les Enterovirus, est liée, d'une part, à l'absence d'activité correctrice de l'ARN polymérase ARN dépendante et, d'autre part, à un niveau très élevé de réplication virale. Ainsi, l'ARN polymérase virale commettrait une erreur à chaque cycle de réplication. En d'autres termes, le génome néo-synthétisé diffère d'une base du génome mère.

TEG1 Ces mutations ponctuelles, alliées à une forte production de virus (estimé à environ 10^{12} virions/jour), surviennent au hasard et conduisent à une évolution permanente des génomes viraux. Cette évolution est aussi soumise à une pression de sélection par le système immunitaire ou la présence d'antiviraux. Ces mécanismes expliquent l'existence de génotypes et de sous-types à l'échelle interindividuelle et la présence de sous-populations virales différentes et dérivant de la souche initiale (appelées quasi-espèces) à l'échelle intra-individuelle.

TEG1 Certaines mutations sont susceptibles de conférer un avantage sélectif en présence d'antiviraux (mutations associées à la résistance [RAS]) et les populations virales qui en sont porteuses, permettant de se répliquer en présence d'antiviraux, sont à l'origine de la résistance aux AAD. Cette problématique tend à s'amoinrir grâce à la mise sur le marché d'AAD pangénotypiques (actifs sur tous les génotypes), puissants et combinant plusieurs cibles virales, limitant ainsi largement le risque d'émergence de variants résistants [5]. Néanmoins, il reste important de continuer à surveiller l'évolution de cette diversité génétique et l'éventuelle émergence de nouveaux variants ou de souches recombinantes.

TEG1 En outre, cette diversité génétique doit être prise en compte lors du choix des outils diagnostiques (dans le domaine de la sérologie) et de suivis thérapeutiques (virologie moléculaire). Il est important de s'assurer que l'ensemble des génotypes sont détectés et correctement quantifiés par les techniques de calcul de la charge virale.

TEG1 Enfin, cette diversité génétique représente un frein majeur au développement de vaccins : à ce jour et malgré plusieurs essais encourageants, l'instabilité génétique des cibles telles que les

glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 ne permet pas d'obtenir une réponse en anticorps neutralisants efficace et stable dans le temps [6].

T1 Le dépistage et le diagnostic viral

Si l'infection par le VHC est le plus souvent asymptomatique, l'infection aiguë est symptomatique. Elle se présente sous forme d'un tableau d'hépatite aiguë non spécifique du VHC avec, par exemple, une asthénie, un ictère et une cytolyse hépatique. Ainsi, le dépistage peut être proposé devant l'identification de facteurs de risque, un tableau clinique évocateur d'une hépatite aiguë ou lors d'un bilan systématique.

Il est actuellement recommandé que chaque adulte bénéficie au moins une fois dans sa vie d'un dépistage du VHC, du virus de l'hépatite B (VHB) et du VIH. La Haute Autorité de santé (HAS) doit prochainement revoir la stratégie de dépistage à adopter au niveau national à la lumière de l'évolution récente de l'épidémiologie de l'infection par le VHC.

T2 Dépistage biologique

TEG1 Au niveau biologique, le dépistage repose sur la recherche des anticorps anti-VHC sur sérum à l'aide de tests sérologiques automatisés de type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de 3^e génération. L'arrivée sur le marché des tests rapides d'orientation diagnostique (TroD) représente une autre opportunité. Il s'agit de tests unitaires, actuellement non remboursés, permettant le dépistage sur du sang total au bout du doigt ou sur liquide cravculaire. Ils sont réalisables hors les murs et ne nécessitent ni matériel de ponction veineuse ni environnement spécialisé. Ils permettent d'atteindre des populations jusque-là éloignées de cette démarche :

- celles qui ont peu accès au système de soins (sujets précaires, utilisateurs de drogues par injection [UDI], personnes originaires de pays de forte prévalence) ;
- celles qui sont difficiles à prélever (UDI avec capital veineux déplété) ou refusent la ponction veineuse au pli du coude (alternative proposée en Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic [CeGIDD] ou en milieu carcéral par exemple) ;
- celles qui sont à risque, fréquentent des structures de soins, mais sont insuffisamment dépistées (UDI en cours de traitement substitutif, détenus, personnes vivant avec le VIH, populations fréquentant des lieux de rencontres...).

Les associations investies dans la prévention de la transmission du VIH, des hépatites et infections sexuellement transmissibles sont autorisées à utiliser les TroD [7]. Une attention particulière doit être portée quant au choix du test. En effet, seuls quelques-uns sont à ce jour approuvés par la HAS, l'origine de la fabrication et le niveau de qualité étant à surveiller, comme pour les TroD VIH [8].

TEG1 En cas de dépistage positif, un second prélèvement doit être réalisé pour confirmer la première sérologie, mais aussi s'affranchir de tout risque d'identitovigilance. Un test ELISA d'un autre fabricant que celui utilisé en première intention doit être mis en œuvre ; un test de confirmation de

type immunoblot ou western blot peut aussi être choisi comme alternative [9]. La présence confirmée d'anticorps anti-VHC sur deux prélèvements signe un contact avec le virus. La recherche et la quantification de l'ARN du VHC permettent de distinguer l'infection guérie (ARN du VHC indétectable avec des techniques ultrasensibles ; ≤ 15 UI/mL) d'une infection active (ARN du VHC détectable) qui rend nécessaire une prise en charge globale et l'initiation d'un traitement antiviral basé sur une combinaison d'AAD (figure 4).

T2 Détermination du génotype

TEG1 La détermination du génotype et du sous-type viral du VHC avait un caractère systématique dans le bilan initial jusqu'en 2018. Il s'agit de séquencer un gène cible du VHC suffisamment conservé mais aussi porteur de séquences signatures (régions 5'NC, NS5A ou NS5B), puis de comparer cette séquence à des bases de données pour déterminer le génotype à l'origine de l'infection du patient.

TEG1 Avec la mise à disposition de traitements pangénotypiques, cette analyse est maintenant discutée. Les experts français ne recommandent plus le génotypage en première intention [10] alors que les experts européens [11] sont plus mesurés, laissant le choix de sa réalisation en fonction de sa disponibilité, son coût et la stratégie thérapeutique retenue.

TEG1 L'absence de ce paramètre posera question chez les patients en échec thérapeutique chez lesquels il sera nécessaire de différencier une rechute ou une réinfection (nécessité de séquencer *a posteriori* un échantillon qui ne sera peut-être plus disponible). Les conséquences de l'indisponibilité de données sur les génotypes circulants doivent aussi être évoquées en termes de surveillance épidémiologique et de performances des techniques de laboratoires.

T1 Le suivi virologique

Avec l'instauration d'un traitement pangénotypique ou d'un traitement dépendant du génotype pour une durée courte de douze, voire huit semaines, la mesure de la charge virale du VHC est indispensable douze semaines après l'arrêt du traitement.

T2 Charge virale indétectable

TEG1 Si la charge virale est indétectable (≤ 15 UI/mL), le patient est considéré en réponse virologique soutenue (RVS), c'est-à-dire guéri. Les anticorps anti-VHC persistent après la guérison virologique et restent le témoin du contact avec le virus.

TEG1 Chez des patients ayant des conduites à risque persistantes (UDI, comportements sexuels à risque), une recherche régulière de la charge virale du VHC est proposée [10]. En effet, l'infection guérie ne conduit pas à une immunité protectrice et la réinfection par une souche de même génotype ou de génotype différent est possible.

T2 Charge virale détectable

TEG1 En cas de charge virale détectable lors du contrôle post-thérapeutique, et en fonction de l'observance et de la combinaison thérapeutique utilisée, il est important d'évoquer le risque d'émergence de variants résistants. Dans ce cas, la recherche de mutations associées à la résistance doit être mise en œuvre. Cela nécessite le séquençage des gènes cibles des antiviraux, principalement du gène NS5A, en laboratoire de virologie spécialisé [12].

TEG1 La détermination de ce génotype de résistance, réalisée au plus près d'un nouveau traitement anti-VHC, permet de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique adaptée et sensible à la souche du patient. Dans ce cas, il est aussi recommandé de renouveler le génotypage pour identifier un échec ou une réinfection. Malgré l'extraordinaire évolution de l'arsenal thérapeutique en très peu d'années, quelques patients présentent plusieurs échecs thérapeutiques et sont infectés par des souches porteuses de mutations associées à la résistance qui ne permettent pas de proposer une solution thérapeutique satisfaisante.

Points à retenir

- Le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des *Flaviviridae*, genre *Hepacivirus*.
- Le VHC est actuellement classé en sept génotypes et 75 sous-types, les génotypes 1 et 3 représentant 75 % de toutes les infections.
- La résistance aux antiviraux d'action directe (AAD) tend à diminuer par la mise sur le marché d'AAD pangénotypiques (actifs sur tous les génotypes), puissants, combinant plusieurs cibles virales et limitant ainsi largement le risque d'émergence de variants résistants.
- Le dépistage repose sur la recherche des anticorps anti-VHC sur sérum à l'aide de tests sérologiques automatisés de type ELISA de troisième génération. Un test ELISA d'un autre fabricant que celui utilisé en première intention doit être réalisé sur un second prélèvement pour confirmer la première sérologie.
- La détection d'acide ribonucléique (ARN) du VHC signe une infection active à VHC et la nécessité d'une prise en charge globale avec l'initiation d'un traitement antiviral basé sur une combinaison d'AAD.

T1 Conclusion

L'infection par le VHC peut évoluer vers une maladie hépatique sévère avec risque de cirrhose et de complication majeure, le carcinome hépatocellulaire. Or, actuellement, 75 000 personnes ne seraient pas dépistées en France.

Les recommandations prônent un dépistage universel du VHC, combiné avec celui du VHB et du VIH. L'autorisation récente d'utilisation des Trod est venue compléter l'offre, notamment à destination de

populations en marge du système de soins ou dites "à risque". Tout dépistage positif, réalisé soit par test sérologique traditionnel en laboratoire d'analyses de biologie médicale, soit par Trod, systématiquement confirmé par un test ELISA de troisième génération, doit initier une recherche d'infection active et, le cas échéant, un suivi virologique adapté de l'efficacité thérapeutique des AAD.

Références

- [1] Simmonds P, Becher B, Bukh J et al; ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *J Gen Virol.* 2017;98(1):2-3.
- [2] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol.* 2016;65:S2-21.
- [3] Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR et al. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):826-832.
- [4] Manns MP, Buti M, Gane E et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17006.
- [5] Bartlett SR, Grebely J, Eltahla AA et al. Sequencing of hepatitis C virus for detection of resistance to direct-acting antiviral therapy: A systematic review. *Hepatol Commun.* 2017;1(5):379-90.
- [6] Keck ML, Wrensch F, Pierce BG et al. Mapping Determinants of Virus Neutralization and Viral Escape for Rational Design of a Hepatitis C Virus Vaccine. *Front Immunol.* 2018;9:1194.
- [7] Haute Autorité de santé (HAS). Recommandation en santé publique. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. Mai 2014. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/place_des_trod_dans_la_strategie_de_depistage_de_vhc-_rapport.pdf
- [8] Mourez T, Lemée V, Delbos V et al. Performances de 9 TROD/autotests de dépistage de l'infection à VIH à partir de sang total. 37^e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse. Décembre 2017; Paris, France.
- [9] Haute Autorité de santé (HAS). Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. Janvier 2017. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/argumentaire_hepatites-b-c-d_vd.pdf
- [10] Association française pour l'étude du foie (AFEF). Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C, en France. Mars 2018. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;in Press. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

[12] Pawlotsky JM, Feld JJ, Schinkel J et al. Sequencing of hepatitis C virus for detection of resistance to direct-acting antiviral therapy: A systematic review. Hepatol Commun. 2017;1(5):379-90.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Figures

Apa_fig1

Figure 1. Structure du virus de l'hépatite C.

© Jacopin/BSIP

Sur 1 colonne près de son appel

Apa_fig2

Figure 2. Le génome du virus de l'hépatite C.

© Elsevier Masson SAS

Sur 2 colonnes (ou 1 colonne + marge) près de son appel

Apa_fig3

Figure 3. Représentation schématique du cycle cellulaire du virus de l'hépatite C.

© Elsevier Masson SAS d'après [3]

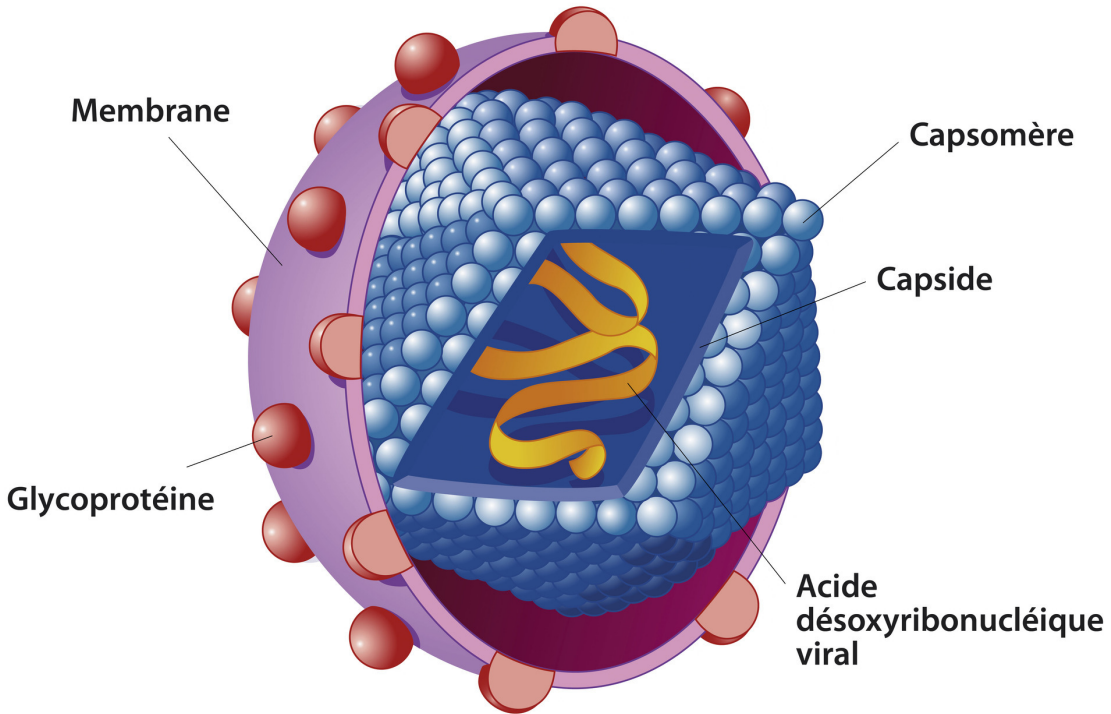
Sur 2 colonnes près de son appel

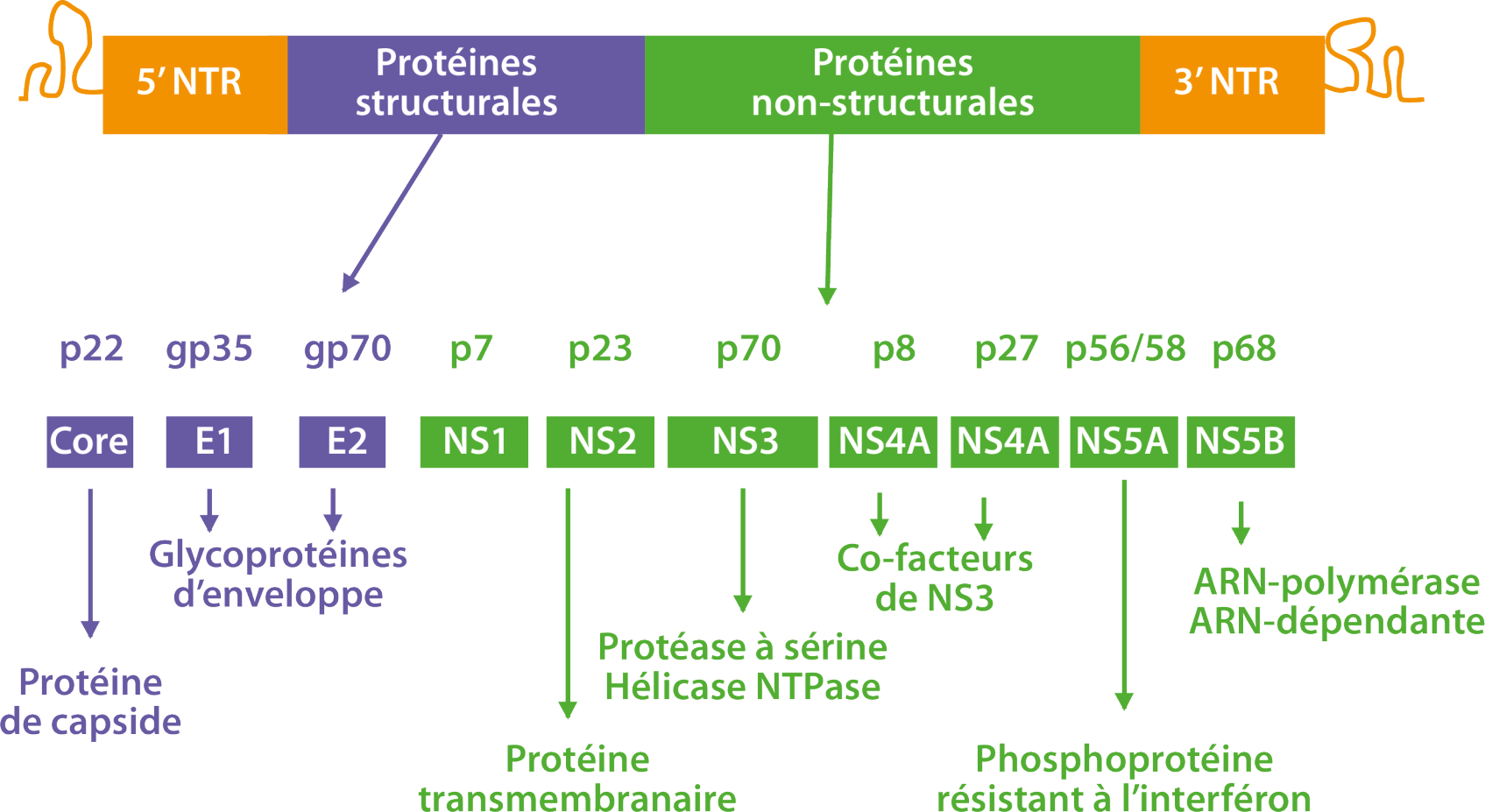
Apa_fig4

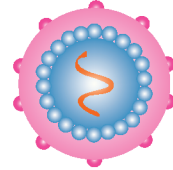
Figure 4. Algorithme du diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

© V. Apaire-Marchais

Sur 1 colonne + marge près de son appel







Attachement

Entrée
du virus

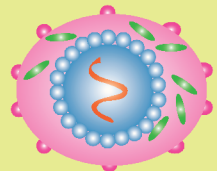
CD81 SR-B1 LDL-REGFR EphA2

OCLN

CLDN1

Décapsidation

Libération



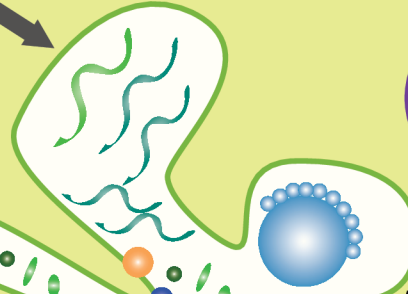
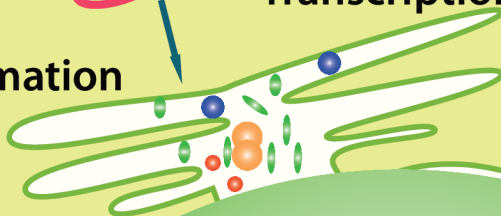
Endocytose



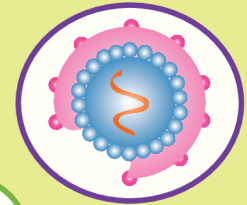
Transcription

Réplication

Transformation



Assemblage
et maturation



Exosome

