

## D'énormes progrès depuis la découverte du HCV

# Hépatite C: épidémiologie, histoire naturelle et diagnostic

Darius Moradpour<sup>a</sup>, Beat Müllhaupt<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne, Lausanne

<sup>b</sup>Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

### Summary

*Hepatitis C: Epidemiology, natural course and diagnosis*  
Hepatitis C virus (HCV) infection represents a major cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. Great progress in the understanding of the molecular virology, pathogenesis and natural course as well as the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis C have been made in over the last 25 years since the discovery of HCV. Here, we review recent advances and discuss them in the light of new challenges.

*Key words: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, HCV, life cycle, anti-HCV, screening*

### Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) représente aujourd'hui une des causes les plus fréquentes d'hépatite chronique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) [1]. C'est aussi la première indication à la transplantation hépatique. Environ 1% de la population suisse (c'est-à-dire environ 80 000 personnes) et entre 120 et 200 millions de personnes au niveau mondial sont chroniquement infectées par l'HCV et une majorité de ces infections (en Suisse environ 50%) n'a pas encore été diagnostiquée. Aux Etats-Unis, l'HCV a dépassé depuis 2007 le VIH comme cause de mortalité [2] et on estime qu'au niveau mondial plus de 350 000 décès/année sont attribués aux conséquences de l'hépatite C chronique.

Même si l'incidence de nouvelles infections a fortement diminué depuis l'introduction de tests de dépistage des produits sanguins au début des années 1990, on doit s'attendre à une augmentation continue des séquelles à long terme de l'hépatite C jusqu'en 2030 environ si nous n'arrivons pas à identifier et traiter de manière efficace les personnes infectées nécessitant un traitement [3]. Devant cette perspective, d'énormes

### Résumé

L'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) représente une des causes les plus fréquentes d'hépatite chronique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire au niveau mondial. D'énormes progrès ont été réalisés durant ces 25 dernières années depuis la découverte du HCV, notamment dans la compréhension de la virologie moléculaire, de la pathogenèse et de l'histoire naturelle ainsi que dans la prévention, le diagnostic et le traitement de l'hépatite C. Ces avancées seront résumées dans cet article et discutées à la lumière de nouveaux défis.

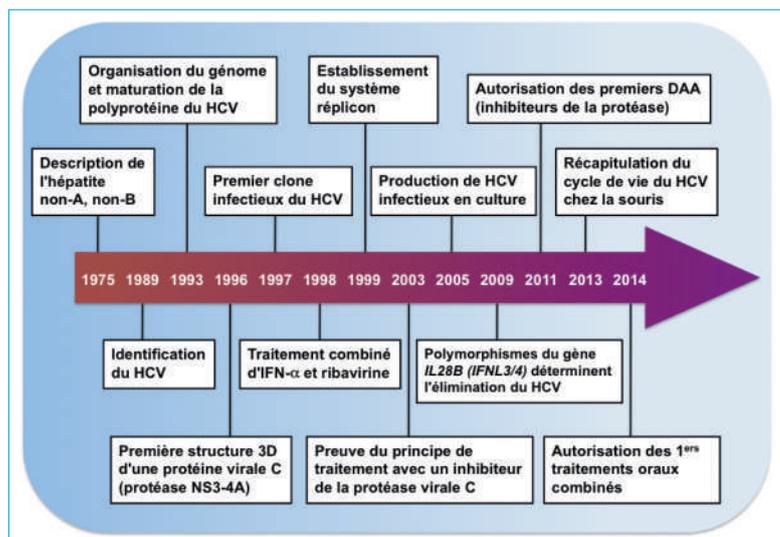
progrès dans la compréhension du cycle de vie du HCV ont été réalisés depuis sa découverte il y a 25 ans. Ces progrès se sont traduits dans le développement d'une multitude de nouvelles substances et stratégies antivirales qui sont en train de révolutionner le traitement de l'hépatite C chronique [4].

Suivront ensuite, de manière concise, la virologie, l'épidémiologie, les manifestations cliniques et l'histoire naturelle ainsi que le diagnostic de l'hépatite C. Pour une discussion du traitement actuel, nous nous référons à un autre article de cette édition conjointe du *Forum Médical Suisse* et de la *Revue Médicale Suisse*. Finalement, une information pour les patients a été intégrée dans un document spécifique.<sup>1</sup>

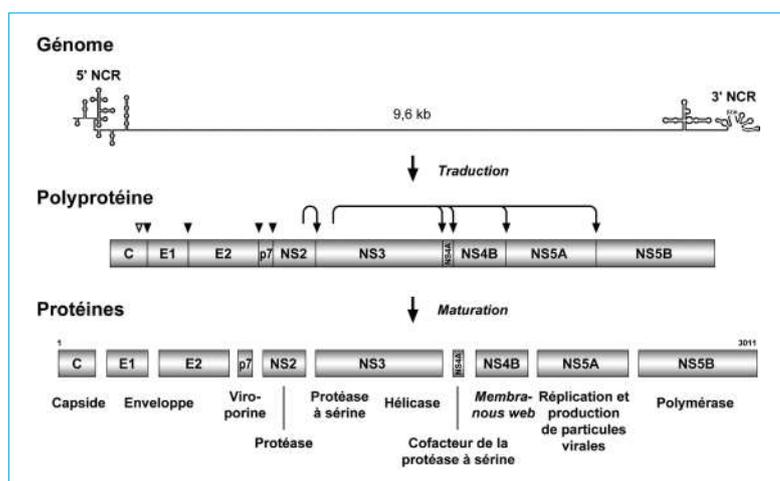
### Virologie

L'HCV appartient au genre *Hepacivirus* dans la famille *Flaviviridae*. Il a été découvert en 1989 grâce à la technologie de DNA recombinant [5]. D'autres étapes-clés dans la recherche du HCV sont illustrées dans la [figure 1](#).

<sup>1</sup> Il s'agit donc des articles: «Hépatite C: traitement actuel» et «Hépatite C: information pour les patients».



**Figure 1:** Etapes-clés de la recherche sur le virus de l'hépatite C (sélection) (adaptée de [6]). (DAA = directly acting antivirals; HCV = virus de l'hépatite C; IFN- $\alpha$  = interféron- $\alpha$ )



**Figure 2:** Organisation du génome et maturation de la polyprotéine du virus de l'hépatite C. La structure secondaire du RNA dans les régions 5' et 3' non codantes (NCR) est illustrée de manière simplifiée. Les pointes de flèches indiquent les clivages par des protéases cellulaires. Les clivages par les protéases virales NS2 et NS3-4A sont indiqués par des flèches (adaptée de [7]).

L'HCV est caractérisé par une importante variabilité génétique. On distingue donc sept génotypes et de nombreux sous-types. Le génome viral, un RNA simple brin de 9,6 kb et de polarité positive, est composé de régions non codantes aux extrémités 5' et 3' (5' et 3' non-coding regions, NCR) et d'un long cadre de lecture codant une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés (figure 2) [6]. La polyprotéine virale subit une maturation des régions structurales et non structurales par des protéases cellulaires et virales de manière co-et post-traductionnelle [7]. Les protéines structurales comprennent la capsid ainsi que les protéines de l'enveloppe E1 et E2. Les protéines non structurales sont constituées de la viroporine p7, des protéases NS2

et NS3-4A, de l'hélicase NS3, des protéines NS4B et NS5A ainsi que de la polymérase NS5B. NS4B est une protéine membranaire intégrale qui joue un rôle central dans l'établissement du complexe de répliqueur virale. NS5A est une phosphoprotéine impliquée dans la répliqueur et la production de particules virales. Le cycle de vie du HCV est représenté schématiquement dans la figure 3. Il comprend les étapes suivantes: (a) interaction avec une série de récepteurs et internalisation dans l'hépatocyte; (b) libération du génome viral dans le cytoplasme; (c) traduction et maturation de la polyprotéine; (d) répliqueur du RNA viral dans le complexe de répliqueur (*membranous web*); (e) formation et (f) sécrétion de nouvelles particules virales. Chacune de ces étapes a été poursuivie comme cible de nouvelles stratégies antivirales. Les nouveaux antiviraux actuellement utilisés en clinique (*directly acting antivirals* [DAA]) inhibent la maturation de la polyprotéine (inhibiteurs de la protéase NS3-4A), la répliqueur (inhibiteurs de la polymérase et de la protéine NS5A) et la production de particules virales (inhibiteurs de la protéine NS5A), c'est-à-dire les étapes (c), (d) et (e).

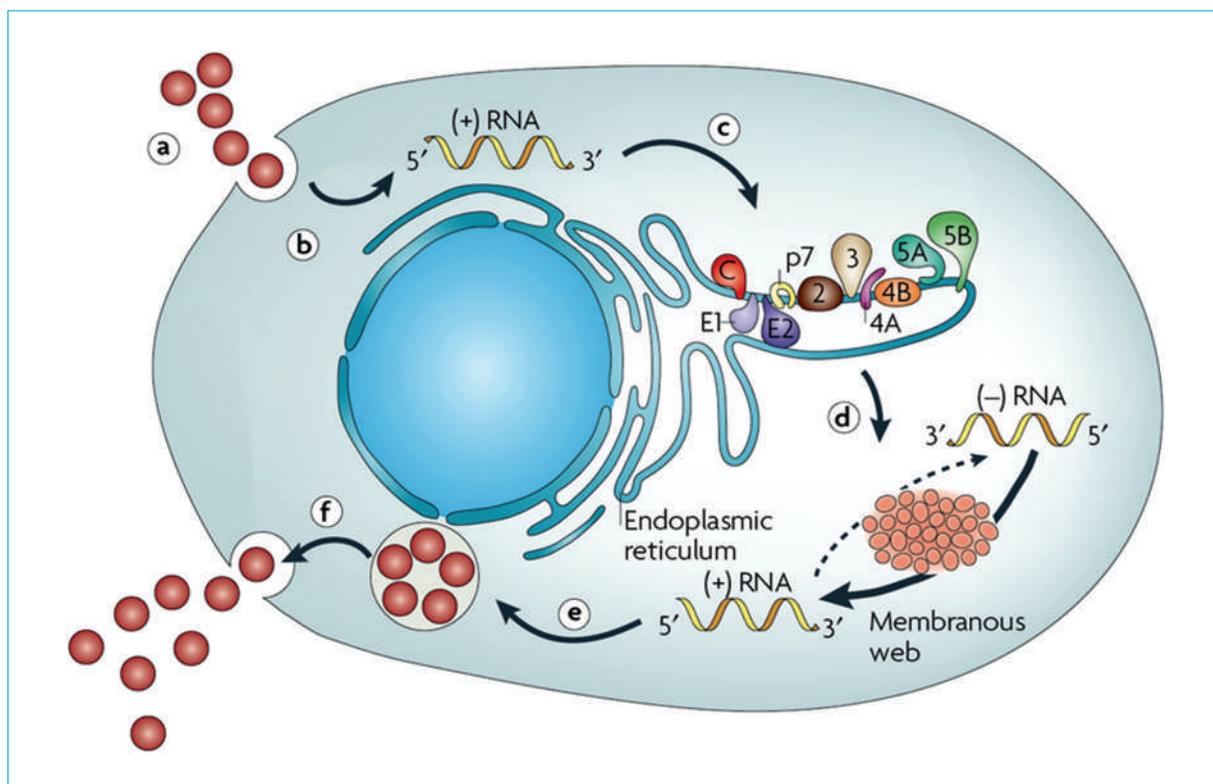
## Epidémiologie

L'HCV est transmis par voie parentérale, avant l'introduction du dépistage anti-HCV (en Suisse en 1990), en premier lieu par la transfusion de sang ou l'administration de produits sanguins contaminés. Des nouvelles infections sont observées aujourd'hui en premier lieu comme conséquence de consommation de drogue IV et plus rarement par voies sexuelle, périnatale (verticale) et iatrogène ou d'autres voies de transmission. Des injections ou interventions avec du matériel contaminé jouent malheureusement toujours un rôle important au niveau global.

Si le nombre de personnes chroniquement infectées en Suisse a atteint son pic en 1996 avec environ 88 000 personnes et diminuera même sans intervention jusqu'en 2030 à environ 63 000 personnes infectées, le nombre de patients avec une cirrhose virale C décompensée augmentera quant à lui jusqu'en 2030 de 55%, le nombre de décès dus à l'HCV de 70% et le nombre de CHC de 85% [3]. Des études de modélisation montrent que l'efficacité améliorée des traitements antiviraux en soi ne suffira pas pour diminuer de manière importante la morbidité et la mortalité associées à l'HCV. Une augmentation du nombre de patients traités sera la clé afin de réduire de manière significative les taux de complications.

## Manifestations cliniques et histoire naturelle

L'hépatite C aiguë passe en général inaperçue et évolue en infection chronique dans 50–80% des cas. Les profils cliniques et virologiques d'une hépatite C aiguë



**Figure 3:** Cycle de vie du virus de l'hépatite C. Voir texte pour une description des différentes étapes (selon [6]).

avec résolution spontanée ainsi que d'une hépatite C aiguë avec une évolution en hépatite chronique sont illustrés dans la **figure 4**. 2–20% des patients développent une cirrhose après 20 ans d'évolution et on estime que le taux de cirrhose augmente à 15–30% après 30 ans (**figure 5**) [8]. Le risque de développer un CHC chez les patients avec une cirrhose virale C est de 1–6% par an.

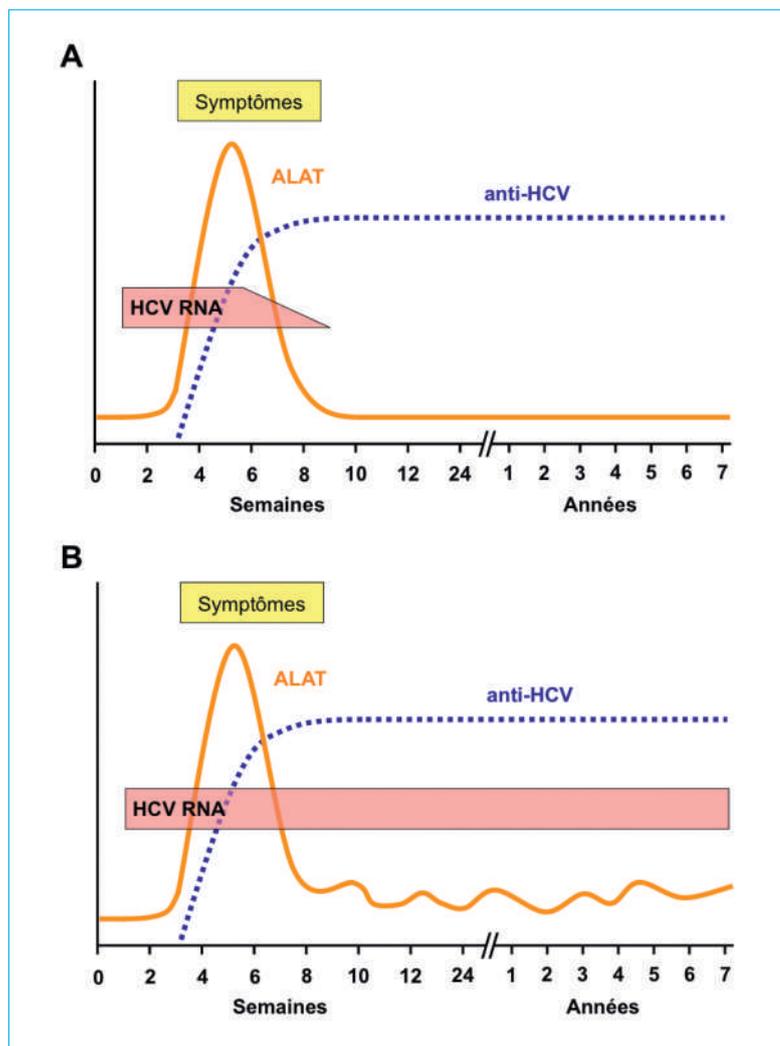
Nous connaissons aujourd'hui plusieurs facteurs modifiables et non modifiables qui influencent l'évolution de l'hépatite C chronique. Parmi les facteurs modifiables associés à une progression de fibrose plus fréquente et accélérée, on note la consommation d'alcool, le tabac, les co-infections virales B et VIH, le syndrome

métabolique avec stéatohépatite non alcoolique (NASH) ainsi que l'immunosuppression. Les facteurs non modifiables associés à une évolution accélérée vers la cirrhose sont: l'âge avancé au moment de l'infection, le sexe masculin, certains polymorphismes génétiques et une infection par l'HCV de génotype 3. La prise en charge globale tient compte et essaie d'influencer de manière favorable les facteurs modifiables (diminution, voire arrêt de la consommation d'alcool et de tabac, perte pondérale et contrôle métabolique, vaccination contre le virus de l'hépatite B HBV). Comme dans toutes les hépatopathies chroniques, la vaccination contre le virus de l'hépatite A est aussi indiquée chez les patients avec une hépatite C chronique.

**Tableau 1:** Staging de l'hépatite C chronique.

Fibrose	Classification selon Ishak	Classification selon Metavir	Rigidité hépatique <sup>1</sup> (FibroScan®)
Aucune	0	0	
Portale (quelques espaces porte)	1	1	<7,0 kPa
Portale (majorité des espaces porte)	2		
Fibrose en ponts (quelques ponts)	3	2	7,0–9,5 kPa
Fibrose en ponts (beaucoup de ponts)	4	3	9,5–13 kPa
Cirrhose incomplète	5	4	>13 kPa
Cirrhose	6		

<sup>1</sup> Les valeurs concrètes ne sont données qu'à titre indicatif. La détermination des valeurs limites dépendra des valeurs prédictives positives et négatives visées.



**Figure 4:** Profil clinique et virologique de l'hépatite C aiguë et chronique. (A) Hépatite C aiguë avec résolution spontanée. (B) Hépatite C aiguë avec évolution en hépatite chronique. L'hépatite C aiguë est le plus souvent asymptomatique (adaptée de [20]). (ALAT = alanine aminotransférase)

Différentes manifestations extrahépatiques peuvent survenir dans le cadre d'une hépatite C chronique, entre autres une cryoglobulinémie, une glomérulonéphrite ou certaines formes de lymphome. Ces manifestations peuvent représenter une indication à un traitement antiviral indépendamment du stade de fibrose.

## Diagnostic

Le diagnostic primaire est la sérologie anti-HCV qui est aujourd'hui hautement sensible et spécifique. Les anti-HCV deviennent positifs sept à huit semaines après l'infection en moyenne. Ils ne sont donc détectables que chez 50–70% des patients avec une hépatite C aiguë. Une recherche d'HCV-RNA par PCR (Polymerase Chain Reaction) est par conséquent nécessaire en cas de suspicion d'hépatite C aiguë. L'HCV-RNA devient détectable déjà une à deux semaines après l'infection. Des résultats sérologiques faussement

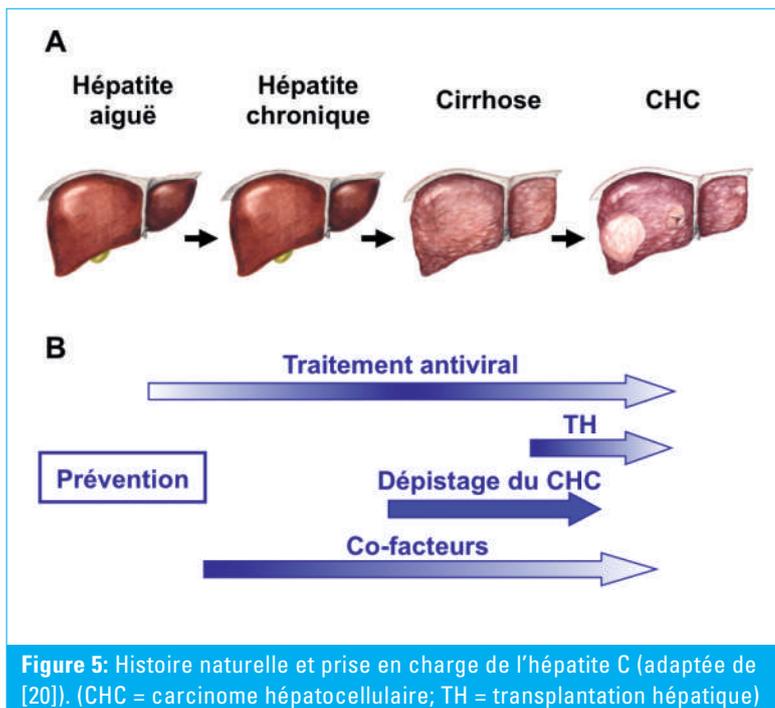
négatifs sont également possibles chez des patients fortement immunosupprimés ou en hémodialyse et une recherche d'HCV-RNA par PCR est donc également proposée chez ces patients.

Une recherche d'HCV-RNA par PCR est recommandée suite à la découverte d'anti-HCV positifs afin de documenter une infection active. La PCR quantitative actuellement disponible est hautement sensible (seuil de détection 10–15 UI/ml) et spécifique. Le diagnostic d'une hépatite C chronique est établi par la présence d'anti-HCV positifs ainsi que d'un HCV-RNA persistant plus de six mois. Des déterminations répétées du taux d'HCV-RNA en dehors du monitoring thérapeutique ne sont pas contributives car il n'est pas corrélé avec l'activité ou le stade de l'hépatite C chronique. Un patient avec une sérologie anti-HCV positif et deux PCR négatives à distance de quelques mois a soit spontanément éliminé l'infection ou a été traité avec succès. Contrairement aux hépatites A et B, ce patient n'est ensuite pas immun et peut se réinfecter par l'HCV.

La détermination du génotype viral est importante dès qu'un traitement antiviral est considéré, car il va influencer le choix du traitement optimal. Le génotype 1 est responsable pour environ 50% des infections en Suisse, le génotype 3 pour environ 30% et les génotypes 2 et 4 pour environ 10% chacun [9].

Certains polymorphismes du gène *IL28B* (*IFNL3/4*) déterminent la réponse au traitement par interféron- $\alpha$  pégylé et ribavirine. Ceux-ci ont perdu de leur importance à l'ère actuelle de DAA puissants et de traitements combinés sans interféron.

Une hépatite C chronique doit être recherchée chez tout patient avec une évidence pour une hépatopathie chronique (tests hépatiques perturbés, signes de cirrhose, etc.). Comme l'hépatite C est en général asymptomatique, il est en plus recommandé de dépister les personnes à risque (par exemple consommation de drogue IV, transfusion sanguine avant l'introduction du dépistage anti-HCV). Les recommandations actuelles des *Swiss Experts in Viral Hepatitis* (SEVHep) et de l'*Office fédéral de la santé publique* (OFSP) sont résumées dans la référence [10] et peuvent être consultées en ligne ([www.smw.ch](http://www.smw.ch)). En plus de ce screening basé sur des facteurs de risque, un screening de certaines tranches d'âge avec un taux élevé d'infection HCV est actuellement discuté (*birth cohort screening*). Aux Etats-Unis, un test anti-HCV est maintenant recommandé pour toute personne née entre 1945 et 1965 (*baby boomers*) [11]. Trois quarts de toutes les infections HCV se trouvent dans cette tranche d'âge qui représente un quart de la population américaine, et il a été estimé que l'identification et le traitement des personnes infectées pourront épargner 50 000 cas de CHC, 15 000 transplantations hépatiques et 120 000 décès. Des discussions sont actuellement en cours concernant une stratégie similaire en Suisse, visant le cas échéant une tranche d'âge d'environ dix ans plus jeune [12].



**Figure 5:** Histoire naturelle et prise en charge de l'hépatite C (adaptée de [20]). (CHC = carcinome hépatocellulaire; TH = transplantation hépatique)

Le *staging* de l'hépatite C chronique, c'est-à-dire la documentation du stade de fibrose est important afin de poser l'indication à un traitement antiviral. Celui-ci peut se faire de manière non invasive, par exemple par l'élastométrie impulsionnelle (FibroScan®) [13]. Le *gold standard* reste néanmoins la biopsie hépatique qui, en plus du stade de fibrose, permet d'objectiver l'activité inflammatoire et la présence d'éventuels cofacteurs (par ex. stéatohépatite alcoolique ou non alcoolique, surcharge en fer). La classification des stades de fibrose selon Ishak [14] et Metavir [15] est illustrée dans le [tableau 1](#).

Le bilan initial d'une infection virale C comprend également la recherche d'une co-infection HBV ou VIH ainsi que l'exclusion d'autres hépatopathies chroniques qui pourraient influencer l'évolution de l'hépatite C chronique ou le choix du traitement antiviral (par exemple hémochromatose, hépatite auto-immune, déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine, NASH).

## Traitement

Un traitement de l'hépatite C chronique est indiqué en présence d'une fibrose hépatique significative, c'est-à-dire à partir d'un stade Metavir F2. Dans tous les autres cas, l'indication est posée sur une base individuelle, tenant compte de différents facteurs tels que l'âge, des comorbidités, la probabilité de développer une cirrhose, les chances de succès d'un traitement antiviral ainsi que la situation personnelle et professionnelle du patient. En Suisse, le traitement avec les nouveaux antiviraux, du fait de leurs coûts très élevés, est actuellement limité aux patients avec une fibrose avancée, voire une cirrhose (Metavir F3 et F4) ainsi qu'une pres-

cription par des gastroentérologues et hépatologues, des infectiologues et d'autres spécialistes listés nominativement.

Le but du traitement antiviral est l'élimination virale soutenue (*sustained virological response* SVR), c'est-à-dire un HCV-RNA négatif 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (SVR12 ou SVR24). La SVR correspond à la guérison de l'hépatite C. Plusieurs études ont démontré que la SVR est corrélée avec une meilleure survie, une diminution du taux de complications et une qualité de vie améliorée [16]. De plus, nous savons aujourd'hui qu'une fibrose, voire même une cirrhose peuvent régresser après un traitement avec succès [17]. Le risque de CHC reste néanmoins élevé chez les patients cirrhotiques. Il est donc nécessaire de continuer à surveiller par ultrasonographie abdominale et détermination de l'alpha-fœtoprotéine semestrielle tous les patients avec un stade de fibrose F3 ou F4 même avec un traitement mené avec succès ([figure 5](#)).

Une évaluation de transplantation hépatique reste recommandée chez les patients cirrhotiques décompensés (Child-Pugh B et C) et/ou atteints d'un CHC.

## Développement de vaccin

L'importante variabilité génétique du HCV a empêché le développement d'un vaccin recombinant. Les développements actuels ont pour but d'induire une immunité cellulaire qui pourrait prévenir le développement d'une hépatite C chronique [18]. L'importance de ces développements est néanmoins discutée de manière controversée au vu des énormes progrès qui ont été réalisés dans le traitement antiviral et la disponibilité d'autres mesures de prévention efficaces.

## Conclusion et perspectives

D'énormes progrès ont été réalisés dans la compréhension de la virologie moléculaire, de la pathogenèse et de l'histoire naturelle ainsi que dans la prévention, le diagnostic et le traitement de l'hépatite C. Des traitements oraux hautement efficaces et bien tolérés sont disponibles aujourd'hui, 25 ans après la découverte du HCV – une *success story* de la médecine moderne! Nous sommes néanmoins confrontés à de nouveaux défis notamment dans l'accès à ces traitements très coûteux. Une stratégie nationale, incluant tous les acteurs impliqués, a donc été initiée en Suisse et coordonnée par les SEVHep ([www.viralhepatitis.ch](http://www.viralhepatitis.ch)). Rendre accessible les mesures de prévention, de diagnostic et de traitement à plus de 80% des patients avec une hépatite C chronique et vivant dans des régions du monde moins privilégiées représente un défi de taille [19]. Finalement, la poursuite d'une recherche active fondamentale, translationnelle et clinique dans le domaine de l'hépatite C est primordiale et ne doit pas être négligée malgré les avancées thérapeutiques.

### Implications pratiques

- > L'infection par l'HCV représente une des causes les plus fréquentes d'hépatite chronique, de cirrhose et de CHC au niveau mondial.
- > L'histoire naturelle de l'hépatite C chronique est influencée par différents facteurs. Une prise en charge globale tient compte des facteurs modifiables (alcool, tabac, co-infections, syndrome métabolique).
- > L'hépatite C chronique évolue typiquement de manière asymptomatique. Un dépistage de personnes à risque est donc recommandé. L'infection active doit être recherchée par PCR (documentation d'HCV-RNA) suite à la découverte d'un anti-HCV positif.
- > Sans traitement, l'hépatite C chronique peut évoluer en cirrhose et CHC.
- > Le but du traitement antiviral est l'élimination virale soutenue (SVR). Le traitement et sa poursuite doivent être menés en collaboration étroite avec un spécialiste.
- > Les patients avec une cirrhose nécessitent une continuation du dépistage du CHC par ultrasonographie abdominale et détermination de l'AFP semestrielle même après une SVR.

### Remerciement

Les auteurs sont extrêmement reconnaissants à Mme Malika Binggeli pour son aide précieuse dans la préparation des versions françaises de ces trois articles traitant de l'hépatite C.

### Conflits d'intérêts potentiels

DM has served as advisory board member for AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD and Roche; and has received research and travel grants from BMS, Gilead and Roche. BM has served as advisory board member for AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD and Roche; as a consultant for Gilead and AbbVie; and has received research and travel grants from AbbVie and Gilead.

### Correspondance:

Pr Darius Moradpour  
Service de gastroentérologie et d'hépatologie  
CHUV  
Rue du Bugnon 44  
CH-1011 Lausanne  
Darius.Moradpour[at]chuv.ch  
<http://www.gastro-hepato.ch>

Pr Beat Müllhaupt

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Beat.Muellhaupt[at]usz.ch  
<http://www.gastroenterologie.usz.ch>

### Références

- 1 Nature Outlook. Hepatitis C. *Nature*. 2011;474:S1–21.
- 2 Ly KN, Xing J, Kleven RM, et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012;156:271–8.
- 3 Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014;21(Suppl 1):34–59.
- 4 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146:1176–92.
- 5 Choo Q-L, 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.
- 6 Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:453–63.
- 7 Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:113–42.
- 8 Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61:S58–68.
- 9 Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21(Suppl 1):5–33.
- 10 Fretz R, Negro F, Bruggmann P, et al. Hepatitis B and C in Switzerland – healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13793.
- 11 Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945–1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2012;157:817–22.
- 12 Bruggmann P, Richard JL. Birth year distribution in reported hepatitis C cases in Switzerland. *Eur J Public Health*. 2015;25:141–3.
- 13 Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:95–106.
- 14 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:696–9.
- 15 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289–93.
- 16 van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584–293.
- 17 D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56:532–43.
- 18 Swadling L, Capone S, Antrobus RD, et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. *Sci Transl Med*. 2014;6:261ra153.
- 19 Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nat Med*. 2013;19:850–8.
- 20 Moradpour D, Blum HE. Virushepatitis. *Ther Umsch*. 2011;68:175–81.