

Intérêt et indications des examens biologiques concernant l'hépatite C : trois nouveaux tests remboursés

Relevance and Indications for Blood Tests Concerning Hepatitis C: Three New Tests Are Now Reimbursed

Forestier F (*), Kuhn A-F (**)

Résumé

Le *Journal Officiel* du 14 février 2001 a publié un arrêté modifiant la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) qui introduit trois nouveaux examens biologiques concernant le diagnostic et le suivi biologique de l'hépatite C. Le président et la secrétaire de la commission de la NABM font une mise au point pour l'ensemble des praticiens (biologistes et praticiens prescripteurs), sur l'intérêt de ces nouveaux tests dans la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C, ceci en adéquation avec la conférence internationale de consensus sur l'hépatite C qui s'est tenue à Paris en février 1999.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,3:271-273

Mots clés : hépatite C, génotypage, sérotypage, charge virale, nomenclature

Summary

On February 14, 2001, the official journal of the French Republic published a ministerial order modifying the catalogue of reimbursable biological acts (NABM) which adds three new blood tests for the diagnosis and follow up of hepatitis C. In this article, the president and the secretary of the NABM commission explain the relevancy of these new tests for the management of patients infected with the hepatitis C virus, and their appropriateness in light of the international consensus on hepatitis C which took place in Paris in February 1999.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,3:271-273

Key words: hepatitis C, genotype, serotype, viral charge

(*) Président de la commission de la nomenclature des actes de biologie médicale, Professeur d'hématologie à l'Université Paris XI, Chef de service de biologie périnatale et moléculaire, Institut de puériculture de Paris.

(**) Secrétaire de la commission de la nomenclature des actes de biologie médicale, pharmacien-conseil chef de service, Direction du service médical (CNAMTS).

Adresse pour correspondance : Dr Anne-Françoise Kuhn, Direction du service médical (CNAMTS), 66, avenue du Maine, 75694 Paris cedex 14, e-mail : af.kuhn@cnamts.fr

La prévalence mondiale de l'hépatite C se situe autour de 2 % [1]. On estime qu'il existe en France au moins 500 000 porteurs du virus de l'hépatite C (VHC), dont la moitié ignore son infection. Pour le diagnostic et le suivi biologique, nous disposons de tests sérologiques et moléculaires [2].

Les tests sérologiques sont habituellement pratiqués sur du sérum ou du plasma (EDTA ou citrate) fraîchement décanté [3]. Si l'analyse doit être différée, le sérum ou le plasma doit être rapidement congelé et éventuellement transporté sans rupture de la chaîne du froid. Les tests moléculaires sont réalisés sur du sérum ou du plasma EDTA fraîchement décanté et immédiatement congelé [4].

I. LES TESTS SÉROLOGIQUES (ELISA, immunoblots, sérotypage)

– **Les techniques de dépistage** les plus fréquemment utilisées sont les ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) qui consistent à rechercher, par capture, les anticorps circulants à l'aide d'antigène viraux.

La sensibilité de ce test est de 99 % chez les personnes immunocompétentes et de 60 à 90 % chez les personnes immunodéprimées.

– **Les immunoblots** utilisés en deuxième intention dans les populations à faible risque permettent d'identifier la spécificité des différents anticorps.

– **Le sérotypage** par méthode immunologique : il consiste à rechercher des anticorps spécifiques des sérotypes (1 à 6) dans le sérum ou le plasma à l'aide de peptides spécifiques représentatifs des régions antigéniques variables de la région NS4 (non structurale). Il convient de rappeler que le sérotypage n'est pas fiable chez certaines catégories de patients. Chez les immunodéprimés, il y a environ 5 à 10 % de faux négatifs. Les toxicomanes sont souvent co-infectés, d'où la difficulté de mettre en évidence une nouvelle co-infection dans la mesure où les anticorps antérieurement acquis peuvent rendre difficile le diagnostic biologique d'une nouvelle infection.

II. LES TESTS MOLÉCULAIRES

Détection de l'acide ribonucléique (ARN) viral

La détection de l'ARN viral du VHC est un test qualitatif qui signe la présence du génome viral au sein de l'échantillon biologique. L'ARN génomique du VHC est détecté à partir du sérum ou du plasma humain, à l'aide d'une réaction de *Reverse Transcriptase* – *Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR).

Quantification de l'ARN viral ou charge virale

La mesure de la charge virale qui permet d'évaluer l'intensité de répllication du VHC chez le patient se

justifie à l'heure actuelle avant une mise sous traitement. On admet généralement qu'une faible charge virale correspond à moins de 2×10^6 copies/ml, soit 800 000 unités. En aucun cas, ce test ne permet de poser le diagnostic, ni de mesurer la gravité de la maladie. Des études en cours d'évaluation semblent indiquer qu'une diminution significative de la charge virale dans les trois premiers mois de traitement pourrait être un facteur prédictif de l'efficacité thérapeutique, mais pas de l'évolution de la maladie [5].

Génotypage du VHC

Le virus de l'hépatite C est un virus dont le génome est hautement variable. Une nomenclature internationale établit une classification des virus en génotypes et sous-types viraux. Les génotypes sont exprimés en chiffres arabes (génotype 1, 2, 3...), les sous-types par une lettre minuscule (génotype 1a, 1b, 2a...).

À l'heure actuelle, la classification recense 11 génotypes et plus de 70 sous-types. En France, les génotypes les plus souvent rencontrés sont les génotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a et moins fréquemment 4a. Si le génotype ne semble pas conditionner la sévérité de la maladie hépatique, en revanche, de nombreux essais cliniques ont démontré que les génotypes 1a et 1b étaient associés à une moins bonne réponse au traitement que les génotypes 2 et 3.

Il convient de rappeler que le sérotypage est généralement moins sensible que le génotypage et qu'il ne permet pas actuellement de distinguer les sous-types viraux. En outre, il peut être faussement négatif chez les sujets immunodéprimés.

III. RECOMMANDATIONS

La conférence internationale de consensus sur l'hépatite C de Paris en 1999 [6] a fait ressortir les points suivants :

– le **typage viral** est souhaitable avant tout traitement ;

– la **quantification de l'ARN** du VHC permet de décider de l'instauration du traitement, de sa durée, et d'évaluer son efficacité en mesurant la rapidité de décroissance de la charge virale.

En résumé, les outils biologiques dont nous disposons actuellement permettent de :

Dépister la séropositivité au VHC ⇒ *Sérologie*

Confirmer le diagnostic d'infection à VHC active ⇒ *Recherche qualitative de l'ARN viral*

Prévoir la durée du traitement ⇒ *Quantification de la charge virale*

⇒ *Génotypage (ou sérotypage) du virus*

**Suivre l'efficacité
du traitement** ⇒ *Recherche qualitative
(ou quantitative)
de l'ARN viral*

Compte tenu de l'importance de cette infection, trois nouveaux actes ont été inscrits en février 2001 à la nomenclature des actes de biologie médicale [7] et peuvent donc être pris en charge par l'assurance maladie :

- la charge virale (code de l'acte 4124 ; cotation B 300 de l'ordre de 78 euros) ;
- le génotypage par biologie moléculaire (code de l'acte 4125 ; cotation B 400 de l'ordre de 104 euros) ;
- le sérotypage par méthode immunologique (code de l'acte 4126, ; cotation B 200 soit de l'ordre de 52 euros).

RÉFÉRENCES

1. Cheney CP, Chopra S, Graham C. Hepatitis C. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:633-67.
2. Pawlotsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31:71-9.
3. Lok AS, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:48 S-56 S.
4. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:S43-7.
5. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
6. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
7. Arrêté du 7 février 2001 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal Officiel* 14 février 2001 pp. 2468-2469.