



Université de Toulouse III - Paul Sabatier

Faculté des sciences pharmaceutiques

Thèse 2017/TOU3/2036

Année : 2017

THESE
L'hépatite C
Les nouveaux traitements
&
Les recommandations

En vue de l'obtention du :

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le : 23 juin 2017

Par **Florence Belaygue** née le 02 février 1990 à Strasbourg (67).

Membres du jury :

Président : Professeur Jean Edouard GAIRIN

Jury: Professeur Daniel CUSSAC Vice-Doyen

Jury: Mr Alain MHANNA Docteur en Pharmacie

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

Remerciements :

A l'issue de ce travail, je voudrais adresser ma profonde reconnaissance

A mes parents :

Pour m'avoir soutenue et encouragée durant toutes ces longues années d'études.

Pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions.

Pour m'avoir encouragée dans les moments de stress ou de doutes et pour avoir toujours cru en moi. Ma réussite je vous la dois.

A mon futur mari : D'avoir toujours été là pendant ces années d'études et de m'avoir soutenue quotidiennement.

A ma sœur : Qui a toujours tenu au mieux son rôle de grande sœur tout au long de ces années.

A mes grands-parents et à toute ma famille : Que j'aime énormément.

A mes amis : Pour tous ces moments passés ensemble et pour tous ceux à venir.

A mon maître de thèse, Mr le Professeur Jean-Edouard Gairin : Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Un grand merci pour vos réponses toujours rapides et pour vos conseils tout au long de l'élaboration de ma thèse.

A Mr Alain Mhanna : Pour m'avoir accompagnée à travers les stages officinaux et transmis la passion pour son métier, ainsi que pour m'avoir accordée sa confiance et intégrée dans son équipe officinale.

A Mr le Professeur Daniel Cussac : Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien et transmis leurs connaissances pendant ces années d'études.

Table des matières

Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Liste des abréviations	12
Introduction	16
I L'hépatite C	17
1. Epidémiologie de l'hépatite C	17
1.1. Prévalence de l'hépatite C	17
• Dans la population générale française	
• Dans le monde	
• Chez les nouveaux donneurs de sang	
• Chez les populations exposées	
1.2. Incidence de l'hépatite C	20
1.3. Facteurs de risque	20
1.3.1. Les drogues	20
1.3.2. Transfusion	21
1.3.3. Transmission nosocomiale et iatrogène	21
1.3.4. Exposition professionnelle	22
1.3.5. Transmission familiale	22
1.3.6. Transmission non identifiée	23
1.4. Prévention	23
2. L'hépatite C : évolution	24
2.1. Hépatite aiguë	24
2.2. Hépatite chronique	25
2.2.1. L'hépatite chronique avec transaminases normales	26
2.2.2. L'hépatite chronique minime	26
2.2.3. L'hépatite chronique modérée ou sévère	27
2.3. Cirrhose	27
2.4. Carcinome hépatocellulaire	28
3. Fibrose et facteurs influençant son évolution	28
3.1. Définition	28
3.2. Facteurs de progression de la fibrose liée au malade	29
3.2.1. L'âge	29
3.2.2. Sexe masculin	29
3.2.3. Surpoids, obésité et troubles métaboliques	29
3.3. Facteurs liés à l'environnement	29

3.3.1. Alcool	29
3.3.2. Tabac	30
3.4. Evaluation de la fibrose	30
3.4.1. Biopsie hépatique	30
3.4.2. Les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique	34
3.4.2.1. Les tests sanguins	34
3.4.2.2. Le fibroscan	36
4. Manifestations extra-hépatiques	37
4.1. Cryoglobulinémies mixtes	37
4.2. Néphropathies glomérulaires	38
4.3. L'asthénie chronique	38
4.4. Diabète non insulino-dépendant	38
4.5. Manifestations psychiatriques	39
4.6. Maladie cardio et cérébro-vasculaire	39
5. Co-infection VIH	39
6. Dépistage des infections à VHC	40
6.1. Intérêts et enjeux du dépistage	40
6.2. Tests de dépistage systématique de l'hépatite C	40
6.3. Recommandations	41
7. Tests virologiques : diagnostic et suivi des patients infectés par le virus de l'hépatite C	42
7.1. Les marqueurs du VHC	42
7.2. Détection des anticorps.....	42
7.2.1. Test ELISA	42
7.2.2. Les TROD : tests rapides d'orientation diagnostique	43
7.3. Détection et quantification de l'antigène de capside du VHC	46
7.4. Détection et quantification de l'ARN viral	47
7.5. Interprétation des résultats	47
7.6. Détermination du génotype	48
II Le virus de l'hépatite C	50
1. Définitions	50
2. Structure	50
3. Sensibilité	51
4. Le Génome	51
4.1. Site interne d'entrée du ribosome : la région 5'	53
4.2. Région codant les protéines virales	53
4.3. Région 3' non codante	53
5. Les protéines virales	54
5.1. Structurales	54
5.1.1. Protéine de capside	54

5.1.2. Protéines d'enveloppe	54
5.2. Non structurales	55
5.2.1. NS2	55
5.2.2. NS3	55
5.2.3. NS4A	55
5.2.4. NS4B	56
5.2.5. NS5A	56
5.2.6. NS5B	56
5.2.7. La protéine p7	56
5.2.8. La protéine F	56
6. Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C	57
6.1. Etapes précoces du cycle cellulaire	57
6.2. Production des protéines virales	58
6.3. Réplication	58
6.4. Assemblage et excrétion des virions	59
7. Variabilité génétique	59
7.1. Diversification des génotypes du VHC	60
7.2. Distribution en quasi espèce	61
8. Typage du génome viral	61
8.1. Typage sérologique	61
8.2. Typage moléculaire.....	62
 III Traitement de l'hépatite C	 63
1. Evolution du traitement dans le temps	63
2. Evaluation pré-thérapeutique	63
3. Objectif du traitement	65
3.1. Inhibition de la réplication virale et éradication du virus de l'hépatite C	65
3.2. Régression de la fibrose et de la cirrhose	65
3.3. Diminution des complications, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité	66
4. Définition de la réponse au traitement	66
5. Traitement de l'hépatite C aigüe	66
6. Traitement de l'hépatite C chronique	68
6.1. Indications du traitement de l'hépatite C	68
6.2. L'Interféron pégylé et la Ribavirine	69
6.2.1. L'Interféron pégylé	69
6.2.2. Ribavirine	71
6.3. Nouvelles molécules anti-VHC	72
6.3.1. Anti-protéases NS3/NS4A	73
6.3.1.1. Bocéprévir	73
6.3.1.2. Télaprévir	74
6.3.1.3. Siméprévir	74

6.3.1.4. Paritaprévir	75
6.3.2. Anti NS5A	76
6.3.2.1. Daclatasvir	76
6.3.2.2. Ledipasvir	76
6.3.3. Anti-polymérase	77
6.3.3.1. Dasabuvir	77
6.3.3.2. Sofosbuvir.....	78
6.4. Effets et schémas thérapeutiques suivant le génotype	80
6.4.1. Génotype 1	80
6.4.1.1. Dans le cas <u>des patients naïfs</u> infectés par le génotype 1	80
6.4.1.2. Dans le cas <u>des patients en échec de traitement</u> infectés par le génotype1	80
6.4.2. Génotype 2	85
6.4.3. Génotype 3	86
6.4.4. Génotype 4	87
6.4.5. Génotype 5 et 6	89
6.5. Echec thérapeutique : résistances aux traitements	90
6.5.1. Mutation de résistance	91
6.5.2. Recherche des RAVs	92
6.5.3. Prévalence des RAVs avant le traitement : résistance « naturelle » aux antiviraux directs	92
6.5.3.1. Inhibiteurs de protéase NS3	92
6.5.3.2. Inhibiteurs de polymérase NS5B	92
6.5.3.3. Inhibiteurs NS5A	92
6.5.4. Résistance aux anti-protéases.....	93
6.5.4.1. Siméprevir	93
6.5.4.2. Paritaprévir	93
6.5.5. Résistance aux anti-polymérase	93
6.5.5.1. Sofosbuvir	93
6.5.5.2. Dasabuvir	93
6.5.6. Résistance aux anti-NS5A	94
6.5.6.1. Résistance au Daclatasvir	94
6.5.6.2. Ledipasvir	94
6.5.6.3. Ombitasvir	94
6.5.7. Recommandations de traitements chez les patients en échec de traitement par agent antiviral direct	94
6.5.7.1. Recommandations chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 et 6	94
6.5.7.2. Recommandations chez les patients de génotype 3	94
6.6. Prises en charge thérapeutiques particulières	95
6.6.1. Traitement de l'enfant	95
6.6.2. Traitement des personnes âgées	95
6.6.3. Traitement des patients avec IRS ou hémodialysés	96
6.6.4. Traitement des patients avec cryoglobulinémie	96
6.6.5. Traitement des patients avec lymphome	96

6.6.6. Traitement des patients avec asthénie invalidante	97
6.6.7. Traitement des patients avec manifestation cardio-vasculaire	97
6.6.8. Traitements des patients co-infectés VIH	97
6.6.9. Traitement des patients co-infectés VHB	98
6.7. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C	99
6.7.1. Suivi du traitement	99
6.7.1.1. Surveillance clinique	99
6.7.1.2. Surveillance biologique et virologique	100
6.7.2. Suivi après le traitement	100
6.7.3. Suivi des patients en échec	100
6.7.4. Suivi d'un patient non traité	101
6.8. Recherche sur l'hépatite C	101
6.9. Conclusion	102
 IV Education thérapeutique et conseils aux patients	103
1. L'éducation thérapeutique	103
2. Conseils aux patients	107
2.1. La fatigue	107
2.2. Consommation d'alcool et tabac	108
2.3. Consommation de cannabis ou de produits stupéfiants	108
2.4. Vaccination	110
2.5. Alimentation	110
2.6. La toux	110
2.7. Les troubles digestifs	110
 Conclusion	111
 Bibliographie	112

Liste des tableaux :

Tableau 1 : *Score Métavir*

Tableau 2 : *Score d'Ishak*

Tableau 3 : *Les tests sanguins utilisés dans l'hépatite C*

Tableau 4 : *Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC*

Tableau 5 : *Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique*

Tableau 6 : *Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C*

Tableau 7 : *Les médicaments de l'hépatite C en 2016 et leur posologie.*

Tableau 8 : *Recommandations chez les patients de génotype 1*

Tableau 9 : *Tableau des grades de recommandations*

Tableau 10 : *Recommandations chez les patients de génotype 2*

Tableau 11 : *Recommandations chez les patients de génotype 3*

Tableau 12 : *Recommandations chez les patients de génotype 4*

Tableau 13 : *Recommandations chez les patients de génotype 5/6*

Tableau 14 : *Indications d'interruption du traitement.*

Liste des figures :

Figure 1 : *Distribution en France par sexe et classe d'âge des personnes en ALD pour l'hépatite chronique C au 31 décembre 2014 (CnamTS et MSA)*

Figure 2 : *Taux de prévalence du virus de l'hépatite C par pays. 201 (Centers for control disease and prevention)*

Figure 3 : *Hépatite chronique. Fibrose (DHUMEAUX D, PAWLOTSKY J.M*

« Hépatite C »)

Figure 4 : *Hépatite chronique virale C (DHUMEAUX D, PAWLOTSKY J.M*

« Hépatite C »)

Figure 5 : *Fonctionnement de l'Oraquick® (Docteur Pascal Merlin, hôpital saint Dizier)*

Figure 6 : *Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection par le VHC*

Figure 7 : *Représentation schématique de la particule du VHC (BENHAMOU J.P)*

Figure 8 : *Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite C et les protéines correspondantes (LE FAOU A, GUT J.P)*

Figure 9: *Représentation schématique de la structure de l'ARN génomique du VHC, de la traduction du cadre de lecture ouvert et de la maturation des protéines virales, dont la fonction dans le cycle cellulaire est indiquée (Pawlotsky J.M)*

Figure 10 : *Figure 10 : Représentation d'un arbre phylogénétique des génotypes sous types et isolats du HCV (région NS5).*

Figure 11 : *Structure du Bocéprévir ($C_{27}H_{45}N_5O_5$)*

Figure 12 : *Structure du Siméprévir ($C_{38}H_{47}N_5O_7S_2$)*

Figure 13 : *Structure du Paritaprévir ($C_{40}H_{43}N_7O_7S$)*

Figure 14 : *Structure du Daclatasvir*

Figure 15 : *Structure du Ledipasvir*

Figure 16 : *Structure du Sofosbuvir*

Figure 17 : *Affiche à apposer dans les salles d'attente (AEHV-LR)*

Figure 18 : *Intégration de l'ETP à la stratégie thérapeutique (Vidal reco)*

Liste des abréviations :

AAD : Anti viraux à Action Directe

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AES : Accident d'exposition au sang

AEHV-LR : Association pour l'Etude des Hépatites Virales du Languedoc Roussillon

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

AFP : Alpha Foetoprotéine

ALAT : Alanine Aminotransférase

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

ANSM : Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé

ARFP: Alternative Reading Frame Proteine

ARN: Acide Ribonucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ARV : Antirétroviral

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATZ: Atazanavir

AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic

BCP : Bocéprévir

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalo Universitaire

CIDAG : Centre d'Information de Dépistage Anonyme et Gratuit

CM : Cryoglobulinémie Mixte

CMU-c : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGS : Direction Générale de la Santé

EASL: European Association for the Study of the Liver

EGF: Epidermal Growth Factor

EIA: Enzyme Immuno Assay

EFS: Etablissement Français du Sang

ELF: Extremely Low Frequency

EIA: Enzyme Immunosorbent Assay

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ETP: Education Thérapeutique

FDA: Food Drug Administration

GGT: Gamma Glutamyl Transpeptidase

GTP : Guanosine TriPhosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HVR : Hyper Variable Region

IC : Intervalle de Confiance

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IP : Inhibiteur de Protéase

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRES : Internal Ribosome Entry Site

IV : Intra Veineuse

MEC : Matrice Extra Cellulaire

MELD: Model for end stage liver disease

NC : Non Codante

NFS : Numération Formule Sanguine

NS : Non Structurale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF: Open Reading Frame

Pb: Paire de Bases

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEG : Polyéthylène Glycol

PES : Programme d'Echange des Seringues

PTB : Polypyrimidine Tract-Binding Protein

PTV : Paritaprevir

PVVIH : Personne Vivant avec le VIH

RAV : Resistance Associated Variants

RBV : Ribavirine

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RDR : Réduction des Risques

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

RVP : Réponse Virologique Précoce

RVS : Réponse Virologique Soutenue

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tumor Necrosis Factor

TP : Taux de prothrombine

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

TSO : Traitement de Substitution aux opiacés

TVR : Télaprevir

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

UD : Usagers de Drogues

UDIV : Usager de Drogues par Voie Intraveineuse

UI : Unité internationale

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN/P : Valeur Prédictive Négative/Positive

Introduction

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 aux USA par l'équipe de Michael Houghton, il se classe au sein de la famille des Flaviviridae. Il est l'une des premières causes de pathologie hépatique dans le monde.

En 2016, on estime que 3% de la population mondiale est infectée par le VHC, et plus de 233 000 personnes sont infectées chroniquement en France.

Ce virus à ARN conduit dans 50 à 90% des cas à une hépatite chronique, l'aggravation de la fibrose peut conduire à la cirrhose voire au carcinome hépatocellulaire.

Pendant de nombreuses années l'évaluation de la fibrose était fondée sur l'examen anatomopathologique du foie. Compte tenu des risques et contraintes de la biopsie hépatique ces marqueurs ont progressivement évolué pour laisser la place à des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique.

Les traitements ont été considérablement développés depuis ces dernières années, le taux de réponse virologique est passé de moins de 20% au moment de la découverte, à 47% sous bithérapie interféron/ribavirine et à 61% sous bithérapie pégylée 20 ans plus tard. Depuis quelques années, la mise sur le marché d'antiviraux à action directe (AAD) apparaît comme une révolution dans le traitement de l'hépatite C la RVS (réponse virologique soutenue) peut dépasser 90%.

Malgré ces améliorations considérables dans le traitement de l'hépatite C, l'éducation thérapeutique reste indispensable chez tous les patients et permet d'augmenter l'observance, de diminuer les rechutes et les renouvellements de traitements. L'éducation thérapeutique suit des programmes agréés par l'Agence Régionale de Santé.

Le pharmacien d'officine reste le professionnel de santé le plus accessible, il est disponible à tout moment pour répondre aux questions et rassurer les patients sous traitements antiviraux, il est présent pour prévenir le risque d'interactions médicamenteuses et lutter contre l'automédication.

Le pharmacien du fait de sa proximité se doit d'intervenir auprès des usagers de drogues qui fréquentent son officine, ces derniers sont particulièrement touchés, ils représentent près de deux tiers des nouvelles contaminations par l'hépatite C. Le rôle du pharmacien est de les sensibiliser aux risques, de les conseiller, de les orienter si besoin vers un centre spécialisé et de mettre à leur disposition gratuitement ou à un prix raisonnable du matériel stérile (Stéribox, seringue, aiguille...)

I L'hépatite C

Les hépatites virales :

Les hépatites virales sont secondaires à une infection virale, elles représentent un groupe de maladies du foie caractérisées par une inflammation du parenchyme hépatique. L'hépatite est l'expression clinique de cette infection. (1)

Il existe 5 virus hépatotropes : les virus des hépatites : A, B, C, D et E.

Tous ces virus peuvent être responsables d'hépatites aiguës qui sont la plupart du temps asymptomatiques. Seuls les virus de l'hépatite B et C peuvent être responsables d'hépatites chroniques. Une hépatite chronique correspond à une persistance de l'infection virale qui peut entraîner sur le long terme une fibrose pouvant elle-même évoluer en cirrhose ou en carcinome hépatocellulaire.

1. Epidémiologie de l'hépatite C

1.1. Prévalence de l'hépatite C

- Dans la population générale française

Actuellement en France, 0.84% de la population des adultes de 18-80 ans sont porteurs d'anticorps anti VHC soit environ 367 055 personnes.

Environ 65% ont une positivité à l'ARN du VHC ce qui témoigne d'une infection chronique. Un peu plus de la moitié seulement des porteurs connaissent leur statut VHC, ainsi en 2004 l'enquête de l'InVS estimait qu'environ 233 000 individus étaient atteints d'infection chronique du VHC. (2)

On observe des disparités géographiques, au nord-ouest de la France la prévalence est la plus faible, elle est 2 à 3 fois moins importante que dans les autres inter-régions. Elle est de 1,26% en Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Il existe des disparités entre hommes et femmes, la prévalence est plus élevée chez les femmes surtout après 40 ans, elle est de 0.66% chez l'homme et de 1.02% chez la femme.

Cette dernière est trois fois plus élevée chez les bénéficiaires de la CMU-c, indépendamment de l'origine géographique.

Elle est également liée au continent de naissance on retrouve une forte prévalence chez les sujets originaires du Moyen-Orient, d'Afrique sub-saharienne et d'Asie.

Le nombre de personnes atteintes varie selon les régions (1,26 % en Provence-Alpes-Côte d'Azur).

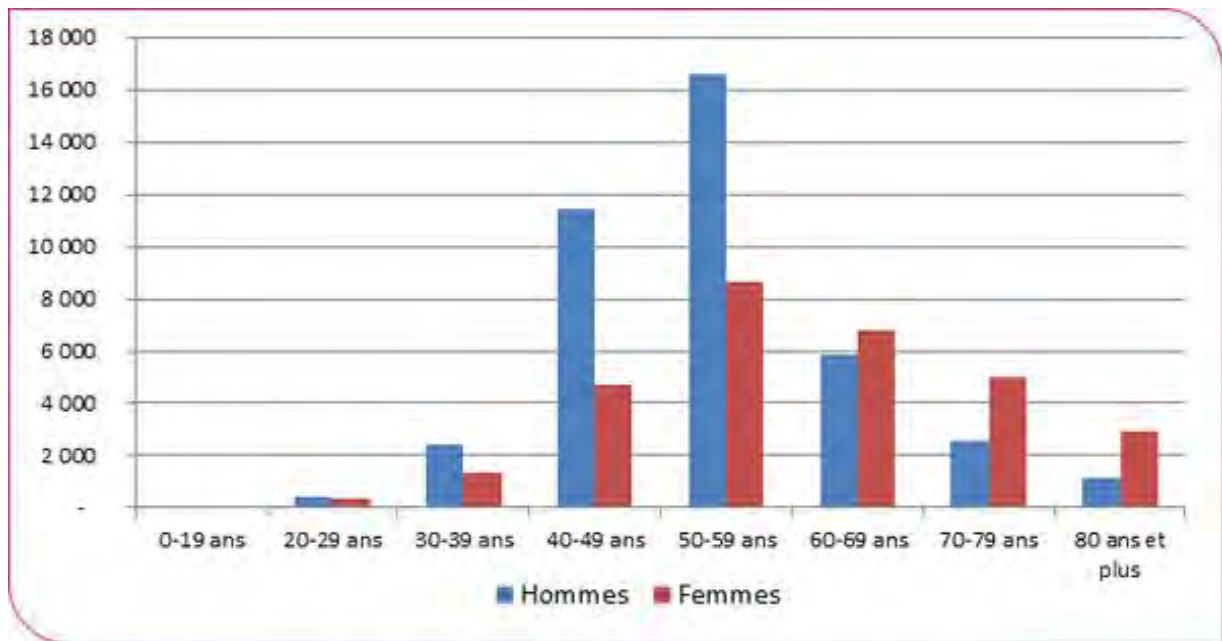


Figure 1 : Distribution en France par sexe et classe d'âge des personnes en ALD pour l'hépatite chronique C au 31 décembre 2014 (CnamTS et MSA)

- Dans le monde

L'hépatite C est une maladie relativement fréquente. On estime qu'environ 170 millions d'individus, soit 3% de la population mondiale, sont infectés par le virus de l'hépatite C, environ 150 millions d'entre eux sont infectés chroniquement, 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année.

Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C. Le virus C est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques. L'hépatite chronique C est une des causes majeures de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire).

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés.

La prévalence varie énormément d'une zone géographique à une autre.

En Amérique, la séroprévalence est de 1 à 1,9% tout comme pour l'Europe et l'Inde.

L'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent quant à elles être des zones de haute endémicité avec une séroprévalence supérieure à 3%. L'Afrique du Sud est relativement épargnée avec une prévalence inférieure à 3%.

L'Egypte a la plus forte prévalence dans le monde entier avec 9% et jusqu'à 50% dans certaines zones rurales. Cette forte prévalence s'explique par le fait que l'Egypte a connu une grande campagne de lutte contre la schistosomiase, cette dernière a débuté au début des années 60 jusqu'au milieu des années 80.

Cette campagne nationale a entraîné le traitement de près de 7 millions d'égyptiens par injection intraveineuse de sels d'antimoine, ces injections étaient réalisées en utilisant du matériel à usage multiple provoquant ainsi une vague de contamination massive.

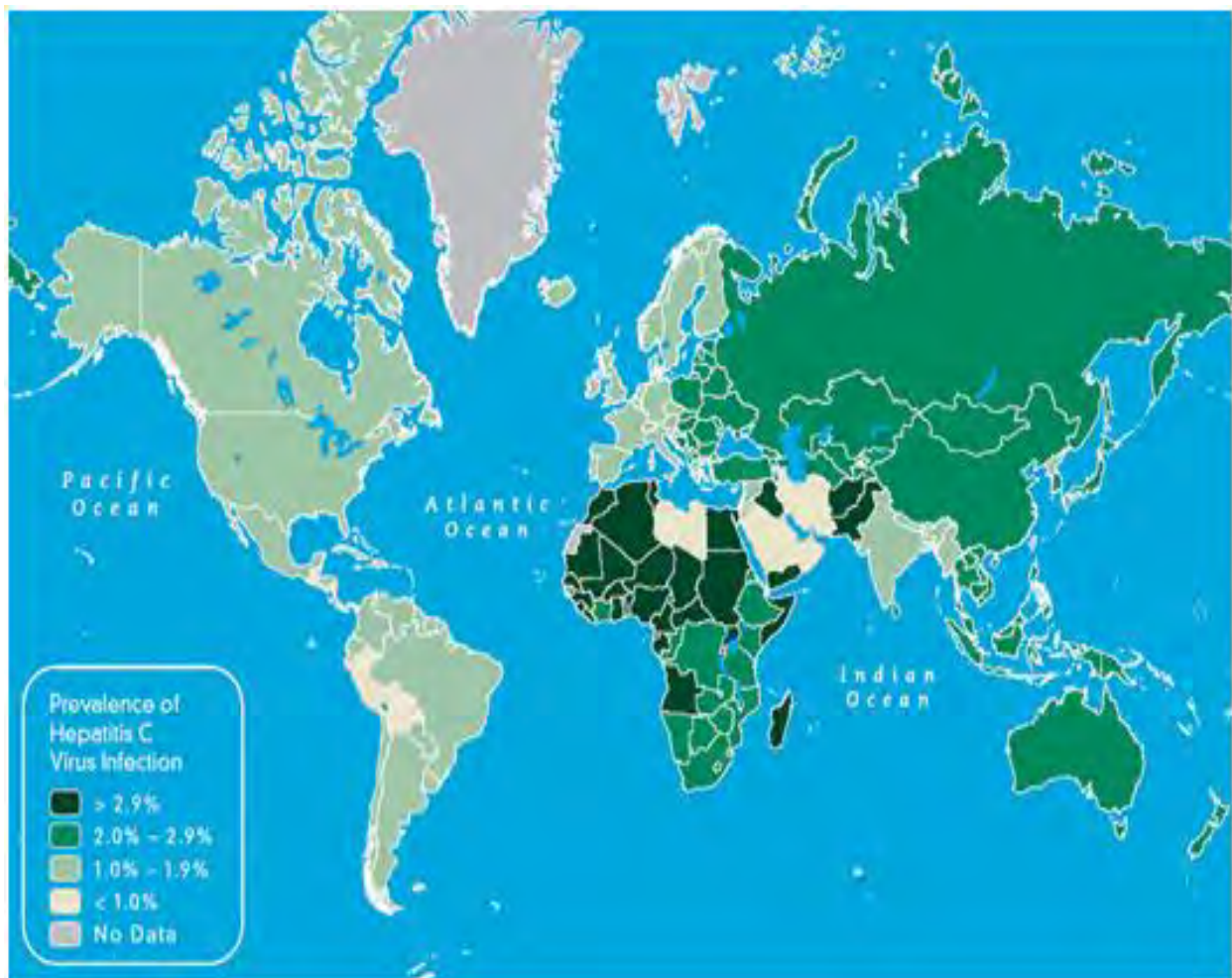


Figure 2 : Taux de prévalence du virus de l'hépatite C par pays. 2011. (Centers for control disease and prevention) (80)

- Chez les nouveaux donneurs de sang

Le dépistage des anticorps anti-VHC est devenu obligatoire en mars 1990 et la recherche de l'ARN du VHC depuis juillet 2001.

En 2012, sur les 383 000 donneurs seulement 129 ont été dépistés avec des anticorps anti-VHC positifs, parmi ces individus 60% soit 78 personnes se sont avérées avoir un ARN positif.

On observe une diminution de l'incidence avec les années, la prévalence des anticorps anti-VHC a été divisée par 5 entre 1992 et 2002 et par 3 entre 2002 et 2012.

Cette importante baisse de l'incidence peut s'expliquer par une amélioration de la sélection des donneurs ainsi que des techniques de dépistage. (3).

- **Chez les populations exposées**

L'enquête de l'InVS de 2004 a estimé la prévalence des anticorps anti-VHC à 1.69% chez les personnes nées en zone moyenne d'endémie comme l'Afrique du nord, sub-saharienne, l'Asie, le pacifique et le sous-continent indien. Cette dernière est estimée à 10.17% chez les personnes nées au moyen orient. (2)

Chez les migrants en situation de précarité on retrouve des prévalences élevées entre 2-5%

Chez les usagers de drogues la prévalence d'anticorps anti-VHC était estimée en 2004 à 55.7%. En 2011, l'enquête Coquelicot menée par l'InVS et l'Inserm estimait la prévalence à 44%, elle variait avec l'âge, 9% pour les moins de 30 ans et avec l'agglomération, seulement 24% à Bordeaux contre 56% à Marseille. (4)

L'enquête Prévacar menée par l'InVS et la DGS a estimé la prévalence des anticorps anti-VHC à 4.8% chez les détenus en 2010 soit une prévalence 5 fois plus élevée que dans la population en général.

En 2009, l'enquête Prévagay a permis d'estimer à 1% la prévalence des anticorps anti-VHC dans la population homosexuelle masculine. (5)

1.2. Incidence de l'hépatite C

Dans les années 1970-90, les modes de contaminations les plus répandus ont été la transfusion de sang et de produits dérivés du sang, l'exposition nosocomiale ainsi que l'usage de drogue par voie IV.

De nos jours l'usage de la drogue est la cause principale des nouvelles contaminations en rapport avec le partage des seringues ou du petit matériel notamment le coton.

1.3. Facteurs de risque

1.3.1. Les drogues

L'usage de drogue reste le facteur de risque le plus important. Malgré la politique de réduction des risques dès 1987, le risque de transmission du VHC lié à la toxicomanie n'a pas diminué aussi vite que celle du VIH. Cette diminution moindre par rapport au VIH peut s'expliquer par une meilleure résistance du VHC en dehors du milieu biologique ainsi que par une plus forte contagiosité.

La mise à disposition des Stéribox (petit kit comportant le petit matériel de préparation stérile) dans les officines permet une diminution des risques de contamination entre utilisateurs.

Le plus important bien sûr reste la sensibilisation de cette population aux risques de transmission de maladie par voie IV afin que leur comportement évolue.

Cependant, il semblerait que le VHC puisse également se transmettre par voie nasale lors du partage de pailles utilisées pour « sniffer », cette transmission n'aurait lieu que lorsque la muqueuse est lésée.

L'enquête Coquelicot réalisée en 2011 montre une importante disparité entre les usagers de drogues de moins de 30 ans et chez ceux de plus de 30 ans ce qui laisserait suggérer que la politique de réduction des risques commence à porter ses fruits. (81)

En conclusion, l'usage de drogue représente le facteur de risque le plus important dans les nouvelles contaminations. En 2004, le mode de contamination suspecté chez 46% des hommes et 19% des femmes était l'usage de drogue par voie intraveineuse (6)

1.3.2. Transfusion

Elle a été l'une des premières causes reconnues, elle a joué un rôle prépondérant dans la diffusion de l'infection jusque dans les années 1990.

Le nombre de sujets infectés par voie transfusionnelle au cours des dernières décennies a été estimé entre 100 000 et 400 000 personnes. (6)

La contamination était due aussi bien aux transfusions de sang venant d'un donneur unique, qu'aux produits stables (médicaments dérivés du sang) obtenus à partir de multiples donneurs. Le risque transfusionnel était lié à plusieurs facteurs :

- *la prévalence du VHC chez les donneurs
- *la date de transfusion
- *le nombre et types de produits transfusés

Par exemple chez les personnes hémophiles ayant reçu avant 1990 de nombreux médicaments dérivés du sang le risque est nettement supérieur que chez une personne ayant reçu avant 1990 une unique transfusion de sang provenant d'un donneur unique.

Depuis que le dépistage des anticorps anti-VHC est devenu obligatoire en mars 1990 et la recherche de l'ARN du VHC depuis juillet 2001 le risque d'hépatite post-transfusionnelle est devenu très faible.

La recherche de l'ARN du VHC a permis de réduire la durée de la « fenêtre sérologique » à 13 jours au lieu de 70 après l'année 2001. Le risque résiduel est par conséquent nettement diminué et représente une hépatite pour 10 millions de dons, soit une hépatite tous les 3-4 ans.

Par conséquent la transmission du VHC par transfusion a quasiment disparu, par contre la durée entre la contamination et le dépistage étant d'environ 15 ans un grand nombre de personnes dépistées actuellement ont été contaminées par voie transfusionnelle dans les années 80.

1.3.3. Transmission nosocomiale et iatrogène

Du fait d'un renforcement des méthodes d'asepsie la transmission du VHC est en nette diminution. Pourtant cette dernière a joué un rôle important bien que difficile à évaluer dans les années 1950-1970. A cette époque le matériel à usage unique n'existait pas et les méthodes de stérilisation et de désinfection étaient inefficaces pour éliminer le VHC.

De nos jours la transmission nosocomiale et iatrogène bien que loin derrière la transmission par usage de drogue reste néanmoins la deuxième cause de transmission en France.

Cette dernière peut se faire via les mains du personnel soignant, par un matériel mal désinfecté ou par l'intermédiaire d'objets souillés.

De même les chirurgies invasives peuvent être une cause de transmission du VHC, en particulier lors d'une biopsie.

On observe une augmentation du risque d'infection proportionnel au temps de l'anesthésie d'autant plus lorsque le même flacon d'anesthésique est utilisé pour plusieurs malades.

L'exposition nosocomiale reste suspectée chez 26% des femmes et chez 17% des hommes nouvellement pris en charge.

De rares cas de transmission médecins patients ont été rapportées, ces dernières ont lieu lors d'interventions chirurgicales sanglantes qu'elles soient cardiothoraciques, orthopédiques ou gynécologiques. Ce risque reste néanmoins exceptionnel estimé à 0.04%.

La transmission iatrogène liée à des actes comme le tatouage ou le piercing reste possible mais elle est difficile à prouver. Une étude italienne a noté une relation entre l'hépatite C et le tatouage, 11.5% des sujets de 15 à 55 ans infectés par l'hépatite C, non transfusés et non usagers de drogues auraient été contaminés lors du tatouage. (6)

1.3.4. Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé tel que des aiguilles reste un risque de transmission mineur. Le risque a été estimé à seulement 1.8% après exposition au sang d'un patient contaminé, ce dernier augmente avec la charge virale du patient.

Même si ce risque a toujours été faible il continue de diminuer depuis ces dix dernières années.

1.3.5. Transmission familiale

Le risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant est rare, inférieur à 5%.

Il dépend essentiellement de la charge virale chez la mère.

En présence d'une co-infection avec le VIH le risque est beaucoup plus élevé il passe de 5% à 20%, bien que ce risque semble diminuer depuis que les mères porteuses du VHC et VIH sont sous traitement antirétroviral efficace.

La contamination du nouveau-né semble survenir le plus souvent au moment de l'accouchement. Cette dernière est favorisée lors d'un accouchement long et difficile avec une rupture prolongée des membranes. La césarienne ne semble pas diminuer le risque de transmission du virus, l'allaitement lui est autorisé car il ne semble pas y avoir de risque de transmission du virus via le lait.

La transmission entre individus vivant ensemble pourrait exister via le partage d'objets de toilette tels que les brosses à dents ou les rasoirs mais reste néanmoins très rare. Il semblerait qu'elle soit favorisée par des conditions d'hygiène défectueuses et une forte promiscuité.

La transmission entre partenaires sexuels est plus élevée chez les couples séropositifs. L'ARN du VHC est présent dans le sang des menstruations chez les femmes infectées, mais il n'est pas

retrouvé dans les sécrétions vaginales, on le retrouve de manière inconstante dans le sperme à des concentrations infimes 10 à 100 fois plus faibles que dans le plasma.

Une épidémie d'hépatite C a été observée chez les couples homosexuels masculins le plus souvent séropositifs, cette transmission plus fréquente chez les couples homosexuels masculins est due à des rapports anaux traumatiques. Le taux de transmission chez des couples hétérosexuels est de 0.07% on a donc environ une transmission pour 190 000 rapports sexuels non protégés. (6)

1.3.6. Transmission non identifiée

De nos jours environ 20% des cas d'hépatites C restent inexplicables
Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

*Facteur de risque dissimulé par le malade (ex : usage de drogue)

*Facteur de risque méconnu ou oublié (tatouage, transfusion...)

1.4. Prévention

L'hépatite C est un problème majeur de santé publique notamment chez les usagers de drogues. La prévalence est de 0.84 % chez la population française et de 44% chez les usagers de drogue. Environ 5000 personnes par an se contaminent dont 70% sont des usagers de drogues. Il est donc important d'arriver à prévenir ces nouvelles contaminations et d'arriver à limiter ce phénomène de « réservoir » chez les drogués.

La prévention passe avant tout par des mesures prises au niveau national, il s'agit de stratégie de prévention et de réduction des risques (=RDR). Cette prévention demande l'intervention de tous les acteurs : hépatologues, infectiologues, associations de patients, centres d'addictologie...

Chez les usagers de drogues la prévention passe par deux éléments majeurs : l'accès aux seringues et les traitements de substitution aux opiacés. (44)

En 1987, une politique de prévention des risques chez les usagers de drogue a été lancée par M.Bazach avec la mise à disposition de seringues en vente libre, mise à disposition de stéribox, création de centre de RDR...

Cette prévention a permis une légère diminution des contaminations liées au VHC chez les usagers de drogue. Pourtant cette diminution reste minime car le VHC est extrêmement résistant dans le milieu extérieur et dans beaucoup de cas un seul et unique partage de matériel suffit à être contaminant.

Les usagers de drogues bien que sensibilisés aux risques liés au VIH continuent à banaliser l'infection par le VHC, cette banalisation pourrait s'expliquer par le fait que l'hépatite C reste longtemps asymptomatique.

Le traitement de substitution aux opiacés (=TSO) permet de diminuer chez les patients la fréquence des injections.

Pourtant chez de nombreux patients ces traitements de substitution ne sont pas utilisés comme prévu par voie orale mais par injection ou inhalation.

Objectifs des TSO :

- *Disposer de médicaments per os peu ou pas injectables

- *Donner accès à un nouveau type de TSO avec des voies d'administration injectables

Une étude réalisée chez les usagers de drogue a permis de montrer que ni les TSO seuls, ni les programmes d'échange de seringues (PES) seuls ne permettent de diminuer l'incidence de l'infection. Seuls des programmes associant TSO, mise à disposition de seringues et sensibilisation aux risques permettent une diminution significative de l'incidence.

Le risque lié au partage du petit matériel est souvent méconnu, il est important de proposer aux usagers de drogues des séances éducatives à la fois théoriques et pratiques.

Il est important de proposer une offre de soin globale et coordonnée dans un même lieu fréquenté par les usagers de drogues, le traitement devra être le plus précoce possible pour limiter les risques de transmission.

La sécurité transfusionnelle passe par une sélection stricte des donneurs de sang et par un dépistage systématique des dons de sang, recherche des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC.

En conclusion la prévention de l'hépatite C est un enjeu majeur de santé publique.

2. L'hépatite C : évolution

L'hépatite C chronique est une maladie fréquente qui concerne plus de 233 000 personnes en France. L'évolution de l'hépatite chronique est fortement influencée par un certain nombre de facteurs.

C'est une maladie qui reste grave car elle représente la deuxième cause de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire et de transplantation hépatique.

Grâce aux progrès considérables qui ont été faits ces dernières années concernant les nouveaux traitements antiviraux on peut espérer que dans quelques années 90% des infections par le VHC pourront être éradiquées chez les patients atteints d'hépatite C aiguë ou chronique.

2.1. Hépatite aiguë

Les cas d'hépatite C aiguë restent relativement rares ils ne représentent que 10% des cas d'hépatite aiguë en Europe.

L'hépatite C aiguë reste le plus souvent asymptomatique chez la majorité des patients. Dans 20% des cas l'hépatite C est ictérique, mais dans la majorité des cas (80%) l'hépatite est anictérique avec peu ou pas de symptômes.

De plus les symptômes pouvant être retrouvés lors de l'hépatite C aiguë ictérique ou non ne sont pas spécifiques. On retrouve principalement une asthénie importante, des nausées, des douleurs de l'hypocondre droit et éventuellement l'apparition d'urine foncée et d'ictère dans le cas d'hépatite ictérique. La présence d'un ictère et de l'ensemble de ces symptômes ne permettent pas à eux seuls de diagnostiquer l'hépatite C, il faut réaliser les tests virologiques.

Une étude a permis de mettre en évidence que la durée d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë pourraient être directement liées à la taille de l'inoculum au moment de la contamination. Chez les usagers de drogues par voie veineuse l'hépatite aiguë semble être encore plus fréquemment asymptomatique.

Dans le cas des formes ictériques la maladie dure généralement entre 2 et 12 semaines.

Le diagnostic de l'hépatite aiguë repose sur la positivité de l'ARN viral dans le sang du malade, ce dernier est détectable dans le sérum environ 2 semaines après la contamination. Les anticorps anti-VHC ne sont eux détectables que dans 50-70% des cas au cours de l'infection aiguë. Les transaminases sont habituellement 10 fois supérieures à la normale.

Dans les rares cas de guérison spontanée on observe rapidement une normalisation des transaminases et l'ARN du VHC devient indétectable.

A contrario, les anticorps anti-VHC persistent dans le sang plusieurs années (environ 10ans), ces derniers ne préviennent pas d'une nouvelle contamination par le VHC.

L'absence d'éradication virale spontanée survient chez 50 à 90% des patients ce qui entraîne une hépatite C chronique. (7)

2.2. Hépatite chronique

L'hépatite chronique par le VHC est définie par la persistance de l'ARN du VHC 6 mois après l'hépatite aiguë, elle est responsable de 70% des cas d'hépatites chroniques.

Le passage à la chronicité est dépendant de certains facteurs. Ce dernier est augmenté avec l'âge, le sexe masculin et le déficit immunitaire.

Lors du passage à la chronicité les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées.

L'hépatite chronique reste asymptomatique dans la majorité des cas elle n'est détectée le plus souvent qu'une dizaine d'années plus tard.

L'hépatite chronique peut schématiquement se scinder en 3 formes :

- *l'hépatite chronique avec transaminases normales
- *l'hépatite chronique minime
- *l'hépatite chronique modérée ou sévère

2.2.1. L'hépatite chronique avec transaminases normales

Environ 25% des malades ont un taux de transaminases normal malgré la persistance de l'ARN viral. Ces malades souvent asymptomatiques voient leur maladie diagnostiquée le plus souvent à la suite d'un don de sang ou d'un bilan biologique systématique. Ils sont plus communément appelés « porteurs sains ou asymptomatiques » ces termes sont incorrects car la majorité des patients présentent des lésions hépatiques, seulement moins de 20% présentent un foie normal. Dans ce groupe de malades à transaminases normales on retrouve un nombre plus élevé de femmes jeunes. La charge virale n'est pas différente de celle retrouvée dans les autres formes d'hépatites chroniques. De même les caractéristiques virologiques (génotype, types...) ne sont pas différentes des autres groupes ce qui laisse supposer que ces malades possèdent une faible réponse immunitaire.

Dans les cas où l'examen clinique et l'échographie se révèlent normaux la biopsie hépatique n'est pas indiquée. Chez ces malades une surveillance biannuelle des transaminases est fortement conseillée. (7)

Une étude a démontré que la progression de la fibrose hépatique était très lente chez ce groupe de malade. En moyenne ces malades ont une augmentation d'un point du score METAVIR en 15 ans.

Le score Métavir est employé pour évaluer la gravité d'une hépatite. Il nécessite une biopsie hépatique. Il associe la lettre A (activité) qui est échelonnée de 0 à 3, cela traduit l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), donc sa rapidité d'évolution. La seconde lettre est la lettre F (fibrose) elle caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie. Elle est graduée de 0 à 4 (absence de fibrose à présence d'une cirrhose).

La classification se présente ainsi :

<u>Activité (grade)</u>	<u>Fibrose (stade)</u>
A0 = sans activité	F0 = sans fibrose
A1 = activité minime	F1 = fibrose portale sans septum
A2 = activité modérée	F2 = fibrose portale et quelques septa
A3 = activité sévère	F3 = fibrose septale pré-cirrhose
	F4 = cirrhose

2.2.2. L'hépatite chronique minime

Dans ce groupe de malades, l'ARN viral est détectable et les transaminases sont modérément élevées. Le score Métavir de fibrose est situé entre F0 et F1 et celui de l'activité entre A0 et A1. C'est la forme la plus fréquente chez les femmes et chez les malades jeunes. Les symptômes sont non spécifiques, on retrouve une asthénie, des nausées, une anorexie, un prurit ou un amaigrissement, beaucoup de patients sont également asymptomatiques.

L'importance de l'asthénie est variable d'un patient à l'autre et ne peut être corrélée avec la gravité de l'hépatite ou des lésions.

L'hépatite chronique C évoluant lentement chez ce groupe de patients, le risque de cirrhose est donc minime.

2.2.3. L'hépatite chronique modérée ou sévère

Ce groupe se définit par le résultat de la biopsie hépatique avec le score Métavir : les scores de fibrose et d'activité varient entre F2 et F4 et entre A2 et A3.

Les patients de ce groupe sont souvent difficiles à distinguer avec le groupe de patients ayant une hépatite C minime car malgré les atteintes hépatiques plus sévères les malades sont la plupart du temps asymptomatiques ou possèdent des symptômes similaires aux patients ayant une hépatite minime. Néanmoins on peut également retrouver chez ces patients des douleurs articulaires ou musculaires ou encore des troubles psychologiques (anxiété, dépression...) non corrélés à la sévérité de la maladie.

Cette forme d'hépatite est plus fréquemment retrouvée et progresse plus rapidement chez les personnes âgées, chez les hommes et chez les malades consommant régulièrement de l'alcool ou possédant un déficit immunitaire.

2.3. Cirrhose

La cirrhose se caractérise par une inflammation chronique due au virus de l'hépatite C qui entraîne la destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique sous forme de nodules. Elle se définit par un score Métavir de A3F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique.

La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie. La cirrhose provoque une hypertension portale entraînant l'apparition de varices œsophagiennes, la rupture de ces dernières pouvant entraîner une hémorragie digestive grave voire mortelle. (6)

La cirrhose hépatique induite par le virus de l'hépatite C peut rester silencieuse pendant plusieurs années, on parle de cirrhose compensée, elle est le plus souvent découverte lors d'une échographie, ou d'une biopsie hépatique. Il arrive par ailleurs que la découverte se fasse suite à une complication (rupture d'une varice œsophagienne, ascite, ictère ...)

La progression de la fibrose et donc la survenue à plus ou moins long terme d'une cirrhose est variable suivant les patients et directement corrélée à plusieurs facteurs. Néanmoins, environ 20% des malades atteints d'une hépatite chronique modérée à sévère auront atteint le stade de cirrhose 20 ans après le début de leur maladie.

La cirrhose constitue avec le carcinome hépatocellulaire la première cause de transplantation hépatique en Europe.

2.4. Carcinome hépatocellulaire

La cirrhose est un facteur de risque important de CHC du fait de l'augmentation de la prolifération cellulaire due à la nécrose et à la régénération importante dans le contexte d'inflammation et de stress oxydatif. C'est cet environnement qui va faciliter l'apparition d'altérations génétiques et épigénétiques responsables de l'apparition des tumeurs.

Le carcinome hépatocellulaire est exceptionnel en l'absence de cirrhose (moins de 10%), par contre en cas de cirrhose liée au virus de l'hépatite C l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 4% par an. Il est par conséquent important d'effectuer un dépistage systématique chez les patients cirrhotiques tous les 6 mois par dosage de l'alfa-foetoprotéine et échographie.

Le CHC est la plus fréquente tumeur maligne et primitive du foie, c'est le cinquième cancer mondial.

Les facteurs indépendants du malade associés à une progression plus rapide du CHC sont l'âge avancé au moment du diagnostic et le sexe masculin.

Certaines conditions pathologiques et maladies comme une porphyrie cutanée tardive, une surcharge en fer, une obésité, une stéatose et un diabète pourraient augmenter le risque de CHC chez les patients présentant une cirrhose. (7)

La co-infection avec le VIH augmenterait de 4 à 6 fois le risque d'apparition d'un CHC, de plus il semble apparaître après une période de contamination plus courte et donc chez des patients plus jeunes comparé aux malades qui ne sont pas co-infectés. La consommation régulière de plus de 70g d'alcool journalier double le risque de CHC.

3. Fibrose et facteurs influençant son évolution

3.1. Définition

C'est un mécanisme de cicatrisation pathologique associant un dépôt de tissus fibreux et la destruction du parenchyme hépatique.

Elle se caractérise par une inflammation chronique due au virus de l'hépatite C qui entraîne la destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique sous forme de nodules. La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications, son terme évolutif est la cirrhose. (8)

Le foie est composé d'hépatocytes (le parenchyme) et d'une matrice extracellulaire (MEC) elle-même composée de collagènes, glycoprotéines, fibres élastiques et protéoglycanes. Cette partie fibreuse ne représente que 5% d'un foie « normal ». La fibrogénèse déclenchée par l'infection du VHC vise à limiter l'extension de l'inflammation, c'est un processus normal de cicatrisation il s'accompagne d'un remodelage de la matrice extracellulaire. La matrice extracellulaire existante est détruite et remplacée par une matrice pathologique. La fibrose progresse d'année en année, cette progression se définit par une nette diminution des cellules hépatocytaires au profit d'un excès de matrice extra cellulaire dans le foie. Cette augmentation importante de la matrice extracellulaire n'est pas sans conséquence car elle entraîne une perturbation des

échanges entre les cellules et le sang ainsi que d'importantes perturbations des connexions vasculaires. La cirrhose est l'ultime étape de la fibrose hépatique à ce stade la MEC occupe plus de 40% de la surface d'un plan de coupe d'un foie. (8)

3.2. Facteurs de progression de la fibrose liés au malade

3.2.1. L'âge

L'âge au moment de l'infection est un facteur majeur influençant la vitesse de progression de la fibrose. Chez les malades de plus de 40 ans au moment de l'infection 20% d'entre eux développent une cirrhose après 15 à 20 ans d'évolution contre moins de 6% chez des malades infectés jeunes entre 15-30 ans. Les mécanismes responsables de l'influence de l'âge ne sont pas connus à ce jour, mais des hypothèses sont avancées telles qu'une augmentation de la fibrogénèse ou une diminution de la fibrolyse.

3.2.2. Sexe masculin

Pour les femmes en général la progression est plus lente que chez les hommes. Les mécanismes responsables de la progression plus rapide de la fibrose chez l'homme sont encore mal connus, on invoque un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogénèse. (9)

3.2.3. Surpoids, obésité et troubles métaboliques

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques pourraient accélérer la progression de la fibrose, ces pathologies entraînant une insulino-résistance responsable de l'apparition d'une stéatose. Or on observe dans de nombreuses études que le degré de stéatose est corrélé au stade de la fibrose. Un amaigrissement et une correction des troubles métaboliques entraîneraient une diminution de la fibrose. (10)

3.3. Facteurs liés à l'environnement

3.3.1. Alcool

Une consommation excessive d'alcool supérieure à 50g/jour est associée significativement à un stade de fibrose plus élevé. Cette progression de la fibrose due à l'alcool pourrait s'expliquer par le fait qu'il augmente la réplication du VHC, la mort hépatocytaire, la surcharge en fer et diminue la réponse immunitaire. On a observé que l'importance de la virémie chez les malades atteints d'hépatite C est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée.

Par contre pour une consommation plus faible, inférieure à 40g/jour le taux de progression de fibrose ne serait pas significativement plus élevé. Il est important de conseiller au malade l'arrêt de consommation régulière d'alcool. (11) (17)

3.3.2. Tabac

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle aggravant du tabac dans la progression de la fibrose. Il faut par conséquent conseiller à tout malade l'arrêt du tabac. (12) (16)

3.4. Evaluation de la fibrose

Il est très important d'évaluer le stade de la fibrose hépatique afin d'estimer le pronostic de l'hépatite en termes de morbidité et de mortalité et de décider ou non la mise en route du traitement.

Les méthodes non invasives sont de plus en plus utilisées mais la biopsie hépatique est le seul examen permettant d'évaluer directement l'atteinte anatomique du foie.

3.4.1. Biopsie hépatique

Il s'agit de l'examen histologique d'un fragment de tissu hépatique obtenu après biopsie hépatique. Cet examen permet d'observer directement les lésions anatomiques du foie qui sont occasionnées à la fois par le virus et par l'activation du système immunitaire chez le malade.

On retrouve deux types de lésions histologiques :

- *les lésions de nécroses et d'inflammations* : ces dernières permettent de définir l'activité de l'hépatite c'est le **grade**. Ce dernier dépend surtout de la sévérité des nécroses hépatocytaires péri portales et intra lobulaires ainsi que de l'importance de la réaction inflammatoire.

- *les dépôts de tissus fibreux* : conséquence des lésions nécrotico-inflammatoires mettant en évidence l'importance de la fibrose c'est le **stade**.

Le stade dépend de l'extension de la fibrose portale et périportale.

La biopsie ne permet pas seulement de mettre en évidence le stade de la fibrose elle permet également de repérer les lésions associées tel que les stéatoses, les dépôts de fer...

Pour conclure la biopsie hépatique permet :

- *La confirmation du diagnostic de l'hépatite C
- *La mise en évidence des deux types de lésions histologiques.
- *L'estimation de l'évolution des lésions avec ou sans traitement
- *La détection des altérations cellulaires pouvant précéder l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire
- *La mise en évidence d'autres maladies associées.

La réalisation d'une biopsie est très importante dans le cas d'une décision thérapeutique difficile, si les tests non invasifs sont discordants. Elle ne reste néanmoins pas obligatoire notamment dans le cas où le traitement vise à éradiquer le virus indépendamment de l'atteinte histologique, quand le diagnostic de cirrhose est évident ou lorsqu'aucune thérapeutique n'est envisagée. (14)

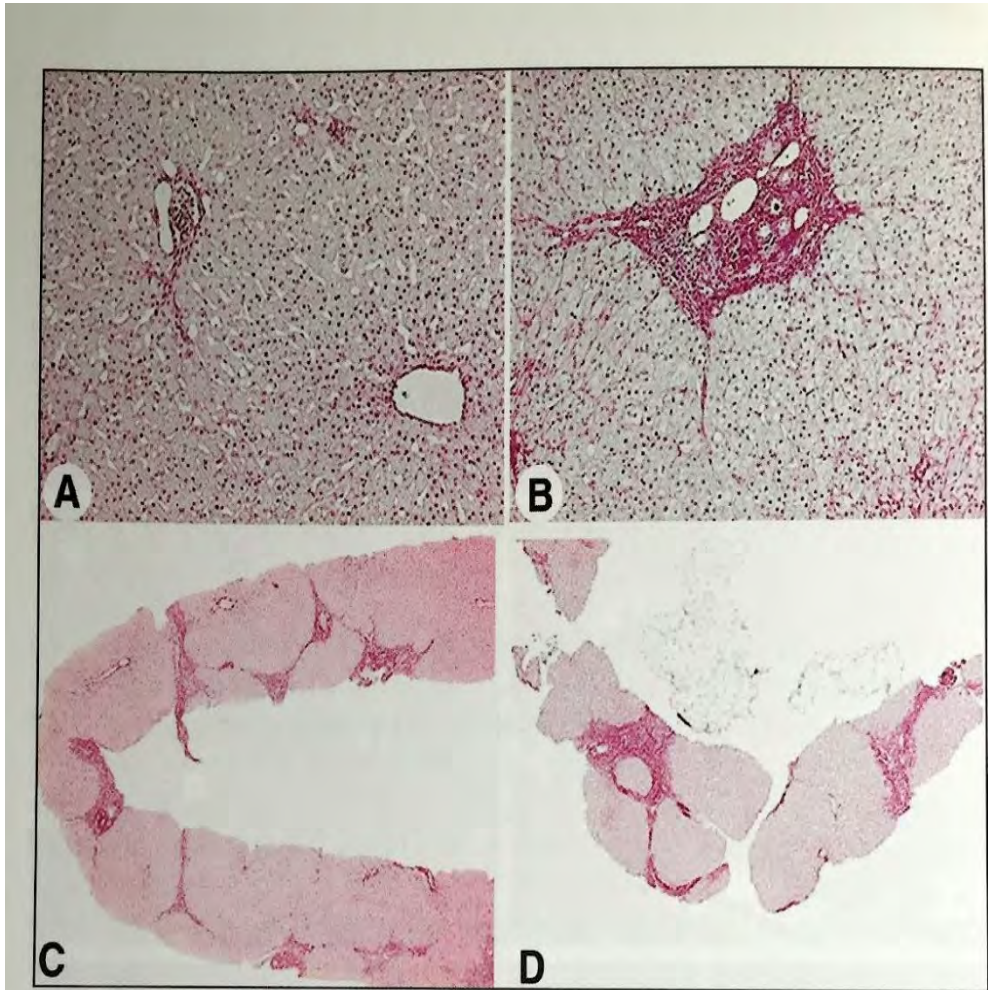


Figure 3 : Hépatite chronique. Fibrose (DHUMEAUX D, PAWLITSKY J.M « Hépatite C »)

A : Absence de fibrose portale et périportale

B : Fibrose portale et périportale minime, sans septa, donnant à l'espace porte un espace étoilé.

C : Fibrose portale et périportale modérée réalisant plusieurs septums interportaux

D : Cirrhose micronodulaire ; la fibrose entoure complètement des nodules hépatocytaires

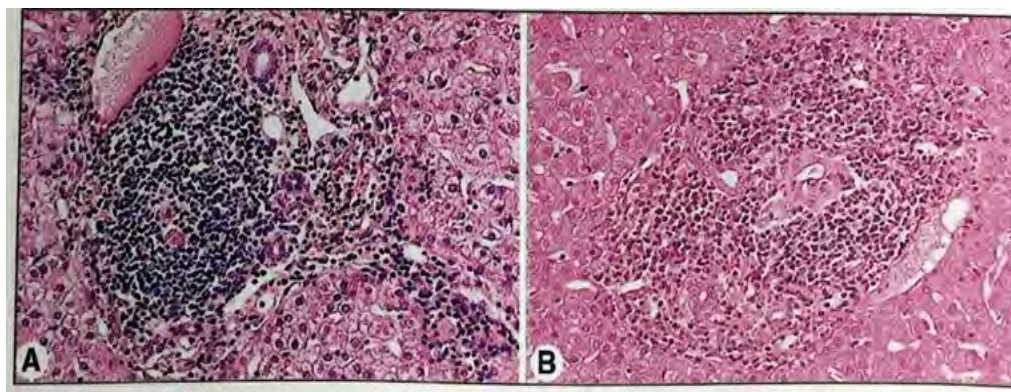


Figure 4 : Hépatite chronique virale C (DHUMEAUX D, PAWLITSKY J.M « Hépatite C »)

A : Nodule lymphoïde intraportal avec un centre clair germinatif; le canal biliaire intralobulaire est normal

B : infiltration inflammatoire destructrice d'un canal biliaire interlobulaire

Les scores utilisés sont le score METAVIR et le score Ishak. Le score METAVIR est plus robuste et plus utilisé dans une évaluation en routine, ces avantages sont qu'il est linéaire et qu'il dissocie l'activité de la fibrose. De plus sa reproductibilité intra et inter-observateur est excellente pour la fibrose et très satisfaisante pour l'activité.

Activité nécrotico-inflammatoire : A			
	Nécrose intralobulaire		
	Absente ou minime	Modérée	Sévère
Nécrose périportale			
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécrotico-inflammatoire			A0
Activité nécrotico-inflammatoire minime			A1
Activité nécrotico-inflammatoire modérée			A2
Activité nécrotico-inflammatoire sévère			A3
Fibrose : F			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale sans septums			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux			F3
Cirrhose			F4

Tableau 1 : Score Métavir

Activité	
A. Nécrose périportale ou périseptale	
Absente	0
Minime (focale, autour de quelques espaces portes)	1
Minime/modérée (focale, autour de la plupart des espaces portes)	2
Modérée (continue, autour de moins de la moitié des espaces portes)	3
Sévère (continue, autour de plus de la moitié des espaces portes)	4
B. Nécrose confluyente	
Absente	0
Focale	1
Nécrose centrolobulaire dans quelques zones	2
Nécrose centrolobulaire dans la plupart des zones	3
Nécrose centrolobulaire et quelques ponts nécrotiques porto-sus-hépatiques	4
Nécrose centrolobulaire et nombreux ponts nécrotiques porto-sus-hépatiques	5
Nécrose panlobulaire ou multilobulaire	6
C. Nécrose focale, apoptose, inflammation focale	
Absente	0
Un foyer ou moins à l'objectif × 10	1
Deux à quatre foyers à l'objectif × 10	2
Cinq à dix foyers à l'objectif × 10	3
Plus de dix foyers à l'objectif × 10	4
D. Inflammation portale	
Absente	0
Minime, quel que soit le nombre d'espaces portes atteints	1
Modérée, quel que soit le nombre d'espaces portes atteints	2
Modérée/marquée, dans tous les espaces portes	3
Marquée, dans tous les espaces portes	4
Fibrose	
Absente	0
Expansion de quelques espaces portes, avec ou sans courts septums fibreux	1
Expansion de la plupart des espaces portes, avec ou sans courts septums fibreux	2
Expansion de la plupart des espaces portes, avec quelques ponts porto-portes	3
Expansion portale avec de nombreux ponts porto-portes et porto-sus-hépatiques	4
Nombreux ponts porto-portes et porto-sus-hépatiques avec quelques nodules	5
Cirrhose probable ou constituée	6

Tableau 2 : Score d'Ishak

La biopsie hépatique est un geste invasif, il y a un taux de complication grave de 0.5% (hématome intra-hépatique, hémorragie intra-péritonéale), des douleurs sont observées dans 30% des cas et on retrouve un taux de mortalité de 0.03%. Ces complications expliquent la mauvaise acceptation de la biopsie par le malade. (15)

De plus l'échantillon est relativement petit il ne représente que 1/50 000 de l'organe analysé. La sensibilité de la biopsie pour la détection de petites variations de la quantité de fibrose est faible. La fiabilité de la biopsie reste insuffisante aux stades précoces de la maladie et au stade de cirrhose.

De plus les puissants traitements antiviraux et le développement des autres tests non invasifs limitent de plus en plus considérablement les indications de la biopsie. Les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé conseillent l'utilisation des tests non invasifs pour le diagnostic de la fibrose. (13)

3.4.2. Les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique

Les limites de la biopsie ont entraîné de nombreuses recherches pour développer des tests non invasifs afin de réduire l'utilisation de la biopsie. (13)

3.4.2.1. Les tests sanguins

Les marqueurs sanguins pour être de bons marqueurs doivent être corrélés au contenu matriciel et peu ou pas influencés par des facteurs extra hépatiques, ils doivent être très sensibles afin de permettre de différencier les différents stades de la fibrose et d'en apprécier la progression ou la régression. Il faut qu'ils puissent être mesurés par des techniques reproductibles disponibles dans tous les laboratoires.

Les tests sanguins sont construits selon des modèles informatiques ils permettent d'identifier la présence ou l'absence d'une cible diagnostique comme F2, F4... (18)

On retrouve deux types de tests sanguins :

- * les tests sanguins dits de première génération qui combinent des marqueurs indirects de la fibrose suivant une formule mathématique simple.
- * les tests sanguins de deuxième génération qui utilisent des marqueurs directs et indirects et une formule mathématique complexe.

Plus la valeur est proche de 0 ou de 1 plus la fiabilité est élevée, la fiabilité est la plus basse pour une valeur de 0,5.

La plupart des tests sanguins ont été comparés grâce aux aires sous la courbe ROC indiquant en abscisse la spécificité du test et en ordonnée sa sensibilité. Une fois les courbes réalisées elles sont comparées au « goldstandard » qu'est la biopsie hépatique grâce au test de METAVIR. Les tests seront considérés comme performants lorsque l'aire sous la courbe s'approchera de 1 et satisfaisants lorsqu'elle sera supérieure à 0,8.

Tests sanguins 1 ^{ère} génération	
APRI	ASAT, plaquettes
Fib4	ASAT, plaquettes, ALAT, âge
Test sanguin 2 ^{ème} génération	
Fibrotest	Age, sexe, GGT, bilirubine, apolipoprotéine A1, haptoglobuline, alpha2-macroglobuline
Forns index	Age, plaquettes, GGT, cholestérol
Fibromètre	Age, sexe, ASAT, urée, taux de prothrombine, plaquettes, acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline
Fibrospect	Acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline, TIMP-1
ELF	Acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline, TIMP-1, PIINP
Hepascore	Age, sexe, GGT, bilirubine, acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline

Tableau 3 : Les tests sanguins utilisés dans l'hépatite C.

Les tests sanguins :

*APRI : la performance est inférieure à celle du Fibrotest et du Fibromètre.

*Fib4 : L'aire sous la courbe ROC doit être de 0,76 pour le diagnostic de fibrose significative.

*Fibrotest : Ce score étudie la sévérité de la fibrose à l'aide de multiples facteurs combinés dans une formule mathématique complexe, c'est un test sanguin de deuxième génération.

L'aire sous la courbe ROC présente de bonnes valeurs (0,85) pour différencier une fibrose minimale d'une fibrose significative. De plus pour une valeur inférieure à 0,20 l'exclusion d'une fibrose significative se fait avec une spécificité de 97%. (19)

Par contre lors de la première étude publiée par Imbert Bismuth et al ; la moitié des patients avaient une aire sous la courbe comprise entre 0,20 et 0,80 ce qui ne permettait pas de les classer avec cette méthode. (19) Ils en avaient alors conclu que ce test ne permettait d'éviter la biopsie que dans 50% des cas.

Depuis, de nombreuses autres études ont permis de confirmer la valeur diagnostique du Fibrotest. La différenciation des fibroses minimales/modérées (<F2) des fibroses sévères (>F3) se fait avec une aire moyenne sous la courbe de 0,80. Mais il a été mis en évidence que certaines pathologies extra-hépatiques comme une hyper hémolyse ou un syndrome de Gilbert ou encore un syndrome inflammatoire peuvent modifier la valeur des marqueurs présents dans le test biologique Fibrotest et entraîner de faux-positifs ou négatifs.

Une étude réalisée en 2004 a permis de mettre en évidence que le Fibrotest était capable de discriminer avec la même précision que le score Métavir tous les stades de la fibrose, pourtant la différenciation entre deux stades contigus de la fibrose reste encore insuffisante. (20)

Pour conclure, le Fibrotest est une bonne alternative à la biopsie pour différencier les hépatites minimales des hépatites sévères, mais pour les stades intermédiaires le Fibrotest semble insuffisant et le recours à la biopsie hépatique est conseillé surtout en présence de facteurs de comorbidité.

*Acide hyaluronique : c'est un glycosaminoglycane de haut poids moléculaire il compose la matrice extracellulaire du foie et est synthétisé par les cellules stellaires. Il est retrouvé en quantité nettement supérieure lors d'une hépatite C chronique. L'aire sous la courbe de l'acide hyaluronique de 0,73 permet de prédire une fibrose significative. Si elle est de 0,77 on diagnostique une fibrose sévère il faut qu'elle soit de 0,97 pour prédire une cirrhose. (21) (22)

*Fibromètre : C'est un test de seconde génération non invasif qui inclut de nombreux marqueurs. L'étude réalisée par Cales et al en 2005 a montré une aire sous la courbe de 0,883 pour distinguer les patients ayant une fibrose ≤ 1 de ceux ayant une fibrose ≥ 2 . Ce score étant très bon le Fibromètre apparaît comme une alternative au Fibrotest. (23)

*Forns index : ce score est surtout performant pour le diagnostic d'une fibrose minimale.

*Hépascore : ce test associe l'âge, le sexe, la bilirubine avec l'acide hyaluronique et l'alpha2 macroglobuline, ses performances sont similaires à celles des autres tests.

3.4.2.2. Fibroscan : évaluation de la fibrose par élastométrie

C'est une technique de mesure de l'élasticité du foie corrélée au stade de fibrose, cette technique est fondée sur l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore. De par son caractère non invasif et quantitatif c'est un outil idéal de quantification de la fibrose. (24)

Le principe du fibroscan est de produire une onde ultrasonore à la surface de la peau au niveau d'une zone intercostale. L'onde se propage alors à travers le foie et on mesure sa vitesse, plus cette dernière est rapide plus le foie est dur et par conséquent fibrosé. La mesure est relativement simple et reproductible, l'examen est très rapide il dure environ 5 min. Après avoir pris une dizaine de mesures on réalise une médiane qui permettra de déterminer la vitesse moyenne de l'onde, cette valeur est exprimée en kilo pascal (kPa).

Depuis 2006, l'HAS préconise l'utilisation du Fibroscan chez les patients non traités pour évaluer la fibrose. (24) (25)

Les résultats du Fibroscan ne peuvent pas être interprétés seuls, il est important de prendre en compte le contexte clinique ainsi que certains facteurs comme l'insuffisance cardiaque, la cholestase et l'hypertransaminémie qui peuvent être responsables de surestimation.

Le fibroscan est particulièrement performant pour le diagnostic de la cirrhose, il a comme avantage de pouvoir être utilisé à de multiples reprises pour le suivi des patients contrairement à la biopsie. De plus sa simplicité, sa rapidité et la bonne acceptation par les patients en font un bon appareil de mesure de la fibrose. (25)

Cet appareil a néanmoins des limites, l'élastométrie est le plus souvent impossible à réaliser chez les personnes obèses et en cas d'ascite. L'examen doit obligatoirement être effectué à jeun afin d'éviter des faux positifs. De plus son applicabilité est moins bonne que celle des marqueurs sanguins (80% vs 95%). Dans 3 à 4% des cas on observe un échec et une impossibilité de mesure.

Chez les patients co-infectés avec le VIH le Fibroscan est une bonne alternative à la biopsie souvent mal acceptée par les patients. On retrouve fréquemment des pathologies extra-hépatiques chez ces patients qui limitent l'utilisation des tests sanguins.

Une étude espagnole incluant 123 patients biopsiés a montré de très bons résultats pour le Fibroscan avec une AUROC moyenne d'environ 0,885 pour des scores $\geq F2$ et $\geq F4$.

Cet outil est également efficace dans le cas des transplantations où la réinfection du greffon est constante et la progression de la fibrose nettement accélérée avec un risque de cirrhose de 40% à 5ans. Le Fibroscan est un moyen d'identifier les malades présentant une fibrose supérieure ou égale à F2 avec une AUROC à 0.89.

4. Manifestations extra-hépatiques

On retrouve très fréquemment des manifestations extrahépatiques, ces dernières sont très polymorphes, on retrouve des cryoglobulinémies mixtes, des manifestations dermatologiques ainsi que des manifestations psychiatriques.

4.1. Cryoglobulinémies mixtes

C'est l'une des manifestations les plus fréquemment associée au VHC, il s'agit de complexes immuns qui précipitent à froid et se résolubilisent avec la chaleur. Ces dernières sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes, chez les individus ayant une consommation d'alcool supérieure à 50g/j, une fibrose importante, une stéatose ainsi que chez les génotypes 2-3.

Tous les acteurs du système immunitaire sont impliqués, le complexe immunitaire est composé d'IgM anti-VHC, de lipoprotéines à faible densité et de virions encapsidés. (7)

Le syndrome de cryoglobulinémie mixte se caractérise par trois principaux symptômes : le purpura, les arthralgies et l'asthénie. Dans certains cas plus rares le système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice) et central ainsi que le rein (glomérulonéphrite membrano-proliférative) peuvent être touchés. La plupart des patients restent asymptomatiques mais certains peuvent présenter une vascularite des petits vaisseaux et la triade clinique de la cryoglobulinémie. Dans le cas des 75% de patients asymptomatiques le diagnostic de cryoglobulinémie se fait suite au bilan biologique.

Le purpura est assez fréquemment retrouvé chez les individus symptomatiques, il survient essentiellement pendant la période hivernale et touche principalement les membres inférieurs. La manifestation clinique dure environ une dizaine de jours, il faudra conseiller aux patients atteints d'hépatite C suivis dans l'officine d'éviter les efforts prolongés, l'orthostatisme et une exposition au froid. (7)

Concernant les manifestations rhumatismales, les arthralgies concernent principalement les grosses articulations comme les mains et genoux, les douleurs sont toujours symétriques et bilatérales, les articulations ne sont pas déformées.

Afin de différencier ces douleurs provoquées par l'infection du VHC et celles provoquées par une polyarthrite rhumatoïde on dose au niveau sanguin la présence d'anticorps anti-peptide citrulliné, la présence de ce dernier permettra d'orienter le diagnostic vers une polyarthrite rhumatoïde. (50)

Chez certains patients cryoglobulinémiques on observe des manifestations neurologiques qui se caractérisent le plus souvent par une polyneuropathie sensitive au niveau des membres inférieurs.

4.2. Néphropathies glomérulaires

Au cours de l'infection par le VHC les néphropathies les plus fréquemment retrouvées sont les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques. Ce sont des néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives d'évolution chronique, entrecoupées d'épisodes aigus. (50)

Dans 90% des cas les patients sont atteints de cryoglobulinémie de type 2. La précipitation de la cryoglobuline au niveau du rein entraîne une infiltration lymphocytaire. Le traitement consiste à utiliser des corticoïdes et les plasmapharèses. Dans certains cas l'utilisation d'un immunosuppresseur comme le cyclophosphamide est conseillée.

4.3. L'asthénie chronique

La fatigue chronique concerne un grand nombre de patients atteints d'hépatite C chronique, environ 40-70% des patients sont concernés et près de 20% se plaignent de fatigue sévère retentissant sur les activités sociales et professionnelles. Les facteurs favorisants sont : l'âge (>50ans), le sexe féminin, une dépression ou encore une cirrhose, un purpura, la présence d'arthralgie ou de myalgie. Le traitement antiviral permet la plupart du temps d'améliorer la sensation de fatigue chez les malades. (7)

4.4. Diabète non insulino-dépendant

On a observé chez les patients infectés par l'hépatite C une prévalence plus importante de diabète non insulino-dépendant.

Dans cette augmentation le TNF-alpha et la protéine core du VHC pourraient jouer un rôle important. De plus, l'insulino-résistance et le diabète de type 2 sont des facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique, ils augmentent également le risque d'apparition de carcinome hépatocellulaire. (10)

4.5. Manifestations psychiatriques

L'hépatite C est fréquemment associée à des manifestations psychiatriques comme la dépression, l'anxiété, les troubles bipolaires et la schizophrénie. De plus, on observe plus fréquemment une consommation excessive d'alcool chez les patients atteints d'hépatite C chronique. (7)

4.6. Maladie cardio et cérébro-vasculaire

Le risque de maladie cardio-vasculaire est accru chez les patients atteints d'hépatite C notamment chez les patients diabétiques ou hypertendus par conséquent un suivi cardiologique sera à conseiller. Le nombre d'accident vasculaire cérébral est plus fréquent chez les patients non traités. (10)

5. Co-infection VIH

L'enquête VESPA (ANRS-VESPA2) menée en 2011 a montré qu'environ 16,4% des personnes séropositives sont co-infectées par le virus de l'hépatite C, les deux tiers des personnes co-infectées présentent une infection chronique par le VHC. Les populations concernées par cette co-infection sont principalement les usagers de drogues dans environ 60% des cas et les homosexuels masculins dans 13 à 23% des cas.

Sur 2511 personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et étant co-infectées par le VHC, 19% ont éradiqué spontanément le VHC, 26% ont vu leur infection disparaître suite à un traitement antiviral anti VHC, 20% étaient en échec de traitement et 5% en cours de traitement. Plus d'un quart des PVVIH co-infectées n'ont jamais été traitées pour l'hépatite C, pourtant l'importance du traitement est primordiale car le VHC augmente le risque d'infection virale, bactérienne et fongique. (50)

En France environ 95% des PVVIH sont traitées pour le VIH et ont dans 85% des cas une charge virale indétectable pour le VIH.

La co-infection VHC-VIH est un facteur majeur de morbidité et de mortalité, on observe dans le cas des co-infections une nette augmentation de la charge virale du VHC par rapport aux personnes mono-infectées. De plus l'évolution de la fibrose est souvent nettement accélérée, le risque de cirrhose est jusqu'à 5 fois plus important.

Traitement antirétroviral :

Les différentes classes d'antirétroviraux :

- *inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- *inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- *inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)
- *inhibiteurs de l'intégrase
- *inhibiteurs de la fusion

Les IP et les INNTI sont métabolisés par le foie via les cytochromes P450, il faut être prudent en cas de cirrhose car leurs propriétés sont modifiées.

Lors du choix des antirétroviraux le risque hépatotoxique n'est pas ou peu pris en compte, le plus important restant l'efficacité du traitement. On retrouve néanmoins une hépatotoxicité chez 5 à 20% des patients co-infectés traités par antirétroviraux, malgré ce risque on ne retrouve que très rarement une adaptation posologique des antirétroviraux chez ces patients.

6. Dépistage des infections à VHC :

6.1. Intérêts et enjeux du dépistage

Une enquête réalisée par l'institut de veille sanitaire en 2004 avait permis de mettre en évidence qu'environ 43% des personnes infectées par le VHC dans la population générale ne connaissaient pas leur statut sérologique. Cette méconnaissance de leur infection entraîne chez ces malades une prise en charge souvent trop tardive à un stade avancé de la maladie.

Renforcer le dépistage permettrait de diagnostiquer à un stade plus précoce les malades et permettrait en parallèle l'instauration du traitement antiviral à un stade moins avancé de la maladie.

Cela permettrait également de limiter les risques de transmission du virus notamment chez les usagers de drogues et chez les homosexuels masculins ayant des pratiques à risque. En plus de ce bénéfice collectif, le dépistage précoce permet également au niveau individuel de limiter les complications de la maladie en stoppant l'évolution de la fibrose et en limitant ainsi les risques de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Il permettrait ainsi de faire des économies car le coût des soins d'une personne cirrhotique ou atteinte d'hépatocarcinome est souvent très élevé.

6.2. Tests de dépistage systématique de l'hépatite C

Le dépistage systématique de l'hépatite C ne concerne que certaines personnes ayant un ou plusieurs facteurs de risques.

Il devra être proposé systématiquement aux :

- * Enfants nés de mère infectées par le VHC.
- * Patients hémodialysés.
- * Personne ayant utilisé une fois ou plusieurs fois dans sa vie des drogues par voie intraveineuse ou per nasale.
- * Partenaires sexuels de malades séropositifs pour le VHC
- * Entourage proche d'une personne VHC positive
- * Personnes séropositives pour le VIH

- * Personnes originaires de pays à forte prévalence pour le VHC : Afrique, Asie du sud-est, Moyen-Orient, Amérique du sud
- * Personnes ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence pour le VHC
- * Patients chez lesquels sont trouvées des valeurs anormalement élevées d'ALAT.
- * Personnes souhaitant donner leur sang
- * Personnes ayant subi acupuncture, piercing sans utilisation de matériel à usage unique
- * Personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral
- * Personnes ayant été exposées à des actes de soins invasifs avant 1997
- * Personnes ayant reçu du sang, des produits sanguins, une greffe de tissus ou d'organe avant 1992.

Les acteurs du dépistage :

Ils jouent un rôle important, ce sont eux qui orientent les patients « à risque » vers un dépistage systématique. On retrouve les médecins généralistes, ainsi que toute personne travaillant dans les centres de dépistage anonyme et gratuit.

Les médecins généralistes sont à la première place pour repérer des personnes potentiellement à risque : consommateurs de drogues, personnes nées dans un pays à forte prévalence de VHC, hémodialysés, séropositifs VIH ...

Malgré l'importance du dépistage seulement 38% des 2083 médecins généralistes questionnés en 2009 proposaient un dépistage systématique à leur patient originaire de pays à risque. Une autre étude réalisée la même année portant sur une trentaine de médecin généraliste a démontré que seulement 34% des patients à risque de leur patientèle s'étaient vu proposer un test de dépistage. Pourtant 97% des tests de dépistage prescrits par les médecins sont réalisés.

Il est par conséquent très important de continuer à sensibiliser les médecins généralistes sur l'importance du dépistage des patients présentant des facteurs de risques justifiant un dépistage systématique.

6.3. Recommandations :

Continuer le dépistage systématique des personnes présentant des facteurs de risques de contamination.

Il est important d'élargir le dépistage aux hommes de 18 à 60 ans car ce sont souvent eux qui ne connaissent pas leur statut sérologique.

Le dépistage devra être proposé à toute femme enceinte dès la première consultation prénatale. Toujours associer lors de la recherche du VHC les tests de dépistage du VIH et du VHB.

Le dépistage pourra se faire grâce aux TROD (=Test Rapide d'Orientation Diagnostique) afin de favoriser l'acceptation du dépistage par certains patients. (44)

Sensibiliser les patients dont le test de dépistage s'est révélé négatif aux conduites à risque à éviter.

7. Tests virologiques : diagnostic et suivi des patients infectés par le virus de l'hépatite C

7.1. Les marqueurs du VHC :

On retrouve 4 marqueurs virologiques dans le sérum ou le plasma :

- l'ARN du VHC : la présence d'ARN témoigne d'une réplication active du virus dans le foie et la charge virale reflète l'importance de cette réplication.
- l'antigène de la capside du VHC : marqueur indirect de l'importance de la réplication du virus dans le foie. Il est détectable un à deux jours après l'ARN viral.
- les anticorps anti-VHC n'apparaissent que 2 à 8 semaines après la phase aiguë de l'infection, ils persistent toute la vie en cas d'infection chronique.
- le génotype du virus.

Les tests peuvent être indirects, ils mettent en évidence des anticorps spécifiques dirigés contre le virus de l'hépatite C soit directs dans ce cas ils mettent en évidence des constituant de la particule virale. (27)

7.2. Détection des anticorps :

La détection des anticorps anti-VHC peut se faire par deux méthodes différentes, l'utilisation de tests ELISA et l'utilisation de TROD (= test rapide d'orientation diagnostique).

7.2.1. Test ELISA

C'est un test immunoenzymatique ELISA (=enzyme-linked immunosorbent assay) de troisième génération la spécificité est excellente de l'ordre de 99% et la sensibilité est en moyenne de 98% chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C. Les tests de première et de deuxième génération ne sont plus commercialisés en France, la sensibilité des tests de troisième génération est satisfaisante chez les hémodialysés et les personnes co-infectées par le VIH en dehors d'immunodépression. Dans le cas d'une immunodépression sévère le test peut apparaître faussement négatif, de même au tout début de l'infection par le VHC. (28)

Méthode : la première étape consiste à incuber dans des puits une solution d'antigènes spécifiques des anticorps recherchés. Les antigènes vont se fixer au fond du puit, un lavage va permettre d'éliminer les antigènes en excès qui ne se sont pas fixés. La deuxième étape consiste à incuber la solution d'anticorps à doser, ces derniers vont venir se fixer sur les antigènes, un lavage permettra d'éliminer les anticorps en excès. Enfin on incubera une solution d'anticorps de détection leur rôle est de se fixer aux anticorps à doser, ces anticorps sont couplés à une

enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration.

Ces tests ne concernent que les IgG, il n'y a pas encore de test à IgM disponible.

Ils permettent la détection des IgG dirigés contre des protéines structurales : protéines de la capside et non structurales : protéines NS3, NS4 ou encore NS5 du VHC.

Ces méthodes sont rapides, faciles à utiliser et automatisables ce qui permet de traiter un grand nombre d'échantillons. De plus cette méthode est peu coûteuse. (28)

En cas de sérologie négative et en l'absence d'exposition récente au virus du VHC on conclura que la personne n'est pas infectée. En cas de forte suspicion d'infection récente la HAS préconise un deuxième test de détection d'anticorps anti-VHC 3 mois après le précédent.

En cas de résultat positif, un deuxième contrôle de sérologie sera demandé sur un deuxième prélèvement grâce à un test EIA (=Enzym Immuno Assay) mais en changeant de réactif.

Si le deuxième prélèvement se révèle positif le patient est considéré comme ayant été ou étant infecté par le VHC, dans ce cas la recherche de l'ARN du VHC devra être réalisée sur le deuxième prélèvement.

Le test de Combo est un test permettant la détection simultanée de l'antigène de la capside du VHC et des anticorps anti-VHC. Cette détection simultanée permet de réduire la fenêtre sérologique d'une trentaine de jours.

Ce test est peu utilisé car il ne présente aucun intérêt clinique, il semblerait néanmoins utile chez les personnes immunodéprimées chez qui du fait de l'immunodépression les anticorps anti-VHC peuvent être absents. (44)

7.2.2. Les TROD : tests rapides d'orientation diagnostique

Les tests rapides d'orientation diagnostique peuvent utiliser comme échantillons servant au diagnostic un grand nombre de matrices biologiques : le sérum, le plasma, le sang total veineux mais ils peuvent également utiliser la salive, le liquide cravulaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et de la lèvre), ainsi que le sang total capillaire (prélèvement au bout du doigt). L'utilisation de ces matrices : salive, sang total capillaire est une véritable révolution pour le diagnostic du VHC, c'est une méthode alternative au prélèvement sanguin qui permet sans laboratoire d'analyse d'obtenir un diagnostic délocalisé auprès du patient. (44)

Les TROD ont un principe simple, le test consiste en la capture d'antigènes ou d'anticorps sur une surface solide. Une fois les anticorps piégés on rajoute des peptides synthétiques ou dans le cas des antigènes on rajoutera des immunoglobulines spécifiques. L'interaction entre les analytes et leurs immunoglobulines ou peptides entraînera généralement un trait de couleur permettant une détection à l'œil nu.

La technique la plus utilisée des TROD est l'immunochromatographie sur bandelettes permettant la mise en évidence d'anticorps ou d'antigènes spécifiques sur bandelettes.

Du fait d'une utilisation relativement facile ces tests pourraient être utilisés dans tous les cabinets médicaux, les centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit... ce qui permettrait un diagnostic délocalisé auprès du patient. (83)

En février 2011 la FDA (Food and drug administration) a autorisé l'utilisation du test rapide OraQuick® HCV pour la détection qualitative des anticorps anti-VHC à partir du sang capillaire.

Tout comme les tests ELISA conventionnels les TRODS sont soumis à la procédure des marquages CE lors de leur mise sur le marché. Leurs performances diagnostiques, sensibilités et spécificités doivent respecter les spécifications communes. La sensibilité pour les anticorps anti-VHC doit être de 100% et la spécificité pour les tests rapides doit être supérieure à 99%.

Les tests ayant été commercialisés en France en janvier 2011 après obtention du marquage CE sont Oraquick® HCV, et Toyo®HCV. (88)

L'Oraquick® a pour principe l'immunochromatographie à flux latéral, les antigènes utilisés sont ceux de la capsid, ainsi que NS3 et NS4 du génome. Ce test utilise comme matrice le sérum, le plasma, le sang capillaire ainsi que le liquide craviculaire la lecture des résultats se fait entre 20-40min environ. (85)

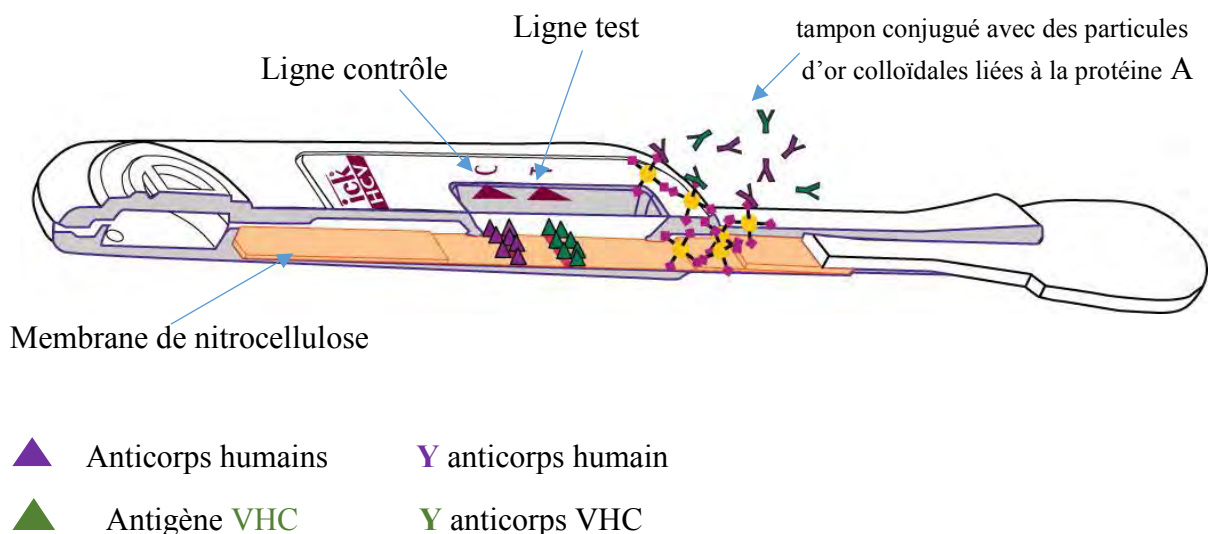


Figure 5: Fonctionnement de l'Oraquick® (Docteur Pascal Merlin, hôpital saint Dizier)

L'échantillon déposé sur le support va migrer par un procédé de migration latéral, les anticorps humains et anti-VHC vont s'attacher aux particules d'or colloïdales puis continuer à migrer. Les anticorps anti-VHC seront stoppés au niveau de la ligne T après fixation sur les antigènes VHC. La ligne C est composée d'anti anticorps humains c'est la ligne de contrôle.

L'apparition de deux bandes rouges au niveau de la zone C et T signifie que le test est positif. Une seule bande rouge au niveau de la zone C signifie qu'aucun anticorps anti-VHC n'a été détecté le test est négatif. (86)

Le test Toyo® fonctionne sur le même principe que l'Oraquick®, de même les antigènes de la capside et du génome : NS3, NS4, NS5 sont utilisés. La lecture est plus rapide environ une quinzaine de minute. A la différence du test Oraquick® le liquide cravculaire ne peut être utilisé ici.

Un test effectué sur 2206 échantillons de sujets testés grâce à l'Oraquick® a permis de mettre en évidence une sensibilité de 99.9% pour le plasma et le sérum, de 99.7% pour le sang total et capillaire et de 98.1% pour la salive. La spécificité était de 99.9% pour les matrices à l'exception de la salive et du sang capillaire où la spécificité descend à 99.6%.

Plusieurs études ont montré qu'en cas de séroconversion l'Oraquick® permet de détecter les anticorps environ 3 jours avant le dosage immunoenzymatique. (87)

Ces tests rapides permettent de :

- Promouvoir l'accès au traitement
- Réduire les risques de complications
- Favoriser l'accès aux structures de soins de certaines populations
- Prévenir de futures transmissions
- Amplifier le dépistage parmi les populations à risque

Critères ASSURED :

A= Prix Abordable

S= Sensible

S=Spécifique

U=Utilisation facile

R=Robuste et rapide

E= Sans Equipement spécifique

D= Disponible pour tous

	Avantages	Inconvénients
Test ELISA	-Très grande sensibilité et excellente spécificité -Réalisable à basse T° 37° -Automatisable - bonne traçabilité (enregistrement automatique des résultats)	-nécessité de chaîne de froid -nécessite l'achat de matériel : centrifugeuse, automate, spectrophotomètre
TROD	-Mobilité du test -Utilisation de matrices autres que le sang ou le plasma : indolore, non invasif -Facilité d'utilisation -Stockage à t° ambiante -Spécificité et Sensibilité satisfaisantes	-Prix élevé -Problème d'élimination des déchets infectieux -Absence de traçabilité -Lecture subjective

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC (Pascal Merlin)

En conclusion les TROD représentent un outil intéressant pour renforcer le dépistage, le diagnostic et l'accès aux traitements.

7.3. Détection et quantification de l'antigène de capside du VHC

L'antigène de capside (Ag-HC) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHC. C'est un marqueur indirect de la réplication virale fortement corrélé à la charge virale. Au cours de l'infection ce marqueur est habituellement détectable 1 à 2 jours après l'ARN du VHC ensuite les cinétiques des deux marqueurs sont similaires. (27) (28)

Ce marqueur pourrait être une très bonne alternative à la détection et quantification de l'ARN viral, car la seule présence ou absence de réplication permettrait le diagnostic et le suivi des traitements oraux.

De plus le coût est d'environ 1/3 inférieur à celui de la détection d'une charge virale. (89)(90)

7.4. Détection et quantification de l'ARN viral

La présence d'ARN du VHC dans le sang témoigne d'une réplication virale dans le foie, plus la charge virale est élevée plus la réplication hépatique est importante.

Le pic de réplication apparaît quelques jours à quelques semaines après la contamination. Ce dernier va disparaître spontanément en cas de guérison, par contre dans le cas où l'infection évolue vers la chronicité la charge virale va diminuer puis se stabiliser, elle restera le plus souvent relativement stable au cours de l'infection chronique.

En pratique clinique il est indispensable de pouvoir détecter et quantifier l'ARN du VHC. Cette détection et quantification permet de poser le diagnostic, d'identifier les patients ayant une indication de traitement et d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux. Une augmentation de l'ARN du VHC sous traitement permet de mettre en évidence l'émergence de variants viraux résistants aux cours des traitements et en l'absence d'interféron. Le suivi thérapeutique repose sur la quantification de l'ARN viral, ce dernier est le reflet de l'efficacité du traitement.

La charge virale se mesure en début de traitement on parle alors de charge virale initiale ou pré-thérapeutique, puis à la 12-24^{ème} semaine de traitement (génotype 2 et 3) et à la 48^{ème} semaine (génotype 1-4-5 ou 6). Afin de contrôler la réponse virologique une autre mesure sera réalisée à la 24^{ème} semaine après l'arrêt du traitement.

Les techniques classiques de détection et de quantification de l'ARN viral le plus souvent utilisées sont les techniques de PCR (=polymérase chain reaction).

Il existe deux types de PCR, les quantitatives qui sont données en log, copies ou UI, les PCR qualitatives permettent uniquement d'affirmer ou d'infirmer la présence du virus.

Les techniques les plus utilisées actuellement sont les PCR en temps réel, ces PCR sont très sensibles et ont un seuil de détection très faible de l'ordre de 10 à 15 UI.

On retrouve parmi les techniques commercialisées pour la détection et la quantification de l'ARN du VHC : Cobas Ampliprep-Cobas Taqman (CAP-CTM, Roche Diagnostics) et Abbot real time HCV Assay (Abbot Diagnostic). Ces deux techniques sont semi-automatisées. La technique CAP-CTM est la plus largement utilisée dans les laboratoires d'analyses médicales, pourtant elle sous estimerait de 15 à 30% la charge virale pour le génotype 2 et 4. (96)

Les autres trousses commerciales de PCR en temps réel disponibles sont COBAS TaqMan HCV, Artus HCV QS-RCG assay et VERSANT HCV RNA assay, globalement pour l'ensemble des tests les performances analytiques sont très satisfaisantes. (91)

7.5. Interprétation des résultats

Lors d'une suspicion d'hépatite C deux marqueurs vont être recherchés, les anticorps anti-VHC ainsi que l'ARN viral.

Si aucun des deux marqueurs n'est présent le patient est considéré comme sain, en cas de forte suspicion un autre bilan sanguin sera demandé pour confirmer ce résultat.

Dans le cas où les anticorps anti VHC sont présents mais que l'ARN du VHC est indétectable on suspecte une infection ancienne avec guérison, il sera conseillé de refaire la recherche d'ARN viral ultérieurement car il arrive que ce dernier devienne indétectable de façon transitoire au cours de l'infection aiguë.

La présence d'ARN viral en l'absence d'anticorps anti VHC permet de mettre en évidence une infection récente. Le patient est atteint d'hépatite C la séroconversion se fera dans les jours ou semaines qui suivent permettant ainsi de confirmer le diagnostic.

Enfin la présence simultanée des deux marqueurs permet de confirmer le diagnostic d'hépatite C mais il sera alors difficile de différencier une hépatite C aiguë d'une hépatite C chronique évoluant depuis plusieurs années.

Dans de très rares cas d'hépatite chronique les anticorps anti VHC seront indétectables c'est le cas chez les patients immunodéprimés ou séropositifs.

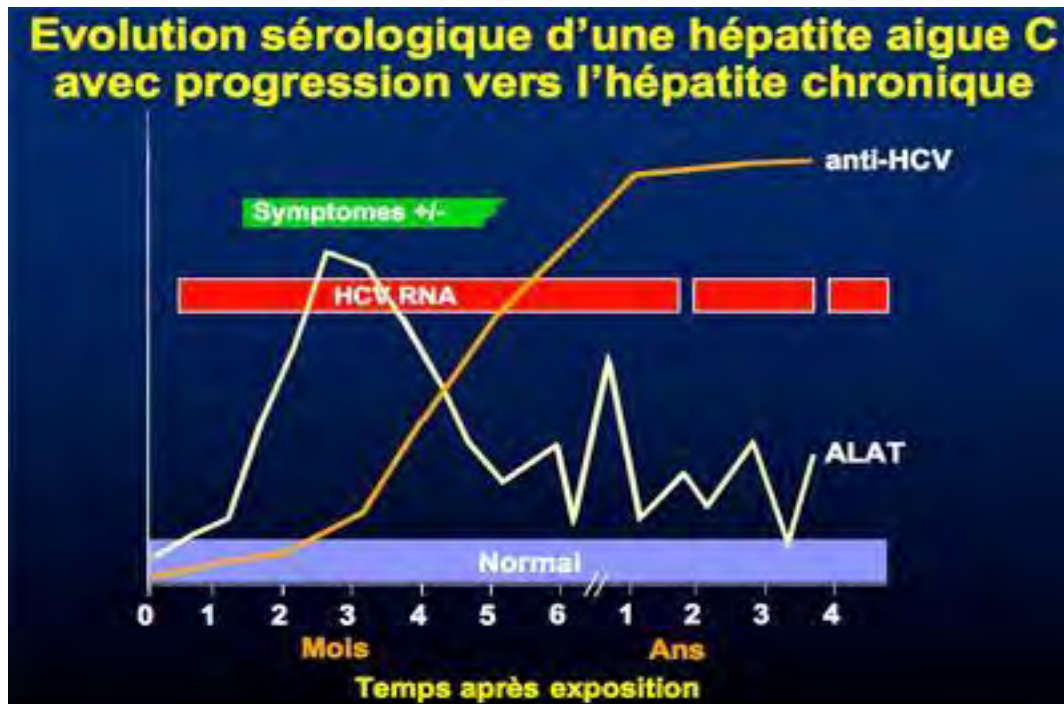


Figure 6 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection par le VHC (Pr. Didier Samuel).

7.6. Détermination du génotype

Le génotype du VHC peut être déterminé par deux types de techniques différentes, il existe les techniques basées sur le séquençage direct d'une partie du génome et les techniques qui utilisent l'hybridation de sondes spécifiques sur bandelettes, sur puces, sur billes ou par PCR. (29)

La technique de référence consiste en un séquençage direct d'une région du génome après amplification par PCR, on compare ensuite le résultat obtenu avec une base de données de séquences de génotypes afin de définir la séquence la plus similaire. Les zones choisies pour déterminer le génotype doivent être suffisamment conservées mais également suffisamment variables pour pouvoir distinguer les différents sous types et génotypes. (29)

Les nouvelles recommandations déconseillent l'utilisation exclusive de la zone 5'NC car on retrouve des erreurs de sous typage dans 20% des cas, les régions NS5B et NS3 peuvent être utilisées pour le génotypage.

La méthode de Sanger est la plus utilisée pour le séquençage. Le séquençage repose sur le principe d'une PCR suivie d'une électrophorèse capillaire afin de séparer au nucléotide près les différents fragments obtenus. (29)

Une nouvelle méthode VERSANT HCV Genotype 2.0 permet un typage rapide et facile du VHC grâce à une technique d'hybridation inverse de sondes nucléotidiques sur bandelettes.(29) Elle permet d'analyser la région 5'NC simultanément à la région de la capside après amplification de ces deux zones par PCR et incubation en présence de bandelettes. Le typage viral se fera ensuite en fonction du profil des bandes qui se sont hybridées, les erreurs de génotypages sont extrêmement rares. Par contre cette méthode reste insuffisamment fiable pour déterminer les sous types qui restent indéterminés dans environ 50% des cas.

De nouvelles technologies innovantes Luminex, xMAP utilisent des sondes fixées sur des microparticules.

En conclusion, malgré l'existence de nombreuses techniques la méthode de référence reste le séquençage direct. Cette méthode s'est révélée être la plus fiable en particulier dans le cas de doute sur la classification ou pour les types viraux peu fréquents.

Le typage est indispensable à la prise en charge des patients infectés par le VHC car il conditionne le choix du traitement.

II Le virus de l'hépatite C :

1. Définitions :

Définition de l'hépatite C

En 1970 après l'introduction en routine des tests diagnostiques pour les hépatites A et B, il a été mis en évidence qu'un certain nombre de patients ne présentaient malgré les signes cliniques aucun marqueur d'infection par ces deux virus. (1)

A la suite de cette découverte en 1975, Feinstone a avancé l'hypothèse d'une hépatite « non A, non B ».

En 1989, grâce à une collaboration entre Houghton et D.Bradley, un clone a été identifié par technique de clonage moléculaire. Ce dernier ayant les caractéristiques d'un nouveau génome viral correspondant au virus de l'hépatite C. (1)

Le virus de l'hépatite C est retrouvé dans le sang d'une personne infectée, il peut demeurer environ 5 à 7 semaines à l'air libre. C'est une maladie à déclaration obligatoire. Il existe 6 génotypes d'hépatites C ainsi qu'un grand nombre de sous type.

En mars 1990, le dépistage systématique des anticorps anti VHC sur les dons du sang est rendu obligatoire. Cette mesure va diminuer considérablement le risque d'hépatite post-transfusionnelle qui était estimé à environ 10%.

*Classification :

Le virus de l'hépatite C est classé dans la famille des flaviviridae. Cette famille est constituée de 3 genres :

- * Flavivirus : virus de la fièvre jaune, de l'encéphalite à tique et japonaise, du virus de la dengue...
- * Pestivirus : fièvre porcine, diarrhée virale bovine...
- * Hepacivirus : VHC

2. Structure :

Le VHC est un virus composé d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive de 9.6kb qui code pour une polyprotéine de 3010 acides aminés. Le génome est contenu dans une capside icosédrique qui est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire. Des glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 sont ancrées au niveau de l'enveloppe virale. Ce petit virus enveloppé a un diamètre de 55-65nm, sa densité est variable ; on explique cette variabilité par l'association du virus avec des lipoprotéines de densité différente.

La circulation du VHC pourrait se faire sous forme de nucléocapsides non enveloppées, leurs rôles restent encore inconnus.

Le nombre de particules du VHC est faible ce qui rend leur visualisation directe difficile par microscopie électronique. (30)

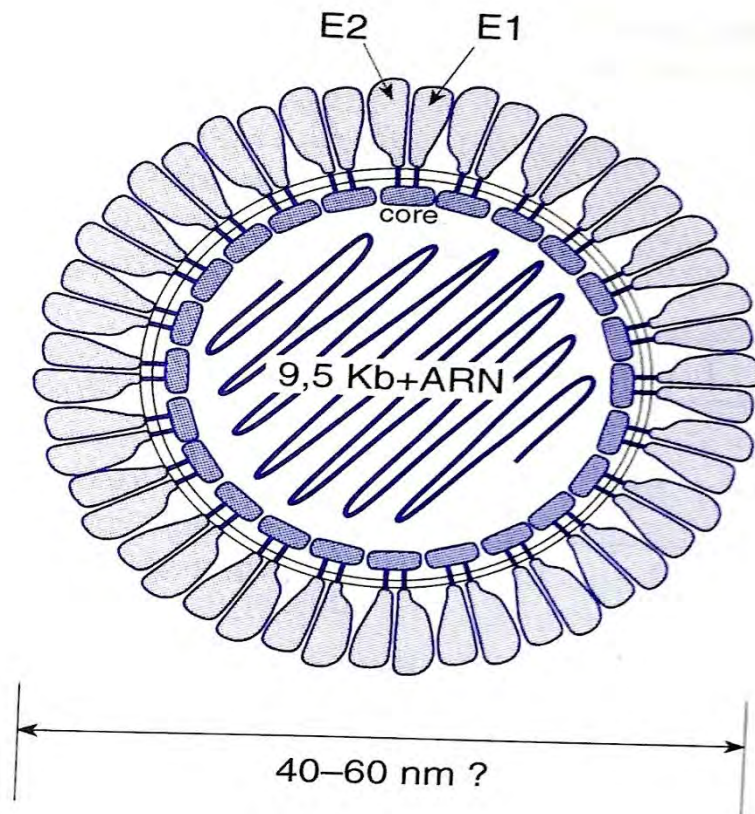


Figure 7 : Représentation schématique de la particule du VHC (BENHAMOU J.P).

3. Sensibilité

Le VHC étant un virus enveloppé il est sensible aux solvants organiques et aux différents détergents. Le virus est également sensible à la chaleur pourtant un traitement du sang à 60° pendant dix heures ne permet pas d'éliminer toutes les particules virales. (30)

4. Le Génome

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive, le cadre de lecture ouvert est unique et composé d'environ 9100 nucléotides. Il code pour une polyprotéine précurseur unique d'environ 3010 acides aminés qui sera ensuite scindée par les protéases virales en une dizaine de protéines virales structurales de capsid (protéine C), d'enveloppe (E1, E2) ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes la p7 et en protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS5A et NS5B).

Le génome est scindé en 3 régions distinctes : la région 5' non codante, la région structurale, la région non structurale et une courte région 3' non codante impliquée dans l'initiation de la réplication virale. (31)

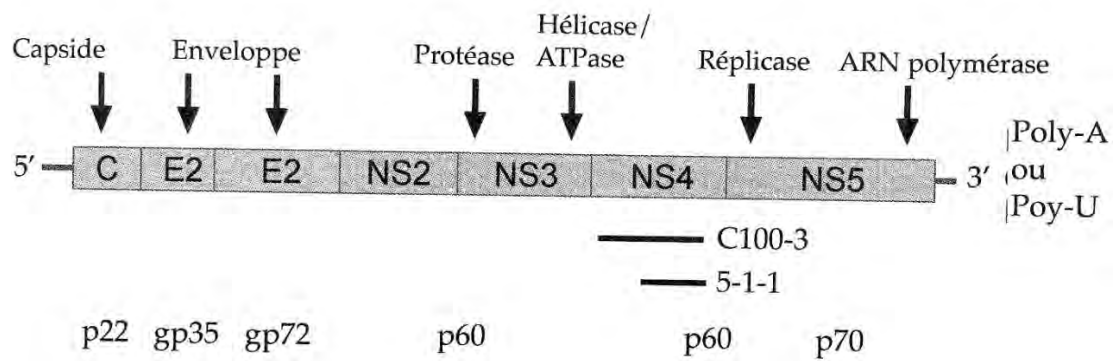


Figure 8 : Représentation schématique de la structure du génome du virus de l'hépatite C et les protéines correspondantes. (LE FAOU A, GUT J.P)

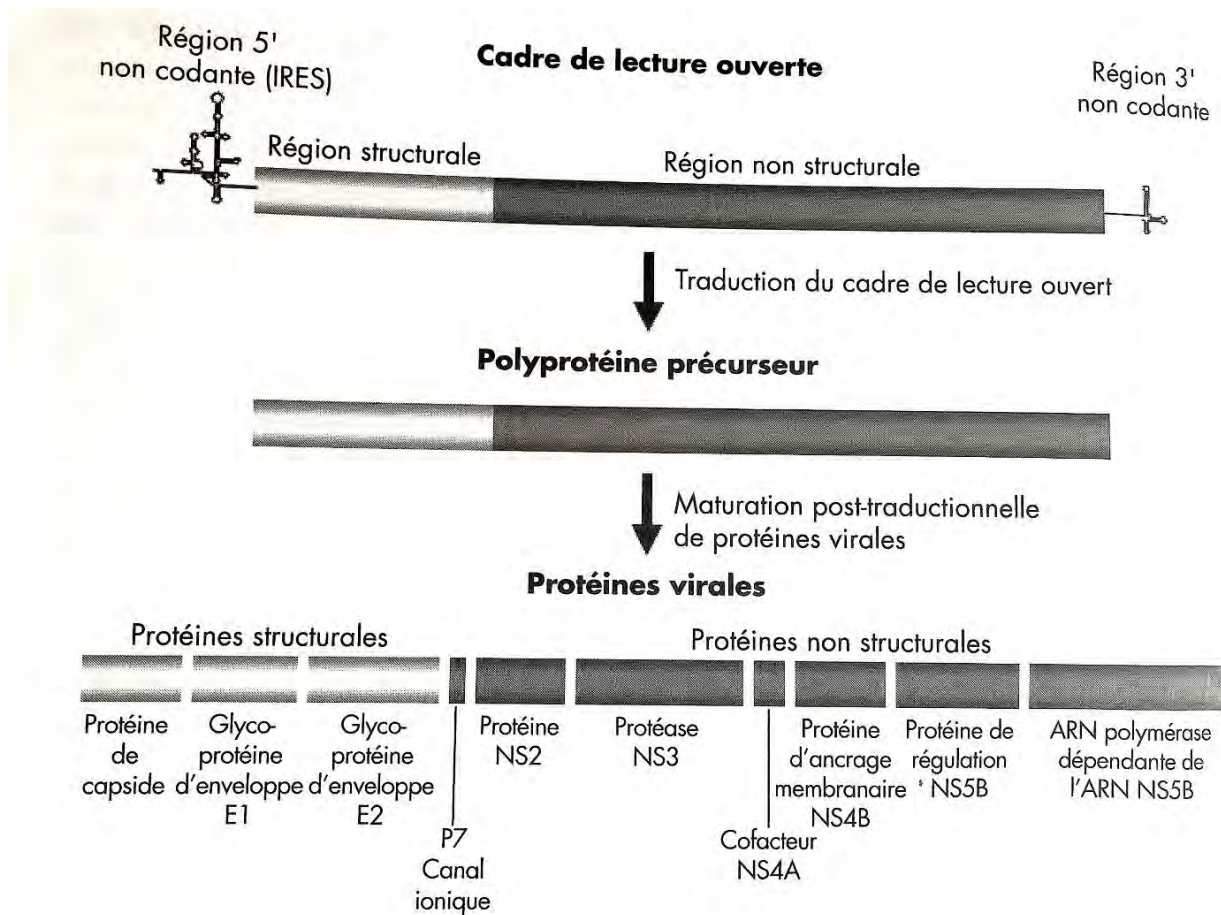


Figure 9: Représentation schématique de la structure de l'ARN génomique du VHC, de la traduction du cadre de lecture ouvert et de la maturation des protéines virales, dont la fonction dans le cycle cellulaire est indiquée. (Pawlotsky J.M)

4.1. Site interne d'entrée du ribosome : la région 5'

L'extrémité 5' non codante a une séquence de 342 nucléotides dépourvu de coiffe méthylée, elle reste très conservée au sein des différents génotypes. Elle a un rôle dans la régulation des fonctions virales et est impliquée dans le processus d'initiation de la traduction. Cette région a la capacité de lier les ribosomes en région 5' terminale (31). Le site d'entrée du ribosome est une structure complexe composée de 8 boucles en épingle à cheveux qui lie les facteurs de l'hôte. (30). Ce site interne d'entrée du ribosome appelé IRES forme un complexe avec la petite sous unité ribosomale 40S et les facteurs de traductions essentiels à la production des protéines virales. L'IRES recouvre la région NC 5' ainsi qu'une petite partie de la région codant la protéine C (région structurale), ce dernier est indispensable à la transcription coiffe dépendante de l'ARN viral. (30)

Un micro ARN (miR-122) exprimé dans les hépatocytes permettrait de faciliter en culture cellulaire la réplication de l'ARN du VHC en interagissant avec la région 5'NTR. (32)

4.2. Région codant les protéines virales

La région 5' non codante est suivie par le cadre de lecture ouvert, ce dernier débute par le codon AUG initiateur de la traduction.

Cette région code les protéines structurales, elle comporte 3 gènes distincts, ce grand cadre de lecture ouvert (ORF) se situe à la suite de la région 5'NC. (30) Sa traduction conduit à la synthèse d'une polyprotéine qui sera ensuite clivée sous l'action des protéases cellulaires et virales. Ce clivage va donner naissance aux protéines virales structurales (E1, E2, Protéine C) et non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B), p7 et la protéine F. La plupart de ces protéines ont un rôle dans la persistance virale et la pathogénèse ainsi que dans la réplication et l'assemblage du virus, elles sont dites multifonctionnelles.

Le gène C code pour la protéine de capsid ou protéine core.

Les gènes d'enveloppe E1 et E2 codent pour les glycoprotéines transmembranaires de l'enveloppe virale.

4.3. Région 3' non codante

Cette région est située à la suite du codon stop du cadre de lecture ouvert.

Elle comporte trois régions successives. Une première région variable non traduite d'environ 30 nucléotides. La deuxième région est un enchaînement de U/C de longueur variable, enfin la dernière région 3' terminale est très conservée elle comporte 98 nucléotides repliés en trois tiges boucles successives. (6)

Cette région est impliquée dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif au cours de la réplication, elle fixe également une protéine impliquée dans l'initiation de la traduction. (6) (7)

5. Les protéines virales :

5.1. Structurales

5.1.1. Protéine de capside

La protéine de capside ou protéine C ou protéine core est une phosphoprotéine basique de 21kDa mais il existe un précurseur de 23kDa. Elle prend naissance à partir de la polyprotéine virale grâce au clivage des protéases cellulaires au niveau de l'acide aminé 191. Sa fonction principale est de former la nucléocapside virale après assemblage du virion. (33)

Elle est retrouvée dans un grand nombre de systèmes bactériens et eucaryotes, c'est une petite protéine basique composée de 191 acides aminés sous sa forme immature et 179 sous sa forme mature. (34)

La forme immature interagit avec la forme mature au niveau du cytoplasme et ainsi régule sa localisation au niveau cellulaire.

Elle est composée de régions hydrophobes, notamment la région allant de l'acide aminé 174 à 191. (30) Cette dernière est associée à des gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme cellulaire, ce qui induit une accumulation lipidique intracellulaire. (35) Cette accumulation a un rôle probable dans l'induction de la stéatose hépatocytaire, il est également probable qu'elle ait un rôle de signal dans la localisation nucléaire. La protéine C mature ou immature est phosphorylée par la protéine kinase A ou la protéine kinase C au niveau des sérines. Les sérines 99 et 116 représentent les sites de phosphorylation majeurs de la protéine de capside, ces sites jouent un rôle dans la localisation du noyau. (36)

Cette protéine appelée aussi protéine core a la faculté d'activer l'apoptose en se fixant au récepteur de la lymphotoxine. (37)

Une stéatose hépatique a également été observée chez le chimpanzé suite à la liaison de cette protéine avec l'apolipoprotéine A2.

De plus, cette protéine joue un rôle dans l'assemblage des virions et la libération du virus et également lors de l'entrée dans la cellule pour le désassemblage des particules virales. (38)

5.1.2. Protéines d'enveloppe

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 (= gp31) et E2 (=gp70) caractérisées par un poids moléculaire de 31kDa et 70kDa, sont très hautement glycosylées. (31)

Ces protéines résultent du clivage de la polyprotéine par des signal-peptidases retrouvées en position 383 et 746, ces glycoprotéines transmembranaires sont composées de régions hypervariables.

Trois régions hypervariables sont retrouvées dans la séquence E2, HVR1, HVR2 et HVR3. La région HVR1 a un rôle dans l'attachement du virus à la cellule, elle est très conservée et est reconnue en tant que cible par le système immunitaire. (1)

E1 et E2 participent à l'entrée du VHC dans la cellule, elles se fixent aux récepteurs cellulaires et entraînent la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires de l'hôte. (40)

Les protéines d'enveloppe interagissent avec le récepteur du virus de l'hépatite C, la protéine CD81 ayant été identifiée comme étant le récepteur du virus interagit avec la glycoprotéine E2. (31)

L'entrée du virus dans l'hépatocyte est due en partie à l'interaction de la protéine E2 avec la boucle extracellulaire du CD81.

Elles participent également à la régulation virale en se fixant à d'autres protéines virales.

5.2. Non structurales :

5.2.1. NS2 :

Cette protéine transmembranaire de 23kDa est retrouvée au niveau du réticulum endoplasmique. Il semblerait qu'elle soit impliquée dans la phosphorylation de NS5A.

La protéine NS2 couplée avec le domaine N-terminal de NS3 forme une métalloprotéinase Zn dépendante composée de résidus Cys et His au niveau du site actif. (1) C'est cette métalloprotéase qui est responsable du clivage entre NS2/NS3.

5.2.2. NS3

C'est une protéine de 70kDa composée de deux domaines, une protéase N-terminale et une alpha-hélicase de type 2 C terminale. (6)

Le premier domaine possède une activité sérine protéase et le deuxième domaine possède une activité NTPase et hélicase dépendante de l'ARN.

L'activité sérine protéase n'est possible que si NS3 se lie avec son cofacteur NS4A, on a alors clivage en cis de la jonction NS3/NS4A et en trans des jonctions NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B. (7)

Le deuxième domaine est essentiel pour la traduction et la réplication du génome viral.

L'hydrolyse des nucléosides triphosphates fournit l'énergie nécessaire à l'hélicase pour séparer les doubles brins de l'ARN, c'est grâce à cette séparation que le génome devient accessible aux enzymes virales et cellulaires.

NS3 serait également impliqué dans la formation des particules virales intracellulaires.

L'hélicase a un rôle de régulation de la transduction du signal, elle influence également la survie et la prolifération de la cellule hôte.

Par conséquent, NS3 est la cible de nombreux antiviraux en lien avec ses nombreuses interactions hôte-pathogène.

5.2.3. NS4A :

C'est une protéine transmembranaire de poids moléculaire de 8kDa, localisée sur la polyprotéine entre les acides aminés 1658 et 1711.

Sa seule fonction connue actuellement est son rôle de cofacteur pour la protéine NS3.

5.2.4. NS4B

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe de 260 acides aminés son poids moléculaire est de 27kDa.

C'est une protéine transmembranaire intégrale localisée dans la paroi du réticulum endoplasmique et orientée vers le cytoplasme. (7)

La fonction de cette protéine est mal connue il semblerait qu'elle participe à la formation de complexes membranaires supportant la réplication virale appelés « complexes de réplication ». Il semblerait que cette protéine interagisse en inhibant la synthèse de certaines protéines de l'hôte et en collaborant avec des oncogènes dans la transformation cellulaire. (13)

5.2.5. NS5A

C'est une protéine modérément hydrophile de 56-58kDa sa phosphorylation est variable. La phosphorylation survient après le clivage protéolytique de NS5A par la sérine protéase NS3/NS4A. Elle est associée à une sérine/thréonine kinase cellulaire. La NS5A code pour une région déterminant la sensibilité à l'interféron présent dans les souches sauvages VHC des génotypes 1b ou 2.

5.2.6. NS5B

C'est une protéine de 68kDa phosphorylée et localisée à proximité des membranes péri nucléaires, elle est associée à diverses protéines non structurales. Elle contient des motifs caractéristiques des ARN polymérases dépendantes de l'ARN. (7)

5.2.7. La protéine p7 :

Cette petite protéine de 7kDa hydrophobe est retrouvée au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique.

Elle est localisée entre E2 et la protéine NS2, les clivages entre p7 et E2 et entre NS2 et p7 sont catalysés par une signalase cellulaire.

La fonction de cette petite protéine est encore mal connue. Il semblerait qu'après polymérisation elle forme un canal ionique, elle joue par conséquent un rôle sur la libération des virions ainsi que sur l'assemblage des particules virales. (31)

5.2.8. La protéine F

La protéine F a une masse moléculaire de 17 kDa, sa durée de vie est très courte d'environ 10min. (12) La protéine F pour « frameshift » est aussi appelée ARFP pour « alternative reading frame protéine ». Sa localisation et sa fonction restent encore peu connues mais elle ne semble pas essentielle à la réplication virale. Des anticorps et des lymphocytes T spécifiques de la

protéine F ont été retrouvés dans le sang de patients infectés par le VHC suggérant qu'elle est exprimée pendant l'infection. (7)

6. Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C

6.1. Etapes précoces du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes.

Les étapes précoces du cycle cellulaire mettent en jeu les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaires impliquées dans le complexe du récepteur.

Les glycoprotéines E1 et E2 situées à la surface cellulaire jouent un rôle important dans l'entrée virale et dans la fusion qui permet de libérer le génome dans le cytoplasme cellulaire.

La région HVR1 hypervariable situé à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2 est une des cibles principales de la réponse neutralisante anti VHC. (6)

La fixation de la particule virale à sa cible est initiée par l'interaction d'E2 avec une ou plusieurs molécules de surface cellulaire, E2 a par conséquent un rôle crucial dans cette étape du cycle cellulaire.

Le processus de fusion qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire pourrait faire intervenir E1 et E2.

Les glycosaminoglycanes que l'on retrouve de façon ubiquitaire à la surface cellulaire servent de site initial d'attachement du virus avant que ce dernier transfère vers des molécules de surface de plus grande affinité.

Plusieurs molécules qui semblent jouer un rôle dans le complexe récepteur :

- Le récepteur des asialoglycoprotéines
- La tétraspanine CD81 qui a un rôle de corécepteur d'entrée
- Le scavenger receptor B de type I (SR-B1) ligand naturel des HDL
- Claudin-1, molécule impliquée dans les jonctions serrées intercellulaires et exprimée au niveau du foie, interviendrait en fin de processus, à l'entrée du virus dans la cellule.
- Le récepteur des LPL

Il doit probablement exister d'autres facteurs d'entrée du VHC spécifiques des hépatocytes non connus à ce jour ce qui expliquerait l'absence d'infection d'autres cellules de l'organisme comportant les molécules SR-B1 et CD81.

Une fois l'endocytose du virus effectuée le nucléocapside va être libérée dans le cytoplasme.

Les brins d'ARN de polarité positive seront alors libérés par décapsidation afin de permettre la synthèse des protéines virales et la production de nouveaux ARN génomiques. (6)

6.2. Production des protéines virales

La synthèse des protéines virales commence par la traduction du cadre de lecture ouvert qui donne naissance à une unique polyprotéine précurseur.

L'entrée du ribosome a lieu en amont du codon initiateur.

L'IRES (=Internal Ribosome Entry Site) via ces domaines II et III va permettre le positionnement de la sous unité 40S du ribosome.

Les facteurs indispensables au bon fonctionnement de l'IRES sont :

La sous unité 60S du ribosome, les protéines ribosomiques S9 et S5, le facteur eIF2 (=Eucaryotic Initiation Factor2) et le GTP. (7)

Différentes protéines capables d'interagir avec l'IRES pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction, c'est le cas de la polypyrimidine tract-binding protein (PTB) ou de l'auto-antigène La et de la protéine hnRNP L.

L'ARN va ensuite se positionner dans le sillon du ribosome ce qui permet par la suite l'assemblage du ribosome 80S fonctionnel qui commence la traduction de la polyprotéine.

La région 3' non codante joue un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert.

La polyprotéine va ensuite être clivée par des protéases dont deux virales et une cellulaire, ce qui donnera naissance aux protéines fonctionnelles.

C'est la signal peptidase située dans la lumière du réticulum endoplasmique qui va être responsable du clivage des protéines structurales. Leur extrémité C terminale hydrophobe permet leur association aux membranes du réticulum endoplasmique et leur clivage.

La protéine de capsid résulte d'un clivage entre la protéine C et son extrémité C-terminale par un signal peptidase non identifié. (7)

E1 et E2 restent associées aux membranes et sont clivées dans la lumière du réticulum endoplasmique.

La protéine p7 résulte du clivage d'E2 à son extrémité C-terminale.

Les protéines non structurales vont être clivées par deux protéases virales.

Depuis peu de temps les scientifiques ont suggéré l'existence de protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement frameshift ribosomique au cours de la traduction. (32)

6.3. Réplication

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (NS5B) va venir s'assembler avec les protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) ainsi qu'avec des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. (41)

L'ARN polymérase va se servir du génome pour synthétiser un brin d'ARN négatif, ce dernier sert de matrice pour la synthèse des brins d'ARN positifs qui seront par la suite encapsidés et enveloppés afin de devenir les nouveaux génomes des particules virales néoformées.

6.4. Assemblage et excrétion des virions

Les étapes tardives du cycle viral sont mal connues, ceci est dû à l'absence de système de culture cellulaire productive.

La formation des particules virales est initiée par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique qui aboutit à la formation de nucléocapsides.

L'assemblage a lieu au sein du réticulum endoplasmique.

Les mécanismes d'excrétions sont encore peu connus, les particules virales pourraient être excrétées par exocytose.

L'interaction des nucléocapsides formés avec le métabolisme cellulaire des lipides pourrait intervenir dans la maturation des virions et expliquer la présence de particules virales associées aux lipoprotéines dans le sang circulant qui constituent la majeure partie de la fraction infectieuse. (6)

7. Variabilité génétique

C'est une caractéristique commune aux virus dont le génome est un ARN. Cette variabilité s'explique par une absence de fidélité des enzymes responsables de la réplication, les ARN polymérases et par l'abondance de la production virale.

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN est une protéine de 68kDa codée par la région située à l'extrémité 3' du cadre de lecture.

Les ARN polymérases sont dépourvues d'activité correctrice 3'-5' exo nucléase, il y a donc environ une erreur par copie du génome qu'elle ne peut corriger.

Au cours des cycles de réplication successifs les substitutions vont s'accumuler sur le génome ce qui entraîne des mutations létales. Si ces erreurs surviennent dans des régions où la conservation est indispensable à la survie du virus la conséquence sera une absence de production de virions infectieux.

Si les mutations ne sont pas létales, c'est-à-dire si elles surviennent dans des régions où elles n'empêchent pas la réplication, elles seront transmises à la descendance et s'accumuleront avec les générations.

Ces mutations peuvent être considérées comme des avantages ou des désavantages suivant le milieu de réplication du virus.

Cette diversification permanente est le résultat de l'évolution darwinienne du virus, ces mutations entraînent une mise en compétition des populations virales et une sélection des populations les plus résistantes suivant l'environnement.

On voit ainsi apparaître des populations virales spécifiques suivant l'environnement ou la population de malades.

Une variabilité du génome viral a également été observée chez un malade donné au cours de l'évolution de son infection. La détermination du génotype est indispensable puisque certains sont plus résistants que d'autres aux traitements, le choix des molécules et la durée du traitement pourra varier suivant le génotype du VHC. (49)

7.1. Diversification des génotypes du VHC :

L'analyse des séquences complètes nucléotidiques de souches virales multiples provenant des cinq continents a permis de montrer que ces souches pouvaient être classées en un certain nombre de types et de sous types.

Les types ou clades sont numérotés de 1 à 6, on dénombre plus d'une centaine de sous types identifiés au sein de chaque type, ils sont identifiés par une lettre minuscule.

Les clades diffèrent les uns des autres par environ 30 à 35% de leur séquence nucléotidique, les sous types diffèrent eux par 20 à 23% de leur séquence.

En résumé si l'homologie de séquence entre deux souches virales est supérieure à 90% les souches sont forcément de même type et de même sous type.

Si cette dernière est d'environ 80% les types seront les mêmes mais les sous types seront différents. Enfin si l'homologie est inférieure à 70% alors les souches sont considérées comme appartenant à deux types différents.

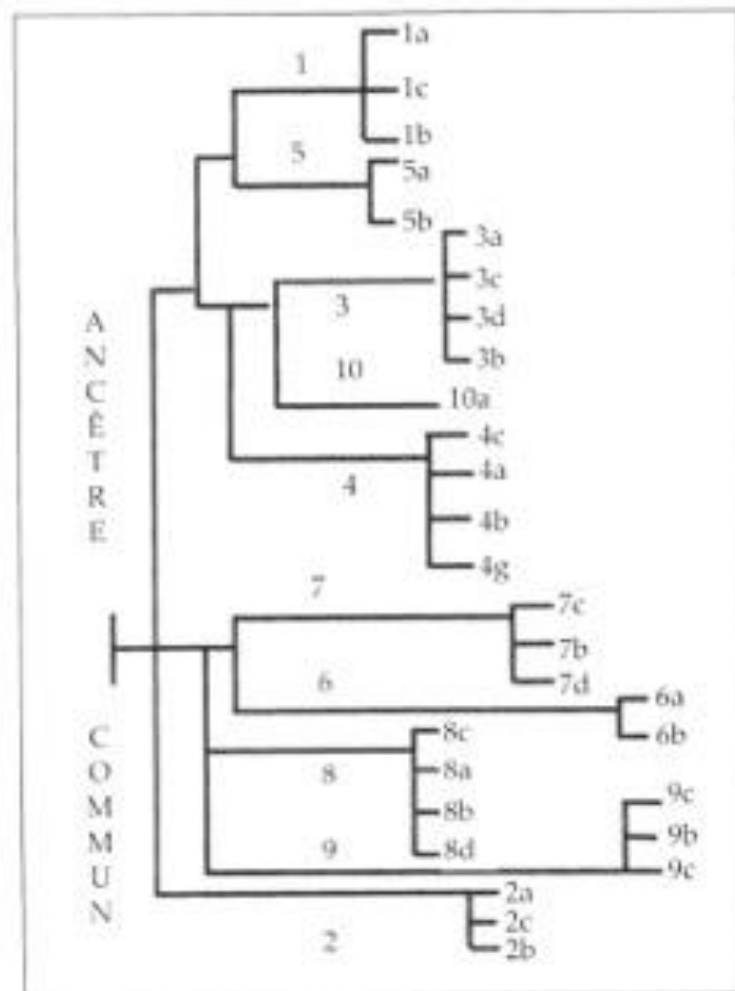


Figure 10 : Représentation d'un arbre phylogénétique des génotypes, sous types et isolats du VHC, région NS5. (A. MAMETTE)

De nombreuses régions hypervariables sont retrouvées au niveau du génome du VHC. La région HVR1 de la protéine E2 serait l'un des principaux épitopes neutralisant du VHC, or, au cours de l'infection cette région mute à très grande vitesse ce qui entraîne une absence de reconnaissance des antigènes par les anticorps humains. La mutation d'HVR1 pourrait conduire dans de nombreux cas au passage à la chronicité.

7.2. Distribution en quasi espèce

Le VHC circule chez tout malade infecté sous la forme d'un mélange de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés ce sont les « quasi-espèces ».

Les modifications de l'environnement au cours de l'infection du VHC sont fréquentes elles peuvent être spontanées, ou déclenchées par des facteurs extérieurs comme une prise d'antiviraux, une maladie...

Les quasi-espèces confèrent un avantage de survie aux virus car ils permettent une sélection rapide et continue de nouveaux variants viraux. Ces derniers sont plus adaptés à l'environnement en perpétuel changement dans lequel ils se développent.

Cette capacité de sélection et d'adaptation du VHC est assurée par des forces sélectives antagonistes.

- Les pressions de sélection négative : contrainte de conservation de la structure de l'ARN et des protéines virales afin de conserver leurs fonctionnalités indispensables à la survie des virions
- Les pressions de sélection positive : liées à la réponse immunitaire de l'hôte dirigée contre le virus et aux modifications de l'environnement entraînent des changements plus ou moins importants de cette quasi-espèce. (7)

8. Typage du génome viral

Les différentes méthodes utilisées pour la détermination du génotype viral sont :

- *le typage sérologique
- *le typage génomique

8.1. Typage sérologique

Ce typage consiste à détecter les anticorps dirigés contre des épitopes viraux connus et spécifiques des différents types.

Cette technique sérologique fondée sur un ELISA compétitif ne permet pas l'identification du sous type. Les résultats sont interprétables chez 90% des malades immunocompétents ayant une hépatite chronique C, par contre la sensibilité reste nettement inférieure chez les hémodialysés ou les immunodéprimés. La concordance de cette technique avec d'autres tests moléculaires est excellente et d'environ 95%.

Ce typage a un faible coût mais est de moins en moins réalisé au profit du génotypage moléculaire car il ne permet pas de différencier les sous types.

8.2. Typage moléculaire

Les tests de génotypages sont basés sur l'analyse d'une portion de génome amplifié. Le plus souvent il s'agit de la région 5'NC qui est utilisée pour la détermination du génotype.

Cette région possède un certain nombre de polymorphismes permettant de déterminer le génotype.

La technique de référence du génotypage consiste en une amplification suivie du séquençage et de l'analyse phylogénétique des séquences de la région NS5B ou de la région E1 en comparaison à des séquences prototypes de différents génotypes.

La région NS5B est représentative du génome en totalité.

Il existe deux techniques standardisées, le séquençage direct de la région 5' après PCR ou l'hybridation inverse de produit de PCR de la région 5' non codante à des nucléotides spécifiques de génotype donné fixés sur une bandelette de nitrocellulose. (6)

Ces deux techniques permettent l'identification des 6 types ainsi que des sous types. L'identification des sous types est erronée dans 10 à 25% des cas. (97)

III Traitement de l'hépatite C

1. Evolution du traitement dans le temps

Depuis la découverte du VHC en 1989 les traitements ont évolué de manière considérable permettant ainsi d'augmenter le nombre d'éradications post médicamenteuses de l'hépatite C. Au début des années 1990 le traitement reposait sur l'utilisation d'interféron α qui permettait d'obtenir à peine plus de 20% de réponse virologique prolongée. McHutchison et al ont montré en 1998 l'intérêt de la bithérapie associant l'interféron et la Ribavirine permettant ainsi de doubler le pourcentage de réponse virologique prolongée. Une étude réalisée en 2001 a mis en évidence que le PegIFN α était plus efficace que l'Interféron α seul.

La bithérapie associant le PegIFN α avec la Ribavirine permet alors à ce jour d'obtenir une réponse virologique prolongée dans près de 50% des cas.

Depuis 2011 on retrouve sur le marché les premiers inhibiteurs de la protéase du VHC, le Telaprevir et le Boceprevir. Ces molécules sont alors utilisées sous forme d'une trithérapie en association avec l'interféron pégylé et la Ribavirine. C'était le traitement de référence chez les malades infectés par un génotype 1, puisque la trithérapie a permis une augmentation du taux de réponse virologique soutenue de l'ordre de 20 à 25% par rapport à la bithérapie pégylée.

Du fait de nombreux effets indésirables (anémie, complications dermatologiques...) et de l'apparition de nouvelles molécules le Telaprevir (INCIVO®) a été retiré du marché en avril 2015.

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a vu le jour depuis 2014, on retrouve les antiprotéases, les anti-polymérase, les anti-NS5A...ces molécules agissent en inhibant certaines étapes du cycle viral empêchant ainsi la production de particules virales par les hépatocytes infectés. Ces nouveaux antiviraux sont mieux tolérés, plus efficaces, ils sont responsables de la guérison virologique de plus de 90% des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement. (44) (46)

2. Evaluation pré-thérapeutique

L'évaluation pré-thérapeutique devra être systématiquement réalisée avant d'envisager un quelconque traitement.

Dans un premier temps on évaluera l'intensité de la réplication virale, pour cela on déterminera la charge virale par PCR. La quantification de l'ARN du VHC devra être exprimée en UI/ml.

Enfin la détermination du génotype et du sous type est indispensable afin de pouvoir choisir le schéma thérapeutique adapté.

Il est également conseillé d'évaluer la fibrose hépatique avant le traitement comme nous l'avons vu précédemment. Elle pourra être réalisée en utilisant des tests non invasifs (Fibrotest®, Fibroscan®, Fibromètre®, Hépascore®...) ou par la ponction biopsie hépatique. De nos jours les recommandations stipulent d'utiliser des méthodes non invasives pour l'évaluation de la

fibrose. (98) Il sera également important de rechercher toutes autres causes possibles de maladies chroniques du foie comme l'alcool, l'hépatite auto-immune... ainsi que la présence de possibles facteurs d'aggravation de la fibrose :

Hôte	Virus
Sexe masculin	Génotype 3
Âge élevé lors de la contamination	
Inflammation intra-hépatique	Co-infection VHB
Transplantation d'organe	
Stade de fibrose	Co-infection VIH
Consommation d'alcool	
Syndrome métabolique	

Tableau 5 : Facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique.

Cette évaluation pré thérapeutique permettra de déterminer l'accès au traitement et conditionnera le type de surveillance et le pronostic du patient.

Dans le cas où le patient présente une cirrhose un écho doppler hépatique devra être réalisé tous les 6 mois dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire selon les recommandations européennes et françaises. Chez les patients cirrhotiques une gastroscopie devra également être effectuée. (52)(53)

De Franchis R et al a démontré en 2015 dans l'une de ses conférences qu'il n'était pas utile de réaliser une gastroscopie chez les malades ayant des plaquettes $> 150\text{g/L}$ et une élasticité hépatique $< 20\text{kPa}$ car la probabilité de détecter des varices à ce stade est proche de 0.

Sur le plan virologique on recherchera la présence éventuelle d'autres infections telles que le VIH ou le VHB. Les comorbidités : maladie métabolique, diabète, surpoids, obésité, dyslipidémie devront être évaluées et prises en charge. (56)(57)

3. Objectif du traitement

3.1. Inhibition de la réplication virale et éradication du virus de l'hépatite C

Le VHC n'est pas capable de synthétiser de l'ADN capable de s'intégrer au génome humain ce qui en fait une infection curable. Le traitement est facilité par l'accessibilité de tous les sites de réplication du virus, la réplication est rapide de l'ordre de 5h, en 3 jours la totalité de la charge virale est renouvelée. La demi-vie courte de la réplication virale du VHC permet d'observer rapidement l'efficacité du traitement antiviral elle est également responsable de l'émergence rapide d'éventuelles souches virales résistantes. (53)

L'objectif du traitement est d'obtenir une diminution rapide et sur le long terme de la réplication virale. L'inhibition de la réplication virale devra être suffisamment longue pour permettre l'éradication du virus de l'hépatite C sans rechute.

La réponse virologique soutenue (=RVS) est synonyme d'éradication virale elle se définit par l'indéteçtabilité de l'ARN du VHC à 12 ou 24 semaines post traitement. Le risque de réactivation passé ce délai étant négligeable ($\leq 1\%$) à 5 ans.

L'élimination progressive lors des premières semaines de traitement des virus contenus dans les cellules hépatocytaires doit aboutir à l'indéteçtabilité de la charge virale. Les nouveaux traitements antiviraux directs entraînent en quelques heures une importante inhibition de la réplication virale.

3.2. Régression de la fibrose et de la cirrhose

On observe après le traitement une diminution de la fibrose et dans certains cas une diminution de la cirrhose est également observée.

Le traitement viral permet de ralentir voire stopper ou diminuer la fibrose du patient, chez un groupe de patients traités par Interféron pegylée et Ribavirine et ayant obtenu une réponse virologique soutenue on observe cette amélioration de l'activité histologique dans 90% des cas contre seulement 44% chez les patients n'ayant pas de RVS. Concernant la diminution du score de fibrose, on l'observe dans 26% des cas chez les patients ayant une réponse virologique soutenue contre 14% des cas chez les autres patients traités. (58)

La régression de la fibrose est lente à 10 ans elle est observée chez 50% des patients ayant présenté une RVS et chez 23% des autres patients, cette régression est associée à une diminution du collagène, malgré l'éradication certaines lésions peuvent persister.

En résumé, l'éradication virale conduit à une stabilisation, voire à une régression de la fibrose chez les patients atteints de fibrose hépatique sévère, les scores de Child Pugh et MELD sont significativement et durablement améliorés.

La réversibilité de la cirrhose après RVS a été observée dans plusieurs études elle semble associée à l'absence de survenue de complications à moyen terme.

3.3. Diminution des complications, du CHC (= carcinome hépatocellulaire) et de la mortalité

Une étude réalisée par Cardoso et al réalisée en 2010 a mis en évidence que les patients ayant une RVS avaient une nette diminution des complications, de décompensation et de CHC, ainsi qu'une amélioration de la survie.

Deux méta-analyses réalisées respectivement en 2010 et 2013 ont permis d'affirmer que l'éradication virale permettait de diminuer d'un facteur 3 à 5 le risque de développer un CHC.

De même concernant la mortalité à 10 ans secondaire à la maladie du foie elle est de 1.9% chez les patients ayant éradiqué le virus contre 27.4% chez les autres.

De plus, seulement 5.1% des patients ayant eu une RVS développaient à 10 ans un CHC.

En conclusion, le traitement antiviral permet de diminuer de manière significative les complications dues au virus de l'hépatite C et d'augmenter de manière considérable le taux de survie des patients traités. (92)

4. Définition de la réponse au traitement

L'évolution de la charge virale pendant et après le traitement permet de définir 4 types de réponses à un traitement anti VHC :

- Réponse virologique soutenue (RVS) : elle est caractérisée par une charge virale négative 12 à 24 semaines après la fin du traitement.
- Non réponse : elle est caractérisée par une charge virale quantifiable pendant toute la durée du traitement.
- Rechute : elle est caractérisée par une charge virale indétectable pendant et à l'arrêt du traitement mais l'ARN viral redevient détectable dans les années qui suivent le traitement. Les rechutes restent extrêmement rares.
- Echappement : caractérisé par une charge virale dans un premier temps indétectable qui redevient quantifiable au cours du traitement.

5. Traitement de l'hépatite C aigüe

L'hépatite C aigüe est asymptomatique chez la majorité des patients. Le diagnostic de l'infection repose sur la présence d'ARN du VHC et sur la présence d'anticorps anti VHC (ces derniers pouvant apparaître de façon retardée = fenêtre sérologique) on retrouve également une augmentation de l'activité sérique de l'alanine transférase (ALAT). L'absence de symptôme clinique chez la majorité des patients ne facilite pas le diagnostic, 60 à 90% des patients atteints d'hépatite C aiguë voient leur infection devenir chronique, le passage à la chronicité dépend de l'âge du patient, du génotype, du mode de transmission et du polymorphisme génétique dans la région en amont du gène de l'IL28B (=interleukine 28B). De plus l'hépatite aiguë touche particulièrement les usagers de drogues par voie intraveineuse. Cette population a difficilement accès aux soins ce qui explique qu'elle soit très rarement diagnostiquée à ce stade.

Du fait du faible nombre de personnes diagnostiquées à ce stade les études évaluant les bénéfices de la mise en place du traitement au cours de l'infection aiguë n'ont pu inclure qu'un nombre très limité de patients. Ces recherches ont permis de mettre en évidence l'intérêt de la mise en place précoce d'un traitement antiviral.

Dans les années 90, cinq méta-analyses évaluant l'efficacité de l'interféron ont été publiées. Au total six essais cliniques incluant 206 patients atteints d'hépatite C aiguë ont permis de comparer l'IFN (= interféron) à un placebo.

La réponse virologique en fin de traitement s'est révélée être de 42% pour les malades traités par IFN vs 4% pour le groupe témoin ($p < 0.001$).

L'absence d'ARN viral recherché par PCR 12 mois après l'arrêt du traitement a permis de mettre en évidence une réponse virologique prolongée chez 32% des patients traités par IFN vs 4% chez les patients traités par placebo.

Soit près de 1 patient sur 3 ayant une réponse virologique prolongée à la suite de l'administration d'interféron α à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine pendant 12 semaines. Cette méta-analyse permet de confirmer l'efficacité de l'IFN au cours de l'hépatite aiguë.

Une autre étude plus récente publiée en 2003 étudiant 60 malades atteints d'hépatite C aiguë a montré l'éradication spontanée du virus chez 24 malades, cette disparition spontanée du VHC a été constatée uniquement chez les malades symptomatiques dans les 12 premières semaines suivant le début des symptômes et jamais après la 16^{ème} semaine. Les facteurs associés à cette élimination virale spontanée sont : maladie hépatique symptomatique (ictère), sexe féminin, jeune âge, génotype 1, polymorphisme génétique en amont du gène de l'IL28B. Cependant aucun de ces facteurs ne permet de prédire les chances d'éradication spontanée du virus de l'hépatite C. (47)

Cette étude suggère le traitement immédiat des malades ayant une forme asymptomatique. A contrario les malades présentant des symptômes devront être traités 12 semaines après le début des symptômes en cas de persistance d'ARN viral. En effet la persistance de l'ARN viral à ce stade exclut toute possibilité de guérison spontanée, le traitement consistera en l'administration d'IFN à la posologie de 1.5mg/kg/semaine pendant 24 semaines.

Cette stratégie thérapeutique permet d'éviter de traiter inutilement des patients pouvant éradiquer spontanément le virus de l'hépatite C et permet une éradication du virus dans 90% des cas. (7)

Dans le cas d'une co-infection hépatite C aiguë et VIH une association Ribavirine/Interféron pégylé était conseillée.

Les nouveaux traitements antiviraux n'ont pas fait l'objet d'étude concernant leur efficacité et leur tolérance dans le cadre du traitement de l'hépatite C aiguë. Cependant au vu des excellents résultats de ces traitements dans le cadre de l'hépatite C chronique et de leur très bonne tolérance, les nouvelles recommandations de 2016 suggèrent d'utiliser les mêmes traitements que ceux de l'infection virale C chronique.

Une étude récente SWIFT-C a conclu que le traitement par Sofosbuvir + Ribavirine n'était pas recommandé au cours de l'hépatite C aiguë, la RVS étant très insuffisante (59%) après l'administration de ce traitement.

Une autre étude SLAM a étudié sur 29 usagers de drogue atteints d'hépatite C aigüe de génotype 1 l'efficacité de l'association Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 4 semaines et l'efficacité de l'association Sofosbuvir + Siméprévir pendant 8 semaines.

Chaque patient était traité par l'une ou l'autre des 2 associations. Le taux de RVS après le protocole était de 100% dans les deux groupes. Il semblerait que ces associations soient très efficaces dans le traitement des hépatites C aigües de génotype 1. Cependant afin de confirmer leur réelle efficacité il faudrait réaliser des essais à plus grande échelle, des études sont par conséquent nécessaires pour évaluer la stratégie thérapeutique optimale.

Pendant l'infection il faudra conseiller aux patients d'éviter tout médicament hépatotoxique et de stopper la consommation de boissons alcoolisées. Certaines mesures de précaution devront être respectées par le patient afin d'éviter tout risque de transmission (ex : partage brosses à dents, rasoirs, seringue...) et de nouvelle contamination.

En conclusion, la recherche d'une hépatite C aigüe est fortement conseillée chez tous les patients présentant des facteurs de risque (usagers de drogues, soignants après exposition au sang d'un patient contaminé ...) car un traitement efficace au cours de l'infection aigüe permet le plus souvent l'élimination définitive du virus et évite ainsi l'installation d'une hépatite C chronique.

6. Traitement de l'hépatite C chronique

Les objectifs du traitement de l'hépatite C chronique sont multiples : éradiquer le virus, réduire l'activité de la maladie, réduire la fibrose et la cirrhose, diminuer le risque de comorbidité et la mortalité.

Depuis l'identification du virus de l'hépatite C il y a 28 ans les traitements antiviraux ont bien évolué.

6.1. Indications du traitement de l'hépatite C

Dans un premier temps on a priorisé l'accès au traitement antiviral en fonction de la sévérité de la fibrose, le traitement a été proposé à tous les patients ayant une fibrose modérée ou sévère avec un score METAVIR : F2, F3 ou F4. Le traitement antiviral était également proposé à toute personne ayant une cirrhose décompensée ou compensée.

Dans un second temps l'accès au traitement a été élargi mais il est encore difficilement envisageable de traiter toutes les personnes atteintes en raison du coût important et des contraintes organisationnelles.

Les patients pouvant bénéficier en priorité de ces traitements sont :

- Les patients infectés par un génotype 3, c'est aujourd'hui le plus difficile à éradiquer car seulement 3 molécules ont une activité contre celui-ci, mais leur puissance antivirale reste moindre par rapport aux autres génotypes.
- Les patients avec comorbidités telles que la consommation excessive d'alcool ou le syndrome métabolique qui ont un risque plus important de progression de la maladie.
- Les patients co-infectés VHC/VIH ont une progression de la fibrose hépatique nettement plus rapide que les autres patients ce qui majore le risque de cirrhose et de

CHC. Cette progression plus rapide est expliquée par l'immunodépression engendrée par le VIH.

-Les patients co-infectés VHB ont également une progression de la fibrose accélérée par cette co-infection.

-Les patients en attente de transplantation ou transplantés d'organes doivent avoir un accès au traitement antiviral indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique, la réinfection du greffon par l'hépatite C étant quasi constante. Celle-ci entraîne une réduction de 10% de la survie du greffon. De plus chez les transplantés d'autres organes on a observé de nombreux impacts délétères, par exemple un transplanté rénal infecté par le VHC voit son risque d'apparition de CHC multiplié par 7 par rapport aux transplantés non infectés par le VHC.

-Les patients atteints de cryoglobulinémie avec vascularite, de néphropathie auto-immune, de lymphome non hodgkinien et de neuropathie doivent recevoir en priorité un traitement antiviral sans considérer la sévérité de la fibrose.

-De même les patients ayant une fatigue invalidante.

-Enfin les patients ayant un risque important de transmission de la maladie devront eux aussi être traités prioritairement. Il s'agit des usagers de drogues par voie IV, des femmes désireuses d'avoir des enfants, des homosexuels masculins ayant des pratiques à risque, des patients hémodialysés et ceux vivant en institution ainsi que des migrants et des détenus.

Pour conclure un traitement antiviral devrait être proposé à tous les patients atteints d'hépatite C chronique qu'ils aient reçu ou non un traitement et quel que soit le stade de la fibrose. L'accès au traitement pour tous est un objectif à court terme qui devrait permettre la disparition complète de l'hépatite C en 2025.

Seuls les patients ayant une comorbidité limitant considérablement leur espérance de vie à court terme ne bénéficieront pas des recommandations de traitement de l'hépatite C.

6.2. L'Interféron pégylé et la Ribavirine

6.2.1. L'Interféron pégylé

Les interférons sont des cytokines endogènes, elles sont produites par les cellules en réponse à des stimuli, notamment des infections. Ces cytokines sont des petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons ayant une action régulatrice et stimulatrice du système immunitaire. Elles sont produites et sécrétées par les leucocytes suite à une infection virale.

Il existe 3 classes d'interférons alpha, bêta et gamma.

Dans le cadre de l'hépatite C les plus utilisés sont les IFN de sous type α -2a et α -2b.

* Interféron α (2a et 2b) : ce sont des interférons produits par génie génétique, leurs propriétés sont multiples et leur mécanisme d'action reste encore flou.

Ils sont responsables de l'inhibition de la réplication du virus, ils entraînent également une augmentation de l'activité des macrophages pendant la phagocytose ainsi qu'une augmentation

de la cytotoxicité des lymphocytes pour les cellules cibles. Ils inhibent la multiplication cellulaire ainsi que la fibrogénèse hépatique et induisent l'apoptose des cellules infectées et permettent l'induction d'un état antiviral dans les cellules non infectées.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, ces récepteurs de l'interféron font preuve de sélectivité pour les interférons humains ce qui laisse suggérer une spécificité d'espèce. (7)

Une fois fixé sur son récepteur l'IFN stimule une cascade de voies de signalisation aboutissant à l'induction de l'activité de nombreuses protéines.

Interféron pegylé :

L'interféron pegylé est constitué d'un interféron standard conjugué avec un polyéthylène glycol. Ce processus de pegylation est utilisé afin de diminuer la clairance des protéines, la pegylation diminue la clairance rénale et aboutit ainsi à l'augmentation de la demi-vie de l'interféron. Cette augmentation de la demi-vie permet d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et prolongée couvrant toute la semaine. La pegylation permet également de diminuer l'immunogénicité de la protéine. Le nombre d'injections est ainsi réduit à une injection par semaine au lieu de trois ce qui augmente le confort de vie du malade. De plus la concentration plasmatique reste plus basse avec l'interféron pegylé ce qui permet de diminuer l'intensité des effets secondaires en particulier le syndrome pseudo grippal. (31) (84)

L'interféron est responsable d'un certain nombre d'effets indésirables. Les plus fréquents étant :

- syndrome pseudo grippal
- pharyngite, infection virale
- leucopénie
- hypothyroïdie et hyperthyroïdie
- anorexie
- dépression, insomnie, anxiété
- céphalées, étourdissements, vision trouble, conjonctivite...
- vertiges, acouphènes
- palpitations, tachycardie
- hypertension, hépatomégalie
- dyspnée, toux
- nausées, douleurs abdominales, diarrhées
- arthralgie, myalgie, arthrite
- douleurs au point d'injection, mictions fréquentes, aménorrhée, perte de poids importante

6.2.2. Ribavirine

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine découvert en 1972 qui a montré une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN.

Le mécanisme d'action de la Ribavirine seule reste encore incertain, il semblerait qu'étant un analogue de nucléoside de guanosine elle agirait comme un *inhibiteur de la polymérase virale* affectant ainsi la synthèse des protéines virales.

Elle augmente également la fréquence des mutations via son incorporation dans les génomes nouvellement synthétisés. Elle induirait également un défaut dans l'appariement des bases nucléotidiques. La diminution du pouvoir infectieux du virus est due à cette *mutagenèse dirigée mortelle*. Ce mécanisme d'action reste encore controversé certains chercheurs ayant publié des études contradictoires. (6) (48)

Les autres mécanismes décrits retrouvés sont :

- * *un effet immunomodulateur*, la ribavirine favoriserait la réponse immunitaire cellulaire T de type « Th1 » en stimulant la sécrétion de cytokines (IL-12, IL-2...).

- * Une réduction du GTP via *l'inhibition compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase*. (50)

Après l'administration d'une dose unique de Ribavirine par voie orale l'absorption est rapide entre 1 à 2 heures pour obtenir le Tmax et la demi vie varie entre 140-160h.

La biodisponibilité de la Ribavirine est augmentée par la prise simultanée d'un repas riche en graisses.

Les principaux effets indésirables retrouvés sont les mêmes que ceux retrouvés avec l'interféron seul : anémie, anorexie, insomnie, dépression, céphalée, toux, nausées, douleurs abdominales...

Bien que moins utilisé de nos jours, l'association peg-interféron/ribavirine avait montré de meilleurs résultats que l'association interféron standard/ribavirine.

Chez les malades infectés par le VHC de génotype 1 le taux de réponse était plus important chez les malades recevant l'association peg-interféron/ribavirine pendant 48 semaines et une dose forte de ribavirine (1000-1200mg/j).

A contrario, chez les malades infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 la réponse virologique était similaire après 24 ou 48 semaines de traitement. De plus, chez ces patients la RVS était du même ordre chez les groupes de malades recevant une faible dose de ribavirine (800mg/j) ou une forte dose (1000-1200mg/j). (7)

Par conséquent, les malades de génotype 1 devaient être traités pendant 48 semaines avec une dose forte de ribavirine (1000 ou 1200mg/j en fonction le poids du malade).

Les malades de génotype 2 ou 3 recevaient quant à eux 800mg de ribavirine par jour pendant seulement 24 semaines.

Quel que soit le génotype les malades recevaient une injection par semaine d'interféron pégylé tout au long du traitement. La dose est de 80µg/sem pour le pegIFN alpha-2a et de 1.5µg/kg/sem pour le pegIFN alpha-2b. (84)

6.3. Nouvelles molécules anti-VHC

Malgré l'amélioration du traitement de l'hépatite C grâce à l'association PEG-IFN α et Ribavirine, les résultats demeuraient insatisfaisants et les effets indésirables trop nombreux. C'est pour cette raison que l'apparition de nouvelles molécules représente pour la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C une avancée considérable. Plus de 20 ans après la découverte du VHC les travaux de recherche et de développement ont permis la mise sur le marché d'antiviraux à action directe qui ont révolutionné la prise en charge de l'hépatite C.

Classes	Génération	Agent	Phase de développement
Inhibiteur de la protéase NS3-4A	1 ^{ère} génération, Première vague	Télaprévir	AMM
		Bocéprévir	AMM
	1 ^{ère} génération deuxième vague	Siméprévir	AMM
		Faldaprévir	AMM
		Asunaprévir	AMM
		ABT-450/r =paritaprévir	AMM
		Danoprévir/r	II
		Sovaprévir	II
		Védoprévir	II
		ODX320	II
		Vaniprévir	III
	2 ^{ème} génération	MK-5172	III
		ACH-2684	II
Inhibiteur nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B	Analogues nucléotidiques	Sofosbuvir	AMM
		VX-135	II
	Analogue nucléosidique	Méricitabine	II
Inhibiteur non nucléosidiques de la polymérase NS5B	Inhibiteur du domaine du pouce I	BMS-791325	AMM
		TMC647055	II
	Inhibiteur du domaine du pouce II	Lomibuvir	II
		GS-9669	II
	Inhibiteur du domaine du pouce III	Dasabuvir	AMM
		ABT-072	III
		Sétrobuvir	II

Inhibiteur du complexe NS5A	1 ^{ère} génération	Daclastavir	AMM
		Lédipasvir	AMM
		Ombitasvir	AMM
		PPI-668	II
		PPI-461	II
		ACH-2928	II
		GSK2336805	II
		BMS824393	II
		Samatasvir	II
	2 ^{ème} génération	MK-8742	II
ACH-3102		II	
GS-5816		II	
Inhibiteur de la ciclophiline	1 ^{ère} génération	Alisporivir	II
		SCY 635	II
Antagoniste du miRNA-122	1ere génération	miravirsén	II

Tableau 6 : Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C. (46)

6.3.1. Anti-protéases NS3/NS4A

Les nouveaux inhibiteurs de protéase ont une activité pluri ou pan-génotypique, une meilleure résistance, tolérance et puissance antivirale, ainsi qu'un mode d'administration moins contraignant que les premiers inhibiteurs.

6.3.1.1. Bocéprévir

Le Bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3 du VHC. Il se lie de manière covalente mais réversible à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel alpha-kétoamide. Cette liaison entraîne l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées de l'hôte.

Il a obtenu l'AMM en juillet 2011.

L'absorption du Bocéprévir est augmentée de 60% s'il est pris simultanément avec de la nourriture, il doit par conséquent être pris au cours des repas.

La posologie est de 800mg trois fois par jour pendant le repas en association avec l'interféron et la Ribavirine. (50)

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont l'anémie, les troubles digestifs, les maux de têtes, la fatigue et une faiblesse musculaire.

Il a été retiré du marché suite à l'arrivée des nouveaux antiviraux en 2015

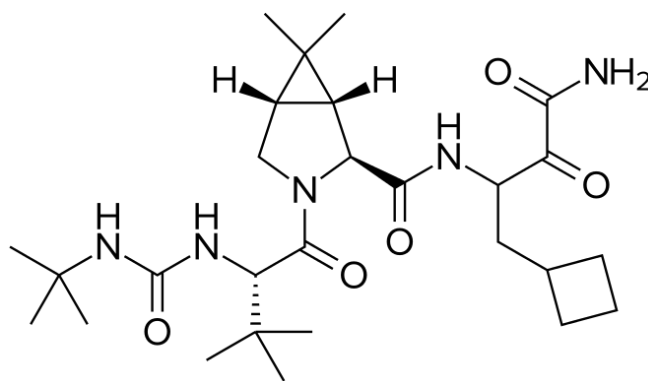


Figure 11 : Structure du Bocéprévir (C₂₇H₄₅N₅O₅)

6.3.1.2. Télaprévir

Tout comme le Bocéprévir le Télaprévir avait obtenu son AMM en 2011. C'était un inhibiteur réversible, sélectif et spécifique de la protéase NS3. Du fait de l'apparition d'un grand nombre de nouvelles molécules pour le traitement de l'hépatite C le Télaprévir a été retiré du marché en avril 2015.

6.3.1.3. Siméprévir

Le Siméprévir a obtenu l'AMM en mai 2014.

C'est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3/NS4A essentielle dans la réplication du VHC.

La posologie du Siméprévir est de 150mg une fois par jour pendant 12 semaines, il doit être pris avec de la nourriture. Il n'est jamais utilisé seul on le retrouve toujours en association avec d'autres molécules.

Sa structure est macrocyclique ce qui lui confère une meilleure affinité et spécificité de liaison avec la protéase NS3/NS4A par rapport au Bocéprévir.

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques notamment à l'albumine, sa métabolisation se fait via le CYP3A4 hépatique et son élimination est principalement biliaire. Il n'y a aucune adaptation de dose pour les personnes avec insuffisance rénale. On évitera la co-administration avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4. (50)

Les contre-indications médicamenteuses sont les suivantes :

- anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital...)
- antibiotiques (rifampicine, rifabutine...)
- antifongiques (itraconazole, ketoconazole, fluconazole...)
- cisapride
- certains antiviraux

L'administration de Simeprevir avec la ciclosporine est déconseillée car elle induit une nette augmentation de la concentration plasmatique du Simeprevir au niveau sanguin.

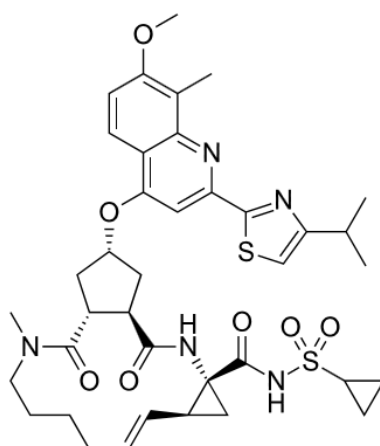


Figure 12 : Structure du Siméprévir (C₃₈H₄₇N₅O₇S₂)

6.3.1.4. Paritaprévir

De même que le Siméprévir le Paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/NS4A du VHC. Aussi connu sous le nom d'ABT-450 ce dernier a obtenu l'AMM récemment en janvier 2015. Ce médicament est boosté par le Ritonavir il est donc utilisé en association avec ce dernier qui est un inhibiteur du CYP3A4.

Il est utilisé en association avec l'**Ombitasvir** (12.5mg), le **Ritonavir** (50mg).

La dose journalière est de deux comprimés contenant respectivement 75mg de Paritaprévir ainsi que l'Ombitasvir et le Ritonavir. Le comprimé doit être pris avec de la nourriture afin d'augmenter l'absorption. Cette triple association peut elle-même être administrée avec d'autres molécules comme le Dasabuvir...

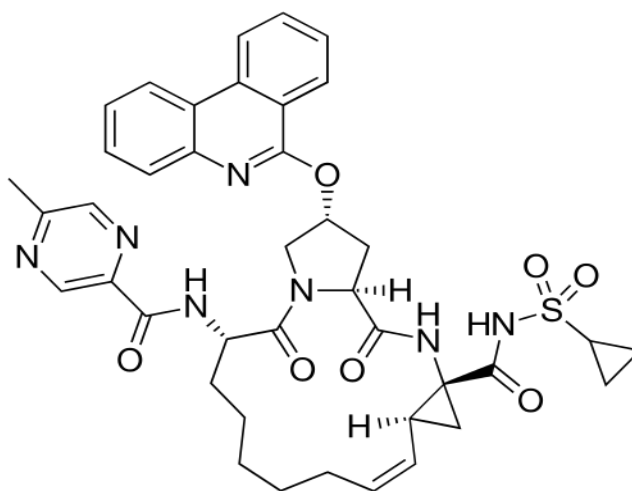


Figure 13 : Structure du Paritaprévir (C₄₀H₄₃N₇O₇S)

Les autres anti-protéases utilisées en 2016 sont :

- Sovaprévir**
- Vedroprévir**
- Grazoprévir**
- ABT-493**

6.3.2. Anti NS5A

Les inhibiteurs du complexe NS5A ont une activité antivirale pluri-génotypique ou pan-génotypique. Ces molécules sont utilisées principalement en association sans interféron soit avec un inhibiteur de la protéase NS3/4A soit avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B.

6.3.2.1. Daclatasvir

Le Daclatasvir a obtenu l'AMM en janvier 2014. C'est un inhibiteur sélectif de la protéine NS5A. Le mécanisme d'action du Daclatasvir est double, il inhibe la réplication de l'ARN viral ainsi que l'assemblage des virions.

Ce dernier est éliminé à 90% dans les selles et à 10% par les urines. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les sujets avec IR (=insuffisance rénale) ou chez les patients avec cirrhose. Le Daclatasvir est un inhibiteur de P-gp et un substrat du CYP3A4, par conséquent il faudra éviter son administration avec des médicaments induisant le CYP3A4 et la P-gp.

La dose est de 60mg une fois par jour, l'apport concomitant d'aliment n'a pas d'importance.

La dose de Daclatasvir doit être réduite de moitié (30mg) en présence de certaines molécules comme la Clarithromycine, la Telithromycine, l'Erythromycine, le Kétoconazole...

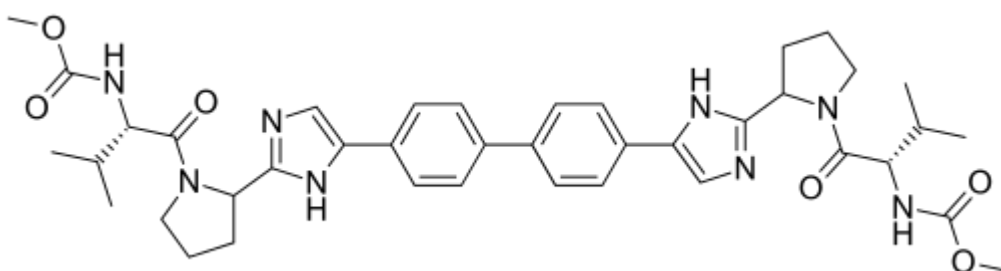


Figure 14 : Structure du Daclatasvir

6.3.2.2. Ledipasvir

Inhibiteur de la protéine NS5A il a obtenu son AMM en novembre 2014.

Il est responsable de l'inhibition de la réplication virale ainsi que de l'assemblage des virions. Il est présenté sous la forme d'un unique comprimé contenant 90mg de Ledipasvir et 400mg de Sofosbuvir. Il doit être pris une fois par jour avec ou sans nourriture. Son élimination est principalement biliaire sous forme inchangée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux.

La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente, les médicaments tels que les anti-H2 ou les IPP pourraient donc diminuer la concentration du médicament.

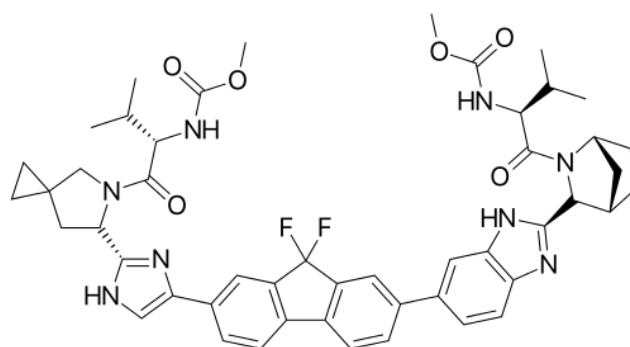


Figure 15 : Structure du Ledipasvir

Les autres inhibiteurs de NS5A existants sont :

***Elbasvir** : Il est associé avec le Grazoprevir

***Velpasvir** : inhibiteur pangénotypique de NS5A, il est associé avec le Sofosbuvir.

Il est rapidement absorbé et sa concentration plasmatique max est d'environ 2h. Sa demi-vie varie entre 14-18h

***Samatasvir**

***Ombitasvir**

***Odalasvir**

***MK-8408**

***ABT-530**

6.3.3. Anti-polymérase

Concernant les anti-polymérase il existe deux types d'inhibiteurs :

-Les inhibiteurs nucléosidiques (IN) ou nucléotidiques de la polymérase NS5B

-Les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la polymérase NS5B

Les premiers vont rentrer en compétition avec le substrat naturel de la polymérase pour se lier à l'ARN polymérase ARN dépendante. Leur liaison provoquera un effet terminateur de chaîne après leur incorporation dans le nouvel ARN synthétisé.

Les INN vont quant à eux altérer la conformation de la polymérase en se fixant sur l'un des quatre sites allostériques à la surface de l'enzyme. Ce changement de conformation va être responsable du blocage de la fonction catalytique de l'enzyme et ainsi de la réplication.

6.3.3.1. Dasabuvir

Inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B, il a obtenu son AMM en janvier 2015. Il agit en inhibant l'activité catalytique de la polymérase nécessaire à la réplication virale par fixation sur l'un des quatre sites allostériques. La fixation du Dasabuvir entraîne une altération conformationnelle de l'enzyme, celle-ci inactive l'enzyme.

La dose recommandée est de 250mg matin et soir au cours des repas.

Ce dernier n'est jamais utilisé en monothérapie il doit être utilisé en association avec d'autres antiviraux tel que le Paritaprévir et l'Ombitasvir.

Le Dasabuvir est métabolisé dans le foie, son principal métabolite est éliminé par voie biliaire et fécale. En cas d'insuffisance rénale l'adaptation des doses est inutile, le Dasabuvir est métabolisé par le CYP3A4. Il peut inhiber la P-gp et BCRP, par conséquent de nombreuses interactions avec le Dasabuvir sont possibles.

Les contre-indications médicamenteuses concernent l'Alfuzosine, le Triazolam, le Cisapride, les dérivés de l'ergot, l'amiodarone, la Simvastatine, l'Atorvastatine, la Quetiapine, la Quinidine, les antifongiques, les macrolides...

6.3.3.2. Sofosbuvir

C'est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B. Le Sofosbuvir est une prodrogue nucléotidique qui est rapidement absorbé, il subit un effet de premier passage hépatique et un métabolisme intestinal important. Le clivage hydrolytique intracellulaire de la pro-drogue est catalysé par des enzymes comme la carboxylestérase 1. Ce clivage est suivi de phosphorylations réalisées par des nucléotides kinases ce qui permet d'aboutir à la formation d'un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203). Cet analogue pharmacologiquement actif peut par la suite être incorporé au niveau de l'ARN viral par la polymérase de la NS5B, une fois intégré au niveau de l'ARN il agit comme un terminateur de chaîne stoppant ainsi la réplication virale. (66)

Le métabolite actif du Sofosbuvir (GS-461203) n'est pas un inhibiteur des ADN/ARN polymérases humaines, ni des ARN polymérases mitochondriales.

L'activité antivirale du Sofosbuvir est pangénotypique et extrêmement puissante.

La dose recommandée est de 400mg une fois par jour, la prise concomitante de nourriture est conseillée.

Le comprimé ne devra pas être écrasé en raison de son goût amer. Il a une élimination presque exclusivement rénale (80%) contre 15% d'élimination fécale. Malgré le fait que la clairance rénale reste la principale voie d'élimination du métabolite inactif du Sofosbuvir (GS-331007) aucune recommandation concernant les insuffisants rénaux n'a été émise.

Les principaux effets indésirables du Sofosbuvir associé à la Ribavirine sont : la rhinopharyngite, la diminution de l'hémoglobine, l'anémie, l'insomnie, la dépression, la dyspnée, la toux, les nausées, la constipation, la gêne abdominale, l'augmentation de la bilirubine, l'alopecie, le prurit, la peau sèche, l'arthralgie, les myalgies, la fatigue, l'irritabilité, la fièvre et l'asthénie...

Le Sofosbuvir n'a pas d'indication en monothérapie.

Ce dernier n'est pas métabolisé par le CYP450, mais il est transporté par la protéine P-gp. Il faudra par conséquent éviter l'administration du Sofosbuvir avec des médicaments inducteurs de la P-gp qui diminueraient les concentrations plasmatiques du Sofosbuvir et par conséquent diminueraient son activité et entraîneraient une perte d'efficacité.

Il faudra donc éviter l'administration concomitante de Sofosbuvir avec la Rifampicine, la Carbamazépine, la Phénytoïne. Il existe également des interactions avec la Rifabutine, le Modafinil, le millepertuis.

De même la co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp augmenterait la concentration plasmatique du Sofosbuvir, le retentissement reste cependant peu important.

L'amiodarone est contre-indiquée avec le Sofosbuvir du au risque de bradycardie sévère.



***MK-3682**

Tableau 7: Les médicaments de l'hépatite C en 2016 et leur posologie.

Zepatier® est principalement éliminé par le métabolisme oxydatif notamment par le CYP3A4. Ils sont éliminés par les selles. Certains médicaments sont contre indiqués notamment : phénytoïnes, carbamazépine, rifampicine, efavirenz, atazanavir, darunavir, ciclosporine...

6.4. Effets et schémas thérapeutiques suivant le génotype

6.4.1. Génotype 1

Ce génotype est le plus répandu en France il représente environ 60% des infections virales.

6.4.1.1. Dans le cas des patients naïfs infectés par le génotype 1

Il existe cinq options thérapeutiques :

- Sofosbuvir + Ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 à 12 semaines
- Paritaprévir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir +/- Ribavirine 12 à 24 semaines

En cours de développement on retrouve :

- Grazoprévir + Elbasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines

Option n°1 : Sofosbuvir + Ribavirine pendant 24 semaines

Etude d'Osinusi, chez 10 patients ayant des lésions de fibrose nulles à modérées, la RVS (=Rémission Virale Soutenue) après le traitement était de 90%.

Chez 50 patients ayant des lésions sévères la RVS était de seulement 68% chez les patients ayant reçu l'association avec des doses de Ribavirine adaptées au poids.

Une autre étude de Gane et al, a étudié la RVS après traitement chez 25 patients non cirrhotiques après les 24 semaines de traitement cette dernière était de 84%.

➔ Avec une RVS < 90% cette option n'est pas recommandée.

Option n°2 : Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines

Etude COSMOS : Chez 39 patients traités par cette association pendant respectivement 12 ou 24 semaines associé ou non à la Ribavirine, la RVS était de 95% sans influence de la durée du traitement ou de la présence ou non de Ribavirine.

Dans l'étude TRIO, 822 patients ont été traités par des associations contenant du Simeprevir, parmi les 301 patients traités par l'association SOF+SMP+RBV la RVS était de 88% chez les patients non cirrhotiques et de 75% chez les patients cirrhotiques.

La cohorte TARGET, a étudié 326 patients naïfs (dont 59% de cirrhotiques), après 12 semaines de traitements avec ou sans Ribavirine, la RVS était de 87% avec la Ribavirine et de 84% sans. Les sous-groupes ayant une RVS > 90% : patients en échec infectés par le sous type 1b non cirrhotiques, les patients infectés par le génotype 1b naïfs.

Les sous-groupes avec une RVS<90% : patients de génotypes 1a et de génotypes 1b avec cirrhose. (61)

→ Cette option n'est pas recommandée chez les génotypes 1a et 1b avec cirrhose.

Option n°3 : Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines

L'étude de Sulkowski portait sur 126 patients naïfs (17 cirrhotiques) traités par l'association Sofosbuvir + Daclatasvir +/-Ribavirine. La RVS était de 99/100%.

→ Cette option est recommandée sans association de ribavirine pendant 8 semaines chez les patients naïfs non cirrhotiques avec une charge virale < 6000000UI/ml et pendant 12 semaines chez les autres patients.

Option 4 : Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 à 12 semaines

De nombreuses études ont été réalisées : LONESTAR, ION-1, TARGET.

Des patients naïfs cirrhotiques ou non ont été traités par cette association pendant 8 à 24 semaines. Les résultats de ces différentes études suggèrent de traiter par l'association Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines les patients non cirrhotiques et pendant 24 semaines les patients cirrhotiques. (62) (63)

Option 5 : Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir +/- Ribavirine 12 à 24 semaines

Dans l'étude randomisée, multicentrique, en double aveugle contre placebo SAPPHIRE-1 631 patients ont été traités par cette association pendant 12 semaines. La RVS était de 96% avec la Ribavirine, 95% chez les patients infectés par le génotype 1a et 98% chez les patients infectés par le génotype 1b.

L'étude PEARL a obtenu une RVS de 99% chez les patients traités 12 semaines par cette association sans influence de l'association de Ribavirine.

6.4.1.2. Dans le cas des patients en échec de traitement infectés par le génotype 1

Il existe quatre options thérapeutiques :

- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirine pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir +/- Ribavirine pendant 12 semaines
- Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir +/- Ribavirine 12 à 24 semaines

En cours de développement on retrouve 2 associations :

- Grazoprévir + Elbasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines

Option 1 : De nombreuses études : Backus Li, OPTIMIST-2, TARGET, COSMOS... ont montré une RVS<90% l'option 1 n'est donc pas recommandée.

Option 2 : Dans la cohorte HEPATHER, 640 patients en échec de traitement dont 73% étaient cirrhotiques, ont été traités par l'association Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirine pendant 12 / 24 semaines. Il ressort de cette étude que la Ribavirine ou la cirrhose n'influencent pas la RVS, par contre la durée du traitement permet d'augmenter de 90 à 96% la RVS.

Option 3 : Dans l'étude ION-2, 440 patients en échec d'un précédent traitement ont été randomisés en 4 groupes traités respectivement par Sofosbuvir + Ledipasvir +/- Ribavirine pendant 12 ou 24 semaines... La RVS pour les deux premiers groupes traités 12 semaines était de respectivement 94% sans Ribavirine et 96% avec. Les 3^{ème} et 4^{ème} groupes ont une RVS de 99% indépendamment de la présence ou non de Ribavirine. Aucune influence des sous types, ni du précédent traitement n'a été démontrée. A contrario chez les patients cirrhotiques, la RVS s'est avérée plus élevée chez ceux traités pendant 24 semaines avec Ribavirine : 100% vs 86% pour 12 semaines. (58)

Option 4 : L'étude SAPPHERE, étudiant 394 patients non cirrhotiques en échec de traitement (PegINF + Ribavirine) a établi une RVS de 96% pour les patients traités par cette association. Cette dernière était de 95% chez les patients répondeurs nuls, 100% chez les patients répondeurs partiels et 95% chez les patients rechuteurs, sans aucune influence du sous type ou du type d'échec thérapeutique.

Les études PEARL-I et TURQUOISE II ont permis de montrer qu'un traitement par cette association pendant une durée de 24 semaines était nécessaire chez les patients cirrhotiques. (64)

Génotype 1 <u>non</u> <u>cirrhotiques</u> naïfs	Traitement	Preuve	Durée
Génotype 1b	Sofosbuvir + Simeprévir	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	12 semaines
Charge virale < 6000000 UI/ml	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	8 semaines
Charge virale > 6000000 UI/ml	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	12 semaines
Génotype 1b	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	B	12 semaines
Génotype 1a	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine	A	12 semaines

Génotype 1 patients avec <u>cirrhose</u> <u>compensée</u> naïfs	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	12 semaines
Génotype 1b	Paritaprévir/Ritonavir+Ombitasvir + Dasabuvir	A	12 semaines
Génotype 1a	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir Ribavirine	A	12 semaines
Génotype 1 <u>naïfs</u> ou <u>prétraités</u> patients avec ou sans cirrhose traitement futur pouvant être recommandé	Traitement	Preuve	Durée
Génotype 1a	Grazoprévir + Elbasvir + Ribavirine	A	16 semaines
Génotype 1b	Grazoprévir + Elbasvir	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Velpatasvir		12 semaines
Patients prétraités de génotype 1 non cirrhotiques	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	12semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	12 semaines
Génotype 1a	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir +Ribavirine	A	12 semaines
Génotype 1b	Paritaprévir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	A	12 semaines

Patients prétraités de génotype 1 cirrhotiques	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	A	24 semaines
Génotype 1a	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirine	B	24 semaines
Génotype 1b	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	A	12 semaines

Tableau 8 : Recommandations chez les patients de génotype 1

Ces recommandations de l’AFEF sont basées sur plusieurs études et publications. Le niveau de preuve des recommandations est indiqué selon les grades de la Haute Autorité de Santé. Le niveau d’évidence de chaque proposition thérapeutique a été défini comme suit :

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d’essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Tableau 9 : Tableau des grades de recommandations. (50)

AE signifie accord d’experts : en l’absence d’études les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail. Cet accord se fait après consultation du groupe de lecture. L’absence de gradation doit inciter à engager des études complémentaires, ces recommandations sont considérées comme pertinentes et utiles même en l’absence de grade.

6.4.2. Génotype 2

Depuis de nombreuses années la référence était le traitement par la bithérapie Peg IFN et Ribavirine qui permettait d'obtenir une RVS qui variait entre 85 et 50% suivant la rapidité de la réponse virologique.

Deux options sont disponibles pour le traitement :

- Sofosbuvir + Ribavirine pendant 12 à 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines

En deuxième intention :

- Sofosbuvir + Ribavirine + PegINF pendant 12 semaines.

En cours de développement on trouve

- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines

Option 1 : Dans l'étude FISSION chez les patients naïfs traités pendant 12 semaines la RVS était de 97% chez les non cirrhotiques vs 83% chez les cirrhotiques.

Option 2 : Une étude portant sur 26 personnes a obtenu une RVS à 92%. Cette association peut être proposée à des patients en échec de traitement ou ayant une cirrhose décompensée.

Option 3 : L'étude BOSON a étudié 48 patients cirrhotiques avec administration de l'association pendant 12 semaines la RVS était de 94% et avec une administration pendant 24 semaines la RVS était de 100%

Génotype 2 <u>non</u> <u>cirrhotiques</u> naïfs	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir+ Ribavirine	A	12 semaines
Génotype 2 en échec de traitement par Peg IFN + Ribavirine non cirrhotiques	Traitement	preuve	Durée
	Sofosbuvir+ Ribavirine	C	12 semaines
	Sofosbuvir+Daclatasvir	AE	12 semaines
Génotype 2 patients avec <u>cirrhose</u> <u>compensée</u> naïfs	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir+Daclatasvir	AE	12 semaines
	Sofosbuvir + Ribavirine	C	24 semaines

Tableau 10 : Recommandations chez les patients de génotype 2

6.4.3. Génotype 3

C'est le génotype qui est associé au risque de cirrhose et de CHC le plus élevé en comparaison avec les autres génotypes. De plus l'efficacité du traitement est moindre chez ces patients par conséquent des schémas thérapeutiques avec une RVS<90% peuvent être recommandés. L'association de PegIFN et de Ribavirine chez des patients naïfs permettait d'obtenir une RVS de seulement 70%.

Il existe 4 options de disponibles :

- Sofosbuvir + Ribavirine pendant 24 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirine pendant 12 à 24 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine 12 semaines
- Sofosbuvir + Ribavirine + PegIFN pendant 12 semaines

Option thérapeutique qui pourra être recommandée

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine

Option 1 : Cette association concerne les patients avec fibrose minime ou modérée, les nombreuses études FISSIONS, POSITRON ... montrant une mauvaise RVS chez les patients ayant des stades plus avancés de fibrose. La RVS étant <90% cette option n'est pas recommandée.

Option 2 : L'étude ALLY-3+ a montré l'intérêt de l'association avec la Ribavirine chez les patients cirrhotiques car elle permet d'augmenter considérablement la RVS. (59)(67)

Option 3 : Une étude a divisé 51 patients naïfs en deux groupes, le premier groupe a reçu l'association sans Ribavirine et le deuxième a reçu l'association avec la Ribavirine. La RVS était de 64% dans le premier groupe contre 100% dans le deuxième. Cette étude a permis de montrer l'importance de l'association avec la Ribavirine. Une autre étude portant cette fois sur des patients préalablement traités a montré que le RVS était de 89% chez les patients non cirrhotiques vs 73% chez les patients cirrhotiques. La RVS est insuffisante chez ce groupe de patients préalablement traités par conséquent cette association n'est pas recommandée car l'efficacité est insuffisante. (65)

Option 4 : Une étude portant sur 181 patients traités par cette association pendant 12 semaines a montré que la RVS était de 93% contre seulement 71% chez les patients traités par cette association pendant 16 semaines sans PegIFN.

Génotype 3 <u>non</u> <u>cirrhotiques</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	12 semaines
Génotype 3 patients avec <u>cirrhose</u> <u>compensée</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	A	24 semaines

Tableau 11 : Recommandations chez les patients de génotype 3

6.4.4. Génotype 4

Il existe 4 options disponibles :

- Sofosbuvir + Simeprevir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir 12 semaines
- Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir Ribavirine

En cours de développement on retrouve 2 associations :

- Grazoprévir + Elbasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines

Option 1 : Dans l'étude OSIRIS, 63 patients cirrhotiques ou non ont été traités par cette association pendant 12 semaines, ils ont obtenu une RVS de 95%.

Dans une autre étude portant sur 78 patients la RVS était de 100% chez les patients non cirrhotiques contre 88% chez les cirrhotiques. (61)

Option 2 : Les patients peuvent être traités par l'association Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 à 24 semaines.

Option 3 : Cette association pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS de 95%. L'analogie retrouvée entre les génotypes 1 et 4 permet de recommander malgré l'absence de données l'utilisation de Ribavirine conjointement à cette association chez les patients ayant une cirrhose compensée.

Option 4 : Cette association permet d'obtenir de très bons résultats que les patients soient naïfs prétraités, cirrhotiques ou non la RVS varie de 91% à 100% suivant les études et le type de patient.

Génotype 4 <u>non</u> <u>cirrhotiques</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	C	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir	C	12 semaines
	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir + Ribavirine	A	12 semaines
	Sofosbuvir + Velpatasvir	B	12 semaines
Génotype 4 patients avec <u>cirrhose</u> <u>compensée</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir+Daclatasvir +Ribavirine	C	12 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir	C	24 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir +Ribavirine	AE	12 semaines
	Paritaprévir/Ritonavir + Ombitasvir+Ribavirine	A	12 semaines
En cours de développement	Sofosbuvir + Velpatasvir	C	12 semaines
Génotype A naïf	Grazoprevir + Elbasvir	C	12 semaines

Tableau 12 : Recommandations chez les patients de génotype 4.

6.4.5. Génotype 5 et 6

Deux options sans interférons sont possibles pour les génotypes 5 et 6, deux autres sont quant à elles en cours de développement.

- Sofosbuvir + Daclatasvir pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 12 semaines

En développement on retrouve l'association contenant du Grazoprevir et de l'Elbasvir ainsi que l'association Sofosbuvir et Velpatasvir toute les deux sont recommandées pour une durée de 12 semaines.

Option n°1

Des études ont permis de mettre en évidence l'activité antivirale in vitro du Daclatasvir contre les génotypes 5 et 6. Malgré l'absence d'étude in vivo l'association Daclatasvir, Sofosbuvir reste recommandé pour ces génotypes. L'analogie des génotypes 5 et 6 avec le génotype 1 entraine la recommandation de l'ajout de Ribavirine chez les patients avec cirrhose compensée, malgré l'absence d'étude chez ces génotypes.

Option n°2

Chez les patients de génotype 5 cette association a permis d'obtenir une RVS de 95%, dont 97% chez les patients non cirrhotiques et 89% chez ceux cirrhotiques.

Pour les patients infectés par le génotype 6 l'administration de cette association chez 25 patients naïfs ou prétraités a montré une RVS de 96%.

Il s'avère que l'association : Grazoprevir + Elbasvir en cours de développement n'est finalement pas recommandée chez les génotypes 5 et 6 en raison du nombre d'échecs trop importants au cours d'une étude portant sur 8 patients.

Génotype 5-6 <u>non cirrhotiques</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	AE	12 semaines
	Sofosbuvir +Ledipasvir	B	12 semaines
	Sofosbuvir + Velpatasvir	B	12 semaines

Génotype 5-6 patients avec <u>cirrhose</u> <u>compensée</u>	Traitement	Preuve	Durée
	Sofosbuvir + Daclatasvir	AE	24 semaines
	Sofosbuvir + Daclatasvir +Ribavirine	C	12 semaines
	Sofosbuvir + Ledipasvir (+/-) Ribavirine	C	12 semaines Ou 24 semaines sans la ribavirine
	Sofosbuvir + Velpatasvir	C	12 semaines

Tableau 13 : Recommandations chez les patients de génotype 5/6.

6.5. Echec thérapeutique : résistances aux traitements

L'évaluation des résistances doit se faire systématiquement après une analyse des causes qui auraient pu expliquer l'échec du traitement :

- *Mauvaise observance
- *Interactions médicamenteuses
- *Arrêt prématuré du traitement
- *Réinfection

Depuis peu un observatoire a été mis en place en France afin d'analyser les résistances aux agents antiviraux directs, le but de cet observatoire est d'améliorer la connaissance et la prise en charge chez ces patients.

Certains schémas thérapeutiques d'une durée de 24 semaines peuvent être proposés chez les patients avec mutation de résistance mais leur niveau de preuve reste faible. Pour cette raison il est recommandé que le dossier de chaque patient résistant à un agent antiviral soit présenté en réunion de Concertation Pluridisciplinaire en présence d'un virologue expert.

Bien que les échecs thérapeutiques soient encore peu fréquents cela reste néanmoins une problématique sérieuse surtout chez les patients avec cirrhose qui nécessitent un traitement efficace d'urgence.

6.5.1. Mutation de résistance

Le VHC possède une grande diversité génétique due à l'absence d'activité exonucléasique correctrice 5'-3' de l'ARN polymérase. Les mutations de résistance ou RAVs (= Resistance Associated Variants) surviennent du fait d'erreurs spontanées de la polymérase virale et de l'absence d'activité correctrice. Ces mutations spontanées peuvent survenir sur l'ensemble du génome viral y compris dans les domaines NS3, NS4, NS5B. Elles peuvent induire une modification de la conformation des sites de liaisons ou avoir un effet terminateur de chaîne. En monothérapie, l'apparition de ces mutants peut se faire après seulement quelques jours de traitement provoquant ainsi un rebond virologique et un échec thérapeutique, c'est pour cette raison que les antiviraux directs sont toujours associés entre eux. (94)

Ces mutations de résistances se définissent par deux caractéristiques pouvant influencer sur la sensibilité du traitement :

- Un « Fitness » qui correspond à la capacité de réplication du virus mutant
- Un « niveau de résistance » qui affecte la sensibilité à la molécule antivirale

Chaque famille de molécules thérapeutiques va posséder son propre profil de mutation spécifique, ce dernier peut être influencé par le génotype et/ou le sous type viral. Ces mutations seront retrouvées à des positions différentes dans la protéase NS3, dans la région NS5A et au niveau de la polymérase NS5B provoquant ainsi une résistance aux antiviraux directs.

6.5.2. Recherche des RAVs

La recherche des RAVs peut se faire par plusieurs méthodes au sein de laboratoires de référence elles ne sont pour le moment ni standardisées ni commercialisées mais ne sont pas pour autant à la charge du patient.

Méthodes de recherche des RAVs :

*Le séquençage direct : il permet de détecter les populations virales représentant au moins 15% de la quasi espèce virale.

*Le séquençage haut débit permet de détecter les populations virales représentant cette fois moins de 1% de la quasi espèce.

La première méthode est retrouvée en pratique clinique alors que la deuxième n'est utilisée pour le moment que dans le cadre de la recherche.

6.5.3. Prévalence des RAVs avant le traitement : résistance « naturelle » aux antiviraux directs

Les mutations de résistance n'apparaissent pas seulement après un traitement par anti viraux directs, elles ont été retrouvées chez des patients naïfs de tout traitement et en l'absence de toute pression médicamenteuse. Plusieurs études portant sur ces résistances « naturelles » aux antiviraux ont été réalisées, la grande majorité sur des patients de génotype 1. Elles cherchent à caractériser les mutations de résistance.

6.5.3.1. Inhibiteurs de protéase NS3

Pour les inhibiteurs de protéase la fréquence des RAVs varie de 0.1 à 3.1% chez des patients de génotype 1. Le variant Q80K est trouvée chez 19% des patients européens il est principalement retrouvé chez les patients de génotype 1a.

L'étude Vicenti a été réalisée chez 120 patients de génotype 1a et 1b dont 66 étaient co-infectés VIH. L'étude a permis de mettre en évidence que 19% des patients présentaient des mutations liées à la résistance aux IP. Onze de ces patients possédaient le variant Q80K et les 10 autres présentaient les mutations V36L, T54S, V55A.

6.5.3.2. Inhibiteurs de polymérase NS5B

La résistance aux inhibiteurs de NS5B est rare et n'a pas d'impact clinique majeur. Dans les essais NEUTRINO, POSITRON, FUSION et FISSION concernant plus de 1200 patients, la mutation S282T n'a jamais été détectée avant le traitement.

6.5.3.3. Inhibiteurs NS5A

On retrouve chez les patients de génotype 1 des RAVs avant le traitement dans environ 15% des cas. Malgré la présence de ces RAVs le risque d'échec thérapeutique ne semble pas significativement augmenter.

La présence de résistance chez les patients traités avec Sofosbuvir et Ledipasvir ne semble toucher que les patients cirrhotiques ayant déjà eu un échec de traitement et les patients de génotype 1a.

Dans le cas du traitement par Grazoprevir et Elbasvir la présence de RAVs diminue la RVS chez les patients de génotype 1a. La prolongation de cette association pendant 4 semaines supplémentaires et le rajout de Ribavirine permet d'obtenir une augmentation de la RVS chez ces patients.

Une étude réalisée par Plaza a cherché la prévalence de mutations associées au Daclatasvir. Aucune n'a été retrouvée chez les patients de génotype 1a et 3. A contrario chez les patients de génotype 1b et 4 la mutation L31M associée à Y93H représente respectivement 7% et 13% des séquences de génotype 4. Les mutations M38L et L30R ont également été observées chez ces patients.

Ces différents résultats suggèrent que la recherche de RAVs avant le traitement n'est pas obligatoire mais il sera néanmoins important d'adapter le traitement soit en augmentant sa durée soit en associant la Ribavirine afin d'éviter toute diminution de la RVS.

6.5.4. Résistance aux anti-protéases

Les variants résistants aux anti-protéases ne sont retrouvés que chez une minorité de patients 48 semaines après l'échec du traitement. Ceci s'explique par un fitness faible, la capacité de réplication du mutant étant faible on voit apparaître une décroissance rapide et spontanée de ces RAVs.

6.5.4.1. Siméprevir

Les mutations les plus fréquentes retrouvées chez les patients infectés par le génotype 1a en échec de traitement sont D168A/V et R155K et chez les patients infectés par le génotype 1b on retrouve les mutations Q80R et D168E/V.

6.5.4.2. Paritaprévir

Les mutations de résistance ont été identifiées lors des essais cliniques ou encore par culture cellulaire. Dans le cas du génotype 1a les mutations classées dans l'ordre croissant de niveau de résistance au Paritaprevir sont : A156T, F43L, R155K, D168V, D168A/G/H/Y.

Il a été mis en évidence que la substitution unique de R155K réduisait trois fois moins l'activité que l'association incluant R155 K avec une des mutations suivantes : F43L, Y56T, Q80K ou E357K, V36L/M.

Dans le cas du génotype 4a, les mutations ont diminué de 40 à 323 fois la sensibilité au PTV, les substitutions en question sont : R155C, A156T/V et D168H/V.

6.5.5. Résistance aux anti-polymérases

6.5.5.1. Sofosbuvir

Le Sofosbuvir a une barrière de résistance élevée, les variants résistants au Sofosbuvir sont rarement retrouvés et leur fitness est faible ils disparaissent donc rapidement après l'arrêt du traitement. Après analyse de 12 000 patients traités par Sofosbuvir dont 1025 en échec seulement 10 patients ont présenté des mutations de résistance au Sofosbuvir. La mutation S282T est la plus commune c'est la seule observée chez les patients de génotype 1b, chez ceux de génotype 1a on retrouve également la mutation S282T.

Lors d'études de phase 3, deux autres variants V321A et L159F ont été retrouvés chez les patients de génotype 3.

6.5.5.2. Dasabuvir

Dans le cas du génotype 1a les mutations retrouvées sont : C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R et Y561H. Ces mutations sont responsables de la diminution de la sensibilité au Dasabuvir.

6.5.6. Résistance aux anti-NS5A

Les mutations de résistance chez les patients traités par anti-NS5A ont un fitness important ce qui explique la persistance de ces dernières chez 80% des patients 48 semaines après l'échec du traitement.

6.5.6.1. Résistance au Daclatasvir

Le Daclatasvir est caractérisé par une faible barrière de résistance génétique. Chez les patients de génotype 1a n'ayant pas obtenu de RVS on retrouve comme principales mutations : M28T, Q30E/H/R, L31M, H58D et Y93H/N, une seule de ces mutations peut entraîner une perte de sensibilité au Daclatasvir. Chez les patients de génotype 1b on retrouve principalement L31M et Y93H. Les substitutions Y93H/N sont associées à une diminution de la réplication virale.

6.5.6.2. Ledipasvir

Chez les patients de génotype 1a n'ayant pas obtenu de RVS on retrouve principalement les mutations Q30E/R, L31M et Y93H/N, et chez ceux de génotype 1b c'est la mutation Y93H la plus retrouvée. L'existence d'une résistance croisée entre le DCV et le LDV devra être prise en compte pour le choix de la thérapeutique.

6.5.6.3. Ombitasvir

Chez les patients de génotype 1a les principales mutations classées dans l'ordre croissant de leur niveau de résistance à l'Ombitasvir sont : M28V, L31V, H58D, Q30R, M28T, Q30E et Y93C/H/N.

Dans le cas du génotype 1b les mutations suivantes seules ou associées ont entraîné une diminution de la sensibilité il s'agit des substitutions L28T, L31F/V et Y93H associées ou non à L28M, R30Q...

6.5.7. Recommandations de traitements chez les patients en échec de traitement par agent antiviral direct

6.5.7.1. Recommandations chez les patients de génotype 1, 2, 4, 5 et 6.

Il est recommandé :

- un schéma thérapeutique qui associe deux antiviraux directs (sans résistance croisée avec les précédents antiviraux) avec la Ribavirine pendant 24 semaines.
- En cas de présence de mutation de résistance aux anti-NS5A : Sofosbuvir + anti NS3 + Ribavirine pendant 24 semaines. (68)
- En cas de présence de mutation de résistance aux anti-NS3 : Sofosbuvir + anti NS5A+Ribavirine pendant 24 semaines.
- En cas de présence de résistance aux anti-NS5B : Sofosbuvir + anti-NS5A+ anti NS3+ Ribavirine pendant 24 semaines.

6.5.7.2. Recommandations chez les patients de génotype 3

Les patients non cirrhotiques devront en cas d'échec de traitement être intégrés dans un essai thérapeutique, ou surveillés de près en attente de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Chez les patients atteints de cirrhose compensée dans le cas d'un échec thérapeutique dû à la présence de mutations de résistance aux anti-NS5A on recommandera le schéma suivant : Sofosbuvir + PegINF + Ribavirine pendant 12 semaines.

En conclusion, en cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct il est recommandé :

- D'évaluer les mutations de résistance avant de décider d'un nouveau traitement.
- D'identifier une potentielle réinfection virale.
- De réétudier l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses...)
- En cas de retraitement la recherche de RAVs devra se faire dès son initiation.
- La décision d'une nouvelle ligne thérapeutique ne devra se faire qu'après réunion de concertation pluridisciplinaire.

6.6. Prises en charge thérapeutiques particulières :

6.6.1. Traitement de l'enfant

L'hépatite C chez l'enfant reste rare, la transmission mère enfant ne concerne que 3 à 5% des cas, le maintien de la charge virale à un niveau bas et un accouchement peu sanglant diminuent les risques de transmission. Dans le cas d'enfants ayant été contaminés par le VHC la guérison spontanée est fréquente, environ 30% d'entre eux guérissent spontanément avant l'âge de 3 ans. Dans certains cas d'enfants nés hors de la France la transmission a pu être parentérale, dans ce cas la guérison est spontanée chez la moitié des enfants. Si l'hépatite C devient chronique on conseillera une simple surveillance biannuelle comprenant un examen clinique et un dosage des transaminases, l'infection chronique étant souvent pas ou peu symptomatique chez les enfants et rarement évolutive. Il est par ailleurs conseillé de vacciner les enfants contre l'hépatite A et B et de sensibiliser l'enfant adolescent aux modes de contamination possibles et aux risques engendrés par la consommation d'alcool. La présence d'une fibrose à un stade modéré chez l'adolescent doit entraîner l'initiation d'un traitement par agent antiviral direct. (50)(7)

6.6.2. Traitement des personnes âgées

Parmi les patients infectés par le VHC plus de 21% ont un âge supérieur à 65 ans.

Lors d'une étude portant sur le traitement de pegIFN associé à la Ribavirine, on a observé que la RVS était 2 fois plus faible chez les patients de plus de 60 ans, du fait de leur moins bonne tolérance aux traitements les arrêts sont plus fréquents pouvant aller jusqu'à 20%. Dans le cas où le traitement est maintenu jusqu'à la fin la RVS est identique quel que soit l'âge des patients. L'efficacité et la tolérance des nouveaux antiviraux sont actuellement en cours d'évaluation chez cette population. (7)

6.6.3. Traitement des patients avec IRS ou hémodialysés

L'infection par le VHC est fréquemment retrouvée chez les patients hémodialysés, Il existe 5 options disponibles pour traiter les patients hémodialysés :

- *Sofosbuvir + Siméprevir
- *Sofosbuvir + Daclatasvir
- *Sofosbuvir + Ledipasvir
- *Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir +/- Dasabuvir
- * Grazoprevir + Elbasvir

Le traitement de l'hépatite C est recommandé chez tous les patients hémodialysés sans projet de transplantation, la Ribavirine sera déconseillée chez ces patients. Chez les patients avec une clairance $>30\text{ml/min/1,73m}^2$ aucun ajustement de dose n'est nécessaire, dans le cas d'une clairance $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ l'avis d'un expert sera recommandé.

6.6.4. Traitement des patients avec cryoglobulinémie

Une étude a montré que chez des patients ayant une vascularite cryoglobulinémique traitée par l'association Sofosbuvir + Ribavirine 75% d'entre eux obtenaient une RVS et la disparition complète des symptômes se faisait chez 87% d'entre eux. Le traitement est par conséquent recommandé chez l'ensemble des patients ayant des symptômes liés à la cryoglobulinémie quel que soit leur stade de fibrose.

Le choix du traitement sera fait indépendamment de la présence ou non de cryoglobulinémie. Il sera recommandé en cas de manifestations cliniques graves au niveau neurologique ou rénal l'instauration du Rituximab parallèlement au traitement de l'hépatite C. (50)

6.6.5. Traitement des patients avec lymphome

Les patients avec cryoglobulinémie ont un risque nettement plus important que la population générale d'avoir un lymphome non hodgkinien. En cas de lymphome B à grande cellule un traitement antiviral C sera conseillé en première intention. Dans le cas de lymphome à haut grade la chimiothérapie sera recommandée. Une étude a montré qu'après traitement les 5 patients atteints d'hépatite C et de lymphome B ont tous obtenu une RVS et pour 4 patients sur 5 la rémission complète du lymphome. L'obtention d'une RVS permettrait de stopper les mécanismes favorisant l'évolution du lymphome.

6.6.6. Traitement des patients avec asthénie invalidante

L'obtention d'une réponse virologique soutenue chez les patients atteints d'asthénie invalidante permet de diminuer la fatigue, d'augmenter la qualité de vie et d'améliorer les fonctions cognitives et la productivité au travail. Ce résultat a été obtenu après une étude qui a mesuré ces paramètres avant, pendant et après le traitement de Sofosbuvir +Ledipasvir.

6.6.7. Traitement des patients avec manifestation cardio-vasculaire

L'obtention de la RVS permettrait de diminuer les risques d'ischémie myocardique. Une étude asiatique a également montré une diminution de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux après le traitement.

6.6.8. Traitement des patients co-infectés VIH

Les guérisons spontanées de l'hépatite C chez les PVVIH étant très faibles, seulement de 19%, l'indication du traitement anti-VHC concerne la totalité des malades co-infectés en l'absence de contre-indication. Dans de très rares cas la date de contamination est connue, si cette dernière date de moins de 3 mois on conseillera d'attendre 4 semaines tout en surveillant la charge virale, si cette dernière ne diminue pas le traitement sera indiqué.

Dans le cas où cette dernière diminue d'au moins deux log on patientera encore 8 semaines en surveillant l'ARN du VHC, si ce dernier devient indétectable le malade est considéré comme guéri dans le cas contraire le traitement pourra débuter.

Quant au choix du traitement anti-VHC il ne peut se faire qu'après concertation de plusieurs professionnels de santé et après avoir recueilli les souhaits et les attentes du malade. Lors de cette réunion pluridisciplinaire le corps médical devra pour prendre une décision intégrer la situation clinique, le degré de fibrose, le génotype du VHC, le taux de transaminases et la réponse à un éventuel traitement antérieur.

-En cas de fibrose hépatique F0/F1 et en l'absence de manifestations extra-hépatiques on préconisera d'attendre avant d'instaurer le traitement, la prise de décision se fera au cas par cas.

-En cas de fibrose $\geq$ F2 ou de manifestations extra-hépatiques ou encore de risques importants de transmission un traitement sera envisagé, le choix des molécules dépendra du génotype et du statut naïf ou prétraité du malade. Le taux de RVS est similaire chez les patients co-infectés.

Indications du traitement de l'hépatite C chez les PVVIH avec fibrose hépatique ≥F2 ou manifestations extra hépatiques ou risque de transmission du VHC :



SOF=Sofosbuvir ; SMV= Simeprevir ; RBV= Ribavirine ; PR= interféron pégylé+ ribavirine ; DCV= Daclastavir, LDV=Ledipasvir, GPV=Grazoprevir, EBV= Elbasvir

Ces recommandations prennent en compte l'efficacité, la tolérance et bien sûr l'interaction du traitement avec les antirétroviraux. La tolérance est identique chez les patients mono ou co-infectés VHC-VIH.

La surveillance virologique est la même que chez les personnes mono-infectées par le VHC à l'exception du fait qu'il faut tout au long du traitement s'assurer du bon contrôle de l'infection par le VIH.

Une personne VIH positive ayant réussi suite aux traitements à éradiquer le virus de l'hépatite C devra du fait du risque important de recontamination continuer à être suivie. Il est également très important de sensibiliser les malades à risques (patients homosexuels masculins, usagers de drogues) aux risques de certaines pratiques (rapports anaux non protégés, fisting, partage des seringues ou du petit matériel...), la prévention primaire étant primordiale. La réinfection après deux ans concerne 30% des patients homosexuels, le suivi devra par conséquent être plus long chez ces patients et la charge virale devra être contrôlée annuellement. (44)

6.6.9. Traitement des patients co-infectés VHB

La recherche du VHB doit être systématiquement réalisée chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C. Le traitement de l'hépatite C se fera indépendamment du stade de la fibrose hépatique étant donné que le risque d'évolution vers des lésions hépatiques sévères est beaucoup plus rapide chez ces patients co-infectés VHB-VHC. L'hépatite B devra être surveillée attentivement pendant et après le traitement de l'hépatite C ; de nombreux porteurs asymptomatiques de l'antigène HBs voient leur hépatite B se réactiver après l'éradication du virus de l'hépatite C. Il n'y a pas d'interaction directe entre le Tenofovir ou l'Entecavir utilisé dans le traitement de l'hépatite B et les antiviraux directs.

Néanmoins, en cas d'association du Tenofovir et du Ledipasvir une surveillance de la fonction rénale sera recommandée en raison de la néphrotoxicité de ces deux molécules.

6.7. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C.

6.7.1. Suivi du traitement

Le suivi du traitement doit se faire à l'initiation du traitement puis mensuellement, la consultation médicale aura pour but de s'assurer de la bonne observance du traitement et d'évaluer les effets indésirables et les éventuelles interactions médicamenteuses. Une prise en charge pluridisciplinaire sera souvent nécessaire afin de gérer au mieux les effets indésirables. Le patient devra être sensibilisé à l'importance d'arrêter toute consommation d'alcool et de produits stupéfiants. Chez ces patients un suivi addictologique et psychologique pourra être conseillé. L'éducation thérapeutique peut être intégrée au suivi du traitement elle permet de repérer les difficultés rencontrées par le patient lors de son traitement et l'aide à devenir autonome.

Une collaboration étroite devra être mise en place entre les professionnels de santé hospitaliers et ceux de villes (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers, psychologues...).

Les nouveaux antiviraux ont depuis quelques années simplifiés le suivi et la surveillance des patients sous traitement leurs effets indésirables étant nettement diminués. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : la fatigue, les céphalées, l'insomnie, les diarrhées, et les nausées, ils entraînent rarement l'arrêt du traitement.

Suivi psychosocial : Ce suivi est réalisé par un professionnel de santé, il permet d'évaluer les besoins psychologiques et sociaux du patient et de l'orienter si besoin vers des associations ou des professionnels de santé.

6.7.1.1. Surveillance clinique

Le médecin généraliste et le pharmacien devront être particulièrement vigilants et attentifs aux troubles de l'humeur du patient afin de pouvoir orienter rapidement le patient vers un professionnel de santé adapté (psychiatre, psychologue...) Dans certains cas une psychothérapie seule suffira à améliorer l'humeur, dans d'autres cas lorsque des signes de gravités sont présents (idées suicidaires, altération de l'état général...) le traitement par anxiolytiques ou antidépresseurs sera nécessaire.

La présence de trouble visuel devra amener le patient à effectuer un examen ophtalmologique complet. Les patients diabétiques ou ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires devront être surveillés et suivis par des professionnels de santé adaptés.

6.7.1.2. Surveillance biologique et virologique

La réalisation d'une numération formule sanguine, du dosage de la créatinine, du calcul de la clairance et le dosage des différentes enzymes hépatiques devra être fait à l'initiation du traitement et après 2 et 4 semaines et ce mensuellement tout au long du traitement. La charge virale devra être dosée à l'initiation et 12 semaines après la fin du traitement, son suivi pendant le traitement par agent antiviraux directs n'est pas nécessaire. La neutropénie n'est retrouvée que chez les patients traités par interféron, le dosage de la TSH est recommandé trimestriellement pendant le traitement puis un an après la fin du traitement chez les patients traités par interféron en raison du risque tardif d'apparition de dysthyroïdie.

En cas d'augmentation des transaminases hépatiques de plus de 10 fois la valeur normale ou en cas d'élévation des transaminases associée à des nausées, vomissements, ictère, augmentation de la bilirubine ou des phosphatases alcalines il sera recommandé **d'arrêter le traitement**.

Taux d'hémoglobine	<8.5g/dL
Taux de leucocytes	<1 giga/L
Taux de neutrophiles	< 0.5 giga/L
Taux de plaquettes	< 25 giga/L
Bilirubine (directe)	> 2.5 fois la limite normale supérieure
Bilirubine (indirecte)	> 4mg/dL
Créatinémie	> 2mg/dL
Transaminase	>10 fois la limite normale supérieure

Tableau 14 : Indication d'interruption du traitement.

6.7.2. Suivi après le traitement

Un suivi virologique sera nécessaire après la fin du traitement afin de s'assurer de l'obtention d'une réponse virologique soutenue. Chez les patients alcooliques ou atteints d'une maladie du foie la surveillance hépatique devra être maintenue même après l'obtention de la RVS. De même les patients avec un stade de fibrose avancé ont un risque moindre de développer un carcinome hépatocellulaire après l'obtention de la RVS mais ce risque reste quand même présent ce qui justifie une surveillance échographique semestrielle.

Chez les usagers de drogue et les homosexuels masculins le risque de réinfection impose une surveillance annuelle.

6.7.3. Suivi des patients en échec

Depuis l'utilisation des antiviraux directs dans le traitement de l'hépatite C moins de 5% des patients traités sont en échec. La cause de l'échec peut être une mauvaise observance, l'apparition de mutations de résistance, un arrêt précoce du traitement par le patient... Chez ces patients la recherche de mutation devra impérativement être réalisée afin d'identifier la cause de l'échec et d'établir au mieux un nouveau traitement.

6.7.4. Suivi d'un patient non traité

Un bilan sanguin (dosage des transaminases) et un examen clinique devront être réalisés deux fois par an chez les patients non cirrhotiques.

Chez les patients avec cirrhose, le suivi se fera également biannuellement, il comprendra un examen clinique complet, un bilan biologique hépatique, le dosage de l'alfa-fœtoprotéine et une échographie hépatique. Il est recommandé de réaliser une fibroscopie œso-gastro duodénale afin de rechercher la présence de varices œsophagiennes.

6.8. Recherche sur l'hépatite C

La recherche portant sur l'hépatite C a été très importante en France grâce au soutien financier et organisationnel de l'ANRS. Les recherches françaises ont permis d'augmenter la connaissance sur l'hépatite C et ont participé aux progrès thérapeutiques importants.

Par exemple plusieurs équipes françaises ont travaillé sur la compréhension des mécanismes du cycle viral et sur le développement de molécules antivirales. (70)

Un centre de recherche a été créé au Caire, en Egypte au sein du pays ayant la prévalence la plus élevée au monde. Ce centre de recherche est consacré exclusivement au VHC et est financé par l'ARS. Depuis 2008, un programme visant à traiter les malades infectés par le VHC a permis de soigner environ 200 000 patients dans 23 centres différents.

La recherche d'un vaccin contre l'hépatite C est compliquée du fait de la difficulté de développer des approches efficaces. L'autre problème est d'arriver à identifier la population cible, de nombreuses recherches et études médico-économiques devront être poursuivies ces prochaines années. Pour le moment les recherches et les connaissances en immunologie laissent supposer qu'un vaccin permettant la protection absolue contre l'hépatite C n'est qu'illusoire, un modèle plus simple permettant d'empêcher le passage à la chronicité en cas d'infection reste plus réaliste. Depuis 2013 l'ANRS finance les recherches de développement vaccinal.

Les recherches portant sur les étapes du cycle viral du VHC et sur la structure des protéines virales sont primordiales car elles pourraient permettre le développement de stratégies thérapeutiques panvirales. (44)

En conclusion malgré l'apparition de nombreux antiviraux directs la recherche sur l'hépatite C ne doit pas être mise de côté et le budget devrait être accru afin de progresser dans la recherche fondamentale, physiopathologique, clinique, épidémiologique où de nombreuses questions restent encore sans réponses.

6.9. Conclusion

L'apparition des nouveaux antiviraux directs est une véritable révolution thérapeutique elle permet de nos jours la guérison de l'hépatite C chez la majorité des patients, de plus les nouveaux médicaments sont bien tolérés et les effets indésirables sont rares. L'éradication virale permet d'obtenir une amélioration des lésions du foie, et d'améliorer la qualité de vie du patient.

En santé publique l'important reste l'identification des populations « cachées » infectées par le VHC, le dépistage et l'accès universel aux traitements ne seront efficaces que s'il est possible d'identifier ces malades souvent exclus du système de soin. La prise en charge multidisciplinaire est indispensable dès le diagnostic de la maladie, de même la concertation pluridisciplinaire permet d'optimiser le traitement elle est par conséquent fortement recommandée.

La collaboration avec les différents laboratoires pharmaceutiques devra être poursuivie afin de pouvoir réduire le coût des traitements et permettre ainsi l'accès aux soins pour toute la population infectée par le VHC.

De nos jours, de nombreuses études coût-efficacité sont mises en place afin d'évaluer l'intérêt de la mise en place du traitement universel.

IV Education thérapeutique et conseils aux patients

1. L'éducation thérapeutique

Définition selon l'OMS : « L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psycho-social, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières ainsi que des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci vise à les aider à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, afin de maintenir et d'améliorer leur qualité de vie. ». (71) L'éducation thérapeutique a pour principal objectif d'améliorer l'observance du traitement celle-ci restant un enjeu thérapeutique majeur en raison de l'efficacité de ces derniers. L'adhésion au traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron était seulement de 60%. Les autres objectifs sont de les aider au mieux à gérer la maladie, de renforcer leur motivation et ainsi d'optimiser les chances de succès thérapeutique, de les aider également dans la bonne gestion des effets secondaires. L'acquisition de ces connaissances permet au patient d'être plus autonome, plus confiant vis-à-vis de sa maladie et de devenir l'acteur direct de sa guérison.

L'éducation thérapeutique a pour but également d'améliorer la qualité de vie au cours du traitement et de limiter le nombre de consultations spontanées chez le médecin généraliste et les nombreux arrêts de travail non justifiés.

Elle doit tenir compte de tous les éléments : vie familiale, sexuelle, professionnelle... afin de pouvoir aider au mieux les patients.

L'éducation thérapeutique permet chez les patients l'apprentissage et la mise en place de mesures d'hygiène de vie visant à diminuer le risque de transmission ainsi que d'éviter l'aggravation des lésions hépatiques en luttant contre les comorbidités avant pendant et après le traitement.

Le type d'éducation thérapeutique sera conditionné par la maladie et le traitement : atteintes du foie avec lésions irréversibles, échec thérapeutique, traitement par interféron, la présence de manifestations extra-hépatiques, le risque d'interactions médicamenteuses...

L'étude I-CAN a associé chez 54 patients ayant une addiction à l'alcool ou aux drogues en cours de traitement par agents antiviraux directs un programme d'éducation thérapeutique. L'adhésion au traitement était de 96% et celle au suivi de 94%, or dans ces populations considérées comme « fragiles » l'adhésion sans éducation thérapeutique est nettement inférieure. (78)

En 2012, dans le cadre du protocole PEGOBS 123 patients ont reçu le traitement accompagné d'une éducation thérapeutique par une infirmière versus 121 patients du groupe contrôle qui n'ont reçu que le traitement Ribavirine/INF α 2 non accompagné d'ETP.

L'adhésion au traitement était de 83.1% dans le groupe ETP versus 61.9% dans le groupe contrôle, de même la réponse virologique prolongée représente 47.7% des patients du groupe ETP contre seulement 23.8% du groupe contrôle. (72)

Les études CHEOPS et ANGH réalisées en 2008, 2009 permettent de confirmer l'importance de l'ETP dans le cadre du traitement de l'hépatite C. (73) (74)

En Languedoc-Roussillon, l'Association pour l'Etude des Hépatites Virales (AEHV-LR), a mis en place un programme d'ETP. Depuis le début du projet le 31 janvier 2010, 524 patients ont pu profiter du projet. Une évaluation de la satisfaction des patients réalisée en 2011, soit un an après son début a permis de montrer une grande satisfaction portant principalement sur le soutien psychologique, l'accompagnement, le réconfort, l'aide à la gestion des effets indésirables... (79)

Ce programme est financé par l'ARS LR (*Agence Régionale de Santé Languedoc Roussillon*), il comprend environ 5 séances individuelles par patient non obligatoires et gratuites. (75) L'ETP étant réalisée dans la majorité des cas par une infirmière libérale au domicile du patient.

Affiche informative pour le traitement de l'hépatite C. Le logo en haut à gauche indique 'Association pour l'Etude des Hépatites Virales (AEHV-LR)'. Le titre principal est 'TRAITEMENT DE L'HEPATITE C' en rouge. Ensuite, le texte dit 'Pour vous aider, l'association AEHV-LR vous propose un accompagnement gratuit avec des Infirmiers (ères) Libéraux (les) du Languedoc-Roussillon. Contactez-nous.' Une section suivante annonce 'Un programme d'Education Thérapeutique pour les patients atteints d'HEPATITE C présent dans TOUT le LANGUEDOC-ROUSSILLON'. Les coordonnées des coordinateurs sont données : Laetitia Salabert (06 24 15 44 25, aehv.idec@gmail.com) et Stéphane Merlet (06 10 68 03 66, aehv.idehepatites@gmail.com). Les coordonnées de l'AEHV-LR sont : Maison des Professions Libérales, 285 rue Alfred Nobel, 34050 MONTPELLIER, Tél : 04.99.52.20.12, Fax : 04.67.64.86.93, mail : dossierinformatise.hepatitec@orange.fr, www.aehv-lr-hepatitec.org. Le logo de l'ARS est en bas à gauche, et une photo d'un infirmier souriant est en bas à droite.

Figure 17: Affiche à apposer dans les salles d'attente (AEHV-LR)

En 2007, une Maison des Patients a été créée à Lyon, contrairement à l'association AEHV-LR qui organise l'ETP à domicile ou à proximité du lieu de vie du patient, la Maison du Patient elle est fixe, les patients viennent d'eux même ou peuvent être envoyés par un professionnel de santé (médecin, pharmacien...). Un programme personnalisé et adapté leur sera proposé.

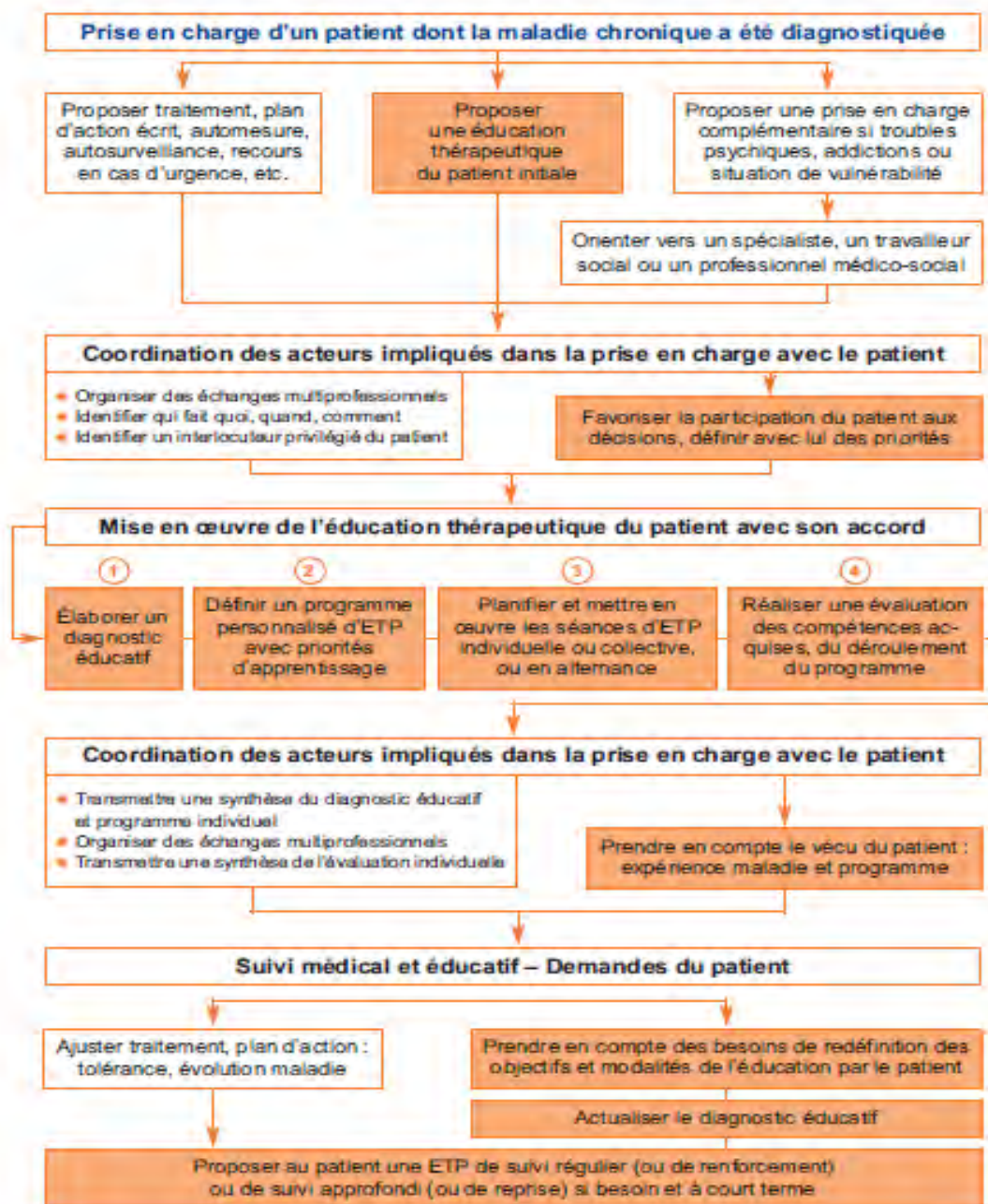


Figure 18 : Intégration de l'ETP à la stratégie thérapeutique (Vidal reco) (78)

Les professionnels de santé impliqués dans l'ETP sont :

Les hépato-gastro-entérologues qui évaluent l'infection virale, les manifestations extra-hépatiques et les lésions hépatiques. Ce sont eux qui prennent la décision de traiter le patient et qui font la prescription du traitement.

L'infirmière est souvent l'un des membres les plus importants de l'ETP, elle est à l'écoute du patient, elle est présente pour identifier ses besoins et formuler des objectifs de soins en tenant toujours compte des composantes physiologiques, économiques, psychologiques et culturelles.

Le médecin traitant possède une relation privilégiée avec le patient et ses proches, il est celui que le patient va contacter en cas d'urgence ou d'effets indésirables gênants. Il suit le patient dans sa globalité avant, pendant et après le traitement, il est là pour le sensibiliser sur l'importance de l'observance et également sur les mesures permettant d'éviter la contamination des proches. Il est présent et investi dans la prise en charge des addictions et des comportements à risque de recontamination.

Le pharmacien connaît bien ses patients et est présent à n'importe quel moment sans rendez-vous par conséquent c'est un interlocuteur privilégié du patient. Ce dernier lui fait souvent part de petits problèmes rarement confiés aux autres professionnels de santé. Le pharmacien doit savoir orienter le patient chez son médecin traitant ou vers une association de patients s'il le juge nécessaire. Le pharmacien joue un rôle prépondérant dans l'information concernant les traitements et la gestion des effets indésirables. Du fait de l'existence d'interactions médicamenteuses le pharmacien devra être particulièrement vigilant quant à l'automédication ou en cas de nouvelle médication. Il sera important de sensibiliser le patient à certaines interdictions concernant des substances non médicamenteuses, par exemple le jus de pamplemousse, d'orange sanguine ou le millepertuis qui devront être bannis de l'alimentation du patient. Les agents antiviraux directs étant relativement récents certains effets indésirables rares et graves pourraient ne pas être signalés par les études de pré-enregistrement, le pharmacien devra dans ce cas signaler l'apparition d'un nouvel effet indésirable.

Le psychologue intervient à trois niveaux dans l'accompagnement thérapeutique, l'accompagnement psycho-social et le soutien. Le psychologue doit également être présent pour l'entourage du patient.

Les autres acteurs de santé sont le diététicien en cas de problème nutritionnel, le kinésithérapeute, l'addictologue en cas d'addiction, l'infectiologue chez les patients co-infectés VIH...

Les professionnels de santé impliqués dans l'ETP devront travailler et améliorer certaines compétences primordiales dans l'ETP : l'écoute, la communication, l'explication avec des termes simples, l'aspect relationnel et pédagogique, l'adaptation rapide en fonction des nouveautés thérapeutiques, la communication inter professionnelle.

L'éducation thérapeutique doit toujours comprendre 3 étapes :

- Etape pré-thérapeutique :

Cette étape est très importante elle permettra de mieux connaître le patient et de prendre en compte tous les éléments : motivation, connaissances, besoins, soutien familial, environnement social et professionnel, présence d'addiction, risque d'interaction avec d'autres médicaments...

- Etape thérapeutique :

La durée du traitement dépendra directement du génotype, de la gravité de l'atteinte hépatique, du patient s'il est naïf ou en échec de traitement, et de son type (répondeur partiel, non répondeur...).

L'ETP devra prendre en compte les besoins du patient, le rassurer, l'aider à gérer les effets indésirables, améliorer sa qualité de vie pendant le traitement, s'assurer du bon déroulement et de l'efficacité du traitement.

- Etape post thérapeutique :

Dans les 6 premiers mois on s'assurera de l'obtention ou non d'une réponse virologique soutenue. Dans le cas de patients en échec de traitement l'éducation thérapeutique sera particulièrement importante pour l'aider lui et ses proches à ne pas perdre la motivation et leur permettre d'entrevoir les autres possibilités de traitement.

En cas de réponse virologique soutenue un suivi devra être maintenu semestriellement chez les patients cirrhotiques, par ailleurs chez tous les patients ayant obtenu une RVS il faudra s'assurer de la bonne insertion professionnelle, de la disparition des comorbidités associées à la maladie et de s'assurer que le patient est sensibilisé aux pratiques à risques de recontamination.

Depuis quelques années la meilleure tolérance aux traitements, la durée du traitement raccourcie par rapport aux anciens traitements pourrait laisser suggérer une moindre utilité de l'éducation thérapeutique pourtant celle-ci reste essentielle.

En conclusion, nous disposons depuis quelques années de nouveaux antiviraux efficaces dont l'observance est un enjeu majeur, l'éducation thérapeutique permet d'améliorer l'adhésion du patient aux traitements, le coût de l'éducation thérapeutique n'augmente pas de façon significative la prise en charge car cette dernière en améliorant l'observance, augmente la guérison et par conséquent diminue le nombre de renouvellement du traitement. L'éducation thérapeutique doit rester accessible à tous patients, elle est pluridisciplinaire, elle ne dépend pas de l'industrie pharmaceutique, elle suit des programmes agréés par l'Agence Régionale de Santé, et fait l'objet d'une auto évaluation annuelle ainsi qu'une évaluation tous les 4 ans par l'ARS afin de renouveler son agrément. Cet agrément ne signifie pas financement qui reste l'un des obstacles majeurs pour sa mise en place.

2. Conseils aux patients :

Le pharmacien d'officine aura un rôle important dans la prévention et la gestion des effets indésirables dus aux traitements.

2.1. La fatigue

La fatigue est un des effets indésirables le plus souvent retrouvé au cours du traitement par les antiviraux. Le pharmacien devra conseiller une alimentation équilibrée et variée, une alimentation riche en minéraux et vitamines (fruits, légumes) est indispensable. Malgré la fatigue une activité physique régulière mais peu intensive devra être conseillée : marche, natation...

Des complexes vitaminiques peuvent aider à lutter contre cette fatigue passagère ils devront être pris sous forme de cure d'un mois (Azinc®, Bion 3®, Berroca®...).

Un sommeil réparateur est indispensable, le patient devra dormir 8h par nuit il sera conseillé d'éviter les écrans ou le sport juste avant le coucher et de respecter des horaires fixes. Le pharmacien devra insister sur l'importance de s'accorder des moments de détente et des plages de repos dans la semaine.

2.2. Consommation d'alcool et tabac

Une consommation excessive d'alcool supérieure à 50g/jour est associée significativement à un stade de fibrose plus élevé, elle augmente le risque de lésions hépatiques et par conséquent diminue l'efficacité du traitement antiviral et augmente le risque de progression vers la cirrhose. De même la prise de tabac est associée à une augmentation de la fibrose hépatique. Par conséquent, la réduction du tabac et de l'alcool (à moins d'un verre de boisson alcoolisée par jour), voire l'arrêt dans le meilleur des cas devra être fortement conseillé. En cas de fibrose ou de cirrhose ou au cours du traitement antiviral le pharmacien devra recommander l'arrêt total du tabac et de la prise d'alcool. (93)

2.3. Consommation de cannabis ou de produits stupéfiants

Tout comme le tabac le cannabis augmente le risque de fibrose hépatique par conséquent il sera conseillé de l'arrêter totalement.

En cas d'addiction à certaines drogues le pharmacien devra orienter le patient vers un centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Ces centres prennent en charges les personnes ayant des addictions aux substances licites ou non (drogues, alcool, tabac...).

Le but de ces centres est de réduire les risques associés à la consommation de drogues, ils prennent en charge médicalement et ils prescrivent dans certains cas le traitement adapté à l'addiction (ex : traitement de substitution aux opiacés, traitement pour l'alcoololo-dépendance, substituts nicotiniques...), ils prennent en charge psychologiquement et socialement les patients et accompagnent les usagers de drogues tout au long du sevrage.

L'usage de drogue par voie intraveineuse reste le principal mode de contamination, le pharmacien d'officine étant le premier professionnel de santé en contact avec les usagers de drogues, il sera de son devoir d'inciter ces derniers à se faire dépister régulièrement, biannuellement pour l'hépatite C et le VIH. Il pourra les orienter vers les centres de dépistage où celui-ci est réalisé de manière anonyme et gratuite.

La réduction des risques liés à l'injection

Le partage du matériel de préparation (récipient, filtre, eau, tampon) ainsi que la réutilisation de la seringue sont fréquents chez les UDIV respectivement 38% et 74%.

En pratique, 35% des utilisateurs ignorent les risques de contamination du VHC liés au partage du matériel de préparation.

Le pharmacien d'officine peut distribuer aux UDIV des supports d'informations écrits et quand cela est possible diffuser des informations sur les risques infectieux auxquels ils s'exposent pour leur permettre de limiter les chances de survenue d'une contamination.

Le pharmacien participe à la réduction des risques de transmission du VHC en proposant à la vente des seringues et aiguilles sans prescription médicale, et des trousses Stéribox® à 1€.

Ces kits contiennent tout le matériel pour l'injection : deux seringues à insuline, deux Stericup contenant une cupule, un filtre coton et un tampon sec post injection, deux ampoules plastiques d'eau pour préparation injectable, deux tampons d'alcool à 70°, un préservatif, un mode d'emploi. (95)

Les objectifs de la Stéribox®: prévenir la contamination par les virus du VIH, du VHC et autres agents infectieux (VHB...), inciter au dépistage du VIH et du VHC, inciter à l'utilisation du préservatif et à la vaccination pour l'hépatite B, protéger des risques de contamination par les seringues souillées.

Conseils visant à réduire les risques liés à l'injection :

- Réaliser les injections uniquement dans des lieux propres, calmes, lumineux et pourvus d'une arrivée d'eau propre.
- Eviter les injections dans des lieux présentant une forte densité de personnes (risque de partage du matériel d'injection, augmentation du risque de transmission sanguine par contact entre UDIV).
- Le support doit être stérile, à défaut il est nécessaire qu'il soit rigide, plan et dégagé, un lavage sera nécessaire préférentiellement avec de l'eau de javel.
- Ne pas disposer le matériel à même le sol.
- Nettoyer ses mains soigneusement avec un savon liquide bactéricide ou du savon de Marseille. Si l'accès à un point d'eau propre et du savon n'est pas possible, utiliser un gel bactéricide, de l'alcool à 70°, de la Chlorhexidine à 1% ou 2%. Après le lavage, éviter tout contact avec des agents extérieurs (poignée de porte, cheveux, cigarettes, ...).
- Utiliser du matériel neuf, stérile et à usage personnel et unique (note DGS/DS2 n°15/02 du 21/11/1997).
- Eviter la réutilisation de la seringue, de l'eau de rinçage, du filtre et du récipient, même personnel.
- Eviter la préparation en commun.
- Remuer le mélange avec un ustensile stérile.
- Utiliser de l'eau stérile en petit flacon à usage unique, du sérum physiologique pour préparation injectable. En second choix, il est possible d'utiliser une eau minérale d'une bouteille qui vient d'être ouverte. En dernier choix, l'eau du robinet après avoir laissé couler un moment avant de la retirer, la porter à ébullition plusieurs minutes puis laisser refroidir l'eau avant l'injection.
- Désinfecter systématiquement la peau sur le site d'injection à l'aide d'un tampon alcoolisé neuf. Dans le cas où plusieurs lieux d'injection seraient envisagés, prévoir le nombre de coton nécessaire pour chacune des injections.
- Utiliser un garrot personnel et propre.
- Eliminer l'ensemble du matériel utilisé dans un récupérateur, à défaut dans une cannette métallique qui sera plié en deux avant d'être évacuée. (95)

2.4. Vaccination

Le pharmacien devra informer du risque en cas de co-infection VHB-VHC et sensibiliser les patients à l'importance de la vaccination contre le virus de l'hépatite B et A.

2.5. Alimentation

En cas d'excès de poids le pharmacien pourra conseiller une alimentation équilibrée et le suivi par un diététicien afin d'aider le patient à perdre du poids. L'obésité pouvant entraîner une stéatose, et une non réponse aux traitements c'est également un facteur de risque dans les maladies cardio-vasculaires. Il sera par conséquent fortement conseillé aux patients de perdre du poids, cette perte de poids améliorera parallèlement considérablement leur qualité de vie.

2.6. La toux

La ribavirine peut être responsable d'un effet indésirable : la toux. Le pharmacien pourra conseiller la prise de pastilles adoucissantes pour la gorge (ex : Activox®, Oropolis®...). En cas de toux très importante empêchant le patient de dormir le pharmacien pourra lui conseiller un sirop pour la toux.

2.7. Les troubles digestifs

Ils sont divers et variés et fréquemment retrouvés : nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du transit. Le pharmacien pourra conseiller des antiémétiques pour soulager les vomissements et les nausées (Vogalib®, des antispasmodiques (Spasfon®, Metéospasmyl®...), des laxatifs (Lansoyl®, Transipeg®...).

En cas de constipation il devra conseiller de boire abondamment et de manger des fruits et des légumes ainsi que d'effectuer un exercice journalier tel que la marche.

En cas de diarrhée, il faudra boire beaucoup d'eau pour lutter contre la déshydratation, éviter les fibres, fruits et légumes, privilégier la prise de viande blanche et de riz.

Conclusion :

L'hépatite C a été découverte il y a maintenant 28 ans, grâce aux progrès de la recherche et à l'apparition de nouveaux traitements la guérison est maintenant possible chez la majorité des patients atteints d'hépatite C chronique.

Le traitement est très bien toléré et l'éradication virale s'associe à une amélioration des lésions hépatiques et à une diminution des risques de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Les principaux freins au traitement restent son coût important et le dépistage. Ce dernier est de nos jours encore insuffisant la maladie étant peu symptomatique le diagnostic se fait souvent à un stade tardif.

Le pharmacien d'officine et le médecin généraliste jouent un rôle important dans le renforcement du dépistage systématique chez les personnes à risques, ainsi que dans la prévention. Il est donc primordial que ces professionnels de santé soient sensibilisés à l'importance du dépistage.

La collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques a permis d'obtenir une diminution du prix du Sovaldi passant de 57000€ à la sortie sur le marché du médicament à 41 000€ fin 2014 et depuis le 1 avril 2017 à 28 700€ par traitement. Cette collaboration est essentielle car la réduction du coût des médicaments permet de traiter un plus grand nombre de malades.

Tout comme les traitements la prise en charge des malades atteints d'hépatite C est elle aussi en pleine évolution. L'éducation thérapeutique est un moyen d'améliorer l'adhésion aux traitements et place le malade comme acteur principale de sa prise en charge, il est par conséquent indispensable de faire évoluer les programmes d'éducation thérapeutique avec les nouveaux traitements. Il faut veiller à ce que chaque patient même en situation de précarité ou isolé géographiquement ait accès à ces programmes.

Malgré les progrès importants réalisés, le financement pour les programmes d'éducation thérapeutique et pour la recherche sur l'hépatite C reste indispensable dans le but d'une éradication définitive du virus de l'hépatite C en France et dans le monde.

Bibliographie :

- 1) Mario Rizzetto, et al « Hépatologie clinique », Paris : flammarion, édition 2, 2002 2148p (p827-954)
- 2) INSEE, bilan démographique 2010
- 3) GEL SIMEON, PILLAS, et al, « sero epidemiology of chronic hepatitis B and C in the french caribbean island of guadeloup » BMC Res Notes, 2014; 7 :55
- 4) MARTIAL J, MORICE Y. CABIE A et al, « HCV genotypes in the caribbean island of martinique ; evidence for a large radiation of HCV-2 and for recent introduction from Europe of HCV-4 » J Clin Microbiol, 2004 ; 42 :789-91
- 5) KREY T, MEOLA A, KECK, et al « Structural basis of HCV neutralization by human monoclonal antibodies resistant to viral neutralization escape », PLoS Pathog, 2013 ;9: e1003364
- 6) P.MARCELLIN, T.ASSELAH « Hépatites virales », 2008 :118-123
- 7) J.M PAWLOTSKY, « hépatite C », 2004 : 1-479
- 8) SCHUPPAN D. « Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins ». Semin Liver Dis 1990, 10 : 1-10
- 9) BISSELL DM, « sex and hepatic fibrosis », Hepatology, 1999, 29: 988-999
- 10) ORTIZ V, BERENGUER M, RAYON JM, CARRASCO D, BERENGUER J. « Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression ». Am J Gastroenterol 2002, 97: 2408- 2414
- 11) DEGOS F, « Hepatitis C and alcohol », J Hepatol, 1999, 31: 113-118
- 12) HEZODE C, LONJON, MAVIER et al « impact of smoking on histological liver lesion in chronic hepatitis C », C Gut, 2003, 52: 126-129
- 13) FONTANA RJ, LOK AS « Non invasing monitoring of patient with chronic hepatitis C », Hepatology, 2002, 36: S54-56
- 14) GHANY MG, KLEINER DE, DOO E, et al « Progression of fibrosis in chronic hepatitis C » Gastroenterology, 2003, 124:97-103

- 15) MARCELLIN P, ASSELAH T, BOYER N, « Fibrosis and disease progression in hepatitis C », *Hepatology*, 2002, 36: S 47-56
- 16) PESSIONE F, RAMOND MJ, NJAPOUM C, DUCHATELLE V, DEGOTT C et al. « Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C ». *Hepatology* 2001, 34: 121-125
- 17) PETERS MG, TERRAULT NA. « Alcohol use and hepatitis C ». *Hepatology* 2002, 36: S220-225
- 18) POYNARD T, MESSOUS D, MYERS RP et al. « Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis and necrosis in patients with chronic hepatitis C ». *Comp hepatol*, 2005 ; 3 :8
- 19) IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, POYNARD T et al. « Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study ». *Lancet*, 2001; 357: 1069-75
- 20) IMBERT-BISMUT F, HALFON P et al. « A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis and activity in patients with chronic liver disease. *Comp hepatol*, 2002; 1: 3
- 21) PATEL K, LAJOIE A, HEATON S et al. « Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C ». *J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 18: 253-7
- 22) HALFON P, RENO C, DEYDIER R et al. « Accuracy of hyaluronic acid level of predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus ». *Comp hepatol*, 2005; 46 :1-7
- 23) CALES P, OBERTEL F et al. « A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis ». *Hepatology*, 2005; 42: 1373-55
- 24) SANDRIN L, FOURQUET B, YVON S et al, « Transient elastography : a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis », *Ultrasound Med Biol*, 2003 ; 29 : 1705-13
- 25) DOUVIN C, ROULOT D, ZIOL M et al, « Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/HVC coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006 ; 41 :175-9
- 26) KOWALIK C, « Evaluation du dépistage de l'hépatite C en médecine générale dans le bassin d'Annecy », *Faculté de médecine Grenoble*, thèse de doctorat en médecine, 29/11/2009

- 27) BOUVIER, PATEL, DAHARI et al. « Clinical utility of total hepatitis C virus core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication » *Hepatology* 2002; 36: 211-8
- 28) LEE, PETERSON, NIVEN, PAGE et al. « Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of window-phase blood donations. *Vox Sang*, 2001; 80 : 19-23
- 29) TREMAUX P, « Etude du génome complet du virus de l'hépatite C par séquençage de nouvelle génération : mise au point et applications », Thèse faculté de pharmacie Grenoble, 2015
- 30) Wolfram H Gerlich, Reiner Thomssen , « hépatologie clinique », Paris : flammarion, édition 2, 2002, 2148p (p858-860)
- 31) A.Mammette, « Virologie médicale », Lyon : presses universitaires de lyon, 2002, 798p (329-352p)
- 32) JOPLING CL, YI M, LANCASTER AM, et al, « modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver specific Micro RNA », 2005, *Science* 309 :1577-1581
- 33) VAULOUP-FELLOUS C PENNE V, et al, « signal peptide petidase-catalyzed cleavage of hepatitis C virus core protein is dispensable for virus budding but destabilizes the viral capsid »,2006, 281 : p27679-92
- 34) MCLAUCHLAN J, LEMBERG MK, HOPE G, MARTOGLIO B, « intramembrane proteolysis pormotes trefficking of heptitis C virus core protein to lipid droplet », *EMBO*, 2002, 21: 3980-88
- 35) JHAVERI, et al, « domain 3 of hepatitis C virus core protein issufficient for intracellular lipid accumulation », 2009, *Jinfect Dis*, 200: 1781-88
- 36) LEE YM, et al. « molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in taiwan », 2010, *J Med Virol* ; 82 : 57-68
- 37) MATUSMOTO, 1997, *JVirol* ; 71 :1301
- 38) GORDIEN E. « virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire », 2003, Elsevier SAS : 77-88
- 39) PENIN, C. COMBET, et al « Conservation of the conformation and positive charges of hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein hypervariable region 1 points to a role in cell attachment » *J virol* 75(12) : 5703-10

- 40) ROUSSEL, et al « Characterization of the expression of the hepatitis C virus F protein » J gen Virol 84: 1751-59
- 41) BRINSTER C, INCHAUSPE G. « DNA vaccines for hepatitis C virus » Intervirology 2001, 44 : 143-53
- 42) Figure 1 et 2 : <https://www.hepatites-info-service.org/?Hepatite-C-Chiffres>
- 43) Figure 6 : <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatites-virales/hepatite-c.html>
- 44) DHUMEAUX D, « Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C », 2014
- 45) « Expanding consensus in portal hypertension : report of the Baveno VI consensus workshop : stratifying risk and individualizing DE FRANCHIS care for portal hypertension. J hepatol, 2015
- 46) LEROY V, « Le traitement de l'hépatite C en 2016 », 2016
- 47) GUIRLET F-X, « L'hépatite à virus C : les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques », thèse université de lorraine, 2012
- 48) TAM RC, CHI WK, et al « Mechanisms of action of ribavirin in anti-viral therapies. », Antiviral Chem Chemother, 2001, 12 :261-272
- 49) AISSA LAROUSSE J, « Etude de la variabilité génétique des régions NS3, NS5A et NS5B du virus de l'hépatite C chez des patients tunisiens non traités », 2015
- 50) AFEF, « Recommandation AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C », 2016
- 51) Laboratoire GILEAD, « SOVALDI », 2015
- 52) EASL, « Online recommendations on treatment of hepatitis C, London :49^{ème} meeting of EASL, 2014
- 53) PAWLOTSKY JM, « New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. Gastroenterology, 2014
- 54) MINES Paritech « Prouver une théorie »
- 55) FELD JJ, JACOBSON IM, RUANE PJ et al. « Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1,2, 3, 4, 5 and 6 infection. N Engl J Med, 2015 ; 373 :2599-2607.

- 56) PETTA S, DI MARCO, ALESSI N, et al. « Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. Am J Gastroenterol, 2008 ; 103 :1136-1144.
- 57) PETTA S, MAIDA M, CRAXI A, et al. « Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality : a Meta-Analysis of observational studies » gastroenterology, 2015.
- 58) YOUNOSSI ZM, HENRY L, HUNT SL et al « Improvement oh health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir » J Hepatol, 2015 ; 63 :337-345.
- 59) HEZODE C, FONTAINE H, LEBRAY et al. « Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection : interim analysis of a french multicenter compassionate use program. J Hepatol, 2015
- 60) GANE EJ. « The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this ». Liver Transpl, 2008
- 61) ANRS/AFEF Hepather Csg. « Safety and efficacy of the combination Simeprevir-Sofosbuvir in HCV genotype 1 and 4 monoinfected patients from the French observational cohort ANRS CO22 Hepather », Hepatology, 2015
- 62) AFDHAL N, GITLIN N, PUOTI M, et al « Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. » N Engl J Med, 2014; 370 :1889-1898
- 63) GAUTHIER A, BUGGISCH P, ATANASOV P. « Real world effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir 8 weeks chronic hepatitis C treatment ». J Hepatol, 2015
- 64) FELD JJ, COAKLEY E, SIGAL S, NELSON DR et al. « Treatment pf HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin ». N Engl J Med, 2014; 370: 1594-1603
- 65) DOEHLE B, DVORY SOBOL H, et al « The prevalence of HCV NS5A, nucleoside and protease inhibitor resistance associated variants and the effects on treatment with ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin in the phase 3 ION studies. » International Workshop on antiviral drug resisittance, Berlin, Germany, June 2014
- 66) LAWITZ E, MANGIA A, WYLES D et al « Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection ». N Engl J Med, 2013; 368:1878-1887

- 67) LEROY V, ANGUS P, DORE G, POL S et al « All-Oral treatment with daclatasvir plus sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 16 weeks in HCV genotype 3 infected patients with advanced fibrosis and cirrhosis : the ALLY-3+ phase 3 study. » Hepatology 2015; 62 :1860-1875
- 68) HEZODE C, CHEVALIEZ S, RUIZ I et al « Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients who previously failed on an HCV NS5A inhibito-containing regimen ». Hepatology. 2015; 62:763
- 69) BRESSANELLI S, ROUSSEL A, et al « Crystal structure of the RNA dependant RNA polymerase of hepatitis C virus ». Proc Natl Acad Sci USA, 1999; 96 :13034-9
- 70) MONTSERRET R, VANBELLE C, EBEL C, et al « NMR structure and ion channel activity of the p7protein from hepatitis C virus » J biol chem, 2010 ; 285 : 31446-61
- 71) ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. « *Éducation thérapeutique du patient : programme de formation continue pour les professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques, recommandations d'un groupe de travail de l'OMS* ». Copenhague : bureau régional pour l'Europe, 1998.
- 72) LARREY D, « Un exemple d'éducation thérapeutique par une infirmière sur l'observance et l'efficacité du traitement par bithérapie peg-INF-alpha2 ribavirine dans l'hépatite C chronique : protocole PEGOBS, Bull Epidemiol hebd, 2012 ; 29-30 :350-4
- 73) CACOUB P, LANG JP et al, « Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis virus infection: a prospective, real-life, observational study », World J Gastroenterol, 2008, 14:6195-203
- 74) RENOU C, PARIENTE A et al « Impact of therapeutic education on the outcome of chronic hepatitis C treatment », Hepatology, 2009; 50 :729
- 75) AEHVLR, <https://www.aehvlr-hepatitec.org/>
- 76) HAS, « Education thérapeutique du patient, définition, finalités et organisation », JUIN 2007.
- 77) LARREY D, « Hépatite C : prise en charge en septembre 2016 », CHU Montpellier, Septembre 2016
- 78) EVON C, EDWARDS A, STRAUB B, HURT C et al « Adherence to all-oral HCV treatment in patients with substance and alcohol use disorders. » Hepatology, 2015; 62:731A.

- 79) LARREY D, SALSE A, BOUTET O, et al. « Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon alpha2a and ribavirin. » Clin gastroenterol hepatol, 2011; 9 :781-785
- 80) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Chapter 4. « Prevention of Specific Infectious Diseases , in Traveler's health: yellow book », Atlanta, CDC, 2008
- 81) JAUFFRET-ROUSTIDE M. ET AL « Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France » étude INVS-ANRS Coquelicot, 2004. Bulletin hebdomadaire épidémiologique (BEH) n° 33, 5 septembre 2006 : p. 244-247
- 82) CASTERA I, ROULOT D, TRINCHET JC et al « Faut-il traiter par les antiviraux les malades atteints de cirrhose virale C ? » Gastroenterol clin biol, 2001, 25: 509-513
- 83) MCKIE A, VYSE A, MAPLE C. « Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral »; Lancet Infect Dis; 2002; 2: 18-24
- 84) HADZIYANNIS SJ, SETTE H et al. « Peg interferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose » Add Intern Med, 2004; 140: 346-55
- 85) KANT J, MOLLER B, HERBER A et al. « Evaluation of a rapid on-site anti-HCV test as a screening tool for hepatitis C virus infection. » Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013; 25:416-420.
- 86) SHIVKUMAR S, PEELING R, JOSEPH L et al. « Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systemic review and meta-analysis » Ann Intern med, 2012; 157: 558-66
- 87) CHEVALIEZ S, POITEAU L et al. « Performance of rapid diagnostic tests for braod-scale HCV screening ». Hepatology, 2014;
- 88) SMITH BD, JEWETT A et al «Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus ». I infect Dis, 2011; 204: 825-31
- 89) BOUVIER ALIAS M, PATEL K et al. «Clinical utility of total hepatitis C virus core antigene quantification, a new indirect marker of HCV replication » Hepatology. 2002. 36/ 211-8
- 90) COUROUCE AM, LE MARREC N, RAZER A et al. «Efficacy of HCV core antigene detection during the preseroconversion period» Transfusion 2000; 40:1198-2012

- 91) VERMEHREN J., COLUCCI G., GOHL P., HAMDI N., IHAB ABDELAZIZ A., KAREY U., THAMKE D., «Development of a second version of the cobas ampliprep/cobas taqman hepatitis C virus quantitative test with improved genotype inclusivity». Journal of clinical microbiology sept 2011 ;Vol 49 n°9 : 3309-3315
- 92) KANVAL F., KRAMER JR., ILYAS J., DUAN Z., EL-SERAG HB. «Hcv genotype3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of US». Veterans with HCV. Hepatology 2014; 60:823-831.
- 93) RUSSEL M., PAULY M.P., MOORE CD., CHIA C., DORRELL J., CUNANAN RJ. WITT G, et al. «The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan». Hepatology 2012; 56:1223-1230
- 94) SARRAZIN C. «The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice». J. Hepatol 2015
- 95) INPES, « Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse », 2009: 74
- 96) CHEVALIEZ S. « Tests virologiques dans les hépatites B et C ». Hepato-gastro, 2008; 15, n°5: 345-53
- 97) CHEVALIEZ S. « nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques ». Revue francophone des laboratoires. Elsevier Masson SAS 2001. Supplément au n°429.
- 98) ZARSKI JP., LEROY V. « Marqueurs sériques de fibrose ». In: MARCELLIN P., ASSELAH T. Hépatites virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008: 255-265

The hepatitis C : new treatments and recommendations.

Abstract :

The Hepatitis C Virus has been identified in 1989, it belongs to the Flaviviridae family, this virus has RNA genome and a cytoplasmic cell cycle. It can be responsible for acute or chronic hepatitis. It affects 3% of the world's population and around 233 000 people have chronic hepatitis C in France. Nowadays, the main mode of contamination is intravenous transmission by drugs users; the transfusion transmission is very low since the search of anti-HCV antibodies and viral RNA.

Hepatitis C is responsible of fibrosis too, the course of fibrosis will depend of the type of chronic hepatitis, the age, the sex and the use of alcohol and tabacco by the patient. Fibrosis is evaluated by histological examination after a liver biopsy or with new non-invasive markers such as blood test and fibroscan. Extra-hepatic manifestations remain frequent and poorly tolerated by the patient, nearly 70% of patients have disabling chronic asthenia.

A lot of people are unaware of their positiv HCV status, so it is extremly important to refer all patients considered at risk to a routine screening. The test can be done by searching for HCV RNA or by detecting anti-HCV antibodies with ELISA test or by the use of TROD. If screening is positiv, patients with genotype 3, severe fibrosis, cirrhosis, HIV or HBV co-infection or with a high risk of transmission should be treated at first.

The new antiviral drugs are a therapeutic revolution, they can achieve SVR in the majority of patients and are very well tolerated. Therapeutic education increases treatment compliance and thus helps to reduce the risk of relapse and helps the patient and his / her entourage to understand the disease and the treatment and also to improve their quality of life.

The pharmacist is one of the healthcare providers involved in the ETP, but also has a role to play in prevention and awareness of the risks of transmission as well as in the prevention of drug interactions and in the gestion of side effects.

Résumé en Français :

Le virus de l'hépatite C a été découvert en 1989, il s'agit d'un virus de la famille des flaviviridae dont le génome est à ARN et le cycle cellulaire cytoplasmique. Il peut être responsable d'hépatites aiguës ou chroniques. Il touche 3% de la population mondiale et environ 233 000 individus sont atteints d'hépatite C chronique en France. De nos jours le principal mode de contamination reste la transmission par voie intraveineuse chez les usagers de drogues. La transmission par transfusion est devenue infime depuis que la recherche des anticorps anti-VHC et de l'ARN viral a été rendu obligatoire chez les donneurs. L'hépatite C est responsable de l'apparition de fibrose, l'évolution de cette dernière va dépendre du type d'hépatite chronique, de l'âge, du sexe et de la prise d'alcool ou de tabac par le malade. On évalue la fibrose par examen histologique après biopsie hépatique ou à l'aide de nouveaux marqueurs non invasifs tels que les tests sanguins et fibroscan. Les manifestations extra-hépatiques restent fréquentes et mal tolérées par le patient, près de 70% des patients présentent une asthénie chronique invalidante. Beaucoup d'individus ne connaissent par leur statut VHC positif, il est par conséquent extrêmement important d'orienter vers un dépistage systématique, tous les patients considérés comme étant « à risque ». Ce dernier peut se faire en recherchant l'ARN du VHC ou via la détection des anticorps par test ELISA ou en utilisant les TROD. Si le dépistage se révèle positif les patients présentant un génotype 3, une fibrose sévère, une cirrhose, une co-infection VIH ou VHB ou un risque important de transmission de la maladie devront être traités en priorité. Les nouveaux antiviraux sont une véritable révolution thérapeutique ils permettent d'obtenir une RVS chez la majorité des patients et sont très bien tolérés. L'éducation thérapeutique permet d'augmenter l'adhésion aux traitements et par conséquent contribue à diminuer les risques de rechute et aide le malade et son entourage à comprendre la maladie et le traitement, elle permet également d'améliorer leur qualité de vie. Le pharmacien fait partie des acteurs de santé impliqués dans l'ETP mais il a également un rôle à jouer dans la prévention et la sensibilisation aux risques de transmission ainsi que dans la prévention des interactions médicamenteuses et dans la gestion des effets indésirables.

Titre et résumé en anglais : Voir au recto de la dernière page

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Hépatite C, traitements, sofosbuvir, éducation thérapeutique.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier, Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
235, chemin des maraichers
31062 Toulouse Cedex 04

DIRECTEUR DE THESE : Professeur GAIRIN Jean Edouard