

## Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>1 L'HÉPATITE C.....</b>	<b>19</b>
1.1 LE VIRUS DE L'HÉPATITE C.....	19
1.1.1 Histoire.....	19
1.1.2 Taxonomie.....	19
1.1.3 Structure Virale.....	20
1.1.4 Les Protéines virales.....	22
1.1.5 Cycle de réplication.....	24
1.2 LA MALADIE DE L'HÉPATITE C.....	26
1.2.1 Épidémiologie.....	26
1.2.2 Les modes de contamination.....	28
1.2.3 Physiopathologie.....	29
1.2.4 Persistance virale.....	30
1.2.5 Histoire naturelle : aspect clinique et biologique de l'hépatite C.....	30
1.2.6 La fibrose.....	36
1.2.7 Évaluation de la fibrose.....	38
1.2.8 Tests virologiques : diagnostic de l'hépatite et suivi des patients.....	41
1.2.9 Interprétation des résultats.....	44
1.2.10 Détermination du Génotype.....	45
1.2.11 Évaluation Pré-thérapeutique.....	45
<b>2 TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C.....</b>	<b>47</b>
2.1 OBJECTIF DU TRAITEMENT.....	48
2.1.1 Inhibition de la réplication virale et éradication virale.....	48
2.1.2 Régression de la fibrose et réversibilité de la cirrhose.....	48
2.1.3 Diminution de l'incidence des complications, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité 49	49
2.2 INDICATION AU TRAITEMENT.....	49
2.3 BILAN INITIAL AVANT TRAITEMENT.....	49
2.4 CLASSES MÉDICAMENTEUSES DISPONIBLES.....	50
2.4.1 Interféron alpha pégylé (PegIFN $\alpha$ ), PEGASYS® (PegIFN $\alpha$ 2a).....	50
2.4.2 Ribavirine.....	52
2.4.3 Les antiviraux d'action directe (AAD) : une révolution thérapeutique.....	54
2.5 STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES.....	65
2.5.1 Stratégie pan-génotypique.....	66
2.5.2 Stratégies non pan-génotypiques.....	66
2.5.3 Coût des traitements à la sécurité sociale.....	67
2.6 SUIVI.....	67
2.7 ÉCHEC DU TRAITEMENT.....	68

2.8	TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS EN ÉCHEC D'UN TRAITEMENT PAR UN AGENT ANTIVIRAL DIRECT.....	68
2.9	TRANSPLANTATION HÉPATIQUE.....	69
2.10	TRAITEMENT DES PATIENTS CO-INFECTÉS VIH.....	70
2.11	TRAITEMENT DES PATIENT CO-INFECTÉS VHB.....	70
2.12	TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RÉNALE.....	71
2.13	SUIVI DU TRAITEMENT ET SURVEILLANCE.....	71
2.13.1	<i>Suivi du traitement</i> .....	71
2.13.2	<i>Surveillance clinique</i> .....	71
2.13.3	<i>Surveillance biologique</i> .....	72
2.14	ANTIVIRAUX DIRECTS ET BATAILLE DES PRIX.....	72
<b>3</b>	<b>RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE :.....</b>	<b>74</b>
3.1	GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES.....	74
3.1.1	<i>Syndrome pseudo-grippal</i> .....	74
3.1.2	<i>Troubles digestifs</i> .....	74
3.1.3	<i>Toux</i> .....	75
3.1.4	<i>Réactions cutanées</i> .....	75
3.2	CONSEILS AUX PATIENTS.....	76
3.2.1	<i>Asthénie, conseils hygiéno-diététiques :</i> .....	76
3.2.2	<i>Consommation d'alcool</i> .....	76
3.2.3	<i>Consommation de tabac et cannabis</i> .....	77
3.2.4	<i>Vaccination</i> .....	77
3.2.5	<i>Prévention chez les sujets usagers de drogues par voie intraveineuse</i> .....	77
3.3	DÉPISTAGE DE L'HÉPATITE C EN OFFICINE.....	78
3.3.1	<i>Campagne PharmaTROP</i> .....	78
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>81</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>82</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>88</b>

## **Liste des figures**

<b>FIGURE 1 :</b> ARBRE PHYLOGÉNÉTIQUE REPRÉSENTANT LES DIFFÉRENTS TYPES ET SOUS TYPES DU VIRUS DE L'HÉPATITE C.....	19
<b>FIGURE 2:</b> STRUCTURE DE LA PARTICULE VIRALE DU VHC.....	20
<b>FIGURE 3:</b> STRUCTURE GÉNOME DU VHC.....	21
<b>FIGURE 4:</b> REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES PROTÉINES STRUCTURALES ET NON STRUCTURALES DU VHC	23
<b>FIGURE 5:</b> CYCLE DE RÉPLICATION VIRALE DU VHC.....	23
<b>FIGURE 6:</b> PRÉVALENCE PORTAGE DES ANTICORPS ANTI-VHC EN FRANCE 2006.....	26
<b>FIGURE 7:</b> DISTRIBUTION DES ALD POUR L'HÉPATITE C EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE DES PATIENTS EN FRANCE 2006.....	26
<b>FIGURE 8:</b> PRÉVALENCE MONDIALE DU VHC.....	27
<b>FIGURE 9:</b> HISTOIRE NATURELLE DU VHC.....	29
<b>FIGURE 10:</b> HÉPATITE C AIGUË ÉVOLUANT VERS LA GUÉRISON.....	30
<b>FIGURE 11:</b> HÉPATITE C AIGUË ÉVOLUANT VERS LA CHRONICITÉ.....	30
<b>FIGURE 12:</b> CRITÈRES ASSURED D'UN TROD.....	41
<b>FIGURE 13:</b> CINÉTIQUE DES MARQUEURS VIROLOGIQUE DU VHC.....	43
<b>FIGURE 14:</b> STRUCTURE DE LA RIBAVIRINE.....	50
<b>FIGURE 15:</b> STRCUTURE DU BOCÉPRÉVIR.....	53
<b>FIGURE 16:</b> STRUCTURE DU SIMÉPRÉVIR.....	54
<b>FIGURE 17:</b> STRUCTURE GRAZOPRÉVIR.....	55
<b>FIGURE 18:</b> STRUCTURE DU GLÉCAPRÉVIR.....	56
<b>FIGURE 19:</b> STRUCTURE VOXILAPRÉVIR.....	56
<b>FIGURE 20:</b> STRUCTURE DU DACLATASVIR.....	58
<b>FIGURE 21:</b> STRUCTURE DU LÉDIPASVIR.....	59
<b>FIGURE 22:</b> STRUCTURE D'ELBASVIR ET PIBRENTASVIR.....	60
<b>FIGURE 23:</b> STRUCTURE DU SOFOSBUVIR.....	62
<b>FIGURE 24:</b> AFFICHE DE LA CAMPAGNE DE MÉDECINS DU MONDE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'HÉPATITE C.	71
<b>FIGURE 25:</b> KIT D'AUTO INJECTION TYPE STÉRIBOX® .....	75
<b>FIGURE 26:</b> AFFICHE CAMPAGNE PHARMATROD RETROUVÉ DANS LES OFFICINES À MARSEILLE.....	78

## **Liste des tableaux**

<b>TABLEAU 1: FACTEURS DE RISQUES D'ACQUISITION DU VHC.....</b>	<b>28</b>
<b>TABLEAU 2: SCORE MÉTAVIR.....</b>	<b>31</b>
<b>TABLEAU 3: MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES DES PATIENTS ATTEINTS PAR LE VHC.....</b>	<b>33</b>
<b>TABLEAU 4: SCORE CHILD-PUGH.....</b>	<b>34</b>
<b>TABLEAU 5: LES TESTS SANGUINS UTILISÉ DANS L'HÉPATITE C.....</b>	<b>39</b>
<b>TABLEAU 6: POSOLOGIE RECOMMANDÉE DE LA RIBAVIRINE EN FONCTION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN ASSOCIATION.....</b>	<b>51</b>
<b>TABLEAU 7: MÉDICAMENT(S) CO-ADMINISTRÉ(S) ET DURÉE DE TRAITEMENT RECOMMANDÉS POUR LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES AVEC SIMÉPRÉVIR. ....</b>	<b>54</b>
<b>TABLEAU 8: MÉDICAMENT(S) CO-ADMINISTRÉ(S) ET DURÉE DU TRAITEMENT RECOMMANDÉ POUR LE TRAITEMENT COMBINÉ AVEC DACLATASVIR.....</b>	<b>57</b>
<b>TABLEAU 9: MÉDICAMENT(S) CO-ADMINISTRÉ(S) ET DURÉE DE TRAITEMENT POUR DASABUVIR EN FONCTION DE LA POPULATION DE PATIENT.....</b>	<b>61</b>
<b>TABLEAU 10: RÉCAPITULATIF DES DATES D'AMM ET DATES D'ARRÊT DE COMMERCIALISATION DES AAD.....</b>	<b>63</b>
<b>TABLEAU 11: STRATÉGIE PAN-GÉNOTYPIQUE.....</b>	<b>64</b>
<b>TABLEAU 12: STRATÉGIE NON PAN-GÉNOTYPIQUE.....</b>	<b>65</b>
<b>TABLEAU 13: COMPARAISON DES PRIX DE TRAITEMENT DES STRATÉGIES PAN-GÉNOTYPIQUE ET NON PAN-GÉNOTYPIQUE.....</b>	<b>65</b>

### **Liste des abréviations**

γGT :	Gamma- glutamyltranspeptidase
AAD :	Antiviraux d'action directe
Ac anti-VHC :	anticorps anti-virus de l'hépatite C
AFEF :	Association française pour l'étude du foie
ALAT :	Alanine aminotransférase
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ARN :	Acide ribonucléique
ASAT :	Aspartate aminotransférase
BH :	Biopsie hépatique
CAARUD :	Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues
CeGIDD :	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic
CHC :	Carcinome hépatocellulaire
CNO :	Compléments nutritionnels oraux
DC-SIGN :	Dendritic cell-spécific intracellular adhesion molecule-3-grabbing non -integrin
GAGs :	Glycosaminoglycanes
HDL :	High density lipoprotéine
HLA :	Human leucocyte antigen (complexe majeur d'histocompatibilité)
IFN :	Interféron
IFN $\alpha$ :	Interféron alpha
IFN $\gamma$ :	Interféron gamma
IL2 :	Interleukines 2
IMPDH :	inosine monophosphate déshydrogénase
INR :	International normalised ratio
IRES :	Internal ribosome entry site
IV :	Intraveineuse
kDA :	Kilodalton
LDL :	Low lipoprotéine density

- LIPA : Line probe assay
- LT CD4+ : Lymphocyte T CD4+
- LTC : Lymphocytes T cytotoxique
- MEC : Matrice extracellulaire
- MEH : Matrice extra-hépatique
- MELD : Model for end-stage liver disease
- MST : Maladie sexuellement transmissibles
- NFS : Numération formule sanguine
- OEB : Office européen des brevets
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- ONG : Organisation non gouvernementale
- PBH : Ponction-Biopsie hépatique
- PCR : Polymerase chain reaction
- pegIFN : Interferon pegylé
- Pgp : Glycoprotéine P
- PKA : Protéine kinase dépendante de l'AMPC
- PKR : Protéine kinase associé aux ARN
- PNP III : Propeptide N-termina du procollagène de type 3
- rLDL : Récepteurs des LDL
- RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction
- TDR : Test de diagnostic rapide
- TNF $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha
- TP : Taux de prothrombine
- TROD : Test rapide d'orientation diagnostic
- VHB : Virus de l'hépatite B
- VHC : Virus de l'hépatite C
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- VLDL : Very low density lipoprotéine

## **Introduction**

A l'heure actuelle l'OMS estime à 170 millions le nombre de personnes portant de manière chronique le virus de l'hépatite C, ce qui constitue environ 3% de la population mondiale. C'est l'une des premières causes d'atteinte hépatique à l'origine de complications comme la cirrhose ou encore le carcinome hépatocellulaire.

En France, la prévalence est estimée en 2014 à 0,42% soit 192 700 personnes infectées par le VHC. Du fait de son évolution silencieuse, des conséquences gravissimes qu'elle peut entraîner et de l'absence de vaccination, l'infection par le VHC constitue un problème majeur de santé publique.

L'infection par le VHC peut avoir différentes évolutions : dans 15% des cas elle évolue vers une guérison spontanée c'est le cas de l'hépatite C aigue, elle peut également évoluer très exceptionnellement vers une hépatite fulminante, mais dans 80% on aura un passage à la chronicité.

En 2016 la prise en charge de l'hépatite C chronique a connu une révolution exceptionnelle avec les Antiviraux d'Action Directe ; en effet depuis la découverte du virus en 1989 la prise en charge était basée tout d'abord sur l'Interféron alpha, médicament injectable à raison de trois injections par semaine avec de très faibles Réponses Virologiques Prolongée estimées à 20% et responsables d'effets indésirables nombreux et parfois sévères.

Quelques années plus tard la mise en place d'une bithérapie constituée d'Interféron alpha et de ribavirine donne une amélioration des RVP qui passent à environ 45%.

Dans les années qui suivent la Pegylation de l'Interféron alpha permet une augmentation de l'efficacité de la tolérance par action sur la pharmacocinétique ce qui permet de faire passer les RVP à environ 60%.

La véritable révolution arrivera en 2016 lors de la découverte des AAD qui permettra une RVP à plus de 90%, de plus on a une nette amélioration du profil de tolérance avec pas ou très

peu d'effets indésirables et également du confort du patient avec un passage à la prise par voie orale.

La durée de traitement quant à elle est raccourcie, cependant les laboratoires affichent ces thérapies à des prix exorbitants ce qui limite la prise en charge des tous les patients.

En 2016 L'OMS met en place une stratégie visant à éliminer l'hépatite virale C en tant que problème de santé publique ciblant une diminution de 90% des nouveaux cas et de 65% du nombre de décès dû au VHC d'ici à 2030.

C'est là que commence notre rôle de professionnel de santé.

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité et le plus facile d'accès pour les patients. Il peut avoir une action multiple pour l'atteinte des objectifs fixés par les autorités de santé.

En effet le pharmacien peut intervenir dans les différentes phases de la prise en charge de Hépatite C. Tout d'abord dans la prévention par ses conseils aux personnes à risques ou encore par la vente de matériel stérile pour les patients usagers de drogue IV. Il intervient également dans la délivrance du médicament et du bon usage de celui-ci afin d'optimiser au maximum l'efficacité et de diminuer les effets indésirables associés.

Enfin le pharmacien peut également être acteur du dépistage en officine.

Dans cette étude nous verrons dans un premier temps les généralités autour de VHC en présentant le virus de manière historique et structural, nous verrons la maladie au point de vue physiopathologique, clinique, diagnostique et épidémiologique.

Dans un second temps nous traiterons les différentes thérapeutiques développées pour la prise en charge de l'hépatite chronique.

Et enfin en dernier lieu nous développerons les différents rôles que peut avoir le pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie.



# **1 L'hépatite C**

## **1.1 Le virus de l'hépatite C**

Dans cette partie nous allons présenter le virus de l'hépatite C (VHC) du point de vue historique et structural.

### **1.1.1 Histoire**

L'atteinte hépatique est connue depuis l'antiquité et était nommée « Jaunisse ». C'est un médecin sumérien ayant vécu à la fin du 3<sup>ème</sup> millénaire avant J.-C qui mentionne cette pathologie lors de la description de ses principales prescriptions médicales dans une tablette d'argile reconnue aujourd'hui comme le plus vieux « manuel de médecine ».

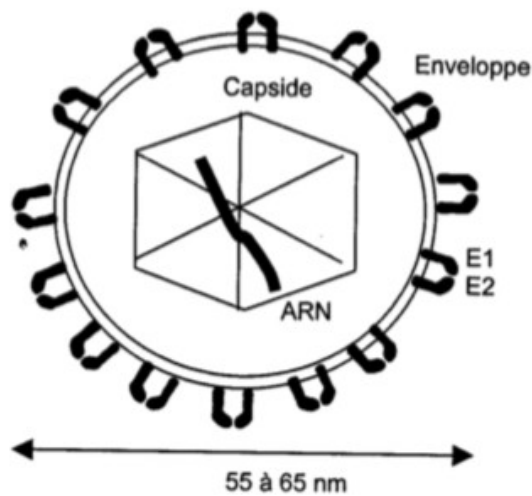
C'est pendant l'ère Hippocratique, dans un corpus dit Corpus Hippocraticum, que l'on va trouver pour la première fois le terme « ictère » faisant probablement mention à la fouine « *iktis* » ou au milan « *iktives* » qui sont tous deux des animaux aux conjonctives jaunes ; de plus c'est à cette époque que Hippocrate exclut l'origine divine de cette maladie.

La première description d'une épidémie de jaunisse est réalisée au Moyen Âge à Mayence faite par saint Boniface.

Dans les années 70, les virus de l'hépatite A et B sont distinctement identifiés ; or la moitié des hépatites restent sans étiologie et c'est tout d'abord Stephen Feintone & Coll qui dans un article pour le New England Journal of Medicine, mentionnent une hépatite « non-A / non-B ».

En 1989, grâce à l'aide de la biologie moléculaire et du génie génétique, le docteur Michael Houghton et son équipe (Chiron Corporation, Emeryville, Californie, États-Unis)





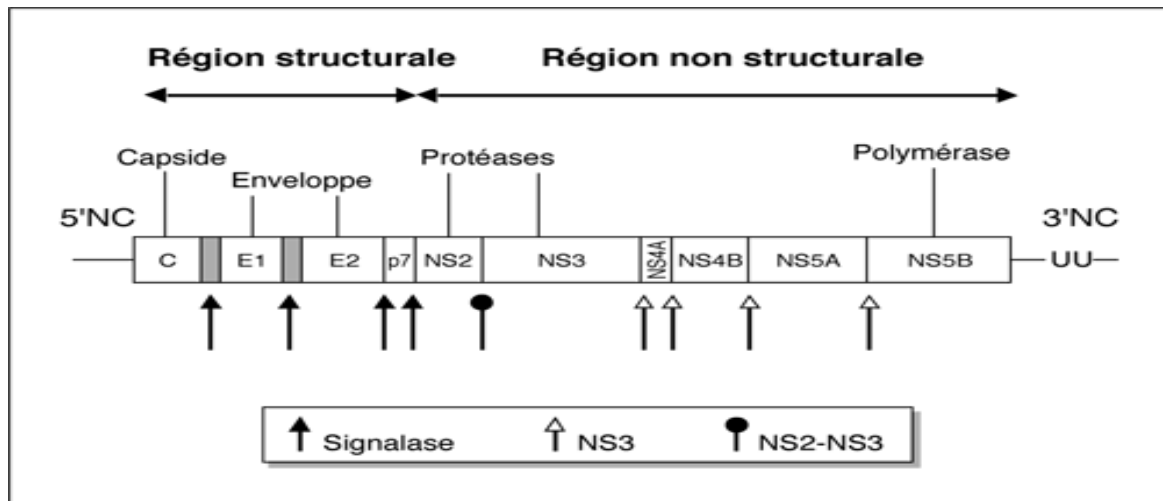
**Figure 2:** Structure de la particule virale du VHC

### Le génome viral

Le génome viral du VHC est un brin d'ARN monocaténaire, linéaire et de polarité positive. Il a une taille d'environ 9600 nucléotides et a la même organisation que les génomes des autres virus de la famille des Flaviviridae.

Riche en guanine et cytosine, cette molécule possède une organisation génomique en trois régions de 5' en 3' :

- la région 5' non codante : elle contient 341 nucléotides, n'est pas traduite mais elle contient des sites importants et complexes d'entrée des ribosomes essentiels à l'initiation de la traduction ;
- le cadre de lecture ouverte : unique phase de lecture ouverte du génome, elle contient 9030 à 9099 nucléotides codant pour une grande polyprotéine de 3010 à 3033 acides aminés. Après clivage pendant la phase traductionnelle et post-traductionnelle cette polyprotéine donnera les protéines structurales de la capsid C, de l'enveloppe E1 et E2 et une protéine p7 dont le rôle n'est pas déterminé avec certitude, ainsi que les protéines non structurales NS2, NS3, NS4 A et B et NS5 A et B ;
- la région 3' non codante : située avant le Codon stop de la région codante, elle comporte 3 parties distinctes : une première de 28 à 42 nucléotides variable en fonction des souches virales, une 2<sup>de</sup> partie nommée région interne polyU/UC de longueur hétérogène, et enfin une 3<sup>ème</sup> région terminale en 3' nommée Région X très conservée contenant 98 nucléotides repliés en 3 « Tiges-boucles » .



**Figure 3:** Structure génome du VHC. (4)

#### 1.1.4 Les Protéines virales

Il existe au moins 10 protéines virales après maturation de la polyprotéine, constituées de la manière suivante :

NH<sub>2</sub>-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH

##### Les protéines de l'enveloppe

E1 et E2 sont les constituants majeurs de l'enveloppe virale du VHC.

Elles sont fortement N-glycosylées : ce sont donc des glycoprotéines transmembranaires, il peut également exister une forme E2-p7 résultant d'un défaut de clivage.

Elles peuvent s'associer pour former deux types de complexes hétérodimériques stables, le premier ne contenant pas de liaison covalente et le deuxième contenant des ponts-disulfures.

Ceci constitue une étape majeure de la morphogénèse de virions.

Elles ont un rôle dans la régulation de la réplication virale et de l'internalisation de la particule virale dans les hépatocytes.

E2 possède un site de liaison aux boucles extracellulaires des protéines CD81 qui est une protéine retrouvée au niveau des hépatocytes.

Sur le plan antigénique les études sur les protéines de l'enveloppe montrent que E2 est la partie la plus variable du génome du VHC, ce qui serait à l'origine de la variabilité génétique du VHC.

La protéine p7 quant à elle reste encore inconnue ; elle est classée parmi les viroporines qui sont des canaux ioniques et seraient indispensables dans les étapes d'assemblage ou de relargage des nouveaux virions mais également dans l'infectiosité du virus. (5)

## **Les protéines de la capside**

Produit par le clivage N-terminal de la polyprotéine par des protéases cellulaires, la protéine de la capside a une taille de 21 kD.

Elle est fortement basique et possède plusieurs régions hydrophobes. Elle est localisée au niveau cytoplasmique et est fixée à des gouttelettes lipidiques qui conduisent à l'accumulation de produit lipidique dans les hépatocytes, intervenant probablement dans l'induction d'une stéatose hépatique.

Il existe une forme de 19kD survenant d'un 2<sup>nd</sup> clivage.(6)

Cette protéine est très conservée entre les différentes souches et est fortement antigénique.

Elle polymérise pour former la nucléocapside virale, mais possède d'autres fonctions notamment dans la modulation de la transcription de gènes, dans l'assemblage et la libération de nouveaux virons, mais également dans le désassemblage des particules virales lors de l'entrée cellulaire des virus.

## **Les protéines non structurales du virus : NS2, NS3, NS4, et NS5**

NS2 : c'est une protéine transmembranaire de masse moléculaire de 23kD. Elle forme avec l'extrémité N-terminale de NS3, une protéase autocatalytique Zn-dépendante constituée des acides aminés His-952 et Cys-993. Cette activité autoprotéase interviendrait uniquement dans le clivage entre NS2 et NS3. (3)

NS3 : c'est une protéine hydrophile d'une masse moléculaire de 67 kD, possédant plusieurs fonctions ce qui en fait l'une des protéines la plus étudiée des protéines du VHC.

Les différentes fonctions qu'elle possède sont :

- une activité serine protéase dans le premier tiers en N-terminal assurant le clivage en cis de la jonction NS5A-NS5B et le clivage en trans des jonctions NS4A-NS4B, NS4B-NS5A et NS5A-NS5B

- une activité NTPase/ Hélicase certainement interdépendante et dépendante de l'ARN dans les 2 autres tiers. Cette dernière intervient dans la traduction et la réplication du génome viral.

Enfin l'hélicase intervient également sur les protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique (PKA) lors de la régulation de la transduction du signal par celles-ci, ce qui a une action sur la survie et la prolifération cellulaire de la cellule hôte.

NS4 : région composée de deux protéines hydrophobes NS4A et NS4B.

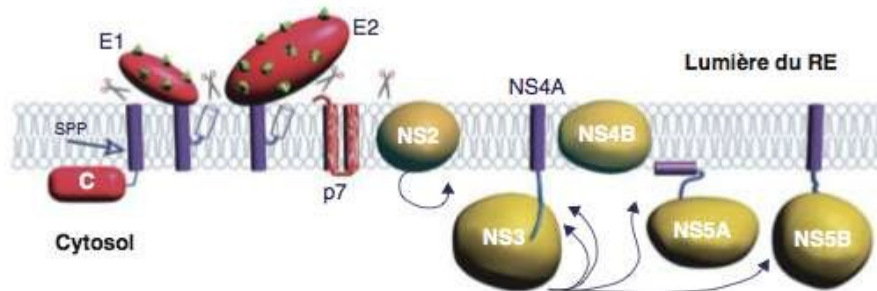
NS4A est une petite protéine de 8kDA ayant comme fonction l'activation de la fonction sérine protéase de NS3, elle est donc cofacteur de NS3. Grâce à son domaine hydrophobe elle permet également l'ancrage de NS3 et ceux d'autres protéines du complexe de réplication du VHC aux membranes cellulaires. Et enfin elle intervient dans la régulation de la phosphorylation de NS5A.

NS4B est une protéine de 30kDA qui participe au complexe de réplication.

NS5 : ce domaine est constitué de deux protéines NS5A et NS5B.

NS5A est une protéine hydrophile qui peut exister sous deux iso-formes de 56 et 58kDA dûes à un degré de phosphorylation différent, même si sa fonction principale reste encore inconnue. On associe à NS5A plusieurs activités.

En effet les deux isoformes interviendraient probablement dans la régulation de la transcription de gènes, dans l'interaction avec le système interféron (IFN) ce qui entraînerait une résistance à l'effet antiviral des IFN. De plus cette dernière est capable également de fixer la protéine Kinase associée aux ARN double brin (PKR) et de bloquer son activité antivirale dans une région nommée ISDR.



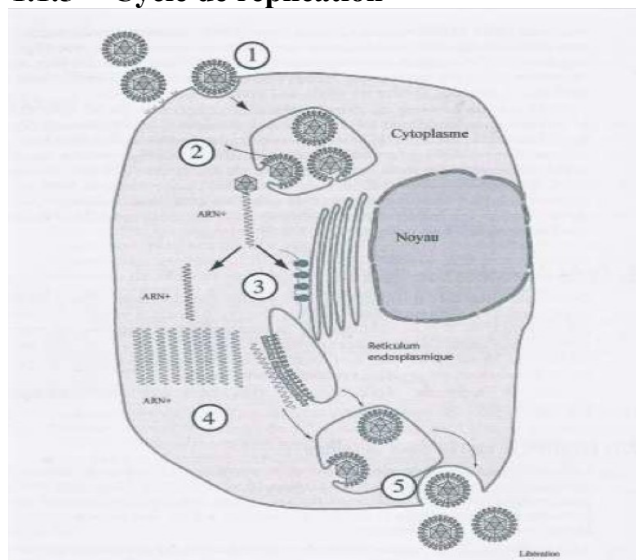
**Figure 4:** Représentation schématique des protéines structurales et non structurales du VHC. (7)

### Tropisme cellulaire du VHC

Le tropisme du VHC n'est pas limité au tissu hépatique. En effet des méthodes de biologie moléculaire comme la RT-PCR ont permis de détecter des séquences d'ARN viral dans les cellules mononuclées du sang périphériques.

Le VHC aurait la capacité d'infecter les lymphocytes B et T mais également les cellules de la lignée monocyttaire dont le macrophage, les cellules dendritiques, ce qui a des conséquences biologiques et cliniques extra-hépatiques.

#### 1.1.5 Cycle de réplication



**Figure 5:** Cycle de réplication virale du VHC. (8)

1 : fixation du virus.

2 : Entrée du virus dans la cellule cible et libération de l'ARN génomique.

3 : Traduction de l'ARN génomique, apprêtement de la polyprotéine produite et formation du complexe de réplication associé aux membranes intracellulaire.

4 : Réplication de l'ARN génomique en brins négatifs intermédiaires et synthèse *de novo* d'ARN génomique positif.

5 : Assemblage et libération des virions

Du fait de l'absence de système de culture virale efficace et de modèle, le mécanisme de réplication virale reste parfaitement inconnu.

En effet, l'étude de cette dernière repose sur l'analogie avec les Flaviviridae ; de ce fait le cycle de réplication du VHC repose sur plusieurs étapes.

La première étape est la fixation et l'entrée du virus sur les cellules cibles. Il existe plusieurs récepteurs probables du VHC identifiés à ce jour.

En effet l'un d'eux est le CD81 qui est une molécule transmembranaire de la famille des tétraspanines : elle possède in vitro une très forte association avec la glycoprotéine virale E2. Cette fixation a été confirmée par des études de neutralisation. En réalité, la fixation entre CD81 et E2 ne peut se faire in vitro sur des virions incubés avec du sérum de chimpanzé préalablement vacciné par des protéines E1 et E2 recombinantes.

Cependant l'interaction de E2 avec CD81 n'a pas montré son action dans l'entrée du virion au sein de la cellule.

Les particules virales ont été décrites comme souvent associées à des  $\beta$ -lipoprotéines. Il a donc été proposé les récepteurs des LDL (low density lipoproteine) comme fixant ces dernières. Ceci a été confirmé par des expérimentations montrant que les cellules COS-7 ne fixaient les particules virales que lorsqu'elles ont été transfectées de manière stable par les gènes des récepteurs du LDL (rLDL).

Cependant comme avec le CD81 la fixation entre les virus et les rLDL n'a pas montré son implication dans l'internalisation des particules virales.

La protéine E1 dont le rôle est encore à déterminer, serait impliquée dans un phénomène fusiogène du fait des similarités séquentielles avec les flavivirus.

Les glycosaminoglycanes (GAGs) sont exprimés de façon ubiquitaire à la surface des cellules. Ils seraient impliqués dans l'absorption des particules virales à la surface de la cellule avant qu'elles interagissent avec des protéines plus spécifiques. (9)

Des études ont montré que la suramine, un composé proche des glycosaminoglycanes polyanioniques permet d'inhiber l'absorption des virus sur les cellules Hep2 de manière dose-dépendante. (10)

Le human scavenger receptor B1 ou SR-B1 est un récepteur intervenant dans le métabolisme du cholestérol ; il est donc fortement exprimé au niveau du foie. Il est capable de fixer les HDL, LDL et VLDL mais probablement aussi le VHC grâce à la glycoprotéine E2, cette interaction étant potentialisée par les HDL.

Enfin d'autres molécules comme le DC-SIGN (specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing noninterfering) présent à la surface des cellules dendritiques et des macrophages, auraient probablement un rôle dans l'entrée des virus. (3)

La deuxième étape après l'entrée du virus est la libération de l'ARN de polarité positive qui servira de matrice pour la synthèse de protéines virales via l'ARN *messenger* : c'est la traduction, et la synthèse de nouveaux ARN, qui serviront de patrimoine génétique pour les nouveaux virions : c'est la réplication.

Après fusion des membranes cellulaires et virales, l'ARN est directement traduit par les ribosomes cellulaires en une polyprotéine. Cette action est due au complexe IRES en position 5' NC qui servira de site de fixation des sous unités 40S ribosomales. Lors de cette étape on peut voir l'intervention des protéines cellulaires notamment l'autoantigène « La » qui va protéger l'ARN viral des RNAses cellulaires. Cette polyprotéine est ensuite clivée en plusieurs protéines qui vont avoir une fonction sur la réplication de l'ARN.

La réplication s'élabore dans le cytoplasme de la cellule hôte.

Elle se fait à partir de la région 3'NC. Elle est dépendante du complexe de réplication, NS3-5B. NS5-B dite ARN polymérase virale ARN dépendante, va être à l'origine de la synthèse des brins d'ARN négatifs et positifs ; la protéine NS3 avec son action hélicase va permettre l'ouverture de la structure secondaire complexe de l'ARN. Il est très probable qu'il y ait également une intervention des protéines d'origine cellulaire dans ce phénomène de réplication.

Enfin la dernière étape du cycle viral, est l'assemblage et la libération de nouveaux virions ou particules virales. Cette étape reste encore mal élucidée ; l'interaction entre les protéines de la capside virale et le génome viral néoformé, seraient à l'origine de l'encapsidation au niveau du réticulum endoplasmique. Après cela les particules virales vont transiter vers l'appareil de Golgi, d'où elles vont acquérir une enveloppe par bourgeonnement.

Après le passage par l'appareil de Golgi, les particules virales sont secrétées par exocytose sans lyse cellulaire.

## **1.2 La maladie de l'hépatite C**

### **1.2.1 Épidémiologie**

-

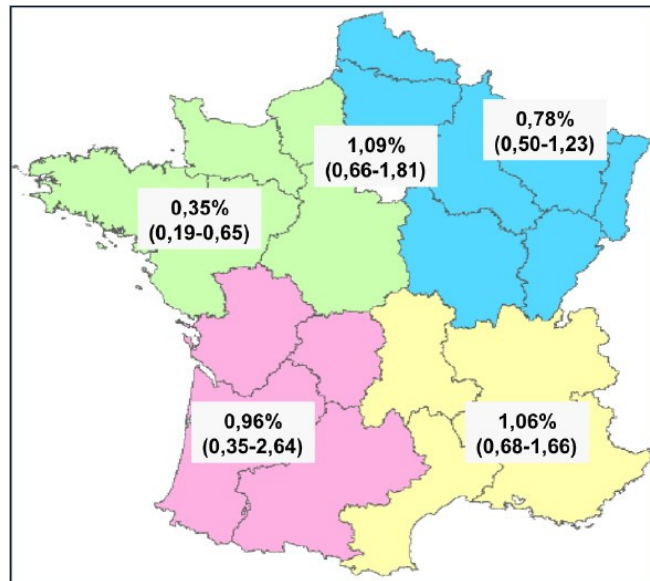
#### **La prévalence en France**

En France les derniers chiffres officiels en 2011 estiment dans la population générale de 18-80 ans, que 0,75% sont porteurs d'Anticorps anti-VHC (AC anti-VHC) ce qui représente environ 344 500 personnes dont un tiers ignore leur séropositivité. Parmi les patients porteurs des AC anti-VHC, on estime que 192 700 personnes seraient séropositives au VHC de manière chronique soit une prévalence de L'ARN VHC de 0,42%. (11)

En juillet 2018, et après une année marquée par un nombre record de guérison de l'hépatite, SOS Hépatite Fondation, annonce un nombre de 108 000 individus restant encore à diagnostiquer et à éradiquer ; or 70 % de ces personnes ignorent leur statut séropositif au VHC.

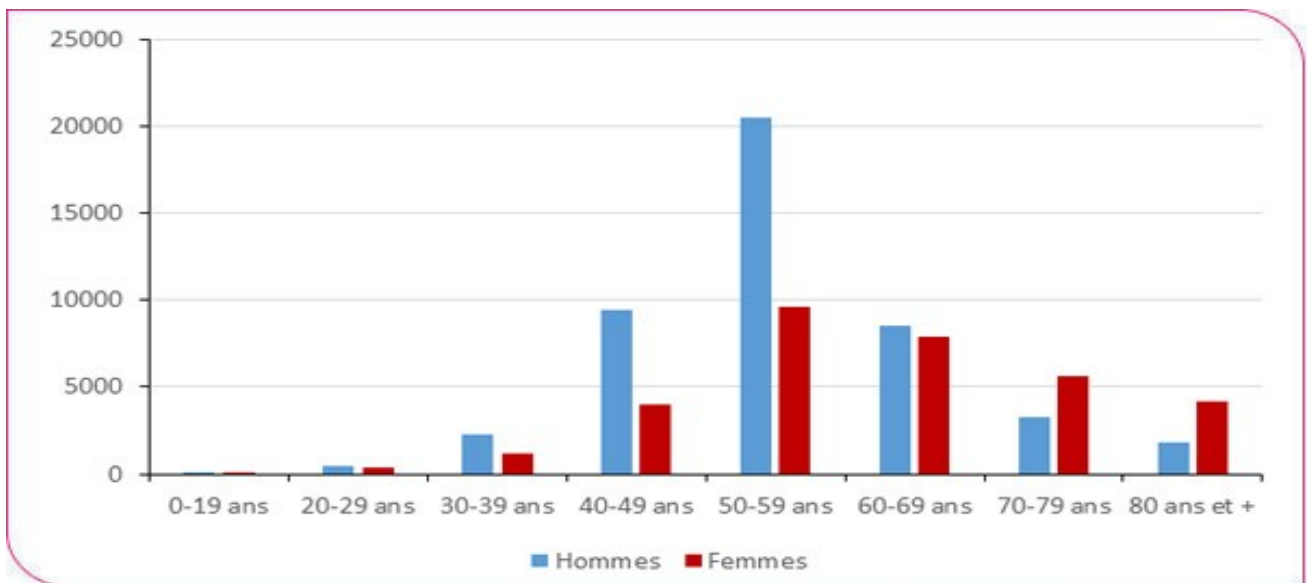
Il existe une disparité géographique. En effet la région nord- ouest est la région avec la plus faible prévalence par opposition à la région parisienne ou le sud-est, où l'on connaît la plus forte prévalence. (Figure 5)





**Figure 6:** Prévalence portage des anticorps anti-VHC en France 2006. (12)

On peut parler également d'une disparité homme/femme avec une atteinte masculine supérieure à l'atteinte féminine, ; on peut aussi identifier une classe d'âge atteinte de manière prédominante qui est les 49-80 ans, sûrement en raison d'actes chirurgicaux ou de transfusions sanguine réalisés avant l'identification du VHC.



**Figure 7:** Distribution des ALD pour l'hépatite C en fonction de l'âge et du sexe des patients en France 2006. (13)

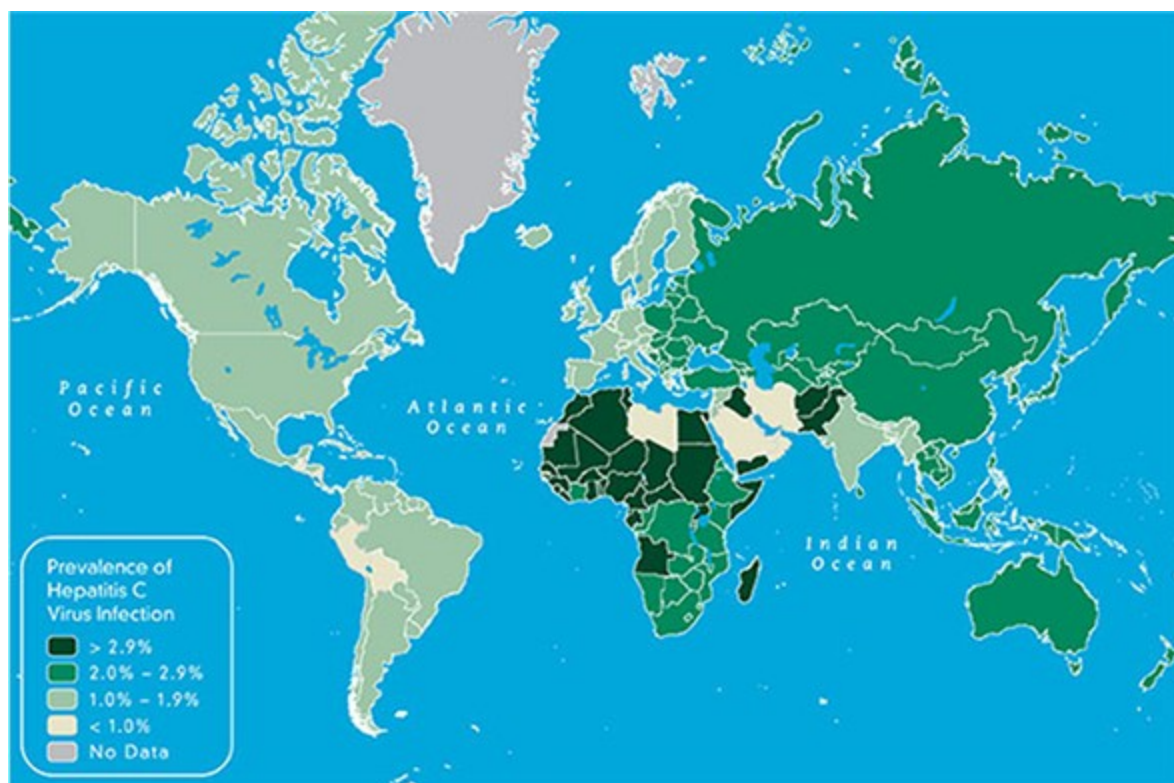
### La prévalence dans le monde

Selon l'OMS, la prévalence du VHC est estimée à 3% de la population mondiale ce qui constitue environ 170 millions de personnes. Le VHC serait responsable de la mort de 399 000 individus par année et notamment à cause des complications, comme le carcinome hépatocellulaire qu'il peut entraîner.

Il existe une distribution mondiale géographique du VHC ; en réalité, on le retrouve de manière prédominante en région Méditerranéenne orientale, en Europe de l'Est et en Asie centrale.

L'Égypte est le pays avec la plus forte prévalence estimée à 9% de la population totale égyptienne. Ceci est dû à une campagne de lutte contre une parasitose effectuée dans le pays entre les années 60 et les années 80 quand le VHC était encore non identifié.

Les matériaux utilisés à cette époque pour les injections intraveineuses étaient des matériaux à usage multiple avec une décontamination médiocre, ce qui a entraîné une vague de contamination massive notamment chez les enfants qui va s'étendre à la population.



**Figure 8:** Prévalence mondiale du VHC (15)

### 1.2.2 Les modes de contamination

Le VHC est principalement transmis par le sang. Il existe différents modes de contracter le virus de l'hépatite C, les transmissions sont dites horizontales ou verticales.

Les transmissions horizontales sont les contaminations par exposition au sang contaminé par le VHC ; le principal mode est l'échange de seringue non stérilisée chez les usagers de drogues intraveineuses ou encore lors de l'usage de « sniff » par échange de paille.

La transmission par la transfusion sanguine et les actes chirurgicaux ou médicaux comme par exemple la dialyse ou l'endoscopie digestive a fortement diminué depuis les années 1992. En effet avant cette date, les poches de sang et les matériaux utilisés par ces actes étaient mal

stérilisés et la méconnaissance du virus n'entraînait pas sa recherche immédiate dans toutes les poches de dons du sang.

La voie sexuelle est un mode de contamination exceptionnel du fait de la non présence de sang lors de relations sexuelles sauf dans certains cas spécifiques comme lors des règles ou d'atteinte et saignements génitaux ou de rapports traumatiques. D'autre mode de contamination par attitude d'exposition au sang contaminé comme le tatouage, les piercings, l'échange de matériel de toilette coupant ou encore les expositions professionnelles chez les professionnels de santé ou de laboratoires d'analyses.

La transmission verticale dite mère/enfant est la transmission lors de la grossesse ou de l'accouchement de la mère à l'enfant. Ce mode reste très faible et est estimé entre 3 % et 5% en France. Toutefois il est augmenté lors de co-infection VIH-VHC.

Il n'existe aucun risque transmission lors de l'allaitement. (14)

Environ 20% des cas d'hépatite C ont un mode de contamination méconnu.

**Tableau 1:** Facteurs de risques d'acquisition du VHC

<ul style="list-style-type: none"><li>- Transfusion sanguine avant 1992</li><li>- Usage de drogues par voies parentérales</li><li>- Partenaires sexuels toxicomanes</li><li>- Exposition professionnelle</li><li>- Tatouages, piercings</li><li>- Receveur d'une transplantation d'organe</li><li>- Positivité au VIH ou à l'hépatite B (VHB)</li><li>- Prostitution</li><li>- Dialyse</li><li>- Antécédents de MST</li><li>- Patients infectés par le VHC dans la famille</li><li>- Mère infectée par le VHC</li></ul>
---

### 1.2.3 Physiopathologie

L'effet cytopathologique du virus de l'hépatite C semble modéré à faible donc la physiopathologie va résulter de la combinaison de plusieurs facteurs entraînant le maintien d'un état inflammatoire et une destruction des tissus hépatiques.

Le premier facteur impliqué dans cette pathogénicité est la réponse immunitaire du patient infecté. En réalité, l'immunopathogénie tient un rôle important dans la destruction des hépatocytes notamment grâce à la réponse immunitaire innée, adaptative spécifique et humorale.

Les lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) de profil Th1 vont sécréter des interleukines comme l'IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  ou encore l'IL2 qui vont être à l'origine de l'activation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (LTC). Cette activité cytotoxique est médiée par la sécrétion de perforines et de protéases dirigées spécifiquement contre les cellules du foie exprimant des peptides viraux associés aux molécules HLA de classe 1 mais également contre des cellules du foie non infectées. Cette action aurait pour but de limiter la diffusion virale mais elle entraîne également une augmentation des lésions hépatiques.

Cette réponse immunitaire est à l'origine d'une clairance virale insuffisante pour l'éradication virale au niveau du foie mais elle est en lien avec les phénomènes nécrotico-inflammatoires et fibrosants du foie.

D'autres facteurs liés à l'hôte comme l'alcoolisme chronique, le tabagisme, le sexe, l'âge, vont jouer un rôle de cofacteur dans l'atteinte hépatique. (3)

#### 1.2.4 Persistance virale

Dans 50 à 85% des cas après infection par le VHC, il y a une persistance de la virémie de plus de 6 mois. Il n'existe pas d'intégration du génome viral dans celui de l'hôte ; cette persistance virale serait due aux variabilités génétiques et au contournement du système immunitaire.

En effet les mutations intervenant dans les régions hypervariables lors de la phase aiguë de l'infection ainsi que les mutations survenant au niveau des épitopes des anticorps neutralisant et des LTC, seraient en faveur d'une persistance virale dans l'organisme notamment grâce à une adaptation virale et un contournement du système immunitaire.

#### 1.2.5 Histoire naturelle : aspect clinique et biologique de l'hépatite C

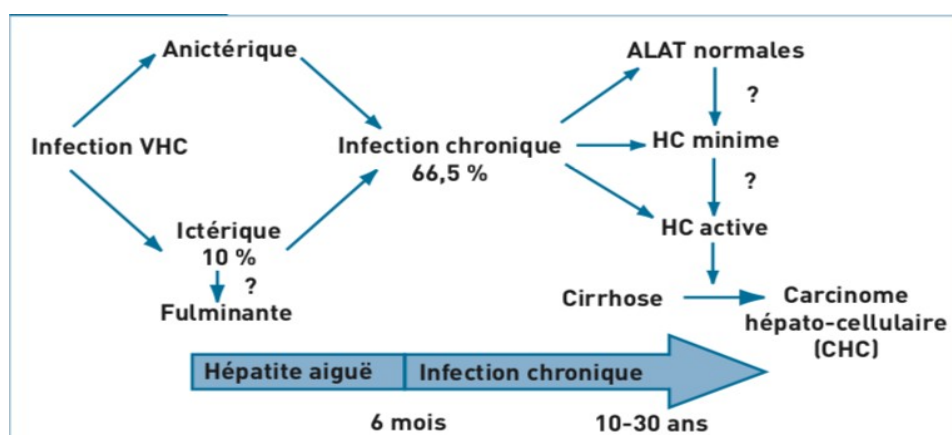


Figure 9: Histoire naturelle du VHC (15)

#### Hépatite C aiguë

La durée d'incubation après contamination par le VHC est de 15 à 90 jours ; l'hépatite C aiguë est asymptomatique dans 90% des cas et passe inaperçue, elle est dite « anictérique ». Dans les 10% de cas restant, on peut observer des signes cliniques peu spécifiques pouvant être observés dans d'autres hépatites :

- Asthénie
- Ictère
- Urines foncées
- Nausées et vomissements
- Anorexie
- Douleur à l'hypochondre droit

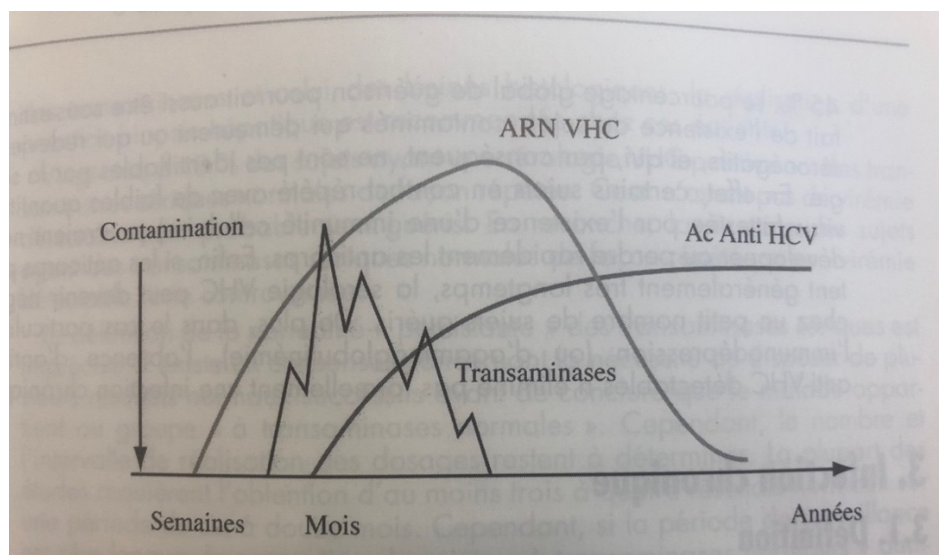
Le diagnostic clinique de l'hépatite C dans les phases aiguës est très rarement effectué.

Au niveau de la biologie, le premier signe est la détection par PCR de l'ARN viral dans le sérum 7 à 20 jours après la contamination.

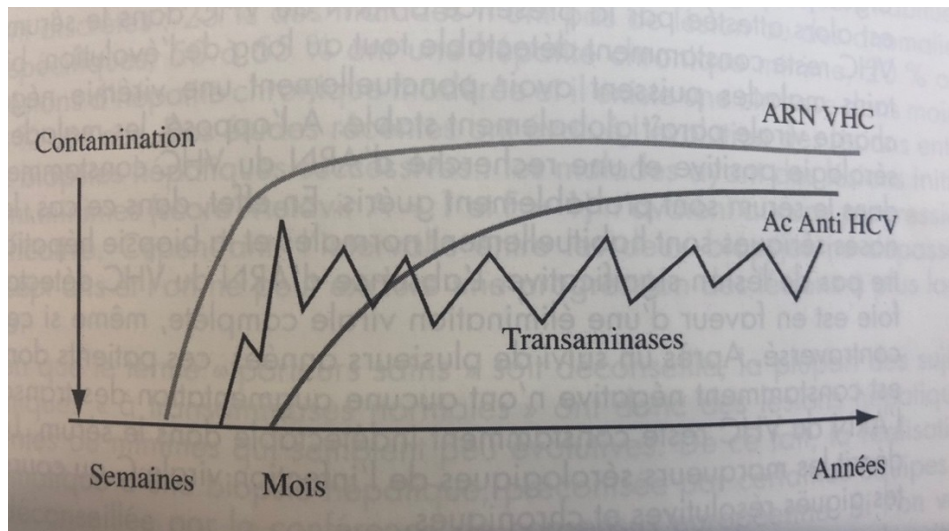
La séroconversion est le second marqueur, et est l'élément clé du diagnostic de l'hépatite en phase aiguë ; les AC anti-VHC vont apparaître dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination.

Enfin le troisième signe biologique à apparaître, sont les transaminases ASAT et ALAT dont les valeurs normales sont respectivement  $<35\text{UI/ml}$  et  $<45\text{ UI/ml}$ . L'augmentation des transaminases en phase aiguë de l'infection peut aller jusqu'à dix fois les valeurs normales et signe donc la cytololyse hépatique.

Après la phase aiguë 15 à 35 % des cas vont évoluer vers une guérison spontanée (Fig 9) avec la disparition de l'ARN viral du sérum en à peu près 19 mois, une normalisation des transaminases, mais on observe une persistance des AC anti-VHC qui disparaissent progressivement au bout d'une dizaine d'années chez les patients non immunodéprimés. Cependant dans 65 à 85 % des cas il y a un passage à la chronicité. (Fig10)



**Figure 10:** Hépatite C aiguë évoluant vers la guérison(2)



**Figure 11:** Hépatite C aiguë évoluant vers la chronicité(2)

### Hépatite C chronique

Par définition, l'hépatite est dite chronique dès lors qu'il y a une persistance de l'ARN viral supérieur à 6 mois après l'infection.

L'hépatite chronique est également dans la majorité des cas asymptomatique ; certains patients peuvent voir apparaître une asthénie et ce malgré le développement constant d'une fibrose. L'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire est lente et se fait en 10 à 20 ans après l'infection.

L'infection chronique par le VHC peut avoir 3 formes différentes permettant d'évaluer le pronostic à court et moyen terme, les patients pouvant évoluer d'une forme à l'autre.

Le score Métavir est un score qui permet de déterminer l'activité nécrotico-inflammatoire (grade histologique) et le degré de fibrose (stade histologique) établis après analyse histopathologique de la biopsie hépatique. Ce score permet d'évaluer le pronostic, aide également à l'indication thérapeutique et permet le suivi de l'évolution de la fibrose au cours du temps.

**Tableau 2:** Score Métavir

	Activité (inflammation et nécrose)	Fibrose
<b>Absente</b>	A0	F0
<b>Minime</b>	A1	F1
<b>Modérée</b>	A2	F2
<b>Sévère</b>	A3	F3
<b>Cirrhose</b>		F4



## **Hépatite chronique C avec transaminases normales**

Il s'agit d'une hépatite C chronique associant chez les patients un ARN viral détectable dans le sérum par PCR, la présence des AC anti-VHC sérique et trois à quatre valeurs de transaminases normales consécutives sur une période de 6 mois, mais une surveillance plus prolongée doit être recommandée pour exclure les patients ayant des taux de transaminases fluctuants.

Ces patients représentent environ 25% des porteurs chroniques du VHC, ils n'ont pas de signe clinique. Or dans 80% il existe chez eux des lésions histologiques d'hépatite chronique et 20% ont un foie normal.

La fibrose évolue de manière très lente ; l'évolution vers une cirrhose chez ces patients est exceptionnelle s'il n'existe aucun cofacteur hépatotoxique. On observe dans ce groupe de patients une tendance épidémiologique. En effet les études ont pu établir qu'il y avait une proportion plus élevée chez les femmes jeunes.

Les caractéristiques virologiques comme la charge virale et le génotype viral chez les patients atteints de cette forme d'hépatite C chronique seraient similaires aux formes avec transaminases élevées. Cependant du fait que la plupart des patients ont été diagnostiqués 10 à 20 ans après leur contamination, ceci est en faveur d'un pronostic favorable même si la surveillance des transaminases à raison de deux fois par année reste recommandée.

## **Hépatite chronique C minime**

Cette forme est définie par un ARN viral détectable par la PCR dans le sérum, des transaminases modérément élevées et fluctuantes de manière intermittente, et le caractère minime est défini par biopsie hépatique. Ce groupe représente 10 à 40 % des patients atteints par l'hépatite C chronique, la biopsie hépatique montre des lésions d'activités et fibroses minimales (score Métavir : A0 /A1 ; F0 /F1).

Cette forme est la plus fréquente chez les sujets jeunes et notamment les femmes. Ils sont souvent asymptomatiques mais peuvent se plaindre d'une asthénie anormale ; d'autres symptômes non spécifiques peuvent également être décrits de manière fluctuante comme des anorexies, amaigrissements, nausées, vomissements, prurits.

L'évolution de cette forme d'hépatite chronique est lente et l'apparition d'une cirrhose est exceptionnelle, mais l'aggravation et le passage vers une forme plus sévère est possible et se fait généralement de manière progressive, ce qui justifie la surveillance régulière des transaminases et le contrôle par biopsie hépatique tous les 3 à 6 ans.

Il est possible qu'il existe des confusions avec la forme modérée à sévère du fait de la fluctuation des transaminases pouvant passer d'une à deux fois la valeur normale jusqu'à dix fois la valeur normale ; on peut même observer une normalisation dans certains cas.

## Hépatite chronique modérée à sévère

Ce groupe représente 25% des personnes atteintes d'hépatite C chronique (16) ; le caractère sévère à modéré doit être déterminé par une biopsie hépatique notamment grâce au score Métavir avec un score fibrose F2, F3 ou F4 et un score activité A2 ou A3.

Bien que la maladie hépatique soit plus sévère, il est difficile de distinguer les patients de ce groupe et les patients atteints d'une hépatite C minime. En effet, ils sont dans la plupart des cas asymptomatiques, même si une asthénie peut exister.

Certains patients de ce groupe peuvent ressentir des atteintes somatiques et des douleurs articulaires ou encore des myalgies. Cependant l'intensité de ce symptôme n'est aucunement corrélée à la sévérité de la maladie ; on peut également noter la présence de troubles psychologiques tel que l'anxiété ou la dépression qui sont souvent associés tout d'abord au diagnostic mais également à une altération parfois importante de la qualité de vie.(17)

Il existe de nombreuses manifestations extra-hépatiques (MEH) décrites en association avec l'infection au VHC. Elles sont dues au fait que le VHC ne présente pas un tropisme exclusivement hépatique mais peut se développer dans plusieurs types cellulaires. La plus fréquente des MEH est la cryoglobulinémie mixte ; on retrouve également des glomérulonéphrites, des neuropathies, ou encore la production d'auto-anticorps. (Tableau 3) (18)

**Tableau 3:** Manifestations extra-hépatiques des patients atteints par le VHC. (15)

<p>1. Atteintes extra-hépatiques liées au VHC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cryoglobulinémies mixtes [36-55 %]</li> <li>• Neuropathie périphériques [9-45 %]</li> <li>• Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives [4-6 %]</li> <li>• Fatigue [35-67 %]</li> <li>• Arthralgies-myalgies [23-35 %]</li> <li>• Syndromes secs [9-67 %]</li> <li>• Production d'auto-anticorps : antinucléaires [17-41 %], anti-cardiolipine [3-44 %], anti-muscle lisse [9-40 %], anti-thyroglobuline [8-13 %], anti-LKM1 [3-6 %]</li> <li>• Vascularites systémiques de type périartérite noueuse [1-2 %]</li> <li>• Lymphoproliférations malignes [0-39 %]</li> <li>• Prurit [15-20 %]</li> <li>• Thrombopénies auto-immunes [10 %]</li> <li>• Porphyrries cutanées tardives [1-5 %]</li> <li>• Diabète sucré [14-33 %]</li> </ul>
<p>2. Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC parait fortuite</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucoencéphalite multifocale progressive</li> <li>• Ulcère cornéen de Mooren</li> <li>• Polyradiculonévrite chronique</li> <li>• Erythème noueux</li> <li>• Fibrose pulmonaire</li> </ul>
<p>1. Atteintes extra-hépatiques induites par l'Interféron</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidose</li> <li>• Lichen</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Vascularite cutanée</li> <li>• Dysthyroïdie</li> <li>• Thrombopénie auto-immune</li> </ul>

Chez ce groupe de patients, on retrouve des transaminases plus élevées que chez les patients atteints d'une hépatite minime ; on peut retrouver des valeurs de transaminases de 3 à 10 fois la valeur normale.

D'autres signes biologiques peuvent également être observés telle qu'une augmentation des Gamma-glutamyl-transpeptidase (γGT), de la ferritine, des immunoglobulines ou encore une diminution des plaquettes.



Cette forme d'hépatite C a tendance à progresser de manière plus rapide, en particulier chez les patients ayant une co-infection VIH-VHC, la fibrose progresse plus rapidement. Le risque d'évolution à court et à long terme de l'hépatite C en cirrhose du foie est élevé chez ces patients justifiant ainsi leur prise en charge rapide.

## **La cirrhose**

La cirrhose est une atteinte irréversible du foie. Elle est définie comme le développement d'un tissu cicatriciel au niveau hépatique avec régénération des hépatocytes de manière anarchique en nodules conduisant à la perte de l'architecture naturelle lobulaire. Elle a pour conséquences l'insuffisance hépatocellulaire avec une diminution de la quantité et de la qualité des hépatocytes, une hypertension portale responsable de complications graves comme les varices œsophagiennes et leurs ruptures pouvant entraîner des saignements digestifs graves voire mortels, et du développement du cancer du foie au bout de quelques années : 15 à 25% des patients atteints par l'hépatite C chronique vont développer une cirrhose. (19)

On distingue deux types de cirrhose : une cirrhose non compliquée dite « compensée » et une cirrhose compliquée dite « décompensée ».

Suite à une infection par le VHC, une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant plusieurs années et sera découverte lors d'échographie ou de biopsie hépatique.

La cirrhose décompensée est quant à elle diagnostiquée suite à l'apparition d'une ou plusieurs complications comme les hémorragies digestives après ruptures des varices, l'ascite, l'ictère cutanéomuqueux ou encore l'encéphalopathie. (20)

Les différents stades de la cirrhose peuvent être classifiés par le score de Child-Pugh. Ce score est un score pronostic qui permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte et la survie des patients.(21)

Ainsi la cirrhose décompensée due à l'infection chronique par le VHC, avec la cirrhose alcoolique, constituent la première cause de transplantation hépatique en Europe et aux États-Unis.

**Tableau 4: Score Child-Pugh(21)**

	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
<b>Ascite</b>	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
<b>Bilirubine (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 35	35-50	> 50
<b>Albumine (g/l)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>INR</b>	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
<b>TP</b>	> 50%	40-50%	< 40%
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)
Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points : <b>Child-Pugh A</b> (5-6 points): survie à 1 an de 100% <b>Child-Pugh B</b> (7-9 points): survie à 1 an de 80% <b>Child-Pugh C</b> (10-15 points): survie à 1 an de 45%			

(INR : International normalized ratio ; TP : taux de prothrombine)

### **Le carcinome hépatocellulaire (CHC) :**

Le CHC est un cancer primitif du foie, il représente la 5<sup>ème</sup> cause de cancer dans le monde et la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer. Le CHC survient la plupart du temps sur un foie endommagé par une atteinte chronique, ainsi les causes les plus fréquentes sont les hépatites B et C, l'intoxication alcoolique, les stéatoses hépatiques non alcoolique engendrées par certain syndrome métabolique comme le diabète et l'obésité.

Ce cancer est responsable de 6000 décès par année en France. (22)

Dans environ 80% des cas, un patient cirrhotique va développer un cancer du foie ce qui justifie le dépistage semestriel chez les patients cirrhotiques par échographie et dosage de l'alpha-fœto protéine. (23) L'incidence de la survenue de CHC chez les patients VHC chronique est de 2 à 4% (2).

Il existe des facteurs de risque augmentant le risque de survenue du CHC tel que l'alcoolisme, le tabagisme, l'âge avancé, la co-infection VIH-VHC ou encore le sexe masculin.

Il existe actuellement en France plusieurs stratégies de prise en charge des CHC ; or le choix de celles-ci est complexe et résulte d'une discussion impliquant des médecins et chirurgiens de différentes spécialités comme des hépato-gastroentérologues, des chirurgiens, des radiologues, des médecins nucléaires et d'autres encore.

La prise en charge repose sur la taille et la localisation de la tumeur dans le foie, de l'état général et des antécédents médicaux du patient.

D'une part les traitements chirurgicaux avec la résection et la transplantation, la destruction à travers la paroi ou encore la chimio-embolisation peuvent être envisager dans certaines

situations spécifiques de tailles et de nombres de tumeurs en l'absence de pathologie sévère sous-jacente.

D'autre part les traitements dit « généraux » incluant des molécules de chimiothérapie sont peu efficaces avec parfois une toxicité élevée limitant ainsi leurs utilisations.

Lorsque l'état du patient ne permet pas la mise en place d'un traitement anticancéreux, il y a alors mise en place d'un traitement symptomatique permettant aux patients un meilleur confort en luttant contre les signes gênants comme par exemple la douleur par mise en place d'un traitement antalgique.(24)

### **1.2.6 La fibrose**

Le foie est constitué de deux contingents : le parenchyme contenant les hépatocytes et la matrice extracellulaire (MEC) qui elle, est constituée d'un ensemble de composés classés en quatre groupes qui sont les collagènes, les glycoprotéines non collagéniques, les fibres élastiques et les protéoglycanes.

La fibrose est un mécanisme de cicatrisation pathologique associant un dépôt de tissu fibreux et la destruction du parenchyme hépatique. Cette destruction est due à une inflammation chronique entraînée par les VHC.

Elle est responsable d'une régénération anarchique des tissus hépatiques avec pour conséquence une altération de la fonction hépatique : le terme évolutif de la fibrose est donc la cirrhose.

Dans le foie « normal », le tissu fibreux est peu abondant ; il représente environ 5 % du tissu hépatique. Suite à l'agression par le VHC, le foie va réagir par une réaction inflammatoire dont la fibrogénèse qui a pour but de limiter l'expansion de la réaction inflammatoire tant que l'agent responsable est encore présent dans les tissus.

La fibrogénèse est un processus non spécifique du foie ; il est réactionnel, dynamique et précoce et même considéré, au début, bénéfique pour l'organisme. Il va s'accompagner d'un remodelage du tissu hépatique avec un déséquilibre entre la destruction d'une MEC saine qui va être remplacée par une MEC pathologique.

La fibrose a une évolution chronologique, elle est en faveur de la synthèse de la MEC pathologique et au détriment du parenchyme hépatique qui va être détruit de plus en plus jusqu'à atteindre le stade ultime (stade F4) qui est la cirrhose où là, la MEC occupe environ 40 % de la surface d'un plan de coupe histologique du foie.

Cette augmentation de la fraction de la MEC a pour conséquence une altération des échanges entre les hépatocytes et le compartiment sanguin ainsi qu'une perturbation de la vascularisation. (3)

On distingue plusieurs facteurs de progression de la fibrose liée au malade :

- **L'âge**

Les études ont pu établir que l'âge au moment de l'infection est un facteur majeur influençant l'évolution de la fibrose.

Ainsi on a pu démontrer que pour les patients de plus de 40 ans infectés par le VHC, 20% d'entre eux développeraient une cirrhose au bout de 15 à 20 ans.

Chez les sujets infectés jeune de 15 à 30 ans seulement 6% d'entre eux vont développer une cirrhose.

A ce jour les mécanismes responsables de cette influence de l'âge sur la fibrose ne sont pas encore connus mais il y aurait des facteurs immunitaires, une augmentation de la fibrogénèse ainsi qu'une diminution de la fibrinolyse. (3)

- **Sexe masculin :**

Les études menées ont montré que les hommes avaient une progression plus rapide de la fibrose que les femmes ; or les mécanismes de cette influence du sexe masculin n'ont pas été identifiés.

En effet cette différence serait due à une consommation alcoolique et un indice de masse corporelle plus élevés chez les hommes. (3)

- **Le surpoids et l'obésité, diabète de type 2**

Le surpoids, l'obésité, ainsi que certains troubles métaboliques sont à l'origine d'une insulino-résistance au niveau du foie qui est responsable d'une accumulation de graisse : c'est la stéatose. Des études ont pu établir une corrélation entre le degré de stéatose et le stade de fibrose.

Ainsi un travail de réduction pondérale et une prise en charge des atteintes métaboliques seraient bénéfiques pour la diminution de la progression de la fibrose. (25)

De la même façon, on peut distinguer différents facteurs de progression de la fibrose liée à l'environnement :

- **L'alcool**

Dans la majorité des études, une consommation excessive d'alcool va favoriser un stade de fibrose plus élevé. La consommation de l'alcool a un effet directement pathogène sur le foie et peut être à elle seule, un facteur de développement d'une fibrose.

Cependant elle serait également responsable chez les patients atteints d'une hépatite chronique à VHC, d'une diminution de la réponse immunitaire, d'une augmentation de la charge virale au niveau du sérum et du foie.

Il est donc recommandé chez ces patients une consommation alcoolique occasionnelle très modérée voire une abstinence. (3)

- **Le tabac**

Plusieurs études ont montré qu'il pouvait exister un impact négatif du tabagisme sur le développement d'une fibrose. Ainsi lors d'un diagnostic d'une hépatite virale C chronique il est recommandé de proposer au patient un sevrage tabagique.(26)

### **1.2.7 Évaluation de la fibrose**

L'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite C va permettre l'établissement d'un pronostic de morbi-mortalité.

On distingue aujourd'hui des méthodes invasives et non-invasives.

#### **Test invasif : La biopsie hépatique**

La BH est un examen histologique qui va permettre une étude anatomopathologique d'un fragment de tissu hépatique. Cet examen va ainsi permettre d'évaluer les lésions hépatiques causées par le virus mais aussi par la réponse immunitaire du sujet atteint.

Les différents rôles de la BH sont l'affirmation du diagnostic d'hépatite C chronique, grader l'importance de la fibrose, l'évaluation de l'activité inflammatoire, la détection des lésions associées à d'autres atteintes hépatiques tel que l'hépatite alcoolique, la surcharge martiale du foie ....

On distingue donc deux types de lésions :

- *Les lésions nécrotico-inflammatoires* : elles sont retrouvées au niveau portal, péri-portal ou encore lobulaire ; elles vont permettre de déterminer l'activité de l'hépatite, c'est le grade.
- *La fibrose ou dépôt de tissu fibreux* : elle est la conséquence des lésions nécrotico-inflammatoires, elle est à point de départ portal formant des septa fibreux, c'est le stade.

Ces deux paramètres permettent la classification histologique de L'hépatite C notamment grâce au score METAVIR vu ci-dessus, qui est le plus utilisé mais il en existe d'autres comme le score d'ISHAK ou encore de KNOVELL.

D'autres lésions comme la stéatose, la surcharge en fer, les lésions des canaux biliaires, des granulomes épithélioïdes peuvent être identifiés. (2)

La BH est considérée comme l'examen de référence ; cependant elle reste un geste invasif et donc douloureux pour les patients avec des risques de complications.

Une hospitalisation est nécessaire pour ce genre d'intervention.

De plus, plusieurs limites ont été identifiées notamment un défaut de sensibilité lors de l'évaluation des faibles variations de fibrose, mais également la taille de l'échantillon prélevé qui représente à peine 1/50 000 de la totalité du tissu hépatique.

La fiabilité de la BH reste donc limitée notamment lors des phases précoces de la maladie ou dès qu'il existe une cirrhose avec l'existence de beaucoup de discordances favorisant, dans les différents travaux, un fort taux de faux négatifs estimés entre 10 et 30%. (3)

### **Tests non invasifs**

Du fait de toutes ces limites associées à l'évaluation de la fibrose hépatique par la biopsie, il y a eu une émergence des méthodes non invasives permettant d'évaluer la fibrose avec plus de certitude, moins de risque, et une prise en charge plus allégée pour le patient.

### **Les tests sanguins**

Les marqueurs sériques sont des produits de synthèse ou de dégradation du collagène et des composants de la matrice extracellulaire ; lors de l'atteinte hépatique et de la fibrose, il existe un remodelage de la matrice extracellulaire qui donne naissance à des marqueurs de remodelage qui permettent de définir la fibrose. Cependant aucun ne remplit toutes ces conditions, certains marqueurs sont dits marqueurs directs qui sont directement liés à une synthèse ou une dégradation de la matrice extracellulaire comme l'acide hyaluronique, le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PNP III), la laminine, le collagène IV, et des métalloprotéases, mais pour être marqueurs idéaux de la fibrose, ces derniers doivent être hépatospécifiques, détectables lors des phases précoces, reproductibles, faciles à doser et non influencés par de atteintes extra-hépatique.

La sensibilité et la spécificité de ces marqueurs restent cependant insuffisantes pour préciser les stades de fibrose.

Les marqueurs indirects n'ont pas de lien direct avec la fibrogénèse mais vont plutôt refléter les conséquences de cette dernière comme le taux de prothrombine, l'albuminémie, ou encore le taux de plaquettes.

Certains de ces marqueurs ont été combinés (directs et indirects) pour donner des scores de fibrose : le plus utilisé est le Fibrotest qui va combiner alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, l'apolipoprotéine A1 que l'on va confronter à l'âge et au sexe des patients.

Ce score possède une bonne performance notamment dans les stades avancés avec une aire sous la courbe comprise entre 0,73 et 0,86.

Il existe également le score APRI (exprimé en nombre de fois la normale supérieure de L'ALAT multiplié par 100 et divisé par le taux de plaquettes) qui permet de détecter la fibrose avec une bonne performance notamment dans le diagnostic des cirrhoses avec une aire sous la courbe comprise entre 0,77 et 0,83.

D'autres scores existent également comme le forns index, fibromètre, hépascore, fibrospect, ELF. (27)

**Tableau 5:** Les tests sanguins utilisé dans l'hépatite C. (28)

<b>Tests sanguins 1<sup>ère</sup> génération</b>	
APRI	ASAT, plaquettes
Fib4	ASAT, plaquettes, ALAT, âge
<b>Test sanguin 2<sup>ème</sup> génération</b>	
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, PIIINP
Hepascore	Age, sexe, GGT, bilirubine, acide hyaluronique, alpha2-macroglobuline

### **Les marqueurs physiques : Fibroscan®**

Le fibroscan ou élastométrie est une méthode de diagnostic non invasive ; elle est basée sur l'utilisation des ultrasons qui sont des ondes d'échographie modifiées permettant de quantifier l'élasticité tissulaire du foie et ainsi de déterminer son degré de fibrose.

L'avantage de l'élastométrie est qu'elle est non invasive et totalement indolore ; de plus elle reproductible, simple et permet de donner des résultats en quelque minutes. Elle permet d'analyser 1/500 de la masse totale du foie soit une surface 100 fois supérieure à la PBH.

Cependant certaines situations physiopathologiques rendent le Fibroscan inutilisable et notamment la présence d'ascite, une insuffisance cardiaque congestive ou encore une paroi abdominale trop épaisse.

### **1.2.8 Tests virologiques : diagnostic de l'hépatite et suivi des patients**

#### **Diagnostic indirect**

Des antigènes du VHC obtenus par clonage du génome du VHC vont permettre dans les tests sérologiques, la détection d'anticorps anti-VHC (Ac anti VHC) de manière spécifique. On peut les retrouver dans deux types de tests : les tests de dépistage et les tests de validation.

## Tests de dépistages

Les tests sérologiques de détection des Ac anti VHC sont indiqués en première intention lors de la suspicion d'atteintes par le VHC.

Les anticorps sont mis en évidence par une technique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), qui repose sur la fixation d'antigènes viraux de synthèse au fond d'une microplaque. Après ajout du sérum du patient : les Ac anti-VHC vont fixer les antigènes au fond de la plaque. Un second anticorps dit anticorps anti-anticorps couplé à un révélateur enzymatique colorimétrique ou de chimioluminescence, va fixer les Ac anti-VHC et ainsi révéler ou non la présence d'Ac anti-VHC dans le sérum du patient.

En France, aujourd'hui, les tests commercialisés sont dits de 3<sup>ème</sup> génération. Ils incluent un panel de protéines et de peptides viraux recombinants originaires des différentes régions du VHC. On retrouve des antigènes codés par les régions structurales, la capside, l'enveloppe ou encore les régions non structurales.

Ces tests de dépistage présentent une bonne sensibilité estimée à 98% et une très bonne spécificité estimée à 99%.

La sensibilité de ces tests reste bonne chez les sujets infectés par le VIH ainsi que les personnes hémodialysées ; cependant les anticorps peuvent être indétectables avec ces techniques en cas d'immunodépression chez les patients ou d'infection aiguë par le VHC.

En cas de sérologie positive et /ou douteuse, il est indiqué réglementairement, la réalisation d'un second test sur un second prélèvement. (29)

## Tests de validation

Ces tests utilisent la technique d'*immunoblotting*. Ils sont indiqués en cas de résultat positif ou douteux lors des tests de dépistages. Ils vont permettre de confirmer un profil sérologique positif, de détecter des faux négatifs avec un second prélèvement à 15 jours d'intervalle ou encore d'évoquer un faux positif en cas de négativation du profil sérologique.

Les antigènes utilisés pour ces tests sont proches des antigènes utilisés dans l'ELISA. Ils sont fixés sur une bandelette de nitrocellulose sur lesquels vont se maintenir les Ac anti-VHC qui seront ensuite révélés par immunenzymologie.

Ces tests ont l'avantage d'avoir une spécificité supérieure aux tests ELISA.

L'utilisation des tests virologiques indirects présente quelques limites. Ces derniers ne permettent pas de prouver une répllication virale mais seulement un contact avec le virus. De plus comme mentionné ci-dessus, certains profils sérologiques peuvent être difficile à interpréter notamment les personnes hémodialysées ou encore les personnes immunodéprimées. La séroconversion lors de l'hépatite C aiguë est souvent tardive pouvant entraîner une infection méconnue.

Toutes ces limites peuvent justifier l'association des tests indirects aux tests dits directs.



### Test rapide d'orientation diagnostic : TROD

Par définition les TROD ou TDR sont : « l'ensemble des dispositifs diagnostiques médicaux utilisables de façon unitaire ou en petite série permettant de donner un résultat rapide qui ne nécessite pas de procédure automatisée ». (30)

Les progrès thérapeutiques récents dans la prise en charge de l'hépatite C avec l'éradication du virus en quelques semaines avec très peu d'effets indésirables, justifient l'utilisation de TROD chez les sujets ayant des facteurs de risque d'exposition au VHC. Ceci a pour but d'identifier un réservoir de personnes méconnaissant leurs statuts sérologiques et pouvant être à l'origine des nouvelles contaminations. (31)

Ces tests ne sont que très peu ou pas invasifs. Le prélèvement d'échantillons tel que la salive ou encore le sang total prélevé par ponction capillaire au bout des doigts ne nécessite pas de plateau technique ni de maintien de la chaîne du froid. Ces échantillons sont disposés sur des cartes ou des bandelettes et grâce aux techniques d'immuno-chromatographie avec l'utilisation de réactifs adaptés ; on peut détecter la présence d'Ac anti-VHC en 15 minutes.

Les TROD sont des tests qualitatifs répondant à un certain nombre d'avantages (Figure 11). Cependant leur utilisation implique une bonne traçabilité ainsi que certaines limites. En effet les TROD effectués sur salive ont une moins bonne performance que ceux réalisés sur le sang. De plus après leur utilisation il faut garantir un bon circuit d'élimination des déchets potentiellement infectés.

---

**A** = Prix attractif (*Affordable*)  
**S** = Sensible (*Sensitive*)  
**S** = Spécifique (*Specific*)  
**U** = Facile d'utilisation en un minimum d'étapes (*User-friendly*)  
**R** = Robuste et rapide (*Robust and rapid*)  
**E** = Sans équipement spécifique (*Equipment-free*)  
**D** = À disposition de tous ceux qui en ont besoin (*Deliverable*)

---

**Figure 12:** Critères ASSURED d'un TROD(30)

### Diagnostic direct

L'utilisation des tests directs permet de refléter la réplication virale au sein de l'organisme. Lors d'infection par le VHC, les antigènes sont très faiblement présents dans les différents fluides et tissus de l'organisme ne pouvant être détectés que par des techniques moléculaires très précises et par la recherche d'ARN viral. (32)

## **Détection des antigènes de la capside du VHC**

La détection des antigènes du VHC repose également sur une technique ELISA quantitative qui permet de réduire de manière considérable la fenêtre sérologique de 3 mois à 1 mois. Les principaux avantages de ces tests sont leur rapidité, leur automatisation et leur faible coût et pourraient donc être utilisés dans le dépistage en masse.

Les études récentes ont permis de mettre en évidence une corrélation entre l'antigénémie et la charge virale, qui permet à cette technique d'être utilisée lors du suivi thérapeutique des patients.

Cependant la détection des antigènes de la capside reste moins sensible que la recherche de réplication virale par les techniques moléculaires. Ce test est utilisé en complément à la sérologie classique afin de confirmer une infection par le VHC ; dans le cas contraire en cas de négativité de ce test, il faudra réaliser une recherche qualitative plus sensible de l'ARN viral pour infirmer l'infection par le VHC. (29)

## **Détection et quantification des ARN viraux du VHC**

La présence des ARN du VHC dans le sang des patients est en faveur d'une réplication virale au niveau hépatique.

Cette réplication est corrélée à la charge virale détectable et quantifiable dans le sang. La détection et la quantification des ARN du VHC va permettre de poser le diagnostic, d'identifier les patients ayant une indication de traitement et d'évaluer la réponse au traitement antiviraux.

L'augmentation des ARN viraux sous traitement permet de mettre en évidence une résistance au traitement.

Les techniques de détection et quantification de l'ARN viral repose sur l'utilisation de la PCR (Polymerase Chain Reaction).

Il existe deux types de PCR, les PCR quantitatives qui permettent la quantification des ARN donnant ainsi un résultat en log, copies ou UI (Unité International) et les PCR qualitatives qui permettent uniquement d'affirmer ou d'infirmer la présence du virus.

Les plus utilisées actuellement sont les techniques de PCR en temps réel qui permettent de donner un résultat rapidement de manière sensible avec un seuil de détection de 10 à 15U.(28)

### **1.2.9 Interprétation des résultats**

La suspicion d'hépatite C va entraîner la recherche de deux éléments majeurs, les Ac anti-VHC ainsi que l'ARN du VHC.

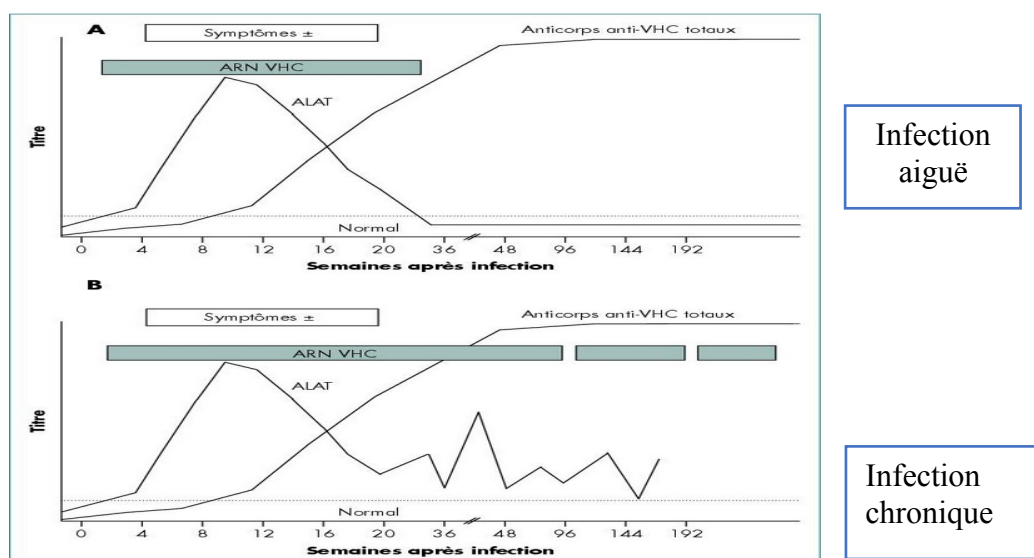
Si aucun des éléments n'est présent, on peut considérer le sujet comme sain. En cas de forte suspicion un second bilan sanguin est demandé pour confirmer le résultat.

Dans le cas où il y a présence d'Ac anti-VHC mais que les ARN du VHC sont indétectables, on suspecte alors une infection ancienne avec une guérison, ; cependant il est conseillé de refaire une recherche d'ARN car il peut exister des cas où les ARN peuvent être indétectables de manière transitoire au cours d'une infection aiguë.

En cas de détection des ARN du VHC, l'absence des Ac anti-VHC serait en faveur d'une infection récente. La séroconversion se ferait certainement dans les jours ou les semaines à venir, ce qui permettrait la confirmation du diagnostic.

Il est à noter que dans certaines situations les anticorps restent indétectables et notamment chez les sujets immunodéprimés.

Enfin la dernière situation pouvant être observée, est la présence simultanée des deux paramètres ARN VHC et Ac anti-VHC confirmant le diagnostic d'hépatite C mais rendant difficile la différenciation entre une hépatite C aigüe d'une hépatite C chronique.



**Figure 13:** Cinétique des marqueurs virologique du VHC(33)

### 1.2.10 Détermination du Génotype

Il existe 6 types de virus de l'hépatite C (1 à 6) avec plusieurs sous-types (a, b...). Ceux-ci vont entraîner des hépatites plus ou moins sévères, une résistance aux traitements ou encore un pronostic variable. Pour cela il est nécessaire de faire un génotypage des souches responsables de l'hépatite avant la mise sous traitement.

#### Technique moléculaire

Le génotypage repose sur la détection d'acides nucléiques viraux.

Il existe des techniques comme le LIPA (Line *immuno probe assay*, *Innogenetics*) ou encore le trueGene (Bayer) qui vont permettre le séquençage des régions 5' non codantes ; ces techniques sont simples et standardisées.

#### Technique sérologique

Le sérotypage lui, permet de déterminer le génotype grâce à la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes spécifiques sans amplification génique préalable.

Ces techniques de typage par les anticorps sont simples. Elles permettent l'analyse d'échantillons sortis de la chaîne du froid et peu coûteuses ; cependant elles sont moins sensibles de 10 à 20 %, elles ne permettent pas de déterminer les sous-types et ne sont pas réalisables chez les sujets immunodéprimés.(34)(35)

### **1.2.11 Évaluation Pré-thérapeutique**

Toute personne porteuse du VHC est éligible au traitement. Cependant un bilan pré-thérapeutique doit être effectué. Après confirmation d'un portage chronique du VHC et l'évaluation de la fibrose, on recherche toutes les autres causes d'une maladie chronique du foie ainsi une sérologie VHB et VIH qui est effectuée chez tous les patients ; la consommation alcoolique et les comorbidités comme les dyslipidémies, le diabète, les maladies auto-immunes sont recherchées et prises en charge. Une évaluation des varices œsophagiennes est également indiquée en cas d'atteinte hépatique avancée.(36)

## **2 Traitement de l'hépatite C**

Depuis la découverte du VHC en 1989, le traitement de cette infection a considérablement évolué.

En premier lieu cette pathologie était prise en charge avec l'injection d'interféron alpha (IFN $\alpha$ ) ce qui donnait un taux de réponse virologique prolongée d'environ 17%.(3)

A la suite, l'utilisation d'une bithérapie associant les interférons Alpha à la ribavirine, a permis d'augmenter la réponse virologique à hauteur de 41%. La pégylation de IFN $\alpha$  (pegIFN $\alpha$ ) a conduit à une augmentation de l'efficacité thérapeutique et donc de la réponse prolongée à un taux de 39% en monothérapie et à 61% chez en bithérapie associé à la ribavirine.(3)

L'efficacité des traitements varie cependant en fonction du génotype du VHC contracté par le patient.

L'utilisation de ces traitements n'était pas sans conséquences sur les patients ; en effet les IFN étant mal tolérés, il apparaissait de nombreux effets indésirables diminuant considérablement la qualité de vie des patients.

Les avancées des connaissances sur le VHC ont permis en 2011 l'utilisation d'une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs de protéase et notamment le télaprévir et le bocéprévir qui sont utilisés dans la prise en charge des hépatites C chroniques.

Ces nouvelles molécules vont être utilisées dans une trithérapie en association avec les pegIFN et la ribavirine ; cette association va permettre une augmentation de la RVP à environs 75% chez les sujets infectés par le génotype 1 avec une réduction de la durée du traitement de 48 à 24 semaines.(37)

Cependant l'apparition de nouveaux effets indésirables comme les rashes cutanées et les anémies pour ces deux molécules vont s'ajouter aux effets de la bithérapie classique. Cette association restera le traitement de références des génotype 1.

En 2014 la trithérapie n'était déjà plus recommandée avec la découverte des nouveaux antiviraux d'action directe (AAD).

Cela va être une réelle révolution dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

En effet, les différentes molécules utilisées en association vont permettre une prise en charge de la pathologie en s'affranchissant des thérapeutiques utilisées ultérieurement et ainsi supprimer les effets indésirables qui leur sont associés.

Cette multithérapie étant très bien tolérée, elle va permettre également une administration par voie orale ce qui facilitera la vie des patients par comparaison aux IFN qui étaient administrés par injection. Mais la vraie révolution est due à l'efficacité de ces traitements qui vont permettre un taux de guérison supérieur à 90% tout en réduisant la durée du traitement chez tous les patients même chez ceux en échec thérapeutique avec la trithérapie de 1<sup>ère</sup> génération et par bithérapie pegIFN $\alpha$  et ribavirine.

Les différentes classes d'AAD disponibles sont les inhibiteurs de protéases NS3/4A, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B.

Du fait de l'absence de résistance croisée, ils vont permettre la prise en charge de tous les patients infectés par le VHC.

En cas d'échec du traitement une étude de résistance au traitement est réalisée afin de proposer une association alternative au patient.(37)

## **2.1 Objectif du traitement**

### **2.1.1 Inhibition de la réplication virale et éradication virale**

A la différence des autres infections virales comme le VHB ou le VIH, l'infection par le VHC n'entraîne à aucun moment du cycle viral, de synthèse d'ADN viral, capable d'intégrer le génome de l'hôte.

De plus tous les sites de réplication virale sont accessibles par le traitement et il n'existe pas de réservoir.

La réplication du VHC est rapide : sa demi-vie est de 2,7h ; on estime qu'en trois jours la totalité de la charge virale est renouvelée. Ceci nous permet dans un premier lieu d'observer rapidement l'efficacité du traitement antiviral ainsi que dans un second temps d'identifier l'émergence d'une éventuelle souche résistante.

Le but du traitement est l'inhibition de la réplication virale ; cette inhibition doit être rapide et prolongée permettant ainsi l'éradication du virus sans rechute.(38)

Cette éradication virale est définie par la réponse virologique prolongée (RVP) qui est l'indétectabilité des ARN viraux à 12 et 24 semaines après la fin du traitement (RVP12 et RVP24).

Le risque de rechute passé ce délai est faible, n'excédant pas 1% à 5 ans.

Du fait de leur efficacité, les nouveaux antiviraux permettent en quelques heures une inhibition profonde de la réplication virale.(38)

### **2.1.2 Régression de la fibrose et réversibilité de la cirrhose**

Il a été observé dans les différentes études cliniques et expérimentales qu'après traitement, il existait une régression de la fibrose, et même dans certains cas, une régression de la cirrhose. En effet le traitement antiviral permet le ralentissement, l'arrêt et probablement la régression de la fibrose définie par une amélioration de l'activité histologique démontré par une diminution d'au moins deux points de l'index de l'activité histologique du score de Knodell.

Chez les patients traités par bithérapie pegIFN + ribavirine ayant une réponse virologique soutenue (RVS), on a observé une amélioration dans 90% des cas tandis que chez ceux n'ayant pas de RVS l'amélioration est de l'ordre de 44%.

La diminution du score de fibrose était moins observée avec 26% d'amélioration chez les sujets à RVS et 12% chez les sujets sans RVS.

La régression de la fibrose est lente. En effet à 10 ans, on peut observer une régression chez 50% des sujets ayant une RVS et 23% chez les non répondeurs.

L'éradication virale va être à l'origine d'une stabilisation voire d'une régression de la fibrose avec une diminution du collagène, cependant des lésions peuvent persister.

La réversibilité de la cirrhose a été clairement démontrée dans les études cliniques et confirmée par des biopsies hépatiques. (38)

### **2.1.3 Diminution de l'incidence des complications, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité**

La présence d'une RVS est en faveur d'une rééducation significative des complications liées à la maladie, diminuant d'un facteur 3 à 5 le risque de survenue d'un CHC ainsi qu'une amélioration de la survie.

A 10 ans, l'incidence cumulée de la mortalité est de 1,9% chez les sujets ayant une RVS et de 27,4 chez les sujets n'ayant pas de RVS.(38)

En résumé le traitement antiviral diminue l'incidence des complications surtout en cas de RVS.(38)

## **2.2 Indication au traitement**

Du fait du caractère guérissable, de la facilité d'utilisation des traitements antiviraux très efficaces et très bien tolérés, depuis le 1 janvier 2019 il n'y a plus de restriction sur le traitement de l'hépatite C qui devient disponible et accessible pour tous les patients porteurs du VHC aux stades les plus précoces et souhaitant être traités.

Cependant, une évaluation du stade de fibrose reste néanmoins nécessaire afin de détecter les fibroses sévères et les cas de cirrhoses qui nécessitent un suivi adapté après guérison.

De plus, une évaluation des comorbidités comme la co-infection avec d'autre virus comme le VHB ou le VIH ainsi que les syndromes métaboliques ou encore d'alcoolisme chronique doivent être recherchés avant la mise en route du traitement pour éviter tout risque d'évolution vers des hépatopathies fibrosantes après l'éradication virale. (39)

L'AFEF (*association française pour l'étude du foie*) et l'OMS (*organisation mondiale de la santé*) ont fixé respectivement des objectifs d'éradication du VHC à 2025 et 2030.

Pour faciliter l'accès aux soins, la prescription des AAD devrait être assouplie en France où même les médecins généralistes pourront dans les mois à venir être à l'origine de la prescription des AAD. (36)(40)

## **2.3 Bilan initial avant traitement**

Lors du diagnostic d'une hépatite C chronique, le médecin doit effectuer un bilan initial avant la mise sous traitement. Ce bilan contient tout d'abord une recherche des comorbidités

notamment la consommation d'alcool, le surpoids et l'obésité, le diabète, la co-infection VHB et/ou VIH, et l'insuffisance rénale.

Dès lors qu'il existe une comorbidité celle-ci doit être prise en charge.

Il est également nécessaire pour le médecin d'évaluer la capacité d'observance du patient avec l'aide des équipes soignantes de la structure si le patient est dans une structure destinée à l'accueil des patients.

Une maladie hépatique doit également être recherchée, pour cela il existe trois méthodes non-invasives qui permettent d'évaluer la maladie hépatique. Il s'agit de l'élasticité hépatique évaluée par Fibroscan®, et les tests sanguins que sont le Fibrotest® et le Fibromètre®. Une maladie hépatique sévère est écartée si les valeurs sont inférieures aux valeurs seuils suivantes :

- Fibroscan® < 10 kPa
- Ou Fibrotest ≤ 0,58
- Ou Fibromètre® ≤ 0,786

En plus de ces différentes investigations, un bilan sanguin classique comprenant une NFS-plaquette, un bilan hépatique, une évaluation de la fonction rénale doivent également être effectués.

## **2.4 Classes médicamenteuses disponibles**

### **2.4.1 Interféron alpha pégylé (PegIFN $\alpha$ ), PEGASYS®(PegIFN $\alpha$ 2a)**

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques extracellulaires d'un poids moléculaire d'environ 15000 à 21000 daltons. Ils sont sécrétés par les cellules en réponse à une infection virale où différents inducteurs peuvent être synthétiques ou biologiques. Ils ont un rôle dans la signalisation ; ils appartiennent donc à la famille des cytokines.

Il existe plusieurs types (alpha, bêta, gamma) et sous-types d'interférons. Dans le cas de l'hépatite C, plusieurs sous-types d'interférons alpha vont être utilisés et notamment les sous-types  $\alpha$ 2a et  $\alpha$ 2B.(41)

Les IFN  $\alpha$ 2a et  $\alpha$ 2b sont obtenus par génie génétique produits notamment par des macrophages et des lymphocytes non T non B.

Le pegIFN est composé d'un interféron standard conjugué à une molécule de polyéthylène glycol ; ce processus est nommé « la pegylation » qui permet de diminuer la clairance de l'IFN en augmentant par dix la demi-vie de l'IFN qui va passer de 4 à 40 heures conférant ainsi à la concentration plasmatique de l'IFN, une stabilité et une plus longue durée d'action.

De plus, la pegylation permet également une diminution de l'immunogénécité de l'IFN avec une moindre production d'anticorps anti-IFN en faveur d'une augmentation de l'efficacité. (42) (43)

Les interférons possèdent une action antivirale indirecte passant par l'immunomodulation de l'immunité cellulaire, une action antiproliférative et antitumorale. Le mécanisme d'action reste complexe et encore mal élucidé mais celui-ci passe par la liaison des IFN sur des sites



spécifiques à la surface cellulaire conduisant à l'activation de la voie des Jaks/stat conduisant à l'expression de nombreux gènes qui seront à l'origine de l'expression de plusieurs protéines comme les 2'- 5' oligo-adénylate (2-5A) synthétases ou encore le complexe majeur d'histocompatibilité.

Ces actions seront à l'origine de l'altération des ARN messager viraux inhibant la synthèse protéique ou encore à l'origine de l'augmentation de l'activité des lymphocytes T natural killer.(44)

Pegasys® est indiqué dans le traitement de l'hépatite C histologiquement prouvée chez les sujets avec transaminases élevées et séropositifs au VHC.

Il est le plus souvent utilisé en association à la ribavirine aussi bien chez les sujets naïfs que ceux ayant déjà reçu un traitement par des interférons, et dans de très rares cas, en monothérapie si intolérance à la ribavirine.(45)

La posologie recommandée est de 180 microgrammes, une fois par semaine en association avec la ribavirine.

La durée du traitement est fonction du génotype du virus contracté, elle peut varier de 24 à 48 semaines.(45)

La plupart des patients traités par les interférons ressentent des effets indésirables. Ils sont estimés à environ 60% des sujets recevant les injections d'Interféron.

Les effets ressentis par les patients ont été classés par l'OMS en différent grades (de 1 à 4) en fonction de leur sévérité.

Les manifestations non sévères observées le plus souvent, sont le syndrome pseudo-grippal avec asthénie, frissons, sensation de malaise, céphalées, tachycardie, myalgies et arthralgies qui apparaissent quelques heures après l'injection. Ces symptômes sont souvent bien améliorés par la prise de Paracétamol.

On peut voir également apparaître des atteintes psychiatriques fréquentes avec la prise d'interféron et notamment, des syndromes dépressifs et risques suicidaires devant être pris en charge par un traitement antidépresseur avant la poursuite des injections d'interféron.

D'autres effets plus sévères sont également retrouvés. Il s'agit notamment d'atteinte des lignées sanguines avec le plus souvent une bi-cytopénie traduite par une neutropénie et une thrombopénie.

Des atteintes auto-immunes ont été observées avec dysthyroïdie, polyarthrite rhumatoïde, phénomène de Raynaud, ou encore diabète. Des atteintes cardiovasculaires avec des hypotensions, hypertensions, arythmies ou aggravation de pathologies cardiaques préexistantes.

On note également des atteintes ophtalmologiques, rénales, ou encore dermatologiques. (46)

L'administration des interférons est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux interférons ou autre composant du produit
- Hépatite auto-immune
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose décompensée

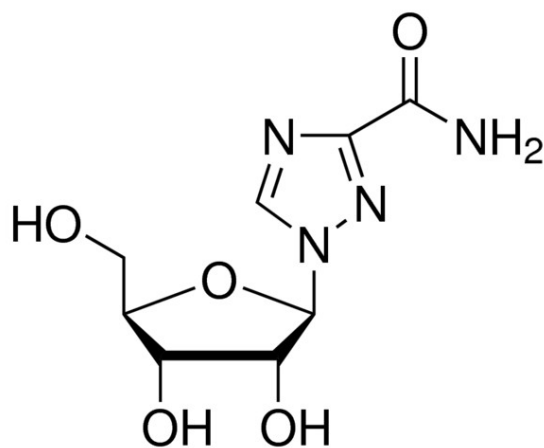
- Pathologie cardiaque sévère préexistante
- Les nouveaux nés et enfants de moins de 3 ans, du fait de la présence d'alcool benzylique comme excipient.
- Enfant ayant des antécédents de troubles psychiatriques, idées suicidaires ou antécédents de tentative de suicide
- Association de telbivudine qui est un analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine avec une action contre l'ADN polymérase de l'hépatite B. (45)

#### 2.4.2 Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine. Il a été découvert en 1972 par les chercheurs d'International Chemical & Corporation.(47)

Elle est considérée comme une molécule antivirale à large spectre. Elle a été administrée en 1986 sous forme d'aérosols au cours des infections pulmonaires à virus respiratoire syncytial aux États-Unis.

Des essais de traitements de différentes autres atteintes virales comme les VIH ou le VHB par la ribavirine ont été notamment menés.



**Figure 14:** Structure de la ribavirine(48)

La ribavirine est transportée de manière active au sein des cellules par des transporteurs membranaires comme le nucléoside sodium dépendant, ou encore les transporteurs nitrobenzylthioinosine. Une fois dans la cellule, la ribavirine est métabolisée en formes actives mono, di-, et tri-phosphate.

Le mécanisme d'action de la ribavirine est complexe et peu connu. Cependant les études suggèrent à cette molécule plusieurs mécanismes pouvant entraîner son action antivirale.

La première est l'activité immunomodulatrice probable de la ribavirine sur les lymphocytes T ; elle serait en faveur d'une réponse TH1 aux dépens de la réponse TH2 avec une augmentation des cytokines de type 1 (IL-2, IFN gamma, TNF alpha).

La deuxième activité associée à la ribavirine, est l'action inhibitrice de l'inosine mono phosphate déshydrogénase (IMPDH) par son métabolite actif la ribavirine monophosphate qui par analogie structurale avec l'inosine 5'monophosphate, inhibe la IMPDH entraînant ainsi une diminution du pool cellulaire de GTP, qui sera à l'origine d'une augmentation de

l'incorporation de la ribavirine en tant qu'analogue du GTP ; or l'action inhibitrice de l'IMPDH ne permet pas à elle seule d'expliquer l'action antivirale de la ribavirine.

La troisième action associée à la ribavirine, est l'inhibition directe du cycle de réplication par action sur la polymérase du VHC et notamment par l'accumulation de ribavirine mono-phosphate dans les brins d'ARN, entraînant la formation de complexe d'élongation tronquée conduisant à la réduction de synthèse d'ARN viral.

Enfin la dernière action associée à la ribavirine, est l'effet mutagène de son métabolite triphosphate (ribavirine tri-phosphate), qui serait un substrat de l'ARN polymérase du VHC. Il faut néanmoins un grand nombre d'intégration pour avoir une diminution de la réplication virale.(49)

La ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chronique en association avec le PegIFN $\alpha$ 2a chez les patients naïfs et les patients ayant préalablement répondu à l'interféron et qui, ont ensuite rechuté après l'arrêt du traitement.

La ribavirine est utilisée chez les patients ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris chez les sujets ayant une cirrhose compensée.

La ribavirine ne doit pas être utilisée seule.(50)

La posologie à administrer dépend du poids du patient, du génotype viral et de la molécule utilisée en association.

Les comprimés de ribavirine sont administrés par voie orale en deux prises (matin et soir).

**Tableau 6:** Posologie recommandée de la ribavirine en fonction des médicaments utilisés en association. (51)

<b>Médicament utilisé en association</b>	<b>Dose quotidienne de ribavirine</b>	<b>Nombre de comprimés à 200/400 mg</b>
<b>Antiviraux d'action directe</b>	< 75 kg = 1000mg	5 x 200mg (2 matin, 3 le soir)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200mg (3 matin, 3 soir)
<b>IFN alpha 2a</b>	< 75 kg = 1000mg	5 x 200mg (2 matin, 3 le soir)
	≥ 75 kg = 1200 mg	6 x 200mg (3 matin, 3 soir)

Le principal effet secondaire de la ribavirine est la survenue d'anémie hémolytique. Celle-ci est due aux propriétés pharmacologiques de la ribavirine qui va s'accumuler au sein des érythrocytes. Cette anémie est d'autant plus sévère lors de l'association de la ribavirine à l'interféron et pourrait être à l'origine d'aggravation de pathologie cardiaque préexistante.

La ribavirine possède également une propriété tératogène.

En effet les études réalisées chez les animaux mettent en évidence un effet mutagène, tératogène et embryo-léthal de la ribavirine a des doses faibles.

Chez l'homme cette molécule est à l'origine d'une modification de la spermatogenèse et de la morphologie des spermatozoïdes.

Il est donc indispensable de mettre en place une contraception efficace autant chez l'homme que chez la femme durant toute la durée du traitement et au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.(46)

L'administration de ribavirine est contre indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou excipients
- Femme enceinte : la ribavirine ne doit pas être administrée tant qu'un résultat négatif à un test de grossesse n'a pas été obtenu juste avant le début du traitement,
- Pathologie cardiaque sévère préexistante, dont les maladies cardiaques instables ou non contrôlées dans les six derniers mois,
- Hémoglobinopathie (thalassémie, drépanocytose)

### **2.4.3 Les antiviraux d'action directe (AAD) : une révolution thérapeutique**

Au cours des dernières années et 20 ans après la découverte du virus de l'hépatite C, l'amélioration de la connaissance du cycle de réplication virale a permis le développement de nouvelles molécules antivirales intervenant dans les différentes étapes du cycle permettant la prise en charge de l'hépatite C chronique avec une éradication du virus dans près de 100% des cas avec très peu d'effets secondaires, à la différence de la prise en charge antérieure par l'association des interférons avec la ribavirine.

Il existe plusieurs sous-classes d'AAD, les antiprotéases, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de L'ARN polymérase NS5B.

#### **Les antiprotéases : inhibiteurs de la protéine NS3/NS4**

Les antiprotéases sont des molécules inhibitrices spécifiques de la protéase virale du VHC la sérine-protéase NS3/4A ; ils vont empêcher le découpage de la polyprotéine à l'origine du développement des nouveaux virions ; cette action est spécifique au VHC de génotype 1.

Il existe des antiprotéases dites de première génération comme le Bocéprévir et le Télaprévir ainsi que de seconde génération comme le Siméprévir.

#### **Bocéprévir**

Le bocéprévir a obtenu son AMM en 2011.

Il est utilisé en association aux peg-interféron et la ribavirine dans le traitement de l'atteinte chronique par le VHC de génotype 1 chez les sujets ayant une hépatite compensée naïve ou en cas d'échec d'un traitement précédent.

La posologie recommandée est de 800 mg trois fois par jour pendant les repas ou en-cas léger, du fait de l'augmentation de l'absorption de la molécule par la nourriture.

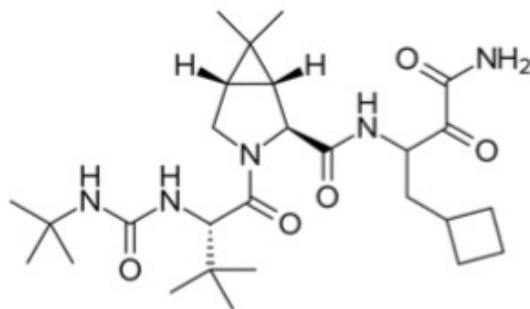
La durée du traitement dépend de la cinétique virale et de la réponse à un traitement préalable ; elle est de 24 semaines chez les sujets naïfs avec un ARN indétectable à la 8<sup>ème</sup>

semaine et à la 24<sup>ème</sup> après le début du traitement, et de 48 semaines chez les sujets avec des ARN détectables à la 8<sup>ème</sup> semaine après le traitement et les sujets ayant déjà reçu un traitement qui aurait échoué quel que soit le profil de la cinétique virale. (52)

L'utilisation du bocéprévir peut entraîner l'apparition d'effets indésirables généraux comme des nausées, des vomissements, des céphalées, une asthénie et d'autres plus spécifiques avec notamment des cytopénies comme des anémies, neutropénies ou dans de rares cas de pancytopenies.

L'utilisation du bocéprévir est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients contenus dans la spécialité.
- Chez les patients atteints d'hépatite auto-immune
- Grossesse
- Administration conjointe de médicaments dont la clairance dépend des cytochromes 3A4/5 pour lesquels une augmentation de la concentration plasmatique serait grave et/ou engagerait le pronostic vital. (53)



**Figure 15:** Structure du bocéprévir(54)

### **Télaprévir**

Le télaprévir a également obtenu son AMM en 2011.

C'est une molécule inhibitrice spécifique de NS3, comme pour le bocéprévir, elle est indiquée dans l'atteinte par le VHC chronique de génotype 1 en association avec les pegIFN+ ribavirine chez les sujets ayant une hépatite compensée naïve ou non répondeurs à un traitement préalable.

La posologie est de trois comprimés de 375 mg soit une dose de 1125 mg deux fois par jour à prendre également avec de la nourriture pendant une durée de 24 à 48 semaines de traitement en fonction de la cinétique des ARN du VHC et de la réponse aux traitements précédemment administrés.(55)

Le bocéprévir et télaprévir ont été retirés du marché en 2015 suite à l'apparition de nouvelles molécules d'antiviraux utilisées dans le traitement de l'hépatite C.

### **Siméprévir**

Le siméprévir une antiprotéase dite de 2<sup>nd</sup>e génération ayant obtenu une AMM en 2014, ayant une activité inhibitrice spécifique sur la serine protéase NS3/4A.

Le siméprévir est indiqué dans le traitement de l'atteinte chronique par le VHC en association avec d'autres médicaments. Il n'est jamais utilisé en monothérapie, il peut être associé à la bithérapie peg-interféron + ribavirine ou au sofosbuvir.

La dose journalière recommandée est de 150 mg soit une gélule par jour à prendre avec la nourriture.

La durée du traitement peut varier de 12 à 48 semaines en fonction des traitements associés et des antécédents thérapeutiques du patient (naïf, non répondeur).(56)

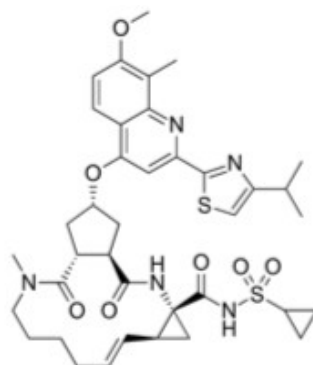
**Tableau 7:** Médicament(s) co-administré(s) et durée de traitement recommandés pour les associations thérapeutiques avec siméprévir. (56)

Population de patients	Traitement	Durée
Patients naïfs de traitement et patient en rechute a un précédent traitement infecté par VHC de génotype 1 ou 4	simeprévir + peg-intéféron alpha + ribavirine	24 semaines 12 semaines de trithérapie puis 12 semaines supplémentaires de bithérapie (peg intéféron alpha et ribavirine)
Patient n'ayant pas répondu à un précédent traitement (répondeur partiel ou nuls infecté par un VHC de génotype 1 ou 4)	simeprévir + peg-intéféron alpha + ribavirine	48 semaines 12 semaines de trithérapie puis 36 semaines supplémentaires de bithérapie (peg intéféron alpha et ribavirine)
Patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 indépendamment des antécédents thérapeutiques	Simeprévir + sofosbuvir (± ribavirine)	12 semaines

Les principaux effets indésirables relevés avec l'utilisation du siméprévir sont des effets indésirables cutanés notamment avec l'apparition d'éruptions cutanées et des réactions de photosensibilité.

L'utilisation du siméprévir est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients présents dans la spécialité.

La biotransformation du siméprévir est effectuée essentiellement par les cytochromes 3A4. L'administration de ce dernier avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de l'enzyme n'est pas recommandé en raison d'augmentation de la concentration plasmatique du siméprévir et donc une toxicité en cas de co-administration avec les inhibiteurs enzymatiques ou au contraire une diminution des concentrations avec une perte d'efficacité en cas de co-administration avec les inducteurs enzymatiques.



**Figure 16:** Structure du siméprévir(57)

### Grazoprévir

Le grazoprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A.

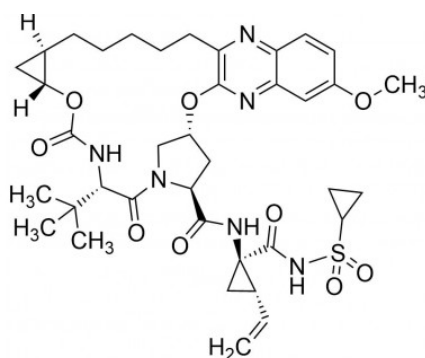
Il est utilisé en association avec un inhibiteur de la protéine NS5A l'elbasvir dans une spécialité nommée Zepatier® ayant obtenu son AMM en juillet 2016.

Il est utilisé dans le traitement des infections chroniques VHC de génotypes 1 et 4 pour une durée de 12 semaines à l'exception des génotypes 1a et 4 pour lesquels une adjonction de ribavirine et une prolongation de la durée du traitement est possible jusqu'à 16 semaines.

La dose recommandée est de 100 mg par jour (associé à 50 mg de elbasvir) soit un comprimé par jour.

L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients
- Administration chez un sujet présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère
- Co-administration avec les inhibiteurs du polypeptide IB transportant des anions organiques (Rifampicine, atazanavir, lopinavir, aquinavir, ciclosporine ...)
- Co-administration avec des inducteurs du cytochrome P450 (CYP3A4) ou la P-gp (phénytoïne, carbamazépine, millepertuis) (58)(59)(60)



**Figure 17:** Structure grazoprévir(61)

### Glécaprévir

C'est un inhibiteur de la protéase NS3/4A utilisé en association (jamais seul) avec un inhibiteur de la protéine NS5A (pibrentasvir) dans une spécialité nommée Maviret® qui a obtenu son AMM en 2017 après avoir obtenu une autorisation temporaire d'utilisation en

2016. Maviret® est le premier médicament de la classe des antiviraux d'action directe contre l'hépatite C disponible en pharmacie de ville.

Cette association est pan-génotypique ; elle agit donc contre tous les génotypes viraux.

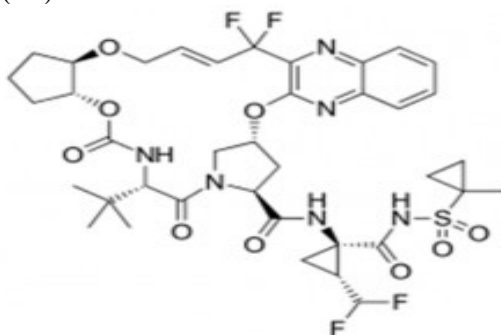
La dose journalière recommandée de glécaprévir est de 300 mg (associé à 120 mg de pibrentasvir) soit trois comprimés de Maviret® en une prise avec de la nourriture.

La durée du traitement est de 8 semaines chez les patients sans cirrhose et de 12 semaines chez les patients avec cirrhose. Une prolongation du traitement est possible jusqu'à 16 semaines chez les patients en échec thérapeutique préalable avec pegIFN associé à la ribavirine en présence ou non de sofosbuvir.

Comme la plupart des AAD, il existe très peu d'effets indésirables lors du traitement par la spécialité contenant du glécaprévir : les effets les plus souvent retrouvés sont : des céphalées, asthénies, diarrhées, nausées, prurits.

Les principales contre-indications sont :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou excipients
- Administration chez un sujet ayant une insuffisance hépatique sévère
- Co-administration avec les produits contenant l'atazanavir, l'atorvastatine, simvastatine, l'éthinylestradiol, les inducteurs puissants du cytochrome CYP3A4 et de la P-gp.(62)(63)(64)(65)



**Figure 18:** Structure du glécaprévir(66)

### Voxilaprévir

Voxilaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A utilisé en association avec le sofosbuvir et le velpatasvir dans la spécialité Vosevi® .

Il a obtenu son AMM en juillet 2017 dans la prise en charge de l'hépatite C chronique pan-génotypique. Tout comme le Maviret® cette association possède une efficacité virologique importante avec un taux de guérison supérieur à 90%.

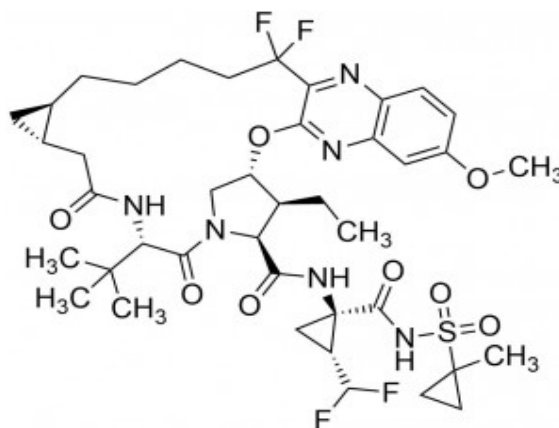
Il est le deuxième AAD disponible en pharmacie de ville et il est le premier AAD disposant d'une AMM chez les patients en échec de traitement par les AAD disponibles.

La dose recommandée de voxilaprévir est de 100 mg par jour (associé à 400 mg de sofosbuvir et 100 mg de velpatasvir), soit un comprimé de Vosevi ® en une prise journalière accompagnée de nourriture.



La durée du traitement est de 8 semaines chez les sujets naïfs sans cirrhose et de 12 semaines chez les sujets ayant une cirrhose compensée et chez les sujets préalablement traités par un AAD avec ou sans cirrhose.

Les principaux effets secondaires observés lors de la prise de ces médicaments sont légers ou modérés avec possible apparition de céphalées, asthénies, des syndromes intestinaux comme des nausées et des diarrhées ainsi que des insomnies.(67)(68)(69)



**Figure 19:** Structure voxilaprevir(70)

### Les anti NS5A

La protéine NS5A peut être considérée comme le « chef d'orchestre » du complexe de réplication virale car elle intervient dans les différents processus permettant la réplication de l'ARN viral comme par exemple son rôle majeur dans la formation des vésicules à doubles membranes, étant considérée comme le siège du complexe réplicatif du VHC.

Ainsi en inhibant les protéines NS5A, les anti NS5A vont bloquer la formation des vésicules indispensables à l'assemblage du complexe de réplication virale.

De plus, ils vont intervenir dans différents autres mécanismes notamment par l'inhibition des relations de la protéine NS5A avec d'autres protéines virales et cellulaires leur conférant ainsi une activité antivirale très puissante.(71)

Les anti NS5A ont une activité pluri-génotypique ou pan-génotypique, ils sont utilisés en association avec les antiprotéases ou avec les antipolymérases NS5B.

### Daclatasvir

C'est le 1<sup>er</sup> représentant de la classe des inhibiteurs de la polymérase NS5A.

Il a obtenu une AMM 2014 pour son utilisation uniquement en association dans la prise en charge des sujets infectés par le VHC

La dose recommandée de daclatasvir est de 60 mg soit un comprimé en prise unique journalière avec ou sans nourriture.

La durée du traitement est en fonction du génotype contracté par le patient, de son état hépatique, des molécules associées, et de la cinétique virale. Elle peut varier entre 12 et 24 semaines.(72)

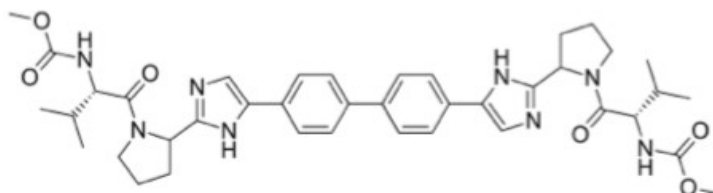
**Tableau 8:** Médicament(s) co-administré(s) et durée du traitement recommandé pour le traitement combiné avec daclatasvir(73)

Génotype VHC et population de patients*	Traitement	Durée
Génotype 1 ou 4 sans cirrhose	DAKLINZA + sofosbuvir	12 semaines Une prolongation jusqu'à 24 semaines est à envisager pour les patients ayant été traités par une anti-protéase NS3/4A
Génotype 1 ou 4 avec cirrhose compensée	DAKLINZA + sofosbuvir	24 semaines Une durée du traitement plus courte de 12 semaines peut être envisagée chez les patients naïfs de traitement, cirrhotiques et ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse tels que : IL28B CC et/ou une charge virale basse à l'initiation du traitement. L'ajout de la ribavirine est à envisager chez les patients avec une maladie hépatique très avancée ou ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse tels que l'échec à un précédent traitement.
Génotype 3 avec cirrhose compensée et/ou en échec d'un précédent traitement	DAKLINZA + sofosbuvir + ribavirine	24 semaines
Génotype 4	DAKLINZA + peg-interféron alfa + ribavirine	24 semaines de DAKLINZA en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine pendant 24-48 semaines. Si le patient présente un taux d'ARN du VHC indétectable à la fois aux semaines 4 et 12 du traitement, les 3 médicaments du traitement doivent être poursuivis pendant une durée de traitement de 24 semaines. Si le patient a une charge virale détectable aux semaines 4 et 12 du traitement, DAKLINZA doit être arrêté à la semaine 24 et le peg-interféron alfa et la ribavirine doivent être poursuivis pour une durée totale de 48 semaines.

Le daclatasvir est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables, les principaux sont l'asthénie, les céphalées et les nausées. (72)

Le daclatasvir est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Co-administration avec des inducteurs puissants des cytochromes P450 3A4 et du transporteur, des glycoprotéines P (P-gp) pouvant entraîner une diminution des concentrations plasmatiques et donc de l'efficacité du daclatasvir. (Par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la rifabutine, la dexaméthasone à usage systémique, le millepertuis).



**Figure 20:** Structure du daclatasvir(74)

## Ledipasvir

Le ledipasvir est un analogue nucléotidique spécifique du VHC.

Il a une action inhibitrice du complexe de réplication NS5A conduisant à une inhibition de la réplication de l'ARN et de l'assemblage des virions.

Il a obtenu son AMM en 2014. Il est utilisé dans le traitement de l'hépatite C chronique en association avec le sofosbuvir dans l'association nommée Harvoni®.

La dose recommandée de ledipasvir est de 90mg par jour soit un comprimé de Harvoni® (90 mg de Ledipasvir + 400 mg de sofosbuvir) par jour à prendre avec ou sans nourriture.

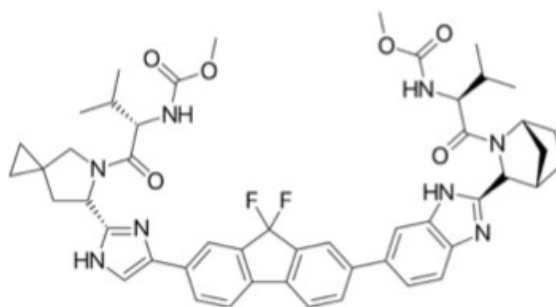
Une co-administration de ribavirine avec cette association est recommandée en fonction du génotype viral et de l'état hépatique (cirrhose compensée, décompensée, transplantation).

La durée du traitement peut varier de 8, 12 à 24 semaines.

Le principal effet indésirable ressenti lors de la prise de ce médicament est une asthénie et des céphalées.

Son utilisation est contre indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
  - Co-administration avec la rosuvastatine
  - Utilisation simultanée des inducteurs puissants de la P-gp pouvant entraîner une diminution de la concentration du ledipasvir et donc une diminution de l'efficacité.
- (75)(76)



**Figure 21:** Structure du Lédipasvir(77)

## Velpatasvir

Le velpatasvir est également un inhibiteur de la polymérase NS5A.

Il a obtenu son AMM en 2016.

Il est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C chronique en association avec le sofosbuvir dans l'association Epclusa® et au sofosbuvir et voxilaprévir dans Vosevi®. Il possède une activité pan-génotypique ; il est donc utilisé quel que soit le génotype viral ainsi que le stade de fibrose.

La dose recommandée est de 100mg de velpatasvir associée à 400 mg de sofosbuvir par jour soit un comprimé d'Epclusa® par jour à prendre avec ou sans nourriture.

La durée du traitement est de 12 semaines avec cette association ; la co-administration de ribavirine peut être envisagée chez les patients infectés par le génotype 3 présentant une cirrhose décompensée.

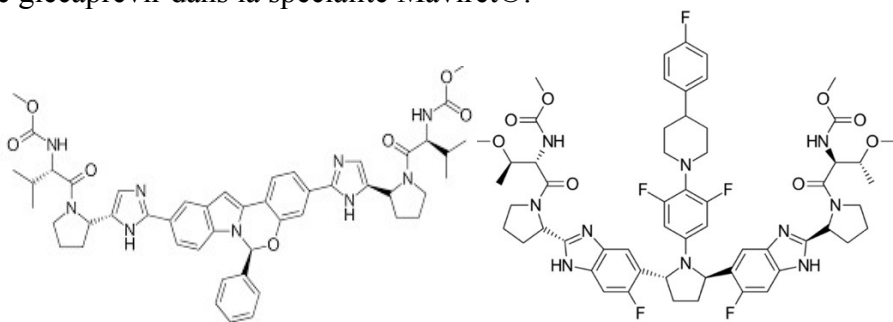
Les principaux effets indésirables ressentis avec ce traitement sont une asthénie, des céphalées et des nausées.

Son utilisation est contre indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Utilisation concomitante des inducteurs puissants de la P-gp et des cytochromes P450 entraînant une diminution de la concentration et donc l'efficacité des antiviraux.(78)

#### Autres anti NS5A :

- **Elbasvir** utilisé en association avec grazoprévir dans la spécialité Zepatier® .
- **Pibrentasvir** est un inhibiteur pan-génotypique de la NS5A utilisé en association avec le glécaprévir dans la spécialité Maviret®.



**Figure 22:** Structure d'elbasvir et pibrentasvir(79)(80)

#### **Les antipolymérases NS5B**

Il existe deux types d'inhibiteurs des NSB5.

D'une part il y a les inhibiteurs nucléosidiques de la polymérase NSB5 qui après activation intracellulaire, vont entrer en compétition avec le substrat naturel des polymérases pour se lier à l'ARN polymérase ARN dépendante. Cette liaison aura pour conséquence un effet terminateur de chaîne sur les brins d'ARN nouvellement synthétisés auxquels ils ont été incorporés ; du fait de leur mécanisme d'action ils ont une activité pan-génotypique.

D'autre part, il existe les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NSB5 qui vont inhiber de manière indirecte la réplication virale par liaison sur un site allostérique de l'enzyme, entraînant un changement de conformation de l'enzyme bloquant ainsi sa fonction catalytique.

Ils sont utilisés dans le traitement des hépatites à VHC de génotype 1.(81)

#### **Dasabuvir**

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B.

Il a obtenu son AMM en 2015. Il est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C à VHC de génotype 1 en association avec d'autres antiviraux d'action directe avec ou sans ribavirine et ne doit jamais être utilisé en monothérapie.

La dose recommandée à administrer est de 500 mg par jour soit un comprimé à 250 mg deux fois par jour matin et soir.

La durée du traitement dépend du sous-type viral, de l'état hépatique ainsi que des molécules utilisées en association, comme le montre le tableau ci-dessous.

**Tableau 9:** Médicament(s) co-administré(s) et durée de traitement pour dasabuvir en fonction de la population de patient

<b>Population de patients</b>	<b>Traitement</b>	<b>Durée</b>
<b>Génotype 1b sans cirrhose</b>	Dasabuvir+ ombitasvir/paritaprèvir/ritoanir+ ribavirine	12 semaines
<b>Génotype 1b avec cirrhose compensé</b>	Dasabuvir+ ombitasvir/paritaprèvir/ritoanir+ ribavirine	12 semaines
<b>Génotype 1a sans cirrhose</b>	Dasabuvir+ ombitasvir/paritaprèvir/ritoanir+ ribavirine	12 semaines
<b>Génotype 1a avec cirrhose compensée</b>	Dasabuvir+ ombitasvir/paritaprèvir/ritoanir+ ribavirine	24 semaines

Le dasabuvir (en association avec ombitasvir/paritaprèvir/ritronavir) est très bien toléré avec très peu ou pas d'effets indésirables graves. Il a cependant été relevé chez 20% des patients, des asthénies et des nausées.

L'utilisation du dasabuvir est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Dasabuvir est un substrat des cytochromes P2C8. Son administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, efavirenz, evirapine, etravirine, rifampicine, millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations de dasabuvir par augmentation de son métabolisme et donc une perte d'efficacité.

- Au contraire l'administration concomitante d'inhibiteur enzymatique (Gemfibrozil) peut entraîner une augmentation des concentrations au-delà des doses recommandées par diminution du métabolisme et ainsi engendrer une toxicité.(77)(82)

### Sofosbuvir

Le sofosbuvir est un inhibiteur nucléosidique de la polymérase NS5B, analogue nucléotidique spécifique du VHC ayant une activité pan-génotypique.

Il a obtenu son AMM en 2014.

Avec la spécialité Sovaldi®, le sofosbuvir est utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C en association à la ribavirine et aux Peg-interférons mais également à d'autres antiviraux d'action directe comme le velpatasvir dans la spécialité Epclusa® ou le lédipasvir dans la spécialité Harvoni®, ou encore au velpatasvir et voxilaprèvir dans la spécialité Vosevi®.

Le sofosbuvir est une prodrug. Il est activé lors de deux étapes intracellulaires.

Tout d'abord lors du 1<sup>er</sup> passage hépatique par un clivage hydroxylique effectué par des enzymes comme la carboxylésterase 1 ; ce clivage est ensuite suivi d'une phosphorylation par des nucléotides kinases aboutissant ainsi à la formation de deux analogues dont l'un possédant une activité pharmacologique qui est un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203).

La dose recommandée de sofosbuvir est de 400 mg soit un comprimé une fois par jour à prendre pendant un repas.

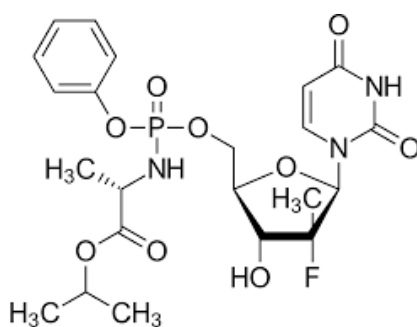
La durée du traitement varie de 12 à 24 semaines en fonction des molécules associées, du génotype viral et de la maladie hépatique du patient.

Le sofosbuvir est une molécule très bien tolérée ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des céphalées et des nausées.

En association à la ribavirine, les principaux effets indésirables sont la rhinopharyngite, l'anémie, l'insomnie, la dépression, la dyspnée, la toux, les nausées, la constipation, les prurits, l'arthralgie, les myalgies, l'asthénie ... (83)(78)(85)

L'utilisation du sofosbuvir est contre indiquée en cas :

- D'hypersensibilité aux principes actifs ou aux excipients
- Administration concomitante d'Amiodarone du fait la présence de quelques cas d'arythmie lors de prise de sofosbuvir.



**Figure 23:** Structure du sofosbuvir

	Molécules	Date d'obtention d'AMM	Date d'arrêt de commercialisation
Antiprotéases	Bocéprévir	Juillet 2011	Décembre 2015
	Télaprévir	Septembre 2011	Avril 2015
	Simépravir	Mai 2014	Mai 2018
	Grazopévir	Juillet 2016	Non arrêté
	Glécaprévir	Juillet 2017	Non arrêté
	Voxilaprévir	Juillet 2017	Non arrêté
Anti NS5A	Daclatasvir	Août 2014	Août 2019
	Lédipasvir	Janvier 2014	Non arrêté
	Velpatasvir	Juillet 2016	Non arrêté
Anti polymérase NS5B	Dasabuvir	Janvier 2015	Octobre 2018
	Sofosbuvir	Janvier 2014	Non arrêté

**Tableau 10:** Récapitulatif des dates d'AMM et dates d'arrêt de commercialisation des AAD

## 2.5 Stratégies thérapeutiques

Pour être privilégiées, les stratégies thérapeutiques doivent répondre à des critères spécifiques qui sont :

- L'efficacité, avec des réponses virologiques soutenues supérieures à 95%
- La tolérance, avec peu ou pas d'effets indésirables sévères et niveau de preuve élevé
- Une facilité d'utilisation, une prise unique quotidienne pendant une courte durée ne dépassant pas les 12 semaines et sans adjonction de ribavirine
- Une utilisation possible chez les sujets mono-infectés par le VHC et co-infectés VHC-VIH avec évaluation des interactions médicamenteuses.(86)

Ainsi il existe des stratégies dites pan-génotypiques qui doivent être privilégiées et des stratégies non pan-génotypiques.

### 2.5.1 Stratégie pan-génotypique

La stratégie pan-génotypique permet la prise en charge des hépatites chroniques à VHC quel que soit le génotype viral.

Il existe ainsi deux options possibles :

- **sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®)** pendant 12 semaines.

Cette association permet d'obtenir une RVS de plus de 95% quel que soit le génotype et le stade de fibrose hépatique.

- **glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®)** pendant 8 à 12 semaines.

Cette association permet d'obtenir une RVS supérieure à 95% quel que soit le génotype et le stade de fibrose sauf chez les patients en échec d'un traitement préalable par la bithérapie pegIFN + ribavirine, infectés par le génotype 3, chez lesquels 16 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une RVS supérieure à 95%.(86)

**Tableau 11:** Stratégie pan-génotypique. (87)

Patients	MAVIRET®	EPCLUSA®
Non-cirrhotiques Tous génotypes	8 semaines	12 semaines
Cirrhotiques Tous génotypes	12 semaines	12 semaines
Pré-traités*, génotype 3	16 semaines	12 semaines

### 2.5.2 Stratégies non pan-génotypiques

D'autres stratégies thérapeutiques peuvent être mises en place. Elles dépendent du génotype viral. Elles peuvent être utilisées en raison de leur profil d'efficacité, de tolérance, de leur facilité d'emploi ou de leur durée. Il existe deux options :



- **sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®)** pendant 8 semaines.

Cette association permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et sans maladie hépatique sévère.

- **grazoprévir + elbasavir (Zépatier®)** pendant 12 semaines.

Cette association permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par le génotype 1b, chez les patients infectés par le génotype 1a avec charge virale initiale ≤ 800 000 UI/ml et chez les patients jamais traités par pegINF + ribavirine infectés par le génotype 4. (86)

**Tableau 12:** Stratégie non pan-génotypique. (87)

Stratégies	Patients	Patients	Patients
HARVONI® 8 semaines	Génotype 1 Naïfs Non-cirrhotiques	-	-
ZEPATIER® 12 semaines	Génotype 1b*	Génotype 1a* CV <800000 UI/ml	Génotype 4* Naïfs

### 2.5.3 Coût des traitements pour la sécurité sociale

Sur les quatre années de commercialisation des AAD 59 000 patients ont été traités (ou retraités) par les AAD seuls ou associés pour un coût de 3,5 milliards d'euros remboursés par l'Assurance Maladie, cela représente près de 4% de la dépense total de l'assurance maladie en remboursement de médicaments de ville sur la période.

Les traitements par AAD sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. (88)

**Tableau 13:** Comparaison des prix de traitement des stratégies pan-génotypique et non pan-génotypique

Stratégie	Spécialité	Posologie	Coût/semaine (Hors Honoraires de dispensation)	Coût/mois (Hors Honoraires de dispensation)	Coût total (Pour 12 semaines de traitement sauf Harvoni® Hors Honoraires de dispensation)
Pan- génotypique	Epclusa®	1 cp/ jour	2 476,8 €	9 907,22 €	29 721, 66 €
	Maviret®	3 cp / jour	3 606,03 €	14 424, 12€	43 272,36 €
Non Pan- génotypique	Harvoni®	1 cp/ jour	3 095,57 €	12 382,29 €	24 764,58 €
	Zepatier®	1 cp/ jour	1 649,15 €	6 596,61 €	19 789,83 €

## 2.6 Suivi

Une charge virale doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement. Une charge virale indétectable est considérée comme une réponse virologique soutenue indiquant que le patient est guéri virologiquement. Le patient devra également être informé de la persistance des anticorps anti VHC après la guérison virologique.

Chez les patients ayant une conduite à risques persistante (usage de drogue IV, comportements sexuels à risque) une recherche régulière de la charge virale doit être proposée.

## 2.7 Échec du traitement

Les traitements par AAD sont efficaces dans plus de 95% des cas, cependant il existe des rares cas où le traitement échoue. Ces échecs peuvent avoir plusieurs causes potentielles ; en effet elles sont souvent dues à une mauvaise observance du traitement, à des interactions médicamenteuses, à un arrêt prématuré du traitement, une réinfection, mais elles peuvent également émaner d'une résistance virale aux médicaments.

Il a été mis en place depuis quelques années L'Observatoire National de la résistance au VHC aux antiviraux directs qui a pour objectif de détecter et de mesurer l'incidence des résistances au traitement par AAD en caractérisant le profil des patients en échec thérapeutique, d'étudier et d'identifier les variants viraux résistants, de caractériser la dynamique de la population virale résistante aux AAD ainsi que de développer une stratégie antivirale de retraitement des patients en échec.

Le VHC possède une grande variabilité génétique du fait de l'absence de l'activité correctrice 5'-3' de son ARN polymérase. Cette dernière peut entraîner des erreurs survenant spontanément entraînant ainsi des mutations de résistance.

Ces mutations peuvent survenir sur l'ensemble du génome viral y compris sur les domaines non structuraux, cibles des antiviraux directs.

Les profils de mutations sont spécifiques à chaque famille d'antiviraux et sont influencés par des facteurs tel que le génotype et/ou le sous-type viral.(89)

## 2.8 Traitement chez les patients en échec d'un traitement par un agent antiviral direct

Dans un premier lieu on peut distinguer les patients en échec d'un traitement par antiviraux de première génération. Ce sont les patients en échec d'un traitement préalable par sofosbuvir + ribavirine, sofosbuvir + siméprevir, daclatasvir ou ledipasvir, paritaprevir+ ombitasvir+/- dasabuvir.

Pour cela il existe selon les recommandations trois options possibles :

- **sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir** pendant 12 semaines.

Dans une étude nommée POLARIS-4, 182 patients en échec d'un traitement par antiviraux directs de 1<sup>ère</sup> génération n'incluant pas dans leur traitement un inhibiteur de NS5A ont été traités par l'association ci-dessus pendant 12 semaines : il a été observé une RVS de 98%.(86)(90)

Dans une étude similaire nommée POLARIS-1 incluant 263 patients, il a été observé une RVS de 96%.(67)(86)

Ces travaux ont permis de déterminer que les cas d'échec après retraitement étaient survenus chez des patients présentant des cirrhoses compensées. Le traitement par cette option est donc une approche optimale lors de la mise en place de retraitement, cependant chez les patients à génotype 3 qui présentent une cirrhose compensée, une prolongation du traitement à 24 semaines ou l'ajout de ribavirine pourrait apporter un bénéfice.

- **glécaprévir + pibrentasvir** pendant 12 semaines.

Dans une étude nommée MAGELLAN 1, 88 sujets infectés par le génotype 1 et 3, par le génotype 4 en échec de traitement par antiviraux de 1<sup>ère</sup> génération, ont reçu un 2<sup>nd</sup> traitement par cette association pendant 12 à 16 semaines.

Chez les 27 sujets n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la NS5, il a été observé une RVS à 100%.

Chez 34 sujets naïfs d'inhibiteurs des protéases et en échec de traitement avec inhibiteurs de NS5A, la RVS est de 88% après 12 semaines et de 94% après 16 semaines.

Chez 24 sujets en échec de traitement comprenant un inhibiteur de protéase et un inhibiteur de NS5A, la RVS est de 79% et 81% respectivement après 12 et 16 semaines de traitement.

Cette étude a donc démontré que cette option de retraitement n'est pas optimale pour la prise en charge de tous les patients en échec de traitement et ne peut donc être recommandée.(86)

- **sofosbuvir + glécaprévir + pibrentasvir** pendant 12 semaines.

Dans l'étude de l'ATU de l'association glécaprévir+ pibrentasvir, deux patients en échec d'un traitement par des antiviraux directs ont été traités par l'association sofosbuvir + glécaprévir + pibrentasvir pendant 12 semaines la RVS a été 100%.

Des études contenant un plus grand nombre de patient devraient apparaître dans les années à venir pour confirmer l'utilisation de cette option comme alternative thérapeutique à l'association de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir chez les patients en échec de traitement par AAD de 1<sup>ère</sup> génération.(86)

Dans un second temps, on peut observer des patients en échec de traitements par des agents antiviraux inhibiteur de la protéine NS5A de 2<sup>ème</sup> génération.

A ce jour aucune alternative thérapeutique n'est recommandée chez ces patients.

## **2.9 Transplantation hépatique**

Le score MELD (*Model for end stage liver disease*) est un score pronostic permettant de déterminer l'ordre de priorité des patients pour la transplantation hépatique. Ce score est calculé par une transformation algorithmique à partir des valeurs de laboratoire de la bilirubine totale, la créatinine et l'INR selon la formule suivante :

$$\text{MELD} = (3,8 \times \ln [\text{bilirubine mg/dL}]) + (11,2 \times \ln [\text{INR}]) + (9,6 \times \ln [\text{créatinine mg/dL}]) + (6,4 \times \text{étiologie}^*)$$

\*[0 si cholestatique ou alcoolique, 1 dans le cas contraire] (91)

Il existe des sites internet permettant le calcul du score MELD rapidement.(92)

Il a été décrit que les patients inscrits sur les listes de greffe pour un carcinome hépatocellulaire sont transplantés dans un délai de 6 à 12 mois, ce délai est d'autant plus court si l'on est en présence d'une cirrhose sévère sous-jacente. Les patients avec un score MELD < 25 ont peu accès à la transplantation.

Le traitement médicamenteux par AAD chez les patients en attente d'une greffe hépatocellulaire est discuté pour chaque patient en fonction de sa maladie hépatique ainsi que de la durée d'attente sur la liste des transplantations.

Chez les patients déjà transplantés, le traitement est recommandé par des molécules n'interagissant pas avec les immunosuppresseurs, ainsi les options thérapeutiques recommandées sont :

- sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines
- glecaprévir + pibrentasvir pendant 12 semaines.

## **2.10 Traitement des patients co-infectés VIH**

La séroprévalence de l'infection par le VHC des patients infectés par le VIH est située actuellement entre 16,5 et 19%.

La co-infection des patients atteints d'une hépatite C par le VIH va accélérer l'histoire naturelle du VHC qui aura pour conséquence une augmentation de la virémie du VHC qui entrainera un taux plus élevé du passage à la chronicité et un risque accru de transmission notamment pour les voies sexuelles et maternofoetale.(93)

Avec les premières thérapies utilisées pour la prise en charge de l'hépatite C notamment par Peg-interféron associé à la ribavirine, la prise en charge des deux pathologies VHC et VIH simultanément était difficile à effectuer ; cependant avec l'arrivée des AAD cette prise en charge s'est simplifiée avec la possibilité de prise en charge des deux pathologies simultanément tout en prenant en compte des interactions médicamenteuses potentielles entre les traitements antirétroviraux et antiviraux directs.

La mise en place d'un traitement par AAD chez les patients séropositifs au VIH relève d'un parcours spécialisé et doit être préalablement validé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire incluant plusieurs professionnels de santé de différentes spécialités. Lors de cette réunion la molécule d'AAD est choisie en fonction de son efficacité, de sa tolérance et de ses interactions potentielles avec le traitement antirétroviral.(38)

## **2.11 Traitement des patient co-infectés VHB**

Une recherche du virus de l'hépatite B est systématiquement effectuée chez les patients infectés par le VHC. En cas de co-infection VHC/VHB le risque d'évolution vers des lésions hépatiques sévères est plus rapide que chez les sujets mono-infectés, donc la prise en charge sera effectuée indépendamment du stade de fibrose et relève également comme la co-infection avec le VIH, d'une RCP.

Il n'existe pas d'interaction entre le tenofovir et l'entécavir utilisés dans le traitement des infections par le VHB et les AAD. L'hépatite B devra être surveillée attentivement après élimination du VHC du fait de la réactivation de l'hépatite B chez des patients porteurs asymptomatiques de l'antigène HBs.(28)

## **2.12 Traitement des patients avec insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale sévère au stade 4 et 5 est définie par un débit de filtration glomérulaire estimé respectivement à 15-29mL/min et < 15mL/min. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère peuvent recevoir un traitement par AAD ; cependant un schéma sans sofosbuvir est privilégié.

Chez les patients dialysés, l'initiation du traitement est discutée au cas par cas.

Il existe deux options thérapeutiques utilisables dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux ou dialysés :

- glécaprévir + pibrentasvir pendant 12 semaines
- grazoprévir + elbasvir pendant 12 semaines.

Chez les patients avec une insuffisance faible à modérée aucun ajustement de dose n'est recommandé.(86)

## **2.13 Suivi du traitement et surveillance**

### **2.13.1 Suivi du traitement**

Le suivi du traitement doit être initié dès la mise en place du traitement et poursuivi mensuellement. Il a pour objectif principal de s'assurer d'une bonne observance, de l'évaluation des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses.

Cette surveillance est basée sur une collaboration étroite entre plusieurs professionnels comme le médecin généraliste, l'addictologue, le pharmacien, le psychologue, l'infirmier et autres associations de patients.

### **2.13.2 Surveillance clinique**

Lors de la mise en place du traitement, les professionnels de santé de proximité tels que le médecin généraliste et le pharmacien doivent être attentifs aux troubles ressentis par le patient afin de l'orienter vers des professionnels de santé adaptés à ses besoins.

Après l'arrêt du traitement les consultations médicales doivent être adaptées à chaque patient, en cas de maladie hépatique sévère, de comorbidité ou de comportement addictif à l'alcool ou

aux stupéfiants avec un risque de réinfection ; une consultation doit être effectuée tous les 6 mois.

Un dépistage de carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale doit être réalisé tous les 6 mois chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose documentée.

### **2.13.3 Surveillance biologique**

Au cours du traitement par AAD, la réalisation d'un examen sanguin n'est pas nécessaire sauf dans des cas particuliers comme le suivi de l'hémogramme chez les patients recevant la ribavirine ou encore chez les patients avec une comorbidité complexe.

Une recherche d'ARN viral peut être demandée en cas de doute sur l'observance du traitement.

Après la fin du traitement il est demandé un bilan contenant une recherche d'ARN viral du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement, une autre est conseillée à 48 semaines après l'arrêt du traitement.

## **2.14 Antiviraux directs et bataille des prix**

A leur arrivée sur le marché, les AAD ont fait polémique suite à l'annonce de leur prix exorbitant ; ces prix ont été justifiés par les laboratoires par le caractère innovant de ces thérapies par rapport à celles déjà existantes ainsi que la promesse de guérir des millions de personnes.

Ceci a conduit le gouvernement à mettre en place un système de gestion des dépenses de santé en réservant le remboursement de ces nouveaux anti VHC aux patients les plus atteints ; de plus les traitements étaient délivrés uniquement en rétrocession dans les pharmacies à usage intérieur rattachées à des établissements de santé.

Pour exemple le sofosbuvir commercialisé en 2014 sous le nom de Sovaldi® par le laboratoire Gilead, est facturé plus de 40 000 euros par patient pour trois mois de traitement.

Avec environ 200 000 personnes connues comme étant porteuses du virus de l'hépatite C en France et une cure facturée plus de 40 000 euros, la prise en charge potentielle de tous les patients coûterait à l'Assurance Maladie plus de 8 milliards d'euros, obligeant donc les autorités à restreindre la prise charge de cette thérapie.

Selon les estimations entre 2014 et 2017 le seul Sovaldi® aurait coûté plus de 702 millions à l'Assurance Maladie.

Cette politique de rationnement de la prise en charge par les AAD conduit à plusieurs organisations comme *Médecin du Monde*, *Médecins sans frontières* et autres associations de patients à prendre la parole afin de dénoncer l'atteinte au principe d'universalité d'accès aux soins en mettant en place en 2017 une contestation des brevets déposés par les laboratoires fabriquant les AAD entraînant la possibilité éventuelle de fabrication de médicaments génériques à des prix moins élevés.

Après une première prise de parole de L'Office Européen des Brevets (OEB) en faveur de la conservation des brevets, les associations et ONG ont fait appel de cette décision et espèrent une réévaluation de cette dernière.

A l'heure actuelle, l'arrivée progressive de la concurrence comme le Zepatier® de MSD ou encore le Maviret® de Abbvie a permis de revoir à la baisse le prix de ces thérapies et les autorités ont ainsi pu élargir la dispensation de ces traitements en pharmacie de ville.

Les prix publics affichés aujourd'hui par les laboratoires sont près de 8 300 euros pour Solvadi® et Epclusa® , 12 300 euros pour Harvoni® et Vosvei® pour une boîte de 28 comprimés affiché par Gilead soit 25 000 et 37 000 euros pour une cure de 12 semaines, contre 28 000 euros par cure de 8 semaines pour Maviret® affiché par Abbvie ou encore 21 000 euros par cure pour Zepatier® affiché par MSD.

Les gains des parts de marchés par les laboratoires grâce à l'augmentation des prescriptions suite à la levée de la rationalisation de la prise en charge, de la mise en place de la délivrance en officine et à l'élargissement des prescriptions par les médecins généralistes entraîneraient des remises par les laboratoires, le montant de ces remises est cependant tenu secret. (94)(95)(96)(97)(98)(99)(100)



**Figure 24:** Affiche de la campagne de Médecins du Monde sur les médicaments de l'hépatite C.(100)

### **3 Rôle du pharmacien d'officine :**

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité facilement accessible, il est souvent au contact de ces patients. De ce fait, il est impliqué dans différentes étapes de la prise en charge des patients atteints d'hépatite C.



On peut le retrouver en début de chaîne de prise en charge avec le dépistage et en fin de chaîne avec la délivrance du traitement, les conseils associés et la gestion des effets indésirables.

Le pharmacien joue également un rôle d'orientation du patient notamment vers les médecins spécialistes, psychologue et associations de patients.

### **3.1 Gestion des effets indésirables**

#### **3.1.1 Syndrome pseudo-grippal**

Ce syndrome est souvent retrouvé chez les patients traités par interféron, il peut se manifester par l'apparition de fièvre, céphalées, sueurs, myalgies.

L'administration de paracétamol à la dose d'un gramme au moment de l'injection est généralement suffisante pour atténuer les symptômes. Cette prise de paracétamol est renouvelable toutes les 6 heures sans dépasser 4 grammes par jour. Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des insuffisances hépatiques légères à modérées du fait de son hépatotoxicité.

Si le paracétamol ne suffit pas pour soulager des symptômes du syndrome pseudo-grippal, il est possible d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens tel que l'ibuprofène sauf en cas de problème gastrique.

Un exercice physique et une bonne hydratation sont également recommandés.

#### **3.1.2 Troubles digestifs**

Les troubles digestifs peuvent être divers : on peut observer des nausées, des vomissements, des diarrhées, des constipations ou encore des douleurs abdominales suite à l'utilisation de traitement anti-VHC.

Le pharmacien est dans la possibilité de conseiller des molécules disponibles sans ordonnance pour soulager le patient de ces effets.

On peut ainsi retrouver des antiémétiques comme le Vogalène®, des anti-diarrhéiques comme l'Imodium® ou le Smecta®, des antispasmodiques comme le Spasfon® ou Metéospasmyl® ou encore des laxatifs osmotiques tel que le Forlax®, lubrifiant tel que le Lansoyl®, stimulant tel que les Arkogélule Séné®, le Dulcolax®.

En cas de diarrhée, le pharmacien peut conseiller le patient sur les règles diététiques à suivre comme privilégier les viandes blanches et le riz, éviter la déshydratation avec un bon apport hydrique, éviter les fibres. Et au contraire en cas de constipation, privilégier les fibres, boire abondamment, avoir une activité physique régulière.

Dans les deux situations, le pharmacien peut également proposer une cure de probiotique adapté au patient.

Les compléments alimentaires à base de souches probiotiques permettent le soulagement de certaines affections intestinales, ces petites bactéries devant être prise plusieurs fois par semaine vont migrer au niveau du tractus digestifs permettant ainsi une protection des intestins en tapissant la paroi intestinale, un rééquilibrage de la flore intestinale souvent déséquilibrée lors de diarrhées ou de constipations et une stimulation de l'immunité.

### **3.1.3 Toux**

La prise de ribavirine peut entraîner l'apparition de toux chez le patient ; le pharmacien peut ainsi conseiller au patient différents sirops utilisés dans le traitement de toux, ou encore des pastilles ou collutoires en cas d'irritation de la gorge. En cas de fièvre associée, le pharmacien doit orienter le patient vers un médecin.

On peut voir deux types de toux apparaître, la première est la toux productive dite « grasse », celle-ci se définit par une toux avec apparition de glaires et un encombrement bronchique du patient. Pour traiter la toux productive le pharmacien peut conseiller un fluidifiant mucolytique tel que les sirops à base de carbocistéine, les sachets à base d'acétylcystéine tel que le Mucomyst®, ou encore des molécules telles que l'ambroxol. En phytothérapie le Pin sylvestre Phytostandare®, le Lierre Grimpant peuvent également être conseillés.

Dès que la toux ne produit pas de glaire et est due à une irritation au niveau de la gorge, celle-ci est dite toux « sèche ». Dans ce cas l'utilisation de mucolytiques n'est pas recommandée et on va utiliser plutôt des sirops comme le Toplexil® qui est un antihistaminique antitussif très efficace avec mais pouvant entraîner des endormissements. D'autres sirops peuvent être délivrés sans ordonnance de type Hélicidine®, Phytotoplexil®.

Le pharmacien peut également conseiller des produits homéopathiques tels Stodal®, Stodaline®, Drosétux® ou encore des granules à base d'Ipeca composé.

### **3.1.4 Réactions cutanées**

Pour les patients traités par interféron, il peut y avoir des réactions au point d'injection avec des rougeurs, gonflements, irritations. Il est donc conseillé de changer la zone d'injection d'une semaine sur l'autre, d'appliquer une crème antioédémateuse ou encore de la glace ou un gel froid type Actipoche® sur la zone irritée.

En cas de sécheresse de la peau, le pharmacien peut conseiller des savons doux surgras pour la toilette tels que le gel moussant Dermalibour®, associé à une crème hydratante à appliquer quotidiennement tels que Lipikar®, Trixera®, Dexeryl®.

Pour les lésions fortement eczématiformes, handicapantes, le patient doit être dirigé vers le médecin afin de mettre en place un traitement par des corticoïdes par voie topique.

## **3.2 Conseils aux patients**

Les conseils du pharmacien sont importants, ils vont permettre de limiter certains symptômes liés à la maladie ou au traitement.

Les conseils du pharmacien permettront une augmentation de la qualité de vie du patient entraînant ainsi une meilleure observance de son traitement.

### **3.2.1 Asthénie, conseils hygiéno-diététiques :**

La fatigue est un effet indésirable très souvent retrouvé avec l'administration d'interféron mais aussi avec les AAD. Il est donc recommandé de faire l'injection d'interféron en fin de semaine afin de disposer du week-end pour pouvoir avoir du temps de repos.

Il est indispensable également d'avoir un temps de sommeil d'au moins 7 à 8 heures par nuit.

Il est également indispensable d'avoir une alimentation équilibrée, riche en vitamines et minéraux en y incluant des fruits et légumes, des sucres lents avec les féculents (pâtes, riz, pommes de terre) ainsi que d'avoir une bonne hydratation.

En cas d'apport calorique faible, le médecin peut prescrire des compléments nutritionnels oraux (CNO) hypercaloriques et hyperprotidiques, le pharmacien peut donc proposer aux patients différents CNO avec différents goûts et textures adaptées à aux envies et permettant ainsi d'éviter l'entrée des patients dans la sphère de la dénutrition. Ces CNO se présentent sous forme de boissons lactées ou non, de crèmes aromatisées ou encore de soupes, ils peuvent être consommés directement ou utilisés dans des préparations.

L'apport de vitamines et minéraux est essentiel lors de la prise en charge de l'hépatite C du fait de leurs effets antioxydants, et peut aider à soulager une fatigue passagère. Il existe en pharmacie différents complexes pouvant être conseillés comme le Bion3®, Azinc®, Berocca®.

Une activité physique peu intense comme la marche est recommandée de manière régulière tout en respectant les temps de repos nécessaires à la récupération.

### **3.2.2 Consommation d'alcool**

La consommation alcoolique excessive (>30g/jour) de manière régulière chez le sujet atteint du VHC est liée à une augmentation de l'évolution de la maladie au stade fibrose avancée ou encore en cirrhose. Ceci est dû à une augmentation de la virémie, une diminution de l'immunité ainsi qu'une augmentation de l'apoptose des hépatocytes.

Le pharmacien doit donc conseiller fortement la réduction de la consommation des boissons alcooliques qui ne doit pas dépasser un verre par jour, ou encore dans le meilleur des cas un arrêt total de la consommation alcoolique.(101)

### **3.2.3 Consommation de tabac et cannabis**

Le tabac est un agent profibrogénique connu pour différents organes, on voit une action nécrotico-inflammatoire ainsi qu'un impact sur la cancérogénèse évident ; de ce fait la consommation de tabac et de cannabis souvent mélangés au tabac accélère l'évolution de la fibrose et l'apparition de carcinome hépatocellulaire.

Le pharmacien doit donc conseiller fortement un sevrage tabagique avec l'utilisation de produits de substitutions nicotiques, de l'homéopathie (*TABACUM*, *NUX VOMICA*, *BELLADONA*), et orienter le patient vers un centre d'addictologie.(102)

### 3.2.4 Vaccination

La co-infection VHC-VHB est un facteur pronostic péjoratif associé à une fibrose plus marquée ; de ce fait une vaccination contre le VHB est conseillée et surtout chez les sujets usagers de drogues IV ou intranasales.(103)

### 3.2.5 Prévention chez les sujets usagers de drogues par voie intraveineuse

Parmi les sujets infectés par le VHC, l'usage de drogues par voie intraveineuse (IV) représente le principal mode de contamination. L'épidémie chez les sujets usagers de drogue IV a cependant du mal à diminuer malgré les actions de préventions mises en place ; cela est notamment dû au fait que l'infection par le VHC est asymptomatique.

Le pharmacien d'officine est l'un des premiers acteurs de la santé à être en contact avec les usagers de drogue IV. Il peut intervenir de différentes manières notamment par la mise en vente dans son officine de produits stériles destinés à l'auto-injection de drogue IV de type Stéribox® qui s'accompagne d'une sensibilisation sur les bonnes pratiques d'auto-injection afin de limiter les risques de transmission du virus.



**Figure 25:** Kit d'auto-injection type Stéribox®

(Contient deux seringues à insuline stériles, deux Stéricup contenant 1 cupule, un filtre coton, un tampon sec, deux ampoules plastiques d'eau PPI, deux tampons alcool à 70°, un préservatif, un mode d'emploi.)

Le pharmacien délivre après vérification des règles minutieuses de prescription des produits stupéfiants, les traitements de substitution et veille à leur compréhension et à leur bonne utilisation.

Le pharmacien a également un rôle d'écoute et de conseils lors de sevrages et peut également orienter les patients toxicomanes vers des centres spécialisés dans la prise en charge des conduites addictives.

Depuis peu, le pharmacien peut également effectuer des tests de dépistages au sein de son officine. (104)

### **3.3 Dépistage de l'hépatite C en officine**

Le dépistage de l'hépatite C se fait par le moyen de TROD : il s'agit de rechercher des anticorps anti VHC sur une goutte de sang prélevé au bout du doigt des patients ; le résultat est disponible en 30min.

Un test positif signifie que le sujet a été en contact avec le VHC mais ne permet pas de savoir si celui-ci a été éliminé ou non, un test positif doit donc être confirmé par un test sanguin en laboratoire.

Depuis quelques années le dépistage de l'hépatite C est disponible dans certaines officines, cela permet un accès universel et facile au dépistage du fait de la proximité du pharmacien, le test est anonyme et gratuit.

Le pharmacien doit inciter les personnes à risque de contracter le VHC à effectuer le test mais également chez les sujets sans facteurs de risques apparents.

Le dépistage est recommandé chez tous les adultes au moins une fois dans leur vie. En effet il existe un foyer de personnes contaminées par le VHC de manière asymptomatique et qui ne se doutent pas de leur séropositivité et continuent à transmettre le virus.

La seule manière donc de diminuer la propagation du virus et d'atteindre l'objectif de L'OMS d'éradication du VHC est l'identification de ce foyer afin de le prendre en charge grâce aux traitements efficaces existant actuellement.

Cependant même si le pharmacien ne dispose pas de tests de dépistage en officine, il doit orienter les personnes à risques vers les centres pouvant effectuer les tests tel que les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD), les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie, les centres gratuits d'information de dépistage et de diagnostic des virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites et des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD).

#### **3.3.1 Campagne PharmaTROD**

Depuis octobre 2018, une collaboration entre l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine, l'Union Régionale des Professions de Santé pharmaciens PACA ainsi que le laboratoire Abbvie, a mis en place une campagne PHARMATROD destinée au dépistage du VHC et du VIH en officine, basée sur le volontariat des officines souhaitant participer à la campagne.

Ces tests sont effectués par le pharmacien de manière gratuite et anonyme et sont destinés à toutes personnes souhaitant connaître son statut sérologique vis-à-vis de ces pathologies.

Le but de cette campagne est d'identifier les personnes à risques et de les orienter rapidement vers une prise en charge adaptée en cas de test positif.

En attendant le résultat du test du VHC disponible en 20 minutes, le pharmacien propose au patient un entretien avec ce dernier dans le but d'identifier les éventuels comportements à risques qu'aurait pu avoir le patient afin de permettre au patient de s'autoévaluer et de grader son risque en donnant une note sur 10.

Cet entretien permet également au pharmacien d'apporter des connaissances au patient sur le VHC et autres maladies tel que le VIH, et les infections sexuellement transmissibles, mais également de donner des conseils adaptés à chaque patient en fonction de son mode de vie. Le pharmacien doit également discuter avec le patient des traitements disponibles et des modalités de prise en charge du VHC très efficaces disponibles actuellement en France cela permettra au pharmacien en cas de test positif d'amener le résultat plus facilement.

Le rendu des résultats est le moment le plus délicat et stressant autant pour le patient que pour le pharmacien, en effet les officinaux ne sont pas habitués à rendre de tel résultat au patient.

Le rendu d'un résultat positif ne doit pas être trop long ou trop bref, le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension par le patient, de l'acceptation de celui-ci, il doit être un soutien psychologique au patient à ce moment-là.

L'annonce du résultat s'il est positif doit suivre d'une orientation du patient avec la mise à disposition d'un certificat de « test positif », de document contenant adresse, numéro de téléphone des structures de prise en charge.





C'EST SIMPLE, RAPIDE, GRATUIT ET CONFIDENTIEL

L'hépatite C est une maladie **silencieuse**, qui à long terme peut avoir des conséquences sérieuses **sur le foie**. Aujourd'hui près **d'une personne sur deux** atteinte ne le sait pas. Pourtant, **prise à temps**, l'hépatite C **se guérit** dans 99% des cas. Ici, votre pharmacien vous **dépiste** et **vous accompagne**.

**FAITES LE TEST !**



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille



abbvie

Figure 26: Affiche campagne PHARMATROD retrouvé dans les officines à Marseille(105)

## **Conclusion**

Le VHC est responsable de l'hépatite Chronique C, il a été découvert dans les années 90, avant cela sa méconnaissance a été responsable d'un grand nombre de transmissions dans le monde.

Du fait de son caractère asymptomatique l'hépatite C chronique est difficile à diagnostiquer et celle-ci n'est découverte qu'après l'apparition de complications due à l'inflammation du foie. La prise en charge de l'hépatite C à quant à elle évolué au cours du temps, l'utilisation des interférons pegylés associés à la ribavirine ne permettait pas la guérison de grand nombre de patients avec l'apparition de nombreuses résistances et entraînent de nombreux effets indésirables diminuant considérablement la qualité de vie des patients.

L'arrivée des AAD, considérée comme l'une des plus grandes révolutions thérapeutiques de notre ère a permis de bousculer la prise en charge de l'hépatite C. En effet les AAD permettent la guérison (éradication virus) de plus de 90% des patient quel que soit les génotypes viraux et sans apparition d'effets indésirables handicapants pour les patients.

Néanmoins le prix trop élevé des AAD a freiné le développement des prises en charge par les autorités en limitant l'accès aux soins pour les patients gravement atteints.

A l'heure actuelle, les négociations avec les laboratoires ont permis une diminution des prix des médicaments entraînant ouverture de l'accès au soin pour tous les patients, l'élargissement de la possibilité de prescription à tous les médecins et la délivrance par le pharmacien d'officine.

Le pharmacien est un acteur de santé de proximité, il est disponible à différentes étapes de la prise en charge des personnes infectées par le VHC. Le pharmacien est responsable de la délivrance, de la bonne compréhension et de la bonne utilisation des traitements antiviraux, il conseille le patient pour la gestion des éventuels effets indésirables.

Le pharmacien a également un rôle de santé publique, en effet il peut effectuer le dépistage afin d'identifier les personnes à traiter, il a un rôle d'écoute et d'orientation des patients vers les structures adaptées mais également de prévention afin de limiter la contamination de nouvelles personnes notamment chez les usagers de drogues par voie IV.

La prise en charge de l'hépatite C chronique nécessite une action pluridisciplinaire. La sensibilisation des médecins généralistes et pharmaciens reste encore à développer pour une meilleure identification des personnes infectées.

Avec le développement des AAD, la baisse des prix, les actions de santé publique, ainsi que l'absence éventuelle de résistance virale, on peut en conclure que le plan d'éradication du VHC est lancé.



## **Bibliographie**

1. Payen J-L. De la jaunisse à l'hépatite C : 5000 ans d'histoire. Paris, France : EDK ; 2002. 103 p.
2. Deny P, Roulot D, éditeurs. Virus de l'hépatite C. Paris, France : Elsevier ; 2003. 190 p.
3. Pawlotsky J-M, Dhumeaux D. Hépatite C. Paris, France : EDK ; 2004. 479 p.
4. Fournillier-Jacob A, Girard M, Wychowski C. Infection par le virus de l'hépatite C et réponse immunitaire: application au diagnostic et à la vaccination. *Virologie*. 13 mai 1997 ;1(3) :217-28.
5. Chouteau P. La protéine p7 du VHC est nécessaire à son infectiosité et contient des motifs fonctionnels dépendant du génotype. *Virologie*. 1 nov 2003 ;7(6) :465-6.
6. Jhaveri R, Qiang G, Diehl AM. Domain 3 of Hepatitis C Core Protein is Sufficient for Intracellular Lipid Accumulation. *J Infect Dis*. 1 déc 2009 ;200(11):1781-8.
7. Cahour A. Un nouveau défi pour la recherche sur le virus de l'hépatite C. *Virologie*. 1 mai 2006 ;10(3):159-65.
8. Guirlet F-X. Hépatite a virus c: les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des patients. 2012.
9. Germe R, Crance J-M, Garin D, Zarski J-P, Drouet E. Les récepteurs du virus de l'hépatite C: données actuelles. Premiumcomdatarevues03998320002500111011 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 18 janv 2019] ; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/98622>
10. Garson JA, Lubach D, Passas J, Whitby K, Grant PR. Suramin blocks hepatitis C binding to human hepatoma cells in vitro. *J Med Virol*. 1999;57(3):238-42.
11. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos J-C, Jauffret-Roustide M, Lot F, et al. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. 2 oct 2016;6.
12. Menecier D. Epidémiologie de l'hépatite C [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-epidemiologie.php>
13. Institut de veille sanitaire (InVS). Autres données épidémiologiques / Hépatite C / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil. [cité 10 déc 2018].
14. Centre régional d'information et de prévention du sida et pour la santé des jeunes. Le

VHC et ses modes de transmission [Internet]. 2018 [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/dossier-hepatiteC-bases/VHC-modes-transmission.htm>

15. L'institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Hépatite C Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. 2017.

16. Menecier D. Gros plan sur l'hépatite C [Internet]. 2010 [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-infection.php>

17. Desmorat H, Combis J-M, Pradat P. Évaluation de la qualité de vie au cours de l'hépatite chronique C. Premiumcomdatarevues03998320002700121084 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 18 janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/99394>

18. Cacoub P, Sene D, Saadoun D, Piette J-C, Godeau P. Manifestations extra hépatiques liées à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C et leurs traitements [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2016 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/manifestations-extra-hepatiques-liees-a-linfection-chronique-par-le-virus-de-lhepatite-c-et-leurs-traitements/>

19. Haute autorité de santé. Critères diagnostiques et bilan de la cirrhose non compliquée [Internet]. 2006 [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic\\_cirrhose\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_argumentaire.pdf)

20. Société National Française de Gastro-Entérologie. Cirrhose [Internet]. 1999 [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cirrhose>

21. Gex L, Bernard C, Saphr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. Rev Médicale Suisse. 23 sept 2010;6:1803-8.

22. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cancers-foie/carcinome-hepatocellulaire.html>

23. Société National Française de Gastro-Entérologie. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) [Internet]. 2017 [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>

24. Raoul J-L. Le cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire. 2009 [cité 4 mars 2019].

25. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. Am J Gastroenterol. sept 2002;97(9):2408-14.

26. Mallat A, Lotersztajn S, Hezodé C. Tabac, cannabis et foie [Internet]. 2007 [cité 17 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/tabac-cannabis-et-foie/>

27. Restellini S, Saphr L. Les tests non invasifs de fibrose vont-ils remplacer la biopsie hépatique? Rev Médicale Suisse. 27 juin 2012;8:1411-5.
28. Belaygue Florence. L'hépatite C, traitement et recommandations. 2017.
29. Lunel-Fabiani F, Payan C. Outils virologiques dans le diagnostic et le suivi des hépatites C. Datarevues03998320002708-9718. 29 févr 2008 [cité 18 janv 2019]
30. Delile M, De Ledinghem V. Les tests rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) de infections VIH-VHC-VHB [Internet]. Fédération Addiction. 2014 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/supplement-technique-les-trod-tests-rapides-dorientation-diagnostique/>
31. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C. 2014 [cité 21 janv 2019].
32. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Hépatite C: outils diagnostiques et stratégie de dépistage [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/205/expcol\\_1997\\_hepatvir\\_07ch.pdf?sequence=15](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/205/expcol_1997_hepatvir_07ch.pdf?sequence=15)
33. Chevaliez S. Tests virologiques dans les hépatites B et C. Hépto-Gastro Oncol Dig. 1 sept 2008;15(5):345-53.
34. Halfon P, Ouzan D, Cattan L, Cacoub P. Les outils du diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. Presse Médicale. 1 avr 2004;33(8):538-41.
35. Trémeaux P. Étude du génome complet du virus de l'hépatite C par séquençage de nouvelle génération : mise au point et applications. Grenoble; 2015.
36. Société Française d'Hépatologie. Recommandations AFEF sur la prise en charges de l'hépatite C 2017 [Internet]. 2017 [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>
37. Laurain A, Pol S. Situation actuelle et perspectives du dépistage et du traitement curatif des hépatites B et C en France. Bull Académie Natl Médecine. janv 2016;200(1):47-58.
38. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. EDP Sciences; 2014.
39. Foucher J. Le traitement de l'hépatite C en 2018. 2018.
40. Institut national d'assurance maladie invalide. Médicaments antiviraux contre l'hépatite C : conditions de remboursement au 1erjanvier 2019. 2018 [cité 5 févr 2019].
41. VIDAL. Interféron alfa [Internet]. 2014 [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/substances/10737/interferon\\_alfa/](https://www.vidal.fr/substances/10737/interferon_alfa/)

42. Boyer N, Marcellin P. L'interféron pegylé: nouveau progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C. Datarevues03998320002408-9767 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 7 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/98543>
43. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 1979. (Guides pratiques médicaux).
44. Meurs EF. Mécanismes d'action antivirale de l'interféron. Virologie. nov 1997;1(6):481-97.
45. European Medicines agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli. [cité 15 févr 2019].
46. Gournay J, Richou C. Traitement de l'hépatite chronique C: effets secondaires, tolérance et qualité de vie. /data/revues/03998320/00260HS2/60/. 29 févr 2008 [cité 15 févr 2019]
47. Mestrovic T. Histoire de ribavirine [Internet]. News-Medical.net. 2010 [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Ribavirin-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Ribavirin-History-(French).aspx)
48. Ribavirine. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ribavirine&oldid=157358913>
49. Larrat S. Recherche de facteurs pharmacologiques et virologiques de réponse à la ribavirine chez les patients traités pour une hépatite C chronique [Internet]. 2004 [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01333482/document>
50. Haute autorité de santé. Avis commission de La transparence REBETOL. 2008 déc [cité 18 févr 2019].
51. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit, Ribavirine 400 mg, comprimé pelliculé. [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298064.htm>
52. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence VICTRELIS (bocéprévir), inhibiteur de protéase. 2014 oct [cité 14 mars 2019].
53. European Medicines agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit VICTRELIS 200 mg, gélule. [cité 14 mars 2019].
54. Bocéprévir. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Boc%C3%A9pr%C3%A9vir&oldid=148550104>
55. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence INCIVO (télaprévir), inhibiteur de protéase. 2014 oct [cité 14 mars 2019].
56. Haute autorité de santé. Avis commission de La transparence OLYSIO (siméprévir), antiviral d'action directe. 2015 mars [cité 14 mars 2019].

57. Simeprevir - Siméprévir — Wikipédia [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sim%C3%A9pr%C3%A9vir#/media/Fichier:Simeprevir.svg>
58. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence ZEPATIER (elbasvir/grazoprévir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2017 mars [cité 21 mars 2019].
59. VIDAL - ZEPATIER 50 mg/100 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/zepatier-172680.htm>
60. European Medicines agency (EMA). Résumé des caractéristiques du Produit ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé. [cité 21 mars 2019].
61. Grazoprevir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Grazoprevir&oldid=907579388>
62. European Medicines agency (EMA). MAVIRET 100 mg/40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. 2017 [cité 21 mars 2019].
63. Haute Autorité de Santé. MAVIRET (glécaprévir /pibrentasvir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2018 [cité 21 mars 2019].
64. Kushner R. Maviret (glécaprévir + pibrentasvir) [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/feuilles-info/hepatite/maviret-glecaprevir-pibrentasvir>
65. Paitraud D. Hépatite C chronique: MAVIRET, première association d'antiviraux d'action directe disponible en ville. VIDAL [Internet]. 14 mars 2018 [cité 21 mars 2019] ; Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/22612/hepatite\\_c\\_chronique\\_maviret\\_premiere\\_association\\_d\\_antiviraux\\_d\\_action\\_directe\\_disponible\\_en\\_ville/](https://www.vidal.fr/actualites/22612/hepatite_c_chronique_maviret_premiere_association_d_antiviraux_d_action_directe_disponible_en_ville/)
66. Glecaprevir. In: Wikipedia [Internet]. 2018 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Glecaprevir&oldid=825520594>
67. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence VOSEVI (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2018 janv [cité 21 mars 2019].
68. European Medicines agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg, comprimé pelliculé. [cité 21 mars 2019].
69. Paitraud D. Hépatite C chronique: VOSEVI, nouvel antiviral d'action directe disponible en ville. VIDAL [Internet]. 4 avr 2018 [cité 21 mars 2019]; Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/22646/hepatite\\_c\\_chronique\\_vosevi\\_nouvel\\_antiviral\\_d\\_action\\_directe\\_disponible\\_en\\_ville/](https://www.vidal.fr/actualites/22646/hepatite_c_chronique_vosevi_nouvel_antiviral_d_action_directe_disponible_en_ville/)
70. Voxilaprevir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Voxilaprevir&oldid=905694404>

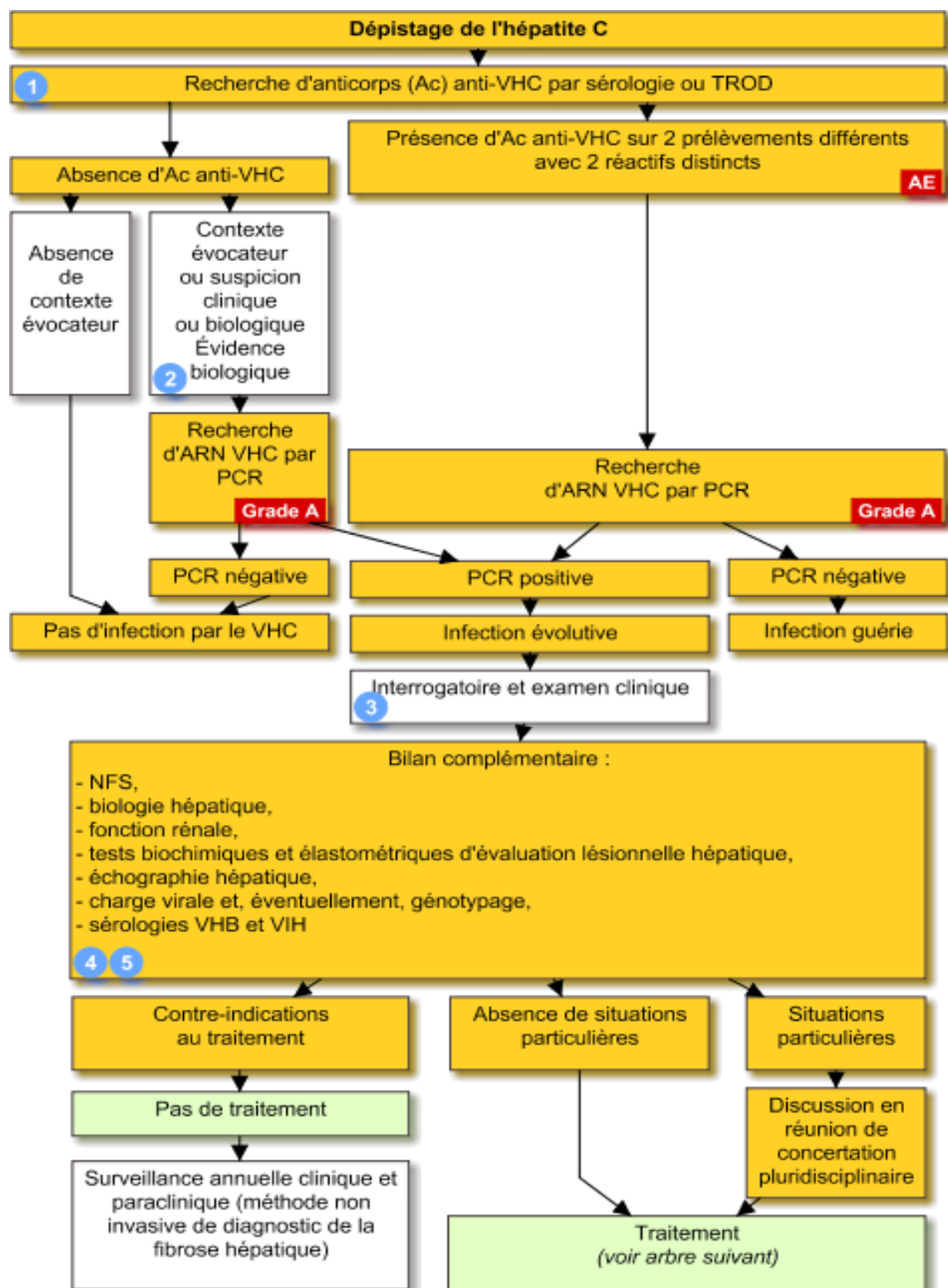
71. Larrat S. Anti-NS5A : mécanisme d'action, pharmacologie et spécificités virologiques. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 févr 2016;23(1):8-19.
72. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence DAKLINZA (daclatasvir), antiviral à action directe. 2015 mars [cité 14 mars 2019].
73. Anderson S. Le daclatasvir (Daklinza) [Internet]. 2015 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/feuilles-info/hepatite/daclatasvir-daklinza>
74. Daclatasvir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Daclatasvir&oldid=916168920>
75. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence HARVONI (sofosbuvir/lédipasvir), antiviral à action directe. 2018 juill [cité 18 mars 2019].
76. Menecier D. Hépatite C Le traitement [Internet]. 2018 [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-C-traitement.php>
77. Ledipasvir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ledipasvir&oldid=901463177>
78. Haute Autorité de Santé. Avis commission de la transparence EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), association fixe d'antiviraux à action directe. 2017 mars [cité 18 mars 2019].
79. Elbasvir. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Elbasvir&oldid=814293953>
80. Pibrentasvir. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pibrentasvir&oldid=907642131>
81. Chitioui H, Buclin T, Moradpour D. Nouveaux traitements de l'hépatite C : aspects pharmacologiques et potentiel d'interaction. *Rev Médicale Suisse.* 2014 ;10 :1600-16006.
82. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence VIEKIRAX - EXVIERA. 2017 juin [cité 18 mars 2019].
83. VIDAL - SOVALDI 400 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/sovaldi\\_400\\_mg\\_cp\\_pellic-138395.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/sovaldi_400_mg_cp_pellic-138395.htm)
84. Haute autorité de santé. Avis commission de la transparence SOVALDI (sofosbuvir), antiviral à action directe. 2014 sept [cité 18 mars 2019].
85. Villanueva J. Place du sovaldi® dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. 2015.
86. Société Française d'Hépatologie. Recommandations afef pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO->

87. Société Française d'Hépatologie. Recommandation pour l'élimination de l'infection par le VHC en France. Février 2019 [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/>
88. Caisse National de l'Assurance Maladie. Les antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C chronique: retour sur 4 ans de prise en charge par l'Assurance Maladie. 2019 mai. (Point de repère). Report No. 52.
89. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. J Hepatol. févr 2016;64(2):486-504.
90. Hosein R. Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (Vosevi) pour les personnes ayant le génotype 1, 2 ou 3 dont les traitements antérieurs ont échoué. 2017 [cité 25 mars 2019].
91. Score de Meld [Internet]. 2019 [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/score\\_de\\_meld.php](http://hepatoweb.com/score_de_meld.php)
92. Score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) - Test-addicto [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://test-addicto.fr/tests/echelle-de-retentissement/meld.html#>
93. Roulot D, Vallet-Pichard A. Histoire naturelle et facteurs influençant la sévérité de l'infection chronique virale C au cours de la coinfection VIH-VHC. Gastroentérologie Clin Biol. 1 oct 2007;31(10):881-6.
94. Bietry G. Baisse des prix des anti-VHC de Gilead. apmnews [Internet]. 12 nov 2018 [cité 12 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/327690/baisse-des-prix-des-anti-vhc-de-gilead>
95. Médecins sans frontière. De 43 000€ à 52€ pour le même traitement contre l'hépatite C? Nous nous battons pour! 2018 [cité 12 avr 2019].
96. Hépatite C : une thérapie innovante désormais disponible en pharmacie | Les Echos [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2018/03/hepatite-c-une-therapie-innovante-desormais-disponible-en-pharmacie-986087>
97. Hépatite C: Le prix des traitements du laboratoire Gilead baisse en France. 20 Minutes [Internet]. 10 nov 2018 [cité 12 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/sante/2369131-20181110-hepatite-prix-traitements-laboratoire-gilead-baisse-France>
98. Médecins du Monde. Nos vies n'ont pas de prix [Internet]. 2018 [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.medecinsdumonde.org/fr/actualites/leprixdelavie/2018/09/10/nos-vies-nont-pas-de-prix>
99. Godeluck S. Hépatite C : une thérapie innovante désormais disponible en pharmacie. Les Echos [Internet]. 8 mars 2018 [cité 12 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2018/03/hepatite-c-une-therapie-innovante-desormais-disponible-en-pharmacie-986087>

100. Gouin S. Comment les labos amassent des fortunes grâce à des médicaments au prix exorbitant [Internet]. Basta! 2017 [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.bastamag.net/Comment-les-labos-amassent-des-fortunes-grace-a-des-medicaments-au-prix>
101. Perlemuter G. Hépatite C et alcool. /data/revues/03998320/00260HS2/105/. 29 févr 2008 [cité 30 août 2019];
102. Hezode C, Mallat A. Comorbidité et hépatotoxicité du tabac et des substances récréatives. Gastroentérologie Clin Biol. 9 déc 2009;33(12):1131-5.
103. Hépatite B - MesVaccins.net [Internet]. 2019 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/6-hepatite-b>
104. Pauwels A. Hépatite C et toxicomanie [Internet]. 2001 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/comorbidites/infections-virales-vih-vhc-vhb/288-hepatite-c-et-toxicomanie.html>
105. Marchetti É. Mise en place d'une opération de dépistage combiné VIH / VHC dans les officines de la ville de Marseille. 21 déc 2018 [cité 18 sept 2019]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01971564>



## Annexes



Annexe 1 : Algorithme diagnostique de l'infection par le VHC. (<https://www.vidal.fr>)

**Phase 1 PRÉLÈVEMENT**



Désinfecter le doigt du patient



Piquer le doigt propre avec l'autopiqueur fourni



Former une grosse goutte de sang suspendue



50µL

Recueillir la goutte de sang avec la pipette INSTI tenue horizontalement, jusqu'au trait noir



Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans le flacon 1



60µL

Recueillir la goutte de sang avec la pipette TOYO tenue horizontalement, jusqu'au trait noir

**Phase 2 RÉALISATION DES TESTS**



Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans la zone de dépôt



Délivrer deux gouttes de diluant dans la zone de dépôt et attendre 15 minutes



Refermer le flacon 1 et l'homogénéiser par des inversions



Vider le contenu du flacon 1 dans la cupule et attendre que le liquide ait traversé la membrane



Homogénéiser par inversion le flacon 2 puis vider son contenu dans la cupule et attendre que le liquide ait traversé la membrane



Répéter l'opération précédente pour le flacon 3 et lire le résultat du test immédiatement

**INTERPRÉTATION**



VIH  
-



VIH  
+



VHC  
-



VHC  
+

**1 piqûre  
2 résultats**

**Annexe 2 : Mode opératoire test rapide VHC TOYO®.** (<http://www.nephrotek.fr/trod-toyo-vhc/mode-operatoire>)



## Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) VIH et VHC

### Principe du TROD

Le TROD est un Test Rapide à Orientation Diagnostique fiable à 99%. Il peut être effectué à n'importe quel moment, que l'on soit à jeun ou pas. Il est réalisé au cours d'un entretien anonyme et confidentiel, à partir d'une goutte de sang recueillie sur le doigt. Cette goutte de sang est mise en contact avec des solutions réactives afin d'établir la présence, ou non, d'anticorps fabriqués par l'organisme contre le virus en cas d'infection. Le résultat est obtenu environ 5 à 15 minutes plus tard selon le TROD effectué.

### Limites du TROD

Le TROD n'est pas un test de diagnostic précoce. Si l'exposition au virus et l'infection sont trop récentes, les anticorps n'auront pas encore été fabriqués par l'organisme en quantité suffisante pour être détectés par le TROD. Il ne peut détecter une infection que 3 mois après contact avec le virus.

Le TROD ne permet qu'une orientation diagnostique et ne constitue en aucun cas un diagnostic biologique. En cas de résultat positif, il faut effectuer un test de confirmation avec une prise de sang.

### Trois résultats sont possibles

#### • Le test est négatif

Ce résultat signifie que vous n'avez pas d'anticorps contre le VIH ou le VHC et que vous n'avez pas contracté le virus. Le résultat est fiable si vous n'avez pas été exposé(e) depuis moins de 3 mois avant le test.

#### • Le test est positif

Un résultat positif doit toujours être confirmé par un test de dépistage classique (avec prélèvement sanguin), effectué soit en laboratoire sur prescription médicale, soit dans un CeGIDD.

**Pour le VIH :** Les anticorps détectés indiquent la présence du VIH dans l'organisme. Savoir le plus tôt possible que l'on est porteur du VIH permet d'être mieux suivi(e) et de démarrer des traitements ralentissant voire bloquant l'évolution de l'infection vers la maladie.

**Pour le VHC :** Les anticorps détectés ne permettent pas de distinguer si l'infection est active ou s'il s'agit d'une ancienne infection guérie. Un examen supplémentaire (appelé PCR) recherchant le virus dans le sang (charge virale) est nécessaire pour savoir si vous êtes toujours porteur d'une hépatite virale C ou si vous en êtes guéri(e). Aujourd'hui, l'infection par le VHC peut être guérie avec des traitements très efficaces et très bien tolérés. Il faut rappeler qu'une personne déjà guérie du VHC peut à nouveau être contaminée car la guérison ne protège pas contre une nouvelle contamination.

#### • Le test est non interprétable ou invalide

Un problème technique a rendu la lecture du test impossible et nécessite de refaire un test, ou d'effectuer directement un test classique de dépistage sur prélèvement sanguin.

Dans tous les cas, vous bénéficierez d'un entretien, avant et après le test, ainsi que de conseils et d'accompagnement.

**Se dépister, c'est prendre soin de soi, c'est prendre soin des autres.**

### Annexe 3 : Document présentation des TROD.

Madame, Monsieur,

Votre pharmacien vous propose la réalisation d'un dépistage du VIH ou VHC confidentiel, anonyme et gratuit.

Ce dépistage s'effectue à l'aide d'un test rapide d'orientation diagnostique (TROD). Nos intervenants sont des professionnels de santé habilités à pratiquer ces TROD et sont également formés aux gestes techniques et à l'accompagnement. Nous effectuons ce dépistage dans un cadre plus large de parcours de soin et de prévention/réduction des risques :

Votre participation doit être libre et volontaire. Avant de prendre votre décision, nous vous remercions de lire attentivement la note d'information ci-jointe afin de comprendre comment ce test est réalisé, les résultats qu'il permet et leur signification.

#### Principe de déroulement du TROD

Avec seulement une goutte de sang recueillie au bout du doigt, les TROD permettent d'obtenir en quelques minutes un résultat fiable.

- Une personne habilitée, recueille vos attentes et vous explique le déroulement du test. Elle échange avec vous sur les conséquences possibles du résultat.
- Prélèvement d'une goutte de sang au bout de votre doigt.
- Réalisation du test, le résultat est disponible en quelques minutes.
- Le résultat vous est rendu oralement et par écrit.
- La personne vous ayant accueilli(e) reste à votre écoute, pour toute question, une orientation ou un accompagnement.

Je certifie avoir pris connaissance de la note d'information,

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais,

J'accepte librement de participer à cette offre de service dans les conditions précisées dans ce document

Le ..... à .....

#### Annexe 4 : Document accord patient à participer au TROD.



## ENTRETIEN INDIVIDUEL ANONYME

Date : ..... Par (initiales) : ..... N° chronologique : .....

### Personne accueillie

Genre : Homme Femme Trans FTM Trans MTF NSPP Âge : ..... ans

	Sérologies connues			Antécédents de dépistage							Méthode dépistage		
	Positif	négalif	NSP	jamais	<3mois	3-6 m	6- 12 m	1-5 ans	> 5 ans	NSP	labo	Trod	Autotest
VHC													
VIH													
VHB													
Autre													

Motivation du dépistage : Proposition Prise de risque Contrôle occasionnel Symptôme

### Parcours de vie

Transfusion ou greffe Dialysé  
 En Chirurgie ou Réanimation Au moins une fois drogue IV ou intranasale  
 Hémorragie digestive Incarcération  
 Accouchement difficile Partenaire ou entourage atteint(e) par VHC  
 Maladie grave néonatalogie pédiatrie Soins en Sud-Est asiatique, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du sud  
 Tatouage, piercing, mésothérapie, acupuncture sans aiguille jetables

### Sexualité

Hétéro Homo Bisex Nb partenaires/an : .....  
 Rapports protégés : toujours souvent occasion non  
 Baisers - Carresses - Frottements  
 Fellation - Cunnilingus - Anulingus  
 Pénétration vaginale Pénétration anale  
 Pratiques hard (fist-uro-scat)

Substances	non	occasionnel	régulier
Tabac			
Alcool			
Cannabis			
Chemsex			
Slam			
Autre			

### Connaissances et apports

VIH et hépatites	Transmission/ Dépistage	Prévention	autres IST
VIH VHC VHA VHB Séroconversion Charge Virale Traitement Alcoolisation Cancers Toxicomanie	T. sex. T. sanguine TMF Allaitement Conduites à risque Sérodifférence partenaire  Offres dépistage TROD Autotest VIH	CAT post risque TPE PreP TASP Vaccination Préservatifs Autres outils prévention	Blennorragie / Urétrite Chlamydiae Gonocoque Condylomes (HPV) Herpès (HSV) Mycose Parasites Staphylocoque Syphilis

Évaluation du risque : par l'opérateur : ...../10 par l'usager (autoévaluation) : ...../10

Contexte et Ressource(s) : .....

**RÉSULTATS** : VHC : lot: ..... per: ..... Résultat: Nég. Pos. Indet.  
 VIH : lot: ..... per: ..... Résultat: Nég. Pos. Indet.

### ORIENTATION post-test :

Hépatologie Urgences TPE PrEP, remise préservatifs  
 Infectiologie Addicto, psycho Remise autotest  
 Dépistage labo, Cegidd Med traitant Pas d'orientation

Établissement demandé par l'usager :

**Annexe 4** : Document à remplir pendant l'entretien avec le patient.

## Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

### Le résultat du test est NÉGATIF

Si vous n'avez pas eu de risques d'exposition au VHC dans les trois derniers mois précédant ce test, le résultat négatif signifie que vous n'êtes pas infecté par le VHC.

Si vous avez pu être en contact avec le VHC dans les trois derniers mois précédant ce test, il vous faudra refaire un test trois mois après le dernier contact supposé avec le VHC pour être certain(e) de ne pas être infecté(e).

Vous pouvez revenir effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupepis.eu/annuaire/>

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité : Test TOYO VHC

lot : ..... Pér. : .....

Date du test : .....

Effectué par (Nom et signature) : .....

### Annexe 5 : Document à remettre au patient « résultat » négatif.

## Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

### Le résultat du test est INDÉTERMINÉ

Cela signifie que le test réalisé aujourd'hui **ne peut pas être interprété pour vous donner un résultat, positif ou négatif**, et ne permet pas de savoir si vous êtes, avez été, ou non, infecté par le VHC.

Vous pouvez effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupe-sis.eu/annuaire/>

Dans l'attente du résultat de ce test, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger votre entourage.

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité : Test TOYO VHC

Lot : ..... Pér. : .....

Date du test : .....

Effectué par (Nom et signature) : .....

### Annexe 6 : Document à remettre au patient « résultat indéterminé »

## Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

### Le résultat du test est POSITIF

Ce résultat de dépistage positif signifie que **vous avez été en contact avec le VHC mais le test doit être confirmé car il ne permet pas de savoir si le virus a été éliminé ou non de votre organisme**. Le test de confirmation s'effectue par une sérologie sur un prélèvement sanguin couplé à un dosage de l'ARN du VHC (charge virale plasmatique) et peut être effectué :

- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant (voir ci-après)
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupe-sis.eu/annuaire/>

Savoir le plus tôt possible si maladie active au VHC permet d'être mieux suivi(e) et de démarrer des traitements permettant d'éliminer dans presque tous les cas le virus de l'organisme et bloquer l'évolution de l'infection.

**Nous vous invitons à réaliser ce test complémentaire et bénéficier d'une prise en charge médicale.**

Dans l'attente du résultat de ce test de confirmation, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger votre entourage.

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité : Test TOYD VHC

Orientation demandée par l'utilisateur :

Lot : ..... Pér. : .....

Date du test : .....

Effectué par (Nom et signature) : .....

(étiquette)

### Annexe 7 : Document à remettre au patient « test positif »



Cher(e) ami(e),

Dans le cadre d'une campagne de dépistage anonyme et gratuit portant sur les maladies virales, la personne porteuse de ce document a présenté un **test rapide d'orientation diagnostique (TROD) positif aux anticorps anti-VHC**. Un test de confirmation doit lui être prescrit et elle a désiré être suivie par son médecin traitant. Nous vous remercions de trouver ci-dessous le détail des examens du bilan initial et de l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique à effectuer selon le parcours simplifié recommandé par l'association française pour l'étude du foie (Afej).

Les experts de l'Afej estiment qu'en 2018, une large majorité des sujets restant à dépister en France n'a pas de maladie hépatique sévère et recommandent qu'ils puissent bénéficier d'un parcours simplifié qui répond à un objectif national de santé publique : obtenir l'élimination du VHC avant 2025 sans perte de chance pour le patient. Ce parcours simplifié n'est pas antinomique, mais complémentaire, d'une prise en charge dans un parcours spécialisé car, privilégiant la relation humaine préexistante entre le soignant et le patient, il peut améliorer son parcours de soins.

Extrait Recommandations Afej, Mars 2018 :

## **PRISE EN CHARGE DANS LE PARCOURS SIMPLIFIÉ**

### **Bilan initial**

Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH  
NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire

### **Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique** (en indiquant « hépatite chronique C non traitée »)

- Soit mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®
- Soit Fibrotest®
- Soit Fibromètre®

### **Traitement**

#### Avant de débuter le traitement

- Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ou application smartphone HEP iChart)
- Enquêter sur l'automédication et sur la médecine naturelle (millepertuis, compléments alimentaires...)
- S'assurer de l'absence de consommation de pamplemousse ou d'orange sanguine pendant le traitement
- Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement

#### Traitement par association pangénotypique

- Epclusa® 1 cp par jour pendant 12 semaines
- OU
- Maviret® 3 cp par jour en une prise, avec de la nourriture, pendant 8 semaines

#### Pendant le traitement (rythme à adapter à chaque patient)

- Interrogatoire sur l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses

### **Après le traitement**

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement

## **Annexe 8 : Document pour le médecin traitant.**

Hôpital Européen  
6, rue désirée Clary 13331 Marseille  
Dr Philibert (VIH) ou Dr Halfon (VHC)  
Tel : 04 13 42 70 00

Hôpital Européen  
6, rue désirée Clary 13331 Marseille  
Dr Philibert (VIH) ou Dr Halfon (VHC)  
Tel : 04 13 42 70 00

Hôpital Européen  
6, rue désirée Clary 13331 Marseille  
Dr Philibert (VIH) ou Dr Halfon (VHC)  
Tel : 04 13 42 70 00

IHU (Pr Raoult, AP-HM)  
21, Boulevard Jean Moulin 13005  
Marseille  
Dr I. Ravaux (VIH)  
Tel : 0413732021

IHU (Pr Raoult, AP-HM)  
21, Boulevard Jean Moulin 13005  
Marseille  
Dr I. Ravaux (VIH)  
Tel : 0413732021

IHU (Pr Raoult, AP-HM)  
21, Boulevard Jean Moulin 13005  
Marseille  
Dr I. Ravaux (VIH)  
Tel : 0413732021

CHITS Hôpital Ste Musse  
54, rue Ste Claire Deville 83056 Toulon  
Dr Lefeuvre, Infectiologie (VIH)  
Tel : 0494145084

CHITS Hôpital Ste Musse  
54, rue Ste Claire Deville 83056 Toulon  
Dr Lefeuvre, Infectiologie (VIH)  
Tel : 0494145084

CHITS Hôpital Ste Musse  
54, rue Ste Claire Deville 83056 Toulon  
Dr Lefeuvre, Infectiologie (VIH)  
Tel : 0494145084

Centre Hospitalier de Martigues  
(CEGIDD) (VIH)  
3 boulevard des Rayettes  
Dr Kurzawa (VIH)  
Tel 0442432513

Centre Hospitalier de Martigues  
(CEGIDD)  
3 boulevard des Rayettes  
Dr Kurzawa (VIH)  
Tel 0442432513

Centre Hospitalier de Martigues  
(CEGIDD)  
3 boulevard des Rayettes  
Dr Kurzawa (VIH)  
Tel 0442432513

Centre Hospitalier d'Aix  
Avenue des Tamaris 13616 Aix-en-Pce  
Docteur Allègre (VIH)  
Service de médecine interne  
Tel : 0442335046

Centre Hospitalier d'Aix  
Avenue des Tamaris 13616 Aix-en-Pce  
Docteur Allègre (VIH)  
Service de médecine interne  
Tel : 0442335046

Centre Hospitalier d'Aix  
Avenue des Tamaris 13616 Aix-en-Pce  
Docteur Allègre (VIH)  
Service de médecine interne  
Tel : 0442335046

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital Saint Joseph  
26 Bd Louvain 13008 Marseille  
Dr Bourlière (VHC)  
Service hépato gastro entérologie  
Tel 0491806680

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital Saint Joseph  
26 Bd Louvain 13008 Marseille  
Dr Bourlière (VHC)  
Service hépato gastro entérologie  
Tel 0491806680

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital Saint Joseph  
26 Bd Louvain 13008 Marseille  
Dr Bourlière (VHC)  
Service hépato gastro entérologie  
Tel 0491806680

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital Timone Adulte (Pr Botta, APHM)  
278 Rue St-Pierre 13005 Marseille  
Dr I. Portal (VHC) Tél. 0491388904  
Service D'hépatologie

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital Timone Adulte (Pr Botta, APHM)  
278 Rue St-Pierre 13005 Marseille  
Dr I. Portal (VHC) Tél. 0491388904  
Service D'hépatologie

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital Timone Adulte (Pr Botta, APHM)  
278 Rue St-Pierre 13005 Marseille  
Dr I. Portal (VHC) Tél. 0491388904  
Service D'hépatologie

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital de Hyères  
579, rue M. JUIN 83400 Hyeres  
Dr Renou, Service d'hépatologie (VHC)  
Tel 0494002844

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital de Hyères  
579, rue M. JUIN 83400 Hyeres  
Dr Renou, Service d'hépatologie (VHC)  
Tel 0494002844

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan  
hépatique) puis spécialiste si souhaité  
Hôpital de Hyères  
579, rue M. JUIN 83400 Hyeres  
Dr Renou, Service d'hépatologie (VHC)  
Tel 0494002844

## Annexe 9 : Document avec étiquettes contenant les informations et adresses des structures de prise en charge à coller sur le document fiche test positif.

# Stratégie de prise en charge de l'hépatite C : rôle du pharmacien d'officine

Thèse soutenue le 14 novembre 2019

Par Mouad HAMAMES

## Résumé

Le virus de l'hépatite C est responsable d'une infection hépatique, dans 80% des cas cette infection persiste aboutissant à l'hépatite C chronique. L'infection par le VHC de manière chronique est très souvent asymptomatique et peut passer inaperçue auprès du patient. Après plusieurs années l'infection par le VHC évolue vers une fibrose hépatique puis une cirrhose et enfin un carcinome hépatocellulaire.

La recherche du VHC peut être effectuée par l'utilisation de TROD pouvant être fait en pharmacie d'officine et est confirmé par la présence des ARN du VHC dans le sang du patient recherché par PCR en laboratoire d'analyses médicales.

La prise en charge de l'hépatite C chronique a connu une réelle révolution depuis quelques années, en effet avant les années 2011 le traitement de l'hépatite C reposait sur l'utilisation d'interféron pegylé associé à la ribavirine, or cette bithérapie était associée à de nombreux effets indésirables ainsi qu'une faible efficacité faible avec une réponse virologique prolongée obtenue que dans 75% des cas.

L'utilisation des antiviraux d'action directe a révolutionné la prise en charge de l'hépatite C chronique, ces traitements permettent une guérison complète des patients avec un réponse virologique prolongée dans plus de 90% de cas avec très peu ou pas d'effets indésirables ; cependant les prix affichés par les laboratoires sont exorbitants.

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prise en charge de l'hépatite C chronique, en effet on le retrouve en amont avec le dépistage, l'information et la prévention primaire mais aussi en aval de la prise en charge avec la délivrance des traitements, la prévention secondaire.

L'objectif d'éradication du VHC nécessite une action pluridisciplinaire des acteurs de santé dont le pharmacien d'officine occupe une place importante.

**MOTS-CLES :** Virus de l'hépatite C, hépatite C chronique, antiviraux d'action directe, dépistage, infection, patient, pharmacien.

## S E R M E N T D E G A L I E N

Je jure, en présence de mes maîtres de la F aculté, des conseillers de l'O rdre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ✓ D 'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ✓ D 'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ✓ D e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ✓ E n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Q ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Q ue je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.