



**HAL**  
open science

# Evolution des traitements antiviraux dans l'hépatite C et pratique officinale en 2018

Sarah Barth

► **To cite this version:**

Sarah Barth. Evolution des traitements antiviraux dans l'hépatite C et pratique officinale en 2018. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297611

**HAL Id: hal-03297611**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297611v1>**

Submitted on 24 Jan 2024

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

**le 18 décembre 2018 , sur un sujet dédié à :**

**EVOLUTION DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX DANS  
L'HEPATITE C ET PRATIQUE OFFICINALE EN 2018**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par BARTH Sarah

né(e) le 10 juin 1986 à SAINT-AVOLD

**Membres du Jury**

Président :	Pr Béatrice DEMORE	PU-PH, Faculté de Pharmacie, CHU de Nancy
Juges :	Dr Sophie MORICE Dr Pierre Emmanuel CHATOR Dr Laure Anne ARNOUX	Pharmacien assistant au CHU de NANCY Pharmacien d'officine à Ham sous Varsberg Pharmacien Hospitalier au CHU de Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

-

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA †	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

† En attente de nomination

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre 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.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A  
LEUR AUTEUR ».



# Remerciements

**À mon Président de Jury et co-directrice de thèse,**

**Pr Béatrice Demore, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier , Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, votre disponibilité et votre sympathie.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

**À ma directrice de thèse, Dr Sophie Morice, Pharmacien assistant, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy,**

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail, pour ta gentillesse, ton enthousiasme, ta grande disponibilité et ta bienveillance. Je t'adresse ma plus grande et sincère gratitude.

**Aux membres de mon Jury,**

**Dr Laure-Anne Arnoux, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy,**

Pour avoir accepté de participer à ce jury. J'espère que vous apprécierez ce travail. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

**Dr Pierre-Emmanuel Chator, Pharmacien d'officine Titulaire à Ham Sous Varsberg,**  
Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse, pour votre patience et votre gentillesse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus profonde estime.

**A mon mari, Julien**

Merci pour ton amour, ton soutien et ta présence à mes cotés durant toutes ces années. Merci pour ta patience et merci d'avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

**A mon fils, Sacha**

Pour ton amour inconditionnel et pour m'avoir donné la force de tout recommencer

Merci de rendre ma vie plus belle chaque jour. Je vous aime plus que tout.

**A mes parents,**

Merci de me soutenir depuis tant d'années,

Merci de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions,

D'être toujours avec moi quelque soit mes choix.

Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait et faites encore pour moi. Je vous aime fort.

**A mes frères, ma belle soeur et mon neveu : Maxime, Grégory , Mélanie et Marceau**

Pour votre soutien inconditionnel, votre aide et votre bonne humeur durant ces mois difficiles. Je vous aime.

**A Maëlle, mon ancienne colocataire, ma meilleure amie, ma soeur de coeur,**

Merci pour toutes ces années passées à mes cotés, sur les bancs de la fac et en dehors,

Merci d'être auprès de moi dans tous les moments de ma vie, pour tes encouragements, ton soutien sans faille.

Merci pour les fou rires et aussi tes coups de gueules qui me remettent parfois dans le droit chemin. Merci d'être là , merci pour tout.

**A Sophie,**

Je voulais te remercier pour tout. Merci d'être là pour moi en toute circonstance et d'avoir été là quand j'en avais le plus besoin. Tu es extraordinaire.

J'espère que notre amitié perdurera toute notre vie. Je suis gâtée de vous avoir dans ma vie.

**A mes amis : Coralie, Guillaume , Simon, Sébastien, Antoine, Célia, Paul, Véro, Jérôme, Floriane, Hélène, Sébastien, PAC, Caro**

Pour votre joie , votre bonne humeur qui ont rendu ces 6 années tellement plus simples à traverser.

**A mes grands parents,**

Merci pour votre bienveillance , de m'avoir aidé à grandir et à devenir ce que je suis.

**A toute l'équipe de la Pharmacie du Lion à Ham sous Varsberg**

Merci de me faire aimer mon travail à ce point. Travailler à vos cotés est un plaisir.

# Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction	8
Partie 1 : Du virus à l'hépatite C	9
I. Le virus de l'hépatite C	9
1. La structure	9
2. Le génome	9
1) Les protéines structurales	10
• La protéine C	10
• Les glycoprotéines E1 et E2	11
• La protéine P7	11
2) Les protéines non structurales	11
• NS2	11
• NS3	11
• NS4A	11
• NS4B	12
• NS5A	12
• NS5B	12
3. La réplication virale	12
1) La phase précoce	12
2) Production des protéines virales	13
3) Réplication de l'ARN génomique	13
4) Assemblage des virions	14
4. La variabilité génétique	14
II. L'hépatite C	16
1. Epidémiologie	16
1) Prévalence	16
• Dans le monde	16
• En France	17
2) Modes de transmissions	18
• La transfusion de produits sanguins	18
• L'usage de drogues	19
• Transmission nosocomiale ou iatrogène	19

• Exposition professionnelle	20
• Transmission familiale	20
• Transmission par voie sexuelle	20
• Transmission non identifiée	21
3) Prévention	21
4) Dépistage	21
2. La Pathologie	23
1) L'hépatite Aiguë	23
2) L'hépatite chronique	24
• Hépatite chronique avec transaminases normales	24
• Hépatite chronique minime	24
• Hépatite chronique modérée à sévère	25
3) La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC)	26
4) Les manifestations extra hépatiques	26
3. Le diagnostic	28
1) Détection des anticorps anti-VHC	28
• Le test ELISA	28
• Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)	29
2) Détection et quantification de l'ARN viral	30
3) Interprétation des résultats	31
4) Typage génotypique	31
• Le typage sérologique	31
• Le typage moléculaire	32
4. Le bilan pré-thérapeutique	32
<b>Partie 2 : Traitement de l'hépatite C et stratégies thérapeutiques</b>	<b>34</b>
I. Objectif du traitement de l'hépatite C	34
II. Focus sur les médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite C.	34
1. L'interféron alpha	34
2. La ribavirine	36
3. Les anti-viraux à action directe (AAD)	38
1) Mécanisme d'action	39
2) Indications et Posologies	40
• Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A	41
• Les inhibiteurs de la protéine non structurale 5A (NS5A)	41
• Les inhibiteurs de la polymérase NS5B	43
3) Pharmacocinétique	44

• Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A	44
• Les inhibiteurs de la protéine non structurale NS5A	44
• Les inhibiteurs de la polymérase NS5B	45
4) Intéractions médicamenteuses et contre-indications	45
5) Les effets indésirables	52
III. Traitement de l'hépatite C aigüe	53
IV. Traitement de l'hépatite C chronique	53
1. Evolution de la stratégie thérapeutique au fil du temps de 1989 à 2017	53
1) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotype 1	55
2) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotype 2	56
3) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotype 3	57
4) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotypes 4	58
5) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotypes 5 et 6	58
2. Stratégie thérapeutique en 2018	59
1) Stratégie simplifiée	61
2) Stratégie spécialisée	61
3) Stratégie thérapeutique dans les populations particulières	62
• Les enfants et adolescents	62
• Le sujet âgé	63
• Les insuffisants rénaux	63
• Les patients co-infectés par le Virus de l'hépatite B (VHB)	63
• Les patients transplantés	64
• Les usagers de drogues	64
• Les femmes enceintes	65

### Partie 3 : Pratique officinale : aspect réglementaire et conseils aux patients

66

I. Aspect réglementaire : de l'hôpital à la ville	66
1. Qui traiter ?	67
2. Modalités de prise en charge par l'assurance maladie	68
3. Modalités de délivrance du traitement par AAD	71
II. Conseils aux patients	73
1. Elaboration de fiches conseils	73
2. Prévention du risque de transmission	74

3. Conseils hygiéno-diététiques	75
Conclusion	77
Bibliographie	78
Annexe 1	82
Annexe 2	84
Annexe 3	85
Annexe 4	86

# Liste des figures

Figure 1 : structure du virus de l'hépatite C	9
Figure 2 : Représentation schématique de la structure du Génome de l'ARN du VHC (Huraux, 2007)	10
Figure 3 : répartition géographique des différents géotypes du VHC dans le monde (Hepatoweb)	15
Figure 4 : prévalence de l'hépatite C dans le monde en 2004 (Hépatoweb, 2010)	16
Figure 5 : Prévalence de l'hépatite C en France en 2006 (Hépatoweb, 2010)	17
Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection Virale C (virologie médicale, 2002)	23
Figure 7 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection chronique du VHC (Chevaliez, 2008a)	28
Figure 8 : Protéines cibles des AAD	40
Figure 9 : Evolution de la réponse virologique en fonction des traitements de 1989 à aujourd'hui. (Moradpour, Müllhaupt, 2015)	54
Figure 10 : Algorithme de prise en charge des patients atteints d'hépatite C (AFEF, 2018b)	60
Figure 11 : Chronologie de l'autorisation de mise sur le marché des AAD	66
Figure 12 : Evolution des populations éligibles à un traitement par AAD	68

# Liste des tableaux

Tableau I : Facteurs associés à la positivité des anticorps anti VHC et ARN VHC en 2011 (BEH,2011)	18
Tableau II : Score métavir	25
Tableau III : Manifestations extra hépatiques associées à l'infection par le VHC (Cacoub, 2014)	27
Tableau IV : caractéristique idéales d'un « point of care testing » POCT (Chevaliez,Pawlotsky, 2011)	29
Tableau V : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti VHC (Chevaliez,Pawlotsky, 2011)	30
Tableau VI : Posologie des interferons utilisés dans le traitement de l'hépatite C	36
Tableau VII: posologie de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C (Thériaque, 2018)	38
Tableau VIII: Propriétés des AAD (Chtioui, Buclin et al, 2014)	39
Tableau IX : Indications et posologie des inhibiteurs de la protéase NS3-4A (Thériaque, 2018) (Vidal, 2015)	41
Tableau X : Indications et posologies des inhibiteurs de la protéine NS5A (Thériaque, 2018)	41
Tableau XI : Indications et posologies des inhibiteurs de la polymérase NS5B (Thériaque, 2018)	43
Tableau XII : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la protéase NS3-4A(Vidal, 2015)(Thériaque, 2018)	44
Tableau XIII : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la protéine NS5A (Thériaque, 2018)	44
Tableau XIV : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la polymérase NS5B(Thériaque, 2018)	45
Tableau XV: Interactions médicamenteuses et contres indications des spécialités utilisées dans le traitement de l'hépatite C (vidal, 2015)(Thériaque, 2018)	45
Tableau XVI : Les effets indésirables des spécialités utilisées dans le traitement de l'hépatite C (Vidal, 2015)(Thériaque, 2018)	52
Tableau XVII: Données d'efficacité des nouveaux AAD	55
Tableau XVIII : Données d'efficacité des nouveaux AAD pour le génotype 2	56
Tableau XIX: Données d'efficacité des nouveaux AAD pour le génotype 3	57
Tableau XX : Données d'efficacité des nouveaux AAD pour les patients de génotype 4	58
Tableau XXI: Données d'efficacité des nouveaux AAD pour les patients de génotypes 5 et 6	59
Tableau XXII : Coût HT de la prise en charge du traitement par AAD (VIDAL,2017)	69
Tableau XXIII : Modalités de délivrance des AAD en 2018	71



# Liste des abréviations

AAD : Antiviraux à action directe  
ADN : Acide désoxyribo nucléique  
AES : Accident d'exposition au sang  
AFEF : Association française pour l'étude du foie  
ALD : Affection longue durée  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ARN : Acide ribo nucléique  
CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues  
CHC : Carcinome hépatocellulaire  
CSAPA : Centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie  
ECG : Electrocardiogramme  
ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay  
EIA : Enzyme immuno assay  
HAS : Haute autorité de la santé  
IFN : Interferon  
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé  
IRES : Internal ribosome entry site  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PBH : Ponction de biopsie hépatique  
PCR : Polymérase chain reaction  
PegINF : Interferon pégylé  
POCT : Point of care testing  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
RVS : Réponse virologique soutenue  
TROD : Test rapide d'orientation diagnostique  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VHC : Virus de l'hépatite C  
VIH : Virus de l'immunodéficience acquise  
VRS : Virus respiratoire syncitial

# Introduction

A la fin des années 1970, des chercheurs découvrent l'existence d'une hépatite qui n'était due ni au virus de l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B. Cette pathologie sera nommée durant une décennie « Hépatite non A non B ».

En 1989, le Dr Michael Houghton et son équipe utilise la méthode dite de l'ADN recombinant afin d'identifier le virus de l'hépatite C (VHC). Il faudra cependant attendre 2016 pour l'observer pour la 1ère fois en microscopie électronique. Ce virus appartient à la famille des *Flaviviridae*. Le genre Hepacivirus a été créé spécialement pour lui et ne contient que ses variants.

L'hépatite C est présente partout dans le monde avec une prévalence variable en fonction des pays. En 2015, 185 millions de personnes étaient atteintes dans le monde, soit environ 3% de la population mondiale. En France cette pathologie touche environ 344 500 personnes.

L'évolution de la recherche au cours des vingt dernières années a permis de mieux connaître le virus, sa structure, son génome et sa réplication. Ainsi, les traitements disponibles ont évolué au fil des années afin de gagner en efficacité et en tolérance.

Au début des années 1990, le traitement par interféron  $\alpha$  permettait une réponse virologique prolongée d'environ 20%. A partir des années 2000, ce traitement était associé à la ribavirine et permettait de doubler la réponse virologique prolongée. A cette époque, l'accès au traitement était réservé aux patients ayant un stade de fibrose élevé, ainsi qu'aux patients les plus à risque de transmettre le virus. Depuis 2014, des antiviraux à action direct (AAD) ont été mis sur le marché. Ces nouvelles molécules agissent directement au niveau du cycle de réplication du virus et permettent d'obtenir conjointement une réponse virologique supérieure à 90% et une nette diminution des effets indésirables.

Aujourd'hui, l'objectif est de tendre le plus rapidement possible vers l'élimination de l'infection par le VHC en France. Pour cela, le dépistage universel est indispensable. En parallèle, il convient de simplifier la prise en charge des patients ayant une hépatite C chronique. Depuis 2018, 4 AAD pangénotypiques, Sovaldi® (sofosbuvir), Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir), Vosevi® (sofosbuvir, velpatasvir/voxilaprévir) , Maviret® (glécaprévir/pibrentasvir) et 2 AAD agissant en fonction du génotype Harvoni® (sofosbuvir/ledipasvir) et Zepatier® (elbasvir/grazoprévir) sont disponibles en pharmacie de ville. Le pharmacien d'officine a donc un rôle privilégié à jouer dans la prise en charge de ces patients. En effet, la réussite du traitement antiviral nécessite une observance optimale. Par ailleurs, les potentielles interactions médicamenteuses doivent être maîtrisées.

Tout d'abord, nous présenterons les caractéristiques du VHC ainsi que la maladie en elle-même. L'évolution des traitements disponibles depuis la découverte du virus sera ensuite retracée. Enfin, nous aborderons la pratique officinale en développant l'aspect réglementaire et les conseils aux patients

# Partie 1 : Du virus à l'hépatite C

## I. Le virus de l'hépatite C

### 1. La structure

Le VHC est un virus enveloppé d'environ 55 à 65 nm de diamètre. Il est composé de 3 structures (figure 1):

- Une enveloppe lipidique d'origine cellulaire
- Une capsidie icosaédrique
- Un génome viral, composé d'un ARN monocaténaire de polarité positive

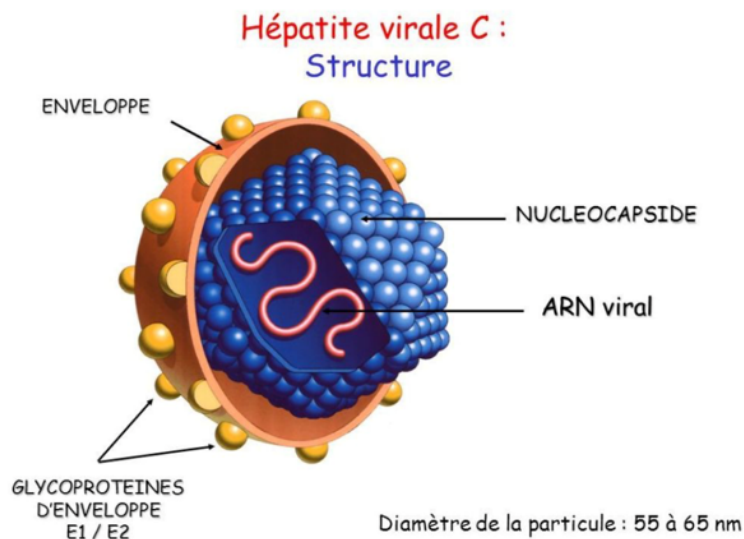


FIGURE 1 : STRUCTURE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C

### 2. Le génome

Le VHC est donc un virus à ARN, son génome est composé de 3 régions (figure 2) :

- une région 5' non codante
- un cadre de lecture ouvert comportant environ 9100 nucléotides codant pour une polyprotéine précurseur. Après maturation cette polyprotéine est scindée en une dizaine de protéines aux

rôles bien définis. Il convient alors de distinguer les protéines structurales (C, E1, E2 et P7) des non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B). Les clivages entre ces différentes protéines sont effectués par des protéases cellulaires ou virales.

- une région 3' non codante

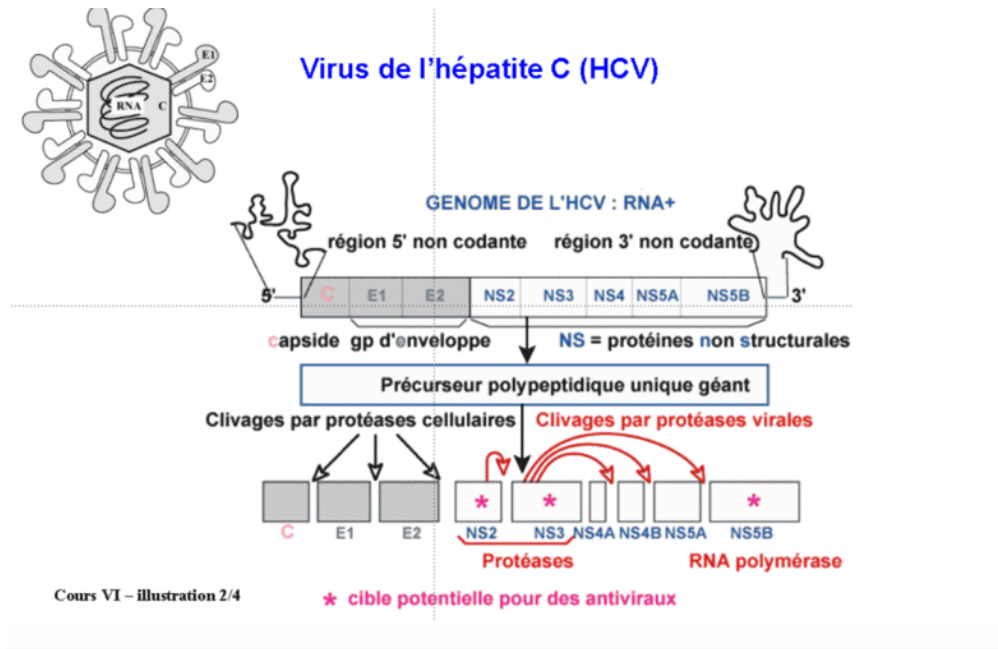


FIGURE 2 :REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA STRUCTURE DU GÉNOME DE L'ARN DU VHC (HURAU, 2007)

## 1) Les protéines structurales

- La protéine C

La protéine de capsid C est très conservée d'une souche virale à une autre. Elle est très antigénique et joue un rôle de signal dans la localisation nucléaire.

Sa fonction principale est de former la nucléocapsid après l'assemblage des virions.

- Les glycoprotéines E1 et E2

Les glycoprotéines E1 et E2 sont des protéines entrant dans la composition de l'enveloppe du VHC. Tout comme la protéine C, elles sont également très conservées d'une souche virale à l'autre.

Elles sont reconnues comme cible par le système immunitaire et leurs rôles sont multiples.

En effet, ces protéines participent à l'attachement du virus à la cellule puis à son entrée dans celle-ci.

Elles sont également impliquées dans le déshabillage des particules enveloppées et l'assemblage des nouveaux virions après internalisation du virus.

- La protéine P7

Le rôle de cette protéine est encore mal connu mais elle jouerait un rôle dans la libération des virions grâce à la formation d'un canal ionique.

## 2) Les protéines non structurales

- NS2

Cette protéine transmembranaire est impliquée dans la phosphorylation de la protéine NS5A.

De plus, la protéine NS2 est couplée avec l'extrémité N-terminale de NS3. Elle forme ainsi une protéase auto-catalytique zinc dépendante qui participe au clivage entre NS2/NS3.

- NS3

C'est une protéine composée de 2 domaines ayant des fonctions différentes.

Un domaine est situé au niveau du premier tiers N-terminale et possède une activité sérine protéase. Cette activité assure le clivage de certaines protéines et nécessite la liaison de NS3 avec son cofacteur NS4A. Un autre domaine, au niveau des deux tiers C-terminaux assure une activité NTPase/ hélicase.

Ce deuxième domaine est essentiel pour la traduction et la réplication du génome virale. L'hélicase influence également la survie et la prolifération de la cellule hôte.

- NS4A

NS4A est une protéine transmembranaire. Son unique rôle est d'être le cofacteur de NS3.

- NS4B

C'est une protéine transmembranaire localisée dans la paroi du réticulum endoplasmique. Il semblerait que la protéine NS4B soit associée à d'autres protéines afin de former un « complexe de réplication ».

Son rôle exact n'est pas connu mais elle inhiberait la synthèse de certaines protéines et aurait des propriétés de transformation cellulaire.

- NS5A

Il s'agit d'une protéine localisée à proximité des membranes du réticulum endoplasmique. Elle est associée aux autres protéines non structurales au sein du complexe de réplication. La protéine NS5A semble être impliquée dans la régulation de l'activité de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. Par ailleurs, cette protéine jouerait un rôle sur la sensibilité des virions à l'interféron alpha.

- NS5B

La protéine NS5B est présente au sein du complexe de réplication. Elle contient dans sa structure des motifs caractéristiques de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN et aurait une activité polymérasique.

### 3. La réplication virale

#### 1) La phase précoce

Le cycle cellulaire est cytoplasmique. Le virus se multiplie principalement dans les hépatocytes suite à son entrée par endocytose.

Le premier contact s'effectue via la glycoprotéine d'enveloppe E2 et des molécules de surfaces cellulaires. Les molécules réceptrices responsables de cette fixation ne sont pas clairement identifiées mais pourraient être :

- Les glycosaminoglycanes (GAGs) qui seraient le site initial d'attachement,
- La tétraspanine CD81 qui se fixe spécifiquement à E2
- Le scavenger receptor B de type I (SR-B1) qui est un ligand naturel des lipoprotéines HDL
- CLDN-1 qui est une protéine de la famille des claudines et qui interviendrait lors de l'entrée du virus dans la cellule.

- Les récepteurs des LDL
- Les récepteurs des asialoglycoprotéines

Le virus se fixerait en premier lieu aux glycosaminoglycanes présents à la surface cellulaire puis serait transféré aux autres protéines de plus haute affinité.

D'autres facteurs pourraient intervenir dans cette étape du cycle cellulaire et expliquer la spécificité de l'infection des hépatocytes.

Suite à la fixation et à l'internalisation du virus dans l'hépatocyte, le génome virale est libéré dans le cytoplasme par décapsidation et va servir d'ARN messager pour la synthèse des protéines virales et de matrices pour la réplication. (Pawlotsky, 2002a)

## 2) Production des protéines virales

La traduction du cadre de lecture ouvert est initiée grâce au site interne d'entrée du ribosome IRES (Internal Ribosome Entry Site) situé en région 5' du génome viral.

Ce site permet la fixation du génome aux sous-unités ribosomales présentes dans le réticulum endoplasmique et permet ensuite l'initiation de la traduction.

Au cours de la traduction, l'extrémité 3' joue un rôle de régulateur. (Guirlet, 2012a)

La première étape de traduction engendre une polyprotéine précurseur unique qui sera ensuite clivée en plusieurs petites protéines fonctionnelles.

Ce clivage est assuré par trois protéases (figure2) :

- Une peptidase cellulaire qui assure le clivage des protéines structurales
- Deux protéases virales : la protéase NS2-NS3 et la sérine protéase NS3 (Pawlotsky, 2004)

## 3) Réplication de l'ARN génomique

La protéine NS5B et les autres protéines non structurales, NS2, NS3, NS4A, NS5B, NS5A s'associent aux protéines cellulaires de l'hôte pour former ce que l'on appelle le « complexe de réplication ».

L'ARN polymérase se sert alors du génome pour synthétiser un brin d'ARN négatif. Celui-ci est utilisé comme matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN positifs qui seront encapsidés et enveloppés afin de devenir les génomes des nouveaux virions (Pawlotsky, 2002b).

## 4) Assemblage des virions

Cette étape est encore mal connue. L'assemblage serait initié par l'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid (Protéine C) dans le réticulum endoplasmique et aboutirait à la formation de nucléocapsides.

Les nucléocapsides ainsi formées s'envelopperaient par bourgeonnement pour former les particules virales qui seraient excrétées par exocytose. (Gordien, 2003)(Platowsky, 2002c)

## 4. La variabilité génétique

Le VHC, comme tous les virus dont le génome est un ARN, est pourvu d'une importante variabilité génétique. En effet, l'ARN polymérase commet des erreurs lors de la réplication et ne possède pas d'activité correctrice, ce qui provoque une accumulation de mutations. On estime en moyenne qu'il existe une mutation par brin d'ARN synthétisé. De plus, l'abondance de production quotidienne de particules virales contribue à la variabilité génétique du VHC.

La majorité des mutations sont létales et conduisent à une absence de production de virions. D'autres mutations sont transmises à la descendance et vont s'accumuler au fil des réplications. Cette accumulation de mutation va conduire à une pression sélective entre les différentes populations virales et seules les plus résistantes persisteront dans un environnement donné. On voit ainsi apparaître l'émergence de différents génotypes viraux suivant l'environnement et les différentes populations infectées. On peut également observer une variabilité du génome chez un même individu au cours de l'évolution de la maladie. (Pawlotsky, 2004)

L'analyse des souches virales dans différentes régions du monde a permis de mettre en évidence 6 génotypes, numérotés de 1 à 6, eux même divisés en un grand nombre de sous types identifiés par une lettre minuscule (a, b, ...). Les 6 types se distinguent entre eux par une variabilité de 31 à 34% de leur séquence nucléotidique alors que les sous-types diffèrent les uns des autres par 20 à 23% de leur séquence.

Lors du diagnostic de la maladie, le typage est très important car il peut conditionner le choix du traitement ainsi que sa durée.



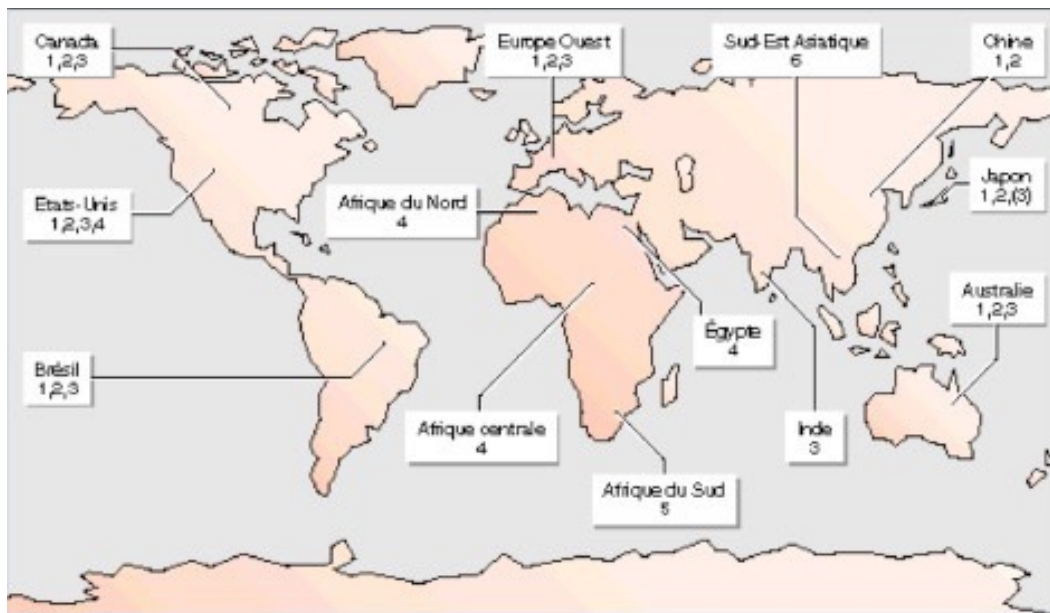


FIGURE 3 : RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES DIFFÉRENTS GÉNOTYPES DU VHC DANS LE MONDE (HEPATOWEB)

## II. L'hépatite C

L'hépatite C est une maladie du foie causé par un virus, le virus dit de l'hépatite C, que nous avons étudié précédemment. Elle se caractérise par une inflammation du parenchyme hépatique et peut se présenter sous forme aiguë ou chronique. (OMS, 2018)

Dans cette partie nous allons aborder l'épidémiologie de l'infection, puis la pathologie en elle-même. Enfin, nous traiterons du diagnostic et du bilan pré-thérapeutique.

### 1. Epidémiologie

#### 1) Prévalence

- Dans le monde

Le virus de l'hépatite C est présent sur tous les continents du monde, entraînant une véritable pandémie. Depuis plusieurs années, il s'agit d'un véritable problème de santé publique. En 2015, le nombre de personnes touchées par l'hépatite C est estimé à 185 millions soit 3% de la population mondiale. On dénombre 700000 décès liés aux complications de la maladie (cirrhose, carcinome hépatocellulaire). (INPES, 2015)

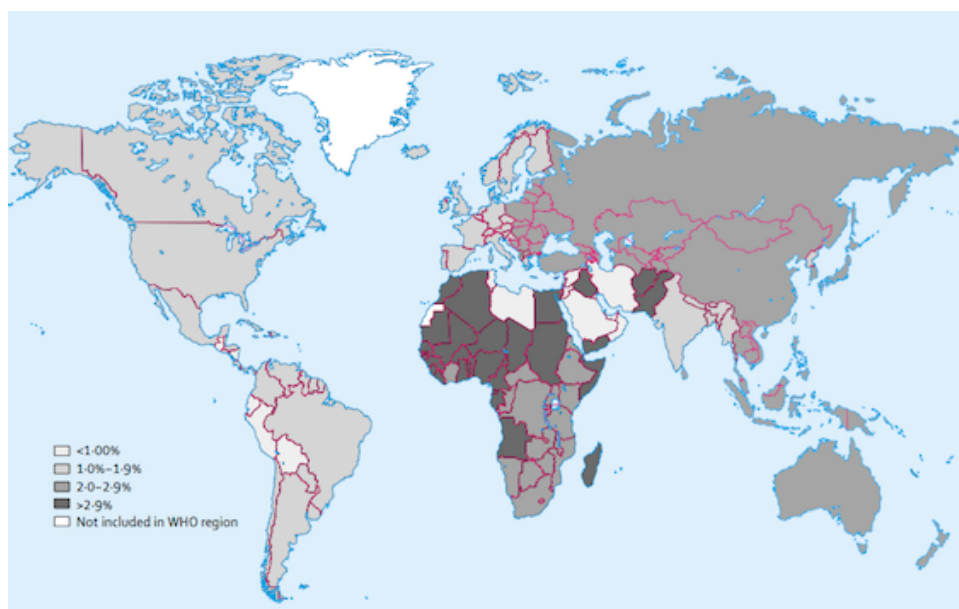


FIGURE 4 : PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE C DANS LE MONDE EN 2004 (HÉPATOWEB, 2010)

D'après la figure 4, plusieurs zones de séroprévalence sont à distinguer :

- Une zone de forte endémicité avec plus de 2% de la population touchée : la Méditerranée orientale, l'Afrique centrale, l'Asie, l'Australie.
- Une zone d'endémicité moyenne autour d'1% : Le pacifique occidental, l'Amérique du Nord et du Sud, l'Europe de l'ouest

- En France

D'après une étude effectuée en France métropolitaine en 2011, chez des personnes âgées de 18 à 80 ans, on estime que :

- 0,75 % de la population possède des anticorps anti-VHC soit 344500 personnes infectées par le VHC.
- La recherche d'ARN du VHC est positive chez 0,42 % de la population, ce qui correspond à près de 192 700 personnes atteintes d'une infection chronique (Pioche, Pelat *et al*, 2016a).

Ces chiffres sont en baisse par rapport à la précédente enquête de 2004 faisant état de 0,84% de la population atteinte. (Meffre, Le Strat *et al*, 2006)

Il existe cependant une forte disparité géographique.

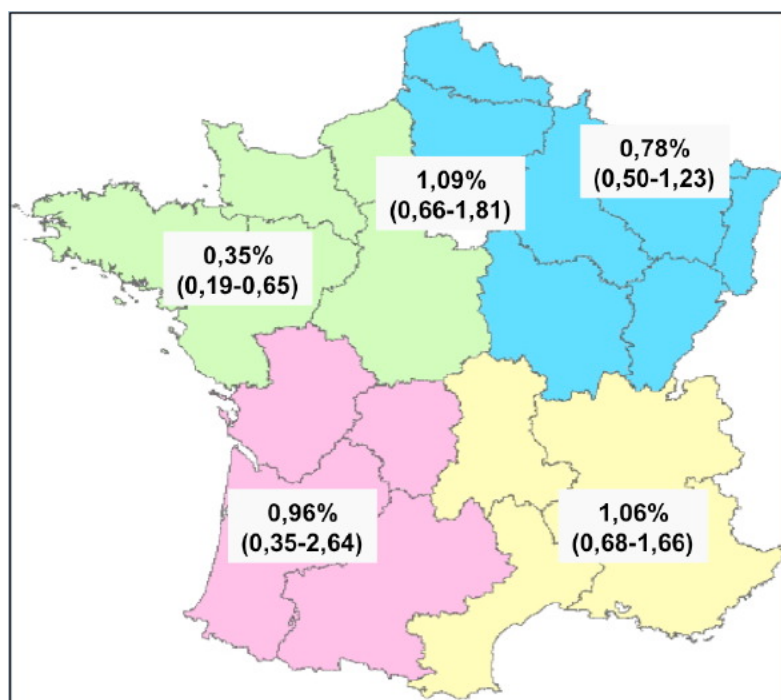


FIGURE 5 : PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE C EN FRANCE EN 2006 (HÉPATOWEB, 2010)

Au Nord-Ouest de la France, la prévalence est la plus faible avec environ 0,35% de la population atteinte. C'est en Ile-de-France et en région Provence-Alpes-Côte d'azur que la prévalence est la plus élevée avec quasiment 1,1% de la population atteinte.

Ceci s'explique par la forte activité migratoire de ces régions et l'usage plus fréquent de drogues par voie intraveineuse.

Par ailleurs, la prévalence varie également en fonction du continent de naissance. Elle est très forte chez les personnes provenant du Moyen Orient, d'Afrique Centrale ou d'Asie (environ 10%) (Meffre, Le Strat *et al*, 2006)

Enfin, il existe une disparité environnementale. La prévalence est 3 fois plus élevée chez les personnes vivant dans la précarité ou chez les usagers de drogues (tableau I)

*Tableau I : Facteurs associés à la positivité des anticorps anti VHC et ARN VHC en 2011 (Pioche, Pelat *et al*, 2016b)*

**Estimation des nombres de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives chez les 18-80 ans, France métropolitaine, 2011**

	Ac anti-VHC		ARN VHC	
	Estimation (médiane)	ICr95%	Estimation (médiane)	ICr95%
<b>Usagers de drogues injecteurs</b>	94 450	[87 732-100 900]	43 860	[37 513-50 532]
<b>Usagers de drogues non injecteurs</b>	6 325	[3 573-10 155]	2 935	[1 632-4 797]
<b>Personnes transfusées avant 1992</b>	93 219	[44 652-167 123]	59 859	[29 485-105 356]
<b>Personnes immigrées</b>	90 035	[75 151-108 902]	51 166	[36 169-69 834]
<b>Personnes sans les principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC</b>	58 718	[39 587-83 579]	33 210	[20 443-51 455]
<b>Ensemble de la population</b>	<b>344 503*</b>	<b>[287 373-423 549]</b>	<b>192 737*</b>	<b>[150 935-246 055]</b>

## 2) Modes de transmissions

- La transfusion de produits sanguins

Avant 1992, ce mode de contamination a été le plus important et a joué un grand rôle dans la dissémination de l'infection. On estime à 400 000 le nombre de sujets infectés en France par ce biais. Le risque transfusionnel était lié à plusieurs facteurs : la prévalence du virus chez le donneur, la date de transfusion, le nombre et le type de produits transfusé. (Pawlotsky, 2004)

Depuis 1990, le dépistage des anticorps anti VHC est devenu obligatoire lors des dons de sang. A partir de 2001, l'ARN du VHC est recherché systématiquement pour tout don de sang. Le risque d'hépatite post transfusionnel est devenu très rare au fil des années. Il était estimé à 1 hépatite sur 33 millions de dons en 2014. (InVS, 2017)

## • L'usage de drogues

De nos jours, l'usage de drogues par voie intraveineuse est le principal mode de contamination du VHC.

Ce mode de contamination est suspecté chez 46% des hommes et 19% des femmes (Delarocque-Astagneau *et al*, 2006).

En 1994, un kit stérile, destiné à limiter les risques de transmission de maladies infectieuses chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, est mis sur le marché. Il s'agit de la Stéribox®. Elle est vendue au prix d'un euro en pharmacie, et est constituée de :

- 2 seringues à insuline d'1mL
- 2 stéricup contenant une cupule, un filtre coton et un tampon sec post injection
- 2 ampoules plastiques d'eau pour préparation injectable de 5 mL
- 2 tampons d'alcool à 70°
- 1 préservatif
- 1 mode d'emploi

La mise à disposition de cette Stéribox® n'a pas permis la diminution espérée des contaminations. La prévention effectuée auprès des jeunes porte quant à elle ses fruits puisqu'une étude réalisée en 2011 a montré une prévalence moindre chez les moins de 30 ans (27% contre 66% chez les usagers plus âgés).(Jauffrey-Roustide, Pillonel *et al*, 2013)

Enfin, l'usage de drogue par voie nasale est également incriminé comme vecteur de transmission. Le partage de paille utilisée pour « sniffer » peut s'avérer être un facteur de transmission lorsque la muqueuse nasale est lésée.

## • Transmission nosocomiale ou iatrogène

Ce mode de transmission a surtout été fréquent dans les années 1950 à 1970, lorsque le matériel stérile à usage unique n'existait pas et que la stérilisation n'était pas efficace sur le VHC. De nos jours, les nouvelles règles d'asepsie ont permis une nette diminution de ce facteur de transmission.

Les chirurgies invasives peuvent être une cause de transmission du VHC, par l'intermédiaire d'objets souillés. Le risque est notamment présent lors de biopsie, de coloscopie, ou de mise en place de cathéter. Lors d'une anesthésie générale, l'augmentation du risque d'infection est proportionnelle au temps de l'anesthésie. Ce risque est d'autant plus élevé si le flacon d'anesthésique est utilisé pour plusieurs patients.

Par ailleurs, de rares cas de transmissions médecins-patients ont été rapportés. Ces dernières ont eu lieu lors d'interventions chirurgicales sanglantes telles que les interventions cardio-thoraciques, orthopédiques ou gynécologiques. (Roudot-Thoraval, 2002)

Enfin, la transmission iatrogène liée à des actes invasifs tels que les tatouages ou les piercings reste possible et résulterait de l'utilisation de matériels non stériles.

- **Exposition professionnelle**

Les accidents d'expositions au sang (AES) sont la principale cause de contamination professionnelle. Il s'agit de l'exposition du personnel soignant à du matériel souillé (provenant d'une personne porteuse du VHC). Le risque de contamination est alors estimé à environ 3% mais peut atteindre 10% lorsque la source de l'infection présente une virémie élevée.

Grâce aux nouvelles recommandations mises en place dans les hôpitaux visant à prévenir les AES, le risque de contamination professionnelle ne cesse de diminuer au fil des années. Ces mesures de précautions sont présentées en Annexe 1. Elles comprennent notamment le port de sous gants pour les opérations à risque et l'interdiction de recapuchonner les aiguilles. (Hepatoweb, 2017a)

- **Transmission familiale**

Le risque de transmission materno-fœtale est d'environ 5%. Ce taux peut atteindre jusqu'à 20 % si la mère est co-infectée par le VIH (Hepatoweb, 2017b). Il convient de noter que le risque de transmission est d'autant plus important que la charge virale de la mère est élevée.

La contamination s'effectue lors de la naissance au moment de l'accouchement (par voie basse ou par césarienne). Plus l'accouchement est long, plus le risque de transmission est élevé.

Cependant, le VHC ne se transmet pas par le lait maternel.

- **Transmission par voie sexuelle**

La transmission sexuelle varie de 0 à 5%, ce qui est un taux très faible. En effet, le VHC est présent en très faible quantité dans les sécrétions vaginales et dans le sperme. La contamination s'effectuerait lors de rapports sexuels traumatiques engendrant un saignement ou lors des menstruations. (Hepatoweb, 2017c)

- Transmission non identifiée

Dans environ 20% des cas, l'origine de la contamination n'est pas connue. Cela s'explique par la dissimulation d'un facteur de risque par le patient comme l'usage de drogue, un piercing ou un tatouage ou encore par l'oubli d'un épisode transfusionnel ou de soins médicaux invasifs.

### 3) Prévention

Actuellement, il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. De ce fait, la prévention est extrêmement importante pour éviter de contracter ou de transmettre la maladie.

Depuis 1999, trois plans de prévention des hépatites virales chroniques se sont succédés en France. Le dernier plan de lutte contre les hépatites virales date de 2009-2012 et mettait en exergue l'importance d'améliorer la prévention et le dépistage des populations les plus exposées aux hépatites B et C. Un des objectifs de ce plan était également de renforcer l'accès aux soins (Direction Générale de la Santé, 2009).

Comme vu précédemment, l'usage de drogues par voie intraveineuse avec partage du matériel d'injection est le mode de transmission du VHC le plus fréquent. Les mesures de prévention sont donc essentielles dans cette population particulièrement à risque.

Depuis plusieurs années, une journée nationale de lutte contre les hépatites virales a été mise en place. Durant cette journée les différentes associations, le ministère de la santé et les médecins communiquent sur les différentes innovations et incitent les populations à risque au dépistage.

### 4) Dépistage

En France, plus de 300000 personnes ont actuellement une hépatite C chronique et presque la moitié l'ignore. La maladie étant initialement asymptomatique dans la plupart des cas, la prise en charge précoce des malades est extrêmement difficile. Cependant, elle est primordiale car elle permet d'éviter le passage à la chronicité et l'apparition d'une fibrose ou d'un carcinome hépatocellulaire pouvant être fatale.

Le dépistage des populations à risque est donc particulièrement important.

Il se traduit par une recherche d'anticorps anti VHC dans le sang. La présence de ses anticorps révèle un contact avec le virus mais pas forcément une contamination. En cas de positivité, une recherche d'ARN viral est alors effectuée.

Il existe différentes structures pouvant participer au dépistage des patients.

Tout d'abord, les Centres Gratuits d'Information, de Diagnostic et de Dépistage des infections par le virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD) proposent un dépistage gratuit. Il existe au minimum 1 CeGIDD par département ce qui facilite l'accès au dépistage.

Par ailleurs, les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) ont pour mission de favoriser l'accès aux soins. Dans cette optique, ils participent au dépistage et à la prévention des infections transmissibles.

Enfin, les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) sont des structures pluridisciplinaires qui assurent des actions de prévention et la prise en charge médico-sociale de personnes atteintes d'addiction. Depuis juin 2018, le label « Mon CSAPA sans hépatite C » a été créé. Il repose sur une charte que le CSAPA s'engage à mettre en œuvre et qui traduit l'engagement de ces centres dans la lutte contre le VHC. (Annexe 2)

En France, le dépistage était ciblé chez les personnes considérées comme étant à risques, en particulier :

- les personnes ayant reçu une greffe de tissus, de cellules ou d'organes avant 1992
- les personnes ayant eu une transfusion sanguine avant 1992
- les personnes hémodialysées
- les usagers de drogue par voie intraveineuse ou per nasale
- les enfants nés de mère porteuse du VHC
- les partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite C
- les membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite C
- les personnes incarcérées ou ayant été incarcérées
- les personnes ayant eu un tatouage, piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel
- les personnes originaire ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud)
- les personnes présentant une fatigue prolongée et inexplicée. (Ameli, 2018)

Aujourd'hui, l'AFEF recommande le dépistage universel afin de diagnostiquer le plus rapidement possible la totalité des patients infectés par le VHC. Cependant, le coût potentiel de ce dépistage universel peut être considéré comme un frein. Une étude de mars 2018 a toutefois montré que le dépistage universel se révèle coût-efficace si les patients dépistés sont pris en charge et traités rapidement après le diagnostic (Deuffic-Buridan, 2018).



## 2. La Pathologie

L'infection par le virus de l'hépatite C représente une des causes les plus fréquentes d'hépatite chronique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Elle constitue également la 1ère indication à la transplantation hépatique dans le monde (Moradpour, Müllhaupt, 2015).

La figure 6 retrace les évolutions potentielles de la maladie suite à l'infection par le VHC.

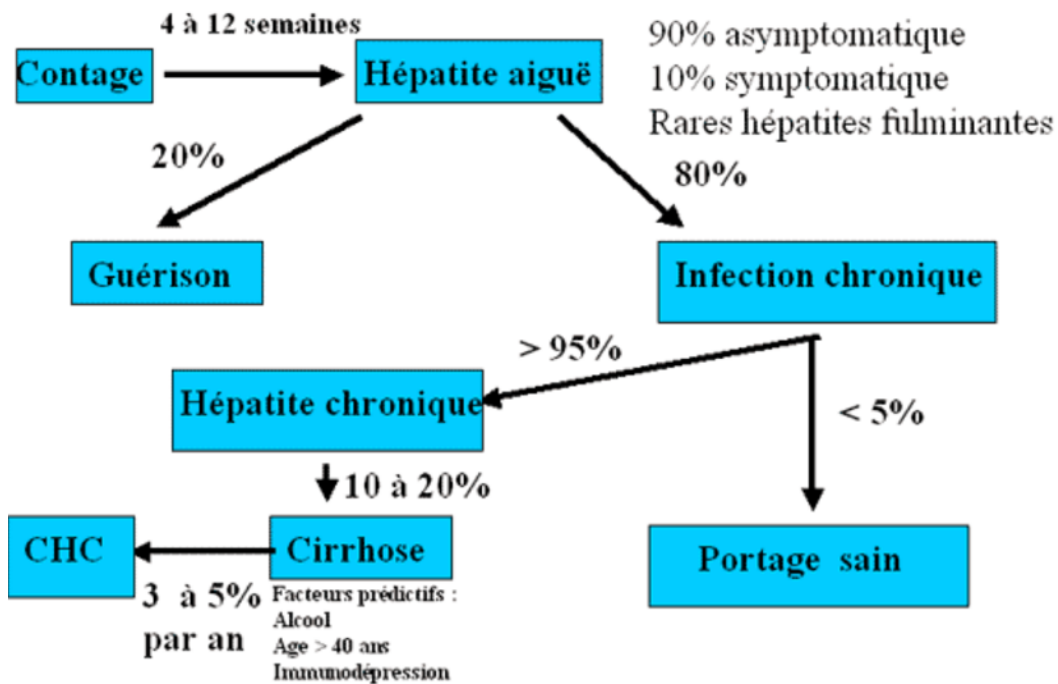


FIGURE 6 : HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION VIRALE C (VIROLOGIE MÉDICALE, 2002)

### 1) L'hépatite Aiguë

Elle apparaît après une période d'incubation de 4 à 12 semaines. Dans la plupart des cas, l'infection est asymptomatique. Seul 10% des patients atteints présentent des symptômes tels qu'un ictère, de la fatigue, des nausées ou encore des douleurs au niveau de l'hypocondre droit. Ces symptômes n'étant pas spécifiques de l'hépatite C, il est souvent difficile d'établir un diagnostic clinique avant le passage à la chronicité. Seule la détection de l'ARN viral dans le

sérum, 7 à 21 jours après la contamination permet le diagnostic de l'infection en phase aiguë. (Guirlet, 2012b)

Dans 20% des cas, l'infection aiguë évolue spontanément vers la guérison et l'ARN viral devient indétectable dans le sang du patient. Parallèlement, les anticorps anti-VHC seront détectables jusqu'à 10 ans après l'infection.

Enfin, pour 80% des patients, la pathologie devient chronique.

## 2) L'hépatite chronique

La chronicité se définit par la persistance de l'ARN viral dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de l'infection. Plusieurs facteurs augmentent le risque de passage à la chronicité comme le sexe masculin, l'âge, ou les déficits immunitaires.

L'hépatite chronique peut rester asymptomatique de nombreuses années et l'augmentation des transaminases peut passer inaperçue.

Au total, il existe 3 formes d'hépatites chroniques : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée à sévère. (Belaygue, 2017b)

- Hépatite chronique avec transaminases normales

Dans environ 25% des cas, les patients atteints d'une hépatite C chronique ont un taux de transaminase normale.

La charge virale, quant à elle, est identique dans toutes les formes d'hépatite chronique. Le taux d'ARN viral dans le sang est quantifié par trois dosages successifs durant une période de 6 mois.

Ces malades sont souvent asymptomatiques et présentent pour 80% d'entre eux des lésions histologiques modérées.

Cette forme d'hépatite touche majoritairement les femmes jeunes.

- Hépatite chronique minime

Dans ce groupe, le génome viral est détectable dans le sérum et les transaminases sont très modérément augmentées.

Lors de la biopsie, on observe chez ces patients une activité inflammatoire et une fibrose minimales. C'est la forme la plus fréquente chez les jeunes (18-30 ans), en particulier les jeunes femmes. Les symptômes ne sont pas spécifiques mais on peut retrouver une asthénie assez importante, des nausées, un prurit ou un amaigrissement. Cependant beaucoup de patients restent asymptomatiques.

Cette forme d'hépatite présente une évolution très lente. De ce fait, le risque de développer une cirrhose est faible.

Une surveillance est néanmoins nécessaire afin de détecter une possible accélération dans l'évolution de la maladie.

- Hépatite chronique modérée à sévère

Les patients de ce groupe sont difficiles à différencier des patients du groupe précédent. Malgré une atteinte hépatique plus sévère, la maladie peut passer inaperçue. En effet, les patients sont asymptomatiques ou présentent des symptômes aspécifiques.

Le score Métavir est le meilleur moyen de différencier les patients atteints d'une hépatite minime des patients atteints d'une hépatite modérée à sévère mais nécessite la réalisation d'une biopsie hépatique. Il s'agit d'un score qui permet d'évaluer la gravité d'une hépatite en quantifiant l'atteinte tissulaire du foie.

Pour cela, ce score associe deux critères : l'activité (nécrose et inflammation) et le stade de fibrose. L'activité (lettre A) est échelonnée de 0 à 3, et traduit la rapidité d'évolution de l'hépatite. Le stade de la fibrose (lettre F) est gradué de 0 à 4, et caractérise les lésions fibreuses déjà existantes. Le score métavir est présenté dans le tableau II. (Trabut, 2009)

*Tableau II : Score métavir*

Activité (grade)	Fibrose (stade)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : activité minime	F1 : fibrose portale sans septa
A2 : activité modérée	F2 : fibrose portale et quelques septa
A3 : activité sévère	F3 : fibrose septale sans cirrhose
	F4 : cirrhose

L'hépatite chronique modérée à sévère affecte plus particulièrement les hommes d'âges mures ou les patients consommant de l'alcool, de la drogue ou ayant un déficit immunitaire.

Le risque d'évolution vers la cirrhose étant conséquent, l'instauration d'un traitement est indispensable.

### 3) La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC)

La cirrhose se caractérise par une inflammation chronique du foie entraînant la destruction des cellules hépatiques et la prolifération de tissu fibreux. Elle se définit par un score Métavir de A3/F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique.

La fibrose progresse plus rapidement chez les hommes de plus de 40 ans présentant un surpoids, une insulino-résistance, un déficit immunitaire ou une consommation d'alcool excessive.

La cirrhose hépatique induite par le VHC peut rester silencieuse pendant plusieurs années. On parle alors de cirrhose compensée. Celle-ci est le plus souvent découverte lors d'une échographie, ou d'une biopsie hépatique. La cirrhose peut aussi être découverte lors d'une décompensation (hémorragie, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique)

On estime à environ 20% les malades atteints d'une hépatite chronique modérée à sévère qui auront atteint le stade de cirrhose 20 ans après le début de leur maladie.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est extrêmement rare en l'absence de cirrhose. Cependant, son incidence est de l'ordre de 1 à 4% par an dans la population des patients ayant une cirrhose liée au VHC.

Le CHC peut rester longtemps asymptomatique, ce qui justifie un dépistage et un dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.

Certaines maladies comme une porphyrie cutanée tardive, une surcharge en fer, une obésité, une stéatose et un diabète pourraient augmenter le risque de CHC chez les patients présentant une cirrhose. (Pawlotsky, 2004)

### 4) Les manifestations extra hépatiques

Le VHC n'est pas un virus exclusivement hépatique. En effet, il possède également une affinité pour d'autres cellules de l'organisme comme les lymphocytes B et T. Cela entraîne l'apparition de maladies extra-hépatiques.

L'ensemble des manifestations extra-hépatiques liées au VHC est recensé dans le tableau III

Tableau III : Manifestations extra hépatiques associées à l'infection par le VHC (Cacoub, 2014)

Atteintes extra-hépatiques liées au VHC	Fréquences
Cryoglobulinémies mixtes	36-55 %
Neuropathies périphériques	9-45 %
Neuropathies glomérulaires membrano-prolifératives	4-6 %
Fatigue	35-67 %
Arthralgies-myalgies	23-35 %
Syndromes secs	9-67 %
Productions d'auto-anticorps :	
- Antinucléaires	17-41 %
- Anti-cardiolipine	3-44 %
- Anti-muscle lisse	9-40 %
- Anti-thyroglobuline	8-13 %
- Anti-LKM1	3-6 %
Vascularites systémiques de type périartérite noueuse	1-2 %
Lymphoproliférations malignes	0-39 %
Prurit	15-20 %
Thrombopénies auto-immunes	10 %
Porphyries cutanées tardives	1-5 %
Diabète sucré	14-33 %

On retrouve notamment les cryoglobulinémies mixte (CM). Ce sont des complexes immuns, composés d'immunoglobulines, de protéines virales et de lipoprotéines. Ils précipitent à froid et se resolubilisent avec la chaleur.

Elles se définissent par leur typage immunochimique :

- Le type I correspond aux immunoglobulines monoclonales
- Le type II correspond aux immunoglobulines monoclonales associées à des immunoglobulines polyclonales
- Le type III correspond aux immunoglobulines polyclonales.

Seules les CM de type II et III sont associées à l'infection par le VHC. (Cacoub, 2014)

Ces cryoglobulinémies entraînent des vascularites des petits vaisseaux pouvant entraîner un purpura, une glomérulonéphrite membranoproliférative ou des troubles de la sensibilité des membres inférieurs. Une asthénie et des arthralgies peuvent également être ressenties.

### 3. Le diagnostic

Trois marqueurs virologiques du sérum ou du plasma sont étudiés afin d'établir un diagnostic. Ce sont les anticorps anti-VHC, l'ARN viral et le typage génotypique.

Les anticorps anti-VHC apparaissent environ 1 mois après la phase aiguë et persistent toute la vie. L'ARN viral apparaît très rapidement après l'infection (environ 1 semaine après) et témoigne de l'activité du virus. Enfin, le typage génotypique est pris en compte dans la stratégie thérapeutique.

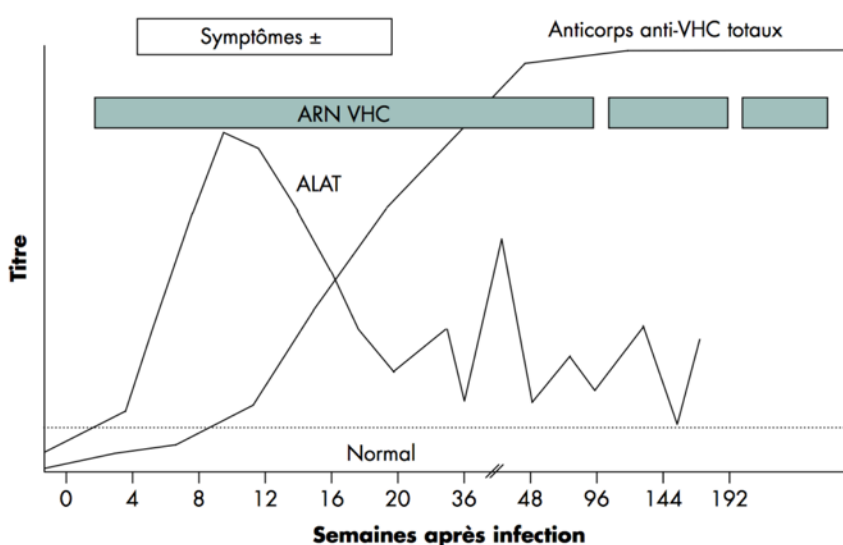


FIGURE 7 : CINÉTIQUE DES MARQUEURS VIROLOGIQUES AU COURS DE L'INFECTION CHRONIQUE DU VHC (CHEVALIEZ, 2008A)

#### 1) Détection des anticorps anti-VHC

- Le test ELISA

C'est un test immunoenzymatique (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) dit de troisième génération. La sensibilité de ces tests est de l'ordre de 99% sur quasiment toutes les populations. Des faux positifs peuvent néanmoins être observés chez les personnes fortement immunodéprimées ou lorsque le test est effectué lors de la phase aiguë de l'infection. (Chevaliez, 2008b)

C'est pour cela que la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'effectuer un deuxième test trois mois après le précédent en cas de suspicion d'une infection récente.

Le principe du test ELISA est le suivant :

- Fixation d'un antigène (Ag) connu au fond d'un puit d'une plaque de microtitration
- Réalisation d'un lavage au détergent afin d'éliminer l'excès d'Ag non fixés

- Ajout de la solution d'anticorps (Ac) à tester (Ac primaires) dans les puits contenant l'Ag
- Réalisation d'un deuxième lavage afin d'éliminer l'excès d'Ac non fixés à l'Ag
- Ajout dans les puits d'une solution d'Ac secondaires qui vont se fixer aux Ac à doser. Ces Ac sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat va émettre un signal colorimétrique permettant le dosage des Ac primaires.

Ce test permet la détection d'IgG dirigées contre des protéines recombinantes correspondantes aux protéines structurales et non structurales du VHC.

Si le test est positif, il convient de contrôler la sérologie par un autre test immunoenzymatique, le test EIA (Enzyme Immuno Assay), avec un réactif différent sur un deuxième prélèvement

Si ce test est également positif, la recherche de l'ARN viral est alors réalisée sur ce deuxième prélèvement.

### • Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

Contrairement au test précédent, ce test ne nécessite pas de prélèvement sanguin. En effet, il peut s'effectuer sur de nombreuses matrices biologiques telles que la salive, le sang capillaire, ou encore le liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et la lèvre (liquide cravculaire).

C'est une méthode facile d'utilisation et qui permet d'obtenir un diagnostic rapide, directement auprès du patient dans les cabinets médicaux ou dans les structures associatives ou de préventions.

Ce test permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes, on parle d'immunochromatographie sur bandelettes.

En 2003, le programme de recherche et de formation en maladies tropicales de l'OMS a défini les caractéristiques idéales d'un POCT « Point Of Care Testing », répertoriées dans le tableau IV.

*Tableau IV : caractéristique idéales d'un « point of care testing » POCT  
(Chevaliez, Pawlotsky, 2011a)*

**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*)

Ces tests représentent des avantages certains en termes sanitaire et facilitent l'accès aux soins. Leur utilisation ne nécessite pas de plateau technique et permet d'aller au-devant des usagers, en particulier ceux qui sont les plus éloignés des centres de soins.

Le tableau V compare les avantages et les inconvénients des deux méthodes de dépistage des anticorps anti VHC.

*Tableau V : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti VHC (Chevaliez, Pawlotsky, 2011b)*

<b>Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)</b>	<b>Tests Elisa 3<sup>e</sup> génération</b>
<b>Avantages</b>	
Facilité d'utilisation	Excellente spécificité
Stockage à température ambiante	Grande sensibilité
Réalisable partout	Automatisation (haut débit)
Spécificité et sensibilité satisfaisantes	Réalisation à 37°C
	Bonne traçabilité (enregistrement informatique des résultats)
<b>Inconvénients</b>	
Absence de traçabilité	Nécessité de chaînes du froid
Lecture subjective (dépendante de l'opérateur)	Matériel (centrifugeuses)
Élimination des déchets infectieux	
Prix élevé (>10 euros)	

## 2) Détection et quantification de l'ARN viral

De nos jours, les méthodes classiques de détection et de quantification de l'ARN, telles que la PCR (Polymerase Chain Reaction) ou les méthodes d'amplification du signal (capture d'hybride ou ADN branché), sont remplacées par les techniques dites de PCR en « temps réel ».

Elles bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire étendu qui est adapté à la mesure des charges virales observées en clinique et sont plus sensibles que les techniques classiques avec un seuil de détection de 10 à 15 UI/ml.

Elles ont également l'avantage de ne pas provoquer de faux positifs dus à des contaminations croisées et elles peuvent être automatisées, ce qui réduit considérablement le temps d'analyse ainsi que les coûts. (Chevaliez, 2008c)

Actuellement, les trousse de PCR les plus utilisés dans les laboratoires français sont :

- Cobas Ampliprep Cobas Taqman (CAP/CTM), Roche diagnostique
- Abbot real time HCV assay, Abbot diagnostic

Ces deux méthodes sont semi-automatisables mais sous-estiment la charge virale de certains géotypes de l'ordre de 15 à 30 %.

Depuis quelques années, d'autres trousse ont été développées et commercialisées :



- Cobas 6800/8800 system, Roche diagnostic
- Versant HCV RNA Assay, Siemens
- Artus HCV QS RGQ Assay , Quiagen

Ces méthodes sont entièrement automatisées, de l'extraction jusqu'à la détection, et permettraient une détection et une quantification plus précise quel que soit le génotype. (Mahjoub, 2017)

### 3) Interprétation des résultats

Comme nous l'avons dit précédemment, lorsqu'une hépatite C est suspectée, les anticorps anti-VHC ainsi que la présence d'ARN viral sont recherchés.

Si aucun de ces marqueurs n'est présent, le patient est considéré comme sain. En cas de forte suspicion, un nouveau dosage est effectué quelques semaines plus tard.

Si les anticorps anti-VHC sont présents mais que l'ARN est absent, il s'agit d'une infection ancienne, avec suspicion de guérison.

Si les anticorps anti-VHC sont absents mais que l'on détecte la présence d'ARN, on suspecte une infection récente, donc aiguë. La détection d'une séroconversion, c'est-à-dire la présence d'anticorps quelques semaines plus tard, confirmera le diagnostic.

Enfin, la présence des deux marqueurs permet de confirmer l'infection. Cependant, il n'est pas possible de différencier une atteinte aiguë d'une atteinte chronique.

### 4) Typage génotypique

- Le typage sérologique

Il consiste à rechercher la présence d'anticorps spécifiques des différents génotypes (1 à 6) dans le serum ou le plasma. Il est réalisé à l'aide d'une technique immunoenzymatique fondée sur un ELISA compétitif permettant la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes viraux spécifiques à chaque type, situés dans la région NS4 du génome.

Cette méthode ne permet pas le sous typage, car les épitopes de la région NS4 sont conservés entre les différents sous-types.

- Le typage moléculaire

Il consiste à séquencer un gène suffisamment bien conservé du génome viral pour permettre l'amplification nucléotidique de sa séquence. Il s'effectue en général sur la séquence du gène NS5B ou E1.

Après séquençage, il existe 2 méthodes permettant de déterminer le génotype:

- La comparaison de la séquence à celle d'une base de données internationale
- ou l'hybridation inverse de produit de PCR à des sondes oligonucléotidiques spécifiques de type ou sous type fixées sur des bandelettes de nitrocellulose.

Cette deuxième technique est plus sensible et plus rapide que la première, bien qu'elle soit encore responsable d'erreur de sous génotypage de l'ordre de 20%. (Gaudy, Goudeau, 2005)

## 4. Le bilan pré-thérapeutique

Suite au diagnostic d'une hépatite C chronique, un bilan clinique et biologique est réalisé afin de déterminer le stade de la pathologie.

Le médecin évalue alors les comorbidités tels que la consommation d'alcool, de drogues, le surpoids, la présence de diabète, une co-infection par le VHB ou le VIH, ou encore une insuffisance rénale. Un bilan sanguin est ensuite réalisé et comprend un hémogramme, une numération plaquettaire, un bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT) et rénal (filtration du débit glomérulaire).

Une quantification de l'ARN viral est également effectuée, afin d'évaluer l'intensité de la réplication.

Enfin le degré de fibrose hépatique est évalué. Pour cela, la méthode de référence était la Ponction de Biopsie Hépatique (PBH). Aujourd'hui, il existe également de nouveaux tests non invasifs :

- Le test d'élasticité hépatique Fibroscan®

Ce test permet de déterminer la dureté du foie et ainsi évalue le degré de fibrose hépatique. Cette technique réside dans la génération d'une onde ultrasonore à la surface de la peau au niveau de l'hypochondre droit puis dans la mesure de la vitesse de propagation de cette onde à travers le foie. Plus la fibrose est avancée et plus l'onde se propage rapidement. (Hépatoweb, 2018)

Cet examen est indolore, rapide (moins de 5 minutes) et facile à réaliser.

- Fibrotest® et Fibromètre®

Ce sont des tests sanguins qui permettent d'évaluer le degré de fibrose hépatique. Pour cela, ces tests s'appuient sur différents marqueurs biologiques :

- L' $\alpha$ -2-macroglobuline, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1, la bilirubine totale et les GGT pour le Fibrotest®
- L' $\alpha$ -2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, la numération plaquettaire, le taux de prothrombine, les transaminases (ASAT, ALAT), l'urée et la bilirubine pour le Fibromètre®

(Hépatoweb, 2018)

Ces tests sanguins ont l'avantage d'être facilement mis en œuvre et répétables. Cependant, les résultats ne sont pas interprétables en cas de pathologie perturbant les paramètres dosés.

# Partie 2 : Traitement de l'hépatite C et stratégies thérapeutiques

## I. Objectif du traitement de l'hépatite C

Comme vu précédemment, le VHC est un virus à ARN. De ce fait, il ne peut s'incorporer à l'ADN de l'hôte. Un des premiers objectifs du traitement est d'obtenir l'éradication du virus, ce qui se traduit par une diminution rapide et pérenne de la charge virale.

Le traitement doit également permettre une diminution de la fibrose, voir dans certains cas de la cirrhose. Ce phénomène s'observe chez environ 90% des patients qui répondent favorablement au traitement. Le traitement vise également à réduire les complications liées au virus comme les décompensations ou les carcinomes hépatocellulaires, ce qui augmente considérablement le taux de survie des patients traités.

Il existe des variations interindividuelles concernant la réponse au traitement. On retrouve :

- La RVS, qui se traduit par une charge virale négative 12 à 24 semaines après la prise de traitement.
- La « Non Réponse », qui se traduit par une charge virale quantifiable pendant toute la durée du traitement.
- La « Rechute », qui se traduit par une disparition de la charge virale pendant et juste après le traitement puis une réapparition de celle-ci quelques mois ou années plus tard.
- L' « Echappement », qui se traduit par une indétectabilité de l'ARN viral dans un premier temps, puis une réapparition de celui-ci au cours du traitement. (Samuel, 2016)

## II. Focus sur les médicaments indiqués dans le traitement de l'hépatite C.

### 1. L'interféron alpha

Les interférons (IFN) sont des glycoprotéines de la famille des cytokines, munies d'une puissante activité protectrice contre les infections virales. Ce sont de petites molécules protéiques de 165 à 180 acides aminés d'un poids moléculaire d'environ 19Kdalton.

Il existe 3 grandes classes : les IFN de types I, II et III :

- Les IFN de type I constituent une vaste famille regroupant les IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\omega$ , IFN  $\epsilon$ /T, IFN $\kappa$ . Ils interviennent dans la défense de l'organisme contre les infections virales. Seuls les IFN $\alpha$  sont utilisés dans le traitement de l'hépatite C.

Les IFN $\alpha$  sont sécrétés principalement par les macrophages. Ils sont dotés d'une activité antivirale et antitumorale qui s'explique par :

- une action antiproliférative : activation de la synthèse d'enzymes inhibant la réplication de l'ADN viral ou cellulaire
  - une activation de l'immunité spécifique à médiation cellulaire : activation des macrophages et des cellules NK en augmentant l'expression des antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité, stimulation des lymphocytes TH1 et des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. (Biomnis, 2012)
- L'IFN $\gamma$  est le seul représentant du type II. Il est plus spécifiquement produit par les cellules du système immunitaire comme les macrophages ou les cellules NK. Bien que sa découverte soit également liée à l'activité antivirale qu'il exerce, sa fonction majeure est d'activer et de moduler la réponse immunitaire naturelle et acquise.
  - Les IFN de type III (ou IFN $\lambda$ ) correspondent aux interleukines (IL) IL28 et IL29. Ces cytokines présentent moins de 20 % d'identité de séquence avec les IFN de type I et utilisent un récepteur différent. Néanmoins, les IFN de types I et III semblent activer des voies de transduction du signal comparables et exercer des activités antivirale et antiproliférative similaires. (Delhaye, Paul et al, 2006)

Le pegIFN est constitué d'un IFN standard conjugué avec un polyéthylène glycol (PEG). Ce processus de pégylation réduit la clairance des protéines et diminue la clairance rénale. Ainsi, la demi-vie de l'IFN est augmentée, ce qui permet d'obtenir une concentration plasmatique d'IFN plus stable et prolongée. Le nombre d'injections est alors réduit : une injection par semaine suffit avec le pegIFN contre trois avec l'IFN simple. Au final, l'utilisation de pegIFN participe à l'amélioration de la qualité de vie des malades.

Au total, il existe 3 interférons  $\alpha$ , possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'hépatite C chronique, disponibles sur le marché français. Il s'agit de :

- Intron $\alpha$ ® : Interferon  $\alpha$  2b recombinant
- Roferon® : Interferon  $\alpha$  2a recombinant
- Pegasys® : PEGInterferon  $\alpha$  2a

Seul Pegasys est encore utilisé dans le traitement de l'hépatite C puisqu'il s'agit du seul IFN  $\alpha$  pegylé commercialisé. (Thériaque, 2016)

Les posologies usuelles d'IFN dans le traitement de l'hépatite C sont synthétisées dans le tableau VI.

Tableau VI : Posologie des interférons utilisés dans le traitement de l'hépatite C

	Posologie	Durée du traitement
<b>IFN <math>\alpha</math> 2a (Roferon®)</b>	<u>Monothérapie</u> 3MUI à 6MUI 3 fois par semaine	Dose initiale : 3 à 6 mois Dose d'entretien : 6 mois supplémentaire
	<u>Avec Ribavirine/ patient naïf</u> 3MUI à 4,5MUI 3 fois par semaine	6 à 12 mois
	<u>Avec Ribavirine/ patient rechuteur</u> 4,5MUI 3 fois par semaine	6 mois
<b>IFN <math>\alpha</math> 2b (Introna®)</b>	<u>Monothérapie</u> 3MUI 3 fois par semaine	12 à 18 mois
	<u>Avec ribavirine/ patient naïf</u> 3MUI 3 fois par semaine	6 à 12 mois
	<u>Avec ribavirine/ patient rechuteur</u> 3MUI 3 fois par semaine	6 mois
<b>PegIFN <math>\alpha</math> 2a (Pegasys®)</b>	<u>Monothérapie ou avec Ribavirine/ patient naïf</u> 180 microgrammes 1 fois par semaine	48 semaines pour un génotype 1 avec charge virale élevée au départ 24 semaines pour les autres
	<u>Monothérapie ou avec Ribavirine/ patient rechuteur</u> 180 microgrammes 1 fois par semaine	48 à 72 semaines

Les IFN sont responsables d'un nombre important d'effets secondaires tels que fatigue, céphalées, arthralgies, asthénie, myalgies, syndrome grippal, dépression, alopecie, insomnie, nausées, prurit, toux ou encore diarrhées. (Vidal, 2018)

## 2. La ribavirine

La ribavirine a été découverte en 1972 et utilisée en premier lieu contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Elle a ensuite été étudiée pour le traitement de l'hépatite C chronique en monothérapie puis en association avec les interférons.

C'est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine qui a un large spectre antiviral. Le mécanisme d'action de cette molécule est mal connu, mais plusieurs hypothèses ont été émises au fil des années :

- elle favoriserait la diminution du taux de transaminases ainsi que la diminution de l'activité inflammatoire mais ne jouerait aucun rôle direct au niveau de la réplication virale.

- La ribavirine triphosphate, son principal métabolite intracellulaire aurait un effet inhibiteur de la polymérase virale.
- elle augmenterait la fréquence des mutations via son incorporation dans les génomes des nouveaux virions, grâce à sa forte affinité avec la cytidine (ADN) ou l'uridine (ARN).
- elle aurait un effet immunomodulateur, en maintenant la réponse immunitaire antivirale des lymphocytes T de type 1, et en diminuant la réponse lymphocytaire de type 2 qui est associée au développement des pathologies chroniques. (Jeulin, 2009)

Au niveau pharmacologique, il convient de noter que la ribavirine possède une faible biodisponibilité orale, de l'ordre de 32 à 45 % avec une demi-vie de 140 à 160h. La ribavirine est métabolisée au niveau du foie puis excrétée au niveau rénal.

Les effets secondaires de la ribavirine sont quasiment identiques à ceux de l'interféron, à savoir, fatigue, céphalées, arthralgie, asthénie, myalgies, syndrome grippal, dépression, alopecie, insomnie, nausées, prurit, toux et diarrhées. Par ailleurs, l'anémie et la neutropénie sont des effets indésirables fréquemment rencontrés (Vidal, 2018).

La ribavirine s'avère être peu efficace en monothérapie mais elle potentialise l'action des IFN lorsque les 2 molécules sont associées

Les spécialités indiquées dans le traitement de l'hépatite C chronique et actuellement commercialisées en France sont les suivantes :

- Rébétol® 200 mg en gélule ou 40mg/ml en suspension buvable
- Ribavox® 200 mg, 400mg ou 600mg en comprimés

Les posologies de ribavirine utilisées dans le traitement de l'hépatite C chronique sont présentées dans le tableau VII

Tableau VII: posologie de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C (Thériaque, 2018)

	Posologie	Durée de traitement
<b>Ribavirine + IFN <math>\alpha</math> 2a (Roferon®)</b>	<p><u>Poids du patient <math>\leq</math> 75 kg</u> 1000 mg par jour en 2 prises</p> <p><u>Poids du patient <math>\geq</math> 75 kg</u> 1200 mg par jour en 2 prises</p>	6 à 12 mois
<b>Ribavirine + PegIFN <math>\alpha</math> 2a (Pegasys®)</b>	<p><u>Génotype 2 et 3 naïf</u> <u>Genotype 2/3/4 co-infecté VIH</u> 800 mg par jour en 2 prises</p> <p><u>Autres:</u> <u>Poids du patient <math>\leq</math> 75kg</u> 1000mg par jour en 2 prises</p> <p><u>Poids du patient <math>\geq</math> 75kg</u> 1200mg par jour en 2 prises</p>	24 à 48 semaines
<b>Ribavirine + AAD</b>	<p><u>Poids du patient <math>\leq</math> 75 kg</u> 1000 mg par jour en 2 prises</p> <p><u>Poids du patient <math>\geq</math> 75 kg</u> 1200 mg par jour en 2 prises</p>	8 à 24 semaines en fonction de l'AAD utilisé, du génotype du patient et la gravité de la maladie hépatique
<b>Ribavirine + AAD + pegIFN <math>\alpha</math>2a</b>	<p><u>Poids du patient <math>\leq</math> 75 kg</u> 1000 mg par jour en 2 prises</p> <p><u>Poids du patient <math>\geq</math> 75 kg</u> 1200 mg par jour en 2 prises</p>	8 à 24 semaines en fonction de l'AAD utilisé, du génotype du patient et la gravité de la maladie hépatique

### 3. Les anti-viraux à action directe (AAD)

Jusqu'en 2011, le traitement de l'hépatite C chronique reposait sur l'association pegIFN $\alpha$  et Ribavirine, mais l'efficacité du traitement n'était pas satisfaisante et les effets indésirables étaient très nombreux.

En 2011, 2 inhibiteurs de protéase ont été mis sur le marché, le Boceprévir et le Téléprévir. L'utilisation de ces nouveaux anti-viraux en association avec les IFN et la ribavirine a permis d'obtenir une meilleure réponse, notamment pour les patients de génotype 1. Cependant, leur utilisation a été limitée par la survenue d'effets indésirables.

Depuis, une meilleure connaissance du virus de l'hépatite C, de ses particularités génétiques et de sa réplication, a permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. De nouvelles molécules antivirales plus efficaces et mieux tolérées ont ainsi été développées et permettent un traitement sans interféron.

Le tableau VIII récapitule les propriétés des nouveaux AAD.



Tableau VIII: Propriétés des AAD (Chtioui, Buclin et al, 2014)

	Inhibiteurs de la protéase NS3-4A (ex: siméprévir)	Inhibiteurs NS5A (ex: daclatasvir)	Inhibiteurs de la polymérase NS5B nucléos(t)idiques (ex: sofosbuvir)	Inhibiteurs NS5B non nucléosidiques
<b>Efficacité</b>	Elevée	Elevée	Elevée	Faible/intermédiaire
<b>Spectre (génotypes viraux)</b>	Etroit (plus large pour la deuxième génération)	Intermédiaire (plus large pour la deuxième génération)	Large	Etroit
<b>Probabilité de résistance</b>	Elevée	Intermédiaire	Faible	Elevée
<b>Risque d'effets indésirables</b>	Substantiel (intermédiaire pour la deuxième vague)	Faible-intermédiaire	Faible-intermédiaire	Faible-intermédiaire
<b>Potentiel d'interactions</b>	Substantiel	Intermédiaire	Faible	Intermédiaire

## 1) Mécanisme d'action

Les antiviraux à action directe sont repartis en trois catégories:

- les inhibiteurs de la protéase NS3-4A empêchent la libération de protéines non structurales fonctionnelles et inhibent ainsi la réplication virale
- les inhibiteurs de la protéine non structurale 5A (NS5A) permettent de bloquer la réplication du virus et l'assemblage des virions
- les inhibiteurs de la polymérase NS5B. Il en existe deux types : les analogues nucléotidiques ou nucléosidiques et les non analogues.

Les inhibiteurs nucléosidiques entrent en compétition avec le substrat naturel de la polymérase et se lient à l'ARN polymérase ARN dépendante. Cette liaison provoque alors un effet terminateur de chaîne.

Les inhibiteurs non nucléosidiques altèrent la conformation de la polymérase en se fixant sur l'un des quatre sites allostériques à la surface de l'enzyme, ce qui induit le blocage de la réplication. (Vidal, 2018)

La figure 8 représente la structure schématique du génome de l'ARN du VHC ainsi que les protéines cibles des AAD.

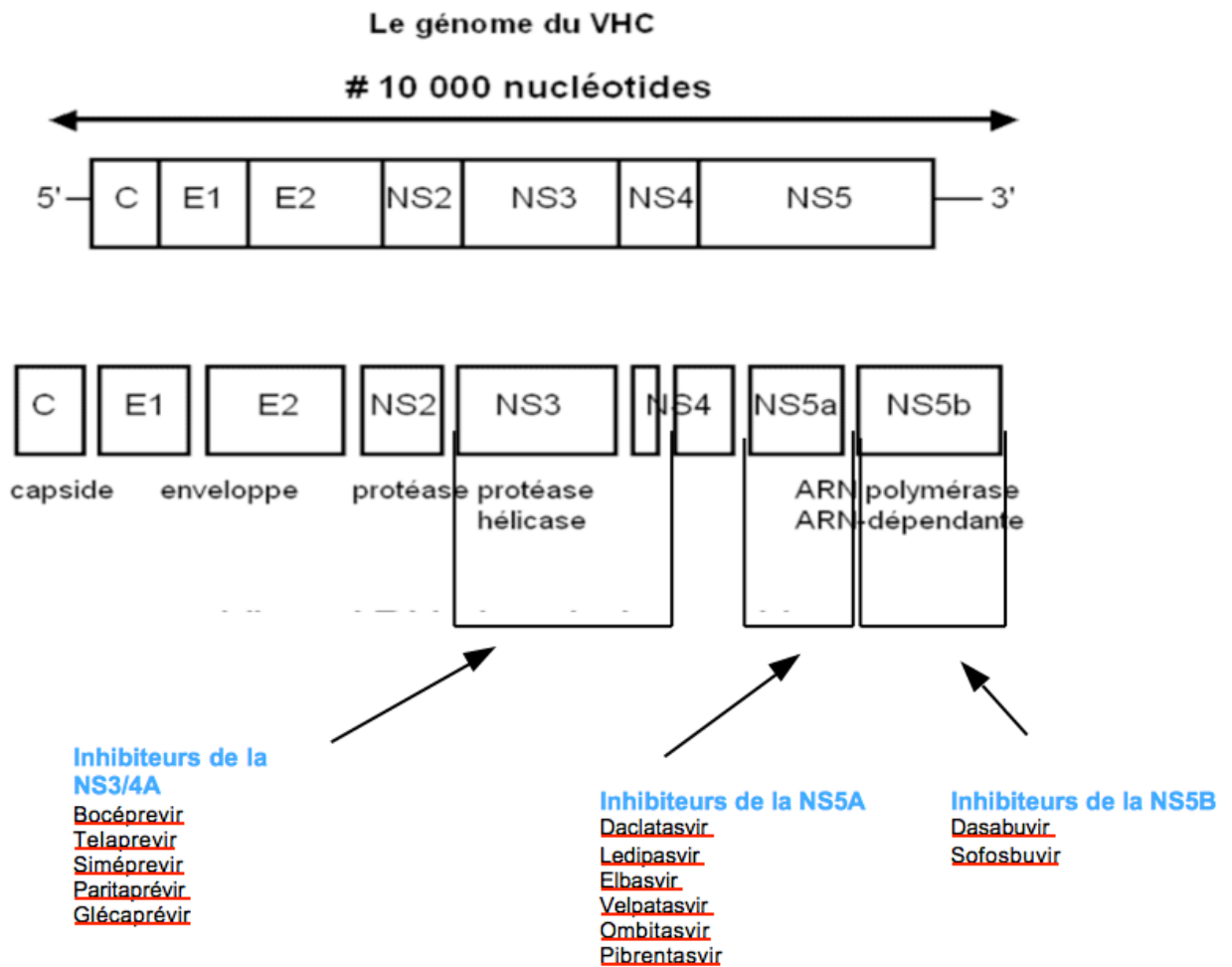


FIGURE 8 : PROTÉINES CIBLES DES AAD

## 2) Indications et Posologies

Les indications et les posologies de chaque molécule sont répertoriées dans les tableaux IX, X et XI. Chaque tableau correspond à une catégorie d'inhibiteurs.

- Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A

Tableau IX : Indications et posologie des inhibiteurs de la protéase NS3-4A (Thériaque, 2018) (Vidal, 2015)

Molécule (s) et dosage	Indications	Posologie	Conseils de prise	Informations diverses
Bocéprevir (Victrelis®) Gélule 200mg	Traitement des patients infectés par le génotype 1 en association avec pegIFN $\alpha$ et la ribavirine.	800mg 3 fois par jour à débiter 4 semaines après l'instauration du traitement par pegIFN et Ribavirine, pendant 44 semaines.	A prendre au moment des repas.	AMM obtenues en 2011  Retrait du marché en 2015.
Télaprevir (Incivo®) Comprimé 375mg		1125 mg 2 fois par jour pendant 12 semaines.		
Siméprevir (Olysio®) Gélule 150mg	Traitement des patients infectés par le génotype 1 et 4 en association avec : - pegIFN $\alpha$ et ribavirine - ou sofosbuvir	150 mg 1 fois par jour pendant 12 à 24 semaines. La durée du traitement varie en fonction de l'atteinte hépatique du patient (Cirrhotique ou non)	A prendre au moment des repas.	AMM obtenue en 2014  Retrait du marché en 2018.
Paritaprevir Comprimé 75mg	Traitement des patients infectés par le génotype 1 et 4.	150mg 1 fois par jour pendant 8 à 24 semaines.	A prendre le matin, au moment du repas.	AMM obtenue en 2015 en association avec le ritonavir et l'ombitasvir dans la spécialité Viekirax®.
Glécaprévir Comprimé 100mg	Traitement des patients infectés par les génotypes 1 à 6 (traitement pangénotypique)	300mg 1 fois par jour pendant 8 semaines	A prendre au moment d'un repas	AMM obtenue en 2017 en association avec le Pibrentasvir dans la spécialité Maviret®.

- Les inhibiteurs de la protéine non structurale 5A (NS5A)

Tableau X : Indications et posologies des inhibiteurs de la protéine NS5A (Thériaque, 2018)

Molécules et dosages	Indications	Posologie	Conseils de prise	Informations diverses
<p>Daclatasvir (Daklinza®) Comprimé 30mg ou 60mg</p>	<p>Traitement des patients infectés par les génotypes 1, 3 et 4.</p>	<p>60 mg 1 fois par jour</p> <p>Durée de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- génotype 1 et 4 non cirrhotique : 12 semaines</li> <li>- génotype 1 et 4 cirrhotique : 12 à 24 semaines selon l'association.</li> <li>- génotype 3 non cirrhotique : 12 semaines</li> <li>- génotype 3 cirrhotique : 24 semaines</li> </ul>	<p>A prendre au moment des repas ou non. Le comprimé ne doit pas être ni coupé, ni écrasé mais avalé en entier.</p>	<p>AMM obtenue en 2014</p> <p>Utilisé en association avec d'autres AAD.</p>
<p>Ledipasvir Comprimé 90mg</p>	<p>Traitement des patients infectés par les génotypes 1,3, 4, 5 ou 6.</p>	<p>90 mg par jour en 1 prise</p> <p>La durée de traitement varie entre 8 et 24 semaines selon le génotype et le niveau d'atteinte hépatique.</p>	<p>A prendre au moment des repas. Le comprimé ne doit être ni coupé, ni écrasé mais avalé en entier.</p>	<p>AMM obtenue en 2014 en association avec le Sofosbuvir dans la spécialité Harvoni®</p> <p>Harvoni® est utilisé seul ou en association avec la ribavirine</p>
<p>Elbasvir Comprimé 50mg</p>	<p>Traitement des patients infectés par les génotypes 1 et 4.</p>	<p>50 mg par jour en une prise pendant une durée de 16 semaines maximum</p>	<p>A prendre au moment ou en dehors des repas. Le comprimé doit être avalé entier.</p>	<p>AMM obtenue en 2016 en association avec le Grazoprévir dans la spécialité Zepatier®</p> <p>Zepatier® est utilisé seul ou en association avec la ribavirine.</p>
<p>Velpatasvir Comprimé 100mg</p>	<p>Traitement pangénotypique.</p>	<p>100 mg 1 fois par jour pendant une durée de 12 semaines.</p>	<p>A prendre au moment ou en dehors des repas. Ne pas mâcher, croquer ou écraser le comprimé</p>	<p>AMM obtenue en 2016 en association avec la ribavirine dans la spécialité Epclusa®</p> <p>Epclusa® est utilisé seul ou en association avec la ribavirine.</p>

Molécules et dosages	Indications	Posologie	Conseils de prise	Informations diverses
Ombitasvir Comprimé 12,5mg	Traitement des patients infectés par les génotypes 1 et 4.	25mg 1 fois par jour en 1 prise. La durée de traitement varie de 8 à 24 semaines suivant le génotype et le degré d'atteinte hépatique.	A prendre pendant les repas. Ne pas mâcher, croquer ou écraser le comprimé.	Viekirax® est utilisé seul ou en association avec la ribavirine.
Pibrentasvir Comprimé 40mg	Traitement pangénotypique	120mg 1 fois par jour en 1 prise.	A prendre au moment des repas	Utilisé en association avec le Glecaprevir dans la spécialité Maviret®.

- Les inhibiteurs de la polymérase NS5B

Tableau XI : Indications et posologies des inhibiteurs de la polymérase NS5B (Thériaque, 2018)

Molécules	Indications	Posologie	Conseils de prise	Informations diverses
Sofosbuvir (Sovaldi®) Comprimé 400mg	Traitement pangénotypique.	400mg 1 fois par jour en une prise. La durée du traitement varie entre 12 et 24 semaines selon le génotype et le degré d'atteinte hépatique.	A prendre durant les repas.	AMM obtenue en 2014.  Sovaldi® est utilisé en association, soit avec la ribavirine, soit avec un autre AAD comme le velpatasvir ou le lédipasvir.
Dasabuvir Comprimé 250mg	Traitement des patients infectés par les génotypes 1 et 4.	250 mg 2 fois par jour. la durée de traitement varie de 12 à 24 semaines selon le génotype et le degrés d'atteinte hépatique.	A prendre durant les repas.	AMM obtenue en 2015 avec la spécialité Exviera®  Exviera® est utilisé en association soit avec la Ribavirine, soit avec le Viekirax®.

### 3) Pharmacocinétique

Les profils pharmacocinétiques des différents AAD sont répertoriés dans les tableaux XII, XIII et XIV

- Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A

Tableau XII : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la protéase NS3-4A (Vidal, 2015) (Thériaque, 2018)

	Bocéprevir	Télaprevir	Siméprevir	Paritaprevir	Glécaprevir
<b>Biodisponibilité</b>	non étudiée	non étudiée	62 %	50 %	–
<b>Liaison plasmatique</b>	75 %	59 à 76 %	99,9 %	98 %	97,5 %
<b>Métabolisation CYP3A4</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Transporteur</b>	-	Glycoprotéine gp	Glycoprotéine gp	OATP1B1 et OATP1B3	Glycoprotéine gp BCRP OATP1B1/3
<b>Élimination</b>	Hépatique	Fécale	Biliaire	Biliaire	Biliaire
<b>Demi-Vie</b>	3,4h	9 à 11h	10 à 13h chez les sujets sains 41h chez le sujet atteint VHC	5,5h	6 à 9h

- Les inhibiteurs de la protéine non structurale NS5A

Tableau XIII : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la protéine NS5A (Thériaque, 2018)

	Daclatasvir	Lédipasvir	Elbasvir	Velpatasvir	Ombitasvir	Pibrentasvir
<b>Biodisponibilité</b>	67 %	-	-	-	50 %	-
<b>Liaison plasmatique</b>	99 %	99,8 %	99,9 %	99,5 %	99,9 %	99,9 %
<b>Métabolisation CYP3A4</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non
<b>Transporteur</b>	P-gp, OCT1	-	-	-	-	P-gp
<b>Élimination</b>	Fécale et Urinaire	Biliaire	Fécale	Biliaire	Biliaire	Biliaire
<b>Demi-Vie</b>	12 et 15h	47h	24h	15h	21 à 25h	23 à 29h

- Les inhibiteurs de la polymérase NS5B

Tableau XIV : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la polymérase NS5B(Thériaque, 2018)

	Sofosbuvir	Dasabuvir
<b>Biodisponibilité</b>	-	-
<b>Liaison plasmatique</b>	85 %	99,5 %
<b>Métabolisation CYP3A4</b>	Non	Oui
<b>Transporteur</b>	-	-
<b>Élimination</b>	rénale	Biliaire
<b>Demi-Vie</b>	0,4h	6h

#### 4) Intéractions médicamenteuses et contre-indications

Les traitements contre l'hépatite C sont pourvoyeurs de nombreuses interactions médicamenteuses plus ou moins importantes. Elles sont recensées dans le tableau XV

Tableau XV: Interactions médicamenteuses et contres indications des spécialités utilisées dans le traitement de l'hépatite C (vidal, 2015)(Thériaque, 2018)

	Associations		Contre-indication médicale
	Déconseillées	Contre-indiquées	
<b>Victrelis®</b> (Boceprevir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rifampicine, phénoïtoïne, phénobarbital, carbamazépine : diminution taux plasmatique boceprevir</li> <li>- Doxazosine et tamsulosine : diminution de leur taux plasmatique</li> <li>- Médicaments allongeant l'intervalle QT : amiodarone, quinidine, méthadone, pentamidine, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées entraînent des événements graves tels que le midazolam, bépridil, pimozide etc..</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite auto-immune</li> <li>- Grossesse</li> <li>- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> </ul>
<b>Incivo®</b> (Télaprevir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducteur du CYP3A et/ ou de la P-gp : diminution des concentrations plasmatiques du télaprevir : phénoïtoïne, doxorubicine etc.</li> <li>- Inhibiteur du CYP3A et/ ou de la P-gp : augmentation des concentrations plasmatiques du télaprevir : diltiazem, vérapamil etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées entraînent des événements graves : alfuzosine, cisapride, quinidine etc.</li> <li>- Antiarythmique de classe IIa ou III</li> <li>- Inducteurs puissants du CYP3A : rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> </ul>



	Associations		Contre-indication médicale
	Déconseillées	Contre-indiquées	
<b>Olysio®</b> (simeprevir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 : dexaméthasone, vérapamil etc.</li> <li>- Inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 : Carbamazépine, phénobarbital etc.</li> <li>- Inhibiteurs de l'OATP1B1/3 :eltrombop ag ou gemfibrozil</li> </ul>		Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

	Associations		Contre-indication médicale
	Déconseillées	Contre-indiquées	
<b>Viekirax®</b> (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducteurs modérés du CYP3A ou la P-gp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments contenant de l'éthinylestradiol (la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs)</li> <li>- Médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées entraînent des événements graves</li> <li>- Inducteurs enzymatiques puissants ou modérés peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du paritaprevir : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, névirapine, étravirine, enzalutamide, mitotane, rifampicine, millepertuis</li> <li>- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques du paritaprevir : itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique sévère</li> <li>- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> </ul>
<b>Sovaldi®</b> (sofosbuvir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiodarone</li> <li>- Inducteurs modérés de la P-gp : modafinil, oxcarbazépine etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducteurs puissants de la P-gp dans l'intestin : rifampicine, rifabutine, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> </ul>

	Associations		Contre-indication médicale
	Déconseillées	Contre-indiquées	
<b>Daklinza®</b> (Daclatasvir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducteurs modérés du CYP3A4 et de la P-gp</li> <li>- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 et de la P-gp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducteurs puissants du CYP3A4 et P-gp : phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, rifampicine, rifabutine, rifapentine, dexaméthasone à usage systémique et millepertuis</li> </ul>	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
<b>Harvoni®</b> (Sofosbuvir/ Ledipasvir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiodarone</li> <li>- Inducteurs modérés de la P-gp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rosuvastatine : augmentation de la concentration de la statine (risque de rhabdomyolyse)</li> <li>- Millepertuis</li> <li>- Inducteurs puissants de la P-gp : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne</li> </ul>	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
<b>Exviera®</b> (Dasabuvir)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments contenant de l'éthinylestradiol</li> <li>- Inducteurs enzymatiques puissants ou modérés : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, névirapine, étravirine, enzalutamide, mitotane, rifampicine, millepertuis</li> <li>- Inhibiteurs du CYP2C8 : gemfibrosil</li> </ul>	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

	Associations		Contre-indication médicale
	Déconseillées	Contre-indiquées	
<b>Epclusa®</b> (Sofosbuvir/ Velpatasvir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibiteurs du CYP3A ou de la P-gp</li> <li>- Inducteurs modérés du CYP3A ou de la P-gp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp : efavirenz, phénytoïne, carbamazépine, bosentan, étravirine, modafinil ou millepertuis</li> </ul>	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
<b>Zepatier®</b> (Grazoprevir/ Elbasvir)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp : efavirenz, phénytoïne, carbamazépine, bosentan, étravirine, modafinil ou millepertuis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique</li> <li>- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> </ul>
<b>Vosevi®</b> (Sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiodarone</li> <li>- Inducteurs modérés de la P-gp</li> <li>- Antiacides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments contenant de l'éthinylestradiol</li> <li>- Rosuvastatine</li> <li>- Dabigatran</li> <li>- Inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne ou millepertuis</li> </ul>	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
<b>Maviret®</b> (Glécaprévir/ Pibrentasvir)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments contenant de l'éthinylestradiol</li> <li>- Atorvastatine, simvastatine</li> <li>- Dabigatran</li> <li>- Atazanavir</li> <li>- Inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp : rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne ou millepertuis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique grave</li> <li>- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> </ul>

 Spécialités commercialisées en officine

 Arrêt de commercialisation

Les principaux médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées peuvent entraîner des événements graves sont :

- alfuzozine
- amiodarone, disopyramide, dronédarone, quinidine, ranolazine ;
- astémizole, terfénaire ;
- cisapride ;
- colchicine chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique ;
- dérivés de l'ergot de seigle ;
- acide fusidique ;
- lovastatine, simvastatine, atorvastatine ;
- lurasidone ;
- midazolam oral, triazolam ;
- pimozide ;
- quétiapine ;
- salmétérol ;
- sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire) ;
- ticagrélor.

Il convient de noter que cette liste n'est pas exhaustive.

Comme nous pouvons le voir dans le tableau précédent, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les traitements de l'hépatite C et d'autres molécules. Ces interactions peuvent affecter la sécurité du patient et l'efficacité du traitement. Au vu du nombre d'interactions et de la spécificité de chaque molécule, l'analyse pharmaceutique peut s'avérer particulièrement complexe. Cependant, l'évaluation de la compatibilité entre les différents médicaments pris par le patient est essentielle. Pour cela, il existe une base de données HEP DRUG INTERACTION, développée par l'université de Liverpool et Podmedics et disponible sur le site internet [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org). L'utilisation de cette base est notamment recommandée par l'AFEF. (Hepatoweb, 2018)

## 5) Les effets indésirables

Les effets indésirables des traitements contre l'hépatite C ont drastiquement diminués avec l'apparition des AAD. Il en reste cependant quelques uns, qui sont répertoriés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Les effets indésirables des spécialités utilisées dans le traitement de l'hépatite C (Vidal, 2015)(Thériaque, 2018)

	Asthénie	Céphalées	Nausées/ Diarrhées	Prurit	Insomnie	Anémie	Divers
<b>Victrelis®</b> (Boceprevir)	X	X	X			X	Neutropénie Diminution de l'appétit
<b>Incivo®</b> (Télaprevir)			X	X		X	Hypothyroïdie
<b>Olysio®</b> (simeprevir)	X		X	X			Constipation Photosensibilité
<b>Viekirax®</b> (Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir)	X		X	X			
<b>Sovaldi®</b> (sofosbuvir)	X	X					
<b>Daklinza®</b> (Daclatasvir)	X	X	X		X		Myalgie
<b>Harvoni®</b> (Sofosbuvir/ Ledipasvir)	X	X					Bradycardie
<b>Exviera®</b> (Dasabuvir)	X		X	X	X		Augmentation des enzymes hépatiques
<b>Epclusa®</b> (Sofosbuvir/ Velpatasvir)	X	X	X				
<b>Zepatier®</b> (Grazoprevir/ Elbasvir)	X	X			X		Arthralgie
<b>Vosevi®</b> (Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir)	X	X	X				
<b>Maviret®</b> (Glécaprévir/ Pibrentasvir)	X	X	X	X			

 Spécialités commercialisées en officine

 Arrêt de commercialisation

### III. Traitement de l'hépatite C aigüe

L'hépatite C aigüe est asymptomatique ou peu symptomatique dans environ 80% des cas ce qui rend difficile sa détection et donc son traitement.

Lorsqu'une hépatite C est suspectée, un dosage des transaminases est effectué 15 jours après la contamination supposée, ainsi qu'une quantification à 15 jours, 1 mois, 2 mois et 3 mois de l'ARN viral. Si la charge virale est toujours présente à la 12<sup>ème</sup> semaine, l'élimination spontanée du virus est alors exclue. Il faudra donc envisager un traitement afin d'éviter le passage à la chronicité.

Jusqu'en 2016, le traitement de référence résidait dans des injections de pegIFN pendant 6 mois, et permettait l'éradication du virus dans 90% des cas. (Samuel, 2016)

Depuis 2017, les traitements par AAD sont devenus universels et ne sont plus réservés au traitement de l'hépatite C chronique. Ils sont utilisés sur une période de 4 à 12 semaines et permettent une RVS dans plus de 98% des cas.

C'est pour cela que la recherche d'une hépatite C aigüe est très importante chez les patients à risques tels que les usagers de drogues (par voie IV notamment) ou les sujets ayant été exposés accidentellement à un sang de patient contaminé.

### IV. Traitement de l'hépatite C chronique

#### 1. Evolution de la stratégie thérapeutique au fil du temps de 1989 à 2017

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C il y a presque 30 ans, la thérapeutique a considérablement évolué. Initialement il s'agissait d'une maladie chronique difficilement guérissable, avec une RVS chez 20% des patients traités et de nombreux effets secondaires. Aujourd'hui, la guérison est possible en quelques semaines avec une bonne tolérance des traitements.

Dans les années 1990, le traitement de l'hépatite C résidait dans l'administration d'interféron alpha. Cette thérapeutique permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) d'environ 6% pour une durée de traitement de 6 mois et de 16% pour une durée de traitement de 12 mois.

En 1998, McHutchison et al. ont montré que l'association de l'interféron alpha avec la ribavirine, chez les patients non répondeurs à l'interféron seul, permettait d'augmenter la RVS de 20%. Cette association deviendra le traitement de référence dès 1999 avec un pourcentage de guérison de 40%.

En 2001, une étude a démontré que l'utilisation de pegIFN avec la ribavirine augmentait la RVS jusqu'à obtenir un taux de 55%. (Marcellin, 2009)

En 2011, les premiers inhibiteurs de protéase (Télaprevir et Boceprevir) ont été mis sur le marché et ont permis de modifier la stratégie thérapeutique. La trithérapie, pegIFN, ribavirine et inhibiteur de protéase, a permis d'augmenter le taux de guérison et d'atteindre une RVS de 70%.

Depuis 2014, les antiviraux à action directe (AAD) ont intégré l'arsenal thérapeutique. Ils ont permis une véritable révolution dans le traitement de l'hépatite C. Ils sont très efficaces et permettent d'obtenir une RVS à 90% après seulement 8 à 24 semaines de traitement. Parallèlement, ils possèdent un bon profil de tolérance avec peu d'effets indésirables. La figure 9 résume cette évolution des traitements de 1989 à aujourd'hui.

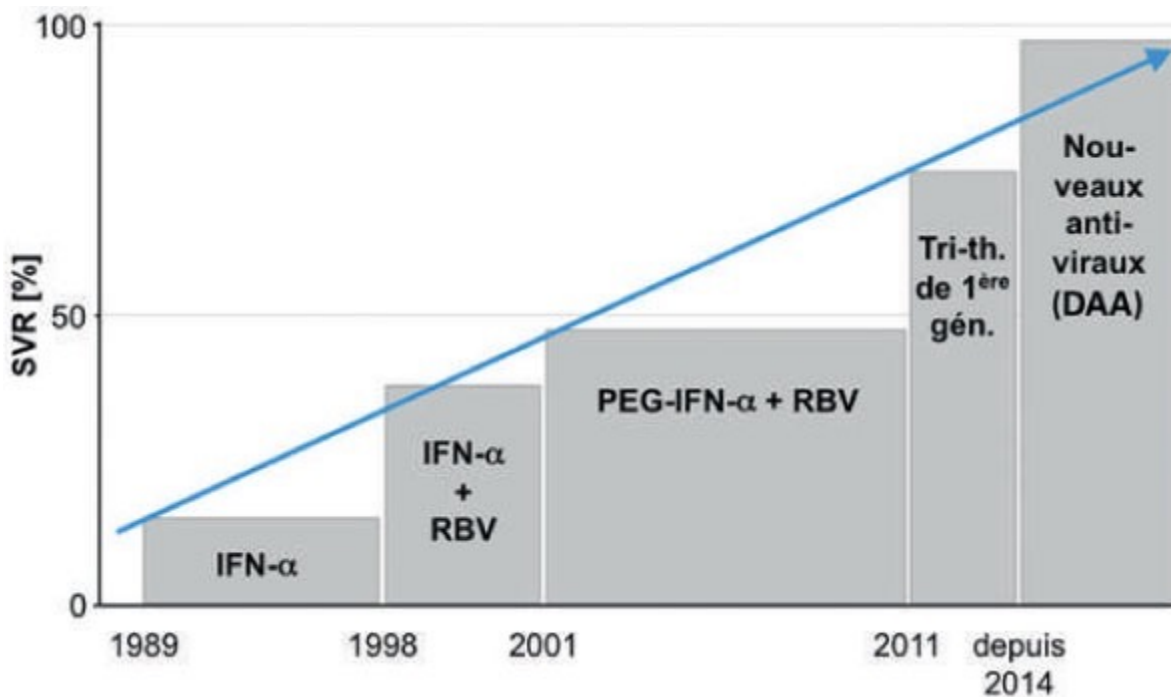


FIGURE 9 : ÉVOLUTION DE LA RÉPONSE VIROLOGIQUE EN FONCTION DES TRAITEMENTS DE 1989 À AUJOURD'HUI. (MORADPOUR, MÜLLHAUPT, 2015)

Suite à la révolution des AAD, l'AFEF a publié des recommandations concernant les schémas thérapeutiques à adopter en fonction du génotype du virus.



## 1) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotype 1

Le tableau XVII regroupe les principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM de 2014 à 2017. (HAS, 2017)

Tableau XVII: Données d'efficacité des nouveaux AAD

Traitement	Sous groupe		Durée (Semaines)	%RVS à 12 semaines	Etudes
<b>Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)</b>	sans cirrhose		12	98 ( 251/255)	ASTRAL-1
	avec cirrhose		12	99 (72/73) 98 (61/62)	ASTRAL-1 POLARIS-2
	échec Interféron Ribavirine		12	100 (48/48)	ASTRAL-1
<b>Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)</b>	sans cirrhose		8 12	94 (202/215) 97 (383/396)	ION-1
	avec cirrhose		12 24	94 (32/34) 97 (32/33)	ION-1
	échec Interféron Ribavirine	sans cirrhose	12 24	95 (83/87) 99 (85/86)	ION-2
		avec cirrhose	24 + Ribavirine	100 (60/60)	
<b>Grazoprévir + Elbasvir (Zepatier®)</b>	sans cirrhose	1a	12	91 (112/123)	C-EDGE-TN
		1b	12	98 (95/97)	
	avec cirrhose	1a	12	94 (32/34)	
		1b	12	100 (34/34)	
	échec Interféron Ribavirine		12 avec Ribavirine	96 (76/79)	C-SALVAGE
<b>Paritaprévir/ Ritonavir + Ombitasvir (Viekirax®)+ Dasabuvir (Exviera®)</b>	sans cirrhose	1a	12 avec Ribavirine	96 (404/422)	SAPPHIRE I PEARL IV
		1b	12	99 (207/209)	PEARL III
	avec cirrhose	1a	24 + Ribavirine	96 (165/172)	TURQUOISE II
		1b	12	100 (60/60)	TURQUOISE III
	échec Interféron Ribavirine		–	–	–

Jusqu'en 2017, les quatre options thérapeutiques recommandées pour le traitement des patients infectés par le génotype 1 étaient :

- Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®) pendant 8 semaines
- Grazoprévir + Elbasvir (Zepatier®) pendant 12 semaines
- Paritaprévir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir (Viekirax® + Exviera®) pendant 8 à 12 semaines. (AFEF, 2017)

## 2) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotype 2

Le tableau XVIII regroupe les principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM de 2014 à 2017. (HAS, 2017)

*Tableau XVIII : Données d'efficacité des nouveaux AAD pour le génotype 2*

Traitement	Sous groupes	Durée (semaines)	%RVS à 12 semaines	Etudes
<b>Sofosbuvir (Sovaldi®) + Ribavirine</b>	sans cirrhose	12	97 (59/61) 97 (31/32) 94 (105/112)	FISSION VALENCE ASTRAL-2
	avec cirrhose	12	83 (10/12) 95 (18/19)	FISSION ASTRAL-2
	échec de l'interferon	12 16 12	82 (32/39) 89 (31/35) 80 (12/15)	FUSSION FUSSION ASTRAL-2
<b>Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)</b>	sans cirrhose	12	100 (93/93) 99 (114/115) 100 (40/40)	ASTRAL-1 ASTRAL-2 POLARIS-2
	avec cirrhose	12	100 (10/10) 100 (19/19) 100 (13/13)	ASTRAL-1 ASTRAL-2 POLARIS-2
	échec de l'interferon	12	100 (22/22) 100 (16/16)	ASTRAL-1 ASTRAL-2

Jusqu'en 2017, deux options étaient recommandées pour les patients infectés par le génotype 2 :

- Sofosbuvir + Ribavirine (SOVALDI® + ribavirine) pendant 12 à 16 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir (EPCLUSA®) pendant 12 semaines. (AFEF, 2017)

### 3) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotype 3

Le tableau XIX regroupe les principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM de 2014 à 2017. (HAS, 2017)

*Tableau XIX: Données d'efficacité des nouveaux AAD pour le génotype 3*

Traitement	Sous groupe	Durée (semaines)	%RVS à 12 semaines	Etudes
<b>Sofosbuvir (Sovaldi®)+ Daclatasvir (Daklinza®)</b>	sans cirrhose	12	96 (105/109) 97 (111/115)	ALLY 3 ENDURANCE 3
	avec cirrhose	12 12 avec ribavirine	62 (20/32) 83 (15/18)	ALLY 3 ALLY 3+
	échec Interféron + Ribavirine	12	86 (44/51)	ALLY 3
<b>Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)</b>	sans cirrhose	12	97 (191/197) 97 (86/89)	ASTRAL-3 POLARIS-2
	avec cirrhose	12	91 (73/80) 96 (105/109)	ASTRAL-3 POLARIS-3
	échec Interféron + Ribavirine	12	89 (57/63)	ASTRAL-3

Jusqu'en 2017, deux options étaient recommandées pour le traitement des patients infectées par le génotype 3 :

- Sofosbuvir + Daclatasvir (SOVALDI® + DAKLINZA®) pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir (EPCLUSA®) pendant 12 semaines (AFEF, 2017)

#### 4) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotypes 4

Le tableau XX regroupe les principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM de 2014 à 2017. (HAS, 2017)

Tableau XX : Données d'efficacité des nouveaux AAD pour les patients de génotype 4

Traitement	Sous groupes	Durée (semaines)	%RVS à 12 semaines	Etudes
<b>Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)</b>	sans cirrhose	12	91 (31/34)	1119 (phasell)
	avec cirrhose	12	100 (10/10)	1119 (phasell)
<b>Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)</b>	sans cirrhose	12	100 (89/89) 98 (47/48)	ASTRAL-1 POLARIS-2
	avec cirrhose	12	100 (27/27) 100 (9/9)	ASTRAL-1 POLARIS-2
<b>Grazoprévir + Elbasvir (Zepatier®)</b>	sans cirrhose	12	96 (51/53)	C-EDGE TN C-EDGE-CO-INFECTION C-EDGE-TE C-SCAPE
	avec cirrhose	12	83 (10/12)	C-EDGE TN C-EDGE-CO-INFECTION C-EDGE-TE C-SCAPE

Jusqu'en 2017, trois options étaient recommandées pour les patients infectés par le génotype 4:

- Sofosbuvir + Ledipasvir (HARVONI®) pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpastavir (EPCLUSA®) pendant 12 semaines
- Grazoprévir + Elbasvir (ZEPATIER®) pendant 12 semaines (AFEF, 2017)

#### 5) Recommandations thérapeutiques pour les patients de génotypes 5 et 6

Les génotypes 5 et 6 sont extrêmement rares en Europe.

Le tableau XXI regroupe les principales données d'efficacité avec les nouveaux AAD selon les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM de 2014 à 2017. (HAS, 2017)

Tableau XXI: Données d'efficacité des nouveaux AAD pour les patients de génotypes 5 et 6

Traitement	Sous groupes	Durée (semaines)	%RVS à 12 semaines	Etudes
<b>Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)</b>	sans cirrhose (G5) sans cirrhose (G6)	12	94 (30/32) 96 (22/23)	1119 (phase II) ELECTRON-2
	avec cirrhose (G5) avec cirrhose (G6)	12	8/9 2/2	1119 (phase II) ELECTRON-2
<b>Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)</b>	sans cirrhose (G5) sans cirrhose (G6)	12	97 (28/29) 100 (35/35)	ASTRAL-1
	avec cirrhose (G5) avec cirrhose (G6)	12	100 (5/5) 100 (6/6)	ASTRAL-1
Traitement	Sous groupes	Durée (semaines)	%RVS à 12 semaines	Etudes
<b>Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir (Vosevi®)</b>	sans cirrhose (G5) sans cirrhose (G6)	8 8	100(18/18) 100(27/27)	POLARIS-2
	avec cirrhose (G5) avec cirrhose (G6)	12	100(1/1)	POLARIS-2
		12	100(3/3)	
échec autres AAD	12	100(7/7)	POLARIS-1	

Trois options sont recommandées pour le traitement des patients infectés par les génotypes 5 et 6 :

- Sofosbuvir + Ledipasvir (HARVONI®) pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpastasvir (EPCLUSA®) pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir (VOSEVI®) pendant 8 à 12 semaines(AFEF, 2017)

## 2. Stratégie thérapeutique en 2018

Avant 2018, la décision de traiter un patient et le choix du traitement s'effectuait à l'hôpital lors de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Le traitement était choisi notamment en fonction du génotype et ne pouvait être délivré qu'en pharmacie hospitalière sur prescription d'un spécialiste en hépato-gastro-entérologie, en infectiologie ou en médecine interne et sur présentation du compte rendu de RCP.

Aujourd'hui, l'assouplissement des modalités de délivrance, la suppression du caractère obligatoire des RCP pour certaines populations et l'apparition des traitements pangénotypiques ont participé à la simplification de la stratégie thérapeutique.

La figure 10 représente l'algorithme de prise en charge des patients (AFEF, 2018a). En fonction de l'évolution de la maladie, et des antécédents du patient, la prise en charge de celui-ci s'effectuera selon un parcours de soins simplifié ou spécialisé.

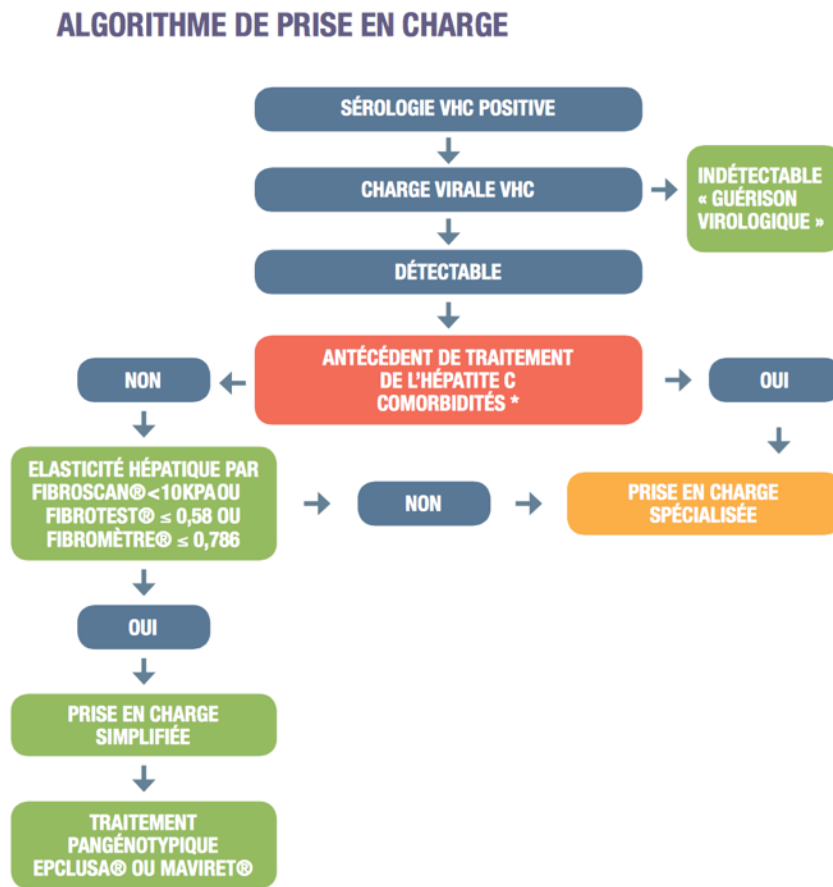


FIGURE 10 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINT D'HÉPATITE C (AFEF, 2018B)

Avant de débiter un traitement le médecin effectue un bilan initial afin d'établir l'état de santé général du patient : prise de sang avec bilan hépatique, rénal et biologique. Il évalue également les comorbidités comme la prise d'alcool, le surpoids, un diabète, un syndrome métabolique ou encore une co-infection par le VHB ou le VIH.

Suite au bilan pré-thérapeutique, le patient sera orienté vers un parcours de soins simplifié ou spécialisé.

## 1) Stratégie simplifiée

Pour bénéficier d'un parcours de soin simplifié le patient ne doit pas :

- Avoir une co-infection VHB ou VIH
- Avoir une insuffisance rénale sévère
- Avoir de comorbidité hépatique
- Avoir été précédemment traité par un traitement anti VHC.

Dans cette stratégie simplifiée, deux stratégies d'efficacité équivalente sont recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir ( Epclusa®) pendant 12 semaines
- Glécaprevir + Pibrentasvir ( Maviret®) pendant 8 semaines

Il s'agit de traitements pangénotypiques, qui agissent sur tous les génotypes du VHC.

## 2) Stratégie spécialisée

En cas de co-infection par le VHB, le VIH, d'insuffisance rénale sévère, de maladie hépatique sévère ou de comorbidités mal contrôlées, le patient suit un parcours de soins spécialisé.

Lors du bilan initial, le médecin évalue la consommation d'alcool et de drogue et propose une prise en charge du patient afin de gérer ses addictions, avec l'aide, si besoin, de structures adaptées comme les CSAPA et les CAARUD.

La maladie hépatique est évaluée à l'aide d'une des trois méthodes non invasives (Fibroscan®, Fibrotest® ou Fibromètre®)

Un bilan sanguin est réalisé et comprend un hémogramme, une numération plaquettaire, un bilan hépatique et un bilan rénal. Les scores Child-Pugh et MELD sont calculés en cas de maladie hépatique sévère.

Deux options sont recommandées quel que soit le génotype et que le patient soit co-infecté par le VIH ou non :

- Sofosbuvir + Velpatasvir (EPCLUSA®) pendant 12 semaines
- Glécaprevir + Pibrentasvir (MAVIRET®) pendant 8 à 16 semaines

Le traitement par Epclusa® pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS  $\geq$  95% quel que soit le génotype et le stade de fibrose.

Lors d'un traitement par Maviret®, la durée de traitement peut varier afin d'atteindre une RVS  $\geq$  95%:

- 12 semaines si présence d'une fibrose hépatique pour tous les génotypes.
- 16 semaines pour les patients de génotype 3 n'ayant pas répondu à un traitement précédent par PegIFN et ribavirine.
- 8 semaines pour les autres cas.

D'autres stratégies thérapeutiques dépendantes du génotype du virus peuvent également être utilisées. Elles peuvent être intéressantes en raison de leur efficacité, de leur bonne tolérance et de leur facilité d'utilisation.

Le traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®) pendant 8 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et sans maladie hépatique sévère.

Le traitement par Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®) pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% chez les patients infectés par un VHC de génotype 1b, chez les patients infectés par un VHC de génotype 1a avec une charge virale initiale  $\leq 800000$  UI/ml et chez les patients jamais traités par PegIFN + ribavirine infectés par un VHC de génotype 4 (AFEF, 2018c)

Cependant la stratégie pangénotypique est toujours privilégiée.

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

- Reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré) ou d'identifier une ré-infection virale.
- Présenter le cas du patient en RCP.
- Evaluer les mutations de résistance (RAS) au plus près de l'initiation d'un nouveau traitement, s'il est envisagé (AFEF, 2017).

### 3) Stratégie thérapeutique dans les populations particulières

- Les enfants et adolescents

La plupart des enfants infectés, le sont par leur mère au moment de l'accouchement. Environ 20 à 30% d'entre eux, guérissent spontanément avant l'âge de 3 ans. Les enfants nés en dehors de la France sont parfois contaminés par voie parentérale. La guérison est alors spontanée dans 50% des cas, s'il n'y a pas de comorbidités hépatiques ou de co-infection par le VIH.

Il est recommandé d'effectuer un suivi annuel, comprenant un examen clinique et un dosage des transaminases. La recherche de fibrose, même par les méthodes non invasives n'est pas recommandée par la HAS.

L'infection chronique dans la population pédiatrique étant peu symptomatique et peu évolutive, la prévention et le suivi est privilégié par rapport au traitement qui est rarement urgent.



Les enfants et adolescents atteints d'hépatite C chronique devront être vaccinés contre l'hépatite A et B, et devront être sensibilisés aux différents modes de transmissions et aux risques engendrés par une consommation excessive d'alcool ou de drogues.

En cas d'apparition de fibrose, chez l'adolescent infectés par le génotype 1, un traitement par Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®) pendant 12 semaines peut être mis en place, mais il doit être discuté au cas par cas entre des hépatologues ou infectiologues adultes et pédiatres (AFEF, 2017).

- **Le sujet âgé**

Lors des études faites sur des patients de plus de 65 ans, aucune contre-indication à l'utilisation des antiviraux à action directe n'a été émise. L'efficacité et la tolérance sont les mêmes que chez les sujets plus jeunes. Seul le risque d'interactions médicamenteuses augmente. En effet, plus le patient est âgé et plus il est polymédicamenté, La vigilance est donc requise à chaque instauration de traitement afin d'appréhender au mieux le risque d'interactions médicamenteuses.

La prise en charge d'un sujet âgé doit donc tenir compte de ses comédications, des différentes comorbidités et de l'influence du traitement sur la qualité de vie (AFEF, 2017).

- **Les insuffisants rénaux**

Pour les malades avec une insuffisance rénale minime ou modérée, c'est à dire avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les associations habituelles :

- Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®) pendant 12 semaines
- Glecaprevir + Pibrentasvir. (Maviret®) pendant 8 à 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines

Un des métabolites du sofosbuvir, le GS 331007 est excrété par le rein. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les patients insuffisants rénaux sévères de stade 4 (DFG estimé entre 15 et 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou 5 (DFG estimé inférieur à 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou patient dialysé).

Ainsi les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou dialysés peuvent être traités par les AAD mais les schémas sans Sofosbuvir sont tout de même privilégiés. (AFEF, 2018c)

- **Les patients co-infectés par le Virus de l'hépatite B (VHB)**

La recherche d'une co-infection VHB-VHC est automatique lorsqu'un patient est diagnostiqué porteur du VHC.

Ces patients ont un risque élevé d'évolution rapide des lésions hépatiques. De ce fait, le traitement est recommandé quel que soit le stade de fibrose du patient. Il n'y a pas d'interaction entre le traitement par AAD et celui de l'hépatite B. Seule la fonction rénale doit être surveillée à cause de la néphrotoxicité du Tenofovir et du Sofosbuvir.

Le risque de réactivation virale du VHB étant important, il est recommandé de doser les transaminases et l'ADN du VHB toutes les 4 semaines pendant toute la durée du traitement par AAD, chez les porteurs inactif du VHB ou avec anticorps antiHBc isolés (AFEF, 2017).

### • Les patients transplantés

Tous les patients transplantés hépatiques doivent être traités rapidement en raison de la précocité et de la sévérité des lésions induites par la récurrence de l'infection par le VHC.

Le choix d'une stratégie doit intégrer les interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs, le risque d'anémie exacerbé en cas d'utilisation de la ribavirine, et la fonction rénale souvent altérée.

Les deux schémas thérapeutiques les plus utilisés en cas de transplantation hépatique sont :

- Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines
- Glécaprevir + Pibrentasvir (Maviret®) pendant 12 semaines

### • Les usagers de drogues

Les patients usagers de drogues doivent bénéficier d'un dépistage régulier adapté à leur prise de risque. Le traitement doit s'accompagner d'une prise en charge globale du patient, qui inclue l'arrêt de la consommation excessive d'alcool, un accompagnement social et la prise d'un traitement substitutif.

Les traitements substitutifs ne sont pas contre-indiqués avec la prise d'AAD.

La méthadone et la buprénorphine ne sont pas directement inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450. Leur pharmacocinétique et pharmacodynamique peuvent tout de même être affectées par certains médicaments qui interagissent avec le cytochrome P450 ou avec la p-glycoprotéine (P-gp).

Chez les malades traités par buprénorphine ou méthadone, aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour l'association Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®) ou Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) ou Glécaprevir + Pibrentasvir (Maviret®)

Le traitement des patients consommateurs de drogues est donc similaire à celui de la population générale.

- **Les femmes enceintes**

En l'absence de données précliniques, il est recommandé de ne pas utiliser les AAD au cours de la grossesse ou de l'allaitement et d'arrêter le traitement si une grossesse survient.

Un test de grossesse doit être effectué avant l'initiation du traitement et une contraception efficace est mise en place durant le traitement et les 6 mois qui suivent son arrêt.

# Partie 3 : Pratique officinale : aspect réglementaire et conseils aux patients

## I. Aspect réglementaire : de l'hôpital à la ville

En 14 ans, dix spécialités d'AAD ont obtenu une AMM en France, il s'agit de :



FIGURE 11 : CHRONOLOGIE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES AAD

Ces spécialités ont permis une véritable révolution dans la prise en charge de l'hépatite C aiguë ou chronique, que ce soit au niveau de la maladie en elle-même ou de la qualité de vie des patients.

# 1. Qui traiter ?

Tout comme l'arsenal thérapeutique, les indications à un traitement anti-VHC ont également évolué au fil des années.

En 2014, lors de la mise sur le marché des AAD, l'indication au traitement concernait en priorité :

- Les sujets ayant une maladie hépatique au stade de fibrose F3 ou F4
- Certaines populations particulières, indépendamment du stade de fibrose, telles que les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse, les usagers de drogues, les patients co-infectés par le VIH, les personnes détenues ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC.

Le traitement des patients ayant un stade de fibrose hépatique F2 était recommandé dans un délai court. Pour ceux ne présentant pas de fibrose hépatique ou un faible niveau de fibrose F1, il était recommandé de différer le traitement du fait du faible risque d'évolution rapide de la maladie.

En 2015, une hépatite C due au VHC de génotype 3 devient également une indication à l'instauration d'un traitement.

En mars 2016, une nouvelle évaluation de la commission de transparence a conduit à l'élargissement de la population éligible prioritairement au traitement :

- Tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose  $\geq 2$
- Certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, telles les patients greffés ou en attente de transplantation (quel que soit l'organe), les patients hémodialysés, les patients co-infectés par le VIH, les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC, les patients infectés par un virus de génotype 3, ainsi que les patients ayant des facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique comme le consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, co-infection par un autre virus à tropisme hépatique.

Début 2017, le traitement par AAD est devenu universel. Tous les patients ayant un ARN viral détectable sont éligibles au traitement quel que soit le niveau de fibrose hépatique. (HAS, 2017) (AFEF, 2017)

L'évolution des populations éligibles prioritairement à un traitement par AAD est synthétisée dans la figure 12.

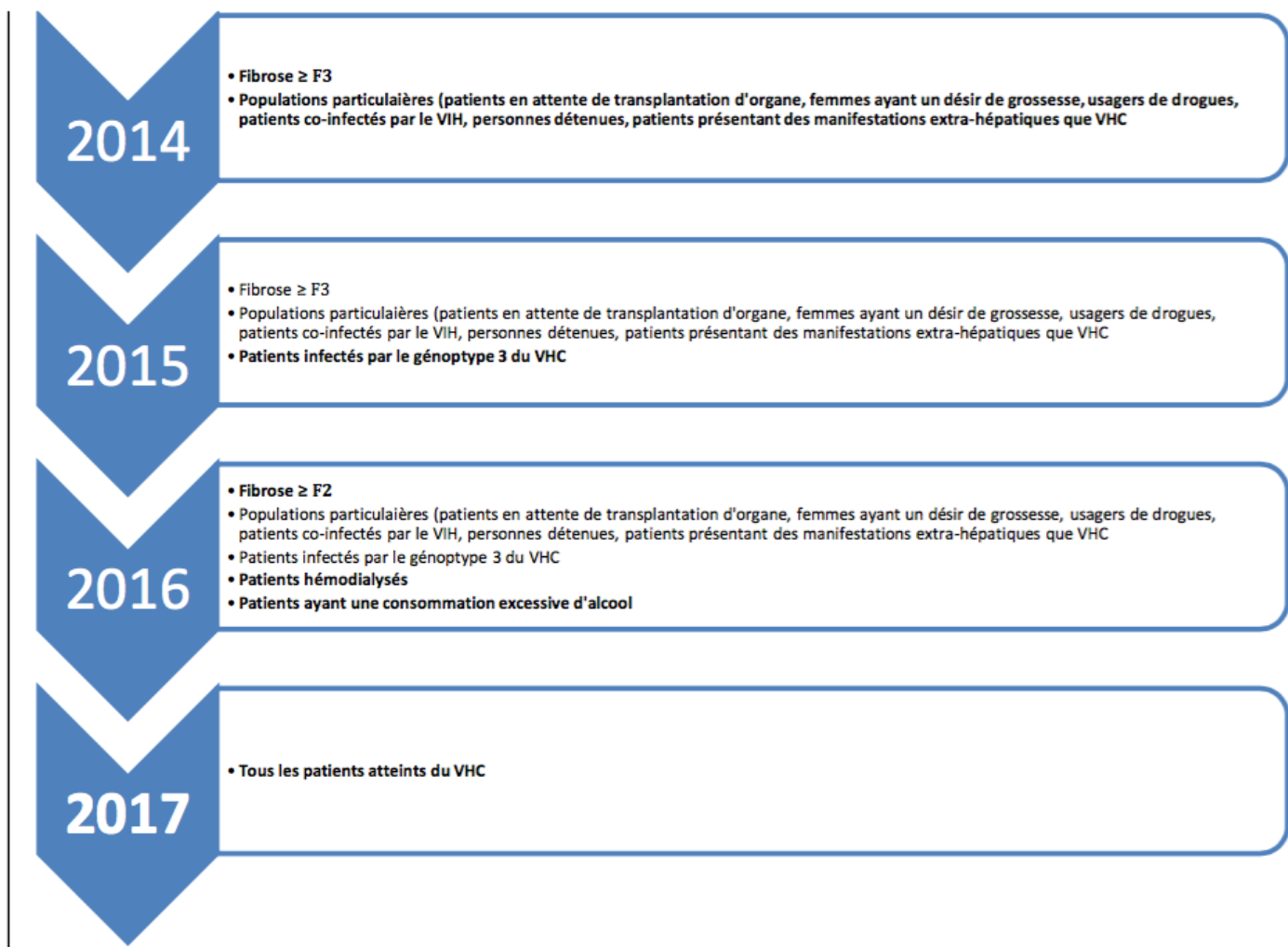


FIGURE 12 : EVOLUTION DES POPULATIONS ÉLIGIBLES À UN TRAITEMENT PAR AAD

## 2. Modalités de prise en charge par l'assurance maladie

Suite au diagnostic de l'infection par le VHC, un traitement peut être instauré. Celui-ci est remboursé à 100% par l'assurance maladie. Les traitements anti-VHC peuvent être pris en charge au titre de l'Affection de Longue Durée (ALD) 6 concernant les maladies actives chroniques du foie et les cirrhoses.

« Les ALD sont des affections nécessitant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse pour lesquelles la participation des assurés peut être limitée ou supprimée pour les actes et prestations nécessités par le traitement (article L. 322-3 3° du code de la sécurité sociale).

En cas d'ALD, « le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement de santé, établit un protocole de soins. Ce protocole, périodiquement révisable, notamment en fonction de l'état de

santé du patient et des avancées thérapeutiques, définit, compte tenu des recommandations établies par la Haute Autorité mentionnée à l'article L. 161-37, les actes et les prestations nécessités par le traitement de l'affection et pour lesquels la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application des 3° et 4° de l'article L. 322-3. La durée du protocole est fixée compte tenu des recommandations de la Haute Autorité mentionnée à l'article L. 161-37 » (article L. 324-1 du code de la sécurité sociale). (HAS, 2017)

Afin de pouvoir bénéficier de l'exonération du ticket modérateur, il faudra :

- Démontrer l'existence d'une hépatite virale C par la présence de l'ARN du VHC dans le sérum
- Réaliser un bilan initial de sévérité de l'affection
- Objectiver la nécessité d'un traitement antiviral ou d'un suivi prolongé

L'exonération est accordée pour une durée initiale de cinq ans, renouvelable par période de dix ans.

L'apparition potentielle de séquelles graves dont le lien de causalité avec le traitement est établie conduit à la reprise de l'exonération du ticket modérateur.

L'exonération concerne l'ensemble des actes et prestations nécessaires à la prise en charge globale et optimale du patient à savoir :

- Les consultations chez l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins : médecin généraliste, Hépatogastro-entérologue, ophtalmologiste, psychiatre, infirmier, etc.
- Les actes de biologie nécessaires à l'initiation d'un traitement ou au suivi de la maladie
- Les actes techniques comme le Fibroscan®, les ponctions biopsie hépatique, les échographies abdominales, la fibroscopie oeso-gastro-duodénale, la transplantation hépatique et les électrocardiogrammes (ECG).
- Les traitements ciblant la maladie virale (AAD)
- Les traitements annexes permettant une utilisation et une efficacité optimale des AAD comme les médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes ou à l'alcool, les vaccins anti VHA ou VHB

Le tableau XXII répertorie les différentes spécialités d'AAD commercialisées et leur coût pour 12 semaines de traitements.

Tableau XXII: Coût HT de la prise en charge du traitement par AAD (VIDAL, 2017)

Spécialités	Génotypes concernés par l'AMM	Coût HT pour une unité de traitement	Coût HT pour 12 semaines de traitement
<b>SOVALDI®</b> (sofosbuvir)	1 à 6	342 euros	28700 euros
<b>DAKLINZA®</b> (daclatasvir)	1, 3 et 4	205 euros	17212 euros
<b>HARVONI®</b> (sofosbuvir/ledipasvir)	1, 3, 4, 5 et 6	513 euros	43092 euros
<b>VIEKIRAX®</b> (paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir)	1 et 4	157 euros	26431 euros
<b>EXVIERA®</b> (dasabuvir)	1 et 4	13,50 euros	2298 euros
<b>EPCLUSA®</b> (sofosbuvir/velpatasvir)	1 à 6	342 euros	28728 euros
<b>ZEPATIER®</b> (elbasvir/grazoprevir)	1 et 4	342 euros	28732 euros
<b>VOSEVI®</b> (sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir)	1 à 6	500 euros	42000 euros
<b>MAVIRET®</b> (glécaprevir/pibrentasvir)	1 à 6	167 euros	42000 euros

 Spécialités commercialisées en officine



### 3. Modalités de délivrance du traitement par AAD

Jusqu'en 2018, tous les AAD étaient uniquement disponibles à l'hôpital et leur délivrance était conditionnée par l'avis de la RCP. En effet, en l'absence du compte-rendu de la RCP, la pharmacie hospitalière n'était pas autorisée à délivrer le traitement. L'objectif de ces réunions est de déterminer le projet thérapeutique à retenir pour chaque patient en fonction de certains référentiels. Lors des RCP, les dossiers de plusieurs patients sont évalués par un comité d'experts composé au minimum d'un médecin hépatologue, d'un virologue (ou d'un interniste), d'un professionnel de santé spécialisé en éducation thérapeutique et d'un pharmacien. Le dossier de chaque patient est présenté à l'aide d'une fiche de synthèse (Annexe 3) (AFEF, 2018)(Legifrance, 2016).

Depuis 2018, les RCP ne sont plus obligatoires exceptées pour certaines populations particulières :

- Patients en échecs d'un premier traitement par AAD,
- Patients insuffisants rénaux, hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux, ayant une cirrhose grave, en pré ou post-transplantation hépatique,
- Patients ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire,
- Patients co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique,
- Patients dont les comorbidités et/ou le traitement habituel nécessitent des précautions d'emploi et/ou la prise en compte des interactions médicamenteuses avec les AAD,
- Patients ayant une hépatite C aigüe.

Les modalités de délivrance des différents traitements sont recensées dans le tableau XXIII.

*Tableau XXIII: Modalités de délivrance des AAD en 2018*

Spécialités	Génotype concernés par AMM	Prescription	Modalité de délivrance
<b>SOVALDI®</b>	1 à 6	<p>Prescription restreinte</p> <p>Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.</p>	<p><b>Délivrance en officine de ville depuis le 02/04/18</b></p> <p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2014</p>
<b>DAKLINZA®</b>	1, 3 et 4		<p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2014</p>
<b>HARVONI®</b>	1,3,4 ,5 et 6		<p><b>Délivrance en officine de ville depuis avril 2018</b></p> <p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2014</p>
<b>VIEKIRAX®</b>	1 et 4		<p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2015</p> <p>Arrêt de commercialisation depuis le 12 octobre 2018</p>
<b>EXVIERA®</b>	1 et 4		<p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2015</p> <p>Arrêt de commercialisation depuis le 12 octobre 2018</p>
<b>EPCLUSA®</b>	1 à 6		<p><b>Délivrance en officine de ville depuis le 02/04/18</b></p> <p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2016</p>
<b>ZEPATIER®</b>	1 et 4		<p><b>Délivrance en officine de ville depuis Août 2018</b></p> <p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2016</p>
<b>VOSEVI®</b>	1 à 6		<p><b>Délivrance en officine de ville depuis le 02/04/18</b></p> <p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2017</p>
<b>MAVIRET®</b>	1 à 6		<p><b>Délivrance en officine de ville depuis le 02/04/18</b></p> <p>Rétrocession en milieu hospitalier depuis 2017</p>

Depuis 2018, six AAD sont désormais disponibles en officine. Il s'agit de Maviret®, Sovaldi®, Harvoni®, Zepatier®, Epclusa®, Vosevi®.

Pour ces six AAD, la rétrocession reste possible en pharmacie hospitalière ; il existe un double circuit de dispensation. Les patients sont donc libres de passer par la pharmacie hospitalière ou par la pharmacie de ville pour obtenir leur traitement antiviral.

La prescription des AAD reste quant à elle restreinte. Seuls les spécialistes en hépato-gastro-entérologie, en médecine interne ou en infectiologie sont habilités à prescrire ces médicaments.

Cependant l'AFEF souhaite que tous les médecins (y compris les généralistes) soient autorisés à prescrire des AAD dans les années à venir. Cet objectif traduit bien la volonté des professionnels de santé à simplifier la prise en charge des patients ayant une hépatite C en vue de l'élimination du VHC en France.

La simplification des modalités de délivrance des AAD, depuis 2018, participe également à cet objectif.

## II. Conseils aux patients

### 1. Elaboration de fiches conseils

Suite aux recommandations de l'AFEF de mars 2018 préconisant un dépistage universel de l'infection par le VHC et un traitement universel, une augmentation du nombre de patients traités par AAD est attendue. En parallèle, la mise à disposition en pharmacie de ville de 6 AAD permet de simplifier l'accès au traitement anti-VHC. Afin d'optimiser la prise en charge des patients en officine, il me semblait intéressant de réaliser des fiches conseils. En effet, plus un patient est bien informé sur sa maladie et son traitement, plus il sera observant et meilleure sera la réponse thérapeutique.

Ces fiches conseils sont particulièrement utiles pour la dispensation d'AAD tant pour le patient que pour le pharmacien. D'une part, cette fiche est remise au patient qui pourra alors la consulter tout au long de son traitement. D'autre part, elle permet au pharmacien d'avoir une trame sur laquelle s'appuyer pour effectuer son conseil.

Ces fiches ont été conçues afin de mettre en lumière les messages clés de façon simple et concise. Elles sont didactiques sans être moralisatrices ou donneuses d'ordre.

Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur les six AAD disponibles en officine depuis 2018 : Sovaldi®, Epclusa®, Maviret®, Vosevi®, Harvoni® et Zepatier®

Pour chaque spécialité, les items suivants sont abordés:

- Le but du traitement
- Comment prendre le traitement ?
- La conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement
- Les effets indésirables
- Les précautions à prendre durant toute la durée du traitement
- Comment conserver le médicament ?
- Où se procurer le médicament ?

Les fiches sont présentées en annexes 4.

## 2. Prévention du risque de transmission

L'OMS vise à obtenir l'éradication de l'infection par le VHC avant 2030. Les nouveaux traitements très efficaces et le dépistage universel vont largement y contribuer mais ne permettront pas à eux seuls d'atteindre cet objectif. La prévention concernant notamment le risque de transmission est également indispensable.

Pour cela le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié de par sa proximité avec les patients.

Il est important que les patients connaissent les précautions à prendre vis-à-vis de leurs entourages pour éviter toute contamination :

- Il n'y a pas de risque de transmission par la salive, la toux ou la sueur
- Il n'est pas nécessaire de désinfecter les verres et la vaisselle en général
- En cas de contact direct avec le sang d'une autre personne, le port de gants est recommandé
- Prévenir tout personnel soignant de son infection afin qu'il puisse prendre les précautions nécessaires
- Ne pas partager ses objets de toilettes
- Placer les objets souillés par du sang dans un récipient protecteur
- En cas de plaie cutanée, nettoyer, désinfecter avec du Dakin® ou de l'eau de javel diluée au 1/10ème puis faire un pansement occlusif
- Utiliser un préservatif lors de rapports sexuels

Si le malade est un usager de drogue par voie intraveineuse :

- Ne jamais prêter ou emprunter une seringue ou le matériel servant à la préparation du produit
- Utiliser du matériel stérile et neuf (Stéribox® disponible en pharmacie)
- Faire l'injection dans un endroit propre et calme. (Inpes, 2007)

### 3. Conseils hygiéno-diététiques

L'hygiène de vie (avant, pendant et après le traitement) est également très importante afin de garantir une prise en charge optimale du patient.

Les conseils portent principalement sur le régime alimentaire, la consommation d'alcool et de drogues, l'automédication et les vaccinations contre d'autres maladies pouvant aggraver l'état général du patient.

#### **Le régime alimentaire**

Il n'est pas nécessaire de changer les habitudes alimentaires du patient si celui-ci a une alimentation équilibrée et qu'il n'est pas en surpoids.

*A contrario*, l'obésité favorise le risque de fibrose hépatique et de cirrhose. L'obésité est un facteur de moins bonne réponse au traitement. La perte de poids est donc recommandée dans ce contexte.

#### **Consommation d'alcool et de drogues**

La prise d'alcool et de drogues sont des facteurs favorisant la constitution des lésions hépatiques : la fibrose progresse plus rapidement et le virus se multiplie beaucoup plus. C'est pourquoi, il est recommandé de stopper ou a minima de diminuer la consommation de ses substances.

Pour accompagner ces patients et les aider à se sevrer de ces substances, il existe des centres médicaux sociaux tels que les CAARUD ou les CSAPA.

#### **Vaccination**

Il n'existe à ce jour aucun vaccin contre l'hépatite C, mais certaines maladies comme l'hépatite B ou l'hépatite A peuvent être de mauvais pronostic et favoriser l'apparition de lésions hépatiques. La vaccination contre l'hépatite B et A est donc recommandée.

Les vaccins contre la grippe et le pneumocoque sont également recommandés afin d'éviter toute dégradation de l'état général du patient.

#### **Prévention de la co-infection par le VIH**

Tout comme la co-infection avec le VHB ou le VHA, la co-infection avec le VIH peut entraîner des complications dans l'évolution de la maladie hépatique et pour son traitement.

En effet, l'infection par le VIH peut provoquer une augmentation de la charge virale VHC, ce qui augmente le risque de chronicité et d'une évolution rapide vers cette chronicité, avec progression plus rapide de la fibrose.

La co-infection provoque aussi une diminution du succès du traitement antiviral C, une augmentation du risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant au cours de la grossesse ainsi que du risque de transmission sexuelle. (Inpes, 2007)

Il est donc important d'expliquer aux patients, les règles simples afin d'éviter une contamination par le VIH comme utiliser un préservatif lors de rapports sexuels, ne pas partager son matériel d'injection lors d'usage de drogues par voie intraveineuse, porter des gants lors de contact avec le sang d'une personne infectée.

### **Automédication**

Certains médicaments ou même compléments alimentaires ne sont pas compatibles avec le traitement de l'hépatite C. Ils peuvent augmenter sa toxicité ou diminuer son efficacité. Il convient alors de conseiller au patient de consulter son médecin ou son pharmacien avant toute prise de médicaments tout au long du traitement par AAD.

### **Le repos**

L'hépatite C et son traitement peuvent entraîner une fatigue intense chez les patients, ce qui peut avoir un retentissement négatif sur leur moral et leur vie sociale. C'est pourquoi, il est important de respecter des périodes de repos durant la journée.

# Conclusion

L'hépatite C est un véritable problème de santé publique touchant près de 185 millions de personnes dans le monde. Depuis la découverte du VHC en 1989, des progrès considérables ont été réalisés afin de mieux connaître le virus, sa structure et son mode de réplication. De même, la stratégie thérapeutique s'est transformée au fil du temps avec le développement de molécules de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérées. En 2014, les AAD ont révolutionné la prise en charge des patients atteints d'une hépatite C chronique.

L'OMS vise à obtenir une éradication du VHC à l'horizon 2030. Pour cela, différentes mesures doivent être prises telles que le traitement universel et le dépistage universel.

Depuis 2018, 6 AAD sont disponibles en pharmacie de ville, permettant ainsi de simplifier les modalités de dispensation des traitements anti-VHC.

A travers ce travail, les caractéristiques du virus responsable de l'hépatite C ainsi que la maladie en elle-même ont été présentées. L'évolution des traitements disponibles depuis la découverte du virus jusqu'à aujourd'hui a ensuite été retracée. Pour finir, la pratique officinale a été abordée en insistant plus particulièrement sur le rôle du pharmacien d'officine. Des fiches conseils relatives aux 6 spécialités disponibles en officine ont ainsi été formalisées.

Les principaux freins à l'éradication totale du virus concernent le défaut de dépistage et de prévention auprès des personnes les plus à risque comme les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Dans ce domaine, le pharmacien d'officine a également un rôle important à jouer. En effet, sa proximité avec les populations les plus à risque fait de lui un interlocuteur privilégié.

Afin de parvenir le plus rapidement possible à l'éradication du VHC, il convient de placer le patient comme l'acteur principal de sa guérison. Les fiches conseils élaborées dans ce travail permettent d'optimiser la prise en charge du patient en ville. Dans certaines régions, de véritables programmes d'éducation thérapeutique ont été créés dans cette optique.

# Bibliographie

ASSOCIATION FRANCAISE POUR L'ETUDE DU FOIE (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite C. 2017. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf> (septembre 2018)

ASSOCIATION FRANCAISE POUR L'ETUDE DU FOIE (AFEF). Recommandations AFEF pour l'élimination du virus de l'hépatite C en France. 2018. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf> (octobre 2018)

ASSURANCE MALADIE (AMELI). Dépistage de l'hépatite C. 2018. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/depistage> (Septembre 2018)

BELAYGUE F. L'hépatite C, les nouveaux traitements et les recommandations. Thèse de doctorat en pharmacie. Toulouse : Université de Toulouse III Paul Sabatier, 2017 : 121p.

BIOMNIS Biologie médicale spécialisée. Les interférons Alpha et Gamma. 2012. Disponible sur : [https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/INTERFERONS\\_ALPHA-GAMMA.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/INTERFERONS_ALPHA-GAMMA.pdf)

CACOUB P. Traitement des manifestations extra-hépatiques associées au virus de l'hépatite C. Gastro-entérologie clinique et biologique, 2002, 26 (2) : pp 210-219.

CHEVALIEZ S. Tests virologiques dans les hépatites B et C. Hépatogastro, 2008, 15 (5) : p345-351.

CHEVALIEZ S, PAWLOTSKY JM. Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. BEHweb, 2011: 5p. Disponible sur : [http://invs.santepubliquefrance.fr/behweb/2011/01/pdf/BEHWeb1\\_2011.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/behweb/2011/01/pdf/BEHWeb1_2011.pdf) (Aout 2018)

CHTIOUI H, BUCLIN T, MORADPOUR D. Nouveaux traitements de l'hépatite C : aspect pharmacologique et potentiel d'interaction. Revue Médicale Suisse, 2014, 10 : pp1600-1606.

DAKLINZA® Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (aout 2018)

DELHAYE S, PAUL S *et al.* Les interférons de type I. Revue Virologie, 2006, 10 : pp167-178

DEUFFIC-BURBAN S, HUNEAU A, VERLEENE A, BROUARD C, PILLONEL J, LE STRAT Y, COSSAIS S, ROUDOT-THORAVAL F, CANVA V, MATHURIN P, DHUMEAUX D. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. Journal of hepatology, 2018, 69 (4) : pp785-792.

DIRECTION GENERAL DE LA SANTE. Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. 2009. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatites.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf) (Octobre 2018)

EPCLUSA® Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY : VICTRELIS®. Résumé des caractéristiques du produit, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/victrelis-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/victrelis-epar-product-information_fr.pdf) (septembre 2018)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY : INCIVO®. Résumé des caractéristiques du produit, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/incivo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/incivo-epar-product-information_fr.pdf) (septembre 2018)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY : OLYSIO®. Résumé des caractéristiques du produit, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/olysio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/olysio-epar-product-information_fr.pdf) (septembre 2018)

GAUDY C, GOUDEAU A. La diversité du virus de l'hépatite C : Méthode d'étude, implication dans la pathogénèse et la résistance au traitement. Revue Virologie, 2005, 9 : pp343-345.

GORDIEN E. Le virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire. Elsevier SAS, Paris, 2003 : pp13-26.

GUIRLET JF. L'hépatite à 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. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Lorraine Nancy I, 2012, 133p.

HARVONI® Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/rapport\\_actualisation\\_strat\\_aad\\_2017\\_avis2\\_06122017\\_cteval318.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/rapport_actualisation_strat_aad_2017_avis2_06122017_cteval318.pdf) (juin 2018)

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DURÉE : Hépatite chronique C . 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap\\_ald\\_6\\_vhc\\_actualisation\\_dec\\_2007\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_vhc_actualisation_dec_2007_.pdf) (juin 2018)

HEPATOWEB. Bases thérapeutiques. disponible sur : [http://hepatoweb.com/Bases\\_Therapeutiques.php](http://hepatoweb.com/Bases_Therapeutiques.php) (octobre 2018)

HEPATOWEB. Gros plan sur l'hépatite C : Epidemiologie. 2010. Disponible sur : <http://hepatoweb.com/hepatite-C-epidemiologie.php> (Juillet 2018)

HEPATOWEB. Fibroscan®. Disponible sur : [http://hepatoweb.com/Documents\\_PDF/Plaque\\_Fibroscan.pdf](http://hepatoweb.com/Documents_PDF/Plaque_Fibroscan.pdf) (octobre 2018)

HEPATOWEB. Fibromètre®. Disponible sur : <http://hepatoweb.com/fibrometres.php> (octobre 2018)

HEPATOWEB. Gros plan sur l'hépatite C : Comment se transmet le virus. 2017. Disponible sur : <http://hepatoweb.com/hepatite-C-transmission.php> (juillet 2018)

HURAUX J-M. Virologie DCEM1 : virus de l'hépatite C. 2007, 307p. disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.6.html> ( Juin 2018)

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (InVS). Risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHB et du VHC par transfusion.2017. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Populations-et-sante/Donneurs-de-sang/Analyses-de-risque-des-agents-transmissibles-par-le-sang> (Octobre 2018)

INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE (Inpes). Actualités santé publique France, Hépatite C. 2015. disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/hepatites/hepatite-C.asp> (Juin 2018)

INTRONA® Résumé des caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

JAUFFRET-ROUSTIDE M, PILLONEL J, et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH). 2013, n°39-40 : p504-509.

JEULIN H, KEDZIEREWICZ F *et al.* Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ? Revue Virologie, 2009, 13 (2) : pp83-92

MAHJOUB N. Charges Virales VIH/VHB/VHC. 2017. Disponible sur : AFRAMED2017\_Charge virale\_NadiaMahjoub-3.pdf ( Aout 2018)

MAVIRET® Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

MEFFRE C, LE STRAT Y, DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, ANTONA D, DESENCLOS JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. InVS, 2006, 114 p. Disponible sur : [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. Modalités organisationnelles de prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux anti-viraux d'action directe (NAAD) notamment, dans le cadre des services avec RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).2016. Disponible sur : [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/09/cir\\_41286.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/09/cir_41286.pdf) (novembre 2018).

MORADPOUR D, MULLTAUPT B. Hépatite C: épidémiologie, histoire naturelle et diagnostic. Revue Médicale Suisse, 2015, 471 (11) : pp896-901.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). Hépatite C principaux faits. 2018. disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (Juillet 2018)

PAWLOTSKY J-M. Le virus de l'hépatite C. Medecine/sciences, 2002, 18 (3) : pp303-314

PAWLOTSKY J-M, DHUMEAUX D. Le virus de l'hépatite C. Edition E.D.K, Paris, 2004 : pp1-17.

PAWLOTSKY J-M, DHUMEAUX D. Hépatite C : Variabilité génétique du virus de l'hépatite C. Edition E.D.K, Paris, 2004: pp18-33.

PEGASYS® Résumé des Caractéristiques du Produit , disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

PIOCHE C, PELAT C, LARSEN C, DESENCLOS JC, JAUFFREY-ROUSTIDE M, LOT F, PILLONEL J, BROUARD C. Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine en 2011. BEH 13-14, 2016 : pp224-229.

PAWLOTSKY J-M, DHUMEAUX D. Hépatite C. Edition E.D.K, Paris, 2004 : 479p.

REBETOL® Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

ROFERON® Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

ROUDOT-THORAVALE F. Evolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. Elsevier Masson SAS, Paris, 2002 : 143p.

SAMUEL D. Traitement de l'hépatite C Chronique. 2016. Disponible sur : <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatites-virales/hepatite-c/traitement-hepatite-c.html> (Septembre 2018)

TRABUT JB. Le score métavir. Hépatogastro, 2009, 16 (3) : p219-220.

VIDAL. Exviera® Résumé des caractéristiques du Produit, disponible sur : <https://www.vidal.fr> (août 2018)

VIDAL. Pegasys® Résumé des caractéristiques du Produit, disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/pegasys-19575.htm> (Août 2018)

VIDAL. Rebetol® Résumé des caractéristiques du Produit, disponible sur : [https://www.vidal.fr/Medicament/rebetol\\_200\\_mg\\_gel-14215.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/rebetol_200_mg_gel-14215.htm) (Août 2018)

VIDAL. Viekirax® Résumé des caractéristiques du produit, disponible sur : [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr) (Août 2018)

VOSEVI® Résumé des caractéristiques du Produit , disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

ZEPATIER® Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur : <http://www.theriaque.org> (septembre 2018)

# Annexe 1


(Giorgio, 2018)

## Mesures de précautions standard pour la prévention des Accidents d'Exposition au Sang ( rapport 2006 du Ministère de la santé)

- **Lavage, désinfection** des mains, avec des solutions hydro alcooliques :
  - systématiquement entre l'examen de 2 patients, entre 2 activités,
  - immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants.
- **Port de gants :**
  - les gants doivent être changés entre 2 patients, 2 activités,
  - à l'occasion de soins à risque de piqûres, lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillé,
  - systématiquement lors des soins lorsque les mains du soignant comportent des lésions.
- **Port de lunettes, masques, surblouses :**
  - si les soins exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine, tel que intubation, aspiration, endoscopie, acte opératoire, autopsie.....
- **Matériel souillé**
  - Matériel piquant ou tranchant à usage unique :
    - ne pas recapuchonner les aiguilles,
    - ne pas les désadapter à la main,
    - déposer dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin, immédiatement après usage, le niveau maximal de remplissage doit être vérifié.
  - Matériel réutilisable :
    - manipuler avec précaution ce matériel souillé.
- **Surfaces souillées :**
  - nettoyer, puis désinfecter avec de l'eau de javel à 9° fraîchement diluée au 1/5 ème, ou tout autre désinfectant approprié les surfaces souillées par du sang ou tout autre produit d'origine humaine.
- **Transport du linge et des matériels souillés :**
  - les linges et instruments souillés par le sang doivent être évacués du service dans un emballage fermé étanche.
- **Au laboratoire :**
  - les précautions déjà citées doivent être prises pour tous les prélèvements.
  - L'identification de prélèvements «à risque» est une mesure qui peut être dangereuse car elle apporte une fausse sécurité; ceux ci doivent être transportés dans des tubes ou flacons hermétiques, sous emballage étanche.
  - Ne jamais pipeter à la bouche;
  - Porter des gants
- **Au bloc opératoire :**
  - changer régulièrement de gants, porter 2 paires de gants, notamment pour l'opérateur principal, lors de la suture des plans pariétaux;
  - porter des masques à visière, ou des lunettes de protection;
  - utiliser des techniques opératoires limitant les risques ( coordination, protection de la main contro latérale, aiguilles à bout mousse quand c'est possible).Matériels de sécurité

- injections, dans de **plus grandes conditions de sécurité** :
  - seringues, systèmes de prélèvements, scalpels,
  - pourvus d'un manchon de protection qui vient recouvrir l'aiguille ou la lame, après le geste ;
  - aiguilles de suture à bout mousse,
  - moins dangereuses pour l'opérateur que les aiguilles classiques ;
  - autopiqueurs autorétractables pour prélèvements en capillaire ;
  - systèmes de prélèvement sous vide.

## Annexe 2

**DÉPISTAGE  
HÉPATITE**  
Moi  fait

# Mon CSAPA sans hépatite C

### Offres du CSAPA aux usagers


- 1 Proposition de dépistage systématique des virus de l'hépatite C, de l'hépatite B et du VIH (VHC/VHB/VIH) si possible dès l'entrée dans le centre de soins
- 2 Proposition de dépistage annuel VHC/VHB/VIH
- 3 Réalisation de TROD possible au sein du CSAPA
- 4 Bilan biologique sur site ou avec un laboratoire d'analyses de biologie médicale partenaire (prélèvement jugulaire et artériel)
- 5 Accès à l'évaluation de la fibrose (FibroScan et /ou bilan biologique de la fibrose) pour tous les usagers sur site ou par convention
- 6 Accès rapide au traitement contre le VHC et suivi au sein du CSAPA
- 7 Accès à du matériel de réduction des risques dans le CSAPA
- 8 Proposition d'un module de sensibilisation à la non recontamination par le VHC
- 9 Proposition d'un programme d'éducation thérapeutique sur site ou par convention
- 10 Proposition de vaccination contre le VHB gratuite sur site

### Mon CSAPA et ses collaborateurs

- 11 Personnel formé aux nouveaux traitements contre le VHC et aux maladies du foie
- 12 Personnel formé sur les molécules psychoactives hépatotoxiques
- 13 Recueil et analyse des données épidémiologiques hépatite C, B et du VIH sur site

### Mon CSAPA et ses partenaires

- 14 Travail en réseau par convention : un laboratoire d'analyses de biologie médicale, CEGIDD, CAARUD, association de patients, SELHV ou Service d'hépatologie (experts de lutte contre les hépatites virales)
- 15 Accès facilité à une consultation d'hépatologie

 **SOS hépatites**

CAMPAGNE 2018 SOS HÉPATITES RÉALISÉE EN TOUTE INDÉPENDANCE. AVEC LE SOUTIEN DE GILEAD SCIENCES

# Annexe 3



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE  
**REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE HEPATITE C**  
 Date de la RCP :

**Nom et prénom :**  
**Date de naissance**  Homme  Femme  
 Médecin traitant :  
**Médecin présentant le dossier :**

**Maladie virale**  
 Génotype du VHC:  1a  1b  2  3  4  5  6  autre ARN du VHC (UI/ml) :  
 Mode de contamination (et année) :

**Maladie hépatique**  
 Cirrhose :  non  oui Cryoglobulinémie :  non  oui  
 Fibroscan (kPa) : Fibrotest : Fibromètre : PBH (date : ) : A F  
 Endoscopie (date : ) / varices oesophagiennes :  non  oui (si oui, grade )  
 CHC :  non  oui Ascite :  non  oui Patient sur liste d'attente de greffe :  non  oui  
 Greffe hépatique :  non  oui (si oui, date : )

**Co-morbidités**  
 Taille (m) : Poids (kg) : Diabète :  non  oui  
 Alcool (verres/semaine) : Usage de drogue en cours :  non  oui  
 Infection VIH :  non  oui si oui, CD4 (mm3) : ARN VIH (UI/ml) :  
 Traitement anti-VIH :  
 Traitement habituel :

**Bilan biologique**

ASAT (UI/L)		ALAT (UI/L)		GGT (UI/L)	
Plaquettes (G/L)		TP (%)		Albumine (g/L)	
Bilirubine totale (µmol/L)		Score de Child		Score de MELD	

**Statut thérapeutique de la maladie**  Non traitée antérieurement  Déjà traitée\*  
**\*Traitements déjà réalisés**

	Durée (semaines)	Réponse
PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de protéase + PEG-IFN + ribavirine		
Inhibiteur de NSSB		
Autre :		

**Proposition de prise en charge**

Surveillance  Nécessité d'examen complémentaires  Mise en traitement

**Mise sous traitement**

Application du référentiel  Traitement hors référentiel  Essai thérapeutique

**Proposition de traitement (mettre une croix dans les cases souhaitées)**

Inhibiteur protéase	Inhibiteur de NSSA	Inhibiteur de NSSB	Interféron	Ribavirine	Autre

**Schéma thérapeutique proposé :**

Durée du traitement (en semaines) :

Accompagnement (éducation thérapeutique, soutien social...) :

**Personnes présentes à la RCP :**

### FICHE CONSEIL



## Maviret®

*Glicaprevir*  
*Pibrentasvir*

#### POURQUOI PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament vous est prescrit afin de lutter contre le virus de l'hépatite C (VHC). **Maviret®** est une association de 2 molécules actives sur le VHC (Glicaprevir et Pibrentasvir). **Maviret®** empêche la formation de nouveaux virus en bloquant la formation de protéines dont le virus a besoin pour se reproduire. Ce médicament est très efficace (plus de 90% de guérison). Pour cela, il doit être pris tous les jours sans oubli, ni décalage.

#### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

La dose recommandée est de 3 comprimés en une prise, une fois par jour, tous les jours à la même heure, pendant 8 à 12 semaines. Il est conseillé de prendre le médicament en mangeant.

Les comprimés sont à avaler entiers, sans les croquer, les écraser, ou les mâcher.

#### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

En cas d'oubli, le comprimé oublié peut être pris dans les 18 heures suivant l'heure de la prise habituelle.

Si plus de 18 heures se sont écoulées après l'heure de prise habituelle de ce médicament, la dose oubliée ne doit pas être prise. Prenez alors la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais double dose.

Si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant la prise de **Maviret®**, prenez un autre comprimé.

Si des vomissements surviennent plus de 3 heures après la prise de **Maviret®**, il n'est pas recommandé de reprendre un comprimé.





# Maviret®

Glicaprevir  
Pibrentasvir

## LES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT

Maviret® est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables. Toutefois, des maux de tête, de la fatigue ou des troubles digestifs (nausées, diarrhées) peuvent survenir en cours de traitement.

Si des effets incommodants apparaissent et persistent, il est important d'en parler avec votre médecin. N'arrêtez jamais votre traitement sans son accord.

## PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC CE MÉDICAMENT :

Il est important de toujours préciser à votre médecin ou pharmacien les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), les plantes médicinales, les huiles essentielles ou encore les compléments alimentaires que vous prenez en plus de Maviret® afin d'éviter toute mauvaise association.

D'une part, certaines substances peuvent diminuer l'efficacité de Maviret®. Par exemple, certains antibiotiques (rifampicine...) ou antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne...) peuvent compromettre l'efficacité de Maviret®.

D'autre part, Maviret® peut augmenter la toxicité de certains médicaments tels que la simvastatine (médicament diminuant le taux de cholestérol dans le sang), le dabigatran (anticoagulant) ou encore l'éthinylestradiol (contraceptif).

## COMMENT CONSERVER MAVIRET®?

Ce médicament doit être conservé à température ambiante (<30°C) et hors de la portée des enfants.

## OÙ TROUVER VOTRE MÉDICAMENT ?

Maviret® ne peut être prescrit que par des médecins hospitaliers, spécialiste en Hépatogastro-entérologie, médecine interne ou infectiologie.

Maviret® est disponible en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière.



## FICHE CONSEIL



**Epclusa®**  
*Sofosbuvir*  
*Velpatasvir*

### POURQUOI PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament vous est prescrit afin de lutter contre le virus de l'hépatite C. **Epclusa®** agit en bloquant deux protéines indispensables au développement et à la multiplication du virus. Ainsi, il empêche le virus d'infecter de nouvelles cellules. Au final, il permet d'éliminer le virus de votre organisme. Ce médicament est très efficace (plus de 90% de guérison). Pour cela, il doit être pris tous les jours sans oublier, ni décalage.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour, tous les jours à la même heure, pendant 12 semaines. **Epclusa®** peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé est à avaler entier, sans le croquer, l'écraser, ou le mâcher. En fonction du type de virus (génotype), de l'état de votre foie et de vos traitements antérieurs, il peut être prescrit seul ou en association avec la Ribavirine.

### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

En cas d'oubli, le comprimé oublié peut être pris dans les 18 heures suivant l'heure de la prise habituelle.

Si plus de 18 heures se sont écoulées après l'heure de prise habituelle de ce médicament, la dose oubliée ne doit pas être prise. Prenez alors la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais double dose.

Si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant la prise d'**Epclusa®**, prenez un autre comprimé.

Si des vomissements surviennent plus de 3 heures après la prise d'**Epclusa®**, il n'est pas recommandé de reprendre un comprimé.



# Epclusa®

Sofosbuvir  
Velpatasvir

## LES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT

Epclusa® est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables. Toutefois, des maux de tête ou de la fatigue peuvent survenir en cours de traitement.

Si des effets incommodes apparaissent et persistent, il est important d'en parler avec votre médecin. N'arrêtez jamais votre traitement sans son accord.

## PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC CE MÉDICAMENT :

Il est important de toujours préciser à votre médecin ou pharmacien les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), les plantes médicinales, les huiles essentielles ou encore les compléments alimentaires que vous prenez en plus d'Epclusa® afin d'éviter toute mauvaise association.

D'une part, certaines substances peuvent diminuer l'efficacité d'Epclusa®. Par exemple, certains antibiotiques (rifampicine...), antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne...) ou des antiacides (Gaviscon®) peuvent compromettre l'efficacité d'Epclusa®.

D'autre part, Epclusa® peut augmenter la toxicité de certains médicaments en association.

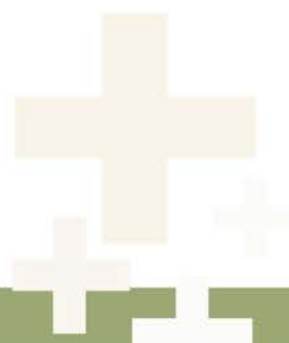
## COMMENT CONSERVER EPCLUSA®?

Ce médicament doit être conservé à température ambiante (<25°C), dans son conditionnement d'origine, fermé et hors de la portée des enfants.

## OÙ TROUVER VOTRE MÉDICAMENT ?

Epclusa® ne peut être prescrit que par des médecins hospitaliers, spécialiste en Hépatogastro-entérologie, médecine interne ou infectiologie.

Epclusa® est disponible en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière.



## FICHE CONSEIL



# Harvoni®

Sofosbuvir  
Ledipasvir

### POURQUOI PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament vous est prescrit afin de lutter contre le virus de l'hépatite C (VHC). Harvoni® est une association de 2 molécules actives sur le VHC (Sofosbuvir et Ledipasvir). Harvoni® empêche la formation de nouveaux virus en bloquant la formation de protéines dont le virus a besoin pour se reproduire. Ce médicament est très efficace (plus de 90% de guérison). Pour cela, il doit être pris tous les jours sans oublier, ni décalage.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

La dose recommandée est d'un comprimé en une prise, une fois par jour, tous les jours à la même heure, pendant 12 à 24 semaines. Harvoni® peut être pris avec ou sans nourriture.

Le comprimé est à avaler entier, sans les croquer, l'écraser, ou le mâcher.

### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

En cas d'oubli, le comprimé oublié peut être pris dans les 18 heures suivant l'heure de la prise habituelle.

Si plus de 18 heures se sont écoulées après l'heure de prise habituelle de ce médicament, la dose oubliée ne doit pas être prise. Prenez alors la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais double dose.

Si des vomissements surviennent dans les 5 heures suivant la prise d'Harvoni®, prenez un autre comprimé.

Si des vomissements surviennent plus de 5 heures après la prise d'Harvoni®, il n'est pas recommandé de reprendre un comprimé.



# Harvoni®

Sofosbuvir  
Ledipasvir

## LES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT

Harvoni® est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables. Toutefois, des maux de tête ou de la fatigue peuvent survenir en cours de traitement.

Si des effets incommodants apparaissent et persistent, il est important d'en parler avec votre médecin. N'arrêtez jamais votre traitement sans son accord.

## PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC CE MÉDICAMENT :

Il est important de toujours préciser à votre médecin ou pharmacien les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), les plantes médicinales, les huiles essentielles ou encore les compléments alimentaires que vous prenez en plus d'Harvoni® afin d'éviter toute mauvaise association.

Certaines substances peuvent diminuer l'efficacité d'Harvoni®. Par exemple, certains antibiotiques (rifampicine...), antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne...) ou anti-acide (Gaviscon®) peuvent compromettre l'efficacité d'Harvoni®.

## COMMENT CONSERVER HARVONI®?

Ce médicament doit être conservé à température ambiante (<30°C), dans son conditionnement d'origine, fermé et hors de la portée des enfants.

## OÙ TROUVER VOTRE MÉDICAMENT ?

Harvoni® ne peut être prescrit que par des médecins hospitaliers, spécialiste en Hépatogastro-entérologie, médecine interne ou infectiologie.

Harvoni® est disponible en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière.



## FICHE CONSEIL



# Vosevi®

Sofosbuvir  
Velpatasvir  
Voxilaprevir

### POURQUOI PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament vous est prescrit afin de lutter contre le virus de l'hépatite C (VHC). **Vosevi®** est une association de 3 molécules actives sur le VHC (Sofosbuvir, Velpatasvir et le Voxilaprevir) qui agissent en bloquant des protéines indispensables au développement et à la multiplication du virus. Ainsi, il empêche le virus d'infecter de nouvelles cellules. Au final, il permet d'éliminer le virus de votre organisme. Ce médicament est très efficace (plus de 90% de guérison). Pour cela, il doit être pris tous les jours sans oublier, ni décaler.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour, tous les jours à la même heure, pendant 8 à 12 semaines en fonction du type de virus (génotype). Il est conseillé de prendre le médicament en mangeant.

Le comprimé est à avaler entier, sans le croquer, l'écraser, ou le mâcher. Il peut être associé à un autre médicament, la Ribavirine.

### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

En cas d'oubli, le comprimé oublié peut être pris dans les 18 heures suivant l'heure de la prise habituelle.

Si plus de 18 heures se sont écoulées après l'heure de prise habituelle de ce médicament, la dose oubliée ne doit pas être prise. Prenez alors la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais double dose.

Si des vomissements surviennent dans les 4 heures suivant la prise de **Vosevi®**, prenez un autre comprimé.

Si des vomissements surviennent plus de 4 heures après la prise de **Vosevi®**, il n'est pas recommandé de reprendre un comprimé.



# Vosevi®

Sofosbuvir  
Velpatasvir  
Voxilaprevir

## LES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT

Vosevi® est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables. Toutefois, des maux de tête, de la fatigue, une baisse d'appétit ou des troubles digestifs (nausées, diarrhées) peuvent survenir en cours de traitement.

Si des effets incommodes apparaissent et persistent, il est important d'en parler avec votre médecin. N'arrêtez jamais votre traitement sans son accord.

## PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC CE MÉDICAMENT :

Il est important de toujours préciser à votre médecin ou pharmacien les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), les plantes médicinales, les huiles essentielles ou encore les compléments alimentaires que vous prenez en plus de Vosevi® afin d'éviter toute mauvaise association.

D'une part, certaines substances peuvent diminuer l'efficacité de Vosevi®. Par exemple, certains antibiotiques (rifampicine...) ou antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne...) peuvent compromettre l'efficacité de Vosevi®.

D'autre part, Vosevi® peut augmenter la toxicité de certains médicaments tels que la rosuvastatine (médicament diminuant le taux de cholestérol dans le sang), le dabigatran (anticoagulant) ou encore l'éthinylestradiol (contraceptif).

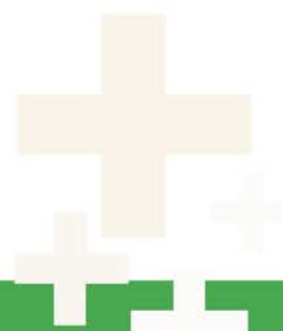
## COMMENT CONSERVER VOSEVI®?

Ce médicament doit être conservé à température ambiante (<30°C), dans son conditionnement d'origine, fermé et hors de la portée des enfants

## OÙ TROUVER VOTRE MÉDICAMENT ?

Vosevi® ne peut être prescrit que par des médecins hospitaliers, spécialiste en Hépatogastro-entérologie, médecine interne ou infectiologie.

Vosevi® est disponible en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière.



## FICHE CONSEIL



Sovaldi®  
Sofosbuvir

### POURQUOI PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament vous est prescrit afin de lutter contre le virus de l'hépatite C. *Sovaldi*® agit en bloquant une protéine indispensable à la multiplication du virus. Ainsi, il empêche le virus d'infecter de nouvelles cellules. Au final, il permet d'éliminer le virus de votre organisme. Ce médicament est très efficace (plus de 90% de guérison). Pour cela, il doit être pris tous les jours sans oubli, ni décalage.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour, tous les jours à la même heure, pendant 12, 16 ou 24 semaines en fonction du type de virus (génotype). Il est conseillé de prendre le médicament en mangeant.

Le comprimé est à avaler entier, sans le croquer, l'écraser, ou le mâcher.

Il peut être associé à d'autres médicaments comme la Ribavirine.

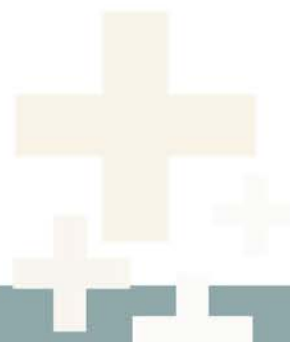
### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

En cas d'oubli, le comprimé oublié peut être pris dans les 18 heures suivant l'heure de la prise habituelle.

Si plus de 18 heures se sont écoulées après l'heure de prise habituelle de ce médicament, la dose oubliée ne doit pas être prise. Prenez alors la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais double dose.

Si des vomissements surviennent dans les 2 heures suivant la prise de *Sovaldi*®, prenez un autre comprimé.

Si des vomissements surviennent plus de 2 heures après la prise de *Sovaldi*®, il n'est pas recommandé de reprendre un comprimé.





## LES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT

Sovaldi® est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables. Toutefois, des maux de tête ou de la fatigue peuvent survenir en cours de traitement.

Si des effets incommodes apparaissent et persistent, il est important d'en parler avec votre médecin. N'arrêtez jamais votre traitement sans son accord.

## PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC CE MÉDICAMENT :

Il est important de toujours préciser à votre médecin ou pharmacien les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), les plantes médicinales, les huiles essentielles ou encore les compléments alimentaires que vous prenez en plus de Sovaldi® afin d'éviter toute mauvaise association.



D'une part, certaines substances peuvent diminuer l'efficacité de Sovaldi®. Par exemple, certains antibiotiques (rifampicine...) ou antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne...) peuvent compromettre l'efficacité de Sovaldi®. D'autre part, Sovaldi® peut augmenter la toxicité de certains médicaments en association.

## COMMENT CONSERVER SOVALDI®?

Ce médicament doit être conservé à température ambiante (<30°C), dans son conditionnement d'origine, fermé et hors de la portée des enfants.

## OÙ TROUVER VOTRE MÉDICAMENT ?

Sovaldi® ne peut être prescrit que par des médecins hospitaliers, spécialiste en Hépatogastro-entérologie, médecine interne ou infectiologie.

Sovaldi® est disponible en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière



## FICHE CONSEIL



Zepatier®  
Elbasvir  
Grazoprevir

### POURQUOI PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Ce médicament vous est prescrit afin de lutter contre le virus de l'hépatite C (VHC). Zepatier® est une association de 2 molécules actives sur le VHC (Elbasvir et Grazoprevir) qui agissent en bloquant des protéines indispensables au développement et à la multiplication du virus.

Au final, il permet d'éliminer le virus de votre organisme. Ce médicament est très efficace (plus de 90% de guérison). Pour cela, il doit être pris tous les jours sans oubli, ni décalage.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour, tous les jours à la même heure, pendant 12 à 16 semaines en fonction du type de virus (génotype). Il peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé est à avaler entier, sans le croquer ou l'écraser. Il peut être associé à un autre médicament, la Ribavirine.

### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

En cas d'oubli, le comprimé oublié peut être pris dans les 16 heures suivant l'heure de la prise habituelle.

Si plus de 16 heures se sont écoulées après l'heure de prise habituelle de ce médicament, la dose oubliée ne doit pas être prise. Prenez alors la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez jamais double dose.

Si des vomissements surviennent dans les 4 heures suivant la prise de Zepatier®, prenez un autre comprimé.

Si des vomissements surviennent plus de 4 heures après la prise de Zepatier®, il n'est pas recommandé de reprendre un comprimé.



# Zepatier®

Elbasvir  
Grazoprevir

## LES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT

Zepatier® est un médicament bien toléré avec peu d'effets indésirables. Toutefois, des maux de tête, de la fatigue peuvent survenir en cours de traitement.

Si des effets incommodes apparaissent et persistent, il est important d'en parler avec votre médecin. N'arrêtez jamais votre traitement sans son accord

## PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC CE MÉDICAMENT :

Il est important de toujours préciser à votre médecin ou pharmacien les médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), les plantes médicinales, les huiles essentielles ou encore les compléments alimentaires que vous prenez en plus de Zepatier® afin d'éviter toute mauvaise association.

Certaines substances peuvent diminuer l'efficacité de Zepatier®. Par exemple, certains antibiotiques (rifampicine...), antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne...) ou antiacides (Gaviscon®) peuvent compromettre l'efficacité de Zepatier®.

## COMMENT CONSERVER ZEPATIER®?

Ce médicament doit être conservé à température ambiante (<25°C), dans son conditionnement d'origine, fermé et hors de la portée des enfants.

## OÙ TROUVER VOTRE MÉDICAMENT ?



Zepatier® ne peut être prescrit que par des médecins hospitaliers, spécialiste en Hépatogastro-entérologie, médecine interne ou infectiologie.

Zepatier® est disponible en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière.



## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18/12/2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Sarah BARTH</p> <p><u>Sujet</u> : EVOLUTION DES MEDICAMENTS ANTIVIRAUX DANS L'HEPATITE C</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Pr Béatrice DEMORE, PU-PH      Directeur : Dr Sophie MORICE, Pharmacien Assistant      Co-directeur : Pr Béatrice DEMORE, PU-PH      Juges : Dr Laure-Anne ARNOUX, Pharmacien Hospitalier      :Dr Pierre-Emmanuel CHATOR, Pharmacien</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 20/11/2018</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse  <i>B. DEMORE</i>                      S. MORICE</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 22.11.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pr. Raphaël DUVIAL</b> </p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 29 NOV. 2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pierre MUTZENHARDT</b> </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 10562 .</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**EVOLUTION DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX DANS L'HEPATITE C  
ET PRATIQUE OFFICINALE EN 2018**

Thèse soutenue le 18 décembre 2018  
Par BARTH Sarah

**RESUME :**

En 1989, le virus de l'hépatite C est découvert par le Dr Michael Houghton et son équipe. En près de 30 ans, l'hépatite C chronique est devenue un véritable problème de santé publique. En effet, environ 185 millions de personnes sont atteintes dans le monde et environ 344500 personnes en France.

De 1989 à 1992, le mode de transmission le plus fréquemment rencontré était lié à la transfusion sanguine. Désormais, le dépistage des anticorps VHC est obligatoire pour tous dons de sang ce qui a rendu ce risque quasi nul. Aujourd'hui le risque majeur de contamination résulte du partage de matériels chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Depuis la découverte du virus, les traitements antiviraux ont considérablement évolués aussi bien au niveau de l'efficacité que de la tolérance. La réponse virologique soutenue est passée de 20% dans les années 1990 avec l'interféron alpha à plus de 90% aujourd'hui avec les antiviraux à action directe. Initialement, ces médicaments étaient uniquement disponibles en rétrocession hospitalière. Depuis 2018, 6 spécialités peuvent également être dispensées en officine.

Ce travail permet de retracer l'évolution des thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hépatite C, tout en faisant un focus sur la stratégie thérapeutique actuelle. L'objectif secondaire de ce travail réside dans la formalisation de fiches conseils destinées à la pratique officinale.

L'éradication totale du virus passe donc par une bonne observance du traitement mais aussi par une diminution de la transmission du virus. C'est pour cela que le renforcement de la prévention et du dépistage est très importante. Le pharmacien d'officine joue un rôle important de conseiller aussi bien auprès de ses patients atteints d'hépatites C, qu'auprès des populations à risques de transmissions du virus de part sa proximité.

Tout d'abord, nous présenterons les caractéristiques du virus responsable de l'hépatite C ainsi que la maladie en elle-même, puis l'évolution des traitements disponibles sera ensuite retracée, et enfin, nous aborderons la pratique officinale en insistant sur l'hépatite C dans la pratique officinale et le rôle à jouer pour le pharmacien d'officine.

**MOTS CLES :** Hépatite C ; traitement ; antiviraux ; officine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
<b>Dr MORICE SOPHIE</b>	<b>PHARMACIE CLINIQUE</b>	<b>Expérimentale</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Pr DEMORE BEATRICE</b>		<b>Bibliographique</b>	<b>X</b>
		<b>Thème</b>	<b>3</b>

<b><u>Thèmes</u></b>	<b>1 – Sciences fondamentales</b>	<b>2 – Hygiène/Environnement</b>
	<b>3 – Médicament</b>	<b>4 – Alimentation – Nutrition</b>
	<b>5 - Biologie</b>	<b>6 – Pratique professionnelle</b>