

La République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Blida 01



Faculté de médecine
Département de pharmacie



Thèse présentée en vue d'obtention du diplôme

« Docteur en PHARMACIE »

Session juin 2019,

Intitulée de :

**La prise en charge de l'hépatite C au niveau des hopitaux
d'Alger, Blida et Tipaza :
Nouvelles thérapies, Recommandations et Perspectives.**

• *Présenté par :*

- Saad Adel BASTAMI
- Zakaria KAIDI
- Ali KASTALI

• *Devant le jury :*

- **Président: Dr. K. MAMMARI:** Maitre-assistant en toxicologie, DEPARTEMENT DE PHARMACIE de Blida.
- **Examineur: Dr. M. MAHFOUD:** Maitre-assistant en microbiologie, CHU FRANTZ FANON, Blida.
- **Examinatrice: Dr. N. HERROUG:** Assistante en pharmacologie, CHU FRANTZ FANON, Blida.
- **Promotrice: Dr. S. BENHAMIDA:** Maitre-assistante en pharmacologie, DEPARTEMENT DE PHARMACIE de Blida.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements



En guise de reconnaissance, on tient à témoigner nos sincères remerciements à notre promotrice :

Dr: S.BENHAMIDA YAHYAOUI

Qui a contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre projet de fin d'étude et à l'élaboration de ce modeste travail.

Nos sincères remerciements et profondes gratitudeux aux membres du comité de jury :

Dr. K.MAMMERI, Dr. N. HERROUG et Dr. M. MAHFOUD

De faire membres de jury et de nous avoir fait l'honneur d'accepter de lire et de juger ce travail. Nous vous prions de croire en notre sincère respect et nos considérations plus profondes.

On tient à remercier l'ensemble des médecins de différents services de gastro-entérologie :
Pr. BOUCHAOUI (EPH de Blida), Pr. MAHIOU (CHU de BEO), Dr. KARCHE (CHU DOUIRA), Dr. BAREK (EPH de KOLEA)

des maladies infectieuses

(Pr. ACHOUR (EHS D'ELKATTAR),

Dr. MEFTAH Dr. SAIGHI et Dr. TEBANI (EPH de BOUFARIK))

de service hépatologie

Pr. N. DEBZI (CHU Mustapha Pacha)

Pour leur patience, leurs accompagnements, leurs conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'ils ont portés à nos travaux.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.



Dédicace

Je dédie ce travail:

À mes parents :

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années.
Pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions.
Pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.
Pour le courage et la persévérance que vous m'avez inculqués.

À mon frère et mes sœurs : Oussama ,khadra,imane

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes cotés et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de ma grande affection pour vous.

À mes collègues, Ali et Zakaria .

Merci d'avoir contribué à la réalisation de cette thèse.

À mes amis de la fac :

Pour les bons moments passés à la fac et surtout en dehors !

À ma maître de thèse, docteur BENKAMSDA :

pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Un grand merci pour vos réponses toujours rapides et pour vos conseils tout au long de l'élaboration de ma thèse.

À toutes les personnes :

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

En fin , Je remercie le BON DIEU le tout puissant de m'avoir accordé la santé et le courage d'arriver au terme de ce travail.

Saad Adel Bastami

Dédicace

Je dédie ce travail:

À mes parents et ma chère grande mère :

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années.

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

Pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.

Pour le courage et la persévérance que vous m'avez inculqués.

À ma chère sœur :

Pour son encouragement et sa disponibilité et générosité envers moi

À ma chère tante et son mari :

Pour leur encouragement et leur soutien permanent

À mes collègues, Adel et Ali :

Merci d'avoir contribué à la réalisation de cette thèse.

À ma maître de thèse, docteur BENKALSDA :

pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse.

Un grand merci pour votre disponibilité et pour vos conseils tout au long de l'élaboration de ma thèse.

À mes amis et mes collègues :

Pour les bons moments passés à la fac et surtout en dehors !

En fin, Je remercie le BON DIEU le tout puissant de m'avoir accordé la santé ;
et le courage d'arriver au terme de ce travail.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

... Zakaria Kaidi

Dédicace

Je dédie ce travail...

À mes chers parents,

Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leurs soutiens
et leurs prières tout au long de mes études
Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de
Votre soutien infaillible,
Merci d'être toujours là pour moi.

À mes chers frères et ma chère sœur,

Pour leur appui et leur encouragement, et leur soutien moral,
A toute ma famille pour leur soutien tout au long de
mon parcours universitaire,

À ma promotrice docteur BERNARDI

Pour son encadrement, ses conseils, son soutien et son accompagnement.

À tous mes professeurs et mes enseignants,

Qui m'ont soutenu, apporté et transmis leurs connaissances
et compétences pendant mon parcours d'études.

À mes collègues,

Saad Adel BASTAMI et Zakaria KAIDI

À tout mes amis, mes confrères et mes consœurs,

Pour leurs encouragements et leurs soutiens permanents.

... *À KASJALI*

Liste des abreviations

AAD : Antiviraux a action directe

Ac : Anticorps

ALAT : Alanine aminotranférase

AMM : Association Médicale missionnaire

AMP : Adénosine mono phosphate

ANS : agence nationale de sang

ApoA1:Apolipoprotéine A1

ARN : Acide ribonucléique.

ASAT : Aspartate aminotransférase

bdNA : branched deoxy ribonucleic acid technology

BK : bacille de Kock

BOC :Bocéprévir

CDC : centers for deseases and control

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHU : centre hospitalo-universitaire

Cp : Comprimé

DC-SIGN : dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non integrin

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EASL : Association européenne pour l'étude du foie

ECG : Electrocardiogramme

EGCG : *epigallocatechin-3-gallate*

ELISA : Enzyme linked immunosorbentassay

F0 : Fibrose au stade 0

FDA : Food and drug administration

G1 : génotype 1

GAGs : Glycosaminoglycanes

GGT: gamma glutamyl transferase

HAS : haute autorité de santé

HCC : Hépatite C chronique

HDL: higt density, lipoprotein

hnRNPI : heterogeneous nuclear ribonucleo protein I

HVR: hpervariable region

ICAM-3 :intercellular adhesion

IFN: Interféron

IgG :immunoglobuline Gamma

IgM : Immunoglobuline M

INFpeg : Interféron pégylé

INSP : Institut national de santé publique

IP : Inhibiteur de protéase

IRES : Internal Ribosomal Entry Site

LDL :low density lipoprotein

MEH : Manifestation extra hépatique

MELD : Model for end-stage liver disease

mEq : milli équivalent

molecule-3

Ms : Mili second

MSPRH : Ministère de santé et population et de reforme hospitalière

NAT: nucleic acid testing

NC : Non codante

NS : Non structurelle

NTP : Nucléide triphosphate

OMS : organisation mondiale da santé

PBF : Ponction de biopsie de foie

PBH : Ponction de biopsie hépatique

PCH : pharmacie centrale des hôpitaux

PCR : polymerase chain reaction

pH : potentiel d'hydrogène.

pK_A: Constante d'acidité

PTB : polypyrimidine tract-binding protein

PUMA : Pcr Universal Molecules Access.

QT : Quick Time

RCP : réunions de concertation pluridisciplinaires

RVS : réponse virologique soutenue

SGOT : Sérum Glutamo- Oxalaacétique

SGPT : Sérum Glutamo- Pyruvate acétique

SR-B1 : scavenger receptor B de type 1

TMA : transcription-mediated amplification

TP : taux de prothrombin

TROD : tests rapides à orientation diagnostiques

TVR : Télaprévir

UI : Unité internationale

UTR : Untranslated Transcribed Region

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodificience immun

Liste des figures:

Figure 1 : Représentation schématique de la particule virale du VHC	5
Figure 2 : Organisation du génome du VHC et topologie membranaire des protéines virales	6
Figure 3 : Schématisation du cycle de multiplication du VHC	11
Figure 4 : Schématisation des différents génotypes et sous types du VHC sous forme d'un arbre phylogénique	13
Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC	16
Figure 6.a : Evolution d'une hépatite C aiguë vers la guérison	17
Figure 6.b : Evolution d'une hépatite C aiguë vers la chronicité	17
Figure 7 : Evolution des marqueurs sérologiques en phase aiguë et en cas de guérison	19
Figure 8 : Evolution des marqueurs sérologiques au cours d'une hépatite C chronique	20
Figure 9 : Schématisation du principe de la technique ELISA	21
Figure 10 : Schématisation du Fonctionnement de l'Oraquick®	23
Figure 11 : Test positif et négatif de l'Oraquick®	23
Figure 12 : Schématisation du Fonctionnement de TOYO	24
Figure 13 : Fibroscan	28
Figure 14 : Algorithme de diagnostic de l'infection par le VHC	30
Figure 15 : Schématisation de l'historique de développement des anti-VHC	32
Figure 16 : Représentation des différentes coinfections déclarées par les médecins traitants au niveau des services dans la région Alger, Blida et Tipaza	69
Figure 17 : Schématisation des niveaux de qualification de la nouvelle thérapie	72
Figure 18 : Schématisation de la qualification en fonction des services	72

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification du virus de VHC	4
Tableau 2 : Fonctions des différentes protéines structurales du virus	7
Tableau 3 : Différents modes de transmission du VHC	13
Tableau 4 : Prévalence de différents génotypes en Algérie	15
Tableau 5 : Les éléments du diagnostic de l'infection par le VHC	20
Tableau 6 : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti VHC	24
Tableau 7 : Grille européenne de score Métavir	27
Tableau 8 : Valeurs normales des transaminases ALAT et ASAT	29
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des anciennes molécules anti-VHC	33
Tableau 10 : Tableau des contre-indications et la mise en garde des anciennes molécules anti-VHC	35
Tableau 11 : Les AADs disponibles ou encore de développement	37
Tableau 12 : Contre-indications des AADs avec d'autres médicaments	40
Tableau 13 : Agents à action antiviral dirigés contre la cellule hôte	41
Tableau 14 : Les AADs disponibles en France en 2017 avec leurs indications	45
Tableau 15 : Options et durées du traitement d'après l'actualisation française de 2017	47
Tableau 16 : Options du traitement pour les populations spéciales	49
Tableau 17 : Principales mutations responsables de la résistance qui peuvent apparaître après l'utilisation des différents AADs	56
Tableau 18 : Liste des effets indésirables des AADs suivants l'instruction ministérielle du mois d'avril 2018	61
Tableau 19 : Différents services et médecins consultés pendant la réalisation de notre étude	65
Tableau 20 : Distribution des génotypes et des sous types du VHC	68

Annexes

Annexe 01 : Questionnaire

Annexe 02 : l'instruction N°02 du 03 février 2016 relative à la prise en charge d'hépatite virale chronique C

Annexe 03 : l'instruction N°05 du 08 Avril 2018 relative à la prise en charge d'hépatite virale chronique C

Annexe 04 : Protocole thérapeutique

Sommaire :

Remercîment	
Dédicace	
Introduction	02

Premier chapitre : synthèse bibliographique

I. Infection par le virus de l'hépatite C :

1. <u>Virologie :</u>	
a. Taxonomie et structure virale	04
b. Structure de la particule virale	04
c. Structure et organisation du génome virale	05
c.1 Région 5' non codante	06
c.2 Région codant les protéines virales	06
c.3 Région 3' non codante	06
d. Fonctions des protéines virale	07
e. Cycle de multiplication	08
e.1. Etapes précoces du cycle cellulaire	08
e.2. Traduction et apprêtement de la polyprotéine	09
e.3. Réplication de l'ARN génomique	10
e.4. Assemblage et excréctions des virions	10
f. Variabilité génétique	11
f.1. Génotypes et sous-types du virus de l'hépatite C	12
f.2. Distribution en quasi-espèces du virus de l'hépatite C	12
2. <u>Epidémiologie :</u>	
a. Mode de transmission et facteurs favorisant	13
b. Prévalence	14
b.1 Mondiale	14
b.2 En Algérie	15
3. <u>Evolution de l'hépatite:</u>	
3.1 Les manifestations hépatiques	16
3.1.1. Hépatite aiguë	16
➤ Variation biologique	17
3.1.2. Hépatite chronique	18
3.2 Manifestations extra-hépatiques	18
4. <u>Diagnostic et dépistage :</u>	
a. Présentation clinique	19
b. Diagnostic biologique	19
b.1. Marqueurs sérologiques	19

4.2.1.a. Cas de l'hépatite C aigue	19
4.1.2.b Cas de l'hépatite chronique C	20
c. Techniques du diagnostic	21
c.1. Techniques du dépistage pour détection des anticorps anti-VHC	21
➤ La technique ELISA de troisième génération	21
➤ Des tests rapides à orientation diagnostiques (TROD)	22
c.2. Techniques de confirmation	25
c.2.1. Biologie moléculaire	25
➤ Technique de PCR en temps réel	26
c.2.2. Génotypage du VHC	27
d. Evaluation de l'atteinte histologique hépatique	27
d.1. Ponction Biopsie du foie (PBF)	27
d.2. FibroScan®	28
d.3. Marqueurs biologiques de fibrose	29
d.3.1. Marqueurs directs	29
d.3.2. Marqueurs indirects	30

II. Prise en charge thérapeutique :

1. Evolution du traitement dans le temps	31
2. Choix du traitement	32
3. Objectif du traitement	33
4. Molécules anti-VHC	33
4.1 Anciennes molécules	33
4.2 Les nouvelles molécules	35
4.2.1. Les antiviraux d'action directe (AADs)	35
4.2.1.1. Effets indésirables	39
4.2.1.2 Contre indication	39
4.2.2 Molécules ciblant les glycoprotéines d'enveloppe en cours de recherche et développement	41
4.2.3 Agents antiviraux dirigés contre la cellule hôte	41
5. Indications du traitement	42
6. Schéma thérapeutique	46
7. Populations particulières.....	48
8. Recommandation de l'EASL 2018	49
8.1 Molécules et associations médicamenteuses recommandées par l'EASL 2018	49
8.1.1. Sofosbuvir - ledipasvir	49
8.1.2. Sofosbuvir –velpatasvir.....	50
8.1.3. Sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprevir	50
8.1.4. Ritonavir- paritaprevir-ombitasvir et dasabuvir	50
8.1.5. Grazoprevir et elbasvir	51
8.1.6. Glecaprevir et pibrentasvir	52
8.2 Suivi du traitement	52

8.2.1. Surveillance de l'efficacité du traitement	52
8.2.2. Surveillance de la sécurité du traitement	52
8.2.2.1. Sofosbuvir et velpatasvir (sans ou avec voxilaprevir)	53
8.2.2.2. Glécaprevir et pibrentasvir	53
8.2.2.3. Sofosbuvir et Ledipasvir	53
8.2.2.4. Grazoprevir et elbasvir	53
8.2.2.5. Paritaprevir, ombitasvir et dasabuvir boostés par le ritonavir	53
8.2.3. Surveillance des interactions médicamenteuses	54
8.2.4. Mesures visant à améliorer l'observance du traitement	54
8.2.5. Suivi post-traitement des patients ayant obtenus un résultat positif	54
8.2.5.1. Chez les patients sans cirrhose qui obtiennent une RVS	54
8.2.5.2. Chez les patients atteints de fibrose avancée (F3) et les patients cirrhotiques qui obtiennent une RVS	54
9. Virus résistants aux AADs	55

III. Prise en charge en Algérie :

1. Actualisations du schéma thérapeutique en Algérie	56
a. Actualisations de 2016	56
b. Actualisation de 2018	57
c. Actualisation de 2019	57
2. Protocole thérapeutique en Algérie	57
a. Régimes thérapeutiques	58
b. Indication et durée du traitement	58
3. Critères d'inclusion	59
4. Critères de non inclusion	59
5. Population particulière	59
a. Pédiatrie	59
a.1. Les enfants à partir de 12 ans et moins de 17 ans	59
a.2. Les enfants à partir de 6 ans et moins de 11 ans	60
b. Insuffisance rénale chronique inférieur à 30 ml/min	60
c. Néoplasie	60
d. Coïnfection B et C	60
d.1. En absence de cirrhose	60
d.2. En cas de cirrhose	60
e. Coïnfection VIH-VHC	60
f. Hépatite aigüe VHC	60
6. Liste des effets secondaires	61

Deuxième chapitre : Partie pratique

I. Objectifs de l'étude	64
1. Objectif principale	64
2. Objectifs spécifiques	64

II. Matériels et méthodes.....	64
1. Cadre d'étude.....	64
2. Type et période d'étude.....	65
3. Population d'étude.....	65
✓ <i>Critères d'inclusion</i>	66
✓ <i>Critères d'exclusion</i>	66
4. <i>Recueil des données</i>	66
5. Analyse statistique.....	67
III. Résultats	68
1- Profil épidémiologique	68
2- Profil clinique (diagnostic et évaluation)	69
3- Profil thérapeutique	70
IV- Discussion	72
Conclusion	78
Références bibliographiques.....	
Résumé.....	

Introduction

- **Introduction :**

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 aux USA par l'équipe de Michael Houghton. Cette découverte a révolutionné l'hépatologie du fait de la fréquence de l'hépatite chronique liée à ce virus et de sa responsabilité en tant que cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, représentant ainsi un problème majeur de santé publique.

Les hépatites virales sont classées comme la 7ème cause de mortalité dans le monde, dont environ la moitié est attribuée à l'hépatite C (390 000 décès en 2016).

L'affection par le VHC est souvent asymptomatique, cette méconnaissance de l'infection entraîne chez les malades une prise en charge souvent trop tardive à un stade avancé de la maladie. Le dépistage permettrait de diagnostiquer à un stade plus précoce l'infection et permettrait en parallèle l'instauration du traitement antiviral à un stade moins avancé de la maladie.

Au cours de ces dernières années, l'Organisation Mondiale de Santé a actualisé ses Lignes directrices pour le traitement des personnes infectées par le virus de l'hépatite C, qui permettront d'étendre le traitement aux patients infectés par le VHC, apporter des recommandations clés et de discuter des considérations pour leur mise en œuvre. Sur les 71 millions des personnes infectées par le VHC dans le monde, 20% seulement (14 millions) connaissaient leur situation. Parmi les sujets diagnostiqués, 7,4% (1,1 million) ont débuté le traitement en 2015 et près de la moitié de cette population ont eu des antiviraux à action directe (nouvelle thérapie). Le nombre cumulé des personnes mises sous traitement a atteint 5,4 millions en 2015. La plupart des patients soignés avant cette date ont eu des anciens traitements, principalement à base d'interféron. ⁽²⁴⁾

L'Algérie, Parmi les pays a faible prévalence de l'infection causée par le VHC, mais qui donne une grande importance a la prise en charge thérapeutique par la nouvelle thérapie qui se traduit par la mise sur le marché des antiviraux à action directe depuis leurs premières années d'apparition.

Au cours de notre projet, nous ferons dans un premier temps un passage sur les connaissances actuelles concernant l'infection et le virus responsable, Puis nous présenterons molécules qui sont en cours de développement et, pour finir, nous évaluerons l'introduction des nouvelles thérapies en Algérie.

Premier chapitre :
Synthèse bibliographique

I. Infection par le virus de l'hépatite C :

1. Virologie :

a. Taxonomie et structure virale :

Le virus de l'hépatite C est classé parmi la famille des Flaviviridae. Il est le représentant du genre Hepacivirus. Cette famille contient aussi deux autres genre les Pestivirus et les Flavivirus. Tous les virus appartenant à cette famille sont des petits virus enveloppés possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive. ⁽¹⁾

- Carte d'identité du virus de l'hépatite C:

<i>Classe</i>	Virus
<i>Famille</i>	Flaviviridae
<i>Genre</i>	Hepacivirus
<i>Génotypes</i>	06 génotypes.
<i>Sous-type</i>	72 sous-types (a, b,...)
<i>Taille</i>	55 à 65 nm
<i>Génome</i>	ARN monocaténaire de polarité positive non segmenté de 9,6Kb
<i>Capside</i>	Icosaédrique
<i>Enveloppe</i>	Bicouches lipidique de la membrane cellulaire
<i>Réplication</i>	Au niveau du cytoplasme

Tableau 1:Classification de virus de VHC ⁽¹⁾

b. Structure de la particule virale :

Les particules virales ont un diamètre de 55 à 65 nm, très difficilement visualisées en microscope électronique. ⁽¹⁾ Elles sont constituées de l'extérieur vers l'intérieur de 3 structures : ⁽²⁾

1) une enveloppe lipidique d'origine cellulaire au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virale, E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents ;

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

2) une capsid protéique a symétrie icosaédrique, formée par la polymérisation de la protéine de capsid C ;

3) le génome viral, constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, polyadénylée, non segmentée de 9,6Kb.

Elles sont associées à des apolipoprotéines, telles que l'apoA-1, l'apoB-48, l'apoB-100, l'apoC-1 et l'apoE, et à du cholestérol. Donc le VHC circule dans le sang sous forme de lipoviriparticules. ⁽³⁾

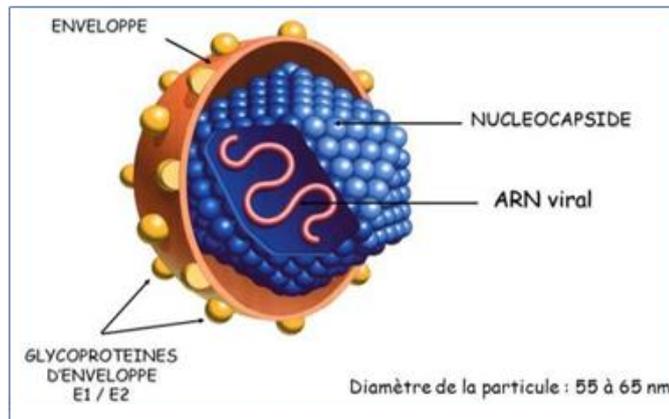


Figure 1: Représentation schématique de la particule virale du VHC

c. Structure et organisation du génome viral :

Le génome du VHC est formé d'une molécule d'acide ribonucléique (ARN) de polarité positive d'environ 9600 nucléotides. L'ARN comporte une unique phase de lecture ouverte, flanquée à ses deux extrémités par des séquences non codantes (NC) de longueurs variables. Les régions 5'NC et 3'NC (Figure 2) jouent un rôle majeur dans la répllication du génome viral et dans l'initiation de la traduction pour la région 5'NC. ⁽¹⁾

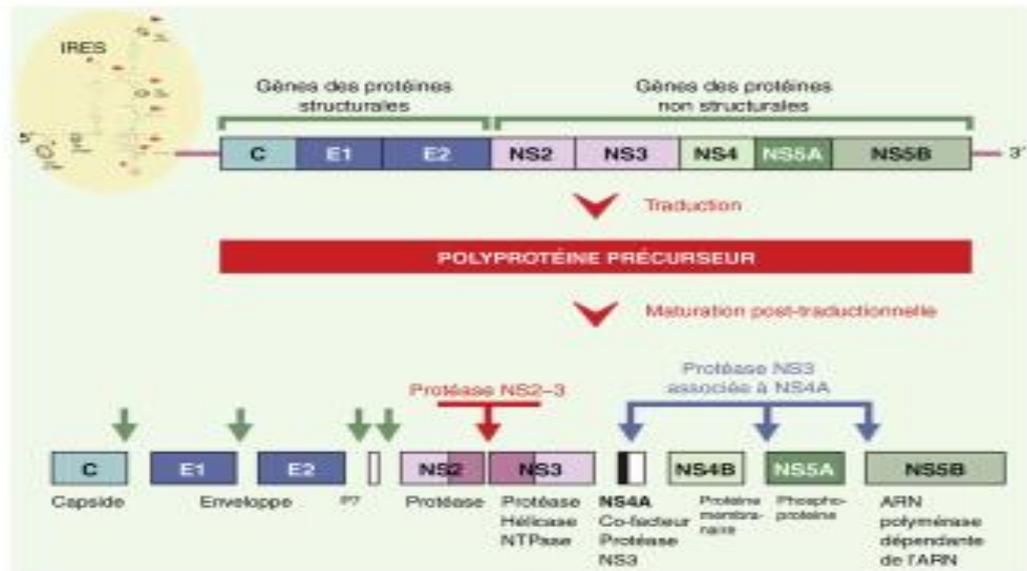


Figure 2: Organisation du génome du VHC et topologie membranaire des protéines virales ⁽⁷⁹⁾

c.1 Région 5' non codante :

L'extrémité 5' non codante (5'NC) d'une longueur de 341 nucléotides est la région la plus conservée du génome entre les différents sous-types du VHC. Elle présente des structures secondaires complexes en tige-boucle formant un site interne d'entrée du ribosome ou IRES (Internal Ribosomal Entry Site). L'IRES forme un complexe avec la petite sous-unité ribosomale 40S et des facteurs de traduction, essentiel à la production des protéines virales ⁽⁴⁾

L'IRES recouvre la région NC 5' ainsi qu'une petite partie de la région codant la protéine C (région structurale), ce dernier est indispensable à la transcription coiffée dépendante de l'ARN viral. ⁽⁵⁾

c.2 Région codant les protéines virales :

La région 5'NC est suivie d'un cadre de lecture ouvert débutant par un codon AUG initiateur de la traduction. Il comporte 9024 à 9111 nucléotides qui codent une grande polyprotéine de 3010 à 3033 acides aminés. Cette polyprotéine sera ensuite clivée pendant et après sa traduction par des protéases virales et des protéases cellulaires de l'hôte pour donner au moins 10 protéines virales distinctes, de 5' en 3' : les protéines structurales (protéine de capsid C et glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) et les protéines fonctionnelles non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B), les protéines p7 et F (protéine F est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codant la capsid). ⁽⁶⁾

c.3 Région 3' non codante :

L'extrémité 3'NC du génome, située en aval du codon stop du cadre de lecture ouvert, comporte trois régions successives, de 5' en 3' : une région non traduite de longueur et de séquences variables (28 à 42

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

nucléotides) d'une souche virale à l'autre ; une queue poly-U/UC de taille hétérogène (de 30 à 150nucléotides) et une région 3' terminale très conservée de 98 nucléotides : la région X, repliée en trois tiges-boucles successives. Cette région X joue un rôle important dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif, servant de matrice à la réplication virale et a également un rôle régulateur dans la traduction de la polyprotéine du VHC. ^(1,2)

d. Fonction des protéines virales:

Protéines		Fonctions
Structurales	Protéine de capsid C ou protéine core	<ul style="list-style-type: none"> ✓ A un rôle dans l'encapsidation du génome viral et une action de régulation de la traduction et se fixe aux glycoprotéines de l'enveloppe virale pour l'assemblage des virions. ⁽¹⁾ ✓ modifiant le métabolisme lipidique, en modulant certaines voies de signalisation cellulaire (l'apoptose). ⁽⁷⁾
	Protéine F	<ul style="list-style-type: none"> ✓ appelée aussi ARFP (Alternative Reading Frame Protein, ou protéine F) Sa fonction dans le cycle viral ⁽⁴⁾
	Protéines d'enveloppe E1 et E2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sont des constituants majeurs de l'enveloppe virale. ⁽²⁾ ✓ Les protéines E1 et E2 s'associent aussi aux autres protéines virales et participent ainsi à la régulation de la réplication virale. ⁽²⁾ ✓ Trois régions hypervariables sont retrouvées dans la séquence E2, HVR1, HVR2. La région HVR1 a un rôle dans l'attachement du virus à la cellule. ⁽²⁾ ✓ E2 serait capable de se lier à une boucle extracellulaire du CD81, protéine de la membrane cellulaire de la superfamille des tétraspanines. Cette interaction permettrait l'entrée du virus dans les hépatocytes. ⁽²⁾
	Protéine p7	<ul style="list-style-type: none"> ✓ la formation de canaux ioniques ; potentiellement impliqués dans la morphogénèse et la sécrétion du VHC. ⁽⁴⁾
Protéines non structurales du virus	Protéine NS2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ forme avec le domaine N-terminal de la protéine NS3, une métallo-protéase zinc-dépendante responsable du clivage autocatalytique de la jonction NS2/NS3. ⁽⁸⁹⁾
	Protéine NS3	<ul style="list-style-type: none"> ✓ L'activité sérine protéase assure le clivage des protéines situées en aval .Cette activité nécessite la liaison de NS3 avec son cofacteur NS4A. ⁽²⁾ ✓ L'activité hélicase couplée à une activité NTPase est essentielle pour la traduction et la réplication du génome viral. ⁽²⁾ ✓ Enfin, la portion hélicase de NS3 est également impliquée dans la régulation de la transduction du signal par la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (PKA) et semble. ⁽⁷⁾ ✓ A un pouvoir pour influencer la survie et la prolifération de la cellule hôte. ⁽¹⁾
	Protéine NS4A	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sa seule fonction connue actuellement est son rôle de cofacteur pour la protéine NS3. ⁽²⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Protéine NS4B	✓ mal connue il semblerait qu'elle participe à la formation de complexes membranaires supportant la réplication virale appelés « complexes de réplication ». ⁽⁸⁾
Protéine NS5A	✓ un rôle dans la résistance aux traitements par interféron alpha. ⁽²⁾
Protéine NS5B	✓ Elle contient des motifs caractéristiques des ARN polymérases dépendantes de l'ARN. ⁽²⁾

Tableau 2: Fonctions des protéines virales

e. Cycle de multiplication :

Le modèle de culture cellulaire du VHC avec la souche JFH-1 (souche particulière du VHC) a permis l'étude des étapes du cycle viral encore mal connue et la confirmation des données précédemment établies à partir des autres modèles. Le cycle cellulaire passe par les étapes suivant :

1. Les étapes précoces du cycle cellulaire : Attachement et pénétration.
2. Production des protéines virales : Décapsidation et réplication.
3. Assemblage et maturation.
4. excrétion des virions.

e.1) Etapes précoces du cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire du VHC est donc cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes.

Les étapes précoces du cycle cellulaire mettent en jeu les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaires impliquées dans le complexe du récepteur. Les deux glycoprotéines d'enveloppe du VHC, E1 et E2 jouent un rôle important dans l'entrée virale et la fusion qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire. En effet, la mise en évidence d'anticorps anti-E2 capables de bloquer ce processus. la région hypervariable 1 (HRV1), située à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2, est une des cibles principales de la réponse neutralisante anti VHC. ⁽²⁾

La fixation de la particule virale à sa cible est initiée par l'interaction d'E2 avec une ou plusieurs molécules de surface cellulaire, E2 a donc un rôle crucial dans cette étape du cycle cellulaire. Le rôle de la glycoprotéine d'enveloppe E1 reste peu connu, elle serait impliquée dans le processus de fusion des membranes qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire. ⁽²⁾

Plusieurs molécules de surface cellulaire semblent jouer un rôle dans le complexe récepteur :

- ✓ Les glycosaminoglycanes (GAGs), exprimées de façon ubiquitaire à la surface cellulaire,
- ✓ La molécule CD81, appartenant à la superfamille des tétraspanines ,

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

- ✓ Le scavenger receptor B de type 1 (SR-B1), ligand naturel des lipoprotéines de haute densité (HDL)
- ✓ La claudin-1, molécule impliquée dans les jonctions serrées intercellulaires et fortement exprimée au niveau du foie, interviendrait à un niveau tardif du processus d'entrée
- ✓ La dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non integrin (DC-SIGN ou CD209) et la liver/lymphnode specific intercellular adhesion molecule-3 (ICAM-3)-grabbing integrin (L-SIGN ou CD209L).
- ✓ Le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDL).
- ✓ Le récepteur des asiaglycoprotéines

Il existe probablement d'autres facteurs d'entrée du VHC spécifiques des hépatocytes, car d'autres lignées de cellules non-hépatiques exprimant CD81 et SR-B1 ne sont pas sensibles à l'infection. Après l'attachement et l'entrée virale par endocytose médiée par la clathrine, la fusion entre les membranes virales et cellulaires se ferait au niveau des endosomes tardifs à pH acides. L'acidité du pH permettrait un changement conformationnel des glycoprotéines d'enveloppe qui permettrait l'exposition du (ou des) peptide(s) de fusion. Après fusion des membranes, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée libérant ainsi les brins d'ARN génomique de polarité positive qui serviront d'ARN messagers pour la synthèse des protéines virales et de matrice pour la réplication afin de produire de nouveaux ARN génomiques. ^(2,7)

e.2) Traduction et apprêtement de la poly protéines :

Une fois qu'il serait dans le cytoplasme, le génome viral met à sa disposition la machinerie cellulaire. La traduction du cadre de lecture ouvert du VHC est initiée grâce au site interne d'entrée du ribosome (IRES), localisé dans la région 5'NC du génome viral, où se fixent les sous-unités 40S des ribosomes qui sont directement mis au contact du codon initiateur inclus dans sa structure. Différentes protéines cellulaires sont capables d'interagir spécifiquement avec l'IRES du VHC, pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction. C'est le cas de la polypyrimidine tract-binding protein (PTB) ou heterogeneous nuclear ribonucleo protein I (hnRNPI), de l'auto-antigène « La » qui protégerait les ARN viraux de la dégradation par les ARNases cellulaires. ^(2,7)

La région X conservée de la région 3'NC du génome viral semblerait également jouer un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert, par l'intermédiaire de la fixation de la PTB qui faciliterait l'interaction avec la région 5'NC. Le cadre de lecture ouvert contient 9024 à 9111 nucléotides en fonction du génotype viral. Sa traduction aboutit à la production d'une polyprotéine virale unique qui est ensuite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales : structurales (protéine de capsid, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B). ^(2,7)

La polyprotéine virale est ensuite adressée à la membrane du réticulum endoplasmique, où des peptidases cellulaires assurent le clivage de la protéine de capsidite et des deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, ainsi que celui de la protéine p7. Les protéines non structurales sont clivées par deux protéases virales. La protéase auto-catalytique NS2-NS3 assure le clivage en cis entre les protéines NS2 et NS3. La sérine protéase NS3 s'associe à son cofacteur NS4A pour assurer le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B. ^(2,7)

Il existe des protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement (frame shift) ribosomique au cours de la traduction. C'est le cas de la protéine F qui est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la protéine de capsidite. ^(2,7)

e.3) Réplication de l'ARN génomique :

La synthèse des ARN viraux génomiques est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B) qui s'assemble avec les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) et des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. Cette ARN polymérase synthétise un brin d'ARN de polarité négative à partir du génome viral, qui servira à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. Ces derniers seront en capsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse des protéines virales. ⁽⁷⁾

e.4) Assemblage et excréctions des virions :

Les connaissances des modalités de l'assemblage et l'excrétion des virions sont encore partielles, du fait des limites des modèles d'étude. L'assemblage est déclenché par l'interaction de la protéine de capsidite avec l'ARN génomique, aboutissant à la formation des particules virales. Cette étape semble de dérouler à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Par analogie avec les Flavivirus, les nucléocapsides nouvellement formées pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement dans les membranes du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Les mécanismes d'excrétion des virions ne sont pas connus et font sans doute appel à l'appareil sécrétoire cellulaire. ^(1,2)

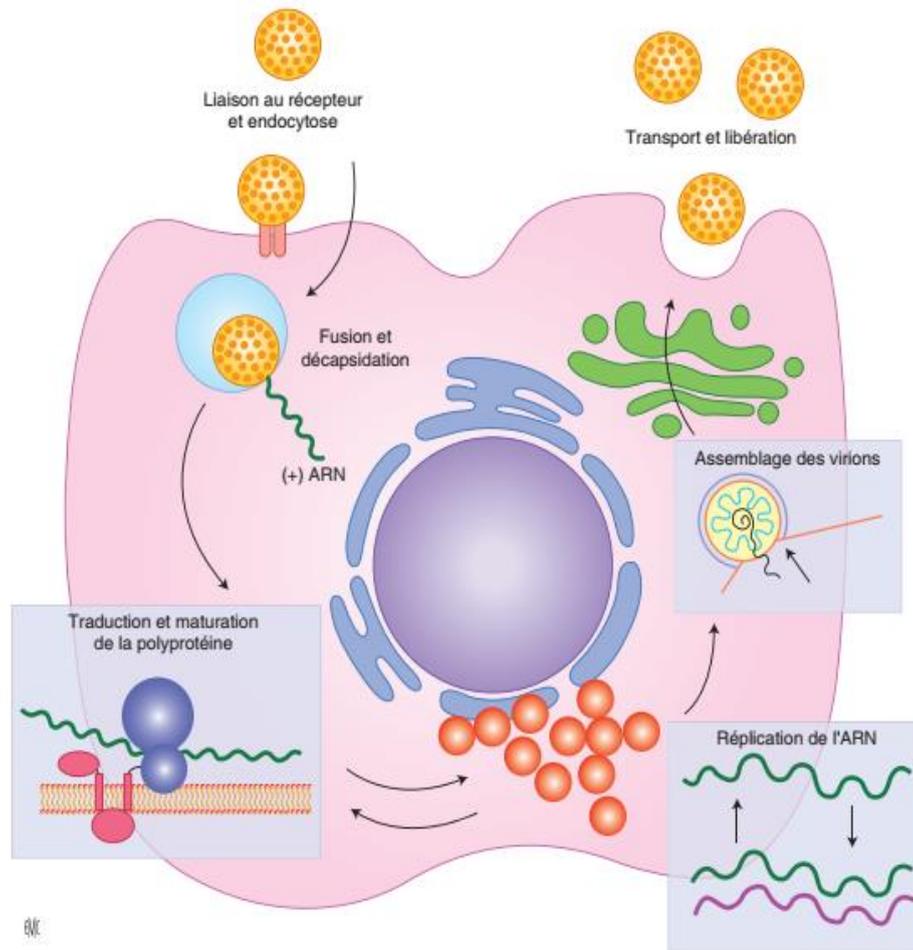


Figure 3 Schématisation du cycle de multiplication du VHC ⁽⁸⁰⁾

f. Variabilité génétique :

L'infection par le VHC est caractérisée par des niveaux élevés de production et de clairances virales quotidiennes, de l'ordre de 10^{12} virions en moyenne, et par des populations virales de taille considérable.

Ces deux caractéristiques favorisent la variabilité d'un virus lorsque sa polymérase est susceptible de générer des erreurs au cours de la réplication. C'est le cas de l'ARN polymérase du VHC ⁽³⁾ qui, comme la rétro transcriptase du VIH, est dépourvue du mécanisme de correction des erreurs, donc va commettre de nombreuses erreurs qu'elle ne peut pas corriger car elle est dépourvue d'activité 3–5 exonucléase correctrice (activité de *proofreading*). ⁽¹⁰⁾

Les substitutions nucléotidiques s'accumulent donc sur le génome au cours des cycles de réplication successifs. La majorité des séquences virales synthétisées au cours de la réplication sont défectives (c'est-à-dire qu'elles ne conduisent pas à la production des virions infectieux), car la plupart des mutations survenant au hasard sont létales. Les mutations non létales quant à elles sont transmises à la descendance et

s'accumulent au fil du temps. Elles peuvent conférer aux variants correspondants des avantages ou des désavantages sélectifs selon l'environnement au sein duquel le virus se réplique. ⁽¹⁰⁾

La sélection des populations virales variantes au sein de groupes (géographiques, épidémiologiques) d'individus s'infectant entre eux conduit à l'émergence des génotypes et sous-types du VHC. La variabilité génétique virale est également responsable, à l'échelon d'un individu infecté, de la distribution en quasi-espèces. ⁽³⁾

f.1) Génotypes et sous-types du virus de l'hépatite C :

Cette variabilité génétique du VHC définit 6 génotypes. ⁽¹⁰⁾ Au sein de chaque génotype, il existe un nombre varié de sous-types, il a été identifié environ 72 sous-types.

Une cartographie de la distribution mondiale des génotypes montre que les génotypes 1, 2 et 3 sont largement distribués, tandis que les génotypes 4, 5 et 6 sont généralement confinés à certaines régions. ⁽³⁾

Le génotype 1 est le plus largement distribué il représente le génotype le plus fréquemment isolé en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie. Le génotype 4 circule majoritairement en Egypte, tandis que le génotype 3 représente près de la moitié des souches isolées au Royaume-Uni et au Danemark et c'est le génotype majoritaire en Inde, au Pakistan et en Thaïlande. Le génotype 5 est quasi exclusivement retrouvé en Afrique du Sud. Le génotype 6 est endémique en Asie du Sud-Est et il est fréquemment isolé à Hong Kong et en Chine. ⁽³⁾

Le génotype viral pourrait influencer le taux de passage à la chronicité de l'infection aiguë. En effet, une étude réalisée auprès de plus de 600 individus ayant une hépatite aiguë C montrait que le génotype 1 était indépendamment associé à une clairance spontanée de l'infection, en particulier chez les femmes. ⁽³⁾

f.2) Distribution en quasi-espèces du virus de l'hépatite C :

Ces génotypes sont eux-mêmes subdivisés en sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...) et, chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variants d'un même sous-type définissant une **quasi-espèce**. Le VHC a une distribution en quasi-espèces. Le VHC circule donc chez tout malade infecté sous forme d'un mélange complexe en équilibre instable de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés et soumis à l'influence des pressions de sélection exercées par l'environnement répliatif. Seuls les variants viraux les mieux adaptés à l'environnement répliatif persistent. ⁽¹⁰⁾

La distribution en quasi-espèces du VHC est un des mécanismes par lequel le virus est capable d'échapper à la pression de sélection liée aux réponses cellulaires et humorales de l'hôte. La distribution en quasi-espèces du VHC joue également un rôle majeur dans l'échec aux traitements en sélectionnant de façon graduelle des variants viraux résistants. Les variants capables de conférer une résistance aux différentes classes d'antiviraux

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

La plus forte contagiosité du VHC par rapport à celle du VIH et sa résistance en dehors du milieu biologique peuvent expliquer la persistance des contaminations. ⁽¹⁵⁾

Le risque de transmission sexuelle du VHC est extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables, mais celui qui existe de la mère à l'enfant est rare (< 5 %). Il dépend essentiellement du niveau de charge virale chez la mère. ⁽³⁾

b. Prévalence :

b.1 Mondiale:

Les hépatites virales sont classées comme la 7ème cause de mortalité dans le monde, dont environ la moitié est attribuée à l'hépatite C (390 000 décès en 2016). ⁽¹⁷⁾ En 2015, la séroprévalence mondiale du VHC (tests anticorps VHC positifs) est de 2 à 3% avec 170 millions de personnes touchées ou des personnes qui l'étaient déjà mais qui ont pu l'évacuer, selon Polaris Observatory*. ⁽¹⁸⁾ Cependant l'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que 71 millions de personnes dans le monde vivent avec l'infection à l'état d'une virémie active (charge virale positive), ce qui représente 1% de la population. ⁽¹⁹⁾ L'incidence mondiale du VHC est difficile à estimer pour de nombreuses raisons. D'abord, plusieurs pays n'ont ni des systèmes de surveillance ni des sondages mis en place pour la déclaration des nouveaux cas d'infections aiguës. Et même en présence de ces capacités de collecte dans certains pays, l'infection aiguë étant asymptomatique rend toute consultation médicale conduisant à la découverte du VHC très peu probable. ⁽²⁰⁾

Dès les chercheurs se sont basés sur la prévalence pour la visualisation de la situation épidémique. En 2016, une analyse épidémiologique a été faite sur 91 pays dans le monde, les données de bases portant sur la taille épidémique, les mortalités liées au VHC, et le nombre des nouveaux cas d'infections et des cas guéris, ont été prises des rapports nationaux, des publications, et de Polaris Observatory(*). ⁽²¹⁾

(*)Polaris Observatory: est une base de données pour l'hépatite B et C, qui utilise un modèle d'estimation de la taille épidémique en se basant sur les revues de la littérature de chaque pays et les avis des experts. Ce modèle a été développé à partir des recherches en littératures de la situation épidémiologique du VHC, des recherches dans les articles non publiés, et à partir des consultations avec des experts de chaque pays. Les pays où il y avait absence des données sur la situation épidémiologique l'avis de ses experts a été pris, et les pays présentant des facteurs de risques et des pratiques sanitaires similaires, ont été utilisés comme des données d'entrées analogues.

L'hépatite C est rencontrée partout dans le monde, les régions de l'OMS plus affectées sont la région de la méditerranée orientale et la région européenne, avec une prévalence de 2,3% et de 1,5% respectivement. Dans les autres régions, la prévalence de l'infection à VHC varie de 0,5 à 1%. ⁽²²⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Selon les pays, l'épidémie d'hépatite C peut toucher principalement certaines populations (les consommateurs de drogues injectables, par exemple) et/ ou la population en général. Il existe des souches(ou génotypes) multiples du VHC et leur répartition varie en fonction des régions. ⁽²²⁾

b.2 En Algérie :

A notre connaissance, il n'y a pas de chiffres publiés concernant la population générale à l'exception de certaines déclarations des responsables chargés de l'hépatite C.

La directrice de l'agence nationale du sang (ANS), Linda Ould kabliya, a indiquée que 0.15% des 639891 dons effectués en 2015 et 0.09% des 300000 donneurs du premier semestre de l'an 2016 ont été dépistés VHC positif. ⁽²³⁾

En 2015, lors d'une conférence de presse, tenue à l'hôtel Saint-Georges, le professeur Nabil DEBZI, chef de service hépatologie du CHU Mustapha Pacha, a affirmé que la prévalence de l'hépatite C en Algérie est de 1% avec 400 000 personnes atteints. ⁽²⁴⁾

Les données sur l'incidence recueillies du Ministère de santé et de l'Institut national de santé publique (INSP), montrent qu'en 2017 l'incidence était de 2.6 cas pour 100 000 habitants, avec un total de 1072 nouveaux cas. ⁽²⁵⁾

Pour la prévalence des génotypes qui existent en Algérie, une expérience a été réalisée au niveau de CHU Mustapha à Alger (de décembre 2008 à octobre 2010) pour déterminer les différents génotypes du VHC en Algérie, sur 221 patients consécutifs (de 12 à 85 ans) ayant une infection chronique au VHC et candidats au traitement antiviral. ⁽²⁶⁾

La méthode utilisée par séquençage et analyse phylogénique des régions E1 et NS4 pour le génotype 5, a fourni les résultats suivants (**tableau :4**) :

Tableau 4: Prévalence de différents génotypes en Algérie

Génotypes		Pourcentages
G1	A	12.2%
	B	57%
G2		11.3%
G3		10%
G4		4.7%
G5		0.9%

NG	4 %
----	-----

3. Evolution de l'hépatite:

Le VHC a une capacité d'adaptation suffisante pour s'échapper à l'attaque immunitaire de l'organisme qui sert à établir les différentes manifestations cliniques hépatique et extra-hépatique, cette capacité d'adaptation dépend de la période d'incubation du virus dans l'organisme.

3.1) Les manifestations hépatiques :

Quand il atteint le parenchyme hépatique, le virus s'incube de 2 à 12 semaines, il s'installe et se multiplie rapidement pour produire des lésions hépatiques. Selon l'évolution, il y'aura la succession suivante:

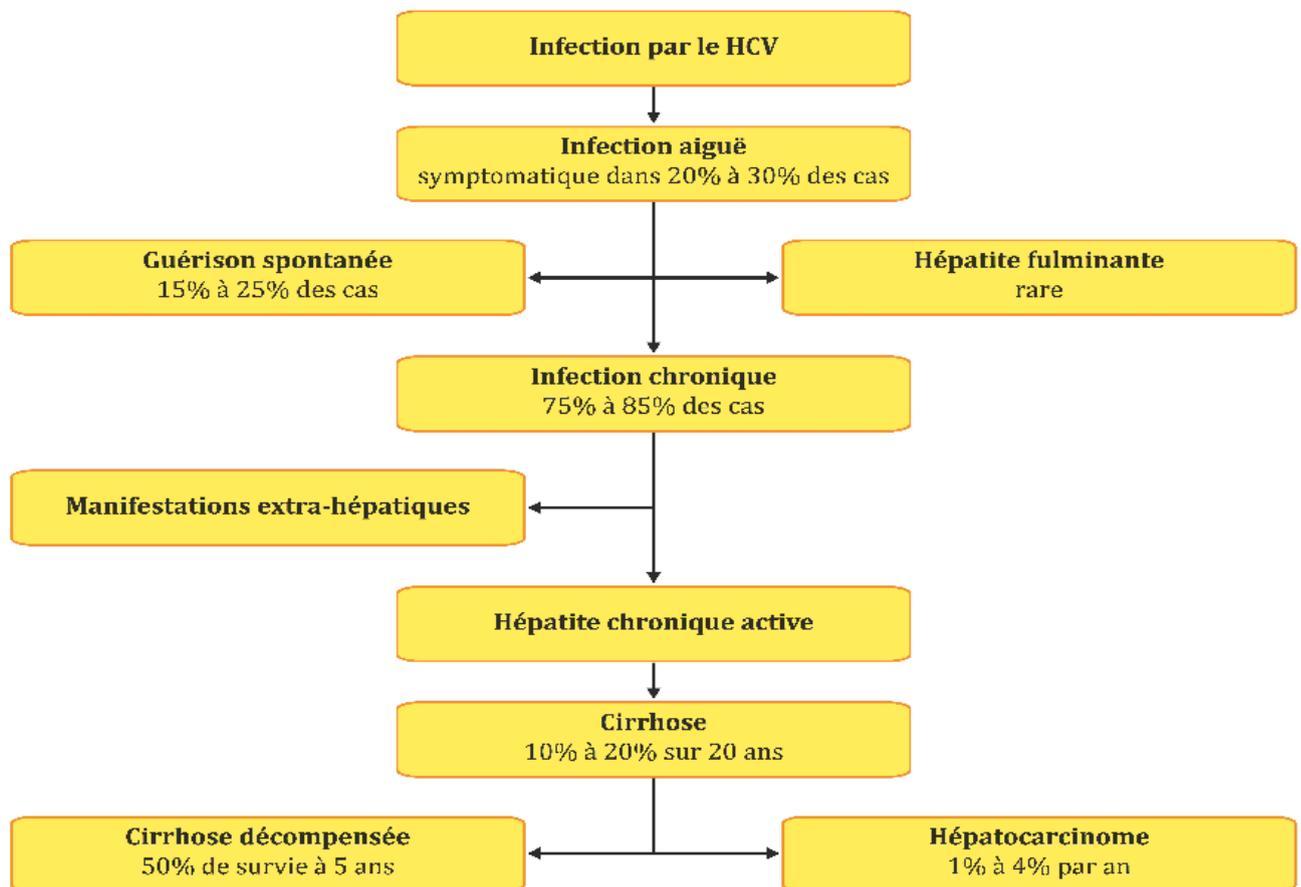


Figure 5: Histoire naturel de l'infection par le VHC

3.1.1)- Hépatite aigue :

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Cette forme d'hépatite représente 20% des cas d'hépatite C, dont la majorité ont une hépatite aiguë qui reste asymptomatique aussi ils peuvent avoir une hépatite aiguë ictérique ou non ictérique. Le caractère le plus souvent asymptomatique de l'hépatite aiguë rend compte du fait que le diagnostic d'infection virale C est habituellement fait à un stade d'hépatite chronique. (27)

Les symptômes existants sont une asthénie, nausée, douleurs de l'hypochondre droit, une urine foncée et l'ictère. Dans l'hépatite aiguë ictérique ces symptômes ne sont pas spécifiques à l'hépatite C et suite à ces symptômes, il faut effectuer des tests virologiques. Une guérison s'observe dans 20 % des cas, elle se traduit par une normalisation des taux de transaminases, non détection de l'ARN viral et diminution des anticorps anti VHC pendant de nombreuses années. (27) Le passage vers la chronicité est de 80 % des cas, il est lié fortement à la variabilité génomique du virus qui permet l'échappement à l'attaque immunitaire. (27)

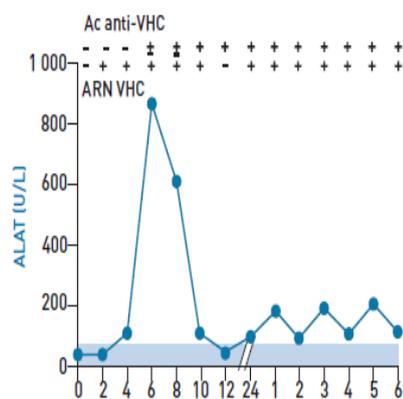


Figure 6.a: Evolution d'une hépatite C aiguë vers la guérison (29)

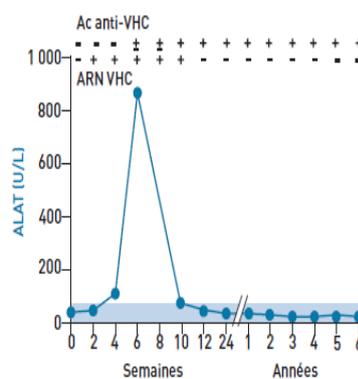


Figure 6.b : Evolution d'une hépatite C aiguë vers la chronicité (29)

- ✓ **Variation biologique :** L'étude des événements virologiques précoces lors de l'infection aiguë a permis d'identifier quatre phases :
 - ❖ une première phase : une faible charge virale est détectée de façon intermittente,
 - ❖ une phase croissante : une augmentation exponentielle de la charge virale,
 - ❖ une phase en plateau : une forte charge virale,
 - ❖ une quatrième phase : une virémie décroissante associée à une séroconversion et/ou une évolution vers la chronicité. (28)

Durant la phase croissante, qui survient entre 1 et 2 semaines après le contact, le temps de doublement de l'ARN du VHC est estimé entre 11 et 17 heures.

La phase en plateau dure entre 40 et 60 jours. L'apparition des anticorps anti-VHC survient en moyenne de 9 semaines après le contact, mais des cas de survenue de séroconversion plus de 12 mois après la première détection de la virémie ont été décrits. Les transaminases s'élèvent durant la phase en plateau à virémie

élevée, environ 1 à 2 semaines avant la séroconversion, le plus souvent à plus de 10 fois la normale mais rarement de façon plus importante. (28)

En cas de formes sévères, voire fulminantes, il faut rechercher une cause surajoutée. En cas de résolution de l'infection aiguë, l'ARN du VHC devient indétectable à 3 mois mais peut également persister plus de 2 ans après le contage. Le titre d'ARN du VHC ne semble pas être corrélé à la sévérité de l'atteinte hépatique mesurée par le niveau des transaminases. (28)

3.1.2)- Hépatite chronique :

La persistance de l'ARN viral détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de l'infection traduit le passage à la chronicité. Ce risque de passage à la chronicité est plus élevé chez les sujets masculins, âgés ou présentant un déficit immunitaire. L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique malgré l'activité de la maladie et la progression de fibrose hépatique. (13)

On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : (14)

- ❖ l'hépatite chronique avec transaminases normales,
- ❖ l'hépatite chronique minime
- ❖ l'hépatite chronique modérée ou sévère.

3.2) Manifestations extra-hépatiques :

On retrouve très fréquemment des manifestations extrahépatiques. Ces dernières sont très polymorphes, on retrouve des cryoglobulinémies mixtes, des manifestations dermatologiques ainsi que des manifestations psychiatriques. (29)

❖ Cryoglobulinémies mixtes

C'est l'une des manifestations plus fréquemment associée au VHC, il s'agit de complexe immun qui est composé d'IgM anti-VHC, de lipoprotéines à faible densité et de virion encapsidé. Ces dernières sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes, chez les individus ayant une consommation d'alcool journalière, une fibrose importante, une stéatose. (29,30)

Le syndrome de cryoglobulinémie mixte se caractérise par trois principaux symptômes : le purpura, les arthralgies et l'asthénie. (29,30)

- ❖ Néphropathies glomérulaires
- ❖ L'asthénie chronique
- ❖ Diabète non insulino-dépendant
- ❖ Manifestations psychiatriques (dépression, l'anxiété, les troubles bipolaires et la schizophrénie)

❖ Maladie cardio et cérébro-vasculaire

4. Diagnostic et dépistage :

4.1) – présentation clinique :

Après une incubation de 7 à 21 jours, le patient atteint peut présenter une asthénie, ictère cutanéomuqueux et hépatosplénomégalie pendant l'épisode aigu de l'infection. ⁽³¹⁾

Cette infection tend principalement vers la chronicité, qui correspond le plus souvent aux signes évocateurs suivants : une asthénie marquée, des anomalies du bilan biologique et atteintes dysimmunitaires associées.

Après être caractérisée sur un plan biochimique, l'affirmation d'une infection par le VHC soit nécessaire pour éliminer toute cause de l'hépatite d'origine alcoolique, toxique ou cardiaque. ⁽³¹⁾

4.2) –Diagnostic biologique :

4.2.1) Marqueurs sérologiques :

Vu la nature asymptomatique de l'infection par le VHC, il n'y a que deux critères pour poser le diagnostic :

- ❖ la présence des anticorps (Ac), antiviral
- ❖ la mise en évidence de l'ARN viral.

Tel a recommandé l'Association Européenne pour l'étude du foie (EASL) et le CDC, deux guidelines majeures dans le monde. ⁽⁷⁹⁾

4.2.1.a) Cas de l'hépatite C aiguë :

La présence simultanée d'anticorps (Ac) antiviral et l'ARN viral permet d'affirmer l'existence de la contamination par le VHC mais ne distingue pas l'aiguë du chronique.

L'absence d'anticorps et la présence d'ARN du VHC signe une hépatite aiguë récente dont le diagnostic sera confirmé par l'apparition d'anticorps (la séroconversion) sur un prélèvement réalisé plusieurs semaines après (70 jrs). ⁽⁸⁰⁾

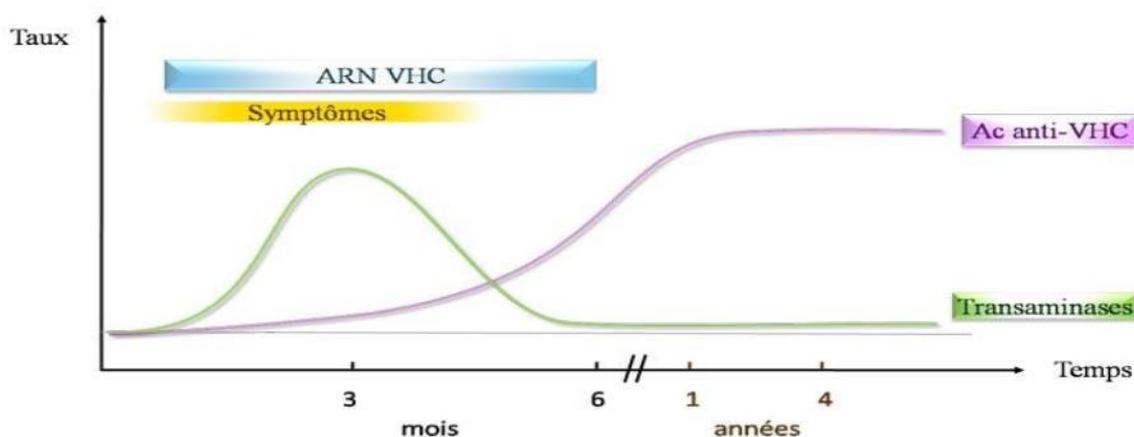


Figure 7: Evolution des marqueurs sérologiques en phase aiguë et en cas de guérison ⁽⁹⁴⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

4.2.1.b) Cas de l'hépatite chronique C :

Elle est caractérisée par la présence simultanée des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC (plus de 06 mois) chez des patients présentant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatite chronique. ⁽⁸⁰⁾

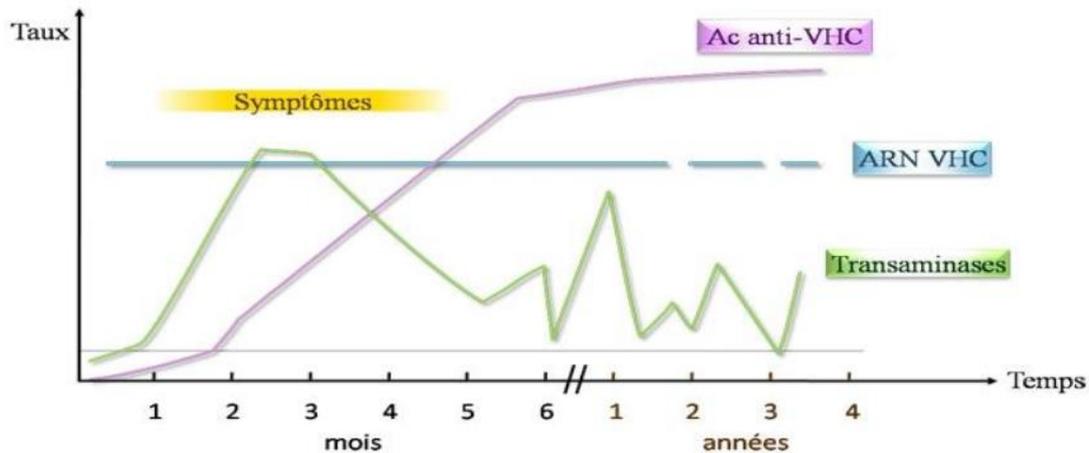


Figure 8: Evolution des marqueurs sérologiques au cours d'une hépatite C chronique

Phase aiguë	Phase chronique	Guérison
<ul style="list-style-type: none"> - Hypertransaminasémie. - Sérologie : IgG anti-VHC+. - Réplication virale : ARN VHC+ dans le plasma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertransaminasémie persistante ou fluctuante ou absente (1,5 à 3,4 N pendant plus de six mois). - Réplication virale : ARN VHC+ dans le plasma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalisation des transaminases. - ARN VHC négatif dans le plasma.
<p>Les IgG anti-VHC apparaissent pendant ou après la primo-infection quelle que soit l'évolution (guérison ou infection chronique).</p>		

Tableau 5: Eléments du diagnostic de l'infection par le VHC

4.2.2) Techniques du diagnostic :

4.2.2.1) Techniques du dépistage pour détection des anticorps anti-VHC :

➤ La technique ELISA de troisième génération :

Généralement le dépistage s'effectue sur un prélèvement veineux, par une technique ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) de troisième génération. Elle utilise des protéines recombinantes (protéine de la capsid, NS3, NS4 et NS5) pour détecter les anticorps IgG circulants spécifiques. ⁽⁴⁷⁾

- Principe:

Le principe de l'ELISA consiste à piéger, entre un « anticorps de capture » et un « anticorps de détection », les antigènes d'intérêt. Ces deux anticorps sont généralement spécifiques de l'antigène d'intérêt (parfois

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

l'anticorps secondaire réagit aux complexes antigène-anticorps).

L'anticorps de détection est dans la plupart des cas biotinylé. Cette caractéristique lui permet de se fixer à un complexe enzymatique. La détermination des concentrations en antigène se fait en ajoutant un chromogène ou un fluorogène à ces complexes, par la lecture (généralement sur microplaques) de densités optiques ou de fluorescence émise.

Les ELISA se présentent soit sous forme de kits prêts à l'emploi (plaques pré-coatées livrées avec tous les réactifs nécessaires), soit sous forme de kits à préparer (où sont livrées les paires d'anticorps de capture et de détection, l'enzyme et parfois le chromogène), les Elisa peuvent aussi se monter en autonomie. De nombreux fournisseurs sont présents sur le marché ⁽⁴⁷⁾.

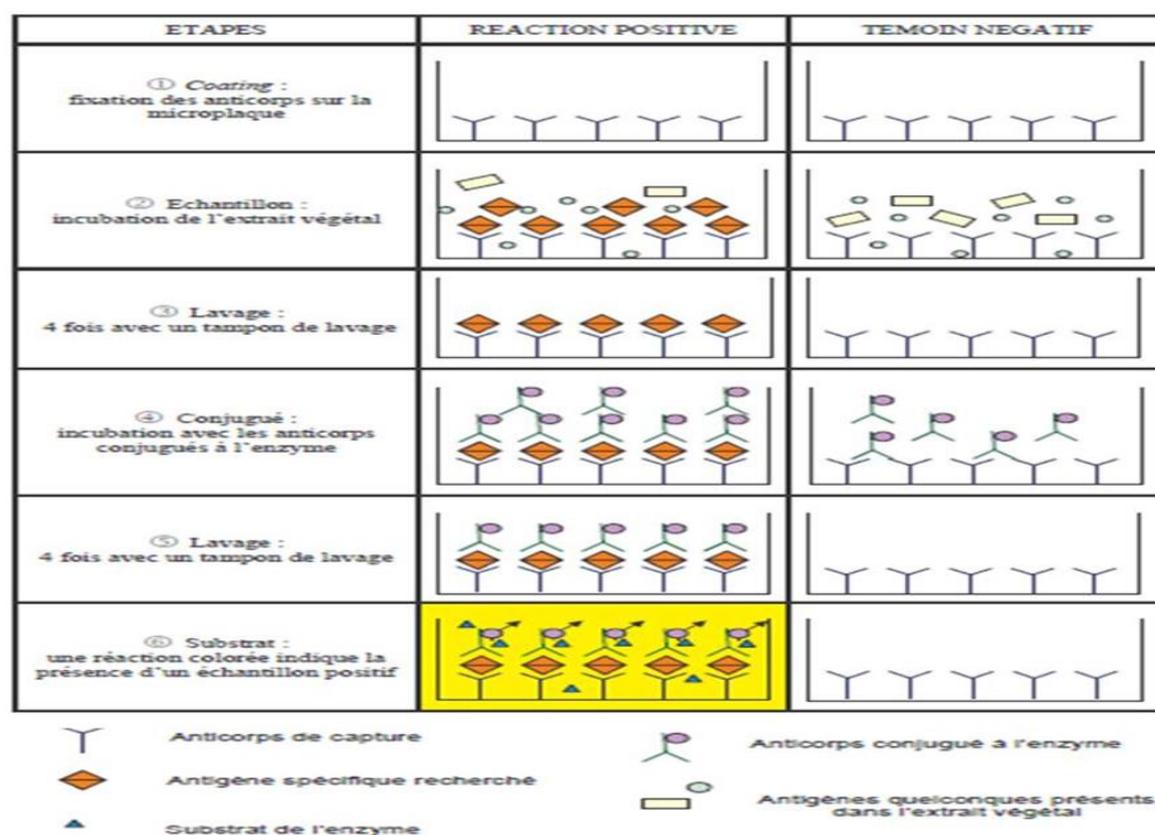


Figure 9: Schématisation du principe de la technique ELISA

❖ En cas d'Anticorps anti-VHC négatifs :

Le résultat de dépistage est l'absence de contact avec le VHC sauf infection récente avant séroconversion ou immunodépression sévère. ⁽⁹⁾

– si il y a suspicion d'infection récente : l'haute autorité de santé française recommande de refaire le dosage des Anticorps anti-VHC 3 mois après.

– Chez une personne très immunodéprimée, la HAS (l'haute autorité de santé) recommande de réaliser une recherche de l'ARN du VHC par PCR sur le premier prélèvement.

❖ En cas de sérologie de contrôle positive :

Le résultat à annoncer est le contact avec le VHC. Dans cette situation, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par PCR quantitative. ⁽⁹⁾

➤ Des tests rapides à orientation diagnostiques (TROD) :

Peuvent être utilisés également pour détecter les Ac anti-VHC. Ils sont réalisés sur différentes matrices : sérum, plasma, sang total capillaire prélevé au bout du doigt mais aussi les fluides oraux (liquide cravculaire), ce qui permet de se passer du prélèvement veineux, de la centrifugation des tubes, de la congélation (ils sont utilisés à température ambiante) et de l'expertise d'un personnel qualifié (ils sont simples à utiliser et sans instrumentation spécifique ou formation particulièrement approfondie). ^(32,33)

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

La technique la plus utilisée des TROD est l'immunochromatographie sur bandelettes permettant la mise en évidence d'anticorps ou d'antigènes spécifiques sur bandelettes. ⁽³⁴⁾

Les TROD ont une sensibilité et spécificité relativement inférieure (83% - 100% et 99% - 100%, respectivement). ⁽³⁵⁾

Les tests salivaires sont surtout utiles quand le patient refuse une prise de sang où dans le cas où une visite ultérieure du patient est fortement inattendue (le cas des toxicomanes surtout). ⁽³⁶⁾

➤ Exemples des TRODs :

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

L'Oraquick® a pour principe l'immunochromatographie à flux latéral, les antigènes utilisés sont ceux de la capsidite, ainsi que NS3 et NS4 du génome. Ce test utilise comme matrice le sérum, le plasma, le sang capillaire ainsi que le liquide cravculaire la lecture des résultats se fait entre 20-40min environ. ⁽³⁷⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

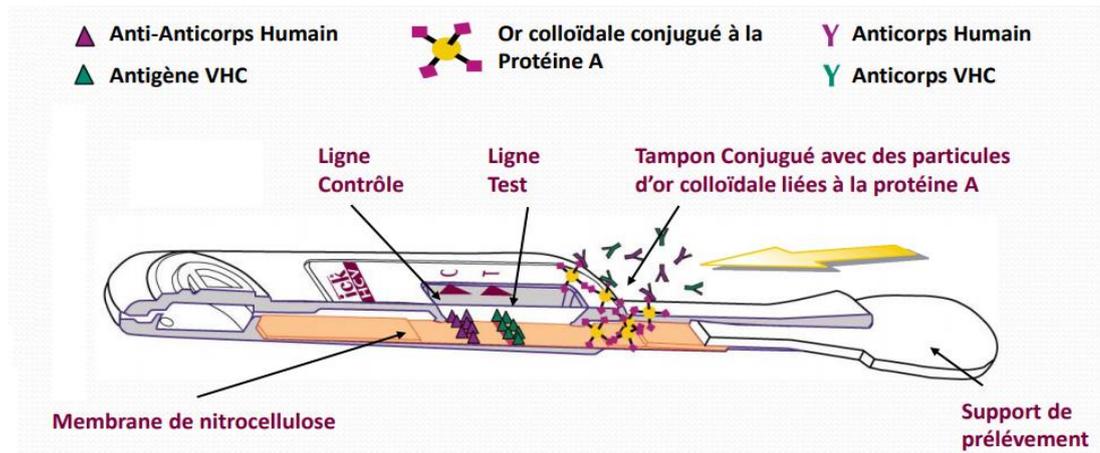


Figure 10: Schématisation du fonctionnement de l'oraquick

L'échantillon déposé sur le support va migrer par un procédé de migration latéral, les anticorps humains et anti-VHC vont s'attacher aux particules d'or colloïdales puis continuer à migrer. Les anticorps anti-VHC seront stoppés au niveau de la ligne T après fixation sur les antigènes VHC. La ligne C est composée d'anti anticorps humains, c'est la ligne de contrôle. (38)

L'apparition de deux bandes rouges au niveau de la zone C et T signifie que le test est positif. Une seule bande rouge au niveau de la zone C signifie qu'aucun anticorps anti-VHC n'a été détecté le test est négatif. (38)

A noter que ce test est importé et utilisé exclusivement en Algérie par la pharmacie centrale des hôpitaux(PCH).



Figure 11: Test positifs et négatifs de l'oraquick

Le test Toyo® fonctionne sur le même principe que l'Oraquick®, de même les antigènes de la capsidite et du génome : NS3, NS4, NS5 sont utilisés. La lecture est plus rapide environ une quinzaine de minute. A la différence du test Oraquick® le liquide cravculaire ne peut être utilisé ici. (39)

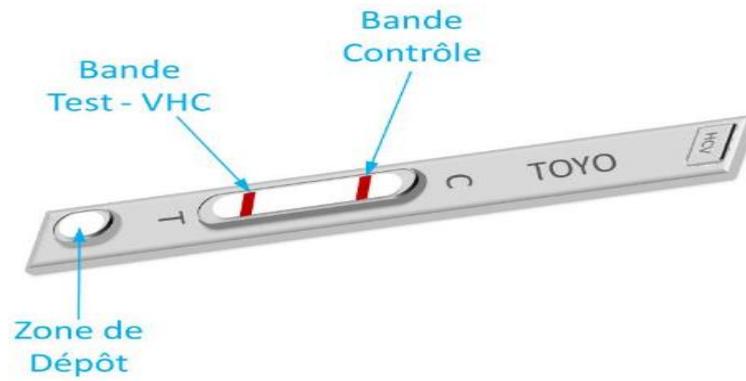


Figure 12:Schématisation du fonctionnement de TOYO

Type de test	Avantages	Inconvénients
Test ELISA	<ul style="list-style-type: none"> -Très grande sensibilité et excellente spécificité -Réalisable à basse T° 37° -Automatisable - bonne traçabilité (enregistrement automatique des résultats) 	<ul style="list-style-type: none"> -nécessité des chaines de froid -nécessite l'achat du matériel : centrifugeuse, automate, spectrophotomètre
TROD	<ul style="list-style-type: none"> -Mobilité du test -Utilisation de matrices autres que le sang ou le plasma : indolore, non invasif -Facilité d'utilisation (ils pourraient être utilisés dans tous les cabinets médicaux, les centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit...) -Stockage à t° ambiante -Spécificité et Sensibilité satisfaisantes 	<ul style="list-style-type: none"> -Prix élevé -Problème d'élimination des déchets infectieux -Absence de traçabilité -Lecture subjective

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC .

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

4.2.2. 2) Techniques de confirmation :

- **Biologie moléculaire :**

C'est le test de confirmation recommandé par le CDC depuis 2013. ⁽²⁵⁾ Il est indiqué dans les cas suivants :

- à la suite de la découverte d'une sérologie positive ;
- après suspicion d'une hépatite aiguë avec une sérologie négative ;
- chez les patients hémodialysés ou immunodéprimés en cas de suspicion d'une hépatite C chronique sans anticorps détectables.

La recherche de l'ARN du VHC se fait par des tests d'acide nucléiques (NAT: nucleic acid testing) divisés en techniques qualitatives ou quantitatives ; qualitatives fondées sur l'amplification de la cible, telles que la PCR (polymerase chain reaction) ou la transcription-mediated amplification (TMA) ; et quantitatives utilisant des techniques d'amplification de la cible (TMA ou PCR) ou des techniques d'hybridation avec amplification du signal telle que branched deoxy ribonucleic acid technology (bDNA)

Les techniques qualitatives sont utilisées pour la confirmation de l'infection par l'hépatite C, mais aussi pour le suivi thérapeutique. ⁽²⁵⁾

Les techniques quantitatives permettent la mesure de la charge virale, ce qui reflète le niveau de la production hépatique de virus. Avec la disponibilité des techniques quantitatives spécifiques et sensibles atteignant des seuils plus bas, les techniques quantitatives ont remplacé les techniques qualitatives, en particulier dans les laboratoires de diagnostic. Actuellement, tous les NATs utilisés pour la détection et la quantification de l'ARN VHC sont standardisés par l'utilisation des standards internationaux de l'OMS (charge virale exprimée en unité internationale par millilitre). Une des deux méthodes recommandées doit obligatoirement avoir un seuil de sensibilité de 25UI/ml ou inférieur (15UI/ml) pour être cliniquement utile. ⁽²⁵⁾

La méthode d'amplification la plus utilisée est la PCR en temps réel qui cible l'extrémité 5' UTR, sensible avec un seuil de détection de 12 à 15 UI/ml et une zone de quantification linéaire étendue (de 12UI à 100 millions UI). En se déroulant dans des systèmes clos, la PCR en temps réel protège contre les éventuelles contaminations extérieures (résultats faussement positifs). L'automatisation des étapes d'extraction a aussi offert une meilleure reproductibilité tout au long de l'étendue de la zone de quantification. ⁽²⁵⁾

➤ **Technique de PCR en temps réel :**

- *Objectif d'utilisation :*

Le kit PUMA HCV est un test de RT-PCR en temps réel permettant la détection quantitative du virus de l'hépatite C (charge virale) dans le plasma / sérum humain. En combinaison avec la présentation clinique et les autres marqueurs biologiques du statut de la maladie, la mesure de la charge virale VHC est destinée à être

utilisée pour la surveillance de la progression de la maladie et le suivi de patients infectés par le VHC recevant ou non une thérapie antivirale. ⁽⁴³⁾

-Mécanismes moléculaires :

Le test PUMA HCV exploite le principe de RT-PCR par hydrolyse d'une sonde nucléotidique doublement marquée avec un groupement 5' reporter fluorescent (ex : FAMTM) et un groupement 3' quencher non-fluorescent (ex : MGB). Pendant la PCR, les amorces sens et anti-sens s'hybrident à une séquence spécifique au niveau des amplicons. La sonde contenue dans le même mélange réactionnel s'hybride à une séquence cible de l'amplicon. Lorsque la sonde est intacte, la proximité spatiale entre le reporter et le quencher inhibe la fluorescence du reporter principalement par un transfert d'énergie de type Förster. Pendant la PCR, la sonde se fixe spécifiquement entre les deux sites où sont hybridées les amorces sens et anti-sens et inhibe toute activité de la Taq polymérase. Dans le même temps, sa fonction 5'-3' exonucléase qui clive la sonde entre le reporter et le quencher est activée. Le reporter, libéré du quencher, émet un signal fluorescent enregistré en temps réel par des capteurs. Ainsi débarrassée des fragments de sonde, la séquence cible peut être lue et amplifiée par la Taq polymérase. ⁽⁴³⁾

L'augmentation du signal de fluorescence est détectée seulement si la séquence cible est complémentaire à la sonde et si elle est amplifiée pendant la PCR, Ainsi, une amplification non spécifique ne peut pas être détectée. Grâce à ce principe réactionnel, le signal de fluorescent est directement proportionnel à l'amplification de la cible pendant la PCR. ⁽⁴³⁾

4.3) Génotypage du VHC :

Dans les laboratoires, le génotypage du VHC peut être réalisé par PCR en temps réel avec des sondes et des amorces spécifiques aux génotypes, des techniques de séquençage semi-automatisées et d'hybridation inverse automatisées qui analysent la région 5' non codante, la partie la plus conservée du génome du VHC. ⁽²⁵⁾

Cependant l'analyse de la 5'UTR peut conduire à des erreurs lors de l'attribution des sous types, de ce fait une nouvelle version de l'hybridation inverse a été mis en place, la plus communément utilisée, elle analyse la région 5'UTR et des régions codantes du génome, généralement la région codant pour la capsid (technique d'hybridation inverse utilisant la Version HCV Génotype 2.0 system; Siemens) ou codant pour la NS5B (PCR en temps réel utilisant Abbott HCV Génotype II assay). Cependant, ces techniques n'ont pas la capacité d'identifier les infections mixtes ou de discriminer entre les sous-types autres que 1a et 1b.

La méthode idéale est le séquençage de la région NS5B, qui permet de désigner précisément le génotype, avec l'avantage d'obtenir une séquence qui peut être utile dans les analyses phylogéniques pour des raisons épidémiologiques. ⁽²⁵⁾

Avec l'apparition des traitements pan-génotypiques, il est possible de traiter les patients sans avoir identifié leurs génotypes et sous-types. Cela peut être utile dans des régions du monde où les tests virologiques sont non disponibles ou le coût de ces tests excède celui du traitement antiviral ou bien pour faciliter la prise en charge et améliorer l'accès au traitement dans ces régions. ⁽²⁵⁾

5. Evaluation de l'atteinte histologique hépatique :

Les hépatites chroniques sont classées selon deux critères majeurs : l'activité (l'intensité de l'inflammation et de la nécrose) et l'évolutivité (la fibrose). ⁽⁴⁰⁾

L'évaluation de la sévérité de l'infection passe par deux méthodes ;

- ✓ L'évaluation directe : la ponction biopsie hépatique (PBH) : score METAVIR : précisant l'intensité de l'inflammation et de la fibrose. Un score METAVIR est déterminé par 1 des 3 techniques suivantes : Biopsie du foie, dosage sérique ou test échographique.
- ✓ L'évaluation indirecte : par scores biochimiques à la recherche des marqueurs non invasifs de fibrose hépatique et de l'activité nécrotico-inflammatoire ou élastométrie impulsionnelle (fibroskan).

Ces évaluations sont validées uniquement dans l'hépatite C chronique. ⁽⁴¹⁾

5.1 Ponction Biopsie du foie (PBF) :

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen essentiel pour poser le diagnostic de certitude de l'hépatite chronique et pour décider du traitement à envisager. ⁽⁴²⁾

C'est aussi l'examen de référence pour évaluer le stade de fibrose. C'est l'analyse histologique (analyse au microscope du tissu et des cellules du foie) après le prélèvement d'un échantillon au cours d'une ponction-biopsie hépatique. ⁽⁴³⁾ Les lésions histologiques sont classées en stade ou en grade (**Tableau 7**).

Activité nécrotico-inflammatoire (A)	Stade de la fibrose (F)
A0 : sans activité	F0 : sans fibrose
A1 : avec activité minime	F1 : avec fibrose portale sans septa ¹
A2 : avec activité modérée	F2 : avec fibrose portale avec quelques septa
A3 : avec activité sévère	F3 : avec fibrose septale sans cirrhose
	F4 : avec cirrhose

Tableau 7: Grille européenne du score métavir

¹ Du singulier septum, désignant une cloison qui divise en deux parties un organe ou une cavité. Au niveau hépatique, la présence de septa est le signe d'une régénération anarchique des cellules du foie signalant une fibrose

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

La PBH est un examen invasif avec un risque de complications notamment hémorragiques, néanmoins cet examen peut être évité par la recherche de marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique à l'aide de scores biologiques ajustés selon l'âge et le sexe (Fibrotest®, Fibromètre®, Hépascore®) ou grâce à l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®). La Haute Autorité de santé (HAS) recommande en première intention un test non invasif et en second intention, un test non invasif et/ou une PBH. ⁽⁴⁰⁾

5.2 FibroScan® :

C'est l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore hépatique qui consiste à quantifier la fibrose du foie, en déterminant la dureté du tissu hépatique (l'élasticité). ⁽⁴⁰⁾



Figure 13 : Fibroscan

Le FibroScan® : permet d'évaluer le degré de fibrose due à l'hépatite C ou la cirrhose, est le seul score indiqué en cas de coinfection. Il consiste à utiliser l'élastométrie (ou élastographie) impulsionnelle ultrasonore à vibration contrôlée, technologie brevetée par Echosens qui permet d'évaluer la propagation d'une onde de choc dans le foie et d'en mesurer l'élasticité. Plus la propagation de l'onde est rapide, plus le foie est dur et donc plus la fibrose est importante. ⁽⁴⁰⁾

La valeur obtenue (exprimée en kilo Pascal (kPa)) correspond à la médiane de 10 mesures et le chiffre oscille entre 2,5 et 75 kPa. Ainsi, les différents stades sont décrits : ⁽⁴⁰⁾

- entre 2,5 et 7 : on parle de stade F0 ou F1 : absence de fibrose ou fibrose minime
- entre 7 et 9,5 : on parle de stade F2 : fibrose modérée
- entre 9,5 et 14 : on parle de stade F3 : fibrose sévère
- au-delà de 14 : on parle de stade F4 : tissu cicatriciel présent dans tout le foie (cirrhose).

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

-Surtout fiable pour les fibroses avancées (F3-F4).

-Limites : obésité.

5.3 Marqueurs biologiques de fibrose :

5.3.1 Marqueurs directs : ⁽⁴⁰⁾

-TP = taux de prothrombine : très bonne performance diagnostique, c'est plus un marqueur de fibrose que de l'insuffisance hépatocellulaire.

-Taux de plaquettes.

-Rapport ASAT/ALAT.

Valeurs normales des SGPT(ALAT)	Valeurs normales des SGOT(ASAT)
Homme : de 8 à 35 UI/l *	Homme : de 8 à 30 UI/l
Femme : de 6 à 25 UI/l	Femme : de 6 à 25 UI/l

Tableau 8: Valeurs normales des transaminases ALAT et ASAT

5.3.2 Marqueurs indirects : ⁽⁴⁰⁾

L'acide hyaluronique : le plus fiable des marqueurs directs, un taux < 60 ug /l élimine une cirrhose.

- Le pro-peptide N terminal du procollagène type III.
- Laminine et collagène I.
- Scores de fibrose : (**FIBROTEST® ET ACTITEST®**)

Dans le cadre de prise en charge spécialisée des sujet ayant une hépatite C chronique ; deux tests alternative à la ponction biopsie hépatique ont été proposés par l'équipe de la pitié- Salpêtrière à Paris : ⁽⁷⁹⁾

- ✓ -Le Fibrotest® permet de calculer un index estimatif de fibrose en fonction de l'âge et du sexe, en utilisant 5 marqueurs biochimiques dosés : alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, bilirubine, apolipoprotéine A1, GGT (gamma glutamyl transferase).
- ✓ L'Actitest® : permet de calculer un index de l'activité nécrotico-inflammatoire. Utilise les 5 marqueurs du Fibrotest auxquels est ajouté le dosage des transaminases ALAT (SGPT).

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

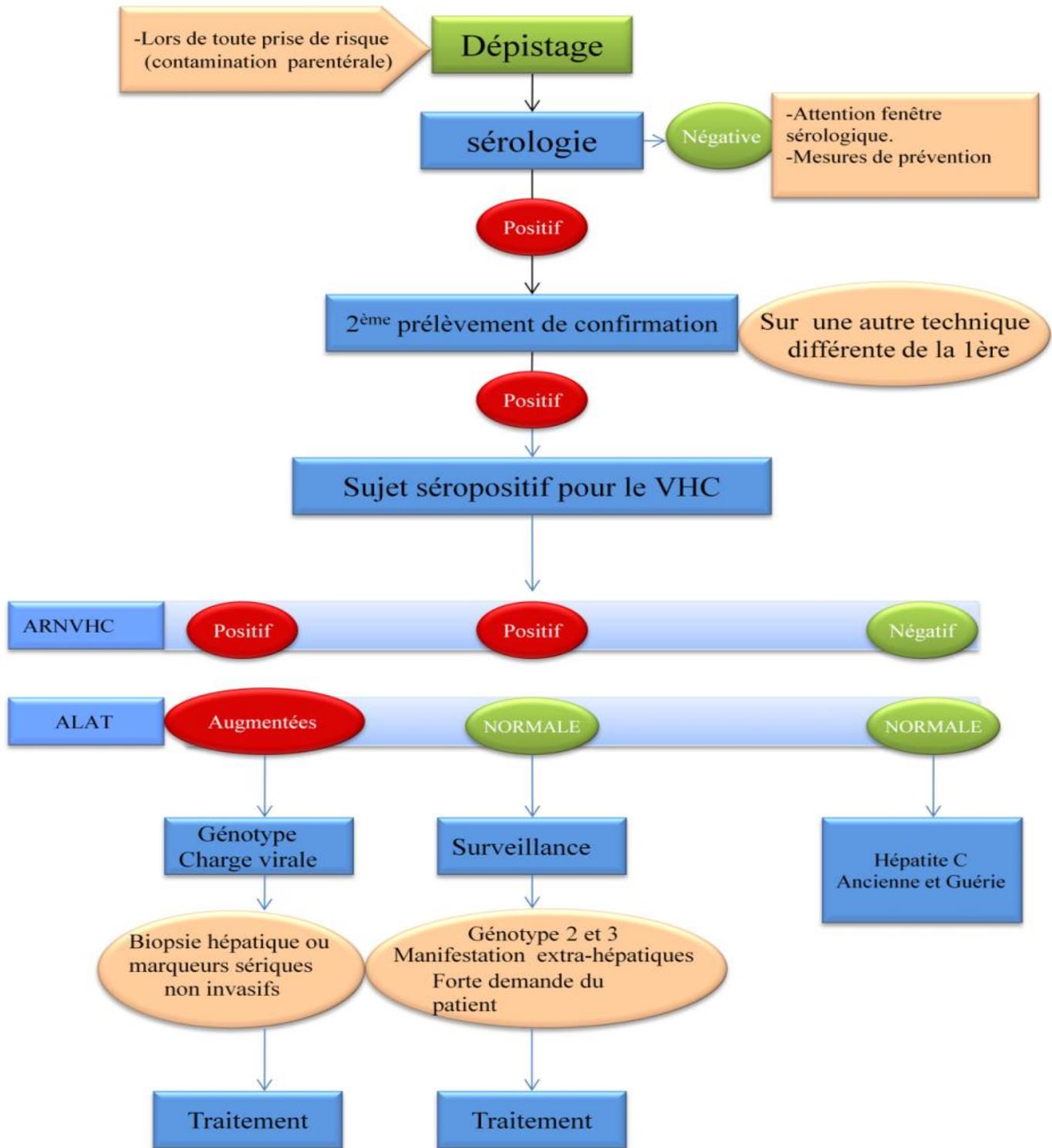


Figure 14 : Algorithme de diagnostic de l'infection par le VHC⁽²⁵⁾

II. *Prise en charge thérapeutique :*

1. Evolution du traitement dans le temps :

Le traitement de l'hépatite chronique C a fait d'énormes progrès depuis que Jay Hoofnagle a démontré en 1986 l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite chronique non-A non-B, avant même la découverte du VHC. ⁽⁴⁴⁾

En effet, jusqu'en 1998, l'interféron alpha utilisé en monothérapie, était le seul traitement disponible, il permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue dans environ 6 % des cas pour une durée de traitement de 6 mois et 16 % des cas pour une durée de traitement de 12 mois. ⁽⁴⁴⁾

En 1998, une étude confirma les travaux de Stephano Brillanti, le premier avait montré l'efficacité de l'association de l'interféron avec la ribavirine chez les patients qui n'avaient pas répondu à l'interféron seul, cette association a permis d'augmenter le taux de réponse virologique aux alentours de 40 %. C'est ainsi qu'en 1999, la première conférence de consensus de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), organisée à Paris, préconisa la bithérapie IFN-Ribavirine comme traitement de référence. Enfin, l'introduction d'IFN pégylés, il y a une dizaine d'années, a permis d'obtenir toujours en association avec la ribavirine environ 55 % de réponse virologique soutenue ⁽⁴⁴⁾

Depuis 2011 on retrouve sur le marché les premiers inhibiteurs de la protéase du VHC, le Telaprevir et le Boceprevir. Ces molécules sont alors utilisées sous forme d'une trithérapie en association avec l'interféron pégylé et la Ribavirine. C'était le traitement de référence chez les malades infectés par un génotype 1, puisque la trithérapie a permis une augmentation du taux de réponse virologique soutenue de l'ordre de 20 à 25% par rapport à la bithérapie pégylé. ^(44, 45)

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

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe a vu le jour depuis 2014, on retrouve les antiprotéases, les anti-polymérase, les anti-NS5A...ces molécules agissent en inhibant certaines étapes du cycle viral empêchant ainsi la production de particules virales par les hépatocytes infectés. Ces nouveaux antiviraux sont mieux tolérés, plus efficaces, ils sont responsables de la guérison virologique de plus de 90% des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement ^(44,45)

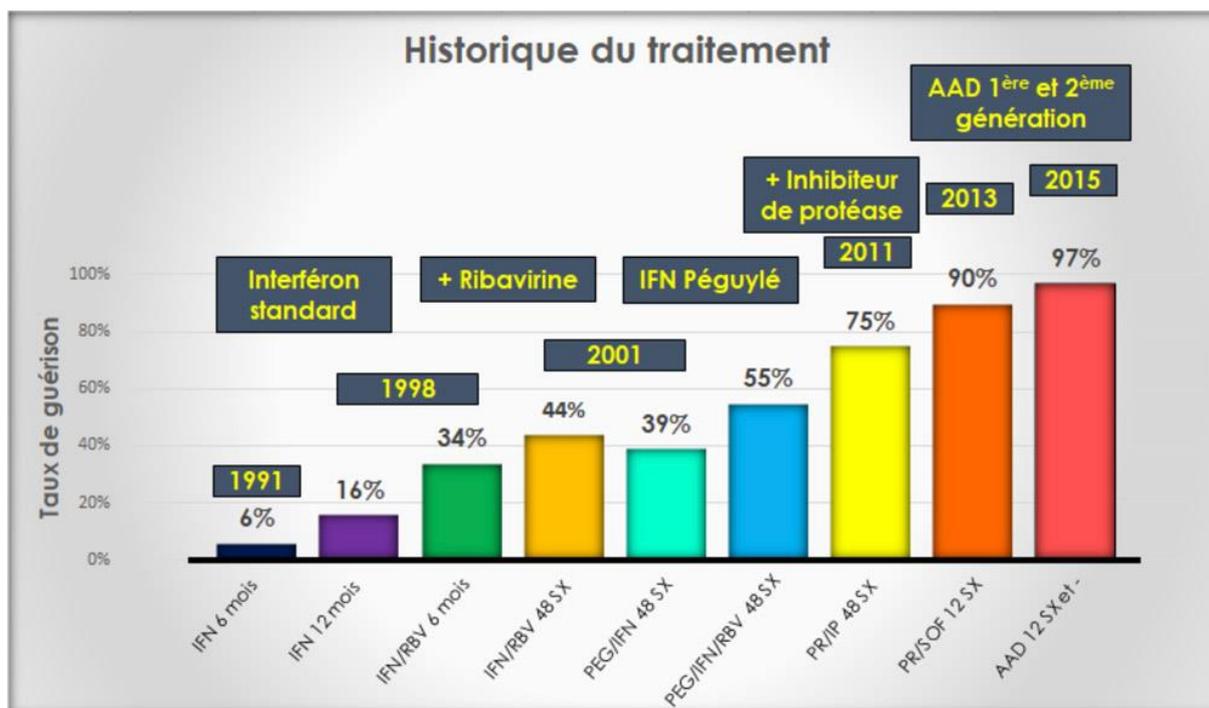


Figure 15: Schématisation de l'historique de développement des anti-VHC

2. Choix du traitement :

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur les combinaisons à base d'AAD, sans interféron. L'ajout de la ribavirine permet dans certains cas de prévenir l'impact clinique des résistances virologiques. ⁽⁴⁶⁾

Aucun traitement ne peut être considéré comme optimal pour tous les patients. Il est capital d'utiliser le traitement le mieux adapté à chaque situation clinique et virologique. Le choix du traitement doit être individualisé, en accord avec le patient, l'objectif étant d'atteindre une efficacité maximale allée à la meilleure observance, en raison du risque de développement de résistances. ⁽⁴⁶⁾

Les éléments à prendre en compte lors du choix du traitement sont :

- la sévérité de la fibrose et la gravité de la maladie hépatique en cas de cirrhose,
- le génotype et la charge virale initiale,
- la démonstration de l'efficacité selon le génotype viral,
- la durée optimale de traitement,
- le risque de résistances (variants préexistants ou risque de développement de résistance),
- les comorbidités et les interactions médicamenteuses potentielles,
- les conditions de vie du patient et la tolérance attendue.

3. Objectif du traitement :

Le but du traitement de l'hépatite C est la guérison, ceci n'est possible sauf si le virus est totalement **éradiqué de l'organisme**. C'est à-dire atteindre une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN VHC indétectable 12 semaines (RVS12) ou 24 semaines (RVS24) après l'arrêt du traitement. La RVS correspond à une guérison définitive de l'infection dans 99% des cas. ⁽⁴⁷⁾

Les objectifs de la prise en charge de l'hépatite C sont : ^(48, 49, 35)

- ❖ L'inhibition de la réplication virale et éradication du virus de l'hépatite C
- ❖ Le remodelage et la régénération hépatique permettant la normalisation du foie dans le cas d'une fibrose ;
- ❖ La disparition des symptômes extra hépatiques, de l'asthénie (dans deux tiers des cas) et la normalisation des transaminases, et cela en absence d'un des facteurs de comorbidité (prise abusive d'alcool, surpoids) ;
- ❖ La réduction des mortalités hépatique ;
- ❖ En cas de cirrhose, la quasi-disparition des complications non carcinomateuses et la réduction de l'incidence du carcinome hépatocellulaire mais non pas l'élimination totale de ce risque. De ce fait les patients cirrhotiques doivent être surveillés pour le CHC ;
- ❖ La prévention de la transmission ultérieure de l'infection.

4. molécules anti-VHC :

4.1 Anciennes molécules :

Elles sont représentées principalement par l'interféron pégylé et la Ribavirine qui ont préconisées comme un traitement de référence l'hépatite C selon les recommandations européennes en 1999.

Ces molécules sont définies dans le tableau ci-dessous :

Molécules	Développement	Posologies	Effets secondaires
Interférons :			
Elles ralentissent la synthèse protéique par dégradation de l'ARNm grâce à l'activation d'une ARNase cellulaire qui dégrade les ARNm viraux et qui finissent par l'apoptose des cellules infectées par le virus.			

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Interféron alpha	Une molécule biopharmaceutique produite par génie génétique a partie de ligné cellulaire de E.Coli	Administré 2 a3 fois /semaine par voie sous cutanée (27)	-syndrome pseudo-grippal - réaction auto-immune, cardiovasculaires, troubles psychiatriques et dépression -Neutropénie, thrombopénie -asthénie, dysgueuse, anorexie.
Interféron pégylé -Peg INF α 2 :Pegasys® -Peg INF β 2 :Viraféron®	Un polyéthylène glycol (ex :méthoxy éthylène glycol ou autre..)a été fixé a l'INF classique	G2 et G3 : administre 800mg/j G1 et G4 : administre 13-15mg/kg/j	-une clairance plus lente
<p>Ribavirine :</p> <p>Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer son effet antiviral : l'inhibition de la réplication des virus dans les cellules infectées par déplétion du guanosine et augmentation de la réponse antiviral Médiée par les cytokines.</p>			
Ribavirine	Analogue nucleosidique de synthèse de la guanine a une activité contre le virus à ADN et ARN. Elle a été synthétisée depuis 1970		- Un effet tératogène -une hémolyse constante - pâleur des téguments, fatigue, essoufflement, tachycardie. -une dermatite eczématiforme et un prurit. -une toux sèche

Tableau 9: Tableau récapitulatif des anciennes molécules a action anti-VHC (25, 12, 79,80)

L'indication de ces molécules doit être toujours sécurisée en situation de mise en garde parce qu'il ya plusieurs situations contre-indiqués et non recommandés pour le traitement d'une hépatite C

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

notamment la phase chronique. Le tableau qui se suit résume certaines conditions de contre-indication et de mises en garde :

Molécules	Contre-indications	Mises en garde et non recommandations
Interféron alpha	<ul style="list-style-type: none"> -Allergie a l'un des composants du produit -cirrhose décompensée -hépatite auto-immune. -maladies psychiatriques sévères. -Anomalies thyroïdiennes non contrôlées. -Allaitement -Nouveau-nées, nourissants 	<ul style="list-style-type: none"> -maladies cardiaque sévère non contrôlées. -Diabète non contrôlé. -Grossesse -Grefe
Ribavirine	<ul style="list-style-type: none"> -Allergie a l'un des composants du produit -Grossesse -Hémoglobinopathie. 	<ul style="list-style-type: none"> -maladies cardiaques sévères ou instables -Taux de filtration glomérulaire moins de 50ml/min -Allaitement

Tableau 10: Tableau résume les contre-indications et les mise en gardes des anciennes molécules a action anti-VHC

4.2 Les nouvelles molécules :

4.2.1 Les antiviraux d'action directe (AADs) :

Au cours des années 2000, une meilleure connaissance du cycle cellulaire et une caractérisation des protéines virales impliquées dans la réplication du virus, ont permis le développement d'antiviraux spécifiques pour le virus de l'hépatite C, contrairement à l'IFN- α et la RBV qui sont des immuno-

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

modulateurs, d'action non spécifiques et présentent des résultats insatisfaisants et des effets indésirables trop nombreux. ⁽⁵⁰⁾

Les travaux de recherche et de développement ont permis la mise sur le marché d'antiviraux à action directe qui ont révolutionné la prise en charge de l'hépatite C.

Les AADs sont classés selon leurs cibles d'action en 4 groupes :

- Les inhibiteurs de Protéase (IP) NS3/4A (suffixe previr).
- Les inhibiteurs de la protéine NS5A (suffixe asvir).
- Les inhibiteurs de la polymérase NS5B (suffixe buvir):
 - ❖ analogues nucléosidiques.
 - ❖ analogues non nucléosidiques.

Les antiviraux à action directe qui sont actuellement disponibles ou encore de développement, sont représentées au tableau suivant : ⁽⁷⁴⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Génération	Molécules	Phase de développement
Inhibiteurs de la protéase NS3-4A		
Première génération (1ere vague)	Télaprévir	AMM
	Bocéprévir	AMM
Première génération (2eme vague)	Siméprévir	AMM
	Faldaprévir	AMM
	Paritaprévir	AMM
	Danoprévir	II
	Sovaprévir	II
	Védoprévir	II
	ODX320	II
	Vaniprévir	III
Deuxième génération	MK-5172	III
	ACH-2684	II
Inhibiteurs nucléotidiques de polymérase NS5B		
Analogues nucléotidiques	Sofosbuvir	AMM
	VMC-135	II
Analogues nucleosidiques	Méricitabine	II
Inhibiteurs non nucléotidiques de polymérase NS5B		
	BMS-791325	AMM

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Inhibiteurs du domaine du pouce I	TMC-647055	II
Inhibiteurs du domaine du pouce II	Lomibuvir	II
	GS-9669	II
Inhibiteurs du domaine du pouce III	Dasabuvir	AMM
	ABT-072	III
	Sétrobuvir	II
Inhibiteurs du complexe NS5A		
Première génération	Daclatasvir	AMM
	Lédipasvir	AMM
	Ombitasvir	AMM
	PPI-668	II
	PPI-461	II
	ACH-2928	II
	GSK2336805	II
	BMS824393	II
	Samatasvir	II
Deuxième génération	MK-8742	II
	ACH-3102	II
	GS-5816	II
Inhibiteurs de ciclophiline		
première génération	Alisporivir	II

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

	SCY635	II
Antagonistes de miRNA-122		
Première génération	Miravirsén	II

Tableau 11: Les AADs disponibles et encore de développement ⁽⁷⁴⁾

4.2.1.1 Effets indésirables :

Les nausées, insomnies, céphalées, asthénie, diarrhée sont retrouvés chez plus de 5 à 10 % des patients recevant le traitement par des AADs. Ils sont le plus souvent du grade 1 à 2 et n'entraînent que rarement un arrêt du traitement. Ce dernier constitue inversement une bonne référence pour que le traitement soit bien toléré, les antiviraux d'action directe de 2eme génération présentent un bon profil de tolérance par rapport à ceux de 1re génération et à la bithérapie ribavirine/interféron pégylé. ⁽⁵¹⁾

D'autres effets indésirables, doivent être systématiquement recherchés des tachycardies ou des bradycardies par troubles de la conduction associés au sofosbuvir et favorisés par la prise concomitante d'amiodarone et qui est de ce fait contre-indiquée, décompensation de cirrhose. Quelques cas d'hypertension artérielle pulmonaire apparaissant sous traitement par antiviraux d'action directe ont été décrits chez des patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique. ⁽⁵¹⁾

Enfin, une apparition ou une aggravation de l'insuffisance rénale, favorisée par certaines interactions (ledipasvir-ténofovir ou velpatasvir-ténofovir) ou par l'existence d'une cirrhose, d'autant plus si elle est décompensée et/ou si néphropathie préexistante. ⁽⁵¹⁾

4.2.1.2 contre indications :

La principale contre-indication commune à toutes ces molécules est l'hypersensibilité à la molécule ou aux excipients utilisés. Certains antiviraux a action directe sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère comme (grazoprévir/elbasvir ; paritaprévir/ritonavir/ombitasvir ± dasabuvir). ⁽⁵¹⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

En pratique clinique, d'autres contre-indications sont préconisées par les sociétés savantes et les recommandations d'experts. Le tableau en dessous résume les contre-indications absolues spécifiques à chaque molécule et sont présentés comme suit :

AAD	Médicaments contre indiqués
Sofosbuvir	-Inducteurs puissants de la glycoprotéine P, par exemple : millepertuis , carbamarépine
Lédipasvir	-amiodarone
Daclatasvir	-inducteurs puissants du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, par exemple : phénytoïne, carbamarépine
Sofosbuvir + lédipasvir	-Rosuvastatine -Inducteurs puissants de la glycoprotéine P -Amiodarone
Dasabuvir	-Médicaments contenant de l'éthinylestradiom -Inducteurs enzymatiques puissants ou modérés, par exemple le phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, névirapine, étavine -Puissants inhibiteurs du CYP2C8 :gemfibrozil Cf contre-indication paritaprevir / ritonavir / ombitasvir car toujours associé
Paritaprivine/ ritonavir + ombitasvir	-Médicaments contenant de l'éthinylestradiol -Médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A par exemple : chlorhydrate d'alfuzosine amiodarone astérisazole terféndine cisapride colchicine chez les patients avec une IR ou IH dronédarone ergotamine
Grazoprévir + elbasvir	-Inducteurs du CYP3A ou de la glycoprotéine P, par exemple éfavirenz étravirine modafinil millepertuis (H perforatum)
Sofosbuvir + velpatasvir	-Inducteurs puissants de la glycoprotéine P et des CYP450, par exemple rifampicine carbamazépine phénobarbital

Tableau 11: Contre indications des AADs avec d'autres médicaments

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

4.2.2 Molécules ciblant les glycoprotéines d'enveloppe en cours de recherche et développement :

Beaucoup de petites molécules ciblant les glycoprotéines d'enveloppe du virus ont montré une activité antivirale en culture cellulaire, comme l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG : *epigallocatechin-3-gallate*), la **delphinidine**, le composé 281816, la tetrahydroquinoline HCV-III1, la ferroquine, le composé B5, et l'analogue nucléosidique aUY11. Cependant, ces molécules n'ont pas été développées dans le cadre d'essais cliniques dans le traitement de l'hépatite C. ⁽¹²⁾

4.2.3 Agents antiviraux dirigés contre la cellule hôte :

Certains facteurs de l'hôte impliqués dans l'infection du VHC peuvent être également la cible d'une stratégie antivirale. Plusieurs de ces facteurs sont des enzymes, des récepteurs ou des kinases, mais les lipides associés au virus peuvent aussi être ciblés. ⁽¹²⁾

Agents antiviraux	Cibles	Mecanisme d action	Genotypes	Phase de développement
L'alispovir	La cyclophiline A	inhibiteur de la cyclophiline A : enzyme cellulaire améliorant la réplication du VHC	tous les génotypes le génotype 1b +++++	phase III d'essai clinique
Le miravirsén	Le micro-ARN miR122	un oligonucléotide antisens qui se fixe à l'ARN viral, prévenant ainsi la liaison du micro-ARN sur la région 5'UTR du VHC.	de réduire de 2,7 log ₁₀ UI/ml l'ARN viral présent dans le sérum des patients	en phase II d'essai clinique
l'elortinib	l'EGFR	bloque l'association CD81-CLDN1 essentielle pour l'infection		développement

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

L'ezetimibe	le récepteur NPC1L1	empêchant le transfert de cholestérol		développement
le ITX5061	le récepteur SR-BI			développement

Tableau 12: Agents à action antivirale dirigé contre la cellule hôte

Certains anticorps ont montré une inhibition de l'infection, comme l'anti-CD81. D'autres composés étudiés vont plutôt interagir avec la fluidité membranaire, comme les phenothiazines, les benzhydryl-piperazines et le curcumin. Enfin, des composés vont perturber le trafic endosomal de la cellule, comme l'arbidol et la silibinine. ⁽¹²⁾

5. Indications du traitement :

La mise sur le marché des AAD en France, a profondément modifié la stratégie de traitement des malades infectés par le virus de l'hépatite C et des recommandations sont définis a chaque fois. Lors d'une évaluation par HAS et de celle de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), le Collège de la HAS a émis des recommandations de prise en charge par les AAD précisant les populations à traiter en priorité. ⁽⁵⁰⁾

En mars 2016, lors de la réévaluation de la spécialité DAKLINZA (daclatasvir) suite au dépôt des nouvelles données chez les patients de génotype 3, la Commission a émis de nouvelles recommandations, élargissant les populations éligibles de façon prioritaire aux AADs. ⁽⁵¹⁾ Elle a recommandé de traiter en priorité avec les AAD :

- tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose \geq F2
- certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, (*) tels :
 - 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,

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

- Les patients ayant des facteurs de risque de progression rapide de la maladie hépatique (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique, coïnfection par un autre virus à tropisme hépatique).

Alors que la grande majorité de ces patients devraient avoir bénéficié d'un traitement à la fin de l'année 2016, le Ministère des Affaires sociales et de la Santé a annoncé, le 25 mai 2016, « l'accès universel aux traitements de l'hépatite C ». Dans ce contexte et en vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la commission de la Transparence a été saisie par la Ministre afin de rendre un avis sur les recommandations de prise en charge de l'hépatite C chronique ⁽⁵⁰⁾:

- en urgence, pour l'ensemble des patients présentant un stade de fibrose hépatique F2 ainsi que pour les patients transplantés et en attente de greffe ;
- dans un second temps, pour l'ensemble des patients atteints d'hépatite C chronique, en tenant compte de l'arrivée de deux nouvelles spécialités (EPCLUSA et ZEPATIER).

En juin 2016, la Commission a répondu à la saisine en urgence avec les recommandations suivantes :

« Dans une approche individuelle du traitement de l'infection chronique par le VHC, les AAD sont destinés en priorité aux patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose \geq F2, ainsi que de ceux qui, indépendamment du degré de fibrose, ont l'une des affections qui apparaissent au dessus(*)». ⁽⁵⁰⁾

Dans une approche collective du contrôle du virus de l'hépatite C, les malades à risque élevé de transmission du virus, à savoir :

- les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse,
- les usagers de drogues,
- les personnes incarcérées,
- ainsi que les autres personnes susceptibles de disséminer l'infection par le VHC,
- devraient pouvoir bénéficier de ces nouveaux antiviraux d'action directe, quel que soit leur stade de fibrose hépatique. »

En octobre 2016, dans le cadre de la mise à disposition de 2 nouvelles spécialités (EPCLUSA et ZEPATIER), la CT a réévalué l'ensemble des médicaments disponibles et a recommandé d'élargir le remboursement à l'ensemble des patients (14). Les données en vie réelle ont montrés que plus de 40

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

000 malades étaient traités (notamment les malades les plus graves) et que le recours à la transplantation pour cirrhose diminuait. Suite à cette évaluation, le Collège de la HAS a émis une recommandation concernant la prise en charge de l'hépatite C par les AAD et l'élargissement de leur périmètre de remboursement à l'ensemble des patients. ⁽⁵⁰⁾

Le présent avis vise à actualiser les stratégies de prise en charge de l'hépatite C chronique, pour l'ensemble des patients atteints suite à la mise à disposition des deux nouvelles spécialités (MAVIRET et VOSEVI). ⁽⁵⁰⁾ Il concerne les antiviraux d'action directe disposant d'une AMM dans le traitement de l'hépatite C chronique (Tableau 14).

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

NOM (DCI) Laboratoire	Indication (Génotypes)	Avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B					
SOVALDI (sofosbuvir) Gilead Sciences	En association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	14/05/2014 (Inscription)	Important	ASMR II dans la prise en charge excepté pour les patients de GT 3 naïfs de traitement ASMR III chez les patients de GT 3 naïfs de traitement	Oui
Inhibiteurs de la protéase NS3/4A					
OLYSIO (siméprévir) Janssen-Cilag	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (GT 1 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4	Oui
Inhibiteur de la NS5A					
DAKLINZA (daclatasvir) Bristol-Myers Squibb	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte (GT 1, 3 et 4)	17/12/2014 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4 Conserve ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1, 3 et 4	Oui
		16/03/2016 (réévaluation)	NA		
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A)					
HARVONI (sofosbuvir/ ledipasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (GT 1, 3, 4, 5 et 6)	04/03/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport aux autres associations à base de sofosbuvir disponibles, dans la prise en charge des patients de GT 1, 3 et 4	Oui
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV au même titre que les autres AAD déjà disponibles dans la prise en charge des patients de GT 1 à 6	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5B + inhibiteur de la NS5A ++ inhibiteur de la NS3/4A)					
VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir) Gilead Sciences	Traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (Tous GT)	06/12/2017 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 à 6	Oui
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A, boostés par le ritonavir) ± inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B					
VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprévir/ ritonavir) Abbvie	En association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes VIEKIRAX/EXVIERA (GT1) VIEKIRAX seul (GT4)	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de GT 1 et 4, comme DAKLINZA et OLYSIO	Oui
EXVIERA (dasabuvir) Abbvie					
Association fixe (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS3/4A)					
ZEPATIER (elbasvir/ grazoprévir) MSD	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 et 4 chez les adultes (GT 1 et 4)	19/10/2016 (Inscription)	Important	ASMR IV , au même titre que les autres AAD déjà disponibles dans la prise en charge des patients de GT 1 et 4	Oui
MAVIRET (pibrentasvir/glécaprévir) Abbvie	Traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 à 6 chez les adultes (Tous GT)	06/12/2017 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC de GT 1 à 6	Oui

GT : génotypes

Tableau 13: Les AADs disponibles en France en 2017 avec ses indications⁽⁵³⁾

6. Schéma thérapeutique :

Suivant l'actualisation de l'autorité française santé en 2017, la majorité des patients peuvent désormais bénéficier d'un traitement de 8 à 12 semaines sans ribavirine. Ces schémas, sans ribavirine, doivent être privilégiés. Cependant, pour les populations particulières il existe encore des incertitudes quant au schéma le plus approprié (durée optimale du traitement, rôle de la ribavirine et gestion des interactions médicamenteuses), justifiant la mise en place des traitements dans le cadre des RCP en tenant compte des recommandations thérapeutiques. Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, les schémas thérapeutiques préférentiels sont ⁽⁵⁰⁾:

- les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir).
- l'association libre ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir + dasabuvir,
- l'association fixe grazoprèvir/elbasvir,
- l'association fixe glécaprèvir/pibrentasvir.

Les associations libres à base de sofosbuvir (sofosbuvir + daclatasvir et sofosbuvir + simèprèvir), sont des alternatives, mais le niveau de preuve est plus faible et ne sont plus considérées comme options préférentielles. ⁽⁵⁰⁾

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2, les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) et l'association glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix. ⁽⁵⁰⁾

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 3, les associations fixes à base de sofosbuvir (sofosbuvir/lédipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) et l'association glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix. La combinaison sofosbuvir + daclatasvir est une alternative, mais n'est plus considérée comme option préférentielle. ⁽⁵³⁾

L'infection par le génotype 3 est associée un risque plus élevé de survenue de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Ceci justifie la recommandation de traiter précocement les patients infectés par ce génotype (15%). ⁽⁵⁰⁾

Pour les patients infectés par un VHC de génotype 4, les données disponibles pour les différentes associations d'AAD sont limitées et les AMM sont souvent extrapolées à partir des données obtenues avec le génotype 1. Les schémas thérapeutiques sont identiques à ceux du génotype 1. ⁽⁵⁰⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Pour les patients de génotypes 5 et 6, les associations sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir et glécaprèvir/pibrentasvir représentent les options thérapeutiques de choix en raison d'une efficacité importante, mais les données cliniques restent encore très limitées. ⁽⁵⁰⁾

		SOF+SIM SOVALDI +OLYSIO	SOF + DCV SOVALDI+ DAKLINZA	OBV/PTV/r + DSV VIEKIERAX +EXVIERA	SOF/LDV HARVONI	GZR/EBV ZEPATIER	SOF/VEL EPCLUSA	G/P MAVIRET	SOF/VEL/VOX VOSEVI
		2014	2014	2015	2015	2016	2016	2017	2017
Patients naïfs	Génotypes								
Sans cirrhose	G1a		12		8-12	12*	12	8	8
	G1b		12	8-12**	8-12	12	12	8	8
	G2						12	8	8
	G3						12	8	8
	G4	12	12		12	12***	12	8	8
	G5-6				12		12	8	8
Avec cirrhose compensée	G1a		12		12	12*	12	12	12
	G1b		12	12	12	12	12	12	12
	G2						12	12	12
	G3						12	12	8
	G4	12	12		12	12***	12	12	12
	G5-6				12		12	12	12
Cas particuliers									
Echec AAD	G1-6						24		12
Cirrhose décompensée	G1-6		24		24 (G1,4,5,6)		12		
IR sévère				12 (G1b)		12 (G1,4)		8-12	

* Impact du polymorphisme NS5A et/ou charge virale (CV) > 800 000 UI/mL chez les patients GT1a nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 16 S +RBV. Les patients sans VAR NS5A préexistant et ayant une CV < 800 000 UI/mL peuvent bénéficier d'un traitement de 12 semaines sans ribavirine.
 **8 semaines chez les patients naïfs de génotype 1b sans fibrose sévère, 12 semaines pour les autres patients de génotype 1b.
 ***chez les patients jamais traités
 G/P = glécaprèvir/pibrentasvir ; SOF/VEL/VOX = sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir

Légende
 SOF : Sofosbuvir ; VEL : Velpatasvir ; SIM : Simeprevir ; DCV : Daclatasvir ; LDV : Ledipasvir ; OBV : Ombitasvir ; PTV : Paritaprevir ; r : ritonavir ; DSV : Dasabuvir ; RBV : ribavirine ; GZR : Grazoprevir ; EBV : Elbasvir

■	Sans ribavirine	■	Avec ribavirine	■	Non recommandée
---	-----------------	---	-----------------	---	-----------------

Tableau 14: Options et durées du traitement d'après l'actualisation française de 2017

Pour la spécialité VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir), ⁽⁵⁰⁾ considérant :

- Le fait qu'il s'agit du premier médicament disposant d'une AMM pour le traitement des échecs aux AAD actuellement disponibles,
- L'absence de bénéfice démontré de 8 semaines de traitement par VOSEVI par rapport à 12 semaines de traitement par EPCLUSA chez les patients naïfs,
- Les incertitudes sur les possibilités de retraitement (options thérapeutiques en cas d'échec de VOSEVI),

La Commission recommande que son utilisation soit préférentiellement réservée aux patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles⁽⁵⁰⁾, il s'agit notamment :

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

- des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d'un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées,
- des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.

Sa prescription doit être réalisée dans le cadre des RCP pour garantir une utilisation appropriée

7. Populations particulières :

Les stratégies thérapeutiques dans les populations particulières relèvent d'une prise en charge par des centres spécialisés et la décision thérapeutique doit se faire dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) en tenant compte des recommandations thérapeutiques. ⁽⁵⁰⁾ Il s'agit notamment des patients :

- En échecs d'un premier traitement par AAD,
- Insuffisants rénaux si DFG < 30 mL/min, hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux,
- Ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 (pas d'inclusion de patients Child C dans les études), des facteurs d'aggravation (âge > 65 ans, albumine < 35g/L, Na < 135MEq/L, consommation excessive d'alcool, usage de drogue IV...) ou des antécédents de cirrhose grave,
- En pré ou post-transplantation hépatique,
- Ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire,
- Co-infectés par le VIH, le VHB3 ou un autre virus à tropisme hépatique,
- 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,
- Ayant une hépatite C aigüe.

Le traitement des patients atteints d'hépatite C aigüe (notamment la prise en charge rapide d'une éventuelle infection aigüe post-exposition) peut être envisagé selon les recommandations en vigueur. Cependant, les AAD n'ayant pas encore d'AMM dans cette population, cette prise en charge devrait faire l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation. ⁽⁵⁰⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Traitement	SOF + DCV	SOF + SIM	SOF + LED	OBV/PTV /r+DSV	OBV/PTV /r	SOF/MEL	GZR/EBV	SOF/MEL/ VOX	G/P
Génotypes AMM	1, 3, 4	1 et 4	1, 3, 4, 6	1	4	Pangénotypique (1, 2, 3, 4, 5, 6)	1 et 4	1-6	1-6
Cirrhose décompensée	12-24 (±RBV)* (ALLY-1 (51))	NR	12 (+RBV) - 24 en pré-transplantation 87-89%, en post-transplantation	CI		12 (+RBV) 95-100% (G1, 2, 4, 6) 85% (G3) (ASTRAL-4 (53))	CI	CI	CI
Pré/post transplantation	12-24 (±RBV)* (ALLY-1 (51))	NE	75-100% (SOLAR-1 (52), G1 ou 4)	24 (+RBV) en post-transplantation 97% (CORAL I (54))		Idem (12 ± RBV)	NE	NE	12-16 (-)
Insuffisants rénaux sévères et terminaux dont des dialysés	NE	NE	NE	12 G1a 84,6% G1b 100% (RUBY I (32, 55))		NE	12 94% (C-SURFER (55))	CI	12 (EXPEDITION 4)
Co-infectés VIH/VHC	Idem mono (ALLY-2 (56))	Idem mono (-)	Idem mono (ION-4 (57), ERADICATE)	Idem mono CI patients naïfs d'ARV (TURQUOISE I (55))		Idem mono (-)	Idem mono (C-EDGE TE (49), C-EDGE CO-INFECTION (48))	Idem mono (-)	Idem mono (ENDURANCE 1)
Maladie hématologique héréditaire	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	12 94% (C-EDGE IBLD)	(-)	(-)
Usagers de drogue sous traitement de substitution	(-)	(-)	(-)	12 + RBV 97% (M14-103(55))		(-)	12 96% (C-EDGE CO-STAR (58))	(-)	(-)

NE = Sécurité d'emploi non établie
 NR = Non recommandé
 CI = contre indiqué
 (-) = Absence d'étude
 *Usage compassionnel

Tableau 15: Options du traitement des populations spéciales ⁽⁵³⁾

Pour les populations particulières, la Commission recommande que la décision de traiter soit encadrée par des réunions de concertation pluridisciplinaire. Un suivi médical régulier de tous les patients ayant une fibrose avancée (score METAVIR \geq 3) et une cirrhose est nécessaire après guérison virologique pour permettre la détection précoce du CHC dont le risque diminue mais persiste après éradication virale. ⁽⁵⁰⁾

8. Recommandation de l'EASL 2018 :

- Molécules recommandées par l'EASL en 2018 :

8.1 Molécules et associations médicamenteuses recommandées par l'EASL en 2018 :

8.1.1 Sofosbuvir - ledipasvir :

Le sofosbuvir et le ledipasvir sont disponibles en association de deux médicaments à dose fixe contenant respectivement 400 mg et 90 mg dans un seul comprimé, il est administré par voie orale, une fois par jour avec ou sans nourriture. ⁽⁵²⁾

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, ainsi qu'il y a aucune recommandation posologique ne peut actuellement être

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou au stade terminal. Par conséquent, la disponibilité des combinaisons contiennent des médicaments ne sont pas éliminés par les reins, élimine la nécessité de schémas à base de sofosbuvir lorsque des médicaments appropriés sont disponibles. ⁽⁵²⁾

Les effets indésirables rapportés fréquemment avec cette association, étaient la fatigue et les maux de tête. En parlant des mise en garde, toutes les interactions identifiées avec les médicaments individuels s'appliqueront à l'association lédirasvir et du sofosbuvir. ⁽⁵²⁾

8.1.2 Sofosbuvir –velpatasvir :

Il est recommandé d'administrer un comprimé contenant 400mg de sofosbuvir et 100mg de velpatasvir par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture. ⁽⁵²⁾

La pharmacocinétique du velpatasvir n'a pas été considéré comme cliniquement pertinente chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale grave, Par rapport aux individus ayant une fonction rénale normale. Des maux de tête, des fatigues et des nausées ont été les effets indésirables les plus souvent signalés à une fréquence similaire à celle des patients traités par placebo. ⁽⁵²⁾

8.1.3 Sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprevir :

Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprevir sont disponibles en une association de trois médicaments à doses fixes contenant 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir et 100 mg de voxilaprevir en un seul comprimé, administrée en un comprimé oral par voie orale une fois par jour. ⁽⁵²⁾

Chez les patients présentant une cirrhose compensée cette association est nécessaire, mais elle n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). ⁽⁵²⁾

Suite aux maux de tête, des diarrhées et des nausées qui sont considérés comme des effets indésirables les plus souvent rapportés, un risque d'effets indésirables gastro-intestinaux est plus grand qu'avec l'association de sofosbuvir et de velpatasvir seul. ⁽⁵²⁾

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, qui sont sous traitement par éfavirenz, étravirine et névirapine et les inhibiteurs de protéase atazanavir / ritonavir et lopinavir / ritonavir, Cette association n'est pas recommandé. ⁽⁵²⁾

8.1.4 Ritonavir- paritaprevir-ombitasvir et dasabuvir :

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

La dose recommandée de cette association est de deux comprimés de ritonavir / paritaprévir / ombitasvir (50 mg / 75 mg / 12,5 mg par comprimé) à prendre par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. ⁽⁵²⁾

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), mais chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou chez ceux qui souffrent d'hépatite sévère déficience (Child-Pugh C), elle ne doit pas être utilisée. ⁽⁵²⁾

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, aucun ajustement de la dose n'est actuellement nécessaire pour l'association paritaprévir-ombitasvir- le dasabuvir et peuvent également être utilisés en dialyse. ⁽⁵²⁾

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec l'association de paritaprévir, d'ombitasvir et de dasabuvir potentialisés en ritonavir étaient la fatigue et les nausées⁽⁵²⁾. Ils doivent être aussi pris en compte les interactions médicamenteuses et les contre-indications lors de la coinfection par le VIH ;

- L'atazanavir et le darunavir doivent être pris sans ritonavir et les autres inhibiteurs de protéase sont contre-indiqués.
- L'efavirenz, l'étravirine et la névirapine sont contre-indiqués et la rilpivirine doit être utilisée avec prudence en cas de nouvelle surveillance de l'ECG.

L'exposition au daltégravir et au dolutégravir peut être augmentée, mais cela n'est pas lié à des problèmes de sécurité. Les schémas thérapeutiques contenant du cobicistat ne doivent pas être utilisés en raison de l'effet boostant supplémentaire. ⁽⁵²⁾

8.1.5 *Grazoprevir et elbasvir :*

La posologie recommandée de cette association est un comprimé oralement administré une fois par jour avec ou sans nourriture. Le grazoprévir et l'elbasvir sont disponibles en association à dose fixe contenant 100 mg de grazoprévir et 50 mg d'elbasvir dans un seul comprimé. ⁽⁵²⁾

Le traitement par le grazoprevir associé à l'elbasvir chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, est considéré comme contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, y compris les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale. ⁽⁵²⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant la fatigue et les céphalées. Cependant, il y'a moins de 1% des sujets traités par elbasvir - grazoprevir avec ou sans ribavirine ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables. ⁽⁵²⁾

Le potentiel d'effet du grazoprevir / elbasvir sur d'autres médicaments est relativement faible, bien que le grazoprevir soit un faible inhibiteur du CYP3A et l'elbasvir, un inhibiteur faible de la P-gp. ⁽⁵²⁾

8.1.6 Glecaprevir et pibrentasvir :

L'association de ces deux médicaments est disponibles en un comprimé contenant 100 mg de glécaprevir et 40 mg de pibrentasvir, administrée trois comprimés par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. Mais, il faut prendre en compte que l'exposition plasmatique du glécaprevir augmentant de 83% à 163% en présence de nourriture par rapport à l'état de jeûne. ⁽⁵²⁾

Après l'administration de cette combinaison chez des sujets infectés par le VHC atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A), l'exposition au glécaprevir était environ 2 fois plus élevée, tandis que l'exposition au pibrentasvir était similaire à celle des patients ne présentant pas de cirrhose Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Ainsi que, le glécaprevir - pibrentasvir est contre-indiqué chez les patients atteints de Child-Pugh B ou C. ⁽⁵²⁾

8.2 Suivi du traitement :

D'après les recommandations publiés par l'EASL en juin 2018, le suivi du traitement comprend l'ensemble des surveillances : de l'efficacité du traitement, de sécurité des effets secondaires et des interactions médicamenteuses, qui suit la prise en charge thérapeutique par des AAD préconisé par l'association européen pour l'étude du foie.

8.2.1 Surveillance de l'efficacité du traitement :

La surveillance de l'efficacité du traitement doit être effectuée aux 12eme ou 24eme semaines après la fin du traitement pour évaluer SVR12 ou SVR24, respectivement. Elle repose sur la mesure des niveaux d'ARN viral dans le sérum ou le plasma. Ainsi qu'une détection des antigènes du VHC dans le sérum ou le plasma par ELISA peuvent être utilisés comme alternative aux mesures du niveau d'ARN du VHC quand les analyses d'ARN du VHC ne sont pas disponibles ou non abordable, Afin de garantir les résultats cohérents pour que le traitement soit réussi. ^(54,55,56,57,58)

8.2.2 Surveillance de la sécurité du traitement :

La bonne tolérance des traitements suivant les schémas thérapeutiques récemment recommandés par l'EASL, n'élimine pas la présence des effets indésirables graves apparus suites à l'administration de

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

ces médicaments qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement. En parlant de différentes associations médicamenteuses, les effets indésirables sont discutés ci-dessous :

8.2.2.1 Sofosbuvir et velpatasvir (sans ou avec voxilaprevir) :

Moins d'un pour cent des patients recevant un traitement à base de sofosbuvir et de velpatasvir pendant 12 semaines, ont arrêté le traitement à cause des événements indésirables (plus couramment La fatigue et les maux de tête) qui sont apparus suite à l'administration de cette association. Le sofosbuvir a une élimination majoritairement rénale, donc un contrôle de la fonction rénale doit être assuré. ⁽⁵⁹⁾

L'ajout de voxilaprevir à cette association pour une trithérapie augmente la fréquence de diarrhée bénigne de 6% à 17%. ⁽⁵⁹⁾

8.2.2.2 Glécaprevir et pibrentasvir :

La fatigue et les maux de tête présentent des événements indésirables plus couramment rencontrés chez moins de 0,5% des patients lors de leur traitement par cette association après 8 à 12 semaines. ⁽⁶⁰⁾

8.2.2.3 Sofosbuvir et Ledipasvir :

L'arrêt définitif du traitement par cette combinaison est obligatoire après l'apparition des effets indésirables qui sont toujours une fatigue et des maux de tête remarqués par rapport au placebo, chez moins d'un 1% des patients recevant du sofosbuvir et du ledipasvir pour 12 et 24 semaines respectivement. ⁽⁶¹⁾

La Fonction rénale doit être contrôlée avant l'administration, ainsi que des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère ont été rapportés chez des patients traités par sofosbuvir. ⁽⁶¹⁾

8.2.2.4 Grazoprévir et elbasvir :

Le traitement est interrompu chez 1 par 10 patients ayant reçu le Grazoprévir associé à l'elbasvir. Les inconvénients les plus fréquents sont des fatigues, maux de tête et des nausées. ⁽⁶¹⁾

8.2.2.5 Paritaprevir, ombitasvir et dasabuvir boostés par le ritonavir :

Les effets indésirables plus couramment rencontrés chez des patients traités par cette association sont prurit, fatigue, nausée, l'asthénie et insomnie. Le prurit a été considéré comme lié au schéma thérapeutique à 3 AAD. ⁽⁶¹⁾ L'arrêt du traitement survient chez 1 à 2% des patients présentant des effets indésirables. ⁽⁶¹⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

L'élévation d'ALAT dans le sérum est généralement produite dans les 4 premières semaines du traitement, mais elle est résolue sans intervention avec la poursuite du traitement par AAD. ⁽⁶¹⁾

8.2.3 Surveillance des interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses potentielles doivent être surveillées pendant le traitement, Il est important de revoir tous les médicaments pris par le patient. ⁽⁶²⁾ Pour cette raison, Une série de questions devrait être demandée:

- il peut être possible d'arrêter un médicament, comme une statine, pour une période de 8 à 12 semaines?
- Si non, est-il existe une alternative dans la même classe thérapeutique sans interaction médicamenteuse?
- Enfin, une interaction médicamenteuse peut-elle être gérée?

Pour éviter toutes interactions médicamenteuses, le patient doit informer l'équipe soignante avant de commencer tout nouveau médicament pendant le traitement. ⁽⁶²⁾ Ainsi qu'un ajustement posologique doit être fait par un changement de dose ou par un plan de surveillance clair. ⁽⁶²⁾

8.3 Mesures visant à améliorer l'observance du traitement :

Ces mesures ont pour buts d'augmenter l'adhésion interdisciplinaire qui comprennent des services d'éducation et de surveillance et en particulier l'aide infirmière dédiée. ⁽⁶³⁾

Pour les patients étrangers, la langue et les difficultés de compréhension doivent être abordées avant de commencer le traitement. ⁽⁶⁴⁾

Chez les patients qui commencent des nouveaux schémas thérapeutiques anti- VHC, des ressources devraient être consacrées à l'évaluation et la préparation du patient avant le traitement, ainsi que de surveiller et de soutenir l'adhésion au traitement, ce qui est devenu facile avec les régimes sans IFN. ^(65,66,67)

8.4 Suivi post-traitement des patients ayant obtenu un résultat positif :

8.4.1 Chez les patients sans cirrhose qui obtiennent une RVS :

L'infection au VHC peut être considérée comme définitivement guérie, Les patients ayant des maladies du foie (notamment, antécédents de consommation excessive d'alcool, obésité ou diabète de type 2) devrait être périodiquement soumis à un examen approfondi pour une évaluation clinique. ⁽⁶⁸⁾

8.4.2 Chez les patients atteints de fibrose avancée (F3) et les patients cirrhotiques qui obtiennent une RVS :

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Ces patients doivent rester sous surveillance pour le HCC tous les 6 mois par échographie et pour les varices œsophagiennes par endoscopie ; si des varices étaient présentes avant le traitement. (Bien que le premier saignement variqueux soit rarement observé après la RVS). ⁽⁶⁹⁾

A Long terme, Les études de suivi post-RVS ont montré que le risque de développer un CHC reste chez les patients atteints de cirrhose qui éliminent le VHC, bien qu'il soit significativement réduit par rapport au patients non traité ou des patients n'ayant pas atteint une RVS, Ainsi que la durée de la surveillance du CHC chez les patients atteints de la fibrose ou la cirrhose qui atteint une RVS est indéfinie. ⁽⁶⁹⁾

Afin de maximiser le bénéfice de la thérapie, l'accent doit être mis sur les patients à risque de réinfection et sur leurs modifications comportementales qui devrait être renforcé positivement. ⁽⁷⁶⁾
Le traitement de ces patients doit être offert après 3 mois, pour évaluer leur capacité de guérir naturellement de cette infection. ⁽⁷⁷⁾

9. Virus résistants aux DAAs :

Des variants résistants, au sein de l'individu, sont plus ou moins rapidement sélectionnés et amplifiés lors des traitements utilisant les nouveaux AADs décrits précédemment. Ce phénomène correspond à la barrière de résistance des molécules. Si les variants résistants sont obtenus rapidement, alors la molécule ou le traitement a une faible barrière de résistance. Les variants résistants apparaissent lors de l'utilisation des AADs sur des durées de traitement longues et sont en général associés à des mutations spécifiques. L'apparition de ces variants résistants est un problème majeur, car elle empêche la guérison des personnes infectées. ⁽¹²⁾

Plusieurs méthodes de séquençage et d'identification de ces mutations peuvent être utilisées afin de les identifier, tels que:

- -les tests d'hybridation
- les tests d'enzymes de restriction
- le séquençage direct
- la technique de dernière génération de séquençage (NGS).

Pour les différentes molécules utilisées contre le VHC, les profils de résistance majoritaire ont été listés dans le tableau 3, de même que le degré de résistance observé. ⁽¹²⁾

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Enormément de mutations minoritaires sont également observées chez les patients (tableau :17). Ces mutations de résistance sont responsables de la majorité des échecs thérapeutiques chez les patients à 12 et 24 semaines. Dans ces cas là, une stratégie thérapeutique différente devra être envisagée.

DAA	Barrière de résistance	Variants résistants						
Inhibiteurs de NS3/4A								
Telaprevir	Faible	V36A/M		R155K/T/K		A156S/D/T/V		
Boceprevir	Faible	V36A/M		R155K/T/K		A156S/D/T/V		
Simeprevir	Modéré		Q80R/K					D168A/V/T/H
Vaniprévir	Modéré			R155K/T/K		A156S/D/T/V		D168A/V/T/H
Asunaprevir	Modéré		Q80R/K	R155K/T/K				D168A/V/T/H
Paritaprevir	Modéré			R155K/T/K				D168A/V/T/H
Grazoprevir	Haute			R155K/T/K		A156S/D/T/V		D168A/V/T/H
Inhibiteurs de NS5A								
Daclatasvir	Modéré					L31F/M/V		Y93C/H/N
Ledipasvir	Modéré					L31F/M/V		Y93C/H/N
Ombitasvir	Modéré	M28T	Q30E/R					Y93C/H/N
Velpatasvir	Modéré	M28T	Q30L/R			L31M/V/P		Y93H/N
Elbasvir	Non connu	M28T	Q30L/R					Y93H/N
Inhibiteurs de NS5B								
Sofosbuvir	Haute	S282T						
Dasabuvir	Modéré	C316Y/N	S368T	M414T/I/V	Y448C/H	G554D/S	S556G	D559G

Tableau 16: Principales mutations de résistances apparaissent après l'utilisation des différentes AADs

III. Prise en charge en Algérie :

III.1 Schémas thérapeutiques en Algérie :

Au début, La prise en charge thérapeutique de l'hépatite C en Algérie a été reposé comme ailleurs sur une monothérapie par l'interféron (IFN) standard pendant 6 mois et ensuite 12 mois, puis sur la bithérapie (interféron + ribavirine puis interféron pégylé + ribavirine) Jusqu'à 2011. Puis Les premiers inhibiteurs spécifiques de la protéase virale C, le télaprévir (TVR) et le bocéprévir (BOC), ont été introduits avec des grands espoirs par une bithérapie usuelle. (72)

III.1.1 Actualisations de 2016 :

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Une instruction ministérielle a été établie en 3 février 2016 par le MSPRH sur la prise en charge des hépatites C (**annexe 02**) a pour but d'aider l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients et les patients eux-mêmes en Algérie à une meilleure démarche du traitement suivant un régime thérapeutique en vue de contrôler l'infection par le VHC. Le schéma thérapeutique a été établi en fonction du génotype en se basant sur le SOFOSBUVIR qui permettait une meilleure réponse thérapeutique avec une meilleure tolérance et une durée de traitement moindre ⁽⁷²⁾.

En fin de 2016, l'instruction n°09 du 17 Novembre 2016 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C a été établie, un protocole thérapeutique qui est basé sur le **SOFOSBUVIR** et le **LEDIPASVIR**, est introduit ; dont l'indication est préconisé pour tous les patients atteints du génotype 1, 4, 5, et 6, quelque soit le stade de fibrose. Pour les génotypes 2 et 3, l'association sofosbuvir-RBV restait le traitement de choix. ⁽⁷³⁾

III.1.2 Actualisation de 2018 :

Un autre protocole thérapeutique de prise en charge basé sur l'association pan génotypique de deux antiviraux directs en 2018, comprenant le **SOFOSBUVIR** et le **DACLATASVIR** (**annexe 03**)a été approuvé pour traiter tous les génotypes au sein de 45 service a l'échèle national. ⁽⁷⁴⁾

III.1.3 Actualisation de 2019 :

Dans le cadre d'actualiser le schéma thérapeutique pour la thérapie anti-VHC en Algérie, une nouvelle association comprenne le SOFOSBUVIR et VELPATASVIR, est en cour d'enregistrement au niveau de la direction des produits pharmaceutiques (MSPRH) et elle sera commercialisée le mois de juin 2019 par le laboratoire becker Algérie. Donc le protocole thérapeutique sera établie aussi pour une nouvelle recommandation de traitement par cette association. Et suivant Pr. N. DEBZI, l'association prévu de lancer a comme ajout une indication pangénotypique superieure par rapport aux autres existantes.

III.2 Protocole thérapeutique en Algérie :

Ps : ce protocole est rédigé suivant ce que le chef de service gastro-entérologie (Pr. BOUCHAOUI, EPH de BLIDA) nous a accompagné de une annexe (annexe 04) délivrée par le MSPRH aux différents services pour la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C en Algérie.

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

III.2.1 Régimes thérapeutiques :

- Sofosbuvir comprimé 400 mg : 1 comprimé par jour
- Daclatasvir comprimé 60 mg : comprimé par jour
- Sofosdac : combinaison Sofosbuvir comprimé 400 mg + Daclatasvir comprimé 60 mg : 1 comprimé par jour.

III.2.2 Indication et durée du traitement :

- 1- Durée du traitement : 12 semaines en l'absence de cirrhose
- 2- Durée du traitement : 24 semaines pour les cas suivants :

- Cirrhose ;
- G1a prétraité ;
- Echec Sofosbuvir-Ledipasvir ;
- Echec Sofosbuvir-Ribavirine ;
- Echec Sofosbuvir-Ribavirine-Interféronpégylé ;
- Echec Interféron pégylé-Ribavirine ;
- Echec Interféron pégylé-Ribavirine-Bocéprevir ou Télaprévir

Le traitement peut être raccourci à 12 semaines en rajoutant la Ribavirine en comprimé de 200mg chez malade naïf présente une cirrhose avec une posologie de 1 gramme chez patients a un poids inférieur à 75 kg et 1.2 gramme chez patients ayants un poids supérieur à 75 kg.

En cas de cirrhose décompensée, il faut commencer à dose progressive, augmenter par palier d'un comprimé à partir de 600 mg

Le traitement est envisagé que dans un service spécialisé pour les indications suivantes :

- Cirrhose décompensée : traitement de 24 semaines ;
- Patients transplantés hépatiques : traitement de 24 semaines ;
- Patients transplantés rénaux : traitement de 24 semaines ;
- Coïnfection VIH-VHC : 12 semaines

Les services spécialisés :

- -Hépto-gastro-entérologie,Médecine interne: pour les cirrhose décompensées
- -Hépto-gastro-entérologie : pour les transplantés hépatiques
- -Hépto-gastro-entérologie, Médecine interne : pour les transplantés rénaux
- -Maladies infectieuses : pour les coïnfections VIH-VHC

III.3 Critères d'inclusion :

- ✓ Hommes et femmes âgés de plus de plus de 18 ans ;
- ✓ Infection chronique à VHC, génotype 1 ou 2 ou 3 ou 4 ou 5 ou 6 ;
- ✓ Echecs : Interferon pégylé-ribairine, Trithérapie 1^{er} génération
Télaprévir et bocéprévir, Sofosbuvir-Ledipasvir, Sofosbuvir-Ribavirine
Sofosbuvir-Ribavirine-intrféron pégylé ;
- ✓ Evaluation de la fibrose par méthodes non invasives (Fibroscane, APRI, FIB 4) réalisées en pré-inclusion (datant de moins de 3 mois) ou par PBH datant de moins de 24 mois à la visite d'inclusion ;
- ✓ Fibrose selon le score de Métavir : F0, F1, F2, F3 ;
- ✓ Cirrhose compensée Child-Pugh A ;
- ✓ Cirrhose décompensée.

III.4 Critères de non inclusion :

- Patient sous amiodarone ;
- Allaitement ;
- Grossesse : il est recommandé une abstinence ou une double protection contraceptive durant toute la durée du traitement et six (6) mois après son arrêt ;
- Médicaments entraînant des troubles de la conduction avec QT long, 30 jours avant l'inclusion ;
- Prolongement du QT supérieur à 450 ms ;
- Antécédent personnel ou familial de torsade de pointes ;
- Allergie aux analogues nucléosi (ti) diques ;
- Pathologie cardio-pulmonaire évoluée ;

❖ **Cas particuliers : seront suivis dans un service référent ou après avis d'un service référent.**

✓ III.5 population particulière :

III.6.1 Pédiatrie :

III.1.1 Les enfants à partir de 12 ans et moins de 17 ans :

- Sofosbuvir Cp 400 mg et Ledipasvir Cp 90 mg (poids supérieur à 35 kg)

III.1.2 Les enfants à partir de 6 ans et moins de 11 ans :

- Sofosbuvir Cp 200 mg et Ledipasvir Cp 45 mg

III.6.2 Insuffisance rénale chronique inférieur à 30 ml/min :

- Sofosbuvir Cp 400 mg et Ledipasvir Cp 90 mg (Formulation associée) : 1 comprimé trois fois par semaine
- Sofosbuvir Cp 200 mg, 1 comprimé par jour Daclatasvir Cp 60 mg, 1 comprimé par jour
- Sofosbuvir Cp 400 mg et Daclatasvir 60 mg (Formulation associée) : 1 comprimé trois fois par semaine

Pour les interactions médicamenteuses et avant prescription reportez-vous au site web www.hep-druginteractions.org

III.6.3 Néoplasie :

La priorité est au traitement du cancer, le traitement anti VHC n'est pas contre-indiqué se référer aux critères d'inclusion sus citées.

III.6.4 Coïnfection B et C :

III.6.4.1 En l'absence de cirrhose :

- Si le VHB est inactif avec une charge virale (ADN VHB) < 2000 UI/L on ne traite que l'hépatite C, mais risque de réactivation du VHB après réponse virologique soutenue du VHC, il faut surveiller par la charge virale du VHB.
- Si le VHB est actif avec une charge virale (ADN VHB) > 2000 UI/L, on traite le VHB par Tenofovir ou Entecavir et le VHC selon les critères d'inclusion sus citées

III.6.1.2 En cas de cirrhose :

On traite le VHB quel que soit le niveau de charge virale par Tenofovir ou Entecavir et le VHC selon les critères d'inclusion sus citées.

III.6.5 Coïnfection VIH-VHC :

Les indications sont identiques au mono-infecté VHC

III.6.6 Hépatite aigue VHC :

Le traitement est de 12 semaines, un génotype est recommandé pour l'enquête épidémiologique

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

III.6.7 Liste des effets secondaires :

Classe de système d'organes		Effets indésirables
Fréquences	Daclatasvir+Sofosbuvir+Ribavirine	Daclatasvire+Sofosbuvir
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquent	Appétit diminuée	
Affections psychiatriques		
Très fréquent	Insomnie, irritabilité	Insomnie
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Céphalée	Céphalée
Fréquent	Sensations vertigineuses, migraine	Sensations vertigineuse, migraine
Affections vasculaires		
Fréquent	Bouffées de chaleur	
Affections thoraciques, respiratoires, et médiastinales		
Fréquent	Dyspnée, dyspnée d'effort, toux, congestion nasale	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausée	

Premier Chapitre : synthèse bibliographique

Fréquent	Diarrhée, vomissement, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, bouche sèche, flatulence	Nausée, diarrhée, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous cutané		
Fréquent	Rash, alopecie, prurit, sécheresse cutanée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Fréquent	Arthralgie, myalgie	Arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue	Fatigue

Tableau 17: Liste des effets indésirables suivants l'instruction ministérielle du mois d'avril 2018

Deuxième chapitre :
Partie pratique

I. Objectifs de l'étude:

1. Objectif principale :

Le but de ce travail est de contribuer à évaluer la prise en charge de l'hépatite C en Algérie au sein des services des maladies infectieuses, services gastro-entérologie et médecine interne à travers les hôpitaux de Blida, Alger et Tipaza en réalisant des questionnaires avec les chefs de services et les médecins traitants des patients atteints d'hépatite virale C.

2. Objectifs spécifiques :

Au cours de ce travail nous analyseront successivement :

- ✓ La distribution géotypique sur la région Alger, Blida et Tipaza.
- ✓ Disponibilité des nouvelles moyennes de diagnostic et de suivi.
- ✓ L'introduction des nouvelles molécules anti-VHC dans la stratégie thérapeutique en Algérie.
- ✓ Conduite à tenir devant la résistance aux nouvelles molécules.

II. Matériels et méthodes :

1. cadre d'étude

Notre étude est multicentrique, elle a été réalisée aux niveaux des services (gastro-entérologie, Laboratoire centrale, Services des maladies infectieuses, médecine interne) de Blida, Alger et Tipaza.

Tableau 19: Différents services et médecins consultés pendant la réalisation par notre étude

		Médecins	Services
Blida	EPH Boufarik(HDJ)	Dr. SAIGHI Dr. MEFTAH Dr. TEBANI	Maladies infectieuses
	EPH Blida	Pr. BOUCHAOUI	Gastro-entérologie
	CHU Blida	Dr. MAHFOUD	Laboratoire centrale

Deuxième chapitre : Partie pratique

Alger	CHU Douira	Dr. KERCHE	Gastro-entérologie
		Dr. CHIALI	
		Dr. REZKALLAH	Unité d'information sanitaire.
	EHS Elkettar	Pr. ACHOUR	Maladies infectieuses
	CHU Mustapha	Pr. DEBZI	Hépatologie
	CHU Bad el oued	Pr. MEHIOU	Gastro-entérologie
Tipaza	EPH Kolea	Dr. BAREK	Gastro-entérologie

Selon l'instruction N°02 du 03 février 2016 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C, le service référant est chargé de :

- diagnostic de l'hépatite chronique virale «B et C» et/ou cirrhose.
- prise en charge thérapeutique, le suivi référentiel et l'évaluation des nouvelles thérapies administrées aux malades atteints par l'hépatite chronique « B et C » et/ou cirrhose selon le Cahier Dossier du malade joint en annexe de la présente instruction».

2. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une enquête réalisée depuis le mois de mars jusqu'au mois de juin 2019 en regroupant tous les réponses des médecins traitants des patients atteints d'une hépatite C depuis l'introduction des nouvelles molécules anti-VHC.

3. Population d'étude

Elle est constituée des chefs de services et des médecins traitants des patients atteints d'hépatite C chronique au sein de ses services.

✓ Critères d'inclusion :

Notre série concerne tous les médecins traitants des patients atteints d'hépatite C chronique dont le traitement d'une hépatite virale chronique C a été pratiqué par les nouvelles molécules disponibles au niveaux des hôpitaux de Blida, Alger et Tipaza.

✓ Critères d'exclusion : Nous avons exclu de notre étude :

- Les médecins internistes ayants option Gastro- entérologie mais n'ont pas eu traités des patients atteints d'une hépatite C.

- Les médecins concernés au traitement de l'hépatite C mais n'exercent pas dans les hôpitaux d'Alger, Blida et Tipaza.
- Les médecins n'ayant pas présenté une flexibilité ou acceptabilité pour répondre à nos questionnaires.

4. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche questionnaire (**annexe 01**) déposé aux médecins traitants et chefs de services, le questionnaire était consulté sur place dans chaque service référent cité ci-dessus,

Les informations recueillies sont:

✓ **Données épidémiologiques :**

- Génotype du VHC majoritaire.
- la forme de l'hépatite C la plus rencontrée.
- Coïnfection la plus répandue.

✓ **Données de diagnostic:**

- Dépistage et diagnostic (fortuite, retardée...)
- pratique de la biopsie hépatique.
- paramètres évaluateurs de fibroses (Fibroscan, Fibrotest)...
- l'application des tests rapides dans le dépistage.

✓ **Prise en charge thérapeutique :**

- Disponibilité des molécules anti-VHC en Algérie (anciennes et nouvelles molécules...).
- Protocole thérapeutique.
- l'association de Ribavirine avec les AADs.
- Traitement des manifestations extra hépatiques.

Deuxième chapitre : Partie pratique

- Résistance au traitement.
- Différence entre le traitement d'une hépatite aiguë et celui de la chronique.
- Population particulière.
- Place de transplantation hépatique.
- Qualification de cette nouvelle thérapie par rapport au pays développés.
- Vaccination.

L'ensemble de ces données était rapporté sur une fiche d'exploitation (ci jointe) appliquée pour chaque cas permettant ainsi d'analyser les différents paramètres.

5. Analyse statistique

Les données ont été saisies, codées et analysées sur un fichier Excel.

L'analyse s'est déroulée par la description de l'échantillon étudié selon les Caractéristiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutique.

III. Résultats :

Nous avons colligé 12 Médecins et chefs de service au niveau de 7 Services sur 3 EPH, 1 EHS et 3 CHU.

1-Profil épidémiologique :

- **Génotype du VHC majoritaire :**

Tableau 20: Distribution des génotypes et des sous types du VHC

Service		Génotype
Alger	CHU Mustapha – service hépatologie	G1b
	CHU BEO – service Gastro-entérologie	
	EHS ELKETTAR – service des maladies infectieuses	
	CHU DOUIRA - service médecine interne	
	CHU DOUIRA -Unité de l'information sanitaire	

Deuxième chapitre : Partie pratique

Blida	EPH BOUFARIK –service des maladies infectieuses	G1a
	EPH BLIDA – services de médecine interne	
Tipaza	EPH KOLEA –service de médecine interne	

➤ la forme de l'hépatite C la plus rencontrée

Tous les responsables sont mis d'accord sur le fait que :

- L'hépatite chronique est la forme la plus rencontrée dans leurs service.
- Hépatite aigue reste très rare dans leurs services.
- Pour Hépatite fulminante, ils ne l'ont jamais rencontré.

➤ Coïnfection la plus répondeue.

L'une des questions qu'on a posées, a pour but d'explorer la coïnfection qui existe entre le VHC et le virus de l'hépatite B(VHB), le virus de immunodéficience humain (VIH) et les Bacilles de Kock (BK). Le schéma suivant nous a donné une statistique réelle au niveau des services consultés.

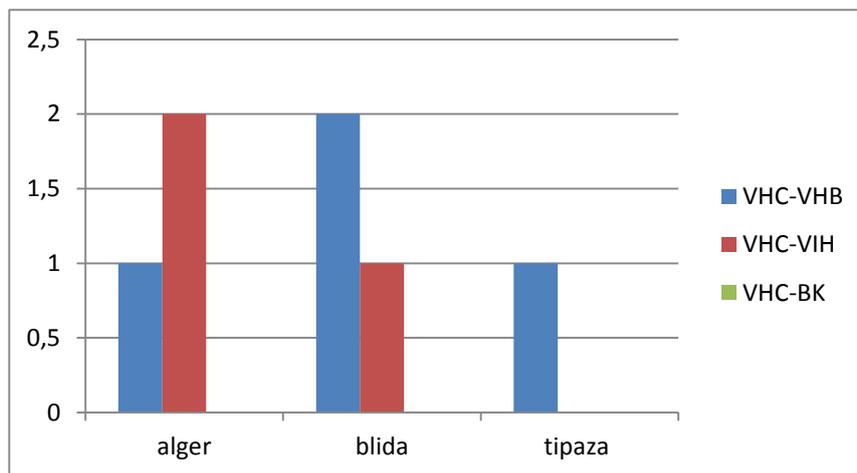


Figure 16:Représentation des différentes coïnfections déclarées par les medecins traitants au niveau des services dans la région Alger, Blida et Tipaza

Quelque soit la coïnfection soit avec le VHB, VIH et BK, les médecins traitants nous affirment qu'elle accélère la cirrhose.

2- profil clinique (diagnostic et évaluation) :

➤ **Dépistage et diagnostic (fortuite, retardée...)**

Le dépistage d'une infection au VHC n'est plus systématique, ce qui justifie la confirmation retard de cette infection dans la plupart des cas. Plus de 50% des médecins, répondent que le dépistage du VHC, est fortuit lors d'un bilan préopératoire ou chez les toxicomanes, mais dans la majorité des cas il est retardé.

➤ **pratique de la biopsie hépatique.**

Les médecins traitants et chefs de services enquêtés ont déclaré qu'ils ont cessé d'utiliser la PBH et qu'elle est substituée par des moyens non invasifs.

➤ **Paramètres évaluateurs de fibroses :**

Suite a l'arrêt des médecins d'utiliser les actes invasifs pour l'évaluation de la fibrose, d'autres moyens non invasifs, sont arrivés et peuvent être utilisés, d'après eux, en Algérie. Parmi l'ensemble des médecins consultés, six disent qu'ils ont fibroscan au niveau de leurs services, et huit autres ont pratiqué en plus de la fibroscan l'élastographie.

➤ **l'application des tests rapides pour le dépistage.**

Parmi 9 responsables de services questionnés, un (Service infectieux EPH Boufarik) a répondu qu'il est encours d'appliquer des tests rapides pour le dépistage de VHC.

3- profil thérapeutique :

➤ **Disponibilité des anciennes molécules (INFpeg , Ribavirine) en Algérie :**

A partir des résultats du questionnaire, on remarque que 100% des médecins traitants et chefs de services ont abandonné la thérapie par les anciennes molécules (Interferon pégylé, Ribavirine).

Car selon eux l'association PEG-IFN α et Ribavirine, demeurerait insatisfaisants et les effets indésirables sont trop nombreux. C'est pour cette raison que l'état (représenté par le ministère de la santé) a introduit des nouvelles molécules dans les stratégies antivirales en Algérie.

Suite à notre enquête on a constaté que la prise en charge de l'hépatite C est sous la dépense total de l'état (réservé exclusivement au milieu hospitalier), et qu'il existe un nouveau protocole thérapeutique basé sur l'association pan génotypique de deux antiviraux directs

Deuxième chapitre : Partie pratique

comprenant le SOFOSBUVIR et le DACLATASVIR ,ce protocole est mis en place en 2018, il permet ainsi de traiter tous les génotypes.

La plupart des responsables de services ont choisi les associations suivantes :

Sofosbuvir/ Ledipasvir

Sofosbuvir/ daclatasvir

➤ **protocole thérapeutique :**

La majorité des responsables ont choisi la bithérapie comme protocole thérapeutique suffisant pour l'éradication du virus en Algérie, mais pas pour tous les cas.

On remarque d'après cette question que toutes les réponses données insistent sur l'introduction de la trithérapie comme autre schéma thérapeutique en cas de résistance au traitement.

Concernant l'association AAD – Ribavirine, selon les médecins elle n'est pas prescrite.

➤ **traitement des manifestations extra hépatiques :**

A partir du résultat de questionnaire, on remarque que le traitement antiviral de l'hépatite C est le même pour traiter les Manifestation extrahépatiques en Algérie en ajoutant parfois des traitements symptomatiques

Selon les médecins traitants et chefs de services la majorité des symptômes extra-hépatiques disparaissent rapidement dès la mise en place du traitement, ou au ils s'atténuent.

➤ **Résistance au traitement :**

Nous avons noté au cours de la collection des données au niveau des services concernés que la plupart des cas de resistance ne sont pas pris en charge en Algérie.

➤ **Différence entre le traitement d'une hépatite aigue et celui de la chronique:**

Selon eux il y a une différence dans le traitement de l'hépatite aigue par rapport à la chronique Ils le considèrent comme cas particulier à cause de diagnostique retardé.

➤ **place de transplantation hépatique :**

Plus de 60% médecins consultés, ils ont recommandé la transplantation comme un choix de traitement qu'est apparemment différent au protocole thérapeutique indiqué par le MSPRH pour le traitement anti-VHC.

Deuxième chapitre : Partie pratique

➤ qualification de cette nouvelle thérapie par rapport au pays développés.

En fonction des niveaux de prise en charge, elle était qualifiée en 3 niveau varie de faible, moyenne et la bonne qualification.

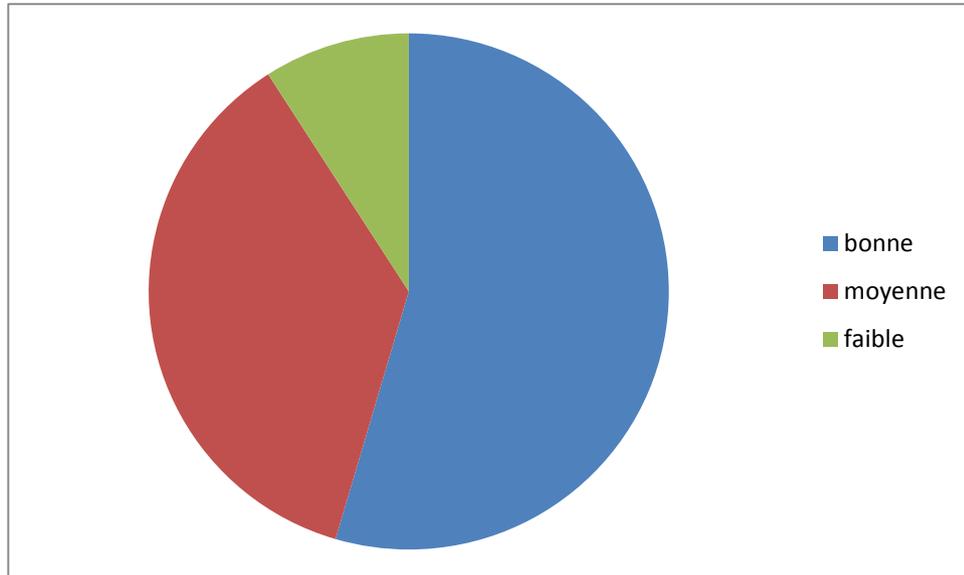


Figure 17: Schématisation des niveaux de qualification de la nouvelle thérapie

Cette prise en charge est qualifiée aux niveaux des services comme suit :

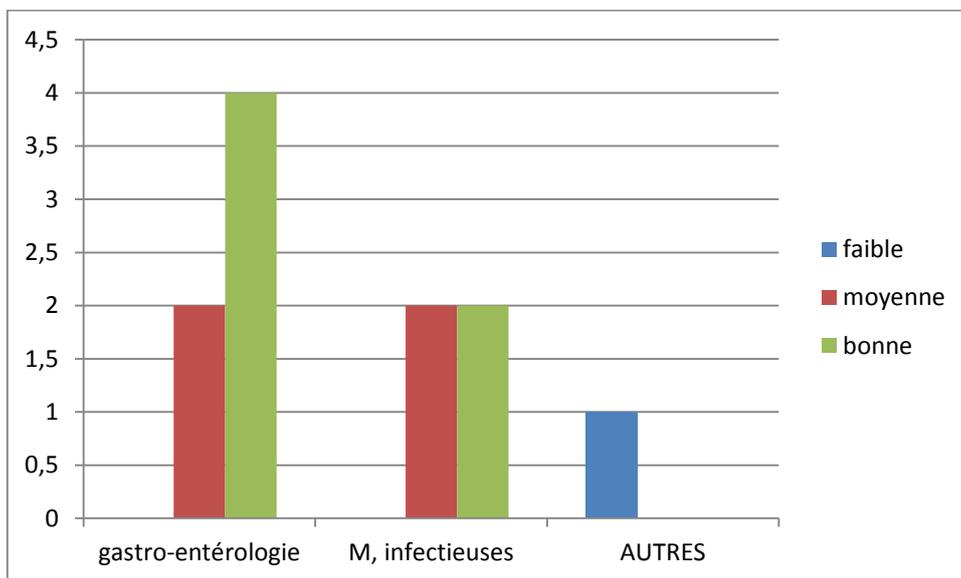


Figure 18: Schématisation de la qualification en fonction des services

➤ Vaccination :

D'après les médecins qu'on consultés, il n'existe pas d'un vaccin anti-VHC dans leurs services, mais il y a des recherches dans ce sens.

IV. Discussion :

La variabilité régionale des génotypes du VHC et l'émergence des nouvelles pratiques de soins de santé, exigent une élaboration complète et rapide des stratégies de traitement et de prévention de l'infection par le VHC. Notre étude, dans la limite de nos connaissances, est la première tentative pour l'évaluation de l'introduction des AADs dans la prise en charge de l'hépatite C dans les wilayas d'Alger, Blida, Tipaza.

Notre discussion est réalisée en fonction des données recueillies lors de consultation des médecins traitants.

D'après la déclaration du MSPRH, le génotype 1 est majoritaire en Algérie, les médecins interrogés ont nous confirmé ça. En revanche il y a une différence de distribution des sous génotypes dans les zones étudiées, il s'agit que le G1a est le plus répandu dans la région de Blida et Tipaza, et le G1b pour la wilaya d'Alger.

A travers les services qu'on a consultés, seules des personnes chroniquement infectées par le VHC ont été dépistées. Les cas d'hépatite C aiguë restent relativement rares ils sont considérés comme cas particulier car la découverte d'une séropositivité pour ce virus est souvent trop tardive. Cela a de multiples conséquences sur la morbi-mortalité de ce virus.

Une grande partie des personnes ignorent qu'ils sont infectés par le VHC. Ils sont souvent dépistés à un stade symptomatique de l'infection car le VHC est une infection qui peut demeurer silencieuse pendant nombreuses années.

Dans notre pays, les programmes de dépistages et les tests de confirmation sont disponibles pour toutes les populations à haut risque. C'est une stratégie qui est bénéfique d'autant pour la santé individuelle que pour la santé publique.

Les mesures de dépistage des porteurs chroniques du virus pourront notamment être renforcées par le biais des nouveaux outils complémentaires au dépistage biologique classique comme les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). Ceux-ci sont désormais recommandés par les médecins enquêtés pour certaines population insuffisamment convaincues par le dépistage traditionnel et qui seraient plus facilement convaincues de

l'intérêt d'un dépistage immédiat ou pour des populations difficilement rejointes par le dispositif classique de dépistage (usagers de drogue par voie intraveineuse suivis, personnes détenues, personnes vivant avec le VIH, personnes précaires, personnes originaires de zone de forte endémie).

Concernant les instruments permettant l'évaluation de la fibrose hépatique, les médecins traitants et chefs de services ont fait ressortir que la PBH est un examen invasif avec un risque de complications notamment hémorragiques, c'est pourquoi ils ont cessé de l'utiliser et il est totalement remplacé par des méthodes non-invasives, tels que le FibroScan® (méthode radiologique). Ces tests sont considérés plus fiables pour l'évaluation de l'avancement de la fibrose en priorité.

Concernant la Co- infection VHC -VHB, Sans qu'on puisse avoir d'explication scientifique claire, le plus souvent l'un des deux inhibe la multiplication du deuxième.

Les virus des hépatites ont peu d'influence sur l'évolution du VIH, en revanche ce dernier a un impacte également sur la progression de l'hépatite C chronique, induisant notamment :

- Une quantité de virus dans l'organisme plus élevée, et donc une plus forte contagiosité.
- Une progression plus rapide de la fibrose du foie vers un stade sévère et donc un risque augmenté de cancer du foie : carcinome hépatocellulaire.
- Un risque de cirrhose plus élevé.

Si on a une coïnfection VIH-VHC, le traitement antirétroviral contre le VIH est prioritaire sur le traitement contre l'hépatite C car un traitement efficace diminue la progression de la fibrose et réduit la mortalité liée à l'hépatite C. Il est cependant possible d'ajouter à ce traitement antirétroviral un traitement qui lutte directement contre l'infection VHC.

Le traitement de l'hépatite C aiguë est généralement sous une bithérapie. Il peut réduire le risque de passage à la chronicité. Dans le cas d'une hépatite C chronique, le choix d'une bithérapie ou trithérapie varie selon plusieurs facteurs (l'état de foie, génotype du VHC, échec de traitement, résistance au traitement etc.) et nécessite systématiquement qu'une équipe médicale multidisciplinaire se concertent.

L'association PEG-IFN α et Ribavirine, demeurait insatisfaisante et les effets indésirables sont trop nombreux. C'est pour cette raison que l'état (représenté par le MSPRH) a abandonné leur

Deuxième chapitre : Partie pratique

utilisation et a introduit des nouvelles molécules dans la stratégies antivirale dès le début de l'année 2011.

La liste des AAD disponibles dans notre pays pour traiter l'hépatite C augmente ; nous avons aujourd'hui les associations suivantes :

- SOFOSBUVIR \ LIDAPASVIR commercialisé en 2016
- SOFOSBUVIR \ DACLATASVIR commercialisé en 2018

Il est nécessaire de simplifier la stratégie thérapeutique en privilégiant les traitements pan génotypiques, de courte durée, sans ribavirine, en une prise par jour, avec peu d'interactions médicamenteuses. Il existe une nouvelle association SOFOSBUVIR \ VALPATASVIR produit par le laboratoire Beker qui sera peut être utilisée dès le mois de juin 2019 ; elle a comme avantage : un traitement pan génotypique, peut être utilisé en cas d'échec des AADs en association avec la Ribavirine, en cas de Cirrhose décompensée et avec un cout réduit, et qui sera peut être le protocole thérapeutique établie par le MSPRH.

La plupart des cas de résistance ne sont pas pris en charge en Algérie a cause de :

- Le faible enregistrement des nouveaux AAD dans notre pays qui se révèle être un grand handicap.
- Manque de recommandations dans le protocole thérapeutique.
- L'inapplication des tests de résistance qui sont encore en évaluation et mal standardisés : Leur utilisation avant l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée en routine Cependant, les résultats de ces tests (mutants NS5A et NS3A notamment) peuvent, dans des centres spécialisés, guident l'adaptation du traitement.

Cependant, l'ajout de la Ribavirine en association avec les AADs permet dans certaines populations particulières de prévenir l'impact clinique des résistances virologiques (c'est l'instruction de 2018).

En présence d'une cirrhose décompensée. L'indication d'une transplantation hépatique doit être discutée en milieu spécialisé ; Les difficultés principales sont :

- a) la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono infectés.
- b) une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon.

c) les interactions pharmacologiques entre le traitement antiviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques des drogues).

d) la discussion trop tardive de la transplantation expliquant le nombre insuffisant de greffes.

Il est donc fondamental d'adresser au centre de transplantation précocement les patients cirrhotiques si possible avant la première décompensation.

En ce qui concerne les Manifestations extra-hépatiques (MEH), les médecins traitants et les chefs de services disent que beaucoup de symptômes extra-hépatiques disparaissent rapidement dès la mise en route du traitement, ou au moins ils s'atténuent.

D'autres s'aggravent pendant le traitement, surtout la fatigue, le syndrome sec, le lichen plan, la dépression et les problèmes thyroïdiens.

Donc Il n'y a pas de règle générale, le succès du traitement peut être total, éradication du virus et guérison des MEH ou les symptômes peuvent s'envoler le temps du traitement puis revenir, ou encore un demi-succès est possible avec une grande atténuation des problèmes et une hépatite un peu « matée » mais non guérie.

Pour la prophylaxie contre l'infection par le VHC, Il n'existe pas un vaccin anti-VHC en Algérie comme a l'échelle mondiale (à cause de la grande variabilité du VHC)mais des recherches dans ce volet sont encore de réalisation.

En fin, les médecins traitants et chefs de services sont satisfaits sur les recommandations Algérienne récemment publiées en 2018 et ils les classes de bonne qualification.

Le responsable du service hépatologie du CHU Mustapha Pacha d'Alger, Pr Nabil Debzi, a fait savoir que "la guérison de l'hépatite C est désormais possible", indiquant que l'Algérie "assure déjà un large accès aux meilleurs traitements innovants disponibles, à savoir, Sofosbuvir- Ledipasvir ou **Sofosled** , Sofosbuvir-daclatasvir ou **Sofosdac**. Il a fait savoir que la prise en charge de l'hépatite C "est assurée dans 45 centres thérapeutiques en Algérie", tout en affirmant que "cette prise en charge, gratuite et élargie, a permis d'éliminer une grande partie de l'infection".

Le ministre de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, Abdelmalek Boudiaf, a déclaré en 2017 à l'ouverture de la 18ème édition du Forum pharmaceutique que "tous les patients atteints de l'hépatite C, quel que soit le stade, reçoivent le traitement de l'hépatite C

Deuxième chapitre : Partie pratique

développé et fabriqué ici en Algérie ; là où des pays développés n'arrivent pas à l'assurer à tous leurs patients".

Conclusion

- **Conclusion :**

L'introduction des antiviraux à action directe dans le processus thérapeutique de l'hépatite C a pour but major l'éradication du VHC ce qui permet de réduire les complications et les manifestations cliniques de cette infection.

En Algérie, la prise en charge des patients atteints de l'hépatite C par les AADs imposent des stratégies thérapeutiques importantes afin d'atteindre les objectifs des nouvelles thérapies recommandées.

La mise au point de ce travail est d'éclairer évidemment l'implication réelle de ces molécules dans la thérapie anti-VHC suivants des recommandations officiels préconisés par la MSPRH (instructions février 2016 et avril 2018), ainsi que la participation de différents acteurs (médecins traitants), différents services et centres de traitements (EPH de BOUFARIK, CHU Mustapha...) et l'amélioration du traitement apportée par les nouvelles molécules qui est très efficace par rapport à celle apportée par les anciennes molécules.

Enfin, cela permet également de comprendre et bien connaître la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C après avoir vu les différents traitements disponibles en Algérie et ses indications, ainsi que les techniques et les méthodes suivis pour le diagnostic systématiques.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- (1). GORDIEN E. *Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire*. In : DENY P., ROULOT D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier SAS. 2003 : 13-26.
- (2). PAWLOTSKY JM. Le virus de l'hépatite C. In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.
- (3). Article de S. Chevaliez, *virus de l'hépatite C*, Elsevir Masson SAS 2015 à partir de ClinicalKey, P2-
- (4). SOUSSAN P., LE PENDEVEN C. *Virus de l'hépatite C*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-55-0115, 2010.
- (5). Wolfram H Gerlich, Reiner Thomssen, « *hépatologie clinique* », Paris : flammariion, édition 2, 2002, 2148p (p858-860)
- (6). CAHOUR A. *Un nouveau défi pour la recherche sur le virus de l'hépatite C*. *Virologie* 2006 ; 10 : 159-65.
- (7). DURANTE D., VUILLERMOZ I. *Virologie*. In : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. *Hépatites virales B et C*. Editions John Libbey Eurotext, 2006 : 125-147.
- (8). FONTANA RJ, LOK AS « *Non invading monitoring of patient with chronic hepatitis C* », *Hepatology*, 2002, 36: S54-56.
- (9). CAROLINE.SCHOLTES, HEPATITE C ; Diagnostic et suivi virologique des patients, XIIème Journée Annuelle d'échanges du réseau DIALIN, 17 oct. 2017
- (10). Jean-Marie Huraux avec Henri Aqut, Anne-Marie Fillet Vincent Calvez, Vincent Thibault, Agnès Gautheret-Dejean Anne-Geneviève Marcellain, Claire Deback (université de Lille), *virologie*, 2017 p159.
- (11). Article de Guyader, Hépatites chroniques virales C, Elsevir 23 decembre 2018
- (12). Thèse de marie-Emanuelle sahu (université de Lille), « Identification de composés naturels inhibant le virus de l'hépatite C »
- (13). P. Mareclin, Tarik Asselah N.Boyer, *Histoire Naturelle de l'hépatite C*. In : PAWLOTSKY J.M, D.DHUMEAUX. *Hépatite C*. Edition E.D.K, Paris 2004 : 69-94.
- (14). J.M PAWLOTSKY, *hépatite C*, 2004
- (15). Patrick Marcellin, Tarik Asselah, *hépatite virale 2008*, p107-108-109.
- (16). Article de Anne-Marie Fillet, Antiviraux, *Encycl Méd Chir* (EditionsScientifiques et Médicales Elsevir SAS, Pari), *Maladies infectieuses*, 8-006-H-10, 2003, 10p.
- (17). Harfouche M, Chemaitelly H, Kouyoumjian SP, Mahmud S, Chaabna K, Al-Kanaani Z, et al. (2017) *Hepatitis C virus viremic rate in the Middle East and North Africa: Systematic*

synthesis, meta-analyses, and meta-regressions. PLoS ONE 12(10): e0187177.

(18). Guyader D. Hépatite chronique virale C. (4-0350). EMC –traité de médecine AKOS. Elsevier Masson volume 11 /n°2/ Avril 2016 :1-11.

(19). Kinchen V J, A L.Cox, and J R.Bailey. *Can Broadly Neutralizing Monoclonal Antibodies Lead to a Hepatitis C Virus Vaccine?* Trends in Microbiology, Month Year, Vol. xx, No. yy. TIMI 1567 No. of Pages 11. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.04.002>.

(20). Sonderup M W, et al. *Hepatitis C in sub-Saharan Africa: the current status and recommendations for achieving elimination by 2030*. Viral hepatitis in sub-Saharan Africa 2. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 910–19.

(21). Ward J W and Holtzman D. *Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis c*. Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease seventh edition 2018; 432-434.

(22). <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/détail/hepatitis-c> .

(23). Le soir d'Algérie. Lundi 31 octobre 2016. Actualités : Don de sang L'Algérie leader parmi les pays africains et maghrébins. <http://www.lesoirdalgerie.com/articles/2016/10/31/article.php?sid=204127&cid> .

(24). Tang L, ERIC G, Meissner, and Shyamasundaran, Kotilil. *Virology and pathogenesis of Hepatitis C*. Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease seventh edition, 2018 Elsevier; chapter 28: 416-418.

(25). Thèse de HIND LOUNIS et SELMANE KARIMA, Encadré par Docteur M.MAGFOUD, « *L'hépatite C chronique dans la wilaya de Blida de janvier 2014 à décembre 2017 : Aspects épidémiologiques et diagnostiques* ».

(26). <http://www.sante.dz/ipa/hepatitec.htm> .

(27). Article de A Laurain, A.Vallet-Pichard, M. Corouge, S.Pol, *hépatites virales*, Elsevir Masson SAS 2017, p6.

(28). Patrick Marcellin, Tarik Asselah, *hépatite virale 2008* (doin) p130.

(29). Koff RS, Dienstag JL. *Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcohol liver disease*. *Semin Liver Dis* 1995 ; 15: 101-9.

(30). Marcellin P, Benhamou JP. *Autoimmune disorders associated with hepatitis C*. In: Boyer JL, Ockner RK, Ed. *Progress in Liver Diseases* (Volume XIII). WB Saunders Company; 1995: 247-67.

(31). Anne GOFFARD, *Virus de l'hépatite C*.

(32). Aubry P, Gauzere B.A. *Tests de diagnostic rapide par immunochromatographie en zones tropicales*, actualités 2017. Text mis à jour le 23/01/2018. www.medecineticale.com.

(33). European Association for the Study of the Liver. *Recommandations de l'EASL sur le traitement de l'hépatite C 2015*. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 |199-236.

- (34).MCKIE A, VYSE A, MAPLE C. « *Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral* »; Lancet Infect Dis; 2002; 2: 18-24.
- (35).Bragg D A, MD,A Crowl, PharmD, E. Manlove, MD. *Hepatitis C: A New Era. Prim Care Clin Office Pract* - (2017) --- 0095-4543/17/ 2017 Elsevier Inc.
- (36).Candfield S, et al. *Use and acceptability of salivary hepatitis C virus testing in an English Young Offender Institution. International Journal of STD & AIDS 2017*, Vol. 28(12) 1234–1238.
- (37).KANT J, MOLLER B, HERBER A et al. « *Evaluation of a rapid on-site anti-HCV test as a screening tool for hepatitis C virus infection.* » Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013; 25:416-420.
- (38).SHIVKUMAR S, PEELING R, JOSEPH L et al. « *Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systemic review and meta-analysis* » Ann Intern med, 2012; 157: 558-66.
- (39).CHEVALIEZ S, POITEAU L et al. « *Performance of rapid diagnostic tests for broad-scale HCV screening* ». Hepatology, 2014.
- (40).DALIBON P. *Diagnostic et clinique de l'hépatite C. Prise en charge de l'hépatite C chronique.* Actualités pharmaceutiques. 24 • n° 552 • janvier 2016 •21-24.
- (41).ECN. PILLY 2018- 5e édition, *Maladies infectieuses et tropicales- Préparation ECN-* Tous les items d'infectiologie 210x 270mm – quadrichromie- 324 pages-ISBN : 978-2-916641-67- 6.
- (42).Roche B, *La Ponction Biopsie Hépatique.* Centre Hépatato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse/ France. 05/10/2014.
- (43). Notice d'utilisation, *PUMA Kit* 2016.
- (44). DHUMEAUX D, « *Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C* », 2014.
- (45). LEROY V, « *Le traitement de l'hépatite C en 2016* », 2016.
- (46). « *Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C* », réalisé par l'haute autorité française de santé en 2017.
- (47).Coilly A, *Elastométrie (Fibroscan).* Centre Hépatato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse/ France. 05/10/2014.
- (48).Little E C, MD, Berenguer M. *The New Era of Hepatitis C Therapy in Liver Transplant Recipients.* Clin Liver Dis - (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.012> .
- (49).Stanislas Pol, Marion Corouge. *Traitement de l'hépatite c : état actuel et perspectives.* LA REVUE DU PRATICIEN 2014 VOL. 64 605-612.

(50). Stanislas Pol, Marion Corouge. *TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C : ÉTAT ACTUEL ET PERSPECTIVES*. LA REVUE DU PRATICIEN 2014 VOL. 64 605-612.

(51). M.-C. Verdier, « *Pharmacologie des anti-infectieux* », 1^{re} édition, de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018 Elsevier Masson SAS.

(52). European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018*. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.

(53). Thèse de BOUGUERA OKBA et BRAHMI CHAKIB et NACEF MOUNA, encadrée par Docteur M.MAHFOUD « l'infection par le virus de l'hépatite C chez les hemodialysés et les transplantés rénaux au niveau du chu de Frantz fanon. Blida (2014 - 2017) ».

(54). Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. *Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method*. Hepatology 2007; 46:22–31.

(55). Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. *Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification*. J Clin Microbiol 2008; 46:3880–3891.

(56). Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. *Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen*. Antivir Ther 2018, in press.

(57). Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. *Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C*. J Clin Virol 2014; 61:145–148.

(58). Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. *Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med 2016; 165:345–355.

(59). Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. *Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 Phase 3 randomized trials*. Gastroenterology 2017;153:113–122.

(60). Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. *Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis*. J Hepatol 2017; 66:S515.

- (61).Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, et al. *Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir*. Chest 2016; 149:e69–e73.
- (62).European Association for Study of the Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis*. J Hepatol 2015;63:237–264.
- (63).Marra F, Datta S, Priest M, Heydtmann M, Fox R, Barclay ST. *Introduction of directly observed community pharmacy dispensing of directacting antivirals achieves high sustained viral response rates in a difficult to treat cohort*. J Hepatol 2016; 64:S766.
- (64).Boyle A, Marra F, Fox R, Morris J, Fleming C, Reilly E, et al. *Partial directly observed therapy with ombitasvir/paritaprevir-based regimens allows for successful treatment of patients on daily-supervised methadone*. J Hepatol 2017; 66:S282.
- (65).Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. *Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients*. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:203.
- (66).Rodis JL, Kibbe P. *Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy*.Gastroenterol Nurs 2010;33:368–373.
- (67).Alexander JA, Hearld LR, Mittler JN, Harvey J. *Patient-physician role relationships and patient activation among individuals with chronic illness*. Health Serv Res 2012 ; 47:1201–1223.
- (68). Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. *Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C*.Hepatology 2013; 57:964–973.
- (69).van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. JAMA 2012 ; 308:2584–2593.
- (70).Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. *Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications*.Gastroenterology 2017; 152:142–156, e2.
- (71). Direction générale des services de santé et de la réforme hospitalière. Instruction n°02 du 03 fév 2016 relative a la prise en charge de l'hépatite virale chronique c.
- (72). Ministère de la santé et de la réforme hospitalière. L'instruction n°09 du 17 NOV 2016 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C.
- (73). Ministère de la santé et de la réforme hospitalière. L'instruction n°05 du 08 AVR 2018 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C.

(74). Thèse de FLORENCE BELAYGUE, « L'hépatite C : Les nouveaux traitements & Les recommandations », (Université de Toulouse III) - Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques.

(75). Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. *Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection*. *N Engl J Med* 2017; 376:2134–2146.

(76). Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. *Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression*. *J Hepatol* 2017; 67:1204–1212.

(77). Bang CS, Song IH. *Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis*. *BMC Gastroenterol* 2017 ; 17:46.

(78). « Précis de biopathologie analyses médicales associés », l'hépatite C, Biomnis 2016 »

(79). Ansaldi F et al. Icardi. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol* 2014 August 7 ; 20(29) : 9633-9652.

(80). Argumentaire Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. © Haute Autorité de santé/ Service évaluation.

Annexes

❖ **Partie traitement :**

1. Est ce que l'ancienne thérapie (Interferon pégylé + Ribavirine), existe actuellement en Algérie ?

Oui Non

2. Vous avez utilisé la Ribavirine en association avec des AADs dans :

Prévention de la résistance

Populations particulières

N'est Pas utilisé

3. Parmi les associations suivantes, lesquelles sont disponibles en Algérie ?

Sofosbuvir / Ledipasvir

Sofosbuvir/velpatasvir

Grazoprevir / elbasvir

Glecaprevir et pibrentasvir

Ritonavir- paritaprevir-ombitasvir et dasabuvir.

Sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprevir

Sofosbuvir- daclatasvir

4. Est-ce qu'il existe une stratégie officielle pour le traitement de l'infection par VHC en Algérie ?

Oui Non

5. Existe-il une différence de prise en charge thérapeutique entre l'hépatite aigue et chronique ?

Oui Non

6. La bithérapie, comme protocole thérapeutique en Algérie, est elle suffisante pour l'éradication du virus ?

Oui Non

- Peut-on avoir recours à la trithérapie ? (d'après les recommandations de l'EASL 2018)

Oui Non

Si oui, en quelle situation ?.....
.....

7. Le traitement de l'infection par le VHC permet-il aussi la guérison des manifestations extra hépatiques ou seulement l'éradication du virus ?

Oui Non Pas de règle générale

8. En cas de cirrhose décompensée liée a une infection par le VHC, le traitement installé est un :

Antiviral Symptomatique Greffe hépatique

Autres.....

9. Quelle est la conduite à tenir s'il y a une résistance au traitement délivré?

Substituer le traitement.

Arrêter le traitement.

Suivre autre schéma thérapeutique

Rien à faire

10. Une nouvelle association SOFOSBUVIR - VELPATASVIR sera produite par le laboratoire BECKER au mois de juin 2019, quel est son (ses) avantage (s) par rapport aux autres associations existantes ?

.....
.....
.....

11. Le Traitement est –il réservé exclusivement au milieu hospitalier ?

Oui Non

12. Comment peut-on qualifier cette prise en charge par rapport aux pays développés ?

Nulle Moyenne Bonne

13. Quelle est la particularité de notre prise en charge par rapport aux autres pays ?

- Gratuité du traitement
- Production locale
- L'inclusion de la fibrose selon le score Métavir F0, F1
- L'inclusion de Pré et post transplantation hépatique

14. La transplantation hépatique comme choix de traitement, peut-elle avoir lieu en Algérie ?

Oui Non

• Si oui, cela est dû à :

- Echec du traitement Diagnostic retardé Résistance
- au traitement médicamenteux

❖ Dépistage et diagnostic :

15. Quel est le génotype majoritaire en Algérie ?

G1a G1b G2a Autres

16. L'hépatite C comme maladie silencieuse, elle est souvent diagnostiquée :

- Fortuite chez les toxicomanes
- Retardée
- Lors d'un bilan préopératoire
- Autres

17. Quelle est la forme de l'hépatite C que vous avez rencontrée le plus souvent dans votre service ?

Hépatite aiguë Hépatite chronique Hépatite fulminante

18. Quelle est la coïnfection la plus répandue en Algérie ?

VHC – VHB VHC-VIH

VHC- BK

Autre

19. Quel est l'impact de cette coïnfection sur le foie ?

Pas d'impact Accélère la cirrhose

Ralenti la cirrhose Autre :.....

20. La biopsie hépatique, comme un acte invasif est-elle encore pratiquée au sein de votre service?

Oui Non

21. Les paramètres évaluateurs de fibrose récemment recommandés en Europe qui sont appliqués en Algérie :

Score fibro-test Elastographie Score fibrometre

Score hépascore Pas encore

22. Les tests rapides (ORAQUICK®), sont-ils pratiqués en Algérie ?

Oui Non

23. Existe-t-il un vaccin contre l'hépatite C en Algérie ?

Oui Non



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

المديرية العامة للمصالح الصحية و إصلاح المستشفيات
DIRECTION GENERALE DES SERVICES DE SANTE ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

INSTRUCTION N° 02 DU 03 FEV 2016 RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE «C»

Destinataires

Mesdames et Messieurs les Directeurs de la Santé et de la Population de Wilaya : Tous

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

- Etablissements Hospitaliers
- Etablissements Hospitaliers Spécialisés
- Etablissements Publics Hospitaliers
- Etablissements Publics de Santé de Proximité

Mesdames et Messieurs les Directeurs Généraux des Centres Hospitalo-Universitaires : Tous
Monsieur le Directeur Général de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran

Sur le plan épidémiologique, l'Algérie est considérée comme une zone géographique de moyenne endémicité de l'hépatite virale chronique «C». Le génotype '1' est le plus fréquent avec un taux de 72%.

La conséquence de l'infection à virus C est la fibrose qui peut aboutir à la cirrhose et ses complications (Insuffisance hépatocellulaire, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ascite, carcinome hépatocellulaire).

Cette évolution peut être prévenue par l'éradication virale grâce à un traitement efficace. Jusqu'en 2011, l'association Interféron Pégylé et la Ribavirine (RBV) pendant 24 ou 48 semaines était le traitement de choix de l'hépatite virale chronique «C». De nouveaux régimes thérapeutiques sont actuellement disponibles, comme le SOFOSBUVIR, nouvelle molécule produite en Algérie, qui permettent un meilleur taux de réponse au traitement avec une meilleure tolérance et une durée de traitement plus courte.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

08 AVR 2018

INSTRUCTION N° 05 DU 08 AVRIL 2018
RELATIVE A LA PRISE
EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE «C»

Destinataires

Mesdames et Messieurs les Directeurs de la Santé et de la Population de
Wilaya : Tous

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

1. Etablissements Hospitaliers
2. Etablissements Hospitaliers Spécialisés
3. Etablissements Publics Hospitaliers
4. Etablissements Publics de Santé de Proximité

Messieurs les Directeurs Généraux des Centres Hospitalo-Universitaires : Tous
Monsieur le Directeur Général de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran

En complément aux instructions numéro 02 du 03 février 2016 et 09 du 17
Novembre 2016, relatives à la prise en charge des patients atteints d'hépatite
virale chronique « C », un nouveau protocole thérapeutique de prise en charge
basé sur l'association pan génotypique de deux antiviraux directs comprenant le
SOFOSBUVIR et le DACLATASVIR est mis en place.

Ce traitement concerne tous les patients atteints d'hépatite virale chronique
« C » quelque soit le stade de fibrose.

ANNEXE -I-

Protocole Thérapeutique

Régimes thérapeutiques

- Sofosbuvir comprimé 400 mg
- la posologie est de 1 comprimé par jour
- Daclatasvir comprimé 60 mg
la posologie est de 1 comprimé par jour
- Sofosdac : combinaison Sofosbuvir comprimé 400 mg + Daclatasvir comprimé 60 mg la posologie est de 1 comprimé par jour

Indications et durée du traitement

- 1- Durée du traitement : 12 semaines en l'absence de cirrhose
- 2- Durée du traitement : 24 semaines pour les cas suivants :
 - Cirrhose * ;
 - G1a prétraité ;
 - Echec Sofosbuvir-Ledipasvir ;
 - Echec Sofosbuvir-Ribavirine ;
 - Echec Sofosbuvir-Ribavirine-Interféron pégylé ;
 - Echec Interféron pégylé-Ribavirine ;
 - Echec Interféron pégylé-Ribavirine-Bocéprevir ou Télaprévir.

Le traitement peut être raccourci à 12 semaines en rajoutant la Ribavirine* en cas de cirrhose malade naïf.

*Ribavirine comprimé 200 mg, la posologie est de :

- 1gr poids < 75 Kg
- 1,2 gr poids > 75 kg.

En cas de cirrhose décompensée, il faut commencer à dose progressive, augmenter par palier d'un comprimé à partir de 600 mg.

Le traitement n'est envisagé que dans un service spécialisé pour les indications suivantes :

- Cirrhose décompensée : traitement de 24 semaines ;
- Patients transplantés hépatiques : traitement de 24 semaines ;
- Patients transplantés rénaux : traitement de 24 semaines ;
- Co-infection VIH-VHC : 12 semaines.

Les services spécialisés sont :

- Hépatogastro-entérologie, Médecine interne: pour les cirrhoses décompensées;
- Hépatogastro-entérologie: pour les transplantés hépatiques ;
- Hépatogastro-entérologie, Médecine Interne : pour les transplantés rénaux ;
- Maladies infectieuses : pour la co-infection VIH-VHC.

Critères d'inclusion

- Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans ;
- Infection chronique à VHC, génotype 1 ou 2 ou 3 ou 4 ou 5 ou 6 ;
- Echecs : Interféron pégylé-Ribavirine , Trithérapie 1^{er} génération Téalaprevir et Bocéprevir , Sofosbuvir-Ledipasvir, Sofosbuvir-Ribavirine, Sofosbuvir-Ribavirine-Interféron pégylé ;
- Evaluation de la fibrose par méthodes non invasives (Fibroscan, APRI, FIB 4) réalisées en pré-inclusion (datant de moins de 3mois) ou par PBH datant de moins de 24 mois à la visite d'inclusion,
- Fibrose selon le score de Métavir : F 0, F1, F2, F3 ;
- Cirrhose compensée Child-Pugh A ;
- Cirrhose décompensée.

Critères de non inclusion

- Patient sous amiodarone ;
- Allaitement ;
- Grossesse : il est recommandé une abstinence ou une double protection contraceptive durant toute la durée du traitement et six (6) mois après son arrêt ;
- Médicaments entraînant des troubles de la conduction avec QT long, 30 jours avant l'inclusion ;
- Prolongement du QT > 450 ms ;
- Antécédent personnel ou familial de torsade de pointes ;
- Allergie aux analogues nucléosidiques ;
- Pathologie cardio-pulmonaire évoluée ;

Cas Particuliers : seront suivis dans un service référent ou après avis d'un service référent

Pédiatrie

- ✓ Les enfants à partir de 12 ans et < 17 ans

SofosbuvirCp 400 mg et LedipasvirCp 90 mg (Poids > 35 kg)

- ✓ Les enfants à partir de 6 ans et < 11 ans

SofosbuvirCp 200 mg et LedipasvirCp 45 mg

Insuffisance rénale chronique < 30 ml / min

- SofosbuvirCp 400 mg et LedipasvirCp 90 mg (Formulation associée) : 1 comprimé trois fois par semaine.
- Sofosbuvir Cp 200 mg , 1 comprimé par jour DaclatasvirCp 60 mg, 1 comprimé par jour.
- Sofosbuvir Cp 400 mg et Daclatasvir 60 mg (Formulation associée): 1 comprimé trois fois par semaine.

Pour les interactions médicamenteuses et avant prescription reportez vous au site web www.hep-druginteractions.org

- Néoplasie :

La priorité est au traitement du cancer, le traitement anti VHC n'est pas contre-indiqué se référer aux critères d'inclusion sus citées

- Co-infection B et C :

- En l'absence de cirrhose :

- Si le VHB est inactif avec une charge virale (ADN VHB) < 2000 UI/L, on ne traite que l'hépatite C, mais risque de réactivation du VHB après réponse virologique soutenue du VHC, il faut surveiller par la charge virale du VHB.

- Si le VHB est actif avec une charge virale (ADN VHB) > 2000 UI/L, on traite le VHB par Tenofovir ou Entecavir et le VHC selon les critères d'inclusion sus citées.

- En cas de Cirrhose :

On traite le VHB quelque soit le niveau de charge virale par Tenofovir ou Entecavir et le VHC selon les critères d'inclusion sus citées

- Co-infection VIH-VHC :

Les indications sont identiques au mono-infecté VHC.

- Hépatite aigue VHC

Le traitement est de 12 semaines, un génotypage est recommandé pour l'enquête épidémiologique.

ANNEXE -III-

LISTE DES EFFETS SECONDAIRES

Fréquence	Classe de systèmes d'organes <i>Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirine</i>	Effets indésirables <i>Daclatasvir + Sofosbuvir</i>
	Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie	
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Appétit diminué	
	Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie, irritabilité	Insomnie
	Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée	Céphalée
Fréquent	Sensations vertigineuses, migraine	Sensations vertigineuses, migraine
	Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur	
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, dyspnée d'effort, toux, congestion nasale	
	Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausée	
Fréquent	Diarrhée, vomissement, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, bouche sèche, flatulence	Nausée, diarrhée, douleur abdominale
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, alopecie, prurit, sécheresse cutanée	
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie	Arthralgie, myalgie
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue	Fatigue

KASTALI Ali kastali.ali100@gmail.com	BASTAMI Saad adel b.adel1994@gmail.com	KAIDI Zakaria Zakariapharma2012@gmail.com
--	--	---

Résumé :

La révolution thérapeutique obtenue par les antiviraux à action directe dans le concept thérapeutique anti-VHC à l'échelle mondiale est jugée par la bonne efficacité. En Algérie, la prise en charge de l'hépatite C est largement pratiquée par ces molécules, en appliquant des recommandations officielles. Les protocoles thérapeutiques recommandés par le MSPRH, subissent des mises à jour périodiques en suivant les différents régimes, pour améliorer le traitement l'hépatite C.

Notre travail explore la nouvelle thérapie récemment recommandé en Algérie pour traiter les patients infectés par le VHC. Parmi ces patients, il existe des populations particulières qu'avaient des recommandations spécifiques établies pour eux. Ces protocoles sont basés sur les différentes recommandations thérapeutiques qui existe à l'échelle mondiale pour conduire à un résultat encore meilleur, et avec une production assurée localement par le laboratoire BECKER Algérie et un traitement réservé uniquement au milieu hospitalier avec des dépenses absolument étatiques.

Au cours de ce travail, nous avons exploré aussi les génotypes qui existent dans la région d'Alger, de Blida et de Tipaza, ainsi que les moyens de dépistage et de diagnostic utilisés aux seins de différents services qui prirent en charge les patients atteints. Enfin, on conclut par une qualification de cette prise en charge au niveau de ces services.

Mots clés : Traitement d'hépatite C, AAD, Alger, Blida, Tipaza.

Summary:

The therapeutic revolution obtained by antiviral has a direct action in the global anti-HCV therapeutic concept is judged by the good efficiency. In Algeria, the management of hepatitis C is widely practiced by these molecules through the application of official recommendations. Therapeutic protocols recommended by the MSPRH are periodically updated with different regimens to improve hepatitis C treatment.

Our work explores the newly recommended new therapy in Algeria for treating HCV-infected patients. Among these patients, there are particular populations also had specific recommendations established for them. These protocols are based on different therapeutic recommendations exists worldwide to lead to an even better result, but with a production provided locally by the laboratory BECKER Algeria and a treatment reserved only for the hospital environment with absolutely state expenditures.

During the course of work, we also explored the genotypes that exist in the region of Algiers, Blida and Tipaza, as well as the means of screening and diagnosis used in the different care services. Finally, we concluded by the qualification of care of hepatitis C to the services consulted.

Key words: Treatment of hepatitis C, DAA, Algiers, Blida, Tipaza.

ملخص:

تعتبر الأدوية المضادة للفيروسات ذات التأثير المباشر في المفهوم العلاجي لمكافحة فيروس التهاب الكبد الوبائي ثورة علاجية من خلال اليات العلاجية ونجاحاتها. في الجزائر، يتم العلاج بها على نطاق واسع وفقا للبروتوكولات العلاجية التي توصي بها وزارة الصحة بشكل دوري مع نظم مختلفة لتحسين علاج التهاب الكبد C.

يرتكز عملنا على دراسة علاج المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي بهذه الادوية في الجزائر ومن بينهم الفئات المعينة التي لها توصيات محددة يتم وضعها لهم. كما تستند هذه البروتوكولات إلى ما هو موصى به عالميا، غير أنه يتم إنتاجها محليًا من طرف مخبر الصناعات الصيدلانية BECKER.

في إطار هذا العمل، استكشفنا أيضًا الأنماط الجينية الموجودة في منطقة الجزائر العاصمة، البلدية وتيبازة، بالإضافة إلى وسائل الفحص والتشخيص المستخدمة. وأخيرًا، أنهينا الدراسة بتقييم مستوى علاج المصابين بهذا الداء.

الكلمات الرئيسية: علاج التهاب الكبد ج، مضادات فيروس ج، الجزائر، البلدية، تيبازة.