

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

**L'INFECTION PAR
LE VIRUS DE L'HEPATITE C :
SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE,
DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE
ET ACTUALITES THERAPEUTIQUES**

Encadré par :

- Dr MAHFOUD Mohammed

Maitre-assistant en Microbiologie
CHU FRANZ FANON - BLIDA

Présenté par :

- M^r BOUDJOUHER Mohammed Abdelghani

- M^{lle} BOUZARA Assia

- M^{lle} LACHI Rym

Devant le jury :

- Présidente : Dr BENKACIMI Nouara Maitre-assistante en Néphrologie
EHS Transplantation d'Organes et de Tissus - EHS TOT - BLIDA

- Examineur : Dr RABHI Ayoub Maitre-assistant en Microbiologie
CHU NAFISSA HAMMOUD (EX PARNET) - ALGER

Session : Septembre 2020.



Remerciements

Nos sincères remerciements aux membres de jury d'avoir accepter de valoriser ce modeste travail tout en enrichissant le débat scientifique, malgré leurs charges professionnelles.

Madame le Docteur N. BENKACIMI : Merci de nous avoir honorés en présidant ce jury d'évaluation.

Monsieur le Docteur A. RABHI : vous êtes vivement remerciés d'avoir accepter d'examiner ce travail et faire partie de ce jury.

On remercie spécialement :

Dr BOUCHAOUI - Praticien spécialiste assistant en Gastro-entérologie - EPH Blida , pour l'aide compétente qu'il nous a apporté.

Les laboratins M^r ZERGUI Aziz, M^{elle} NAZOUN Soumia, M^{elle} BELHADEF Fatima Zohra et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé notre réflexion et ont accepté de nous recevoir et de pouvoir répondre à nos questions durant nos recherches.



Merci



Dédicaces

*Je remercie DIEU le tout puissant de m'avoir donné
la santé, la force, et la volonté d'entamer et de finir ce mémoire.*

Je dédie ce projet de fin d'études,

A MA TRÈS CHÈRE MAMAN;

*Tu représentes pour moi la source de tendresse
et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire
pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager
durant toutes les années de mes études.*

*Tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.
Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie ...*

A MON TRÈS CHÈR PAPA;

*Aucune dédicace ne saurait exprimer
l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit
pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation
et ma formation le long de ces années.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté.
Que DIEU le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

À MES TRÈS CHÈRES ADORABLES SŒURS;

*A travers ce travail, je vous exprime mes sentiments
de fraternité, de respect et d'amour...*

*Je prie DIEU le tout puissant pour qu'il vous donne bonheur, réussite, santé et
prospérité.*

A TOUTE MA FAMILLE MATERNELLE ET PATERNELLE.

Merci d'être toujours là pour moi.

Mr BOUDJOUHER Mohammed Abdelghani



Dédicaces

Louange à DIEU tout puissant qui m'a permis de voir ce jour tant attendu...



Je dédie ce travail de fin d'études ...

A ma très chère Maman "HOURLIA"

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi,
reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver pour nous et t'accorder santé,
longue vie et bonheur et que je puisse te combler à mon tour.*

A mon Papa chéri "MOHAMMED"

*Qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.
Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai
toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.
Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal...*

*À mes chers et adorables Frères "Yousef" et "Abderrahmane",
À la chère Sœur "Nadia"*

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs
et les plus agréables moments ...*

*A travers ce travail, je vous exprime mes sentiments
de fraternité, de respect et d'amour...*

*Que DIEU vous protège et vous garde,
Je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur,
de bonne santé et de réussite.*

À mon précieux Grand Père "Mlouka"

*Dans mon cœur, tu n'étais jamais un grand père mais plutôt un précieux cher
père qui m'a comblé avec sa tendresse et son affection tout au long de ma vie.*

*Puisse DIEU, le tout puissant, te préserver toujours pour moi et t'offrir une
longue vie pleine de santé.*

À MES ONCLES, TANTES, LEURS EPOUX ET EPOUSES.

Mlle BOUZARA Assia ...



Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer
ma gratitude, mon amour, mon respect, ma reconnaissance ...
Aussi, c'est tout simplement que je dédie ce mémoire de fin d'études ...

À ma source de vie, MAMAN

*Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté
par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener
à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour
exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me
donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Puisse DIEU, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

Au pilier de mon existence, PAPA

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soit-elles ne sauraient
exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

*Que DIEU le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal...*

À mes chers et adorables frères, À la princesse Sœurette

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse
et reconnaissance, mes biens aimés présentent dans tous mes moments
d'examens par leur soutien moral par leurs belles surprises sucrées....*

A mes chers Grands-Parents Maternels

*Qui m'ont accompagné par leurs prières, leur douceur,
qui se sont privés pour mon confort et bien être ...*

À la mémoire de ma Grand-Mère « YAYA CHABHA »

J'aurais aimé et tant souhaité ta présence... Paix à ton âme

À MES ONCLES, TANTES, LEURS EPOUSES ET EPOUX

*Témoignant de votre aide et des encouragements continus,
ma reconnaissance*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère...*

Mlle LACHI Rym... 

TABLE DES MATIERES

Remerciements
Dédicaces.....
Liste des abreviations.....	I
Liste des annexes.....	III
Liste des figures.....	IV
Liste des tableaux.....	V
Introduction.....	VI
Historique.....	1
I. Virologie.....	3
I.1 Taxonomie.....	3
I.2 Structure virale.....	3
I.3 Organisation génomique.....	4
I.4 Protéines structurales.....	5
I.5 Protéines non structurales.....	5
I.6 Sensibilité du virus.....	7
I.7 Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C.....	8
I.7.1 Etape précoce du cycle cellulaire.....	8
I.7.2 Synthèse des polyprotéines.....	9
I.7.3 Assemblage et excrétion des virions.....	10
I.8 Variabilité génétique.....	11
I.9 La distribution en quasi-espèces de l'HCV.....	12
II. Situation épidémiologique de l'hépatite C.....	12
II.1 Populations exposées.....	13
II.2 Prévalence de l'hépatite C.....	13
II.2.1 Dans le monde.....	13
II.2.2 En Algérie.....	14
II.2.3 En Egypte.....	16
II.2.4 Au Maroc.....	16
II.2.5 En Tunisie.....	17
II.2.6 En Afrique.....	18
II.2.7 En Europe.....	18
II.2.8 En Amérique.....	19

II.3	Modes de transmission du VHC.....	19
II.3.1	La transfusion de sang et de produits dérivés du sang.....	19
II.3.2	La toxicomanie intraveineuse et intranasale.....	20
II.3.3	La contamination nosocomiale.....	21
II.3.4	La transmission intrafamiliale.....	21
II.3.5	Autres facteurs de risque de transmission du VHC.....	22
II.3.5.1	L'exposition professionnelle.....	22
II.3.5.2	La coïnfection VHC - VIH.....	23
II.3.5.3	La coïnfection VHC - VHB.....	23
II.3.5.4	Des modes de transmission non encore identifiés.....	24
II.3.6	Relation entre la source présumée d'infection et le génotype du VHC.....	24
III.	Aspects cliniques de l'hépatite C	25
III.1	Histoire naturelle de l'infection.....	25
III.1.1	Hépatite C aiguë.....	26
III.1.2	Hépatite C chronique.....	27
III.1.2.1	Hépatite C chronique avec transaminases normales.....	27
III.1.2.2	Hépatite C chronique minime.....	27
III.1.2.3	Hépatite C chronique modérée ou sévère.....	28
III.1.3	Cirrhose.....	28
III.1.4	Carcinome hépatocellulaire.....	29
III.1.5	Fibrose hépatique.....	30
III.2	Evaluation de la fibrose	30
III.3	Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C	31
III.3.1	Cryoglobulinémie mixte.....	31
III.3.2	Néphropathies glomérulaires.....	32
III.3.3	Diabète non insulino-dépendant.....	32
III.3.4	Lymphoprolifération B maligne.....	32
III.3.5	Thrombopénie.....	32
III.3.6	Production des auto-anticorps.....	33
III.3.7	Thyroïdite.....	33
III.3.8	Asthénie chronique.....	33
III.3.9	Maladie cardio et cérébro-vasculaire.....	33
III.3.10	Manifestations psychiatriques.....	33
III.4	Facteurs d'aggravation de la maladie	34
III.4.1	Facteurs liés à l'hôte.....	34
III.4.2	Facteurs liés à l'environnement.....	34
IV.	Diagnostic virologique	35
IV.1	Dépistage	35
IV.1.1	Intérêts.....	35
IV.1.2	Qui dépister ?.....	35

IV.2 Diagnostic et suivi des patients infectés par le VHC	36
IV.2.1 Les circonstances de découverte	36
IV.2.2 Les marqueurs du VHC	36
IV.2.2.1 Marqueurs indirects	37
IV.2.2.2 Marqueurs directs	37
IV.2.3 Outils diagnostiques	37
IV.2.3.1 Marqueurs indirects	37
IV.2.3.1.1 Dosage des enzymes hépatiques (Diagnostic d'orientation)	37
IV.2.3.1.2 Détection des anticorps anti-VHC (Dépistage et diagnostic)	38
IV.2.3.2 Marqueurs directs	42
IV.2.3.2.1 Détection et quantification de l'ARN du VHC (Confirmation).....	42
IV.2.3.2.2 Détection et quantification de l'antigène de capsid (Ag C)	44
IV.2.3.2.3 Génotypage du VHC	44
IV.2.3.2.4 Sérotypage.....	45
IV.2.3.3 Histologie (Evaluation de l'infection)	46
V. Traitement de l'hépatite C	48
V.1 Evolution du traitement dans le temps.....	49
V.2 Objectifs du traitement	49
V.3 Indications du traitement	50
V.4 Evaluation préthérapeutique.....	50
V.4.1 L'anamnèse.....	50
V.4.2 Bilan biologique.....	51
V.4.3 Echographie abdominale.....	51
V.4.4 Ponction-biopsie hépatique.....	51
V.4.5 Fibrotest.....	51
V.4.6 Fibroscan.....	51
V.5 Réponse au traitement	51
V.6 Armes thérapeutiques	52
V.6.1 Interféron pégylé.....	52
V.6.2 Ribavirine.....	53
V.6.3 Indications d'interruption de la bithérapie.....	54
V.6.4 Les nouvelles molécules anti-VHC	54
V.6.4.1 Les antiviraux à action directe (AAD)	55
V.6.4.1.1 Inhibiteurs de la protéase NS3 / NS4A.....	55
V.6.4.1.2 Inhibiteurs non structuraux du complexe 5A (Anti NS5A).....	56
V.6.4.1.3 Anti-polymérases	57
V.6.4.1.3.1 Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B.....	58
V.6.4.1.3.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) ou non nucléotidiques de la polymérase NS5B	59
V.6.4.1.4 Les effets secondaires des AADs	59
V.6.4.1.5 Les AAD actuellement disponibles	59

V.6.4.2 Molécules ciblant les glycoprotéines d'enveloppe en cours de recherche et de développement	60
V.6.4.3 Les antiviraux dirigés contre la cellule hôte	60
V.6.5 L'immunothérapie	61
V.6.6 La transplantation hépatique	61
V.7 Cas particuliers du traitement de l'hépatite C chronique	62
V.7.1 Insuffisance rénale	62
V.7.2 Après transplantation hépatique.....	63
V.7.3 Cirrhose hépatique décompensée.....	63
V.7.4 Traitement antiviral pendant la grossesse	64
V.7.5 Coïnfection par le VHB ou le VIH	65
V.8 Suivi du traitement	65
V.8.1 Suivi psychosocial	65
V.8.2 Surveillance clinique.....	66
V.8.3 Surveillance biologique et virologique	66
V.8.4 Suivi après le traitement	66
V.8.5 Suivi d'un patient non traité.....	67
V.9 Echec thérapeutique : résistance aux traitements	67
V.9.1 Méthodes de recherche des RAS (Resistance Associated Substitutions)	67
V.9.2 Méthodes de recherche des RAVs	68
V.9.3 Virus résistants aux DAAs.....	68
V.10 Prise en charge de l'hépatite C en Algérie	69
V.11 Recommandations	70
V.12 Progrès futurs en thérapie	70
VI. Prévention de l'hépatite C	72
VI.1 Prévention primaire.....	72
VI.2 Prévention secondaire	72
Conclusion.....	73
Références bibliographies.....	75
Annexes.....	85

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Mot ou expression
AAD	Antiviraux à Action Directe
Ac	Anticorps
AES	Accident d'Exposition au Sang
Ag	Antigène
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	ALanine AminoTransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARFP	Alternative Reading Frame Proteine
ARN	Acide RiboNucléique
CAP-CTM	Cobas Amplipred - Cobas Taqman
CDC	Centers for Disease Control and prevention
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CM	Cryoglobulinémie Mixte
DFGe	Débit de Filtration Glomérulaire Estimé
EIA	Enzyme Immuno Assay
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
GGT	Gamma Glutamyl Transpeptidase
GTP	Guanosine TriPhosphate
HDL	High Density Lipoprotein
HSPG	Heparan Sulfate ProteoGlycans
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IgG	Immunoglobuline de type G.
IgM	Immunoglobuline de type M
IL	Interleukine
IN	Inhibiteurs Nucléosidiques
INHSU	International Network on Hepatitis in Substance Users
INN	Inhibiteurs Non Nucléosidiques
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INR	International Normalized Ratio
INSP	Institut National de Santé Publique
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IPP	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRES	Internal Ribosome Entry Site
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IV	Intraveineuse
LNH	Lymphome Non Hodgkinien

Abréviation	Mot ou expression
MELD	Model for End stage Liver Disease
MSPRH	Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
NC	Non Codante
NIH	National Institute of Health
NL	Nécrose Lobulaire
NP	Nécrose Parcelaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBH	Ponction Biopsie Hépatique
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	PolyEthylène Glycol
RBV	Ribavirine
RdRp	ARN polymérase ARN-dépendante
RE	Réticulum Endoplasmique
REM	Relevé Epidémiologique Mensuel
RVS	Réponse Virologique Soutenue
SGPT	Sérum Glutamate Pyruvate Transaminase
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
UI	Unité Internationale
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine

LISTE DES ANNEXES

N° d'annexe	Titre	Page
I	Arbre phylogénique des Flaviviridae	85
II	Diversification des génotypes du VHC	86
III	Effets indésirables de l'interféron pegylé et ses contre-indications	87
IV	Structure chimique de la ribavirine	88
V	Effets indésirables de la Ribavirine et ses contre-indications	89
VI	Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C	90
VII	Effets secondaires les plus marqués pour les AAD utilisés en association	92
VIII	Contre-indications absolues des AADs	93
IX	Contre-indications médicamenteuses et associations déconseillées des AADs	94

LISTE DES FIGURES

N° de Figure	Titre	Page
01	Organisation structurale du virus de l'hépatite C	04
02	Représentation schématique du génome du VHC et de la maturation post-traductionnelle des protéines virales	05
03	Cycle de multiplication du VHC	10
04	Prévalence mondiale récente du virus de l'hépatite C	14
05	Répartition génotypique du VHC dans le Grand Maghreb	18
06	Histoire naturelle de l'hépatite C	26
07	Etapes de la technique ELISA	38
08	Différents composants de l'Oraquick	40
09	Principe d'utilisation de l'Oraquick	41
10	Interprétation des résultats de l'Oraquick HCV	41
11	Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite C aiguë	45
12	Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite C chronique	45

LISTE DES TABLEAUX

N° de tableau	Titre	Page
I	Comparaison des deux techniques de dépistage sérologique de l'HCV	42
II	Système METAVIR	47
III	Antiviraux dirigés contre la cellule hôtes en cours de développement	6

Introduction :

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989 par l'équipe de Michael Houghton (Chiron Corporation, Emeryville, Californie, États-Unis).

C'est le premier virus mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire sans que la particule virale soit vue en microscopie électronique et en l'absence de système de culture cellulaire. De nombreux modèles expérimentaux cellulaires ou animaux ont été développés, mais un système de culture cellulaire productive fait encore défaut.

En dix ans, la connaissance du VHC et des mécanismes de l'infection a progressé de façon spectaculaire. La recherche très active menée a permis de mieux connaître la structure du virus et de son génome ainsi que les fonctions des protéines virales, de mieux comprendre les mécanismes de la variabilité génétique virale et les cinétiques de la réplication.

C'est un virus hépatotrope, strictement humain, capable d'établir des infections chroniques. De plus, des manifestations extra hépatiques sont fréquemment rencontrées chez les personnes infectées chroniquement.

L'infection chronique par le VHC est un problème de santé publique majeur dans le monde. C'est une des principales causes de morbidité et de mortalité liées au foie par sa prédisposition à la fibrose hépatique, à la cirrhose et au cancer du foie.

La méconnaissance de ce profil infectieux rend leur prise en charge trop tardive ce qui implique un stade avancé de la pathologie.

La première stratégie de lutte contre le VHC est le dépistage cela permettra d'avoir une image plus claire sur le caractère silencieux de la maladie et sur l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés.

Le traitement du VHC vise à éradiquer définitivement le virus afin de prévenir à la fois les manifestations hépatiques et extra-hépatiques. Plus de deux décennies après la découverte du VHC, les traitements sont passés de thérapies de modulation immunitaire non spécifiques basées sur l'interféron à des combinaisons médicamenteuses spécifiques, ciblant les protéines virales et contrebalancent ainsi l'approche du génotypage indispensable.

Les progrès thérapeutiques de ces dernières années, grâce à la mise à disposition de médicaments très efficaces permettant des traitements bien tolérés sur de courtes durées, participent à cette importante avancée qui renforce l'offre de soins existante.

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C. Les mesures de prévention constituent la première ligne de défense pour éviter la transmission du virus de l'hépatite C.

Objectifs :

Ce modeste travail visera à exploiter des connaissances les plus récentes possibles sur les caractéristiques du virus de l'hépatite C, sur ses propriétés clinico-biologiques, ainsi que la situation épidémiologique actuelle de l'infection par le VHC dans le monde et en Algérie surtout et sa répartition au sein de la population.

Nous aborderons également les moyens de dépistage et de diagnostic du virus, les progrès thérapeutiques et le protocole thérapeutique recommandé en Algérie ainsi que les différentes mesures préventives possibles pour éviter la contamination par ce virus.

L'évaluation des différents points cités visent à répondre à la **problématique suivante** :

Dans la population exposée au risque d'attraper le VHC, quelle est la catégorie dominante et quelles sont les recommandations et les perspectives sur le plan de la prise en charge diagnostique et thérapeutique ?

Historique :

Au milieu des années 1970 : Harvey Alter, responsable des maladies infectieuses du département de médecine transfusionnelle des NIH (National Institutes of Health) a démontré avec son équipe que la plupart des hépatites post-transfusionnelles n'étaient pas dus aux virus de l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B. Les efforts de recherche au niveau international pour identifier le virus sont restés sans résultat. (1)

En 1987, Michael Houghton, Qui-Lim Choo et George kuo de la Chiron corporation en collaboration avec le Dr Bradley du CDC (Centres for Disease Control and Prevention) ont utilisé une nouvelle approche de clonage moléculaire pour identifier l'organisme dit virus non A non B. (1)

En 1988, l'existence du virus a été confirmée par Alter qui a vérifié sa présence chez un groupe de patients atteints d'hépatite non A non B.

En avril 1989, la découverte du virus, connu maintenant sous le nouveau nom de virus de l'hépatite C (VHC), et est reconnu comme étant la cause principale de l'hépatite non A, non B.

En 1990, un test de dépistage de l'hépatite C est mis au point.

En 1991, le premier interféron alfa est approuvé pour le traitement de l'hépatite C.

En 1992, un test de dépistage plus sensible est mis au point et utilisé en vue de détecter le virus de l'hépatite C dans les dons de sang, ce qui élimine efficacement la transmission de l'hépatite C par la réserve de sang.

En 1996, le ministère de la santé égyptien estime le taux d'infection par le VHC de la population égyptienne de 15 à 20 pour cent. L'Égypte continue de signaler le taux d'hépatite C le plus élevé au monde. (2)

En 2000, les docteurs Alter et Houghton ont reçu le prix Lasker pour leurs travaux novateurs qui ont abouti à la découverte du VHC et au développement des méthodes de dépistage.

En 2001, l'interféron pégylé (peg-interféron) est introduit pour le traitement de l'hépatite C.

En 2007, l'Alliance mondiale pour l'hépatite (World Hepatitis Alliance) est fondée.

En 2010, la 63^e Assemblée mondiale sur la santé de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) adopte une résolution sur l'hépatite virale qui reconnaît, entre autres, « la nécessité de réduire l'incidence afin de prévenir et de contrôler l'hépatite virale, d'accroître l'accès au diagnostic exact, et de fournir des programmes de traitement appropriés dans toutes les régions ».

L'OMS déclare le 28 juillet comme étant la date de la journée mondiale contre l'hépatite. ce qui en fait la quatrième journée officielle de sensibilisation mondiale de la santé, avec les journées mondiales contre le VIH, le paludisme et la tuberculose.

En 2011, presque 10 ans après le dernier développement dans le traitement de l'hépatite C. deux nouveaux médicaments sont approuvés pour l'hépatite C de génotype 1.

L'OMS organise sa première journée mondiale contre l'hépatite sur le thème : « C'est ça l'hépatite... Comprenez-la. Combattez-la. L'hépatite touche tout le monde, partout ».

En 2014, l'OMS publie des lignes directrices sur le dépistage, les soins et le traitement des personnes vivant avec l'hépatite C.

En 2015, le premier sommet mondial sur l'hépatite se tient à Glasgow en Ecosse. Le sommet est convoqué par l'OMS et la World Hepatitis Alliance.

En 2016, la 69^{ème} assemblée mondiale de la santé adopte à l'unanimité la stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale marquant ainsi l'engagement mondial le plus important jamais pris en matière d'hépatite virale.

En 2017, le test de dépistage des anticorps anti-hépatite C portant le nom d'OraQuick HCV Rapid Antibody est commercialisé dans plusieurs pays du monde.

En 2018, toutes les juridictions, qui ne l'avaient pas encore fait, lèvent les restrictions sur l'accès au traitement de l'hépatite C fondées sur l'ampleur des lésions hépatiques (score de fibrose).

En 2019, la 8^{ème} conférence internationale sur l'hépatite et les usagers de drogue organisée par l'International Network on Hepatitis in Substance Users (INHSU) a lieu à Montréal au Canada.

CHAPITRE I :

VIROLOGIE

I. Virologie

I.1 Taxonomie :

- **Famille :** *Flaviviridae*.
- **Genre :** *Hepacivirus*.
- **Espèce :** Virus de l'hépatite C (VHC). (Voir annexe I)
- Il existe 08 **génotypes** (1-8) (un huitième a été identifié plus récemment) **subdivisés en sous types** (a-b-...).
- Le virus présente une grande variabilité génétique avec la coexistence chez un même patient d'une population quasi-espèce (souches virales ayant plus de 90 % d'homologie de séquence).
- Chez un même individu, le virus est présent sous forme d'un mélange de variant (quasi espèce) ce qui engendre la persistance de l'infection et la résistance aux antiviraux. (3)

N.B : La détermination du génotype est d'une importance primordiale dans le choix de la thérapie correspondante à la clinique des patients ainsi que d'estimer la durée du traitement.

I.2 Structure virale :

Il s'agit d'une particule virale d'un diamètre de 55 à 65 nm, cette dernière est constituée de l'intérieur vers l'extérieur de trois structures :

- **Un génome viral :** ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9600 nucléotides qui code une polyprotéine unique d'environ 3000 acides aminés. Il est constitué de trois régions de 5' en 3'. (3)
- **Une enveloppe :** de nature lipidique dérivée par bourgeonnement des membranes périnucléaires du réticulum endoplasmique, au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virale, E1 et E2, associées deux à deux.
- **Une capsid :** de nature protéique à symétrie icosaédrique, formée par la polymérisation de la protéine de capsid C.

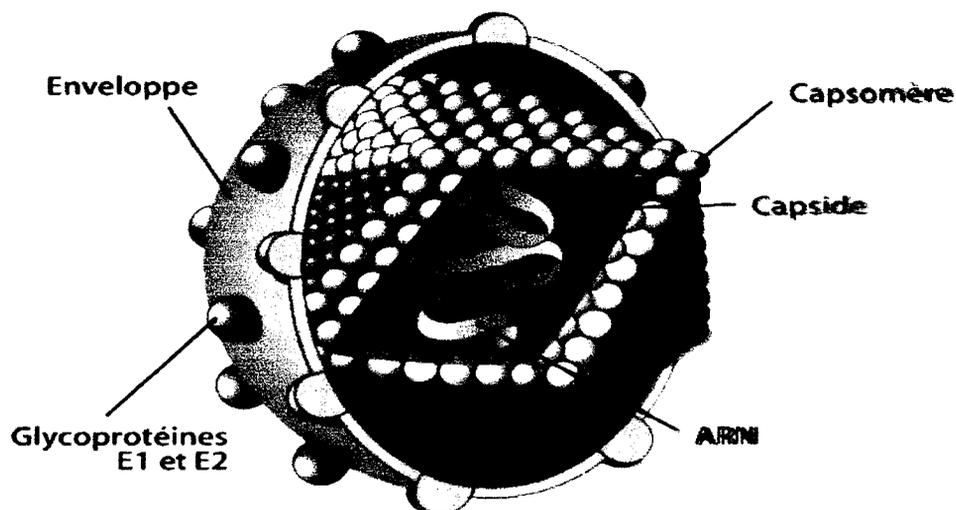


Figure 01 : Organisation structurale du virus de l'hépatite C.

I.3 Organisation génomique :

Le génome viral est organisé en trois régions. Il comporte une unique phase de lecture ouverte, flanquée à ses 2 extrémités par des séquences non codantes (NC) de longueurs variables.

- **Les régions 5' NC et 3' NC** jouent un rôle majeur dans la réplication du génome viral et dans l'initiation de la traduction pour la région 5' NC.

Une région 5' non codante contenant les 341 premiers nucléotides du génome. Cette région sert de site interne d'entrée du ribosome IRES (Internal Ribosome Entry Site) sur le génome au cours de la fameuse traduction des protéines virales.

- **Un cadre de lecture ouvert** unique comportant de 9024 à 9111 nucléotides qui code pour une polyprotéine précurseur qui donnera naissance aux protéines virales structurales (C, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3-4A, NS4B, NS5A et NS5B). Ces dernières sont dotées de multiples fonctions importantes pour la biologie du virus.

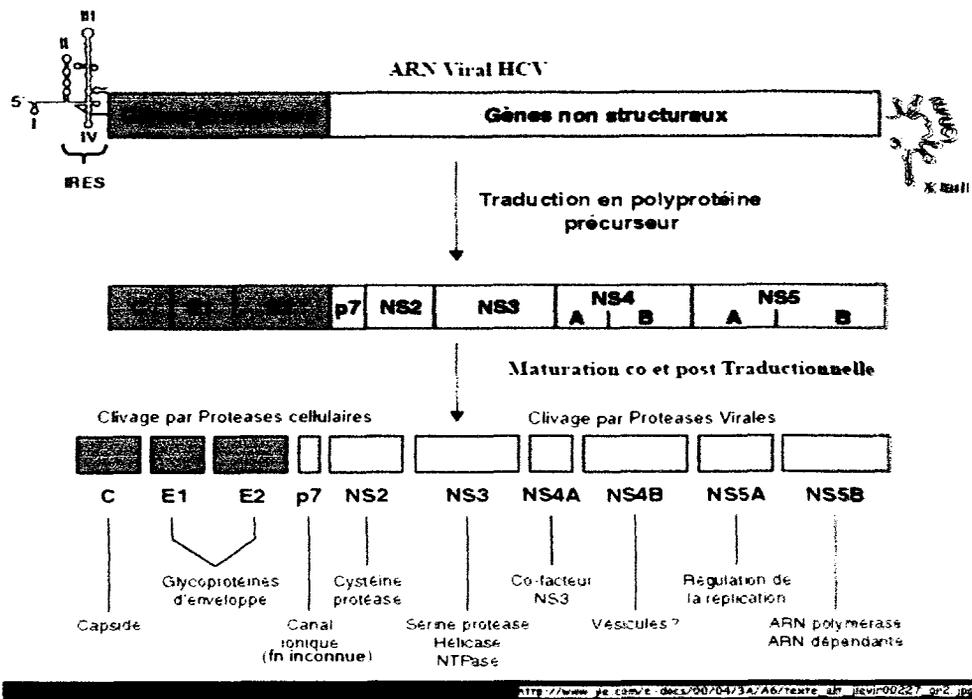


Figure 02 : Représentation schématique du génome du VHC et de la maturation post-traductionnelle des protéines virales. (4)

1.4 Protéines structurales :

- **La Protéine C :**

La protéine de capsid ou protéine C ou protéine du core est une phosphoprotéine basique de 21 k Da, mais il existe un précurseur de 23 k Da. Elle prend naissance à partir de la polyprotéine virale grâce au clivage des protéases cellulaires au niveau de l'acide aminé 191.

Sa fonction principale est de former la nucléocapside virale après assemblage du virion. (5)

- **Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 :**

Les clivages par peptidase signal de la polyprotéine du VHC libèrent les deux glycoprotéines E1 et E2. Ces dernières sont des protéines transmembranaires avec un ectodomaine N-terminal hautement glycosylé et une ancre hydrophobe C-terminal.

E1 et E2 ont des poids moléculaires de 33 - 35 et 70 - 72 k Da, respectivement.

Les glycoprotéines E1 et E2 s'associent comme hétérodimères non covalents, ce complexe semble avoir un rôle essentiel pour l'entrée du VHC. (6)

I.5 Protéines non structurales :

▪ La Protéine NS 2 :

NS2 est une protéine transmembranaire non glycosylée de 21 - 23 k Da.

Il s'agit d'une protéase (7), elle est supposé jouer un rôle central dans l'assemblage des particules de VHC. Des études à base de co-immunoprécipitation et analyses de microscopie confocale indiquent que la protéine NS2 exerce une attraction entre elle et la protéine E2 et la viroporine P7 aboutissant à l'assemblage des particules virale. (8)

▪ La Protéine NS 3 :

NS3 est une protéine virale multifonctionnelle contenant un domaine sérine protéase dans son tiers N-terminal et un domaine hélicase / NTPase dans ses deux tiers C-terminal.

▪ La Protéine NS 4 A :

Sa seule fonction connue actuellement est son rôle de cofacteur pour la protéine NS 3. (9)

Le VHC pourrait utiliser la protéase NS 3 - 4 A pour contourner la réponse immunitaire innée aux premiers stades de l'infection. (4)

▪ La Protéine NS 4 B :

NS 4 B est une protéine intégrale de 261 AA avec une localisation au niveau d'une membrane dérivée du réticulum endoplasmique. (4)

Cette protéine multi transmembranaire, il a été démontré que son domaine C-terminal s'associe à la membrane intracellulaire. (10)

La fonction de cette protéine est mal connue il semblerait qu'elle participe à la formation de complexes membranaires supportant la réplication virale appelés « complexes de réplication ». Il semblerait que cette protéine interagisse en inhibant la synthèse de certaines protéines de l'hôte et en collaborant avec des oncogènes dans la transformation cellulaire. (11)

▪ La Protéine NS 5 A :

La protéine joue plusieurs rôles dans la réplication du génome viral ainsi que l'assemblage des particules virales.

Les structures cristallines du domaine N-terminal de cette protéine indique l'existence potentielle des dimères formés via au moins deux interfaces dimères distinctes.

Des études ont été faites cherchant l'impact de ces dimères dans les fonctions de la protéine finissent par confirmer que les mutations ciblant l'une des deux interfaces perturbent l'auto interaction de la NS5A aboutissant à la fois à l'inhibition de la réplication virale. (12)

- **La Protéine NS 5 B :**

Elle contient des motifs caractéristiques des ARN polymérases dépendantes de l'ARN. (7)

NS 5 B est une métalloprotéine de zinc phosphorylée de 56 à 58 k Da qui joue un rôle important dans la réplication du virus et la régulation des voies cellulaires.

La région N-terminale de NS 5 B (AA 1 - 30) contient une hélice α amphipathique qui est nécessaire et suffisante pour la localisation de la membrane dans les membranes périnucléaires ainsi que pour l'assemblage du complexe de réplication.

La réplication de l'ARN du réplicon du VHC a été inhibée par des mutations dans la séquence NS 5 B. NS 5 B joue un rôle important dans le cycle de vie viral en régulant le passage de la réplication à l'assemblage, par lequel les formes hyperphosphorylées fonctionnent pour maintenir le complexe de réplication dans un état incompetent pour l'assemblage. (4)

- **La Protéine P 7 :**

La protéine P7 du VHC est un canal ionique sélectif pour les cations, jouant un rôle essentiel au cours du cycle de vie du virus VHC. (13)

- **La Protéine F (Frameshift Protein) :**

La protéine F ou ARFP (Alternate Reading Frame Protein). Des anticorps dirigés contre des peptides de la protéine F ont été détectés chez des patients infectés de façon chronique suggérant que la protéine est produite pendant l'infection, le rôle de cette protéine dans le cycle du VHC reste mal élucidé, il semblait être impliqué dans la persistance virale. (4)

I.6 Sensibilité du virus :

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

- **Animaux sensibles :**

L'homme est le seul hôte naturel de l'HCV. Expérimentalement, seul le chimpanzé peut être infecté.

- **Culture cellulaire :**

Il n'existe à ce jour aucun modèle cellulaire permettant la production stable de particules virales infectieuses. (3)

I.7 Cycle cellulaire du virus de l'hépatite C :

I.7.1 Etape précoce du cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes.

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

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

La conservation des résidus chargés positivement à l'extrémité N-terminale de E2 est conforme à interagir avec les protéoglycane sulfate d'héparane HSPG (Heparan Sulfate Proteoglycans), ces dernières servent de site d'accueil initial pour l'attachement du VHC pour le transférer vers un récepteur à haute affinité déclenchant l'entrée.

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

- **La tétraspanine CD 81 :**

Molécule de 25 K Da à quatre régions transmembranaires hydrophobes et deux domaines de boucles extra cellulaires de 28 - 80 A A respectivement. Les domaines intracellulaires et transmembranaires de CD 81 sont hautement conservés parmi les différentes espèces.

- **Le récepteur des asialoglycoprotéines :**

Il a été rapporté que le récepteur de l'asialoglycoprotéine médie la liaison et l'internalisation des protéines structurales du VHC.

- **Le récepteur SR-BI :**

SR-BI est une glycoprotéine de 509 - AA avec une grande boucle extracellulaire ancrée à la membrane plasmique aux extrémités N et C au moyen de domaines transmembranaires avec de courtes extensions cytoplasmiques, son ligand naturel est les lipoprotéines de haute densité (HDL). (4)

Une fois la reconnaissance entre la particule virale et son récepteur établie, il y a fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire à pH acide, induisant un changement de conformation de l'enveloppe virale, la décapsidation de la particule virale et libération de la nucléocapside dans le cytoplasme.

Les brins d'ARN de polarité positive du génome viral seront alors libérés afin de permettre la synthèse des protéines virales et la production de nouveaux ARN génomiques.

1.7.2 Synthèse des polyprotéines :

La réplication virale est purement intra-cytoplasmique : l'ARN génomique sert d'ARN messager et il n'y a aucune intégration dans le génome cellulaire.

La traduction de cadre de lecture ouvert conduit à la production d'une polyprotéine (précurseur virale unique) de 3000 acides aminés qui subit ensuite une maturation qui est assurée par au moins trois protéases d'origine cellulaire et virale.

Les protéines virales structurales (capside : protéine C, E1, E2) sont clivées par une protéase cellulaire de l'hôte.

Les protéines virales non structurales (protéases, hélicases, ARN polymérases, ...) sont clivées par deux protéases virales.

La jonction NS2 / NS3 est clivée par l'action auto-catalytique de la protéase NS2 / NS3, constituée par la partie C-terminale de NS2 et la partie N-terminale de NS3.

La sérine protéase NS 3 associée à son cofacteur NS 4 A assure le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A, NS5A/NS5B.

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (protéine NS5B) et les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) s'associent à des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication au contact des structures membranaires et vésiculaires périmucléaires, siège de la réplication virale.

A partir du génome, l'ARN polymérase synthétise un brin d'ARN négatif qui sert ensuite de matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN positif. Ceux-ci sont encapsidés et enveloppés pour devenir les génomes des particules virales néoformées ou servent de nouveaux ARN m pour la synthèse des protéines virales dans le cytoplasme. (3)

I.7.3 Assemblage et excrétion des virions :

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

La formation des particules virales est initiée par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique qui aboutit à la formation de nucléocapsides avec une morphologie sphérique et un diamètre de 60 nm par des mécanismes non encore élucidés.

L'assemblage a lieu au sein du réticulum endoplasmique. En effet les études récentes indiquent que les glycoprotéines E1 et E2 de l'enveloppe du VHC s'associent aux membranes du réticulum endoplasmique via leurs domaines transmembranaires, suggérant que l'assemblage du virus se produit dans le RE.

Des protéines structurales ont été détectées à la fois dans le RE et l'appareil de Golgi, ce qui suggère que les deux compartiments sont impliqués dans des étapes de maturation ultérieures. (4)

Les mécanismes d'excrétions sont encore peu connus, les particules virales pourraient être excrétées par exocytose. (3)

L'interaction de nucléocapsides formées avec le métabolisme cellulaire des lipides pourrait intervenir dans la maturation des virions et expliquer la présence de particules virales associées aux lipoprotéines dans le sang circulant qui constituent la majeure partie de la fraction infectieuse. (4)

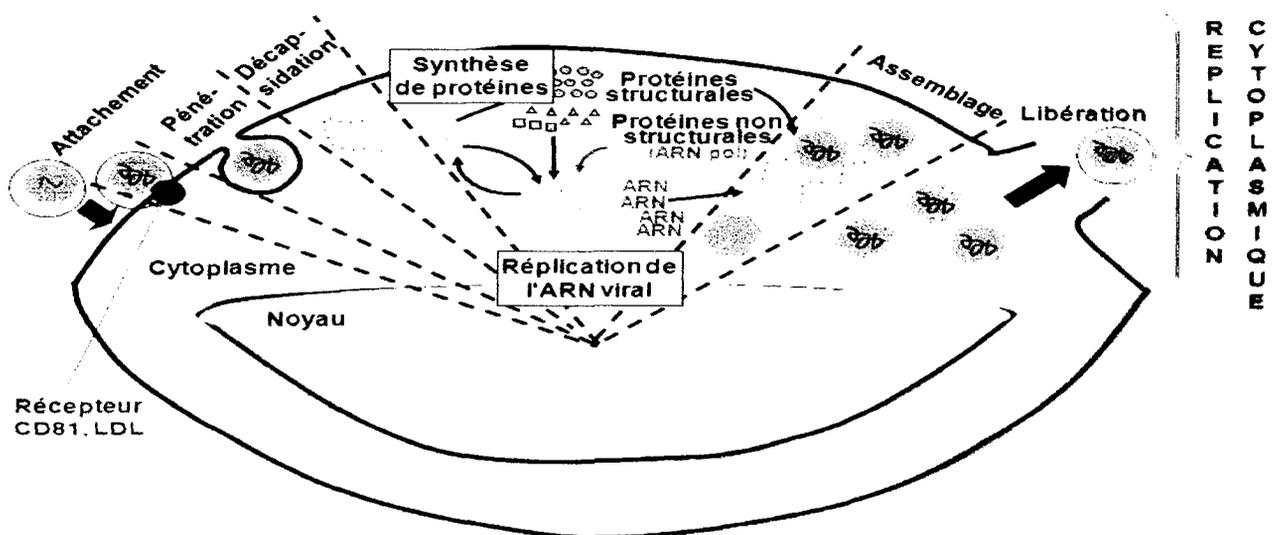


Figure 03 : Cycle de multiplication du VHC.

I.8 Variabilité génétique :

C'est une caractéristique commune aux virus dont le génome est un ARN.

La sélection de 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. (Voir Annexe II)

La variabilité génétique du VHC est très importante et est le résultat de l'abondance de la production quotidienne de particules virales par les cellules infectées (de l'ordre de 10^{12} virions en moyenne), et des propriétés de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (erreurs de la NS 5 B réplicase, pas d'activité auto-réparatrice et par l'absence de fidélité des enzymes responsables de la réplication).

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

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

Au cours des cycles de réplication successifs les substitutions vont s'accumuler sur le génome ce qui entraîne des mutations létales. Si ces erreurs surviennent dans des régions où la conservation est indispensable à la survie du virus la conséquence sera une absence de production de virions infectieux. Si les mutations ne sont pas létales, c'est-à-dire si elles surviennent dans des régions où elles n'empêchent pas la réplication, elles seront transmises à la descendance et s'accumuleront avec les générations. Ces mutations peuvent être considérées comme des avantages ou des désavantages suivant le milieu de réplication du virus.

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

On voit ainsi apparaître des populations virales spécifiques suivant l'environnement ou la population de malades. Une variabilité du génome viral a également été observée chez un malade donné au cours de l'évolution de son infection.

La détermination du génotype est indispensable puisque certains sont plus résistants que d'autres aux traitements, le choix des molécules et la durée du traitement pourra varier suivant le génotype du VHC. (14)

I.9 La distribution en quasi-espèces de l'HCV :

La variabilité génétique virale est également responsable, à l'échelon d'un individu infecté, de la distribution en quasi-espèces.

Le VHC circule chez tout malade infecté sous la forme d'un mélange de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés ce sont les « quasi-espèces ». La composition de chaque quasi-espèce virale évolue en permanence sous l'influence de différents facteurs :

- ✓ Accumulation de mutation sur le génome au cours de la réplication, liée aux propriétés de l'ARN polymérase virale qui commet des erreurs et ne peut pas les corriger.
- ✓ Les pressions de sélection exercées en particulier par les réponses immunitaires de l'hôte dirigée contre le virus et aux modifications de l'environnement entraînent des changements plus ou moins importants de cette quasi-espèce.
- ✓ Les contraintes sur le génome lié à la nécessité de conserver les structures et les fonctions génomiques et protéiques virales pour le virus.

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

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

Cette distribution joue un rôle très important dans le tropisme cellulaire des variants viraux et les mécanismes de résistance du virus aux médicaments, antiviraux. (3)

CHAPITRE II :

SITUATION

EPIDEMIOLOGIQUE

DE

L'HEPATITE C

II. Situation épidémiologique de l'hépatite C

II.1 Populations exposées :

Le VHC est un agent très contagieux.

L'infection par le VHC se concentre dans certaines populations parmi lesquelles :

- ✓ Les patients susceptibles de recevoir des transfusions (de sang ou de dérivés sanguins) massives et / ou itératives : les hémophiles, les thalassémiques, les dialysés, les insuffisants rénaux, les candidats à une greffe d'organe, ...
- ✓ Les usagers de drogue par voie intra veineuse ou intra nasale.
- ✓ Les personnes qui séjournent ou qui ont séjourné en milieu carcéral.
- ✓ Les personnes séropositives pour VIH ou avec une IST en cours ou récente.
- ✓ Les personnes quel que soit leur âge, ayant des relations sexuelles non protégées avec des partenaires différents.
- ✓ Partenaires sexuels d'une personne présentant une infection au VHC.
- ✓ Personnes ayant pratiqués des tatouages avec effraction cutanée ou du piercing ou ayant subi une hidjama. (15)

Toutefois, chez 20 % des malades, le mode de transmission reste inconnu mais pourrait être soit une contamination sanguine méconnue, soit une contamination par voie sexuelle, un contact familial ou de la mère à l'enfant. (16)

II.2 Prévalence de l'hépatite C :

II.2.1 Dans le monde :

L'hépatite virale est un problème mondial majeur de santé publique.

Les données récentes de l'OMS révèlent que selon les estimations en 2015 : près de 71 millions de personnes vivent avec une infection chronique par le virus de l'hépatite C dans le monde, représentant 1% de la population. Un nombre important de personnes chroniquement infectées développeront une cirrhose ou un cancer du foie.

En Mai 2016, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé la stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale pour la période 2016-2021. La Stratégie appelle à éliminer d'ici 2030 l'hépatite virale en tant que menace pour la santé publique (en réduisant le nombre de nouvelles infections de 90 % et la mortalité de 65 %). (17)

L'OMS a estimé qu'en 2016, environ 399 000 personnes sont décédées de l'hépatite C, principalement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). (18) Un chiffre comparable aux décès dus à la tuberculose et le VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine) alors que la mortalité imputable à ce dernier et la tuberculose baisse, celle du au HCV augmente. (17)

L'OMS estime qu'environ 130 à 150 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'infection au VHC et que 3 à 4 millions de nouveaux cas se reproduisent chaque année

Le rapport mondial de l'OMS sur les hépatites en 2017 déclare que dans leur grande majorité, ces gens n'ont pas accès au dépistage et au traitement leur permettant de sauver la vie. Par conséquent, des millions de personnes sont confrontées au risque d'évolution lente vers le cancer et la mort.

Une récente analyse des tendances montre une augmentation de 125 % de la mortalité par cancer du foie en relation avec le VHC et 2.3 millions de sujets co-infectés VIH/VHC. (17)

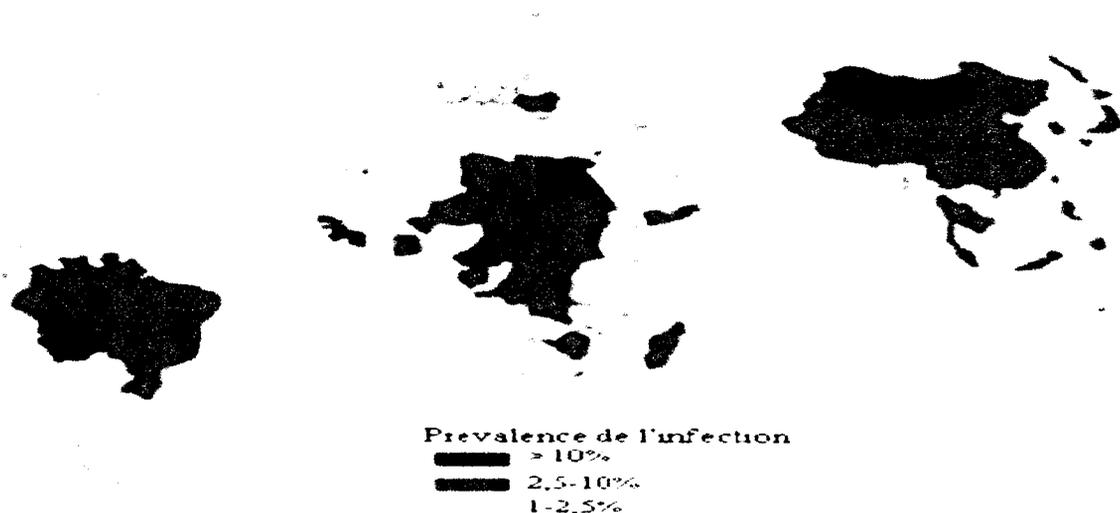


Figure 04 : Prévalence mondiale récente du virus de l'hépatite C. (19)

L'infection par le VHC est inégalement répartie dans le monde. La prévalence varie énormément d'une zone géographique à une autre.

II.2.2 En Algérie :

Les données sur l'épidémiologie du VHC en Algérie sont rares. Les données officielles indiquent que l'hépatite C est actuellement une épidémie, et le ministère algérien de la santé indique que la prévalence de l'infection par le VHC avait atteint 2,5 %. Des taux de séroprévalence du HCV atteignant 53 % ont été rapportés chez les patients hémodialysés chroniques et 31,6 % chez les patients hémophiles en Algérie. Cette situation est liée à la transmission nosocomiale du virus. (20)

Dans une étude rétrospective, ROUABHIA et al, l'an 2013 ont étudié la prévalence du virus de l'hépatite C chez 739 diabétiques et 580 non diabétiques parmi les patients qui fréquentent le département de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire de Batna en Algérie. La séropositivité pour le VHC était de 17,5 % chez les patients diabétiques et de 8,4 % chez les patients non diabétiques. Cependant, après ajustement pour l'âge, cette différence n'était statistiquement significative que chez les patients âgés de plus de 65 ans (22,2 % contre 9,3 %). Malgré la controverse de savoir si le diabète sucré est un facteur de risque d'infection par le VHC ou le VHC est un facteur de risque pour le diabète sucré de type 2, la prévalence du VHC parmi les algériens en bonne santé dans ce groupe d'âge est en effet élevée (8,4 - 9,3 %). (20)

En Algérie, le génotype 1 du VHC était le plus fréquent (88,7 %), suivi des génotypes 2 (8,5 %), 4 (1,1%), 3 (0,9%), et 5 (0,2%). La distribution du génotype était liée à l'âge et la région. Le génotype 1 était significativement moins fréquent chez les patients de plus de 60 ans que chez les plus jeunes. De plus, le génotype 1 était plus fréquent dans la partie centrale de la région nord-est d'Algérie qu'ailleurs.

En 2014, l'incidence de l'hépatite virale C est stable avec 2,10 cas pour 100.000 habitants.

A M'sila, le taux d'incidence enregistré est de 11,60 cas pour 100.000 habitants. Les deux communes les plus touchées sont M'sila (37,3% des cas) et Magra (32,8 %) en 2014. (21)

A Tamanrasset, le taux d'incidence a chuté, passant de 20,95 à 10,49 cas pour 100.000 habitants. Plus de la moitié des cas (59,16 %) ont été notifié dans la commune de Tinzaouatine en 2014. (21)

La wilaya d'Oum El Bouaghi a enregistré un taux d'incidence de 9,03 cas pour 100.000 habitants, soit 65 cas au total dont 61,5 % ont été notifiés dans la commune d'Oum El Bouaghi et 20 % à Aïn M'lila.

A Tébessa, l'incidence enregistrée est de 8.72 cas pour 100.000 habitants avec 78.5 % des cas notifiés dans la commune de Tébessa. Les tranches d'âge les plus touchées sont les 40 - 49 ans (5,28) et les 60 ans et plus (6,40). (21)

II.2.3 En Egypte :

L'Egypte a la plus forte prévalence dans le monde entier qui dépasse 10%. Cette forte prévalence s'explique par le fait que l'Egypte a connu une grande campagne de lutte contre la schistosomiase, cette dernière a débuté au début des années 50 jusqu'au milieu des années 80.

De ce fait, les seringues ayant été utilisées pour le traitement ont envoyé une belle vague du virus sur ce pays. (22)

II.2.4 Au Maroc :

Différentes études ont été réalisées sur le VHC au Maroc tant dans la population générale que chez des groupes à risque.

Les premières études ont estimé que la prévalence de VHC était de 1.93 % dans la population générale et de 1,1% chez les donneurs de sang.

Des séroprévalences plus élevées ont été retrouvées chez les hémodialysés et les hémophiles, respectivement de 35,1 et 42,4 %, soulignant ainsi l'importance de la transmission par voie sanguine de ce virus.

Une étude transversale nationale récente réalisée dans 100 grandes régions marocaines au cours d'une période de six ans a montré que la prévalence globale de l'HCV dans la population générale était de 1.58 %, et elle était plus faible chez les donneurs de sang 0.62 %. La prévalence de l'anti-VHC dans les groupes d'âge > 20, [20-29], [30-39], [40-49] et < 50 ans était respectivement de 0%, 0,77%, 0,92%, 1,17% et 3,12%. Pour ces sujets, la prévalence anti-VHC augmentait avec l'âge. Les facteurs significativement associés à l'infection par le VHC étaient l'âge, les soins dentaires, l'utilisation de seringues en verre et les antécédents de chirurgie. (20)

Le VHC est un problème majeur dans les centres d'hémodialyse au Maroc. Une étude multicentrique couvrant différents centres marocains de dialyse a constaté que la prévalence variait de 11 % à 91 % et le principal facteur de risque de transmission du virus était la durée de l'hémodialyse (10 +/- 5 ans).

Les praticiens de la médecine traditionnelle et les barbiers jouent un rôle important dans la propagation du VHC au Maroc. Une étude des anticorps anti-VHC chez les barbiers et leurs clients ont indiqué que le taux de prévalence était supérieur à 5 %, probablement en rapport avec les conditions insalubres de leurs pratiques.

La toxicomanie au Maroc quoi qu'elle reste rare par rapport aux pays occidentaux mais elle constitue un problème sérieux, elle touche essentiellement des sujets jeunes de sexe masculin et qui sont dans la majorité des cas célibataires ou divorcés. La séroprévalence du VHC est élevée parmi ce groupe, atteignant jusqu'à 60 %. Le génotype le plus fréquent parmi ces usagers de drogues intraveineuses est le génotype 1 (65 %), suivi du génotype 3 (26 %) et le génotype 4 (10%).

Pour les génotypes circulants chez la population générale, une étude nationale a été réalisée par la Société marocaine des maladies de l'appareil digestif en 2006 étude « PRACTICE » retrouvant que les génotypes dominants correspondent au type 1 (56%), suivis du génotype 2 (42 %). Les génotypes 3 et 4 se font plus rares, tandis que les génotypes 5 et 6 n'existent pas au Maroc.

II.2.5 En Tunisie :

Plusieurs études sur l'infection par le VHC ont été publiées. Il y a deux décennies, Triki et al ont étudié la prévalence de l'hépatite B, C et delta à Tunis dans une population de militaires âgés de 20 à 25 ans.

La prévalence de la coïnfection VHC / VHB était de 17,7 %, mais elle était faible pour le VHC seul (2,7 %). En 2005, une autre étude a rapporté une prévalence de VHC de 1,7 % dans la population générale avec une répartition géographique hétérogène. Le VHC était particulièrement prévalent dans la région nord-ouest du pays que par ailleurs. Mais il n'y avait pas de différence significative selon le sexe ou l'origine rurale ou urbaine, le seul facteur de risque significatif était l'âge avancé.

Des résultats similaires ont été rapportés pour les donneurs de sang et les patients diabétiques, chez qui la prévalence des anti-VHC varie entre 0,5 % et 1,8 %. Cependant, ces études souffrent d'un manque de spécificité et ont été confinées à certaines populations. Ils ne reflétaient pas fidèlement le statut du VHC dans le pays.

Une étude récente sur la séroprévalence des infections transmissibles par transfusion chez des volontaires puis chez les donneurs de sang en Tunisie ont montré que la prévalence du VHC, selon le modèle mathématique ajusté a atteint 1,9 %.

La prévalence de la HCV parmi la population des hémodialysés tunisiens était élevée, atteignant jusqu'à 51%. Il y avait une corrélation étroite entre le nombre de patients avec anticorps anti-HCV positifs et la durée de l'hémodialyse. Ceci indique la transmission nosocomiale du VHC dans les unités d'hémodialyse où le nombre de patients infectés est élevé et où la gestion du matériel ne prend pas en compte le statut viral du patient. Sur le plan moléculaire le sous-type 1b était le plus fréquent (79%), alors que les types 1a, 2a, 2b, 3a et 4a étaient plus rares. En outre, le sous-type 4k semble circuler dans certains centres de dialyse dans la ville de Tunis. (20)

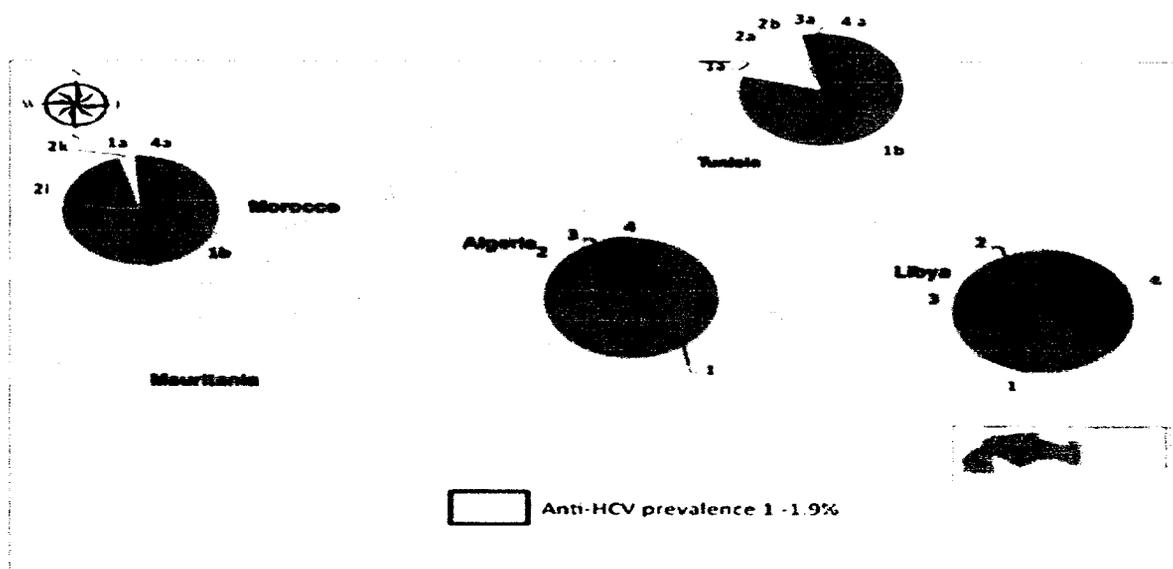


Figure 05 : Répartition génotypique du VHC dans le Grand Maghreb. (20)

II.2.6 En Afrique :

L'Afrique de l'Ouest et l'Afrique centrale paraissent quant à elles être des zones de haute endémicité avec une séroprévalence supérieure à 3%. L'Afrique du Sud est relativement épargnée avec une prévalence inférieure à 3 %. (23)

II.2.7 En Europe :

Selon l'OMS, les régions les plus affectées sont la région de la méditerranée orientale et la région européenne, avec une prévalence de 2,3 % et de 1,5 % respectivement. (18)

En France, dans la population générale, en 2014, la prévalence de l'infection chronique est estimée à 0,42 %, soit 192 700 (ARN du VHC positif). (24)

Dans une cohorte d'usagers de drogue du Nord-Est de la France entre 1999 et 2001, l'incidence de l'infection par le VHC était de 9/100 personnes-années, soit une estimation de 2 700 à 4 400 nouvelles infections par le VHC par an liées à l'usage de drogues. (24)

II.2.8 En Amérique :

Dans l'hémisphère occidental, on estime que la prévalence du VHC dans la population générale est, selon certaines estimations, de 1 % à 2,9 %. Cela veut dire qu'environ 13 millions de personnes en Amérique pourraient être infectées par le VHC. (25)

II.3 Modes de transmission du VHC :

Dans les années 1990, les modes de contamination les plus répandus ont été la transfusion de sang et de produits dérivés du sang, l'exposition nosocomiale ainsi que l'usage de drogues par voie intraveineuse.

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

L'incidence de la survenue de l'infection à VHC est en évolution variable au cours des années cela est absolument conditionné par les facteurs de risque.

II.3.1 La transfusion de sang et de produits dérivés du sang :

Elle a été la première cause reconnue et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990. Les dix dernières années ont été marquées par une diminution progressive du risque d'hépatite post-transfusionnelle en rapport avec différents facteurs :

- ✓ Sélection clinique stricte des donneurs, allant jusqu'à l'élimination de tout don du sang de tout sujet ayant des antécédents transfusionnels ou ayant eu une endoscopie dans les six mois précédant le don du sang.
- ✓ Eviction des donneurs dont la valeur d'ALAT est strictement supérieure à la normale.
- ✓ L'introduction des étapes d'inactivation virale dans la préparation des fractions coagulantes.
- ✓ Elimination des unités de sang contenant des anticorps anti-HBc, des anticorps anti-VHC et des anticorps anti-HIV par des tests sérologiques.

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

Toutes ces mesures ont permis de réduire considérablement le risque. Pour les produits labiles, le risque résiduel actuel est lié à la transfusion d'un sang qui aurait été prélevé pendant la période de silence sérologique précédant la séroconversion. (16)

En 2012, dans la Guadeloupe des Caraïbes françaises sur les 383 000 donneurs seulement 129 ont été dépistés avec des anticorps anti-VHC positifs, parmi ces individus 60% soit 78 personnes se sont avérées avoir un ARN positif. (25)

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

Cette importante baisse de l'incidence peut s'expliquer par une amélioration de la sélection des donneurs ainsi que des techniques de dépistage. (26)

II.3.2 La toxicomanie intraveineuse et intranasale :

La toxicomanie intraveineuse est la source majeure de contamination dans le monde.

Le risque de contamination par aiguille souillée est 200 fois supérieur pour le virus C que pour le VIH.

Ce mode de contamination s'est développé à la fin des années 1960 dans une population jeune à prédominance masculine. La pratique de partage des seringues était le plus souvent la règle avant l'épidémie de VIH, expliquant la forte séroprévalence du VHC chez les anciens usagers de drogue, estimée entre 50 % et 80 %. Ces derniers ont d'ailleurs souvent été dépistés fortuitement lors d'un don du sang. (16)

Malgré la prise de conscience du risque viral lié à l'épidémie VIH et l'autorisation de vente libre des seringues en pharmacie, le risque de contamination par toxicomanie n'a pas diminué aussi vite que le risque d'infection par le VIH.

Sa persistance pourrait être liée au partage de seringues lors des premières injections ou à l'occasion d'une incarcération, ou plus tard au partage du petit matériel nécessaire aux injections (filtre, cuillère).

La transmission est liée au partage des seringues et du matériel accessoire (récipient, filtre), mais l'usage de drogues par voie nasale est probablement aussi un mode de contamination du fait du partage d'une même paille.

Le risque d'être contaminé après un an de toxicomanie intraveineuse est de 50%. (27)

La diffusion du VHC semble également possible chez les toxicomanes n'utilisant pas la voie intraveineuse, mais la voie intranasale. Le partage de la paille utilisée pour « sniffer », associé à l'existence de lésions de la muqueuse nasale, pourrait expliquer ce mode de contamination. (28)

II.3.3 La contamination nosocomiale :

Le rôle joué par la contamination nosocomiale est difficile à évaluer.

Concernant la transfusion de sang ou d'autres produits sanguins, un tel antécédent peut être méconnu des malades, qu'il s'agisse de transfusions peropératoires ou de perfusions de plasma lors de procédures de réanimation.

En dehors des cas post-transfusionnels, la contamination nosocomiale relève essentiellement de l'utilisation de matériel mal désinfecté.

Le risque de transmission de malade à malade, par l'intermédiaire d'objets souillés, a été bien démontré dans les unités de soins à risque (centres d'hémodialyse par exemple). Il a été évoqué puis démontré récemment pour les endoscopies digestives avec biopsie : enfin, il a été démontré à l'occasion de l'utilisation inadéquate d'autopiqueuses pour le dosage de la glycémie.

A côté de la transmission de malade à malade, d'exceptionnels cas de transmission de médecin à malade ont été rapportés, à l'occasion d'interventions chirurgicales sanglantes. (27)

Aujourd'hui, un meilleur respect des règles universelles d'hygiène et des recommandations de désinfection du matériel médical non jetable et le développement du matériel à usage unique devraient permettre à terme une quasi-disparition de ce type de risque nosocomial.

II.3.4 La transmission intrafamiliale :

La transmission familiale du VHC correspond en fait à trois différents modes mineurs de contamination :

- **La transmission entre partenaires sexuels :**

Le risque de transmission du virus de l'hépatite C par voie sexuelle est très faible.

La transmission a été initialement évoquée devant la constatation d'une séroprévalence plus élevée chez les partenaires de sujets séropositifs que dans la population de donneurs de sang. Ces études de séroprévalence transversale permettent difficilement d'affirmer que la transmission du VHC est réellement sexuelle, par l'intermédiaire des sécrétions biologiques.

En effet, si l'ARN du VHC a été mis en évidence dans le sang menstruel des femmes infectées, il n'a pas été trouvé dans les sécrétions vaginales et sa présence dans le sperme est inconstante ; quand elle est retrouvée, c'est à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles que dans le plasma.

La séropositivité des partenaires pourrait être le fait d'un facteur de risque commun au couple ou du partage d'objets de toilette contaminés.

- **La transmission entre sujets vivant sous le même toit :**

Pourrait être également lié au partage d'objets de toilette responsables de petites plaies et être favorisée par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses.

- **La transmission mère-enfant :**

Elle a été bien démontrée. Sur l'ensemble des séries européennes publiées, le risque de transmission est faible ; il a été estimé à 5 % en l'absence de co-infection par le VIH, mais pourrait atteindre 10 % si l'on ne prend en compte que les mères virémiques. Ce risque est beaucoup plus élevé (20 % à 30 %) quand les mères sont co-infectées par le VIH. La transmission du VHC dans ce cas est indépendante de celle du VIH.

La contamination du nouveau-né est liée à l'importance de la charge virale chez la mère et elle survient le plus souvent au moment de la naissance. Elle pourrait être favorisée par l'utilisation de forceps au cours des accouchements longs et difficiles mais pourrait diminuer au contraire en cas de césarienne programmée.

La majorité des études ont montré que l'ARN du VHC est indétectable dans le lait maternel. Il n'y a donc pas de risque de transmission du virus de l'hépatite C lors de l'allaitement.

L'allaitement maternel reste déconseillé lorsque la mère est également atteinte par le VIH.

II.3.5 Autres facteurs de risque de transmission du VHC :

II.3.5.1 L'exposition professionnelle :

L'exposition professionnelle, liée à une blessure accidentelle avec du matériel souillé, apparaît comme un mode de transmission mineur du VHC. Le risque de contamination après un accident d'exposition au sang (AES) pourrait atteindre 10 % quand le sujet source de l'infection a une virémie très élevée. Cependant, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les professionnels de santé n'est pas différente de celle de la population générale.

La diminution des hépatites C d'origine professionnelle passe par trois facteurs :

- **Une diminution du risque** notamment par éviction des gestes à risque (proscription des manœuvres de recapuchonnage, utilisation de conteneurs pour aiguilles usagées et de matériel sécuritaire à usage unique).

- **Respect des recommandations** lors d'un accident avec exposition au sang (**nettoyage** de la blessure, déclaration et surveillance).
- **Traitement précoce des hépatites aiguës virales C limitant le risque de passage à la chronicité.**

II.3.5.2 La coïnfection VHC - VIH :

De part, leur voie de transmission commune, la coïnfection par le VHC et le VIH est fréquente : une infection par le VHC touche ainsi 10 % à 30 % des sujets infectés par le VIH. (16)

Si l'infection virale C ne semble pas avoir d'influence sur la progression de l'infection VIH, à l'inverse, l'infection VIH a un effet néfaste sur l'infection VHC.

Une augmentation de la réplication du VHC et donc de la charge virale C est habituelle, pouvant rendre compte d'une plus fréquente transmission mère-enfant ou sexuelle du VHC. Par ailleurs, on observe une sévérité accrue des lésions hépatiques avec une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose que chez les malades non co-infectés par le VIH.

Les populations concernées par cette coïnfection sont principalement les usagers de drogues et les homosexuels masculins.

Les thérapies anti- VIH (anti-protéases) peuvent également être responsables d'une hépatotoxicité parfois sévère, sans avoir d'efficacité sur le VHC. Enfin, le traitement anti-VHC est souvent moins efficace chez ces malades.

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

II.3.5.3 La coïnfection VHC - VHB :

Coïnfection fréquente, mêmes modes de transmission, tous les scénarios sont possibles : coïnfection aiguë, surinfection VHC/VHB ou VHB/VHC...

Elle se caractérise par une inhibition réciproque des 2 virus. Le profil virologique est varié et l'évolution clinique et histologique est plus sévère.

La coïnfection VHB-VHC doit être évoquée devant une hépatite aigue grave ou fulminante et la surinfection par le VHB ou le VHC doit être évoquée en cas d'hépatite aigue chez un sujet porteur d'une hépatite chronique B ou C.

La vaccination contre le VHB des malades atteints d'hépatite chronique C prévient la surinfection B qui est sévère.

Le traitement dépend du profil virologique et doit tenir compte de la survenue possible d'une réactivation du VHB après éradication du VHC.

II.3.5.4 Des modes de transmission non encore identifiés :

Dans environ 20 % des cas, le mécanisme de transmission du VHC demeure inconnu.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- ✓ un facteur de risque dissimulé par le malade (toxicomanie).
- ✓ un facteur de risque méconnu ou oublié (transfusion).
- ✓ une transmission percutanée méconnue, qu'il s'agisse de soins médicaux ou dentaires anciens, de pratiques telles que les vaccinations de masse ou les scarifications rituelles dans les pays à forte prévalence du VHC, ou autres modes anecdotiques (barbier, rixe).
- ✓ un mode de transmission non encore identifié, que la multiplicité des études épidémiologiques rend de plus en plus improbable. Ces modes de transmission inconnus posent problème pour le dépistage de l'infection virale C.

II.3.6 Relation entre la source présumée d'infection et le génotype du VHC :

Il est bien établi que les principaux génotypes du VHC ont une répartition géographique qui leurs sont propres. Cependant, il a également été montré une forte relation entre le mode présumé de contamination et les génotypes.

- ✓ Le génotype 3 et, dans une moindre mesure, le génotype 1a sont plus fréquents chez les sujets contaminés par toxicomanie.
- ✓ Le génotype 1b, et, dans une moindre mesure, le génotype 2 sont rencontrés chez les malades transfusés.

L'étude des génotypes nous permet également de suivre l'épidémie virale C et la répartition des modes de contamination au cours du temps. On observe ainsi, chez les malades contaminés plus récemment, une diminution des génotypes 1b et 2, au profit des génotypes 3 et 1a et, plus récemment, du génotype 4 lié à l'immigration africaine et la diffusion dans des groupes de toxicomanes.

L'étude des génotypes constitue ainsi un moyen de surveillance des populations.

L'étude plus précise des souches virales et de leur lien phylogénique permet d'établir des preuves moléculaires de transmission, notamment nosocomiale. (16)

CHAPITRE III :

ASPECTS

CLINIQUES

DE

L'HEPATITE C

III. Aspects cliniques de l'hépatite C

III.1 Histoire naturelle de l'infection :

L'hépatite C est une maladie relativement fréquente et est l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité dans le monde.

Après une exposition au virus de l'hépatite C, une phase aiguë de la maladie s'installe.

Environ 10% des patients vont présenter des symptômes, cependant, la majorité d'autres sont asymptomatiques. Le passage à la chronicité est très répondeu et est diagnostiqué tardivement.

L'ARN viral pourra être détecté dans le sérum une à deux semaines après une infection avec une possibilité d'infection des monocytes, des lymphocytes et des macrophages. (28)

L'activité sérique des aminotransférases augmente deux à huit semaines après l'infection.

L'hépatite chronique C est une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Son évolution est fortement influencée par un certain nombre de facteurs.

La cirrhose se développe chez environ 20 à 30 % des sujets sur une période de 25 à 30 ans. A ce stade, les patients sont à risque de décompensation hépatique de carcinome hépatocellulaire et de décès.

Une fois que l'infection passe à la chronicité, la guérison spontanée devient rare. (29))

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

L'expression clinique de cette infection hépatique est précédée par une période d'incubation du virus de l'HCV d'un intervalle de 4 à 12 semaines. (3)

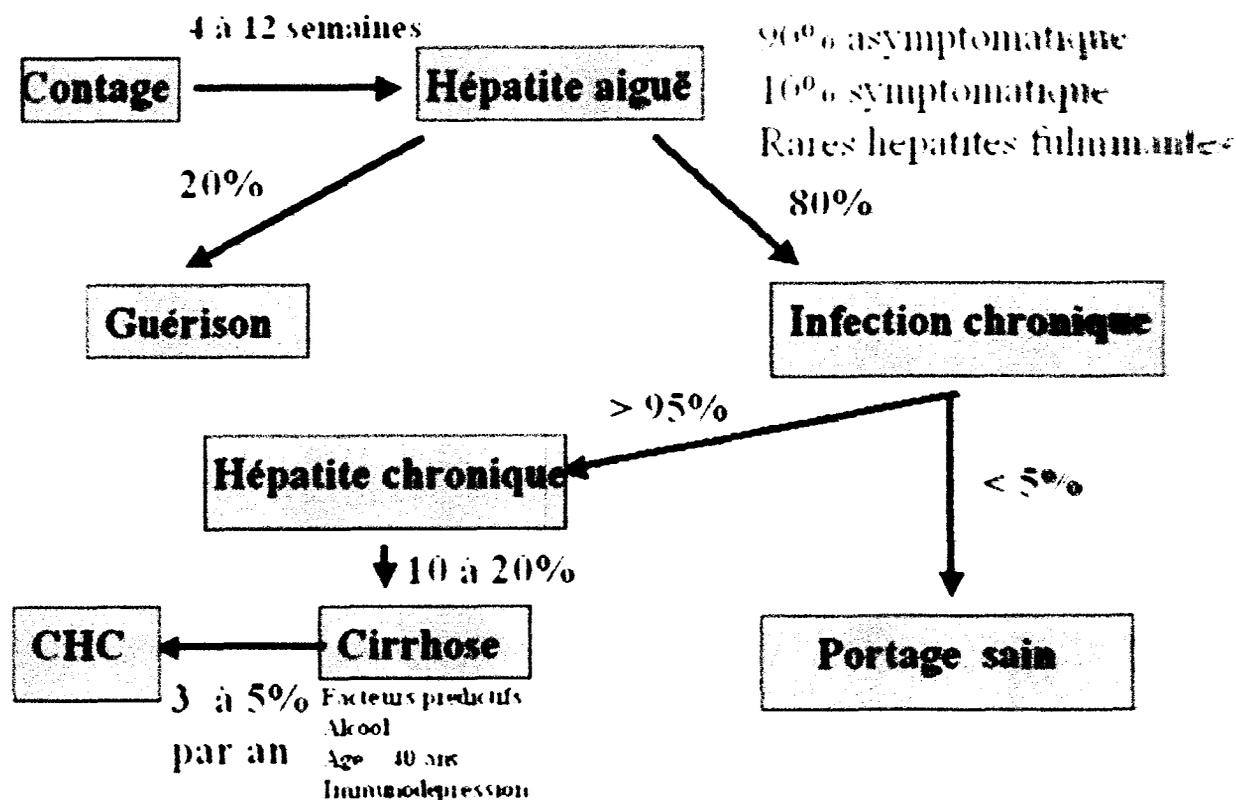


Figure 06 : Histoire naturelle de l'hépatite C.

III.1.1 Hépatite C aiguë :

L'hépatite C aiguë est définie comme « une inflammation aiguë des cellules du foie survenant dans les 6 premiers mois après une contamination par le VHC ». Cette définition est proposée empiriquement, par analogie avec l'infection aiguë par le VHB. (30)

L'hépatite aiguë C est asymptomatique dans 90% des cas (nausée, perte d'appétit, asthénie, douleurs abdominales) chez la plupart des sujets contaminés. La forme ictérique (présence d'ictère et apparition d'urines foncées) est très rare et que dans une minorité de cas (10 %). Ces symptômes peu spécifiques peuvent expliquer le caractère inaperçu de l'infection. (3)

L'anomalie systématiquement présente est une perturbation du bilan hépatique avec une augmentation de l'activité sérique des aminotransférases en particulier l'alanine aminotransférase (ALAT / SGPT). Cette élévation est habituellement modérée (moins de 10 fois la limite supérieure de la normal) et transitoire. (3)

L'hépatite aiguë guérit spontanément dans environ 20% des cas chez l'adulte à 50% chez l'enfant contaminé à sa naissance. (3)

III.1.2 Hépatite C chronique :

L'hépatite chronique C est définie par la persistance de la réplication virale au-delà de 6 mois après l'épisode aiguë.

Chez la majorité des individus contaminés, l'infection virale C persiste et est responsable d'hépatite chronique. Dans 80 % des cas chez l'adulte (50 % chez l'enfant contaminé à la naissance), l'hôte infectée ne parvient pas à éliminer l'infection et la guérison spontanée après cette date est exceptionnelle.

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

L'hépatite chronique reste asymptomatique dans la majorité des cas ; elle n'est détectée le plus souvent qu'une dizaine d'années plus tard. (3)

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

III.1.2.1 Hépatite C chronique avec transaminases normales :

Parlant de cette forme, les malades estimés à 25 % sont dits « porteurs sains ou asymptomatiques ». Ces derniers voient le plus souvent leur maladie diagnostiquée à la suite d'un don de sang ou d'un bilan biologique systématique.

Dans ce groupe de malades à transaminases normales, on retrouve un nombre plus élevé de femmes jeunes. La charge virale n'est pas différente de celle retrouvée dans les autres formes d'hépatites chroniques. De même les caractéristiques virologiques (génotype, types...) ne sont pas différentes des autres groupes ce qui laisse supposer que ces malades possèdent une faible réponse immunitaire. Une étude a démontré que la progression de la fibrose hépatique était très lente chez ce groupe de malades. En moyenne ces malades ont une augmentation d'un point du score METAVIR en 15 ans.

III.1.2.2 Hépatite C chronique minime :

Cette forme s'installe surtout chez les femmes et les malades jeunes avec des symptômes non spécifiques. On retrouve une asthénie, des nausées, une anorexie, un prurit ou un amaigrissement ou sans symptômes.

Dans ce groupe de malades, l'ARN viral est détectable et les transaminases sont modérément élevées. Le score Métavir de fibrose est situé entre F0 et F1 et celui de l'activité entre A0 et A1. L'hépatite chronique C évoluant lentement chez ce groupe de patients, le risque de cirrhose est donc minime.

III.1.2.3 Hépatite C chronique modérée ou sévère :

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

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

Cette forme d'hépatite est plus fréquemment retrouvée et progresse plus rapidement chez les personnes âgées, chez les hommes et chez les malades consommant régulièrement de l'alcool ou possédant un déficit immunitaire. (23)

III.1.3 Cirrhose :

Morphologiquement ; la cirrhose se caractérise par une inflammation chronique due au virus de l'hépatite C qui entraîne par la suite une décomposition, une destruction des cellules hépatiques et leur régénération anarchique sous forme de nodules. Elle se définit par un score Metavir de A3 F4 ce qui correspond au stade ultime de la fibrose hépatique.

La maladie conduit à la perte des fonctions de l'organe et s'accompagne de multiples complications responsables de la morbidité et de la mortalité créant un risque élevé de carcinome hépatocellulaire. (23)

La cirrhose est habituellement suspectée par la reconnaissance de bilan hépatique anormal, taux d'albumine diminué, INR élevé ou un déséquilibre de la formule de numération sanguine et confirmée par une échographie abdominale vu que la biopsie hépatique n'est généralement pas requise malgré qu'elle soit le test de référence.

La cirrhose hépatique due au VHC peut rester silencieuse et asymptomatique avant le développement de complications, on parle donc de cirrhose compensée. L'apparition d'une ascite, d'une jaunisse non obstructive, de saignements, de varices gastro-intestinales et d'une encéphalopathie hépatique, s'accompagne d'un risque de mortalité nettement accru déclarant l'installation de cirrhose décompensée.

Tous les patients atteints de cirrhose doivent être informés d'éviter les agents hépatotoxiques en vente libre, tels que les AINS à n'importe quelle dose et l'acétaminophène supérieur à 2 g / jour. (31)

La cirrhose constitue avec le carcinome hépatocellulaire la première cause de transplantation hépatique en Europe. (23)

III.1.4 Carcinome hépatocellulaire :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 85 à 90 % des tumeurs hépatiques. À l'échelon mondial, c'est le sixième cancer le plus fréquent en termes d'incidence, mais du fait de son mauvais pronostic, il représente le deuxième taux de mortalité par cancer. (32)

Devant une tumeur palpable, douleurs, altération de l'état général, décompensation de cirrhose ou syndromes paranéoplasiques (fièvre, polyglobulie) : on parle donc de découverte du CHC.

Les patients avec un CHC à un stade avancé peuvent présenter :

- ✓ des douleurs abdominales du quadrant supérieur droit.
- ✓ des symptômes et signes de la cirrhose sous-jacente.
- ✓ une faiblesse.
- ✓ une tuméfaction abdominale.
- ✓ des symptômes gastro-intestinaux non spécifiques.
- ✓ un ictère.
- ✓ une perte de l'appétit.
- ✓ une perte de poids.
- ✓ une anorexie.

Les facteurs de risque de CHC sont nombreux. Ils comprennent les infections virales, les toxines environnementales, les affections comorbides, les erreurs héréditaires du métabolisme et les troubles auto-immuns ainsi que la consommation abusive d'alcool et le tabagisme qui aggravent la situation pathologique.

III.1.5 Fibrose hépatique :

La fibrose hépatique et son terme évolutif, la cirrhose, peuvent compliquer l'évolution des hépatopathies chroniques dont l'hépatite due au VHC.

La fibrose se caractérise par des dépôts intrahépatiques de tissus qui vont profondément altérer la physiologie et l'architecture du foie. C'est un mécanisme ubiquitaire traduisant une réaction de cicatrisation pathologique consécutive à une agression tissulaire prolongée responsable d'une réaction inflammatoire chronique contre le VHC.

L'évaluation de la sévérité de la fibrose (stade) est un élément clé dans la prise en charge des patients, aussi bien dans l'évaluation du pronostic ou dans la décision thérapeutique. Cette évaluation repose sur la biopsie hépatique, procédure qui permet d'apprécier à la fois la quantité de tissu fibreux déposé dans le tissu mais aussi les remaniements architecturaux qui lui sont associés (régénération hépatocytaire, remaniements vasculaires, etc.), (33).

III.2 Evaluation de la fibrose :

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

Les méthodes non invasives sont de plus en plus utilisées mais la biopsie hépatique est le seul examen permettant d'évaluer directement l'atteinte anatomique du foie. Il s'agit de l'examen histologique d'un fragment de tissu hépatique obtenu après biopsie hépatique. Cet examen permet d'observer directement les lésions anatomiques du foie qui sont occasionnées à la fois par le virus et par l'activation du système immunitaire chez le malade. (33)

III.3 Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C :

On retrouve très fréquemment des manifestations extrahépatiques. Ces dernières sont très polymorphes, L'infection par le virus de l'hépatite C peut se combiner avec de nombreuses maladies et conditions morbides sans rapport étiologique.

III.3.1 Cryoglobulinémie mixte :

Dans le cas d'infection par le VHC, l'association est bien établie avec la cryoglobulinémie mixte. Cliniquement, elle se manifeste durant une dizaine de jour comme une vascularite systémique avec des :

- **Manifestations cutanés** : Le symptôme principal est le purpura vasculaire.
- **Manifestations rhumatismales** : Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices, intermittentes et souvent inaugurales.
- **Neuropathies, phénomène de Raynaud et asthénie** : Plusieurs facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques sont fortement associés à la production d'une CM : le sexe féminin, une consommation d'alcool supérieure à 50 g / jour, un génotype 2 ou 3, une fibrose hépatique extensive, la présence d'une stéatose.
Le caractère symptomatique de la CM (vascularite) est significativement associé à l'âge avancé, une plus longue durée d'infection, et surtout aux caractéristiques de la CM (type II, isotype IgM kappa, taux sériques élevés).
Tous les acteurs du système immunitaire semblent impliqués dans la physiopathologie complexe des vascularites cryoglobulinémiques-VHC : immunité humorale, immunité cellulaire B et T.

L'immunité humorale est à l'origine de la production d'anticorps anti-VHC et d'IgM à activité facteur rhumatoïde (IgM-FR), associés au sein du complexe immunitaire qui forme la cryoglobuline à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des virions encapsidés à haut titre (20 à 1000 fois plus élevée que dans le sérum). (40) (41) (42)

III.3.2 Néphropathies glomérulaires :

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

Cette néphropathie présente quelques particularités : infiltration intra glomérulaire par des lymphocytes, thrombi endothéliaux dus à la précipitation de la cryoglobuline, vascularite intra-rénale. Cette glomérulonéphrite membrano-proliférative est associée à une CM de type II IgM kappa, qui peut apparaître en cours d'évolution.

Quelques cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses, mésangio-prolifératives et de hyalinose segmentaire et focale sont rapportés chez des patients infectés par le VHC, non cryoglobulinémiques, faisant suspecter un possible rôle direct du VHC dans leur genèse. (42)

III.3.3 Diabète non insulino-dépendant :

Les études récentes de prévalence de survenue de diabète sucré chez la population infectée par le VHC ont fait preuve de corrélation.

L'infection par le VHC a pour conséquence de développement d'une hépatopathie et de complications métaboliques où le diabète occupe une place importante.

Le mécanisme de cet enchaînement est encore mal connu alors que même les sujets VHC non diabétiques semblent avoir une résistance à l'insuline et des défauts spécifiques dans la voie de signalisation de l'insuline. (43)

Des études récentes sur des modèles de souris transgéniques exprimant la protéine Core ont démontré la responsabilité de la protéine C dans la survenue de l'insulinorésistance. (42) (44)

III.3.4 Lymphoprolifération B maligne :

De nombreuses études ont analysé la prévalence de l'infection par le VHC au cours des hémopathies malignes, en particulier les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) de type B. (42)

III.3.5 Thrombopénie :

La présence fréquente d'une thrombopénie chez les patients infectés chroniquement par le VHC, peut relever de plusieurs mécanismes : atteinte périphérique (hypersplénisme, thrombopénie auto-immune par anticorps anti-plaquettes ou anticorps anti-phospholipides, ARN du VHC dans les plaquettes), ou atteinte centrale (ARN du VHC dans les mégacaryocytes, lymphoprolifération maligne).

L'effet favorable des traitements anti-VHC dans certaines thrombopénies auto-immunes résistantes aux traitements habituels semble renforcer l'hypothèse d'un lien non fortuit entre certaines thrombopénies auto-immunes et l'infection VHC (que de thrombopoïétine). (42)

III.3.6 Production des auto-anticorps :

De nombreux auto-anticorps sont retrouvés chez les patients infectés par le VHC. Le facteur rhumatoïde est le plus fréquent, fortement associé à la présence d'une CM.

III.3.7 Thyroïdite :

De nombreuses études démontrent que la prévalence des anticorps antithyroïdiens soit plus élevée chez les patients infectés par le VHC et significativement plus élevée que dans la population générale.

Les patients infectés par le VHC auraient également une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie que les sujets témoins. (42) (41)

III.3.8 Asthénie chronique :

La fatigue chronique concerne un grand nombre de patients atteints d'hépatite C chronique. (23) Les facteurs favorisants sont :

- ✓ L'âge (>50ans).
- ✓ Le sexe féminin.
- ✓ Une dépression ou encore une cirrhose.
- ✓ Un purpura, la présence d'arthralgie ou de myalgie.

La fatigue reste, en l'absence de traitement antiviral, le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients. (23) (42)

III.3.9 Maladie cardio et cérébro-vasculaire :

Le risque de maladie cardio-vasculaire est accru chez les patients atteints d'hépatite C notamment chez les patients diabétiques ou hypertendus par conséquent un suivi cardiologique sera à conseiller.

Le nombre d'accident vasculaire cérébral est plus fréquent chez les patients non traités. (35)

III.3.10 Manifestations psychiatriques :

Elles ne sont pas écartées chez les sujets atteints d'hépatite C chronique. On remarque plus souvent une consommation excessive d'alcool au sein de cette population. la dépression, l'anxiété et le phénomène de schizophrénie est bien présent. (23)

III.4 Facteurs d'aggravation de la maladie :

L'infection par le virus de l'hépatite C est influencée par une grande variété de facteurs hôtes et environnementaux qui participent à la progression de la maladie.

III.4.1 Facteurs liés à l'hôte :

- **L'âge :** est un facteur influençant la vitesse de progression de la fibrose qui est plus rapide et remarquable chez les sujets de plus de 40 ans.
- **Le sexe :** on marque un rôle fibro-suppresseur des oestrogènes (oestradiol) sur la fibrogénèse ce qui retarde la progression de la fibrose chez les femmes par rapport aux hommes. (34)
- **Surpoids, obésité et troubles métaboliques :** Le surpoids, l'obésité, les troubles métaboliques, des taux élevés en ALAT et le diabète pourraient accélérer la progression de la fibrose quel que soit le génotype. Ces pathologies entraînant une insulino-résistance responsable de l'apparition d'une stéatose, ce qui suggère que des mesures de perte de poids et de correction des troubles métaboliques pourraient jouer un rôle important dans la prise en charge de l'hépatite C. (35)

III.4.2 Facteurs liés à l'environnement :

De nombreuses études ont montré qu'un âge avancé à l'infection était indépendamment associé à un taux plus élevé et une progression plus rapide de la fibrose,

- **L'alcool :** la consommation excessive d'alcool participe significativement à un stade de fibrose plus élevé, étant un facteur qui favorise hautement la réplication du VHC et diminue l'immunité de l'hôte. Cela pourrait expliquer la relation proportionnelle de la virémie et la quantité d'alcool consommée. De ce fait les malades atteints d'hépatite C sont prévenu d'éviter ce risque. (36) (37)
- **Le tabac :** Plusieurs études ont mis en évidence le rôle aggravant du tabac indépendamment de l'alcool dans la progression de la fibrose en aggravant l'activité histologique de l'hépatite C chronique.
Il faut par conséquent conseiller à tout malade l'arrêt du tabac. (38) (39)

CHAPITRE IV :

DIAGNOSTIC

VIROLOGIQUE

IV. Diagnostic virologique

Comme toute pathologie, le diagnostic de l'hépatite C est évoqué devant la clinique confirmée par les examens para cliniques à savoir, la sérologie et la PCR.

Le bilan lésionnel sera évalué par l'histologie.

IV.1 Dépistage :

IV.1.1 Intérêts :

Le dépistage précoce de l'hépatite C permettra de :

- ✓ diagnostiquer la maladie à un stade moins avancé ce qui limitera d'avantage la transmission du virus au milieu collectif notamment chez les toxicomanes.
- ✓ Sur le plan individuel, du point de vu réponse au traitement, le dépistage limite ainsi les complications probables et diminue le risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Il permettrait ainsi de faire des économies car le coût des soins d'une personne cirrhotique ou l'atteinte d'hépatocarcinome est souvent très élevée.
- ✓ réduire les complications et les mortalités dans le monde causées par l'infection de l'hépatite C
- ✓ jouer un rôle crucial et essentiel dans la prévention de la santé publique en évitant les problèmes qui peuvent être résultat de l'infection ainsi que la transmission du virus.

IV.1.2 Qui dépister ?

L'OMS recommande le dépistage précoce des personnes susceptibles d'être exposées à un risque accru d'infection.

Le dépistage systématique de l'hépatite C ne concerne que certaines personnes ayant un ou plusieurs facteurs de risque. Il devra être proposé systématiquement aux :

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

- ✓ Personnes originaires de pays à forte prévalence pour le VHC : Afrique, Asie du sud-est, Moyen-Orient, Amérique du sud.
- ✓ Personnes ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence pour le VHC.
- ✓ Patients chez lesquels sont trouvées des valeurs anormalement élevées d'ALAT.
- ✓ Personnes souhaitant donner leur sang.
- ✓ Personnes ayant subi acupuncture, piercing sans utilisation de matériel à usage unique.
- ✓ Personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral.
- ✓ Personnes ayant été exposées à des actes de soins invasifs avant 1996.
- ✓ Personnes ayant reçu du sang, des produits sanguins, une greffe de tissus ou d'organe avant 1988.
- ✓ Les professionnels de santé doivent être dépistés en cas d'accident d'exposition au sang.

Le dépistage systématique n'est pas actuellement recommandé en dehors de ce contexte. (45)

IV.2 Diagnostic et suivi des patients infectés par le VHC :

IV.2.1 Les circonstances de découverte :

L'hépatite C est découverte suite à une sérologie positive dans une des situations suivantes :

- ✓ Don de sang.
- ✓ Bilan préopératoire.
- ✓ Bilan pré-nuptial.
- ✓ Dialysé, hémophile et toxicomane.
- ✓ Cytolyse hépatique.
- ✓ Ictère.
- ✓ Asthénie inexplicable.
- ✓ Manifestations extra hépatiques.
- ✓ Complications d'hépatite (ascite, varices œsophagiennes...).

IV.2.2 Les marqueurs du VHC :

IV.2.2.1 Marqueurs indirects :

Détection des anticorps anti-VHC (Dépistage et diagnostic) :

Les anticorps anti VHC apparaissent en moyenne 2 à 8 semaines après la phase aiguë de l'infection et persistent à vie chez les sujets qui développent une hépatite C chronique.

IV.2.2.2 Marqueurs directs :

Détection et quantification de l'ARN du VHC (Confirmation) :

La présence d'ARN témoigne d'une réplication active du virus dans le foie et la charge virale traduit l'importance de cette réplication.

Détection et quantification de l'antigène de la capsid du VHC (Ag C) :

C'est un marqueur indirect de l'importance de la réplication du virus dans le foie. III devient détectable un à deux jours après l'ARN viral.

Sérotypage :

Détection des anticorps dirigés contre les peptides représentatifs de chaque type : typage sérologique des anticorps.

Génotypage :

Analyse de profil après digestion du produit amplifié par enzymes de restriction. ((46))

IV.2.3 Outils diagnostiques :

IV.2.3.1 Marqueurs indirects :

IV.2.3.1.1 Dosage des enzymes hépatiques (Diagnostic d'orientation) :

L'activité sérique de l'ALAT est généralement augmentée de façon modérée (généralement >10 fois la limite supérieure de la normale) au cours d'une hépatite aiguë C.

Au cours de l'infection chronique, l'activité sérique des transaminases peut être normale, modérément augmentée ou franchement augmentée.

IV.2.3.1.2 Détection des anticorps anti-VHC (Dépistage et diagnostic) :

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma est fondée sur l'utilisation de tests ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) de troisième génération et sur l'utilisation de tests rapide d'orientation diagnostique (TROD).

▪ ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) :

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

La spécificité de la technique ELISA est excellente de l'ordre de 99 % en moyenne et la sensibilité est en moyenne de 98 % chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C. (47)

Principe d'utilisation :

La première étape consiste à incuber dans des puits une solution d'antigènes spécifiques des anticorps recherchés. Les antigènes vont se fixer au fond du puits, un lavage va permettre d'éliminer les antigènes en excès qui ne se sont pas fixés.

La deuxième étape consiste à incuber la solution d'anticorps à doser, ces derniers vont venir se fixer sur les antigènes, un lavage permettra d'éliminer les anticorps en excès.

Enfin, on incubera une solution d'anticorps de détection : leur rôle est de se fixer aux anticorps à doser. Ces anticorps sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en un produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration.

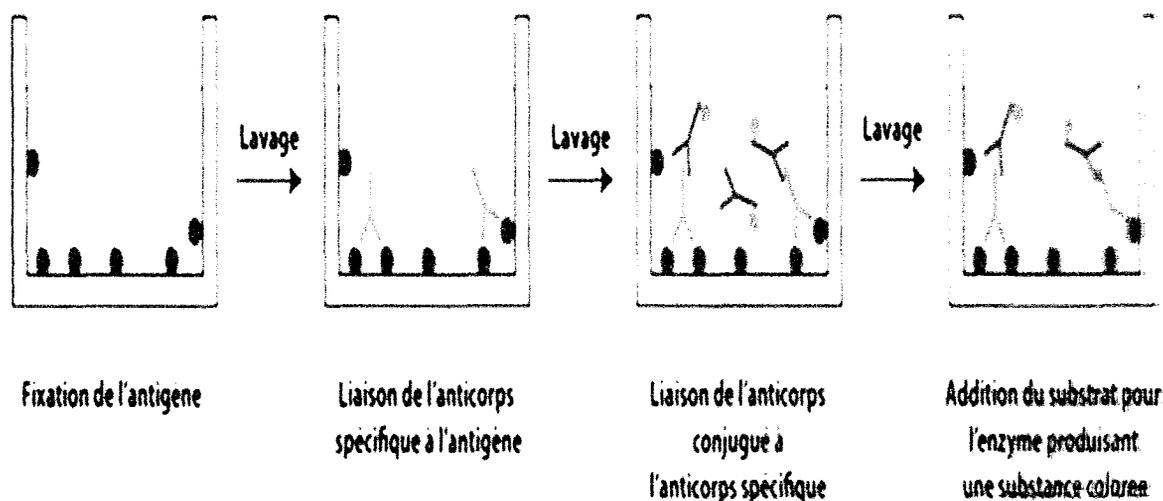


Figure 07 : Etapes de la technique ELISA.

Ce test ne concerne que les IgG, il n'y a pas encore de test à IgM disponible. (48)

Il permet la détection des IgG dirigés contre des protéines structurales (protéine de capsid) et non structurales du VHC (protéines NS3, NS4, et NS5).

Cette méthode est rapide, facile à utiliser et automatisable ce qui permet de traiter un grand nombre d'échantillons. De plus, cette méthode est peu coûteuse. (49)

Ce test met en évidence les anticorps présents chez le patient témoignant du contact de celui-ci avec le virus de l'hépatite C : la positivité n'implique pas forcément l'existence d'une maladie virale évolutive que seule la présence d'un ARN viral sérique pourra l'affirmer.

En cas de sérologie négative et en l'absence d'exposition récente au virus du VHC, on conclura que la personne n'est pas infectée.

En cas de forte suspicion d'infection récente, on préconise un deuxième test de détection d'anticorps anti-VHC trois mois après le précédent : la fenêtre sérologique entre le contact et la séroconversion est en moyenne de 70 jours.

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

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

▪ **Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) :**

Les tests rapides d'orientation diagnostique peuvent utiliser comme échantillons servant au diagnostic un grand nombre de matrices biologiques :

- ✓ Fluide buccal.
- ✓ Liquide claviculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et de la lèvre).
- ✓ Sang total (ponction digitale ou veineuse).
- ✓ Plasma ou sérum.

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

Du fait d'une utilisation relativement facile, ces tests pourraient être utilisés dans tous les cabinets médicaux, les centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit... ce qui permettrait un diagnostic délocalisé auprès du patient. (50)

Récemment, l'utilisation d'un test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le Virus de l'Hépatite C appelé OraQuick HVC est mis en cours. (51)

OraQuick est un immunodosage indirect à flux latéral à usage unique destiné à être utilisé chez les patients symptomatiques ou asymptomatiques à haut risque. Dans un intervalle de 20 à 40 min, les résultats du test seront prêts avec une sensibilité et spécificité satisfaisantes. (95)

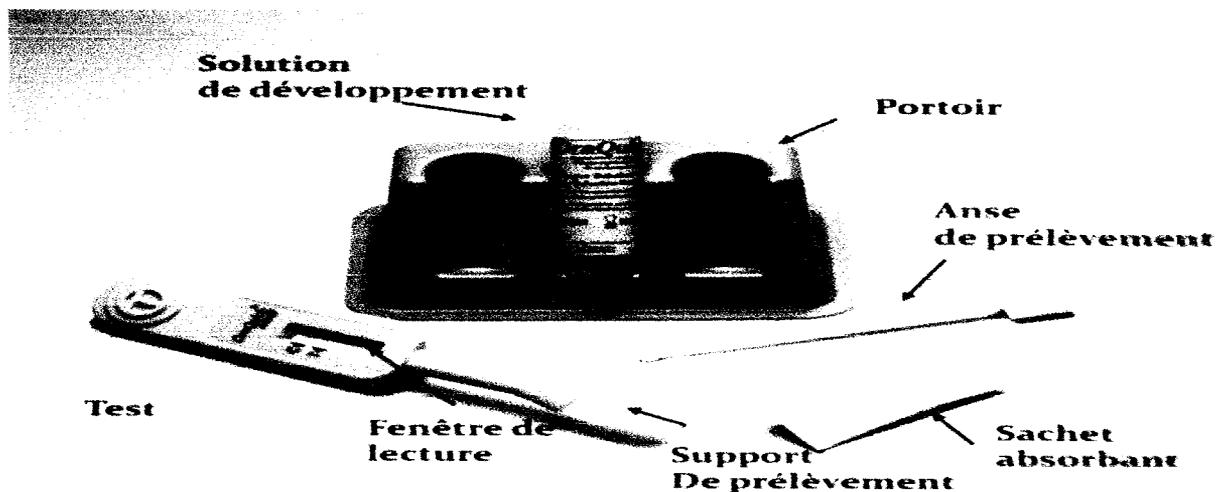


Figure 08 : Différents composants de l'Oraquick.

Principe d'utilisation :

L'Oraquick a pour principe l'immunochromatographie à flux latéral, les antigènes utilisés sont ceux de la capside, ainsi que NS3 et NS4 du génome. (52)

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.

Tableau I : Comparaison des deux techniques de dépistage sérologique de l'HCV.

Méthodes	ELISA	TROD
Apports		
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Très grande sensibilité et excellente spécificité. ✓ Automatisable. ✓ Bonne traçabilité. (enregistrement automatique des résultats). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilisation de matrices autres que le sang ou le plasma : indolore, non invasif. ✓ Stockage à T° ambiante. ✓ Facilité d'utilisation. ✓ Mobilité du test. ✓ Spécificité et sensibilité satisfaisantes.
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nécessite l'achat de matériel : (centrifugeuse, automate, spectrophotomètre) ✓ Nécessité de chaîne de froid. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lecture subjective. ✓ Prix élevé.

IV.2.3.2 Marqueurs directs :

IV.2.3.2.1 Détection et quantification de l'ARN du VHC (Confirmation)

▪ Intérêts :

- ✓ Evaluation de la répllication virale chez des patients anticorps anti VHC positifs.
- ✓ Evaluation de la réponse virologique au cours du traitement.

▪ Indications :

- ✓ Chez tout patient ayant une sérologie positive (quel que soit les transaminases).
- ✓ Diagnostic d'infection VHC au stade aigu pré-sérologique (Séroconversion).
- ✓ Sérologie indéterminée.
- ✓ Diagnostic chez nouveau-né ou enfant né de mère séropositive.
- ✓ Evaluation de l'infection chez le sujet hémodialyse, transplanté ou immunodéprimé.
- ✓ Suivi des personnes exposées après un accident d'exposition au sang.
- ✓ Suivi de l'efficacité thérapeutique.

▪ **Méthodes utilisées :**

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

Les techniques classiques de détection et de quantification de l'ARN viral le plus souvent utilisées sont les techniques de PCR (= Polymérase Chain Reaction). Il existe deux types de PCR, les quantitatives qui sont données en log, copies ou UI/ml, et les PCR qualitatives permettent uniquement d'affirmer ou d'infirmer la présence du virus.

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

En pratique clinique, il est indispensable de pouvoir détecter et quantifier à l'aide de méthodes dites d'amplification en temps réel, l'ARN du VHC (charge virale) exprimée en unités internationales par millilitre (UI/mL), copies ou idéalement en Log UI/mL/ avec un seuil de détection de 12 UI / ml = 20 copies / ml.

Cette détection et quantification permet de poser le diagnostic, d'identifier les patients ayant une indication de traitement et d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux.

Ces techniques offrent l'avantage d'une grande sensibilité analytique et d'un intervalle de quantification qui permet de couvrir l'essentiel des charges virales rencontrées en pratiques cliniques.

Il s'agit de : Cobas Amplipred - Cobas Taqman (CAP - CTM, Roche Diagnostics) et Abbott Real - Time HCV Assay (Abbott diagnostic). Ces deux techniques sont semi-automatisées. La technique CAP-CTM est la plus largement utilisée dans les laboratoires d'analyses médicales, pourtant elle sous estimerait de 15 à 30% la charge virale pour le génotype 2 et 4.

Autres troussees commerciales de PCR en temps réel disponibles sont COBAS TaqMan HCV, Artus HCV QS-RCG assay et VERSANT HCV RNA assay, globalement pour l'ensemble des tests les performances analytiques sont très satisfaisantes. (53)

N.B : L'identification du génome viral se fera sur un prélèvement de sang (plasma, sérum +++, cellules mononuclées) ou sur un prélèvement de tissus (foie).

IV.2.3.2.2 Détection et quantification de l'antigène de capsid (Ag C) :

Il s'agit d'un marqueur indirect de la réplication virale très corrélé à la charge virale.

L'antigène de capsid du VHC (Ag C) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHC en général un à deux jours après l'ARN du VHC par technique ELISA (trousses commercialisées) et est génotype indépendant. (46) (49)

▪ **Intérêts :**

- ✓ Diminuer la fenêtre sérologique à environ 20 jours : marqueur sérologique précoce pour le diagnostic de l'infection à VHC.
- ✓ Marqueur indirect de la réplication virale alternatif aux méthodes moléculaires de quantification de l'ARN VHC car les deux témoignent d'une réplication virale dont seule la présence ou l'absence permettrait de poser le diagnostic et le suivi des traitements oraux.
- ✓ Le coût de la détection de l'antigène de capsid du VHC est moins cher que celui de la quantification d'ARN viral (réduction de 1/3 du coût). (54) (55)

IV.2.3.2.3 Génotypage du VHC :

C'est l'analyse de profil après digestion du produit amplifié par enzymes de restriction par deux techniques différentes :

- ✓ Hybridation avec des sondes spécifiques des types différents (INNOLIPA HCV II).
- ✓ Séquençage direct d'une partie du génome (référence région NS5B). (56)

La technique de référence est celle du séquençage direct après amplification par PCR. le résultat est ensuite comparé avec une base de données de séquences de génotypes afin de définir la séquence la plus similaire. Les zones choisies doivent être conservées et variables pour déterminer les différents sous-types et génotypes. (56)

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

La méthode de Sanger est la plus utilisée pour le séquençage.

IV.2.3.2.4 Sérotypage :

Mise en évidence par technique ELISA des anticorps dirigés contre les peptides représentatifs de chaque type : typage sérologique des anticorps.

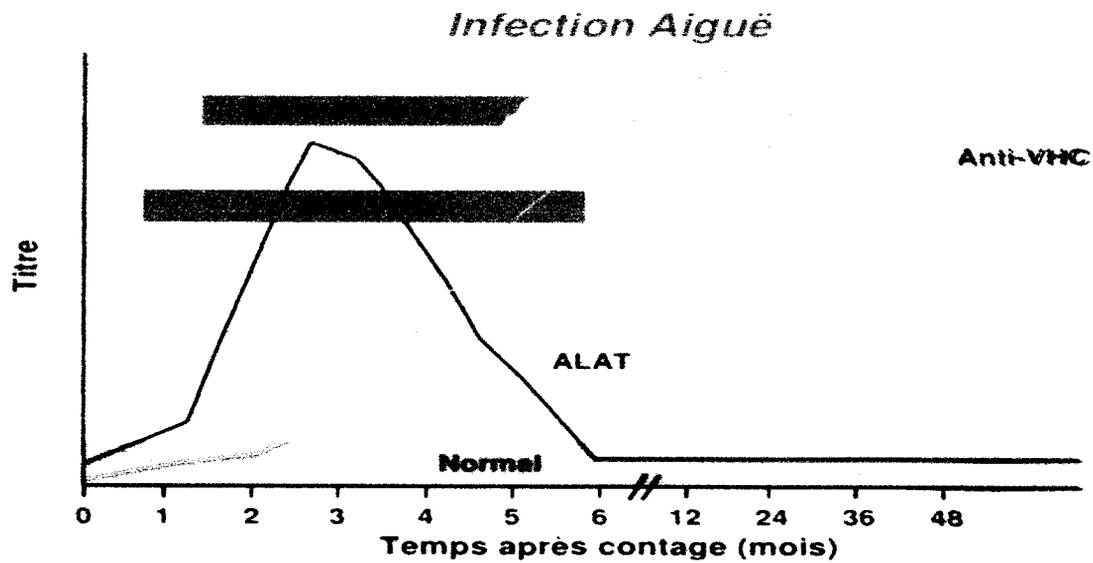


Figure 11 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite C aiguë.

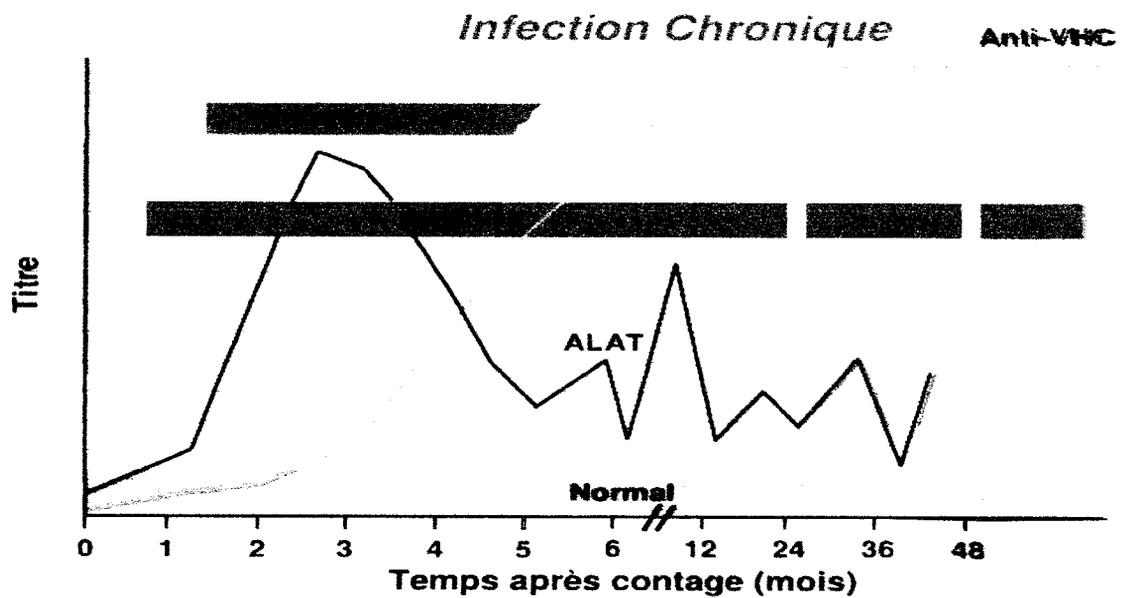


Figure 12 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours d'une hépatite C chronique.

IV.2.3.3 Histologie (Evaluation de l'infection) :

- Ponction-biopsie hépatique (PBH) :

Il s'agit d'un examen histologique d'un fragment de tissu hépatique qui permet d'évaluer les lésions anatomiques du foie occasionnées par le virus également celles causées par le système immunitaire du patient.

La biopsie hépatique permet d'évaluer deux types de lésions histologiques :

- ✓ **Les lésions de nécroses et d'inflammations** : ces dernières permettent de définir l'activité de l'hépatite c'est le grade. Ce dernier dépend surtout de la sévérité des nécroses hépatocytaires péri portales et intra lobulaires ainsi que de l'importance de la réaction inflammatoire.
- ✓ **Les dépôts de tissus fibreux** : conséquence des lésions nécrotico-inflammatoires mettant en évidence l'importance de la fibrose c'est le stade. Ce dernier dépend de l'extension de la fibrose portale et périportale.

Cet examen permet également de mettre en évidence les lésions associées tel que les stéatoses, les dépôts de fer. En guise de conclusion la PBH permet :

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

C'est un prélèvement local, qui ne donne qu'une vision partielle de l'état du foie (15 mm pour un organe de 1,5 kg), avec une variabilité d'échantillonnage.

La biopsie est analysée par un spécialiste en fonction de critères standardisés, mais avec une variabilité entre observateurs. Du fait de ces deux sources de variabilité, il existe un risque de faux positifs et de faux négatifs, surtout si la biopsie est de petite taille, par rapport au critère idéal que serait l'analyse du foie dans son entier. C'est un estimateur semi-quantitatif discontinu d'autres maladies associées.

La réalisation de cet examen histologique est très importante dans le cas d'une décision thérapeutique difficile, si les tests non invasifs sont discordants.

Il ne reste néanmoins pas obligatoire notamment dans le cas où le traitement vise à éradiquer le virus indépendamment de l'atteinte histologique, quand le diagnostic de cirrhose est évident ou lorsqu'aucune thérapeutique n'est envisagée. (57)

Dans l'hépatite C, la stéatose est fréquente, liée soit à un effet cytopathogène direct du virus, soit à un syndrome métabolique associée.

Les scores utilisés sont le score METAVIR et le score Ishak. Le score METAVIR est le plus utilisé et robuste dans une évaluation de routine.

Dans le tableau ci-dessous L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) sont quantifiées séparément.

Tableau II : Système METAVIR. (58)

Nécrose lobulaire			
Score A (Activité)	Absente 0	Modérée 1	Sévère 2
Nécrose pacellaire			
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
a) Nécrose lobulaire = NL : foyer(s) nécrotico-inflammatoire(s) intralobulaire(s). 0 : moins d'1 NL par lobule. 1 : au moins 1 NL par lobule. 2 : plusieurs NL par lobule ou nécrose confluyente ou nécrose en pont. b) Nécrose parcellaire = NP : 0 : absence de NP. 1 : NP focales au contact de quelques espaces-portes. 2 : NP diffuses au contact de quelques espaces-portes ou NP focales au contact de tous les espaces-portes. 3 : NP diffuses au contact de tous les espaces-portes.			
Score F (Fibrose)			
Absence de fibrose portale			F0
Fibrose portale stellaire sans septa*			F1
Fibrose portal avec rares septa			F2
Nombreux septums sans cirrhose			F3
Cirrhose			F4

▪ **Score Activité :**

A0 = Hépatite chronique sans activité histologique.

A1 = Hépatite chronique avec activité histologique légère.

A2 = Hépatite chronique avec activité histologique modérée.

A3 = Hépatite chronique avec activité histologique sévère.

▪ **Score Fibrose :**

F0 = Absence de fibrose.

F1 = Fibrose portale et périportale sans septum fibreux.

F2 = Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux.

F3 = Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux.

F4 = Cirrhose.

* 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.

La biopsie hépatique est un acte lourd pratiqué sous anesthésie locale ou générale. La biopsie nécessite une hospitalisation de 6 heures à 24 heures. Les limites de la biopsie ont entraîné donc de nombreuses recherches pour développer des tests non invasifs afin de réduire l'utilisation de la biopsie. (44) Le développement de moyens diagnostiques alternatifs à la biopsie est donc particulièrement intéressant et les marqueurs sanguins biochimiques de fibrose hépatique représentent de bons candidats pour cette approche. (59)

CHAPITRE V :

TRAITEMENT

DE

L'HEPATITE C

V. Traitement de l'hépatite C

V.1 Evolution du traitement dans le temps :

Depuis que le VHC a été découvert, les traitements ont considérablement évolué permettant ainsi d'augmenter le nombre d'éradications post médicamenteuse de l'hépatite C.

Au début des années 1990, le VHC a été traité avec de l'interféron pégylé (PEG-IFN) alpha plus ribavirine (RBV) administré pendant 24 semaines ou 48 semaines. Cette combinaison a produit des taux de réponse virologique soutenue (RVS) médiocres qui n'ont pas dépassé 50 %. (60)

En 2011, une nouvelle stratégie a eu lieu avec une approbation qui a été donnée pour les premiers agents antiviraux à action directe (ADD), inhibiteurs de la protéase du VHC, le Boceprevir et Telaprevir, pour le traitement du génotype 1. Ces agents ont été utilisés en combinaison avec une bithérapie traditionnelle (PEG-IFN plus RBV) et ont réussi à augmenter les taux de réponse virale soutenue (RVS) aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients retraités, cependant, plusieurs profils d'effets indésirables défavorables (anémie, complications dermatologiques...) voire des complications et des décompensations sévères ont été marqués avec une toxicité, des interactions et des coûts plus importants, le Telaprevir a été retiré du marché en 2015.

La recherche fondamentale visant à comprendre les voies moléculaires du cycle de vie du virus a été le moteur qui a conduit au développement de thérapies contre l'infection par le VHC au cours des dernières années. (61)

Une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe rejoint le marché depuis 2014 on y trouve : les anti-protéases, les anti-polymérases, les anti-NS5A... ces molécules agissent en inhibant certaines étapes du cycle viral empêchant ainsi la production de particules virales par les hépatocytes infectés. Cette génération est mieux tolérée, plus efficace, Elle est responsable de la guérison virologique de plus de 90% (même jusqu'à 100%) des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement. (62) (63)

Suite à l'approbation des agents ADD supplémentaires, des thérapies plus courtes, moins de toxicité, et n'utilisent pas PEG / RBV sont approuvées et devenues généralisées et valables pour tous les génotypes de VHC, cependant, le coût élevé reste le seul inconvénient de ces nouveaux médicaments, ce qui nécessite des stratégies bien établies pour la sélection des candidats selon les recommandations des sociétés scientifiques. (64)

V.2 Objectifs du traitement :

- L'objectif crucial du traitement de l'hépatite C est la guérison virologique définitive et l'éradication complète du virus en cause, c'est-à-dire une disparition et une négativation totale de l'ARN viral (devient indétectable) 12 semaines après l'arrêt du traitement.
- Inhibition de la réplication virale.
- Prévenir, stabiliser voire faire régresser les lésions histologiques du foie et réduire le risque des complications et d'évolution de la maladie vers la cirrhose, carcinome hépatocellaire (CHC).
- La réduction des symptômes extra-hépatiques.
- La prévention de la contamination.

V.3 Indications du traitement :

Le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique par le VHC par la présence de l'ARN viral dans le sérum. (65)

Les indications du traitement doivent être modulées par la prise en compte des facteurs individuels (altération de la qualité de vie, comorbidité, âge, manifestations extra-hépatiques) et virologiques. Ces éléments permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement. Les motivations du malade et celles de son entourage doivent être soigneusement évaluées avant le début du traitement. Cette phase est un élément essentiel pour le succès thérapeutique et un temps suffisant doit y être consacré.

V.4 Évaluation préthérapeutique :

Pour choisir le bon schéma thérapeutique, une évaluation clinique et virologique complète avant de commencer le traitement est bien nécessaire, y compris la stadification de la maladie du foie pour la présence de cirrhose, et tous les médicaments actuels doivent être évalués pour les interactions médicamenteuses potentielles (66)

Le bilan à pratiquer inclus :

V.4.1 L'anamnèse :

- Age, sexe, contexte socio familial, des antécédents liés au patient (en particulier pathologies thyroïdiennes, troubles neuropsychiatriques, maladies auto-immunes, diabète et cardiopathies).
- Moment et motif de contamination, environnement des malades et d'éventuelles consultations.
- Autres signes liés à l'infection du VHC : extra hépatiques.
- Manifestations et symptômes lié à la présence d'une cirrhose.
- Facteurs en faveur d'une comorbidité.

V.4.2 Bilan biologique :

- Bilan biochimique complet.
- Hémogramme.
- Bilan d'hémostase.
- Bilan d'auto-immunité.
- Sérologies virales VIH et VHB.
- Recherche d'une comorbidité.

V.4.3 Echographie abdominale :

- Recherche des signes d'hypertension portale.

V.4.4 Ponction-biopsie hépatique.

V.4.5 Fibrotest.

V.4.6 Fibroscan (un examen non invasif et pratique). ((65))

V.5 Réponse au traitement :

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

- **Réponse virologique soutenue (RVS) :** qui se définit par une charge virale négative à 24 semaines après la fin du traitement.
- **Non réponse :** pendant toute la période de traitement, la charge virale est quantifiable.
- **Rechute :** la charge virale est indétectable pendant et à l'arrêt du traitement mais réapparaît après l'arrêt du traitement, généralement quelques semaines après la fin du traitement. Les rechutes sont rares.
- **Echappement :** la charge virale est indétectable dans un premier temps puis redevient quantifiable au cours du traitement.

Le traitement antiviral devrait être délivré à tous les patients atteints d'hépatite C chronique et quel que soit le stade de fibrose. Cela est dans le cadre d'un objectif à court terme qui devrait permettre la disparition complète de l'hépatite C en 2025.

V.6 Armes thérapeutiques :

V.6.1 Interféron pégylé :

Les interférons sont des cytokines endogènes, elles sont produites par les cellules hôtes en réponse à des stimuli, notamment des infections. Elles sont produites et sécrétées par les leucocytes suite à une infection virale. Elles sont responsables de l'induction, de l'activation et de la régulation de l'état antiviral dans les cellules immunitaires innées.

On dénombre trois classes d'interférons alpha, bêta et gamma. Les interférons de sous-types (2a et 2b) de la classe alpha produit par génie génétique sont les plus utilisés dans le cadre de l'hépatite C.

Ces petites molécules ont été approuvées pour la première fois en 1986 comme traitement du VHC. (67)

L'interféron pégylé est un interféron standard conjugué avec un polyéthylène glycol. La pégylation diminue la clairance rénale en augmentant ainsi la demi-vie de l'interféron ce qui permet d'obtenir une concentration plasmatique plus stable et prolongée pour une semaine. Avec la procédure de pégylation, le nombre d'injections est diminué ce qui augmente le confort de la vie du malade et par conséquent moins d'effets secondaires en particulier le syndrome pseudo grippal. (Voir annexe III) (68)

Deux IFN pégylés, PEG-IFN- α 2a et PEG-IFN- α 2b, sont disponibles dans le commerce et ont des propriétés pharmacocinétiques différentes. (69)

Son mécanisme d'action est encore flou, il semblerait qu'une fois fixé sur son récepteur l'IFN stimule une cascade de voies de signalisation aboutissant à l'induction de l'activité de nombreuses protéines (enzymes) affectant la traduction de l'ARNm ainsi qu'une activité immuno-modulatrice, augmente l'activité tueuse naturelle et l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, l'induction des cytokines et la production d'interféron endogène. (70)

Un manque de réponse clinique à l'interféron α est le résultat d'une infection chronique par le VHC qui confère une résistance à l'interféron α exogène dans le foie en interférant avec la réponse de l'interféron de l'hôte et l'expression génique stimulée par l'interféron. (61)

Quel que soit le génotype, les malades recevaient une injection par semaine d'interféron pégylé tout au long du traitement. La dose est de 80 μ g/sem pour le peg IFN alpha-2a et de 1.5 μ g/kg/sem pour le peg IFN alpha-2b. (71)

V.6.2 Ribavirine :

L'ajout de la ribavirine dans le traitement du VHC a considérablement amélioré l'efficacité de l'IFN. Cette combinaison a entraîné des taux de RVS plus élevés que la monothérapie par IFN. (72)

Cet effet de la ribavirine sur l'amélioration du taux de RVS semblait être sur la prévention des rechutes et l'émergence d'une résistance aux inhibiteurs de protéase de bas et de haut niveau. (74)

La ribavirine (1-bD-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide) est un analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine avec une activité contre les virus à ADN et à ARN qui a été synthétisée en 1970. (Voir annexe IV) (73) (74)

Le mécanisme d'action de la Ribavirine seule reste encore incertain, il semblerait qu'étant un analogue de nucléoside de guanosine. Elle agirait comme un inhibiteur de la polymérase virale affectant ainsi la synthèse des protéines virales. (75)

Elle induirait également un défaut dans l'appariement des bases nucléotidiques. La diminution du pouvoir infectieux du virus est due à cette mutagenèse dirigée mortelle. Ce mécanisme d'action reste encore controversé, certains chercheurs ayant publié des études contradictoires. (76)

La Ribavirine favoriserait la réponse immunitaire cellulaire T de type « Th1 » en stimulant la sécrétion de cytokines (IL-12, IL-2...), c'est l'effet immunomodulateur. Egalement une réduction du GTP via l'inhibition compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase. (85)

La molécule présente une biodisponibilité augmentée par la prise simultanée d'un repas riche en graisse. Les effets indésirables suite à l'administration de la Ribavirine ressemblent significativement à ceux observés avec l'interféron. (Voir annexe V)

Par ailleurs de nombreuses études suivies d'essais cliniques ont conclu que l'association peg-interféron/ribavirine avait montré de meilleurs résultats que l'association interféron standard/ribavirine.

La réception de l'association peg-interféron/ribavirine dépend du génotype que porte le malade d'où l'intérêt du génotypage dans le choix de la thérapie et la durée du traitement.

Par conséquent, les malades de génotype 1 devaient être traités pendant 48 semaines avec une dose forte de ribavirine (1000 ou 1200 mg/j en fonction du poids du malade. Les malades de génotype 2 ou 3 recevaient quant à eux 800 mg de ribavirine par jour pendant seulement 24 semaines.

V.6.3 Indications d'interruption de la bithérapie :

Plusieurs publications ont suggéré une efficacité accrue de l'association de l'interféron alfa avec la ribavirine par rapport à la monothérapie avec l'interféron alfa. Cependant Les effets indésirables de la bithérapie (association peg-interféron/ribavirine) observés ont été souvent attribués à l'interféron et le retrait d'un agent de la bithérapie les confirme. (75)

- Taux d'hémoglobine < 8,5 g/dl.
- Taux de leucocytes < 1000 éléments / mm^3 .
- Taux de neutrophiles < 500 éléments / mm^3 .
- Taux de plaquettes < 25 000 éléments / mm^3 .
- Bilirubine (directe) > 2,5 X N.
- Bilirubine (indirecte) > 4 mg / dl.
- Créatininémie x 2 mg / dl.
- Transaminases x 2 fois les valeurs initiales ou au-delà de 10 X N.

V.6.4 Les nouvelles molécules anti-VHC

Malgré l'amélioration du traitement observée avec l'association de PEG-IFN α et la Ribavirine, Les résultats demeurent non satisfaisants. De ce fait, l'apparition de nouvelles molécules pour la prise en charge des patients infectés au VHC font preuve d'une avancée considérable.

V.6.4.1 Les antiviraux à action directe (AAD) :

Grâce aux études et les recherches aboutissant à une meilleure connaissance de la structure virale et une meilleure compréhension du cycle vital du VHC, le développement d'antiviraux spécifiques pour le virus de l'hépatite C a eu lieu.

La présence d'antiviraux à action directe (AAD), qui sont actuellement disponibles ou encore de développement, a révolutionné la prise en charge de l'hépatite C avec des taux de RVS fortement améliorés, une durée de traitement raccourcie et des effets secondaires réduits. (77)

Les AAD sont en mesure de guérir la plupart des personnes présentant une infection par le VHC et le traitement est de courte durée (habituellement 12 à 24 semaines), selon la présence ou non d'une cirrhose.

Les 4 classes d'antiviraux directs actuellement disponibles sont :

- Les antiprotéases (simeprevir, paritaprevir, ...).
 - Les inhibiteurs de la protéine NS5A ou anti-NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir).
 - Les inhibiteurs nucléotidiques de l'ARN polymérase ARN-dépendante (sofosbuvir).
 - Les inhibiteurs non nucléotidiques de l'ARN polymérase ARN-dépendante (dasabuvir).
- (Voir annexe VI)

V.6.4.1.1 Inhibiteurs de la protéase NS3 / NS4A :

Afin de réaliser la fonction virale, le génome à ARN du VHC se traduit en protéines virales. Cette traduction se fait de manière intracellulaire, les polyprotéines non transformées sont clivées pour créer des protéines individuelles fonctionnelles.

Ce processus se fait grâce à une sérine protéase non structurale NS3 / 4A.

Les inhibiteurs de protéase sont dirigés contre cette sérine protéase NS3 / 4A en la bloquant, ils empêchent ainsi la synthèse de protéines virales fonctionnelles.

Leurs noms génériques se terminent par «-prévir». (77) (78)

Ces molécules ont une activité pluri ou pan-génotypique, une meilleure résistance, tolérance et puissance antivirale.

- **Bocéprévir :**

Le Bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3 du VHC qui se lie de manière covalente mais réversible à la sérine (Ser 139) du site actif de la protéase NS3 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel alpha-kétoamide. Cette liaison entraîne l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées de l'hôte.

- **Télaprévir :**

De même que le Bocéprévir, le Télaprévir inhibe la protéase NS3. En raison de nombreux effets indésirables et la découverte de nouvelles molécules qui améliorent la qualité de vie du patient, il a été retiré du marché en 2015.

- **Siméprévir :**

Le Siméprévir a obtenu l'AMM en Mai 2014. C'est un inhibiteur spécifique de la sérine protéase NS3 / NS4A essentielle dans la réplication du VHC. Sa structure est macrocyclique ce qui lui confère une meilleure affinité et spécificité de liaison avec la protéase NS3 / NS4A par rapport au Bocéprévir.

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques notamment à l'albumine, sa métabolisation se fait via le CYP3A4 hépatique et son élimination est principalement biliaire. (85)

- **Paritaprévir :**

Connu sous le nom d'ABT-450, le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3 // NS4A du VHC récemment autorisé sur le marché. Ce médicament est boosté par le Ritonavir. Il est donc utilisé en association avec ce dernier qui est un inhibiteur du CYP3A4.

- **Autres anti-protéases :** Sovaprévir, Vedroprévir, Grazoprévir.

V.6.4.1.2 Inhibiteurs non structuraux du complexe 5A (Anti NS5A) :

La protéine HCV-NS5A joue un rôle dans la régulation de la réplication de l'ARN du VHC ainsi que dans l'assemblage et le conditionnement viraux et interagit directement avec l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp).

L'action antivirale exacte des inhibiteurs de NS5A est encore inconnue ; il est supposé qu'ils inhibent l'hyperphosphorylation de la protéine NS5A et modifient l'emplacement de la protéine par rapport au réticulum endoplasmique, provoquant probablement un mauvais assemblage du VHC. (78)

L'utilisation de ces molécules est sans interféron, associée soit avec un inhibiteur de la protéase NS3/4A, soit avec un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B. (79)

Divers inhibiteurs du NS5A ont été développés ; leurs noms se terminent par «-asvir». (77)

- **Daclatasvir :**

En Janvier 2014, l'AMM du Daclatasvir est obtenue, il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine virale NS5A. Son mécanisme d'action est doublé d'une inhibition de la réplication virale et de l'assemblage des virions. (80)

- **Ledipasvir :**

Son mode d'action est semblable à celui du Daclatasvir. Il a obtenu son AMM en 2014.

La solubilité du Ledipasvir diminue lorsque le pH augmente, les médicaments tels que les anti-H2 ou les IPP pourraient donc diminuer la concentration du médicament. Cependant tout comme le Daclatasvir, c'est un inhibiteur du CYP3A4 qui peut augmenter la concentration des médicaments co-administrés par conséquent, la prise concomitante d'inducteur enzymatique risque un surdosage de cet ADD. (81)

- **Les autres inhibiteurs de NS5A existants sont :**

- ✓ Elbasvir : Il est associé avec le Grazoprevir.
- ✓ Velpatasvir : inhibiteur pangénotypique de NS5A, il est associé avec le Sofosbuvir.
- ✓ Samatasvir.
- ✓ Ombitasvir.
- ✓ Odalasvir.

V.6.4.1.3 Anti-polymérase :

Dans le cycle viral, le RdRp est indispensable pour la réplication du VHC, il catalyse la synthèse d'ARN et la réplication du génome.

Les inhibiteurs d'ARN polymérase dépendant de l'ARN sont classés en tant qu'inhibiteurs nucléotidiques (NI) ou inhibiteurs non nucléotidiques (NNI).

Les noms de tous les inhibiteurs de la polymérase du VHC se terminent par «-buvir» (77) (78)

V.6.4.1.3.1 Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B :

Les NI sont des analogues phosphorylés dans les cellules par l'activité des kinases cellulaires.

En se liant de manière compétitive sous forme de triphosphates au centre actif de la polymérase NS5B spécifique du VHC. Ils provoquent l'arrêt de la synthèse d'ARN en interrompant la construction de la chaîne d'ARN viral en croissance ; provoquant ainsi l'arrêt de la synthèse d'ARN viral.

- **Sofosbuvir :**

Le sofosbuvir est le premier inhibiteur nucléosidique NS5B qui a été développé en 2014.

C'est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B. Cette molécule est une prodrogue, son clivage hydroxylique intracellulaire est catalysé par des enzymes comme la carboxylestérase 1.

Après une phosphorylation, un analogue de l'uridine triphosphate est actif et incorporé par la suite au niveau de l'ARN viral jouant le rôle de terminateur de chaîne stoppant ainsi la réplication virale. (82)

Le Sofosbuvir n'a pas d'indication en monothérapie. Il a une élimination presque exclusivement rénale (80%) contre 15% d'élimination fécale. Malgré le fait que la clairance rénale reste la principale voie d'élimination du métabolite inactif du Sofosbuvir aucune recommandation concernant les insuffisants rénaux n'a été émise (83). Les études récentes recommandent par contre une adaptation posologique à ce groupe de patients. (82)

Le Sofosbuvir est transporté par la protéine P-gp. Il faudra par conséquent éviter l'administration du Sofosbuvir avec des médicaments inducteurs de la P-gp qui diminueraient les concentrations plasmatiques du Sofosbuvir et par conséquent diminueraient son activité et entraîneraient une perte d'efficacité. De même la co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp augmenterait la concentration plasmique du Sofosbuvir. L'amiodarone est contre-indiqué avec le Sofosbuvir du au risque de bradycardie sévère.

V.6.4.1.3.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) ou non nucléotidiques de la polymérase NS5B :

Les INN sont responsables du blocage de la fonction catalytique de l'enzyme (polymérase) ainsi que de la réplication suite à un changement de conformation dû à la fixation des INN sur les quatre sites allostériques à la surface de l'enzyme.

- **Dasabuvir :**

Inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B. Il a obtenu son AMM en Janvier 2015. Il agit en inhibant l'activité catalytique de la polymérase nécessaire à la réplication virale par fixation sur l'un des quatre sites allostériques.

La fixation du Dasabuvir entraîne une altération conformationnelle de l'enzyme, celle-ci inactive l'enzyme. De nombreuses interactions avec le Dasabuvir sont possibles en raison qu'il soit métabolisé par le CYP3A4. L'élimination est principalement fécale, il est donc inutile d'adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale.

Le **béclabuvir**, un dérivé de l'indole, avec une activité puissante, **deléobuvir** et le **radalbuvir** sont des inhibiteurs non nucléosidiques supplémentaires.

V.6.4.1.4 Les effets secondaires des AADs :

Les manifestations des effets indésirables de ces molécules sont en grande partie liées au stade de la fibrose plus ou moins la présence d'autre pathologie et de manifestations extra hépatique de l'hépatite C tel l'aggravation de l'insuffisance rénale suite aux interactions (Ledipasvir - Ténofovir ou Velpatasvir - Ténofovir). (Voir annexe VII)

V.6.4.1.5 Les AAD actuellement disponibles :

Les combinaisons sont actuellement la norme de soins de l'infection de VHC, en effet, deux inhibiteurs spécifiques sont administrés en association.

En 2014, la combinaison de sofosbuvir et de ledipasvir a été approuvée pour le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1, ainsi, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a également approuvé la combinaison de trois AAD, à savoir l'ombitasvir, le paritaprévir et le dasabuvir .

En 2016, des schémas thérapeutiques supplémentaires à base de DAA, dont le sofosbuvir / velpatasvir et le grazoprevir / elbasvir ont été approuvés pour le traitement de l'infection par le VHC pan-génotypique avec un taux de RVS d'environ 95%. (84)

Le choix de combinaisons de médicaments se fait en fonction de la fonction hépatique et rénale du patient en tenant compte les interactions médicamenteuses potentielles.

La durée du traitement est habituellement de 12 semaines. (30) La RVS est trouvée plus élevée lorsqu'elle était utilisée pendant 24 semaines ou avec l'ajout de ribavirine pendant 12 semaines.

De nombreux essais cliniques ont prouvé que ces schémas DAA tous oraux sont disponibles pour tous les génotypes et montrent une efficacité remarquable avec des taux de RVS systématiquement supérieurs ou égaux à 90%. (Voir annexe VIII) (66)

V.6.4.2 Molécules ciblant les glycoprotéines d'enveloppe en cours de recherche et de développement :

Dans cette classe, les plantes médicinales font preuve d'un bon impact sur la réponse aux traitements classiques du VHC, agissant ainsi par des mécanismes d'agrégation de glycoprotéines d'enveloppe virale et empêchant la pénétration du virus dans l'hépatocyte concluent les études faites par Marie Emmanuelle Sahuc au CIIL (Centre d'infection et d'immunité de Lille). Elle avance comme molécules l'epigallocatechine-3-gallate (EGCG) et la Delphinidine issues respectivement du thé vert et fruits rouges.

Juncus maritimus, possède un principe actif qui inhibe la réplication virale avec une concentration effective médiane de 1,31 μM , il s'agit de déhydrojuncusol. Ce dernier présente des mutations de résistance aux traitements actuels ciblant la protéine NS5A. (86)

V.6.4.3 Les antiviraux dirigés contre la cellule hôte :

Plusieurs facteurs présents dans la cellule hépatique sont incriminés dans l'infection qu'ils soient des enzymes ou récepteurs qui dans une étape ou autre participe au cycle de vie du VHC. Ces éléments peuvent être une cible des thérapies antivirale. (86)

Le tableau ci-dessous présente quelques molécules dirigées contre la cellule hôte, en cours de développements, ayant comme cible les facteurs liés au cycle vital du VHC :

Tableau III : Antiviraux dirigés contre la cellule hôtes en cours de développement.

Antiviraux	Phase de développement
Alispovir	Essai clinique : phase III
Miravirsén	Essai clinique : phase II
Elortinib	Développement
Ezitimibe	Développement
ITX 5061	Développement

V.6.5 L'immunothérapie :

L'immunothérapie contre le virus de l'hépatite C est un sujet de recherche.

Les premières études portant sur les inducteurs de l'interféron endogène et du renforcement de la réponse immunitaire par l'hôte ont montré des résultats prometteurs.

D'autres molécules en cours de développement telle que la thymosine alpha-1.

V.6.6 La transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est actuellement le seul moyen de corriger durablement l'insuffisance hépatique liée aux formes les plus sévères des maladies chroniques du foie. Elle représente donc l'unique traitement efficace lorsque l'hépatite chronique C occasionne une cirrhose et que le pronostic vital est en jeu.

Les malades ayant plus de 65 ans et/ou ayant une affection extra-hépatique comportant un risque opératoire majeure ne sont pas des candidats à la transplantation.

Les indications de la transplantation sont voisines pour les cirrhoses virales C et les cirrhoses d'une autre origine. Il s'agit :

- ✓ d'une insuffisance hépatique importante (taux de prothrombine inférieur à 50 %).
- ✓ d'une cirrhose décompensée.
- ✓ d'une ascite réfractaire.
- ✓ d'une encéphalopathie hépatique chronique ou récidivante.
- ✓ des hémorragies digestives récidivantes, malgré un traitement pharmacologique et/ou endoscopique bien conduit.
- ✓ parfois de carcinome hépatocellulaire.

La récurrence de l'infection virale (VHC) après transplantation est constante, responsable d'une diminution de la survie du greffon et du patient. Il est donc pertinent d'essayer d'éradiquer l'infection virale avant la transplantation hépatique.

Avec l'arrivée des nouveaux AAD, la réinfection des greffons s'est régressée, ces molécules permettent de prévenir les récurrences.

Chez les patients en attente de transplantation, le moment du traitement antiviral doit être discuté car ce dernier peut retarder la greffe s'il s'avère moins efficace.

Environ un tiers des patients ont une fibrose sévère dans les cinq ans qui suivent la transplantation. Il existe par ailleurs des formes graves de récurrence sous la forme d'hépatites cholestatiques fibrosantes qui évoluent à court terme soit vers la retransplantation, soit vers le décès. Pour l'ensemble de ces raisons, les patients transplantés pour maladie du foie virale C doivent être traités en priorité.

V.7 Cas particuliers du traitement de l'hépatite C chronique :

Le traitement de l'infection chronique par le VHC s'est considérablement progressé avec le développement de schémas sans IFN basés sur les AAD, avec des taux de RVS beaucoup plus élevés ce qui a amélioré les perspectives de personnes infectées par le VHC. (66) (77)

V.7.1 Insuffisance rénale :

Selon les recommandations de la thérapie anti-VHC, les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFGe) ≥ 30 ml / min / 1,73 m² doivent recevoir un traitement conforme et convenablement prescrit.

L'association du sofosbuvir et du daclatasvir représente le traitement optimal pour cette catégorie. (91)

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ((DFGe < 30 ml / min / 1,73 m²)) ou les patients sous hémodialyse en raison d'une insuffisance rénale terminale, les schémas thérapeutiques recommandés comprennent le paritaprévir / ombitasvir avec ou sans dasabuvir (pour les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4, respectivement) et le grazoprévir // elbasvir pour les patients atteints du VHC de génotype 1. (77)

La RBV doit être évitée et la fonction rénale doit être vérifiée régulièrement, en particulier chez les patients recevant du sofosbuvir. (91)

V.7.2 Après transplantation hépatique :

Après la transplantation hépatique, il est nécessaire de protéger le foie transplanté contre toute rechute de l'infection par le VHC, en effet ; la négativation de la virémie à des niveaux indétectables au moins un mois avant la procédure de transplantation est indispensable. Par conséquent, un traitement précoce est bien recommandé.

En outre, ce début précoce du traitement peut offrir une chance d'éviter la transplantation hépatique chez les patients avec un score MELD \leq 20.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique avancée (MELD > 20), le traitement antiviral doit être précédé de la procédure de transplantation hépatique.

Chez les patients avec un score MELD \leq 20, le traitement précoce peut offrir une chance d'éviter la transplantation hépatique.

Avant de commencer le traitement, il est important de vérifier les interactions médicamenteuses potentielles avec les AAD pour déterminer si un ajustement de la posologie ou un changement de médicament peut être nécessaire.

Après une transplantation hépatique, le schéma thérapeutique optimal à utiliser chez ces patients quel que soit le génotype de l'infection, est SOF / VEL.

Il est nécessaire de réduire parfois la posologie des médicaments immunosuppresseurs.

Après la procédure de transplantation, il est nécessaire d'effectuer une surveillance étroite afin de détecter rapidement une rechute possible de la charge virale. (77)

V.7.3 Cirrhose hépatique décompensée :

Contrairement à la pré-cirrhose et la cirrhose compensée, la cirrhose décompensée est bien définie et facile à distinguer. (77)

Le risque de morbidité et de mortalité hépatique dont présentent les patients atteints de cirrhose décompensée est très élevé, en effet, ces patients doivent bénéficier d'une évaluation thérapeutique bien établie dans des centres hépatologiques expérimentés et qualifiés.

Vu leurs caractéristiques pharmacocinétiques qui demandent une métabolisation hépatique, tous les inhibiteurs de la protéase NS3 / 4A (grazoprevir, glécaprévir, paritaprevir, voxilaprevir, siméprévir) ainsi que les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase sont contre indiqués chez ces patients, car ces médicaments peuvent s'accumuler à des niveaux très élevés et toxiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique ce qui peut entraîner des lésions hépatiques compliquées. (92)

L'administration de la ribavirine doit être à des doses initiales faibles (600 mg // jour) chez les patients atteints de cirrhose décompensée. (77)

Chez les patients qui n'ont pas échoué un régime à base de SOF, la combinaison LVD // SOF plus une RBV initiale à faible dose (600 mg par jour, puis augmentée selon la tolérance) pendant 12 semaines est recommandé. (93)

Les interactions médicamenteuses doivent être soigneusement étudiées chez ces patients. (92)

V.7.4 Traitement antiviral pendant la grossesse :

Chez les femmes enceintes atteintes d'une infection chronique par le VHC, le risque de transmission le virus à leur nourrisson est d'environ 5%. (77)

La césarienne planifiée ne semblait pas influencer sur le taux de transmission du VHC.

L'allaitement n'est pas déconseillé chez ces mères car il ne joue pas un rôle important dans la transmission du virus.

L'évolution de l'hépatite C acquise verticalement est légère pendant l'enfance, avec une progression très lente de la fibrose hépatique.

Les données sur la tératogénicité potentielle des AAD sont insuffisantes. En effet, le traitement antiviral pendant la grossesse est déconseillé en l'absence d'autres indications de traitement. (77)

V.7.5 Coïnfection par le VHB ou le VIH :

En cas de coïnfection VHB / VHC ou VIH / VHC, le traitement recommandé est le même que le traitement recommandé pour la mono infection par le VHC. (91)

Dans la coïnfection HBV / HCV, la priorité du traitement antiviral devrait revenir aux virus de l'hépatite dont la charge virale la plus élevée.

Les interactions médicamenteuses potentielles entre les différents schémas thérapeutiques contre le VHC (en particulier, les inhibiteurs de la protéase NS3 / 4A) et les antirétroviraux administrés pour traiter le VIH doivent être soigneusement surveillées. (77)

Récemment, il a été démontré que le traitement par AAD chez les patients présentant une coïnfection VHC / VHB peut entraîner une réactivation potentiellement mortelle de l'infection par le VHB.

Il a été suggéré que la réactivation chez les patients HBsAg (-), anti-HBc-total (+) est hautement improbable, mais elle ne peut pas être exclue.

Chez les patients traités pour une infection par le VHB avant le début de l'AAD, le traitement doit être poursuivi et le traitement par l'AAD doit être initié en parallèle.

Les patients qui présentent d'HBs Ag ou d'anti-HBc-total doivent être testés pour l'ADN du VHB avant le début du traitement. (91)

V.8 Suivi du traitement :

Bien suivre le traitement est une question de santé publique et économique.

Selon les recommandations de l'EASL en juin 2018, le suivi du traitement a pour but de s'assurer de la bonne observance du traitement (efficacité du traitement), les manifestations des effets indésirables, la sécurité de ces derniers et d'éventuelles interactions médicamenteuses qui suivent la prise en charge thérapeutique par des AADs.

Le suivi du traitement est variable selon les centres, le profil des patients ou l'expérience des soignants.

V.8.1 Suivi psychosocial :

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

V.8.2 Surveillance clinique :

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

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

V.8.3 Surveillance biologique et virologique :

La réalisation d'une numération formule sanguine, du dosage de la créatinine, du calcul de la clairance et le dosage des différentes enzymes hépatiques devra être fait à l'initiation du traitement et après 2 et 4 semaines et ce mensuellement tout au long du traitement.

La charge virale devra être dosée à l'initiation et 12 ou 24 semaines après la fin du traitement,

La neutropénie n'est retrouvée que chez les patients traités par interféron. le dosage de la TSH est recommandé trimestriellement pendant le traitement puis un an après la fin du traitement chez les patients traités par interféron en raison du risque tardif d'apparition de dysthyroïdie.

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

V.8.4 Suivi après le traitement :

La négativité de la charge virale est bien le témoin d'une réponse virologique soutenue pour cela un suivi virologique sera nécessaire après la fin du traitement afin de s'assurer de l'obtention d'une réponse virologique soutenue.

Chez les patients alcooliques ou atteints d'une maladie du foie, la surveillance hépatique devra être maintenue même après l'obtention de la RVS. De même les patients avec un stade de fibrose avancé ont un risque moindre de développer un carcinome hépatocellulaire après l'obtention de la RVS mais ce risque reste quand même présent ce qui justifie une surveillance échographique semestrielle.

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

V.8.5 Suivi d'un patient non traité :

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

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

V.9 Echec thérapeutique : résistance aux traitements

La résistance aux antiviraux est une complication majeure et peut se développer dès le 4^{ème} jour après l'initiation du médicament lorsque ces agents sont utilisés en monothérapie.

Les causes potentielles d'échec au traitement sont une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, un arrêt prématuré, une réinfection ou une résistance virologique. (61) (94)

L'échec du traitement pendant ou après l'administration d'agents antiviraux directs (AAD) est présumé être dû à la sélection de variantes virales associées à la résistance (RAV). (77)

Les stratégies existantes pour éviter la résistance comprennent la combinaison d'agents qui agissent sur différentes cibles virales pour réduire la probabilité de sélectionner des souches résistantes, augmenter la durée du traitement dans des environnements difficiles et ajouter de la ribavirine au schéma thérapeutique. (64)

V.9.1 Méthodes de recherche des RAS (Resistance Associated Substitutions)

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

V.9.2 Méthodes de recherche des RAVs :

- **Le séquençage direct :** permet de détecter les populations virales représentant au moins 15 % du quasi espèce virale.
- **Le séquençage haut débit :** permet de détecter les populations virales représentant cette fois moins de 1% du quasi espèce.

- **Résistance aux inhibiteurs de NS5B :**

Le Sofosbuvir a une barrière de résistance élevée.

Les variants résistants au Sofosbuvir ont une faible capacité répliquative, et disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement et n'affectent pas un éventuel retraitement à base de Sofosbuvir.

- **Résistance aux inhibiteurs de NS3 :**

Les patients en échec d'inhibiteurs de protéase vont sélectionner des RAS dans la région NS3 dans la grande majorité des cas.

Ces variants disparaissent progressivement et deviennent indétectables par séquençage de population quelques mois à 2 ans après l'arrêt du traitement. En effet, il existe une décroissance rapide spontanée au cours du temps de ces RAS du fait d'une faible capacité répliquative par rapport au virus sauvage.

- **Résistance aux inhibiteurs de NS5A :**

Chez les patients traités par association d'antiviraux directs incluant un inhibiteur de NS5A, les RAS NS5A sont présents dans 73 % à 89 % des cas à l'échec.

Ces RAS NS5A persistent chez environ 90 % des patients 48 semaines après l'échec du traitement. Ils sont encore présents chez 86 % des patients 96 semaines après l'échec, suggérant un fitness très important de ces mutants.

Chez les patients traités par Grazoprevir + Elbasvir, les RAS NS5A sont trouvés 24 semaines après l'échec par séquençage de population dans les mêmes proportions qu'à l'échec. (94)

V.9.3 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. (86)

Ces mutations peuvent être identifiées par plusieurs méthodes tels que :

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

V.10 Prise en charge de l'hépatite C en Algérie :

En Algérie, la prise en charge de l'hépatite C 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 le Télecprévir et le Bocéprévir ont été introduits permettant ainsi, d'obtenir la disparition de la virémie dans environ 70 % des cas. Ce protocole a été suivi par d'autres actualisations et changements surtout avec l'apparition des nouveaux AADs. (87)

Une instruction ministérielle a été établie en 3 février 2016 par le MSPRH sur la prise en charge de l'hépatite C 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. La prise en charge de l'hépatite virale chronique C a été établie avec un protocole thérapeutique et une durée de traitement moindre. (88)

En fin de 2016, l'instruction n° 09 du 17 Novembre 2016 relative à ce qui est basé sur le Sofosbuvir et le Ledipasvir, est introduit ; dont l'indication est préconisée pour tous les patients atteints du génotype 1, 4, 5, et 6, quel que soit le stade de fibrose. Pour les génotypes 2 et 3, l'association Sofosbuvir-RBV restait le traitement de choix. (89)

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 a été approuvé pour traiter tous les génotypes au sein de 45 services à l'échelle nationale.

Le protocole de prise en charge thérapeutique des patients infecté par le VHC est affiché clairement au niveau des unités spécialisées et des services correspondants. En vue de s'assurer d'une application idéale du schéma thérapeutique et sert de support pour le personnel soignant. (Voir annexe IX).

V.11 Recommandations :

Il est recommandé en cas d'échec à un traitement par agent antiviral direct de reprendre précisément l'historique du traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré) ou d'identifier une réinfection virale et de faire une évaluation des mutations de résistance (RAS) au plus près de l'initiation d'un nouveau traitement

Il est recommandé de consulter et discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire les dossiers des patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct. (94)

V.12 Progrès futurs en thérapie :

Bien que d'énormes progrès aient été accomplis au cours des dernières années, le VHC présente toujours des défis. Le développement de médicaments se poursuit pour de nouvelles thérapies et combinaisons qui pourraient relever certains de ces défis. En effet, de nombreuses nouvelles approches thérapeutiques de l'hépatite C chronique sont à l'étude dans des essais cliniques.

Des extraits de plantes ont également été étudiés en tant que producteurs potentiels de nouveaux composés qui pourraient être utilisés pour traiter le VHC. Par exemple, en raison de son inhibition efficace de la réplication du VHC à des concentrations non toxiques, des études ont proposé que la caféine puisse être un nouvel agent important pour les thérapies anti-VHC.

Une autre étude qui a examiné des espèces végétales brésiliennes a décrit quatre composés - un alcaloïde naturel isolé de *Maytrenus ilicifolia* et trois autres composés de *Peperomia blanda* qui pourraient réduire considérablement les niveaux d'ARN et de protéines virales pendant la réplication du VHC.

En outre, de nombreux chercheurs ont utilisé le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV), comme modèle de substitution dans les études sur le VHC.

Une étude réalisée au Brésil a décrit l'activité antivirale, avec 99 % d'inhibition et un indice de sélectivité supérieur à 200 $\mu\text{mol} / \text{L}$, de composés de camphre monoterpène, isolé d'*Ocimum basilicum*, a été identifié comme un virucide potentiel, suggérant que le mécanisme d'action de ce composé agit directement sur la particule virale .

Un composé connu sous le nom de silymarine, un extrait flavonoïde du chardon- Marie de *Silybum marianum*, a montré une activité antivirale prometteuse, *in vitro* et *in vivo* à différents stades de la réplication du VHC. (90).

CHAPITRE VI :

PREVENTION

DE

L'HEPATITE C

VI. Prévention de l'hépatite C :

Contrairement aux hépatites A et B, il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Cependant, certaines mesures peuvent réduire le risque de contamination par le virus de l'hépatite C.

VI.1 Prévention primaire : La prévention primaire de l'infection par le VHC passe par :

- La réduction du risque d'exposition à ce virus dans les établissements de soins et parmi les populations exposées à un risque accru.
- L'application des précautions de lutte contre les infections dans le cadre des soins de santé et des communautés peut éviter la transmission de l'hépatite virale.
- Le conseil et la sensibilisation à un grand nombre de public à la problématique de HCV peut prévenir contre sa transmission.
- Une éducation efficace du public sur le don de sang, la sélection des donneurs et un dépistage de qualité garantie appliqué à tout le sang et les dérivés sanguins utilisés pour les transfusions, peut éviter la transmission du VHC.
- La formation du personnel de santé.
- L'hygiène des mains, y compris la préparation des mains avant un acte chirurgical, le lavage des mains et l'utilisation de gants.
- La promotion de l'utilisation systématique et correcte des préservatifs.

VI.2 Prévention secondaire : S'agissant des personnes infectées par le virus de l'hépatite C, l'OMS recommande de :

- Les informer des possibilités de soins et de traitement et de les conseiller.
- Les vacciner contre l'hépatite B pour prévenir une coïnfection et protéger le foie.
- Les prendre en charge médicalement à un stade précoce et de manière appropriée, notamment par un traitement antiviral le cas échéant.
- Les soumettre à un suivi régulier pour diagnostiquer précocement une éventuelle maladie hépatique chronique.

CONCLUSION

Conclusion

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un agent infectieux caractérisé par une variabilité génétique très importante et par un pouvoir de contagiosité élevé.

L'infection par ce virus demeure un problème mondial de santé publique. Elle se concentre dans certaines populations et dans de nombreuses régions du monde.

C'est une pathologie grave : c'est la principale cause de carcinome hépatocellulaire et la principale indication de transplantation hépatique. Elle est considérée comme une maladie systémique en raison de l'implication d'autres organes et tissus en même temps qu'une maladie du foie ; conduisant à des manifestations extra hépatiques.

Son dépistage précoce par la détection des anticorps anti VHC reste la meilleure façon pour éviter toute propagation ultérieure et permet de prendre des précautions nécessaires pour protéger le foie de lésions supplémentaires avancées.

Cette démarche est encore insuffisante du fait des formes asymptomatiques fréquentes de la maladie et de son caractère épidémiologique silencieux. Le diagnostic se fait souvent à un stade tardif dans nos jours.

Les sujets présentant un risque d'être contaminés par le virus de l'hépatite C restent toujours sujets d'orientation vers un dépistage systématique afin de mieux définir leurs profils sérologiques.

L'introduction des tests de confirmation est une occasion très importante pour établir un diagnostic précis et dispenser les soins médicaux aux sujets asymptomatiques infectés par le VHC.

En effet, les progrès thérapeutiques ainsi que les travaux de recherche ont abouti à la mise au point d'un bon nombre de nouveaux antiviraux par voie orale pour l'hépatite C.

La guérison est maintenant possible chez la majorité des patients atteints d'hépatite C. Le traitement est très bien toléré et l'éradication virale s'associe à une amélioration des lésions hépatiques et à une diminution des risques de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

L'OMS estime que l'infection par le VHC pourrait être éliminée avant 2025 en Europe et avant 2030 dans le monde entier.

L'accès au traitement anti-VHC reste problématique dans de nombreux pays. Les principaux obstacles restent le coût important des nouvelles substances médicamenteuses et le dépistage.

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C. Le risque d'hépatite C peut être réduit de manière importante par l'application des mesures de prévention adaptées à chaque milieu de travail pour éviter la transmission du virus de l'hépatite C.

Le pharmacien et le médecin jouent un rôle important dans le renforcement du dépistage systématique chez les personnes à risques, ainsi que dans la prévention. Il est donc primordial que ces professionnels de santé soient sensibilisés à l'importance du dépistage de l'hépatite C.

A l'issue de cette étude, nous espérons faire passer quelques **recommandations** :

- Continuer le dépistage systématique des personnes présentant des facteurs de risques de contamination.
- Il est important d'élargir le dépistage aux hommes de 18 à 60 ans car ce sont souvent eux qui ne connaissent pas leur statut sérologique.
- Le dépistage devra être proposé systématiquement à toute femme enceinte dès la première consultation prénatale.
- Toujours associer lors de la recherche du VHC les tests de dépistage du VIH et du VHB.
- Sensibiliser les patients dont le test de dépistage s'est révélé négatif aux conduites à risque à éviter.
- Malgré les progrès importants réalisés, le financement pour les programmes d'éducation thérapeutique et pour la recherche sur l'hépatite C reste indispensable dans le but d'une éradication définitive du VHC par tout dans le monde.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques :

- 1 - The lasker foundation.
« Hépatite virale », le 20 février 2008.
- 2 - Catie, la source de renseignement canadienne sur le VIH et l'hépatite C.
« Les guides pratiques et brochures hépatite C, un bref historique de l'hépatite C 1989-2019 ».
- 3 - Jean-Marie H, Jean-Claude N, Henri A, Prigue-Lafeuille H.
« Virus de l'hépatite C et virus GB-C » Virologie médicale. 2003. P 526.
- 4 - Chevaliez S, Jean-Michel P.
« Hepatitis C viruses genomes and molecular biology ».
- 5 - Vauloup-Fellous C, Pène V, Garaud-Aunis J, Harper F, Bardin S, Suire Y, Richard E, Schmitt A, Sogni P, Pierron G, Briand P, Rosenberg AR.
« Signal peptide peptidase-catalyzed cleavage of hepatitis C virus core protein is dispensable for virus budding but destabilizes the viral capsid ». 2006 Sep 22.
- 6 - Lavie M, Goffard A, Dubuisson J.
« assembly of a functional HCV glycoprotein heterodimer ».
- 7 - Moradpour D, Penin F.
« Hepatitis C virus proteins from structure to function ».
- 8 - Costin-Ioan P, Callens N, Trinel D, Roingard P, Moradpour D, Descamps V, Duvertic G, Penin F, Héliot L, Rouillé Y, Dubuisson J.
« NS2 Protein of hepatitis C virus interacts with structural and non-structural proteins towards virus assembly ». 2011 Feb 10.
- 9 - Javed F, Manzoor S.
« HCV non-structural NS4A protein of genotype 3a induces mitochondria mediated death by activating bax and the caspase cascade ». Nov 2018. P 346-355.
- 10 - Isken O, Langerwisch U, Jirasko V, Rehders D, Redecke L, Ramanathan H, Lindenbach BD, Bartenschlager R, Tautz N.
« A conserved NS3 surface patch orchestrates NS2 protease stimulation, NS5A hyperphosphorylation and HCV genome replication ».

- 11 - Fontana RJ, SF-Lok A.
« Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C ».
- 12 - Shanmugam S, Nichols AK, Saravanabalaji D, Welsch C, Yung yi M.
« HCV NS5A dimer interface residues regulate HCV replication by controlling its self-interaction, hyperphosphorylation, subcellular localization and interaction with cyclophilin A ». 2018 Jul 23.
- 13 - Ying B, Pang S, Yang J, Zhong Y, Wang J.
« Insight into a new strategy for HCV inhibitor design ». Juin 2019. P 292-299.
- 14 - Larousse JA.
« Etude de la variabilité génétique des régions NS3, NS5A et NS5B du virus de l'hépatite C chez des patients tunisiens non traités ».2015.
- 15 - Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.
« Instruction N°15 de la relative au renforcement du programme de prévention, et de lutte contre les hépatites virale B et C ». 01 Septembre 2016.
- 16 - Roudot-Thoraval F.
« Epidémiologie de l'hépatite C ». Médecine/sciences. 2002. P316-319.
- 17 - OMS.
« Rapport mondial sur l'hépatite ». 2017.
- 18 - OMS.
« Hépatite C ». 09 juillet 2019.
- 19 - Walic M.
« Prévalence mondiale de l'infection par le VHC exprimée en pourcentage de la population infectée par pays ». 2007.
- 20 - Lahlali M, Abid H, Lamine A, Lahmidani N, El Yousfi M, Benajah D, El Abkari M, Ibrahim A, Aqodad N.
« Epidémiologie des hépatites virales dans le grand maghreb ».2018.
- 21 - INSP.
« Situation épidémiologique de l'année 2014 sur la base des cas déclarés à INSP ». 2014.

- 22 - Gomaa A, Allam N, Elsharkway A, El kassas M, Waked I.
« Hepatitis C infection in Egypt, prevalence, impact and management strategies ». Hepatic Medicin. 15 May 2017.
- 23 - Belaygue F.
« Hépatite C les nouveaux traitements & recommandations ». Thèse 2017/TOU3/2036. 23 juin 2017.
- 24 - INRS et GERES
« Hépatite C ». 12 // 2018.
- 25 - OMS.
« Plan d'action pour la prévention et le contrôle des hépatites virales ». 02 Octobre 2015.
- 26 - Simeon G, Pillas, et al.
« Sero epidemiology of chronic hepatitis B and C in the french caribbean island of guadeloup » BMC Res Notes. 2014.
- 27 - Menecier D.
« Gros plan sur l'hépatite virale C ». 09 juin 2010.
- 28 - Moussalli J, Melin P, Wartelle C, Jean-PhilippeLang B.
« Prise en charge de l'hépatite C chez les patients utilisateurs de drogues, Management of hepatitis C among drug user patients ». 2007
- 29 - Lingala S, Ghany MG.
« Natural history of hepatitis C ». 2015 Aug 25.
- 30 - Mlle Touzani S,
« Estimation de l'impact sanitaire de l'hépatite C au Maroc ». Thèse N°016/12. 2012.
- 31 - Sharma B, John S.
« Hepatic cirrhosis ». August 10 2020.
- 32 - Fron C, Blanc JF.
« Carcinome hépatocellulaire ». EMC, Traité de Médecine Akos. Janvier 2018. Volume 13.

- 33 - Bedossa P.
« Fibrose hépatique, physiopathologie, diagnostic, pronostic ». EMC – Hépatologie. Avril 2015. Volume 10.
- 34 - Bissell DM.
« Sex and hepatic fibrosis ». Mar 1999.
- 35 - Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J.
« Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression ». AMJ Gastroenterol. 2002.
- 36 - Marion G. Peters and Norah A. Terrault.
« Alcohol use and hepatitis C ». 2002 Nov.
- 37 - Degos F.
« Hepatitis C and alcohol ». J Hepatol. 1999.
- 38 - Hezode C, Lonjon, Mavrier et al.
« Impact of smoking on histological liver lesion in chronic hepatitis C ». 2003. P 126-129.
- 39 - Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C et al.
« Cigarettesmoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C ». 2001. P 121-125.
- 40 - Fontana RJ, Lok AS.
« Non invading monitoring of patient with chronic hepatitis C ». 2002.
- 41 - Hadziyannis S J.
« Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV Infection ». Dec 1996.
- 42 - Cacoub P, TerrierB, Sene D.
« Manifestations extrahépatiques liées au virus de l'hépatite C ». Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS. 2008. P 295 308.
- 43 - Knobler H, Schattner A.
« TNF- α , chronic hepatitis C and diabetes, a novel triad ». Jan 2005.

- 44 - Diarra MT, Konaté A, Diakité Y, Doumbia K, Samaké H, Coulibaly S, Kassambra Y, Tounkara, M, Souckho A, Kaya A, Kallé A, Sidibé T, Dembélé M, Traoré HA, Maïga MY. « Hepatitis C virus infection among diabetics in CHU Gabriel Touré and Bamako Center of diabetes control (Mali) ». J-Afr Hépatol Gastroentérol. 2013.
- 45 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.
« Dépistage de l'hépatite C populations à dépister et modalités du dépistage, recommandations du comité d'experts réuni par L'ANAES ».
- 46 - Bouvier, Patel, Dahari et al.
« Clinical utility of total hepatitis C virus core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication » .2002.
- 47 - Frédérick M.
« La technique ELISA ».
- 48 - Chevaliez S, Pawlotsky JM.
« Hepatitis C virus :virology, diagnosis and management of antiviral therapy »
2007 May 7.
- 49 - Lee, Peterson, Niven, Page et al.
« Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of window-phase blood donations ». Vox Sang. 2001.
- 50 - Mckie A, Vyse A, Maple C.
« Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral ». Lancet Infect Dis. 2002.
- 51 - Smith BD, Jewett A et al.
« Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus ». 2011.
- 52 - 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. P 416-420.
- 53 - Zitzer H, Heilek G, Truchon k, Susser S, Vermehren J, Sizmann D, Cobb B, Sarrazin C.
« Second-generation Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV quantitative test for viral load monitoring ; a novel dual-probe assay design » 2013 Feb. P 571–577.

- 54 - Bouvier Alias M, Patel K et al.
 « Clinical utility of total hepatitis C virus core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication ». 2002.
- 55 - Courouche AM, Le marrec N, Razer A et al.
 « Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period ». 2012.
- 56 - Tremaux P.
 « Etude du génome complet du virus de l'hépatite C par séquençage de nouvelle génération; mise au point et applications », Thèse faculté de pharmacie Grenoble, 2015.
- 57 - Ghany MG, Kleiner DE, Doo E, et al.
 « Progression of fibrosis in chronic hepatitis C » Gastroenterology. 2003. P 97-103.
- 58 - Musset L, Perez P, Tran A, Serfaty L, Payen JL, ouzan D.
 « Hépatite C : dépistage et traitement ».
- 59 - Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratzin V, Mercadier A, Benhamou Y, Hainque B.
 « Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C ». 2004 Sep 23.
- 60 - Kish T, BCPS, Aziz A, Sorio M.
 « Hepatitis C in a new era : A Review of current therapies ». PharmD. 2017 May. P 316-329.
- 61 - Liang TJ-MD , Ghany MG-MD, M.H.Sc.
 « Current and future therapies for hepatitis C virus infection ». N Engl J Med. 2013 May 16.
- 62 - Leroy V.
 « Le traitement de l'hépatite C en 2016 ». 2016.
- 63 - Dhumeaux D.
 « Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou C ». 2014.

- 64 - González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J.
« New approaches in the treatment of hepatitis C ». 2016 Jan 28. P 1421-1432.
- 65 - AFEF.
« Recommandation de l'AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France ». Mars 2018.
- 66 - Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, Aghemo A, Deuffic-Burban S, Dusheiko G, Fried MW, Pol S, Rockstroh JK, Terrault NA, Wiktor S.
« Hepatitis C virus treatment in the real world : optimising treatment and access to therapies ». 2015 Nov. P 1824-1833.
- 67 - Huang M, Jiang JD, Peng Z.
« Recent advances in the anti-HCV mechanisms of interferon ». 2014 Aug. P 241-247.
- 68 - Gournay J, Richou C.
« Traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie ». Gastroentérologie Clinique et Biologique. Mars 2002. P 60-75.
- 69 - Nicolas F, Natalie F, Yohan D, Christophe VJ, Mickael B, Dimitri C, Romain A, Stéphanie F, Faiza C, Iphigénie C, Pierre DJ, Pierre B.
« Interféron pégylé alfa-2a et ribavirine versus interféron pégylé alfa-2b et ribavirine dans le traitement de l'hépatite chronique virale C : résultats d'une méta-analyse », SNFGE.
- 70 - Arnaud P.
« The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects ». 2002 Nov.
- 71 - Hadziyannis SJ, Sette H et al.
« Peg interferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : randomized study of treatment duration and ribavirin dose ». 2004.
- 72 - Palumbo E.
« Treatment of hepatitis C virus infection ». 2007 Apr 7.
- 73 - Thomas E, Ghany MG, Liang TJ.
« The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C ». 2012 Sep 25.

- 74 - Mathur P, Kotttilil S, Wilson E.
 « Use of ribavirin for hepatitis C treatment in the modern direct-acting antiviral era ». 2018 Dec 28. P 431-437.
- 75 - Aronson JK, MA, DPhil, MBChB, FRCP, HonFBPhS, HonFFPM.
 « La Ribavirine ».
- 76 - Marcellin P.
 « Hepatitis C : The recovery »
- 77 - Zeuzem S.
 « Treatment options in hepatitis C » 2017 Jan.
- 78 - Jennifer L, Silva H, MD, Vargas HE.
 « New therapies for hepatitis C virus infection », 2017 Jan.
- 79 - One P.
 « Direct binding of ledipasvir to HCV NS5A: mechanism of resistance to an HCV antiviral agent ». 2015 Apr 9
- 80 - Marleen H. Hessel M, Adam F. Cohen, Rissmann R
 « Sofosbuvir and daclatasvir ». 2016 Sep
- 81 - Pons ST, Boyer A, Lamblin G, Chennell PF, Châtenet FT, Nicolas C, Sautou W, Abergel A.
 « Managing drug–drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C » 2016 Oct 26.
- 82 - Bhatia hk, Singh H, Grewal N, Natt NK.
 « Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection » 2014.
- 83 - German P, Mathias A, Brainard D, Kearney BP.
 « Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ledipasvir/Sofosbuvir, a Fixed-Dose Combination Tablet for the Treatment of Hepatitis C. » 2016 Nov.
- 84 - Crouchet E, Wrensch F, Schuster C, Zeisel MB, Thomas F. Baumert.
 « Host-targeting therapies for hepatitis C virus infection : current developments and future applications ». 2018.

85 - AFEF.

« Recommandation AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C ». 2016.

86 - Sahuc M-E

« Identification de composés naturels inhibant le virus de l'hépatite C ». Thèse.

Université du Droit et de la Santé - Lille II. 2017.

87 - Ministère des affaires sociales et de la santé. Ministère des familles, de l'enfance et des droits des femmes.

« Instruction no DGOS/PF2/DGS/SP2/PP2/DSS/1C/2016/246 du 28 juillet 2016 relative à l'organisation de la prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe (NAAD) ». 2016.

88 - 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 ».

89 - 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 ».

90 - Cristina J, Bastos S, Padilla MA, Caserta LC, Miotto N, Vigani AG and Weis Arms C

« Hepatitis C virus : Promising discoveries and new treatments » 2016 Jul 28

91 - Halota W, Flisiak R, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomasiwicz

K. « Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017 ». 2017 Jun.

92 - Shah H, Bilodeau M, MD, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, Smyth D, Feld JJ.

« The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver ». The Canadian Association for the Study of the Liver. 2018 Jun 4.

93 - Righi E, Londero A, Carnelutti A, Baccarani U, Bassetti M.

« Impact of new treatment options for hepatitis C virus infection in liver transplantation ». 2015 Oct 14.

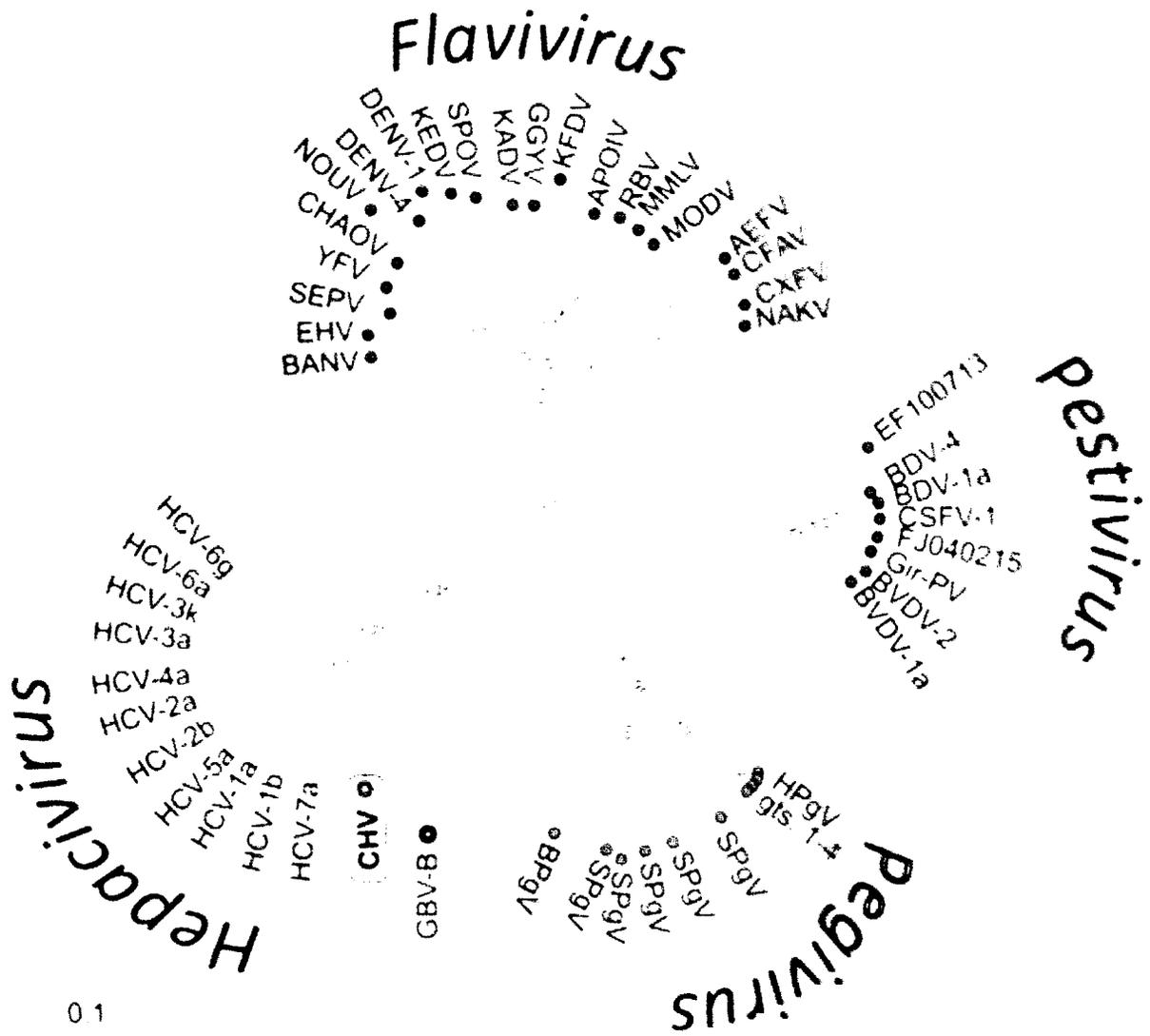
94 - Frexinos J, Buscai L.

« Hépatites virales ». 5 éditions MASSON. P (489-503).

95 - Gao F, Elizabeth A. Talbot, Carol H. Loring, Power JJ, Dionne-Odom J. Alroy-Preis S.
Jackson P, Christine L. Bean.
« Performance of the OraQuick HCV rapid antibody test for screening exposed patients
in a hepatitis C outbreak investigation » 2014 Jul.

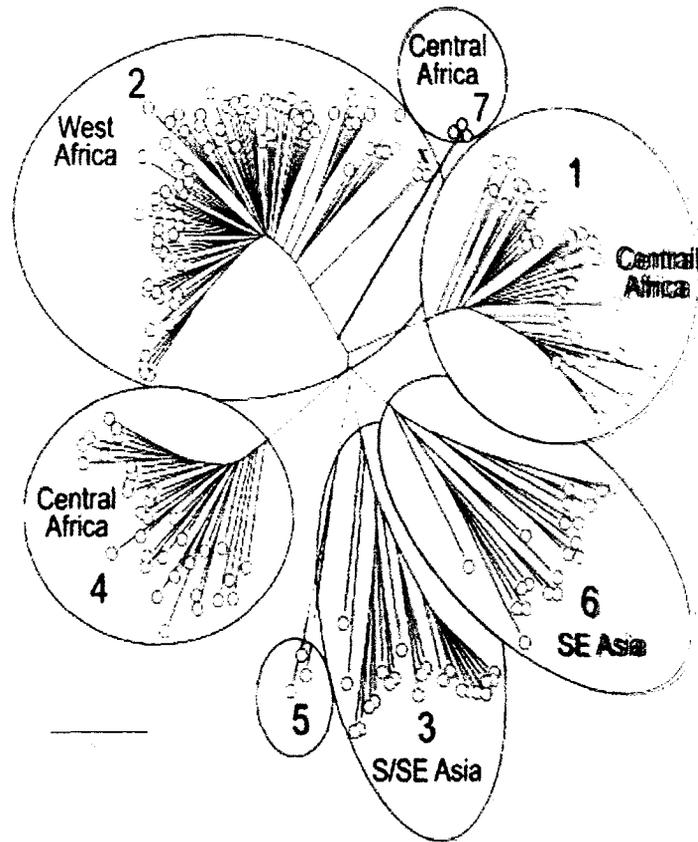
ANNEXES

Annexe I: Arbre phylogénique des Flaviviridae.



01

Annexe II : Diversification des géotypes du VHC.

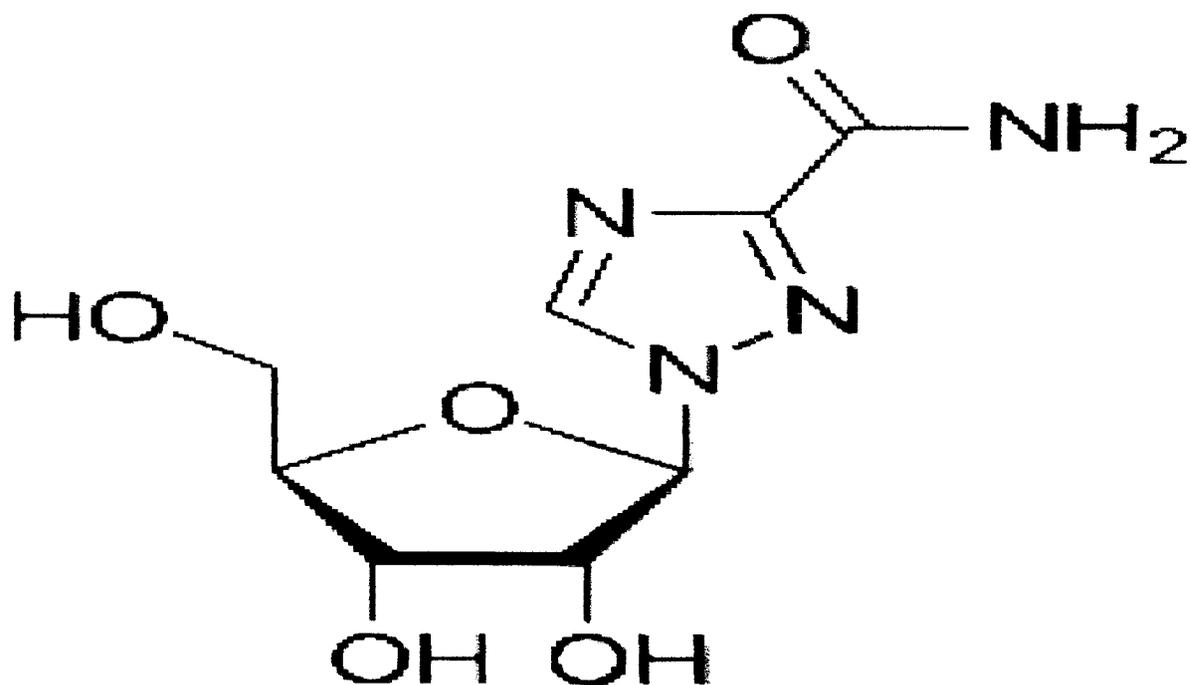


Simmonds et al. Hepatology 2005; Murphy et al. AASLD. Hepatology 2007.

Annexe III : Effets indésirables de l'interféron pégylé et ses contre-indications.

Effets indésirables	Contre-indications absolues
<ul style="list-style-type: none">▪ Syndrome pseudo grippal▪ Pharyngite, infection virale▪ Leucopénie▪ Anorexie▪ Hypothyroïdie et hyperthyroïdie▪ Dépression, insomnie, anxiété▪ Céphalées, conjonctivite▪ Palpitations, tachycardie▪ Hypertension, hépatomégalie▪ Dyspnée, toux, des nausées, douleurs abdominales et diarrhées▪ Myalgie et arthrite▪ Douleurs au point d'injection, mictions fréquentes, aménorrhée, perte de poids importante▪ Prurit	<ul style="list-style-type: none">▪ Grossesse▪ Dépression endogène grave▪ Insuffisance rénale sévère▪ Cytopénie sévère▪ Infection VIH avec déplétion lymphocytaire▪ Hépatite auto-immune▪ Thyroïdite auto-immune (surtout en cas d'hyperthyroïdie)▪ Cardiopathie sévère▪ Épilepsie mal contrôlée par le traitement▪ Transplantation rénale, cardiaque, hépatique

Annexe IV : Structure chimique de la ribavirine.



Annexe V : Effets indésirables de la Ribavirine et ses contre-indications.

Effets indésirables	Contre-indications la Ribavirine
<ul style="list-style-type: none">▪ Anémie▪ Anorexie▪ Insomnie▪ Dépression▪ Céphalée▪ Toux▪ Nausées▪ Douleurs abdominales	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients▪ Pathologie cardiaque sévère préexistante▪ Insuffisance rénale chronique▪ Anémie chronique hémolytique▪ Hémoglobinopathies▪ Goutte▪ Allaitement▪ Femme enceinte en raison de son pouvoir tératogène. Une contraception des deux partenaires est recommandée pendant le traitement et pendant 4 mois après son arrêt pour les patientes ou 7 mois pour les patients

Annexe VI : Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C (1).

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

Annexe VI : Agents disponibles ou en cours de développement dans le traitement de l'hépatite C (2).

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

Annexe VII : Effets secondaires les plus marqués pour les AAD utilisés en association.

Molécules	Effets indésirables
Télaprévir	<ul style="list-style-type: none">▪ Anémie▪ Thrombopénie▪ Hypokaliémie▪ Troubles digestifs▪ Eruptions cutanées eczémateuses
Siméprévir	<ul style="list-style-type: none">▪ Constipation▪ Eruption cutané▪ Bilirubinémie augmentée▪ Réaction de photosensibilité▪ PAL augmentée
Sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none">▪ Rhinopharyngite▪ Anémie▪ Insomnie▪ Dépression▪ Dyspnée▪ Toux▪ Nausées▪ Constipation▪ Gêne abdominale▪ Augmentation de la bilirubine▪ Alopécie▪ Prurit▪ Peau sèche▪ Arthralgie▪ Myalgies▪ Fatigue▪ Irritabilité▪ Fièvre et Asthénie...

Annexe VIII : Contre-indications absolues des AAD.

Antiviral à action directe	Contre –indications des AAD
Dactatasvir	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypersensibilité Daclatasvir▪ Enfant moins de 6 ans▪ Grossesse et Allaitement▪ Intolérance au galactose
Sofosbuvir (IN)	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypersensibilité Sofosbuvir▪ Grossesse et Allaitement▪ Enfant moins de 12 ans
Siméprévir	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypersensibilité Siméprévir▪ Intolérance au galactose▪ Déficit en lactose▪ Exposition aux UV▪ Syndrome de mal absorption de glucose▪ Grossesse et Allaitement
Dasabuvir (INN)	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypersensibilité Dasabuvir▪ Enfant moins de 18 ans▪ Insuffisance hépatique modérée et sévère▪ Absence de contraception féminine et masculine efficace Grossesse et Allaitement

Annexe IX : Contre-indications médicamenteuses et associations déconseillées des AADs.

AAD (monothérapie et associations)	Médicaments contre-indiqués (association CI)
Lédipasvir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodarone (CI) ▪ Inhibiteurs de la pompe à protons IPP (AD) ▪ Antihistaminiques H2 (AD)
Daclatasvir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 et transporteurs de gp-P : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, rifabutine , la dexaméthasone à usage systémique ▪ Millepertuis (hypericum perforatum) (CI) ▪ Rosuvastatine (CI)
Sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inducteurs de gp-P tel carbamazépine, rifampicine et millepertuis ▪ Agents anti-VIH ▪ Ciclosporine (AD)
Dasabuvir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethinyle Estradiol (CI) ▪ Inducteurs enzymatiques : Phénytoïne-Phénobarbital – Névirapine – Etavine (CI) ▪ Inhibiteurs du CYP2C8 : Gemfibrozil ▪ Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir (toujours associé : effets mutuels) ▪ Médicament : (CI) métabolisés par CP3A4, transportés par la protéine BCRP, transportés dans l'intestin par la gp-P